9-10
October
2022

9th INTERNATIONAL HIPPOCRATES CONGRESS ON MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

hippocrates congress

PROCEEDINGS
TAM METİN KİTABI

EDITORS-EDİTÖRLER

Prof. Dr. Robert C. SCHNEIDER
Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editors/ Editörler: Prof. Dr. Robert C. Schneider, Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

ISBN: 978-625-8190-26-7

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: October/Ekim 2022

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

BOARDS-KURULLAR

Düzenleme Kurulu Başkanı

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

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Hülya Çiçek, Gaziantep Üniversitesi, Türkiye

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

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

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Tomasz Niznikowski, Jôzef Pilsudski Üniversitesi, Polonya

Doç. Dr. Serkan Arslan, Dicle Üniversitesi, Türkiye

Bilim ve Hakem Kurulu

Prof. Dr. Ayşe Nilüfer Özaydın, Marmara Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Birnur Akkaya, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Üniversitesi, ABD

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

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzüncü Yil üniversitesi, Türkiye

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

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

Prof. Dr. Parvez I. Haris, Montfort Üniversitesi, Leicester, İngiltere

Prof. Dr. Recep Akkaya, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Aykut Eliçora, Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Başak Kızıltan Eliaçık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Beslen Göksoy, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Çiğdem Arabacı, Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Dilek Dülger, Karabük Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Elif Pınar Bakır, Dicle Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Engin Akgül. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Esra Ertürk Tekin Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Hüseyin Fatih Gül, Kafkas Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Işıl Çakır, Kayseri Halk Sağlığı Müdürlüğü, Türkiye

Doç. Dr. Mehmet Cihat Demir, Düzce Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Mehmet Emre Yurttutan, Ankara Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Mehmet Yardımcı, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

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

Doç. Dr. Murat Beyhan, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Mustafa Karademir, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Mustafa Suat Bolat, Medicana İnternational Samsun Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Neriman Mor, Kafkas Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Nur Balcı, İstanbul Medipol Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Özgür Albuz, Ankara Dr.Abudrrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Pakize Özçiftçi Yılmaz, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Sena Ardıclı, Bursa Uludağ Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Tomasz Niznikowski, Jôzef Pilsudski Üniversitesi, Polonya

Doç. Dr. Vahit Onur Gül, Ankara Özel Koru Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Yasemin Kurtoğlu, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Yüksel Dereli, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Zuhal Uçkun Şahinoğulları, Mersin Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi, Aslı Mete Yıldız, Pamukkale Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi, Aylin Türksever Tetiker, İstanbul Rumeli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Behçet Varışlı, Uluslararası Final Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Begüm Kocatürk,Hacettepe Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Bilsev Demir, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi, Deniz Turhan, Medipol Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi, Eren Öğüt, Bahçeşehir Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Eser Elemek, Gelişim Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Fatih Yücedağ, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi, Gökçen Sevilgen, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Gönül Şeyda Seydel, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Göksu Trakyalı, Karabük Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Gülbahar Erdinç, Karabük Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Hayriye Alp, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Hüsniye Aylin Hakyemez, Giresun Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Kader Zeybek Aydoğan, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, İsa Ardahanlı, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Leyla Güven, Atatürk Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi, Müjgan Gürler, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Mehmet Uysal, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Nur Kulaç, Maltepe Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Nebi Mustafa Gümüş, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Nizamettin Günbatar, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Numan Gökçe, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Özden Gökçek, Ege Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Pelin Özmen, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Reza Behdari, Health Industry Research Center, West Tehran Branch,İslamic Azad Üniversitesi, Tahran, Iran

Dr. Öğr. Üyesi, Sultan Mehtap Büyüker, İstanbul Üsküdar Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Sabiha Gökçen Zeybek, Yakın Doğu Üniversitesi, KKTC

Dr. Öğr. Üyesi, Selda Yüzer Alsaç, Yozgat Bozok Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Serpil Gonca, Mersin Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Sibel Kızıl, Kırıkkale Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Sinem Coşkun, Ankara Lokman Hekim Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Yeşim Eroğlu, Fırat Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi, Şükran Sevimli, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

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

İÇİNDEKİLER-CONTENTS

Pubmed'de Yer Alan Üroloji Alanındaki YouTube İçerikli Yayınların Değerlendirilmesi.....1

Incomplete Duplicated Ureter Detected After Cesarean Section, Case Report.....4

Evre III-IV Hemoroid Cerrahisi Sonrası Görülen Anal Stenozda Cerrahi Teknik Seçiminin Etkisi.....8

Nadir Medikolegal Bir Akut Batın Nedeni: Enteroenterik ve Enterokutanöz Fistüle Neden Olan Gossipiboma.....18

Covıd-19 Pandemisinin İlk Dalgasının Ektopik Gebeliklerin Hastaneye Başvuruları ve Tedavi Yönetimleri Üzerine Etkisi.....23

Appendix Vermiformis Diverticulum Detected During Laparoscopic Appendectomy.....30

Yoğun Bakımda Çalışan Doktor ve Yardımcı Personelin Tükenmişlik Düzeyinin Sosyodemografik Değişkenlerle İlişkisi.....33

Preeklampsi Süperpoze Covid-19 Enfeksiyonu Olan Gebede Doğum Sonrası Gelişen Karaciğer Hematomu Olgu Sunumu.....50

Femur Cisim Kırıklarında Kilitli İntramedüller Çivileme Sonrası Rotasyonel Sorunlar ve Klinik Yansımaları.....56

Minimal İnvaziv Unikondiler Diz Protezinde Ardışık İki Ayrı Öğrenme Periyodunun Sonuçlarının Karşılaştırılması.....70

Akraba Evliliği Olan Bir Ailenin Kadın Fertlerinde X'e Bağlı Retinoskizis: Nadir Bir Antite....74

Malign Over Tümörlerinde Metastatik Potansiyelin Biobelirteçler İle Araştırılması.....78

Radyolojik ve Klinik Bulgularıyla Adrenal Kistik Lenfanjiyoma.....85

The Effect of Open Reduction with Medial Adductor Approach on Development of the Upper End of the Femur in Developmental Dysplasia of Hip.....90

Rokuronyum İnfüzyonu ile Sağlanan Nöromüsküler Bloğun Sugammadeks ile Geri Döndürülmesinin Desfluran veya Propofol Anestezisinde Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi.....98

D Vitamini Eksikliği ile Kuru Göz Sendromu Arasındaki İlişki Üzerine Bir Çalışma.....106

Kolesistite Neden Olan İntragastrik Balonun Endoskopik Olarak Başarı ile Çıkarılması ve Akut Karın İçin Dolaylı Cerrahi Dışı Yaklaşım: Nadir Bir Olgu Sunumu.....111

Spinal Anestezi Altında İntraoperatif Atrial Fibrilasyon.....125

İzotretinoin Kulanımının Göz Yaşına Etkilerinin Araştırılması.....129

Cinsel İşlevlerin Kasık Fıtığı Ameliyat Kararındaki Yeri ve Fıtık Onarım Tekniklerinin Cinsel Fonksiyona Olan Etkileri: Prospektif Randomize Klinik Çalışma.....132

Talon Distalfix ve Klasik Proksimal Femoral Çivilerinin Biyomekanik Olarak Karşılaştırılması 140

Lokal Anesteziyle Küratif Meme Kanseri Cerrahisi: Olgu Sunumu.....149

Prostat Kanseri Tanısında 6,10,12 ve 16 Kor Prostat Biyopsi Şemalarının Etkinliği ve Alınması Gereken Optimal Kor Sayısının Araştırılması.....152

Tünel İçi Tendon – Kemik İyileşmesinde Trombositten Zengin Plazmanın Etkisi.....164

Perioperative Management in Terms of Hemothorax Caused by Posterior Correction Surgery for Spinal Deformity in Children.....172

Cerrahi Operasyon için Anestezi Uygulanacak Hastalarda, Hasta Yakınlarının Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....178

El Bölgesi Lipomlarının Tanımı ve Cerrahi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....196

Tümör Nekrozing Faktör Alfa(TNF-Alfa) Gen Polimorfizmi, Türk Toplumunda Prostat Kanseri İçin Bir Risk Faktörüdür.....199

Evaluation of Proximal Femoral Nail Results in Patients Over 65 Years of Age with Pertrochanteric Femoral Fracture.....217

Toksik Multinoduler Guatr Tanılı Hastada Tiroid Lipomu.....224

Jeneralize Epilepsi Tanılı Pediatrik Hastalarda Retinal Değişimlerin Değerlendirilmesi.....227

Covid-19 Pandemisinin Cerrahi Vakalara Etkisi.....234

Nazal Kortikosteroid Kullanımı Sonrası Gelişen Santral Seröz Korioretinopati.....243

Pediatrik Torakotomi Vakasında Erektor Spina Plan Bloğu Deneyimimiz.....248

Median Arcuat Ligament Sendromu: Bir Olgu Sunumu.....252

Dev Safra Kesesi Taşı.....257

Vezikoüreteral Reflüde E Vitamininin Böbrek Hasarını Koruyucu Etkisi: Deneysel Bir Çalışma 263

Evaluation Of The Relationship Between Pulmonary Artery Stiffness And Right Ventricular Function In Patients With Behçet's Disease Using Transthoracic Echocardiography.....268

Ground Glass Nodules Associated With COVID-19 Infection.....283

Pediatrik Kardiyak Mr Görüntüleme.....287

Böbrek Transplantasyon Poliklinik Verilerinde Son On Yıl, Tek Merkez Deneyimi.....300

Periton Diyalizi Modalitelerine Göre Uyku Kalitesi ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması.....307

COVID-19 Enfeksiyonunun Eşlik Ettiği Bir Akut Hepatit B Vakası.....311

Primer Enürezis Nokturnada, Deri Prick Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....315

COVID-19 ve Mods.....323

COVID-19'da Nadir Bir Komplikasyon 'Hıçkırık'.....327

Klinik ve Radyolojik Bulgularıyla Os Trigonum Sendromu.....332

Uykuda Solunum Bozuklukları.....337

Metastatik Kolorektal Kanserli Hatalarda Tedavi Seçenekleri (15 Yıl Önce Neredeydik?).....341

Bir Sağlık Kuruluşuna Ait Helikobakteri Pilori Seroprevelansı.....352

Karaciğer Patolojilerinde Elastografi Değerlerinin Nicelleştirilmesinde Shear Wave Ultrasonografinin Değeri.....355

Yenidoğan Yoğun Bakıma Yatan Bebeklerin Taburculuk Sonrasındaki 1 Yılda Yeniden Hastaneye Yatış Nedenlerinin Araştırılması.....365

COVID-19 Pandemi Döneminde Romatizmal Hastalığı Olan Hastaların Algılanan Stres Düzeyi ve Sağlık Anksiyetesiyle İlaç Tedavisine Uyumunun Değerlendirilmesi.....374

Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Hastalığı Olan Nadir Bir Vaka.....378

Egzofitik Nodüllerde Tiroid Oto-Antikorlarının Malignite Üzerine Olan Etkileri.....383

Alerji Polikliniğinde Saptanan Hidatik Kist Olguları.....388

Magnetic Resonance Imaging of the Synovial and Ligamentous Portion of the Sacroiliac Joint in Patients With Axial Spa - Ultrasound Fusion-Guided Corticosteroid Injection: Preliminary Results.....391

5 Yaş Altı Astımlı Çocuklarda Tüketilen Besinler ve Kontrollü ve Kontrolsüz Astımda Beslenmenin Değerlendirilmesi.....397

Primer Baş Ağrılı Hastalarda Büyük Oksipital Sinir Blokaj Uygulaması ve Erken Dönem Sonuçları.....402

Wheat-dependent Exercise-induced Anaphylaxis: A case.....410

Psoriazisli Olgularda Asitretin Tedavisinin Etkinliğinin Klinik Değerlendirilmesi.....413

Beyin Ölümünün Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi.....420

Sağlıklı Hayat Merkezine Beslenme Danışmanlığı Almak İçin Başvuran Yetişkin Bireylerde Depresyon Durumu ve Obezite İle İlişkisi.....426

Farklı Klinik Fenotipler ile Başvuran İki *ZAP70* Olgusu.....435

Management of Urological Interventions in Patients With Hemophilia.....441

Plevral Efüzyonlu Hastalarda Transtorasik Ultrasonografinin Light Kriterleri İle Uyumluluğu 448

Biyoelektrik İmpedans Analiz Yöntemi ile Kadın ve Erkek Genç Erişkinlerde İç Yağlanma ve Yağ Yüzdesi Dağılımının Belirlenmesi.....458

Genç Hastalarda COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Görülen Tromboembolik Olaylar.....466

Causes of Hyponatremia in Hospitalized Patients in a Tertiary Hospital.....471

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Caused by Empagliflozin: A Case Report.....475

Erişkin Yaşta Tanı Alan TNFRSF13B/TACI Mutasyonu ve Klinik Özellikleri.....479

Günlük Pratikte Çoklu Alerjisi Olan Hastanın Yönetiminde Komponente Dayalı Alerji Testlerinin Kullanımı.....484

Bone Mineral Density In Premenopausal Patients With Prolactınoma Receiving Dopamine Agonist Therapy.....487

***Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direnci Tanısında Kullanılan Bazı Fenotipik Yöntemlerin Karşılaştırılması.....499**

Changes in The Skeletal Structures and Electromyographic Activity After Functional Therapy 507

Is the Plant-Based Diet Bad for the Teeth' Reviewing the Effect of the Plant-Based Diet On the Oral Health of Children.....517

Mandibular Anterior Dişlerin Kök Kanal Morfolojisinin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kullanılarak Değerlendirilmesi.....522

Damakta Şüphe Uyandıran Bir Periferal Dev Hücreli Granülom Vakası.....531

MR Görüntüleri Kullanılarak Patellanın Antropometrik Özelliklerinin Cinsiyet Tahmini Bakımından Değerlendirilmesi.....536

COVID-19 Aşılı Olan ve Olmayan Bireylerin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....543

Melamine.....551

Ortognatik Cerrahi Tedavisi Hakkında Youtube™'da Yayınlanmış Videoların İncelenmesi...555

Amelogenezis İmperfektalı Çocuk Hastanın Genç Daimi Alt Molar Dişlerinin Paslanmaz Çelik Kuron İle Tedavisi: Olgu Raporu.....566

Enfekte Pulpalı Açık Apeksli Küçük Azı Dişinin Rejeneratif Endodontik Tedavisi: Olgu Sunumu.....570

Flor İçerikli Kavite Dezenfektanı ile Self Etch Adeziv Sistemlerin Birlikte Kullanımının Mikrosızıntı Üzerine Etkisi.....574

A Case of Encephalomalacia in Cockatiel *(Nymphicus hollandicus*).....582

Anterior Dişlerdeki Mine Hipoplazilerinin Direkt Kompozit Restorasyonla Estetik Rehabilitasyonu.....588

Kronik Hepatit C Hastalarında Dolaşımdaki CXCL11 ve CXCL12 Kemokinleri ile Karaciğer Fibroz Evresi Arasındaki Olası İlişki.....594

Üçüncü Molar Dişlerin Gömülülük Paternin ve Lokalizasyonunun Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İle İncelenmesi.....600

Temporomandibular Eklem Ankilozu: İki Vaka Sunumu.....608

Oral Skuamoz Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu.....619

Evaluation Of Effects Of Melatonin On Temporomandibular Joint Disorders (TMDs) And Myofacial Pain.....626

Gebelik ve Temporomandibular Bozukluklar: Güncel Literatür Değerlendirilmesi.....640

Hareketli Protez Temizleme Yöntemleri (Literatür Taraması).....645

Temmuz 2022'de Bolu İline Bağlı Bir Köyde Meydana Gelen Kanlı İshal Salgınının Değerlendirilmesi.....652

Direkt Kompozit Restorasyonlar ile Estetik Gülüşün Sağlanması: 2 Olgu Sunumu.....658

Komplike Kron-Kök Kırığı Bulunan Anterior Dişin Tedavisi: Bir Olgu Sunumu.....666

Metotreksat İle Oluşturulmuş Karaciğer Hasarına Karşı Pirolidin Ditiyokarbamatın Koruyucu Etkisinin İncelenmesi.....671

İmplant Biyosensörler.....684

Molar-İnsizor Hipomineralizasyonu Olan Bir Hastanın Protetik Rehabilitasyonu.....691

Klozapine Bağlı Negatif Miyoklonus: Vaka Sunumu.....699

Kronik Hastalığın Çocuklar ile Aileleri Üzerindeki Etkisi ve Korunma Yöntemleri.....702

Median Arcuate Ligament Syndrome: A Case Report.....712

Trombositten Zengin Plazma.....716

Presentation ID / Sunum No= 4

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2000-7790

Pubmed'de Yer Alan Üroloji Alanındaki YouTube İçerikli Yayınların Değerlendirilmesi

Dr.Tahsin Batuhan Aydoğan

Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Amaç

Son yıllarda sağlık konusunda sosyal medya ve internet araştırması hem hekimler hem hastalar açısından günlük hayatın vazgeçilmezi olmuştur. Görsel içerik açısından YouTube video içerikleri de ön planda yer almakla beraber literatürde giderek artan yayın sayıları dikkat çekmektedir. Ürolojide hangi konularda YouTube içeriklerinin faydalı ve anlamlı olduğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Pubmed'de ''Urology YouTube'' anahtar kelimeleri ile 11.05.2022 tarihinde literatür taraması yapılmıştır. Yayınlar konu içeriği, yayınlarda ele alınan YouTube video sayıları, ülke, dergi indeksi ve sonuçlarına göre kaydedildi. Editöre mektup ve YouTube dışındaki internet verileri (Google Trends, Twitter ve Facebook vb) ile yürütülmüş 55 çalışma dışlandı.

Bulgular

11.05.2022 tarihinde yapılan Pubmed taramasında toplam 101 çalışma başlığı görülmektedir. Toplam 56 çalışma değerlendirildi. Yıllara göre dağılımlara bakıldığında ilk çalışma 2010 yılında yapılmış olup yıllık yayın sayısı giderek artmakla beraber 2022 yılında şuan itibariyle 15 çalışma yayınlanmıştır. Dergilerin indeksleri değerlendirildiğinde 53 yayın SCi-E (Science Citation Index Expanded) dergilerde yer alırken 3 yayın ESCi (Emerging Sources Citation Index) dergide yer almaktadır. Çalışmaların yayınlandığı ülkeler değerlendirildiğinde en başta Türkiye (n=19) ve Amerika Birleşik Devletleri (n=15) arkasından sırasıyla İtalya (n=6), İsviçre (n=4) ve diğer ülkeler gelmektedir. Yayın içeriklerindeki YouTube video sayıları en düşük 5 en yüksek 600 olup ortalama yayınlardaki video sayısı 112.21 saptanmıştır. Yayın sonuçlarında YouTube içeriklerinin faydalı, ortalama düzeyde ve faydasız sonuçlandırıldığı yayın sayıları sırasıyla 8, 12 ve 36 olarak saptandı. Pelvik taban egzersizi, temiz aralıklı kateterizasyon kullanımı, testis muayenesi, cinsel sağlık içeriklerinin faydalı çalışma konuları olduğu görülürken cerrahi teknikler, taş ve kanser ve birçok

ürolojik hastalıkların tedavileri hakkındaki YouTube içerik çalışmalarının faydasız sonuçları sunduğu görülmüştür. Çalışmalara ait sayısal veriler ve dağılım Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç

Yayınların çoğunlu SCi-E dergilerde yayınlanmış olmakla birlikte genel olarak yayın sonuçlarının faydalı içeriklerden uzak olduğu görülmektedir. Yayın sayısının en sık ülkemizden yapıldığı göz önüne alınırsa benzer çalışmalardan literatüre katkı yapabilecek belirli konulardaki içeriklerin daha özenli seçilmesi doğru olabilir.

Tablo 1: Üroloji içerikli YouTube video yayınlarının özellikleri

Özellikler	**Yayın sayısı (n)**
Yayın yılı	
2010	1
2011	1
2015	1
2016	2
2019	3
2020	11
2021	22
2022	15
Ülkeler	
ABD	15
Çin	2
Danimarka	1
Hindistan	2
İngiltere	1
İrlanda	1
İspanya	1
İsviçre	4
İtalya	6
Japonya	1
Kanada	1
Pakistan	1
Tunus	1

Türkiye	19
Dergi indeksleri	
SCi-E	53
ESCi	3
Konu içerikleri	
Androloji & cinsel sağlık	12
Benign prostat hiperplazisi	4
Çocuk ürolojisi	8
Fonksiyonel ve kadın ürolojisi	8
Onkoloji	10
Taş hastalıkları	4
Diğer (kateter kullanımı, testis muayenesi vb)	10
YouTube içeriklerine göre yayın sonuçları	
Faydalı	8
Ortalama	12
Faydasız	36

Presentation ID / Sunum No= 8

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0867-6972

Incomplete Duplicated Ureter Detected After Cesarean Section, Case Report

Dr. Sabri Kurtay[1], Dr. Veysel Bayburtluoğlu[2], Dr. Demirhan Örsan Demir[3]

[1] *Ankara Hospital of Education and Research, Clinic of Gynecology and Obstetrics*
[2] *Ankara Hospital of Education and Research, Clinic of Urology*
[3] *Karabuk University School of Medicine, Department of Urology*

Abstract

Iatrogenic injury during cesarean section of ureteral duplication, which is rare, has not been reported in the literature. In this case, ureteral injury was considered due to left flank pain on the 1st day after emergency cesarean section. In ureterorenoscopy, a double J (DJ) stent was applied to the left ureter. Computed tomography was performed because the flank pain persisted and fever was high. CT revealed incomplete ureteral duplication and DJ stent draining the lower pole of the kidney. Upper pole nephrostomy was performed because hydronephrosis was present. Antegrade nephrostography showed no contrast passage to the bladder. Diagnostic ureterorenoscopy and ureter reconstruction were planned to be performed after 3 months of follow-up. Antegrade nephrostography performed at the end of this period showed a passage and antegrade DJ stent was applied. Both DJ stents were removed with recovery after 2 months. Early diagnosis of iatrogenic urinary system injury greatly affects the success of treatment. However, it is important to consider congenital variations as well.

Keywords; Ureteral injury, cesarean section

Introduction

Iatrogenic ureteral injury is an uncommon complication and most of it occurs in gynecological operations.[1] Acquired conditions that disrupt the ureteral anatomy such as endometriosis, large pelvic mass, pelvic inflammatory disease, and congenital abnormalities such as ureteral duplication are among the risk factors for the injury. [2] Intraoperative and early postoperative diagnosis of iatrogenic pelvic organ injuries enables appropriate management of complications and reduction of morbidity. Complications due to a duplicated ureter have been rarely reported in hysterectomies. In this report, a case of incomplete ureteral duplication complicated during cesarean section is presented.

Case

An emergency cesarean delivery was performed in a 32-year-old patient due to fetal distress. Left uterine artery ligation was performed due to massive intraoperative bleeding. During ligation, the

left ureter was observed retroperitoneally, intact along its trace. Peristalsis and preservation of the left ureter were observed. Left costovertebral angle tenderness appeared on the first postoperative day. Grade 1 hydronephrosis was observed in the left renal collecting system on ultrasonography. Since the creatinine value was 1.5 mg/dl, contrast computed tomography (CT) could not be performed and it was decided to perform retrograde pyelography (RGP). Diagnostic ureterorenoscopy (URS) was performed because there was no opaque passage to the proximal in RGP. A guide wire was applied from the left ureteral orifice to the kidney. A narrow segment thought to be iatrogenic was seen at the lower end of the ureter. The ureter was observed by passing proximally from here and going up to the kidney. No other pathology was detected in the ureter. Then, a 6 f DJ stent was placed in the left ureter. Since the patient's flank pain continued and she had fever, ultrasonography (USG) was performed at the 3rd postoperative day. The collection extending to the pelvis was observed on USG. Contrast-enhanced computed tomography (CT) was performed to the patient whose creatinine level had returned to normal level. On CT, incomplete ureter duplication in the left kidney, DJ stent in the lower pole, grade 2 dilatation in the upper pole was observed, and a nephrostomy was inserted to the upper pole. In the antegrade nephrostography performed afterwards, it was seen that there was no passage from the ureter draining the upper pole to the bladder, and the ureter draining the lower pole was continuous with the DJ stent to the bladder. (Image 1, 2). The patient was discharged with DJ stent and nephrostomy. At the re-evaluation 3 months later, it was decided to perform diagnostic URS and ureteric reconstruction. Antegrade nephrostography was repeated in the operation and this time it was seen that there was a passage to the bladder. Since the guide wire could not be sent to the kidney from the ureter draining the upper pole retrogradely, the guide wire was sent to the bladder through the nephrostomy catheter antegradely and a 4.7 f DJ stent was placed antegradely into the ureter draining the upper pole. (Image 3). After 2 months both DJ stents were removed. In the renal scintigraphy with diuretic taken as a control, the functions of both kidneys were observed to be normal, no finding suggestive of obstruction was found.

Image 1: Double J stent is seen in the ureter draining the lower pole. No contrast transfer from the upper pole to the bladder.

Image 2: Double J stent is seen in the ureter draining the lower pole. No contrast transfer from the upper pole to the bladder. Lateral view.

Image 3: Two separate stent passages are seen from the lower and upper poles to the bladder.

Discussion

Genitourinary tract malformations constitute the most common group among congenital anomalies and occur with a frequency of 10% in the population. However, some of these anomalies are not of clinical significance. [3] It is important to know the risk factors for ureteral injury in gynecological-obstetric surgery. The basic principle in iatrogenic ureteral injury is based on early recognition of existing damage. Recommendations for this have been published. [4] Üstünsöz et al. reported the diagnosis and treatment of 24 ureteral injuries in 22 patients that occurred during cesarean section. [5] Injuries due to congenital anomalies have been reported as case reports. Dalzell et al. reported a case of a congenital duplicated ureter injured during laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. In this case, ureteral damage was detected 6 weeks after the operation and was repaired by ureteroneocystostomy. [6] In another case of vaginal hysterectomy, a duplicate ureter was detected and the transected ureter was recognized intraoperatively and treated with an intraureteric catheter. [7]

However, this case, which we detected after cesarean section and accompanied by congenital anomaly, was unique and rare. Known types of iatrogenic ureteral injury include; crush due to improper clamping, ligation with suture, transection (partial or complete), annulation due to secondary obstruction, ischemia (due to dissection or electrocoagulation). [8] In this case, although complete monitoring of the ureter during the operation reduced the possibility of injury, the left flank pain that occurred in the postoperative period necessitated further examination and enabled the diagnosis of the incomplete duplicated ureter on the left. In this case of a duplicate ureter, a DJ stent was placed in the ureter draining the lower pole, and then reconstruction was planned for the ureter draining the upper pole. However, the passage from the ureter draining the upper pole, which is thought to be damaged, to the bladder in antegrade nephrostography 3 months later indicates that spontaneous recanalization has developed during this period. Thus, it is thought that the duplicated ureter was sutured during the cesarean section and the suture was absorbed during the recovery period. In this case, emergency cesarean section and massive bleeding pose a risk for the injury. All causes that may pose a risk for iatrogenic ureteral injury during cesarean section should be considered, and when injury is suspected, treatment should be planned by following appropriate algorithms.

References

1. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. Ther Adv Urol. 2014 Jun;6(3):115-24. doi: 10.1177/1756287214526767. PMID: 24883109; PMCID: PMC4003841.

2. Chan JK, Morrow J, Manetta A. Prevention of ureteral injuries in gynecologic surgery. Am J Obstet Gynecol. 2003 May;188(5):1273-7. doi: 10.1067/mob.2003.269. PMID: 12748497.

3. Cheng, L., MacLennan, G. T., & Bostwick, D. G. (2019). Urologic surgical pathology E-book. Elsevier Health Sciences.Comperat E, Bonsib SM, Cheng L. Renal Pelvis and Ureter. 2020:164-178.e4.

4. Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, Serafetinidis E, Djakovic N; European Association of Urology. EAU guidelines on iatrogenic trauma. Eur Urol. 2012 Oct;62(4):628-39. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.058. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22717550.

5. Ustunsoz B, Ugurel S, Duru NK, Ozgok Y, Ustunsoz A. Percutaneous management of ureteral injuries that are diagnosed late after cesarean section. Korean J Radiol. 2008 Jul-Aug;9(4):348-53. doi: 10.3348/kjr.2008.9.4.348. PMID: 18682673; PMCID: PMC2627270.

6. Dalzell AP, Robinson RG, Crooke KM. Duplex ureter damaged during laparoscopic hysterectomy. Pelviperineology. 2010;29:88.

7. Davis AA. Transection of Duplex Ureter During Vaginal Hysterectomy. Cureus. 2020 Jan 8;12(1):e6597. doi: 10.7759/cureus.6597. PMID: 32064179; PMCID: PMC7003719.

8. Ibeanu OA, Chesson RR, Echols KT, Nieves M, Busangu F, Nolan TE. Urinary tract injury during hysterectomy based on universal cystoscopy. Obstet Gynecol. 2009 Jan;113(1):6-10. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818f6219. PMID: 19104353.

Presentation ID / Sunum No= 11

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6787-8588

Evre III-IV Hemoroid Cerrahisi Sonrası Görülen Anal Stenozda Cerrahi Teknik Seçiminin Etkisi

Asst. Prof. Dr. Engin Baştürk[1]
[1]*Tuzla Mercan Hastanesi*

Özet

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, hangi ameliyat tipinin hemoroidektomi sonrası anal stenoza neden olabileceğinin değerlendirmektir. Anal stenoz, anorektal cerrahinin nadir fakat ciddi komplikasyonudur. En sık hemoroidektomi sonrası görülür. Darlık, vakaların% 5-10'unda, özellikle anal kanalın geniş anoderm ve rektal mukozanın eksize edildiği amputatif hemoroidektomilerden sonra görülebilir ancak diğer anorektal cerrahi işlemlerden sonrada ortaya çıkabilir. MATERYAL-METOD: Çalışmamıza sadece kliniğimizde nonoperatif medikal tedavilerle iyileşmeyen grade III-IV hemoridal hastalıkları olan hastalar değil, 2018-2021 yılları arasında İstanbul ve Kocaeli'ndeki çeşitli hastanelerde grade III-IV hemoroid nedeni ile ameliyat edilen toplam 126 hasta eklendi. Hastaların 98'ine(%77,7) Milligan Morgan tekniği, 10'una(%7,9) Ferguson ve 18'ine(%14,3) Stapler Hemoroidopeksi(SRM) uygulandı. Diğer hastanelerden gelen hastaların hemoroid derecelerine hastaların tıbbi kayıtlarına göre karar verildi. BULGULAR: Çalışma 2018-2021 yıllarında %46'sı(n=58) kadın, %54'ü(n=68) erkek olmak üzere toplam 126 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 23-71 arasında olup, yaş ortalaması 46.01±9.87 idi. Erkek/Kadın oranı 1,13/1 idi. Hastaların 82'sinde(%65) grade III hemoroidal hastalık, 44'ünde(%35) grade IV hemoroidal hastalık vardı. Milligan Morgan grubundan sonra 13(%13,2), Ferguson grubunda 3(%30) ve Stapler Hemoroidopeksi grubunda 2(%11,1) hastada stenoz saptandı. Milligan Morgan grubunda hastaların 5'inde (%38,4), Ferguson grubunda 3'ünde(%66) ve SRM grubunda 2'sinde(%100) ortalama 350 gün takipte ameliyat edilmesi gerekti. Anal stenoz erkeklerde 14(%77,8), kadınlarda 4(%22,2) olarak görüldü. Anal stenoz insidansı erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.029$; $p<0.05$). Çalışmamızda anal stenoz varlığına göre olguların yaşları ve uygulanan cerrahi teknikler istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Anal stenoz insidansı hemoroid evre 4 hastalarında evre 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.002$; $p<0.01$). SONUÇ: Bizim çalışmamızda Milligan Morgan%13,2, Ferguson%30 ve SRM grubunda%11,1 olarak bulundu. Çalışmamızda erkek cinsiyet ve evre IV hemoroid ameliyatının anal stenoz riskini artırdığını bulduk. Ancak cerrahi teknikler arasında anlamlı bir fark görülmedi. Milligan Morgan uygulanan hastalarda stenotik komplikasyonların literatürden yüksek olduğunu gösterdi. Bu durum prospektif olarak daha büyük gruplarda çalışmaları gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemoroidektomi, Anal Stenoz, Satpler Hemoroidopeksi, Miiligan Morgan Hemoroidektomi, Ferguson Hemoroidektomi

The Effect of Surgical Technique Choice in Anal Stenosis After Stage Iıı-Iv Hemorrhoid Surgery

Abstract

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate which type of surgery may cause anal stenosis after hemorrhoidectomy. Anal stenosis is a rare but serious complication of anorectal surgery. It is most commonly seen after hemorrhoidectomy. Stenosis can occur in 5-10% of cases, especially after amputative hemorrhoidectomies, in which the anal canal is excised from the large anoderm and rectal mucosa, but it can also occur after other anorectal surgical procedures. MATERIAL-METHOD: Not only patients with grade III-IV hemorrhoidal diseases that did not improve with nonoperative medical treatments in our clinic, but also a total of 126 patients who underwent surgery for grade III-IV hemorrhoids in various hospitals in Istanbul and Kocaeli between 2018-2021 were added to our study. Milligan Morgan technique was applied to 98 patients (77.7%), Ferguson was applied to 10 (7.9%) and Stapler Hemorrhoidopexy (SRM) was applied to 18 (14.3%) patients. The hemorrhoid grades of patients from other hospitals were decided based on the patients' medical records. RESULTS: The study was conducted with a total of 126 patients in 2018-2021, 46% (n=58) female and 54% (n=68) male. The mean age of the patients was between 23-71 years and the mean age was 46.01±9.87. Of the patients, 82 (65%) had grade III hemorrhoidal disease and 44 (35%) had grade IV hemorrhoidal disease. Stenosis was detected in 13 (13.2%) patients after Milligan Morgan group, 3 (30%) patients in Ferguson group and 2 (11.1%) patients in Stapler Hemorrhoidopexy group. Milligan Morgan required surgery in 5 patients (38.4%), 3 (66%) in the Ferguson group and 2 (100%) in the SRM group for an average of 350 days of follow-up. Anal stenosis was seen as 14% in men (77.8%) and 4 (22.2%) in women. The incidence of anal stenosis was statistically significantly higher in men than in women ($p=0.029$; $p<0.05$). In our study, the ages of the patients and the surgical techniques applied did not show a statistically significant difference according to the presence of anal stenosis ($p>0.05$). The incidence of anal stenosis was statistically significantly higher in hemorrhoids stage 4 patients than in stage 3 ($p=0.002$; $p<0.01$). CONCLUSION: In our study, Milligan Morgan was 13.2%, Ferguson was 30% and SRM group was 11.1%. In our study, we found that male sex and stage IV hemorrhoid surgery increased the risk of anal stenosis. However, there was no significant difference between surgical techniques. Milligan Morgan showed that stenotic complications were higher than the literature. This situation requires prospective studies in larger groups.

Keywords: Hemorrhoidectomy, Anal Stenosis, Satpler Hemorrhoidopexy, Miliigan Morgan Hemorrhoidectomy, Ferguson Hemorrhoidectomy

Introduction

The aim in this trial is to assess the type of surgery can cause post-hemorrhoidectomy anal stenosis.

Anal stenosis is a rare but serious complication of anorectal surgery, most commonly seen after hemorrhoidectomy. Stenosis can complicate a radical amputative hemorrhoidectomy in 5%-10% of cases (1,2,3,4,5,6) particularly those in which large areas of anoderm and hemorrhoidal rectal mucosa from the lining of the anal canal is denuded, but can also occur after other anorectal surgical procedures.(7)

Material and methods

The study was conducted in our clinic between 2018-2021 with a total of 126 cases, 46% (n=58) female and 54% (n=68) male. The ages of the cases ranged from 23 to 71, and the mean age was determined as 46.01±9.87 We added totally 126 patients to our trial not only patients with grade III-IV hemoridal diseases which were not healed with nonoperative medical treatments in our clinic but also

patients who admitted, or referred to our clinic with grade III-IV hemorroids operated in several hospitals in İstanbul and Kocaeli between 2018 and 2021 retrospectively.

98 (77,7%) of the patients were done Milligan Morgan technique, 10 (7.9%) of the patients were Ferguson technique and 18(14,3%) of the patients were Stapled Hemoroidopexy (Stapled rectal mucosectomy) . We added the stapled hemorrodidopexy which is not an excisional method, because of stenotic complications of these method. We decided the grade of hemorrhoids of the patients who came from the other haspitals according to the medical record of the patients.

We choosed the patients operated with grade III-IV hemorrhoids who had anal stenosis after surgery at any level (8) from mild, moderate and severe stenosis of anal canal after hemorrhoidectomies. We took into consideration Milsom and Mazier classification about anal stenosis. Anatomic anal stenosis may be classified on the grounds of stricture severity, its structure and the level of involvement in the anal canal. On the basis of severity, Milsom and Mazier (8) distinguished as :

Mild stenosis: Tight anal canal can be examinated by a well-lubricated index finger or a medium Hill-Ferguson retractor)

Moderate: Forceful dilatation is required to insert either the index finger or a medium Hill-Ferguson retractor.

Severe anal stenosis: Neither the little finger nor a small Hill-Ferguson retractor can be inserted unless a forceful dilatation is employed.

Furthermore, stenosis may be diaphragmatic (after inflammatory bowel disease, characterized by a thin strip of constrictor tissue), ring-like or anular (after surgical or traumatic lesions, of length less than 2 cm), and tubular (length more than 2 cm).

On the basis of the anal canal levels, stenosis may also be distinguished as low stenosis (distal anal canal at least 0.5 cm below the dentate line, 65% of patients), middle (0.5 cm proximal to 0.5 cm distal to the dentate line, 18.5%), high (proximal to 0.5 cm above the dentate line, 8.5%), and diffuse (all anal canal, 6.5% of cases)(8).

Anal stenosis may be classified by the severity of the stricture as well as the level of involvement of the anal canal (Table 1)(8). The management of anal stenosis is determined by the degree of symptoms rather than the degree of stenosis, and an asymptomatic patient does not necessarily require intervention, given that a malignant cause of the stenosis has been excluded.

Table 1: **Classification of anal strictures**

Severity of stricture	
Mild	Tight anal canal can be examined by a well-lubricated index finger or a medium Hill–Ferguson retractor
Moderate	Forceful dilation is required to insert the index finger or a medium Hill–Ferguson retractor
Severe	Neither the little finger nor the small Hill–Ferguson retractor can be inserted without forceful dilation
Level of stricture	
Low	At least 0.5 cm below the dentate line
Middle	0.5 cm proximal or distal to the dentate line
High	More than 0.5 cm proximal to the dentate line

Results:

The study was conducted in our clinic between 2018-2021 with a total of 126 cases, 46% (n=58) female and 54% (n=68) male. The ages of the cases ranged from 23 to 71, and the mean age was determined as 46.01±9.87**.** Male /Female ratio was 1,13 /1. 82 (65%) of the patients had grade III hemorrhoidal diseases and 44 (35%) of the patients had grade IV hemorrhoidal diseases.

.**Table 2: Distribution of Descriptive Features**

		n (%)
Gender	**Female**	58 (46,0)
	Male	68 (54,0)
Age	*Ort±Ss*	46,01±9,87
	Median (Min-Maks)	46,5 (23-71)
Grade of Hemorrhoids	**Grade 3**	82 (65,1)
	Grade 4	44 (34,9)
Surgical technique	**Milligan morgan**	98 (77,8)
	Ferguson	10 (7,9)
	SH	18 (14,3)
Anal stenosis	**No**	108 (85,7)
	Yes	18 (14,3)
Needs surgery (n=18)	**No**	8 (44.4)
	Yes	10 (55.6)

While 65.1% (n=82) of the participants in the study had hemorrhoids at stage 3, 34.9% (n=44) were stage 4.

When the surgical techniques were examined, Milligan Morgan was applied to 77.8% (n=98), Ferguson was applied to 7.9% (n=10), and SH technique was applied to 14.3% (n=18) of the participants

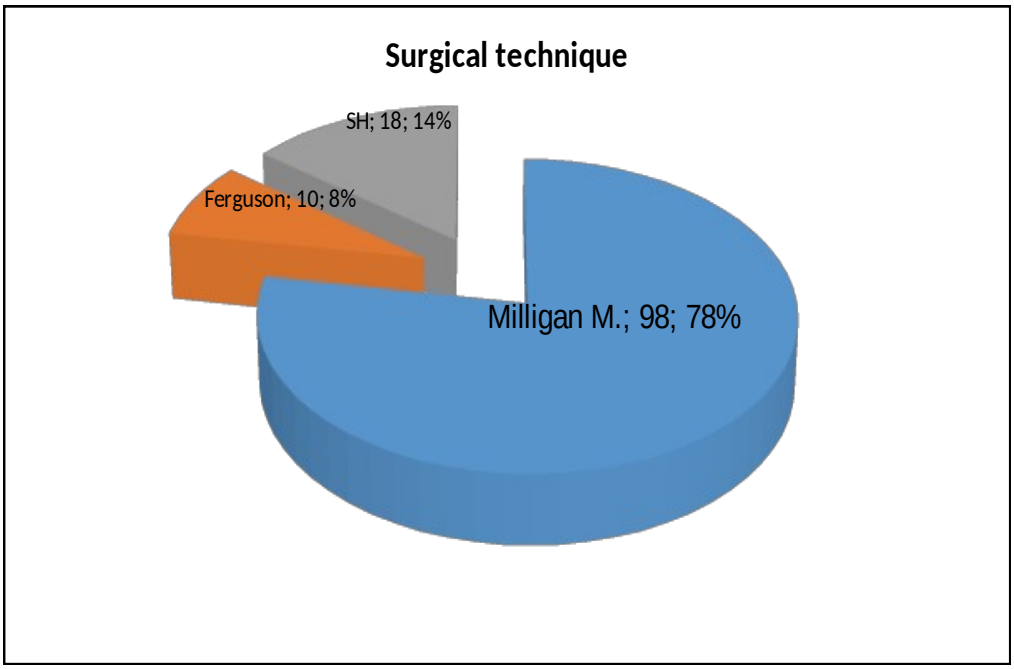


Figure 1: Distribution of types of surgery

Anal stenosis is seen in 14.3% (n=18) of cases. Anal stenosis requiring surgery is seen in 55.6% (n=10) of those with anal stenosis.

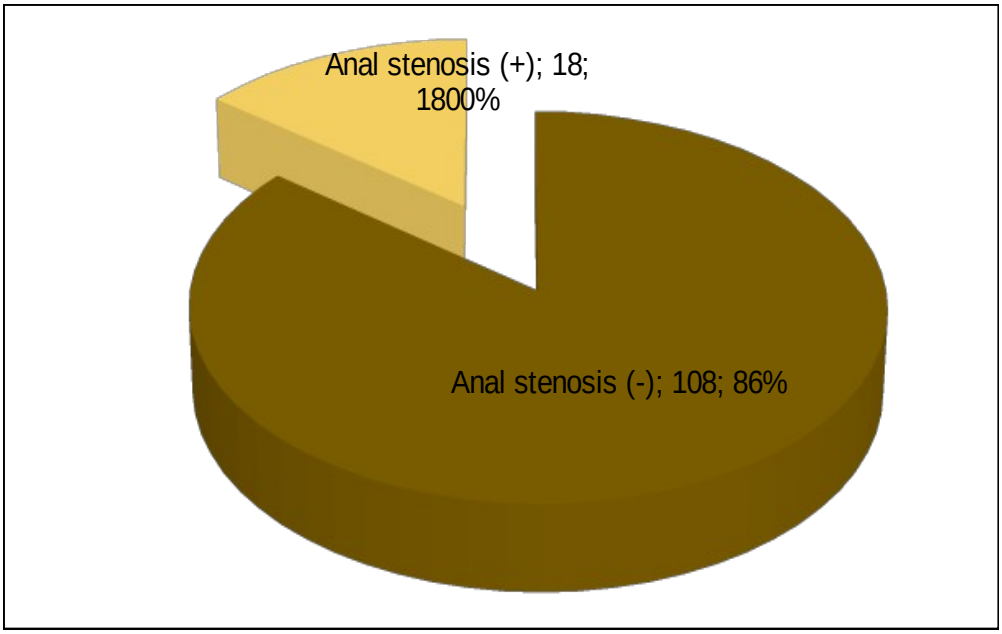


Figure 2: Distribution of the presence of anal stenosis

Table 3 : Comparisons According to the Presence of Anal Stenosis

		Anal Stenosis		
		No	**Yes**	***p***
Gender	**Female**	54 (93,1)	4 (6,9)	***[a]0,029****
	Male	54 (79,4)	14 (20,6)	
Age	*Ort±Ss*	45,42±9,70	49,56±10,40	***[c]0,100***
	Median (Min-Maks)	46 (23-71)	53 (28-65)	
Grade of Hemorrhoids	**Grade 3**	76 (92,7)	6 (7,3)	***[a]0,002*****
	Grade 4	32 (72,7)	12 (27,3)	
Surgical technique	**Milligan morgan**	85 (86,7)	13 (13,3)	***[b]0,295***
	Ferguson	7 (70)	3 (30)	
	SH	16 (88,9)	2 (11,1)	

[a]Pearson Chi-Square Test

[b]Fisher Freeman Halton Test

[c]Student t Test

**p<0,05* ***p<0,01*

The incidence of anal stenosis in men was statistically significantly higher than in women (p=0.029; p<0.05).

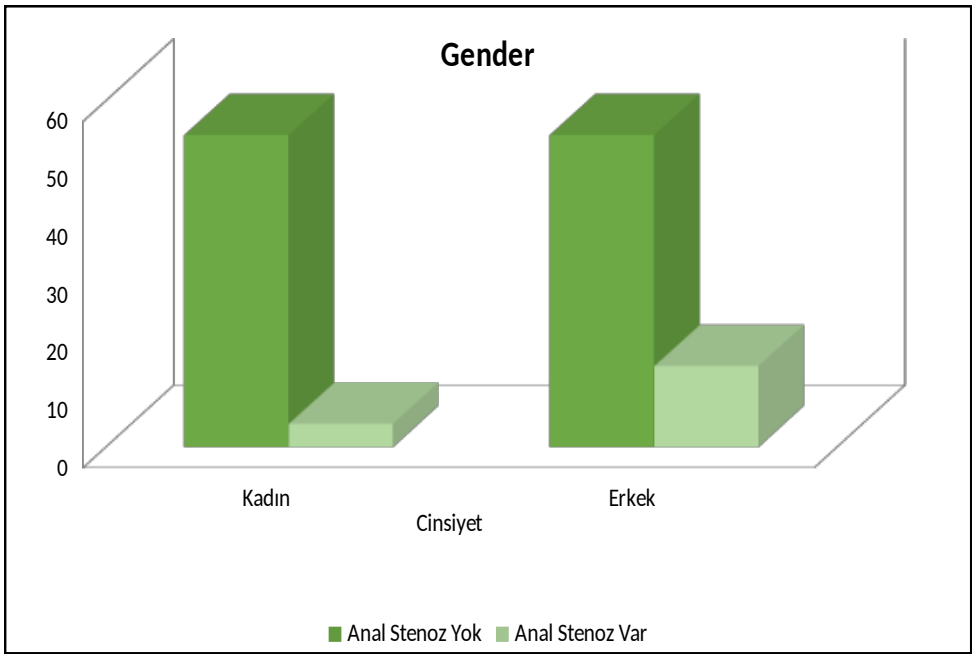


Figure 3: Distribution of the presence of anal stenosis by sex

The incidence of anal stenosis was statistically significantly higher in hemorrhoids stage 4 patients than in stage 3 (p=0.002; p<0.01).

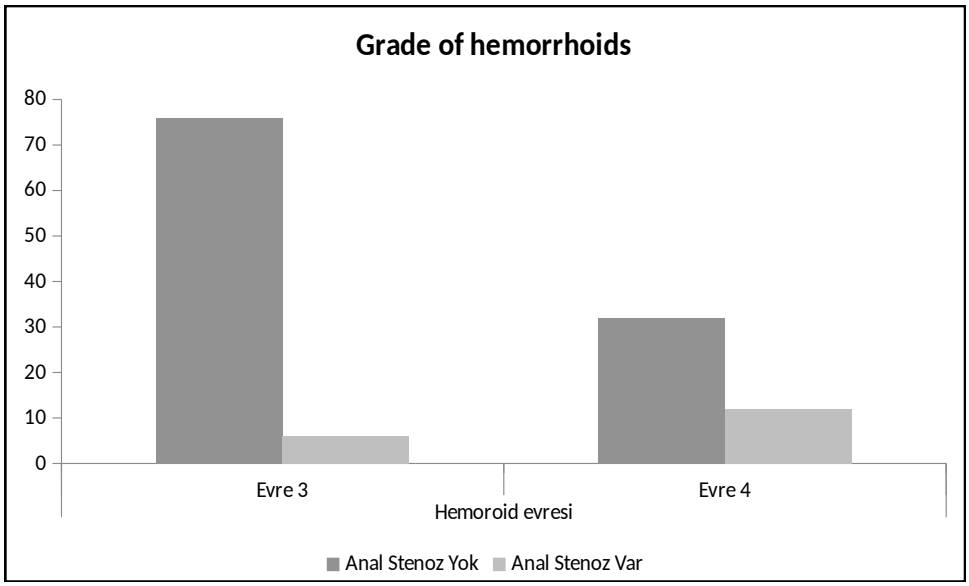


Figure 4: Distribution of the presence of anal stenosis according to the stage of hemorrhoids

13 (13,2%) patients had stenosis after Milligan Morgan group, 3 (30%) patients in Ferguson and 2 (11.1%) patients in Stapled Hemoroidopexy group. 5(38,4%) of the patients were need to surgery in Milligan Morgan group, 3 (66%) of the patients in Ferguson Group and 2 (100%) of the patients in stapled hemorrhoidopexy group with a mean follow-up of 350 days. Anal stenosis was seen 14 (77,8%) in male group and 4 (22,2%) in female group. The incidence of anal stenosis in men was statistically significantly higher than in women (p=0.029; p<0.05).

Total number of post hemorroidectomy anal stenosis is 18 (14,2%) and 10(7,93%) of them needed surgical treatment. If these numbers are compare with researches in literature for example Brisinda said that Ninety percent of anal stenosis is caused by overzealous hemorrhoidectomy (9). In our study, the incidence of anal stenosis was statistically significantly higher in hemorrhoids stage 4 patients than in stage 3 (p=0.002; p<0.01).

As we know that the Whitehead Hemorroidectomy is not performed today but the main thing is many authors said that removal of large areas of anoderm and hemorrhoidal rectal mucosa, without sparing of adequate muco-cutaneous bridges, leads to scarring and a progressive chronic stricture. The surgical procedure influences the incidence of anal stenosis, particularly after “Whitehead hemorrhoidectomy” because, later, surgeons misinterpreted Whitehead’s description and anchored the mucosa to the anal verge (Whitehead deformity) (6,10,11,12).

In our study, according to the presence of anal stenosis, the ages of the cases and the surgical techniques applied did not show a statistically significant difference (p>0.05).

Ravo et al. said that after Milligan-Morgan and stapled rectal mucosectomy (SRM), stenosis is less frequent. In their study of 1107 patients treated with stapled hemorrhoidectomy, 164 of 1107 patients registered a complication: anal stenosis was observed in only 0.8% of cases (12). Stenoses caused by SRM are presumably rectal stenosis, since the causing event was a resection of rectal mucosa. The stenosis rate following stapled mucosectomy generally ranges from 0.8%-5.0%. The calculated actuarial one-year stenosis rate is 6%, which is higher than the above-mentioned published stenosis rates (12). If we compared our results our series’ complication rates 13,3% to 0,8% in Milligan Morgan group and 11,1% to 5,0% in Stapled rectal mucosectomy.

We think that the reason for these big difference in Milligan Morgan group is due to problems of surgical training inequality in Turkey, and most of the patients were not operated in one center. Also we can say that the number of patient in Ferguson and Stapled hemorrhoidopexy groups should be higher to make reasonable evaluation. Sven Petersen et al. A retrospective analysis of 419 consecutive patients, which underwent SRM from December 1998 to August 2003 was performed. Only patients with at least one follow-up check were evaluated, thus the analysis includes 289 patients with a mean follow-up of 281 days (±18 days). Rectal stenosis was observed in 9 patients (3.1%), eight of these stenoses were detected within the first 100 days after surgery; the median time to stenosis was 95 days. Only one patient had a rectal stenosis after more than one year. 8 of the 9 patients had no obstructive symptoms, however the remaining patients complained of obstructive defecation and underwent surgery for transanal strictureplasty with electrocautery (13). Although stenotic complications in SRM groups are near, we need higher number of SRM patients for reasonable study.

Discussion:

Hemorrhoidal disease is a very common problem, affecting a large number of patients. Hemorrhoids are disease with abnormalities of submucosal tissues, which include vascular structures composed of arterio-venous channels that act as cushions in the anal canal (14). Hemorrhoids account for more than 70% of all anal diseases and more than 90% of hemorrhoids are internal hemorrhoids. Hemorrhoids are known to be treatable with various methods. A secondary disease likely to incur after treating hemorrhoids is anal stricture, which develops in 3.8 % of those treated for hemorrhoids and most of those show symptoms approximately 6 weeks after the surgery (15).The majority of patients with hemorrhoids can be managed nonoperatively and fewer than 10% of all patients evaluated with symptomatic hemorrhoids will require surgical management (16).

Hemorrhoidectomy may be done using a variety of different techniques and instruments to remove the hemorrhoids and the particular technique is usually chosen based on a particular surgeon's preference. In basic terms, the excess hemorrhoidal tissue is removed and the resultant wound may be closed or left open.

Hemorrhoidectomy, or surgical removal of the hemorrhoidal tissue, may be considered if a patient presents with symptomatic large external hemorrhoids, combined internal and external hemorrhoids, and/or grade 3-4 prolapse. Hemorrhoidectomy is highly effective in achieving relief of symptoms and it is uncommon to have any significant recurrence. However, it also causes much more pain and disability than office procedures and has somewhat more complications.

Anal stenosis is an uncommon complication after hemorrhoidectomy, but can be a potentially debilitating condition. In these patients, the normal pliable anoderm is replaced by cicatrized tissue due to excessive removal of the anoderm and distal rectal mucosa. The patient may also suffer from injury to the underlying anal sphincter muscle, leading to severe and progressive stenosis. Patients with anal stenosis often report straining to have a bowel movement, smaller caliber stools, and pain with defecation. Anal stenosis may also lead to fecal impaction and overflow incontinence (17). The majority of patients with anal stenosis can be managed nonoperatively with a combination of stool bulking agents, stool softeners, increased fluid intake, and, occasionally, anal dilation. If patients fail nonoperative management, there are multiple options for surgical therapy including sphincterotomy, rectal mucosal flap reconstruction, and perianal tissue flaps. When choosing the surgical approach to anal stenosis, it is important to appropriately diagnose the level of stenosis and determine whether the patient has a functional, anatomic, or combined stenosis (14). Hiruko et al. say that, anal stricture and stenosis are most commonly seen after hemorrhoidectomy, but can occur after any surgery within the anal canal. Stenosis can complicate a stapled or radical amputative hemorrhoidectomy in 1 to 7.5% of cases (17,18,19,20,21). In our trial we had 13.3 % in Milligan Morgan group, 30 % in Ferguson and 11.1 % in Stapled rectal mucosectomy groups. According to the presence of anal stenosis, the ages of the cases and the surgical techniques applied did not show a statistically significant difference ($p>0.05$).The weakness of our trial is Ferguson and SRM group numbers are not enough for reasonable studies. Milligan Morgan group results showed that our stenotic complications are higher

than literature. We have to examine this situation and we should study in larger groups prospectively.

We have to remember that the hemorrhoidectomy requires elaborate dissection skill to avoid extreme undermining and to preserve the normal anoderm. Preventing any damage to the sphincter is important when performing a hemorrhoidectomy. Also, it requires agility to minimize scarring by preserving the anodermal skin that acts as viable tissue bridge that the surgical wounds can be naturally healed (22).

The incidence of anal stenosis was statistically significantly higher in hemorrhoids stage 4 patients than in stage 3 ($p=0.002$; $p<0.01$).

As a result we can say that the more surgical wound means the more or excessive wound healing can cause stenosis in surgical area.

Recent years, new techniques such as Laser ablation, Doppler guided transanal hemorrhoidal dearterialisation are popular due to their advantages of less pain and stenotic complications.

References

1. Boccasanta P, Capretti PG, Venturi M, Cioffi U, De Simone M, Salamina G, Contessini-Avesani E, Peracchia A. Randomised controlled trial between stapled circumferential mucosectomy and conventional circular hemorrhoidectomy in advanced hemorrhoids with external mucosal prolapse. Am J Surg. 2001;182:64–68.
2. Boccasanta P, Venturi M, Orio A, Salamina G, Reitano M, Cioffi U, Floridi A, Strinna M, Peracchia A. Circular hemorrhoidectomy in advanced hemorrhoidal disease. Hepatogastroenterology. 1998;45:969–972.
3. Caplin DA, Kodner IJ. Repair of anal stricture and mucosal ectropion by simple flap procedures. Dis Colon Rectum. 1986;29:92–94.
4. Sutherland LM, Burchard AK, Matsuda K, Sweeney JL, Bokey EL, Childs PA, Roberts AK, Waxman BP, Maddern GJ. A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. Arch Surg. 2002;137:1395–1406; discussion 1407.
5. Wilson MS, Pope V, Doran HE, Fearn SJ, Brough WA. Objective comparison of stapled anopexy and open hemorrhoidectomy: a randomized, controlled trial. Dis Colon Rectum. 2002;45:1437 –1444.
6. Wolff BG, Culp CE. The Whitehead hemorrhoidectomy. An unjustly maligned procedure. Dis Colon Rectum. 1988;31:587 –590.
7. Giuseppe Brisinda, Serafino Vanella, Federica Cadeddu, Gaia Marniga, Pasquale Mazzeo, Francesco Brandara, Giorgio Maria. Surgical treatment of anal stenosis. World J Gastroenterol. 2009 Apr 28;15(16):1921-8.
8. Milsom JW, Mazier WP. Classification and management of postsurgical anal stenosis. Surg Gynecol Obstet. 1986;163:60 –64.
9. . Brisinda G. How to treat haemorrhoids. Prevention is best; haemorrhoidectomy needs skilled operators. BMJ. 2000;321:582–583.
10. Brisinda G, Brandara F, Cadeddu F, Civello IM, Maria G. Hemorrhoids and hemorrhoidectomies. Gastroenterology. 2004;127:1017–1018.
11. Madoff RD, Fleshman JW. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004;126:1463–1473.
12. Ravo B, Amato A, Bianco V, Boccasanta P, Bottini C, Carriero A, Milito G, Dodi G, Mascagni D, Orsini S, et al. Complications after stapled hemorrhoidectomy: can they be prevented? Tech Coloproctol. 2002; 6:83–88.
13. Sven Petersen, Gunter Hellmich, Dietrich Schumann, Anja Schuster & Klaus Ludwig. Early rectal stenosis following stapled rectal mucosectomy for hemorrhoidsBMC Surgery volume 4, Article number: 6 (2004)

14. Haas PA, Fox TA, Jr, Haas GP. The pathogenesis of hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 1984; 27:442 –450.
15. Eu KW, Teoh TA, Seow-Choen F, Goh HS. Anal stricture following haemorrhoidectomy: early diagnosis and treatment. Aust N Z J Surg. 1995; 65:101 –103.
16. Mitchem Jonathan B. Paul E. Wise. Anal Stenosis After Hemorrhoidectomy: Avoidance and Management. April 2015. DOI:10.1007/978-1-4939-2223-9_44. Gastrointestinal Surgery (pp.461-470). University of MissouriPaul E WiseWashington University in St. Louis)
17. Hiroko Kunitake, Vitaliy Poylin. Complications Following Anorectal Surgery. Clin Colon Rectal Surg. 2016 Mar; 29(1): 14–21.
18. Giordano P, Overton J, Madeddu F, Zaman S, Gravante G. Transanal hemorrhoidal dearterialization: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2009;52(9):1665–1671.
19. Sutherland L M Burchard A K Matsuda K et al.A systematic review of stapled hemorrhoidectomy Arch Surg 2002137121395–1406., discussion 1407.
20. Shao W J, Li G C, Zhang Z H, Yang B L, Sun G D, Chen Y Q. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy. Br J Surg. 2008;95(2):147–160.
21. Tjandra J J, Chan M K. Systematic review on the procedure for prolapse and hemorrhoids (stapled hemorrhoidopexy) Dis Colon Rectum. 2007;50(6):878–892.
22. Katdare MV, Ricciardi R. Anal stenosis. Surg Clin North Am. 2010; 90:137–145.

Statistical analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, minimum, maximum) were used to evaluate the study data. The suitability of quantitative data to normal distribution was tested by Shapiro-Wilk test and graphical examinations. Mann-Whitney U test was used in the comparison of quantitative variables with no normal distribution between the two groups. Pearson chi-square test and Fisher-Freeman-Halton exact test were used to compare qualitative data. The statistical significance was accepted as $p<0.05$.

Presentation ID / Sunum No= 12

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0987-9202

Nadir Medikolegal Bir Akut Batın Nedeni: Enteroenterik ve Enterokutanöz Fistüle Neden Olan Gossipiboma

Dr. Recep Çağlar[1]
[1]*Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi*

Özet

Operasyonda unutulmuş cerrahi spançlar (gossipiboma) hem cerrah hem de hasta için çok ciddi sonuçlara yol açabilecek nadir bir durumdur. En sık unutulan yabancı cisim cerrahi tamponlardır. Unutulmuş cerrahi spancın tanınması hastanın morbidite ve mortalite riskini azaltacağından büyük önem taşır. Bunlar belirgin semptom vermeyen aseptik reaksiyona neden olabildikleri gibi; abse, hematom, psödokist ya da tümörü taklit edebilirler. Bilgisayarlı tomografi (BT) gossipibomaların tanınmasında çok değerli bir yöntemdir. Gossipibomaların BT görünümleri oldukça değişken olmakla beraber spanç içinde havanın hapsolması sonucu oluşan süngerimsi görünüm gossipiboma için karakteristiktir. Cerrahi, önerilen tedavi seçeneği olmakla birlikte asıl önemli nokta bu cerrahi hataya düşmemek için gerekli önlemleri almaktır. İstenmeyen, önlenebilen ve hayatı tehdit edebilen bir cerrahi komplikasyon olan gossipiboma, karın içi kitle tanısı alan ve geçirilmiş ameliyat öyküsü olan hastalarda nadir bir neden olarak ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gossipiboma, Geçirilmiş Cerrahi, Medikolegal Problemler

A Rare Medicolegal Cause of Acute Abdomen: Gossypiboma Causing Enteroenteric and Enterocutaneous Fistula

Abstract

Gossypiboma are surgical tampons that are forgotten in the operation area and cause serious complications in the patient. The most frequently forgotten foreign body in operations are surgical tampons. Early recognition of gossypiboma is important to minimize the risk of morbidity and mortality in the patient. While they may be asymptomatic, they may cause complications such as perforation, obstruction, peritonitis, intra-abdominal or enterocutaneous fistula, abscess and sepsis. In the differential diagnosis, hematoma, pseudocyst and tumors should be considered. In computed

tomography (CT), the spongy appearance formed as a result of the air trapped in the cotton pad is characteristic. Its treatment is surgery. If possible, the use of radiopaque labeled tampons can be avoided by taking preventive measures such as careful counting of surgical materials before and after each surgical operation. It should be kept in mind in the differential diagnosis of gossypiboma in patients with a history of previous surgery and diagnosed with an intra-abdominal mass.

Keywords: Gossypiboma; Previous Surgery; Medicolegal Problems

Giriş

Gossipiboma özellikle karın içi cerrahi girişimler sonrasında görülen hem cerrah hem de hasta için çok ciddi sonuçlara yol açabilecek nadir bir durumdur. Vücut içinde yer alan, pamuk yapıdan oluşan bir kitleyi tanımlamakta kullanılan bir terimdir (1). Karın içi cerrahi girişim sonrası 1/3000-1/5000 arası değişen oranlarda görülebileceği bildirilmekle birlikte yasal, tıbbi sorunlar ve bazı hastaların asemptomatik olabilmeleri nedeniyle bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (2,3). En sık genel cerrahi girişimler sonrasında görülmekle birlikte kardiyovasküler, ortopedik, ürolojik işlemler sonrasında da görülmektedir(4). En sık unutulan yabancı cisim cerrahi tamponlardır (3,5). Erken dönemde karın içi abse gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmekle birlikte, yıllarca asemptomatik kalıp yalancı tümör görüntüsü vererek insidental olarakta saptanabilirler (3,6,7).

Tanıya yardımcı olarak direkt grafi, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MR) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır (2). Direkt grafide unutulan cerrahi tamponda radyoopak işaretin görülmesi veya BT'de düzgün sınırlı, kalın duvarlı bir kitle içinde kıvrımlı tarzda hipodens ve hiperdens alanların görülmesi lezyon için tipiktir (8.9). Kist ya da tümörü taklit eden gossipibomalar geç dönemde ortaya çıkan granülomlardır. Fakat eski dönemlerde kullanılan cerrahi tamponlarda radyoopak işaretin bulunmaması veya zaman içinde materyali çevreleyen kalsifikasyonların artması nedeniyle radyoopasitenin kaybolması tanıyı zorlaştıran faktörlerdir. Bu durum görüntüleme yönteminde kitlenin, yumuşak doku tümörü, abse veya kist hidatik olarak yorumlanmasına neden olabilir (3,4,7,8).

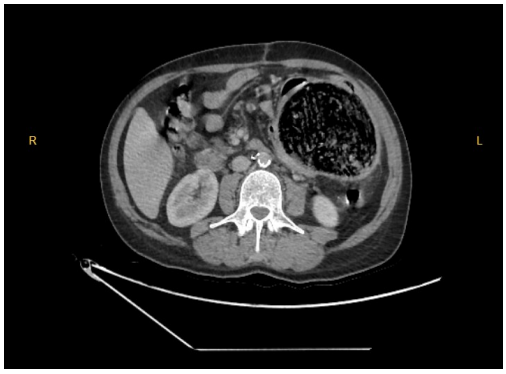
Cerrahi, önerilen tedavi seçeneği olmakla birlikte asıl önemli nokta bu cerrahi hataya düşmemek için gerekli önlemleri almaktır (3,4). İstenmeyen, önlenebilen ve hayatı tehdit edebilen bir cerrahi komplikasyon olan gossipiboma, karın içi kitle tanısı alan ve geçirilmiş ameliyat öyküsü olan hastalarda nadir bir neden olarak ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Bu vakada, üç ay önce önce geçirilmiş bilateral aortafemoral bypass cerrahi öyküsü bulunan ve taburcu edildikten sonra her hafta karın ağrısı, bulantı, ateş nedeniyle acil kliniğine başvuran, enterokutanöz fistüle sebep olan gossipibomalı bir olgu sunulmuştur.

Olgu

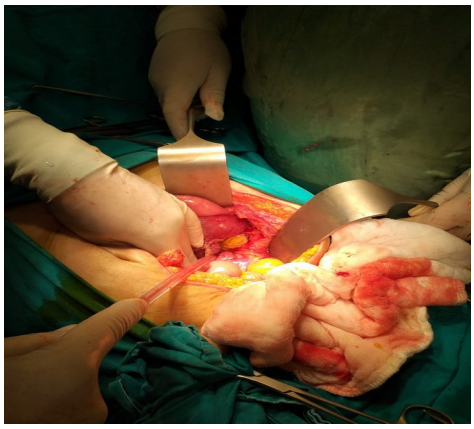
Elli iki yaşında erkek hasta karın ağrısı, ateş, karın ön duvarında akıntı şikayetleri ile acil servise başvurdu. üç ay önce kardiyovaskuler cerrahi tarafından aortafemoral bypass ameliyatı olan hastanın fizik muayenesinde subfebril ateş, her iki ayak başparmaklarında amputasyon, batın sol kadranda hassasiyet, yaklaşık 8*10 cm.lik ele gelen sert kitlesel lezyon, enterokutanöz fistül ağzı, rebound ve defans saptandı.

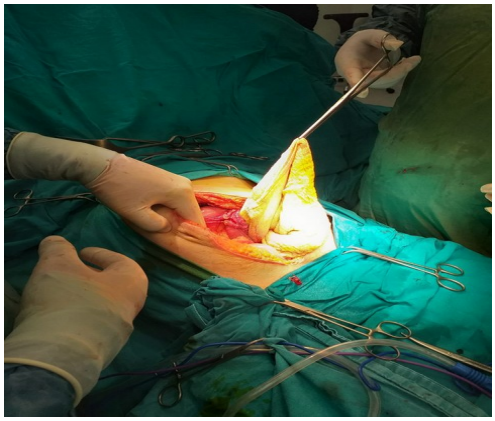
Laboratuar testlerinde lökositoz, nötrofili ve CRP yüksekliği dışında anormal bulgu yoktu. Düz batın grafisinde sol kadranda yaklaşık 8*10 cm.lik şüpheli radyoopak görünüm mevcuttu (Resim 1). Kontrastlı batın BT incelemede batın sol kadranda 9*12 cm boyutunda içerisinde hava dansiteleri gözlenen, ince duvarlı, düzgün sınırlı hipodens lezyon izlendi (Resim 2).



Resim-1 Resim-2

Hasta gossipiboma ön tanısı ile acil cerrahi operasyona alındı. Operasyonda treitzden itibaren 10 ve 15 cm. mesafede 2 adet fistül ve 50 cm. mesafede jejunum ansı içine migrete olmuş gossipiboma (cerrahi kompres) izlendi (Resim 3,4). Fistüller primer sutürle onarıldı. Jejunum ansı içindeki gossipiboma çıkarıldı. Jejunum treitze çok yakın olduğu için segmenter rezeksiyon ve uç-uca anostomoz edildi, batın yıkanarak işleme son verildi. Hasta postoperatif 30 gün sonra taburcu edildi.





Resim-3 Resim-4

Tartışma

Gossipiboma cerrahi girişimler sonrasında görülen hem cerrah hem de hasta için çok ciddi sonuçlara yol açabilecek nadir bir durumdur. İlk kez 1884 yılında Wilson tarafından tanımlanmıştır. Karın içi cerrahi girişim sonrası 1/3000-1/5000 arası değişen oranlarda görülebileceği bildirilmekle birlikte yasal, tıbbi sorunlar ve bazı hastaların asemptomatik olabilmeleri nedeniyle bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. En sık genel cerrahi operasyonları sonrası görülür (2,3,4). Obez hastalar, acil cerrahi operasyonlar, ameliyata fazla sayıda cerrahi ekibin katılması, ameliyat süresinin uzaması, cerrahi ekipte deneyimsiz personelin bulunması, operasyon devam ederken personel değişmesi yüksek risk faktörleridir (3,4,10). Bu olguda vakanın uzun sürmesi ve hemşire ekibinin değişmesi gibi risk faktörleri tespit edilmiştir.

Gossipiboma operasyon bölgesisinde unutulmuş cerrahi tamponlar için kullanılan bir terimdir (11). Operasyonlarda en sık unutulan cerrahi materyal tampon veya spançtır (12). Obez hastalarda bu risk daha fazladır. Olgular, medikolegal nedenlerden dolayı çok az rapor edildiğinden dolayı gerçek sayıları bilinmemektedir (11).

Gossipiboma tanısı genellikle ameliyat sonrası ortaya çıkan nonspesifik şikayetlerin araştırılması sırasında erken dönemde tesadüfen veya perforasyon, abse, peritonit gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle geç dönemde saptanabilirler (3,6,7). Bazen de cerrahiden uzun süre sonra, farklı sebeplerden dolayı yapılan radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanırlar. Bu olguda hastanın üç ay önce geçirilmiş bilateral aortafemoral bypass cerrahisi ve karın ağrısı,bulantı, iştahsızlık,ateş gibi klinik belirtileri bulunmaktadır.

Unutulmuş cerrahi spanç materyalleri vücutta iki tip yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar(13,14);

1. Aseptik fibrinöz reaksiyon: Komplet enkapsülasyon ve fibroblastik reaksiyon sonucunda aseptik yabancı cisim granülomu ortaya çıkar.

2. Eksudatif reaksiyon: İnflamatuar olaylar sonucunda erken dönemde ağrı, ateş gibi semptomlar ortaya çıkar ve abse formasyonu ile sonuçlanır. Abse gelişimi fistülizasyon, erezyon, adezyonlar, komşu organlara perforasyon, barsak obstrüksiyonu ya da perforasyonu ve granülomatöz peritonit gibi komplikasyonlara yol açabilir. Gastrointestinal sistem ile spanç arasında fistül oluşumu gelişebilir (11,14,15). Bu vakada kompres, jejunum içine migrete olmuş ve enterokutanöz fistüle sebep olmuştu.

Tedavi

Cerrahi, önerilen tedavi seçeneği olmakla birlikte asıl önemli nokta bu cerrahi hataya düşmemek için gerekli önlemleri almaktır (4). Öncelikle ameliyata başlamadan tampon ve kompres sayımı tam olarak yapılmalıdır. Ameliyat esnasında küçük ve işaretsiz tamponların kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Hemşire ekibi değişiklik esnasında sayım konusunda uyarılmalıdır. Kesiyi kapatırken cerrah kullandığı tüm tampon ve kompresleri alandan uzaklaştırdığına emin olmalı ve sayım istemelidir. Şüpheli olgularda kapatmadan önce cerrahi alan dikkatle tekrar gözden geçirilmeli ve gerekirse direkt grafi ile kontrol edilmelidir.

Sonuç olarak; gossipibomaya ait semptomların ve radyolojik bulguların spesifik olmaması, nadir gözlenmesi ve detaylı anamneze rağmen çoğunlukla akla gelmemesi nedeniyle tanısı zordur. Biz bu vaka ile atipik karın ağrılarında ve enterokutanöz fistül kliniğiyle gelen hastalarda, özellikle geçirilmiş operasyon öyküsü mevcutsa, ameliyattan uzun süre geçmiş olsa bile gossipibomanın akılda tutulması gereken bir klinik durum olduğunu ve BT başta olmak üzere radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gossipiboma tanısında çok değerli olduğunu vurgulamak istedik.

Gossipiboma geçirilmiş cerrahi girişim hikayesi bulunan ve vücutta iyi sınırlı kistik kitlesi olan her hastada ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kaynaklar:

1. Lauwers PR, Hee RHV. Intraperitoneal gossypiboma: the need to count sponges. World J Surg 2000; 24: 521-527. [DOI:10.1007/s002689910084]

2. Kiernan F, Joyce M, Byrnes CK, O'Grady H, Keane FBV, Neary P. Gossypiboma: a case report and review of the literature. Ir J Med Sci 2008; 177: 389-391. [DOI:10.1007/s11845-008-0197-0]

3. Yıldırım S, Tarım A, Nursal TZ, Yıldırım T,Çalışkan K, Torer N, et al. Retained surgical sponge (gossypiboma) after intraabdominal or retroperitoneal surgery: 14 cases treated at a single center. Langenbecks Arch Surg 2006; 391: 390-395.

4. Yakan S, Öztürk S, Harman M, Tekesin O, Çoker A. Gossypiboma mimicking a distal pancreatic mass: Report of a case. Cent Eur J Med 2010; 5: 136-139. [DOI:10.2478/s11536-009-0096-4]

5. Rappaport W, Haynes K. The retained surgical sponge following intra-abdominal surgery. Arch Surg 1990; 125: 405-407.

6. Çevik İ, Dillioğlugil Ö, Özveri H, Akdaş A. Asymptomatic retained surgical gauze towel diagnosed 32 years after nephrectomy. Int Urol Nephrol 2008; 40: 885-888.

7. Yanamura N, Nakajima K, Takahashi T, Uemura M, Nishitani A, Souma Y, Nishida T. Intra-abdominal textiloma. A retained surgical sponge mimicking a gastric gastrointestinal stromal tumor: Report of a case. Surg Today 2008; 38: 552-554.

8. Dhillon JS, Park A. Transmural migration of a retained laparotomy sponge. Am Surg 2002; 68: 603-605.

9. Rajagopal A, Martin J. Gossypiboma – "a surgeon's legacy": report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2002; 45:119-120. [DOI:10.1007/ s10350-004-6124-1]

10. Gawande AA, Studder DM, Orav EJ, Brennan TA, Zinner MJ. Risc factors for retained instruments and sponges after surgery. N Engl J Med 2003; 348: 229-235. [DOI:10.1056/NEJMsa021721]

11. Gümüştaş OG, Gümüştaş A, Yalçın R, Savcı G, Soylu RA. Unusual causes of small bowel obstruction and contemporary diagnostic algorithm. J Med Imag Rad Oncol 2008;52(2): 208-15.

12. Kokubo T, Itai Y, Ohtomo K et al. Retained surgical sponges: CT and US appearance. Radiology 1987; 165(3): 415–8.

13. Kalovidouris A, Kehagias D, Moulopoulos L, Gouliamos A, Pentea S, Vlahos L. Abdominal retainedsurgical sponges: CT appearances. Eur Radiol 1999;9(9):1407–10.

14. Young ST, Paulson EK, McCann RL, Baker ME. Appearances of oxidized cellulose (surgicel) on postoperative CT scans: similarity to post-operative abscess. AJR 1993;160(2):275–7.

15. Cruz RJ, Figueiredo LFP, Guerra L. Intracolonic obstruction ınduced by a retained surgical sponge after trauma laparotomy. J Trauma 2003;55(7):989 –91.

Presentation ID / Sunum No= 17

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7738-8531

Covıd-19 Pandemisinin İlk Dalgasının Ektopik Gebeliklerin Hastaneye Başvuruları ve Tedavi Yönetimleri Üzerine Etkisi

Dr. Gülfem Başol[1]
[1]*İstanbul Onkoloji Hastanesi*

Özet

Amaç: COVID-19 global pandemi olarak ilan edildikten sonra hastanelerde yığılmayı önlemek amacıyla tüm dünyada ve ülkemizde birtakım tedbirler alınmıştır. Bu tedbirlerin sonucunda acil olmayan sebeplerle hastanelerin acil servislerine başvuruların azalması ile birlikte, acil müdahale gerektiren bazı durumlarda da başvurularda gecikmeler yaşandığı gözlenmiştir. Bu çalışmamızda üçüncü basamak bir tedavi merkezi olan eğitim ve araştırma hastanemize pandemi öncesi ve sonrasında ektopik gebelik nedeniyle yapılan başvuruların klinik özelliklerini ve uygulanan tedavi yöntemlerini değerlendirmeyi amaçladık. Yöntemler:1 Ocak 2018 ve 1 Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran ektopik gebelik tanısı almış 18-45 yaş arası kadın hastalar, pandemi öncesi ve sonrası dönemlere ayrılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya pandemi öncesi 116 hasta ve pandemi sonrasında 57 hasta olmak üzere toplam 173 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dış merkezlerden üçüncü basamak olan hastanemize sevk oranları pandemi öncesinde pandemi sonrasına göre olarak daha yüksekti. Hastaların acil servise başvurma oranları pandemi sonrasında pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p=0.003$). Pandemi öncesinde 13/116 (%11,2) hastada, pandemi sonrasında ise 16/57 (%28,1) hastada rüptür saptandı. Bu oran pandemi öncesine göre daha yüksekti ($p=0.009$). Pandemi öncesi dönemde konservatif tedavi daha sık olarak uygulanırken pandemi sonrası dönemde hastaların daha sıklıkla cerrahi olarak tedavi edildiği gözlenmiştir ($p=0.003$). Pandemi öncesinde ağırlıklı olarak laparoskopik cerrahi yöntem tercih edilirken pandemi sonrasında ise tüm hastalara laparotomi uygulanmıştır ($p<0.001$). Sonuç: Pandeminin ilk pik döneminde ektopik gebeliklerin tanısında gecikmeler yaşanmıştır ve bu hastalar acil servislere daha sık rüptür ile başvurmuşlardır. Bu nedenle bu dönemde ektopik gebeliklere daha sık cerrahi girişim uygulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Cerrahi, Covıd-19, Ektopik Gebelik, Sars-Cov-2

The Impact of the First Wave of the Covıd-19 Pandemic On Hospital Admissions and Treatment Management of Ectopic Pregnancy

Abstract

Objective: After the declaration of COVID-19 as a global pandemic, some measures were taken worldwide and, in our country, to prevent overcrowding in hospitals. In this study, we aimed to evaluate the clinical features and treatment strategies applied to the patients with ectopic pregnancy admitted to our tertiary care center before and after the pandemic. Method: Women aged 18 - 45 admitted to the hospital between January 1, 2018, and June 1, 2020, with a diagnosis of ectopic pregnancy, were evaluated retrospectively in the pre- and post-pandemic periods. Results: A total of 173 patients, 116 patients before the pandemic and 57 patients after the pandemic, were included in the study. The rates of referral of patients from external centers to our tertiary hospital were higher before the pandemic than after the pandemic. The rate of admissions to the emergency department was higher after the pandemic than before the pandemic (p=0.003). The rupture was detected in 13/116 (11.2%) patients before the pandemic and 16/57 (28.1%) patients after the pandemic. This rate was significantly higher than before the pandemic (p=0.009). While conservative treatment was applied more frequently in the pre-pandemic period, it was observed that patients were treated surgically more frequently in the post-pandemic period (p=0.003). While laparoscopic surgery was preferred before the pandemic, laparotomy was applied to all patients after the pandemic (p<0.001). Conclusion: In the first peak period of the pandemic, there were delays in the diagnosis of ectopic pregnancies, and these patients presented with ruptures more frequently than before the pandemic.

Keywords: Covıd-19, Ectopic Pregnancy, Emergency Department, Sars-Cov-2, Surgery

Giriş:

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart 2020'de COVID-19 hastalığının global pandemi ilan edilmesinin, tüm dünya ile birlikte ülkemizde de sağlık sistemi üzerine direkt ve endirekt etkileri olmuştur. Virüs enfeksiyonunun ilk dalgasıyla birlikte hastane ve yoğun bakımlardaki yığılmanın önüne geçmek ve farklı sebeplerle hastaneye başvuran COVID-19 ile enfekte olmayan hastalara bulaşı önlemek amacı ile acil dışı poliklinik hizmetlerine ara verilmiş ve elektif cerrahi vakalar ertelenmiştir. Sağlık hizmetlerinde alınan bu önlemlerle birlikte, sürekli yapılan "evde kal" uyarıları nedeniyle ve enfekte olmak korkusu ile hastanelere başvurular önemli ölçüde azalmıştır. Ancak bunun yanı sıra bazı acil durumlarda da hastaneye başvurularda gecikmeler yaşandığı gözlenmiştir (1). Acil servislere kalp krizi, strok ve apandisit gibi medikal ve cerrahi aciller nedeniyle başvuruların da önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (2-4).

Uluslararası ve ulusal jinekoloji ve obstetri derneklerinin yayınladıkları rehberlere göre ektopik gebelik, konservatif tedaviye cevap vermeyen veya rüptüre tubo-ovarian apse, adneksiyal torsiyon, ağır vajinal kanama ve serklaj gibi hayati tehlike arz eden durumlar dışında tüm elektif jinekolojik girişimlerin pandemi sürecinde ertelenmesi önerilmiştir (5,6). Bu acil durumlardan ektopik gebelik tüm gebeliklerin %1,5-2'sini oluşturmakla birlikte birinci trimesterdeki en sık ölüm nedeni olarak göze çarpmaktadır (7,8). Aynı zamanda gebeliğe bağlı tüm ölümlerin de %4-10'unundan sorumlu olduğu bilinmektedir (8). Ancak diğer tüm acil başvurularda olduğu gibi pandemi döneminde ektopik gebeliklerin hastaneye başvurularında da bir azalma söz konusudur (9). Bunun sonucu olarak da tanıda gecikmeler ve rüptür gibi komplikasyonlarda artışlar gözlenmiştir (10,11).

Diğer ülkelerden yapılan COVID-19 döneminde ektopik gebelikler ile ilgili önceki gözlemlere dayanarak, bu çalışmamızda üçüncü basamak bir tedavi merkezi olan eğitim ve araştırma hastanemize pandemi öncesi ve sonrasında ektopik gebelik nedeniyle olan başvuruların klinik özelliklerini ve uygulanan tedavi yöntemlerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metot:

Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza, etik kurul onayı alındıktan sonra, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'ne 1 Ocak 2018 ve 1 Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran ektopik gebelik tanısı almış 18-45 yaş arası kadın hastalar dahil edilmiştir. Alkol veya ilaç kötü kullanımı, malignite, kanama diyatezi, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyon testi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışma hastaları 1 Ocak 2018 ile 15 Mart 2020 arasında pandemi öncesi ve 16 Mart 2020 ile 1 Haziran 2020 arasında pandemi sonrası olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Hastane kayıtlarından hastaların demografik verileri, kan β-HCG, hemoglobin düzeyleri, ultrasonografi bulguları ve cerrahi özellikleri kaydedilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences programı (Windows için SPSS, v.25.0, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Bulgular kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak, nümerik veriler için medyan ve çeyreklikler açıklığı olarak sunulmuştur. Nümerik değerlerin normalite dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Nümerik değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare veya Fisher'ın Kesin testi kullanılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya pandemi öncesi 116 hasta ve pandemi sonrasında 57 hasta olmak üzere toplam 173 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve başvurudaki özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. Buna göre pandemi öncesi ve sonrası gruplar arasında ektopik gebelik tanılı hastaların yaşları, ek hastalıkları, gravida, parite ve gestasyonel haftaları arasında fark yoktu (p>0.05). Her iki grupta başvurudaki ultrason bulguları, hemoglobin ve β-hCG düzeyleri ve hastaların önceki ektopik gebelik hikayeleri benzerdi (p>0.05). Hastaların dış merkezden üçüncü basamak hastanemize sevk oranları pandemi öncesinde pandemi sonrasında göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte hastaların acil servise başvurma oranları pandemi sonrasında pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.003). Pandemi öncesinde 116 hastanın 13 tanesi (%11,2) rüptür olarak saptanırken, pandemi sonrasında 57 hastanın 16'sı (%28,1) olarak hesaplanan bu oran pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.009).

Ektopik gebelik nedeniyle pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde uygulanan tedavi yöntemleri Tablo-2'de sunulmuştur. Buna göre pandemi öncesi ve sonrası gruplar karşılaştırıldığında transfüzyon gereksinimi, yatarak tedavi görme oranı, hastane kalış süresi ve ameliyat süresi her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur (p>0.05). Buna karşılık pandemi öncesi dönemde konservatif tedavi daha sık olarak uygulanırken pandemi sonrası dönemde hastaların daha sıklıkla cerrahi olarak tedavi edildiği gözlenmiştir (p=0.003). Pandemi öncesinde ağırlıklı olarak laparoskopik cerrahi yöntem tercih edilirken pandemi sonrasında ise tüm hastalara laparotomi uygulanmıştır (p<0.001).

Tartışma:

Bu çalışmanın temel sonucu ektopik gebelik tanılı hastaların hastaneye başvuru şekillerinin ve bu hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde önemli ölçüde farklılıklar göstermesidir.

COVID-19 pandemisinin özellikle ilk dalgasında Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine tüm dünyada günde 10.000'lere varan COVID-19'a bağlı ölüm bildirilmiştir ve daha sonraki dalgalarda ise bu sayı daha da artarak devam etmiştir (12). Hızlı yayılma kapasitesine sahip ve yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bu hastalık ile ilk karşılaşıldığında dünyanın birçok yerinde hastaneler yetersiz kalmış, tedavi kapasitesi kat be kat aşılmış, artan yoğun bakım ihtiyacı karşılanamamıştır. Sağlık sisteminin üzerindeki yükü hafifletebilmek ve acil tedavi ihtiyacı duyan hastalara öncelik verebilmek amacı ile ülkemizde ve dünyada alınan tedbirler doğrultusunda acil olmayan hastaların hastaneye başvuruları azaltılmaya çalışıldı. Ayrıca ülke genelinde alınan kısıtlama kararları ve insanların COVID-19 hastalarının yoğunlukla bulunduğu hastanelere bulaş korkusu nedeniyle gitmekten çekinmeleri de birçok acil durumda hastaneye başvuruların gecikmesine ve evde geçirilen semptomatik sürenin

uzamasına neden oldu (1,9,13). İngiltere'de kısıtlamalar başladıktan bir hafta sonrasında acil servislere başvuruların %25 azaldığı (14,15), iki ay sonrasında ise %41,9 azaldığı bildirilmiştir (16).

Obstetrik ve jinekolojik perspektiften bakıldığında, pandemi döneminde acil servislere başvurunun geciktiği ve acil cerrahi müdahale gereksiniminin arttığı gözlenmiştir (17,18). Hızlı tanı ve tedavi gerektiren ektopik gebelikler ciddi komplikasyonlara yol açabilmekle birlikte, ektopik gebeliklerin sonuçları da başvuru ve tanının zamanlaması, hastanın sosyoekonomik durumu ve tedavinin kişiselleştirilmesi ile çok yakından ilişkilidir (19). Her ne kadar İngiltere'den yayınlanan makaleler pandemi döneminde ektopik gebeliklerde rüptür riskinin artmadığı yönünde yüz güldürücü olsa da diğer ülkeler için aynı şey söz konusu değildir (16,20). İtalya (21), İsrail (10,11), Delaware (22), New York (23) ve Boston'dan (18) bildirilen bulgulara göre pandemi döneminde bir önceki yıla göre ektopik gebeliklerde rüptür oranı ve cerrahi girişim sıklığı anlamlı oranda artmıştır. Benzer şekilde bizim bulgularımıza göre de pandemi döneminde rüptüre ektopik gebelik sıklığı (%28,1) bir önceki yıla göre (%11,2) anlamlı oranda daha yüksekti. Yine cerrahi girişim gerektiren ektopik gebeliklerin oranı ise (%91,2) pandemi öncesi yıla göre (%71,6) önemli oranda daha yüksek olduğu tespit edildi.

Pandemi döneminde rüptüre ve cerrahi girişim gerektiren ektopik gebeliklerde gözlenen artışın, hastaların COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastanelere başvurmalarında olan gecikmelere bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda Kyriacou ve ark. pandemi döneminde konservatif tedavi başarısında azalma olduğunu da belirtmişlerdir (20). Birçok yerde olduğu gibi ülkemizde de erken gebelik döneminde ultrason takipleri önerilmekte ancak elektif olarak değerlendirilmektedir (21). Bu da pandemi sonrası dönemde ise dış merkezlerden hastanemize gelen sevklerin oldukça azalması ile birlikte acil servisimize başvurunun anlamlı oranda artmasını açıklamaktadır. Pandemi öncesi dönemde ise ektopik gebelik tanısının önemli bir kısmı diğer küçük hastanelerde rutin kontrollerde konulup hastanemize sevk edilmekteydi. Bunun yanı sıra pandemi döneminde ayaktan tedaviye hastaların uyumu ve cerrahların tedaviyi uzaktan etkin bir şekilde yönetebilmeleri konusundaki endişeleri de cerrahi girişimlerde artışa yol açmış olabilir. Ayrıca, "evde kal" tedbirleri ile pandemi döneminde daha fazla erken gebelik ve dolayısıyla da daha fazla miktarda ektopik gebelik olması da ihtimaller dahilindedir (18).

İngiltere'de ektopik gebeliklerin rüptür riski ve cerrahi girişim gereksiniminin pandemi döneminden etkilenmediği açıkça görülmektedir (16,20). Bu konu İngiltere açısından değerlendirilecek olduğunda, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) ve International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) tarafından pandemi döneminde erken gebelik ve jinekolojik ultrason takiplerinin devam edilebilmesi açısından yayınlanan klinik uygulama kılavuzlarının büyük etkisini görebiliriz (24-26). Buna göre risk faktörü taşıyan veya ektopik gebeliğe yönelik semptom gösteren tüm kadınların 24 saat içinde ultrason ile incelenmesi sağlanmıştır. Ektopik gebelik tanısı konduğunda ise erken dönemde evden konservatif tedavi başlanmış ve bu tedaviler başarısız olduğunda ise hastaneye başvurmaları sağlanarak cerrahi tedavi planlanmıştır. Bütün bunların hastaneye gelmeden uzaktan uygulanabilmesi için de telefon-triyaj planı uygulamaya konulmuştur (20). Bunun sonucu olarak da İngiltere'de pandemi döneminde daha az hastaneye başvurular ile konservatif tedavilerin daha sıklıkla uygulandığı görülmüştür. Bu politikanın ise komplikasyon oranlarında artışa yol açmadığı da bildirilmiştir (16).

Pandemi döneminde ektopik gebelik ile acil servise başvuran bir önceki yıla göre daha sıklıkla kan transfüzyon gereksinimi duyduğu belirtilmiştir (10,23). Werner ve ark. pandeminin ilk dalgasında ektopik gebelik ile acil servise başvuran hastaların %83'ünün hemodinamik olarak anstabilite gösterdiklerini bildirmiştir (23). Bizim çalışmamızda da pandemi döneminde rüptüre ektopik gebeliklerde kan transfüzyon ihtiyacı bir önceki yıla göre ılımlı olarak artmış olduğu görülse de bu fark anlamlı değildir.

Pandemi döneminde virüs yayılımını engellemek amacıyla birçok tedavi prosedüründe aerosol üretimini en aza indirmek için çeşitli önlemler alınmıştır. Minimal invazif cerrahide entübasyon ve ekstübasyon süreçleri, pnömoperitonyum oluşturma safhası, trokarlardan alet sokup çıkarma sırasında oluşan kaçaklar ve doku koagülasyonu virüs yayılımı açısından en riskli dönemlerdir (27-29). Teorik

olarak, ağır akciğer tutulumu olan COVID-19 hastalarında, laparoskopik cerrahide intraabdominal basınç artışının solunum mekanikleri üzerine olan olumsuz etkileri hastaları kötü yönde etkileyebilir. Buna rağmen, COVID-19 hastalarına yapılacak cerrahilerde laparotomi mutlak endike olmamakla birlikte, aksine kılavuzlar ektopik gebeliklerde laparoskopik cerrahiyi desteklemektedir (16,20). Buna karşın halen cerrahların üçte ikilik bir kısmının ektopik gebeliklerde laparotomik cerrahiyi laparoskopiye tercih ettiği görülmüştür (30). Çalışmamızda da pandemi öncesinde ektopik gebeliklere oldukça yüksek oranda laparoskopik cerrahi uygulanırken, pandemi sonrasında ise tamamına laparotomik cerrahi uygulanmıştır. Bunun en önemli sebebi cerrahi süresini kısaltmak, entübasyon ve ekstübasyonu azaltarak rejyonel anesteziye fırsat tanımak ve temas miktarını ve süresini kısaltmak sebepleri ile klinik olarak benimsenen yaklaşım idi. Ancak buna karşılık, preoperatif hastaların temas öyküleri sorgulanarak, hastalığa yönelik bulguları, PCR testleri ve akciğer tutulumları değerlendirilerek güvenli cerrahi uygulanabilir. Özellikle laparoskopik cerrahilerde, kişisel koruyucu ekipman kullanımına özen göstererek, 8-10 mmHg gibi düşük basınçlarda çalışılarak, intraabdominal gazın kanüllerle boşaltılması sağlanarak oda havasına kaçışı engellenerek, olabildiğince koagülasyondan kaçınılarak ve ameliyathane odasında negatif basınç sistemi uygulanarak bulaş riski en aza indirilebilir (28).

Asemptomatik COVID-19 hastalarında postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacının ve mortalitenin arttığına yönelik yayınlar da mevcuttur (31,32). Bu nedenle ektopik gebeliklerde konservatif tedaviye ağırlık verilerek cerrahi gereksinimi azaltmak da büyük bir avantaj olacaktır.

Sonuç olarak; pandeminin ilk pik döneminde ektopik gebeliklerin tanısında gecikmeler yaşanmıştır ve bu hastalar acil servislere daha sık rüptür ile başvurmuşlardır. Bu nedenle bu dönemde ektopik gebeliklere daha sık cerrahi girişim uygulanmıştır. Özellikle erken gebelik dönemlerinde hastaların yakın takiplerine önem verilerek bu gecikmelerin önüne geçilebilir. Ayrıca, daha sonra da karşılaşılabilecek olası kısıtlamalar söz konusu olduğunda da ektopik gebeliklerin uzaktan takip ve tedavilerine yönelik politikalar geliştirilerek konservatif tedavi şansı ve başarısı da arttırılabilir. Cerrahi gereksinimi doğan ektopik gebeliklerde de gerekli önlemler alınarak laparoskopik cerrahi tercih edilebilir.

Referanslar:

1- Taşçı A, Gürünlüoğlu K, Yıldız T, Arslan AK, Akpınar N, Serbest Çin E, et al. Impact of Covid-19 pandemic on pediatric appendicitis hospital admission time and length of hospital stay. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. Ahead of Print: UTD-06777. doi: 10.14744/tjtes.2021.06777.

2- Masroor S. Collateral damage of COVID-19 pandemic: delayed medical care. J Card Surg. 2020; 35(6): 1345-1347.

3- Paek SH, Kim DK, Lee JH, Kwak YH. The impact of middle east respiratory syndrome outbreak on trends in emergency department utilization patterns. J Korean Med Sci. 2017; 32(10): 1576-1580.

4- Schanzer DL, Schwartz B. Impact of seasonal and pandemic influenza on emergency department visits, 2003–2010, Ontario, Canada. Acad Emerg Med. 2013; 20(4): 388-397.

5- Minimal İnvazif Jinekoloji Derneği. MİJİD Bülten / Mayıs 2020. https://www.mijid.org/mijidData/Uploads/files/bulten_mayis_2020.pdf Erişim tarihi: 16.01.2022.

6- American College of Surgeons. Create a surgical review committee for COVID-19-related surgical triage decision making. https://www.facs.org/covid-19/clinicalguidance/review-committee. Erişim tarihi: 16.01.2022.

7- Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180: 938–944.

8- Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: history, incidence, epidemiology, and risk factors. Clin Obstet Gynecol. 2012; 55(2): 376-386.

9- Spurlin EE, Han ES, Silver ER, May BL, Tatonetti NP, Ingram MA, et al. Where have all the emergencies gone? The impact of the COVID19 pandemic on obstetric and gynecologic procedures and consults at a New York city hospital. J Minim Invasive Gynecol. 2021; 28(7): 1411-1419.

10- Barg M, Rotem R, Mor P, Rottenstreich M, Khatib F, Grisaru-Granovsky S, et al. Delayed presentation of ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic: a retrospective study of a collateral effect. Int J Gynaecol Obstet. 2021; 153(3): 457-461.

11- Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021; 259: 95–99.

12- World-o-Meters Coronavirus Updates. https://www.worldometers.info/coronavirus/ Erişim tarihi: 12.01.2022.

13- Turhan N, Arıcan ÇD. The effects of COVID-19 pandemic on patients with acute appendicitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. Ahead of Print: UTD-53929. Doi: 10.14744/tjtes.2021.53929.

14- Kasaven LS, Saso S, Barcroft J, Yazbek J, Joash K, Stalder C, et al. Implications for the future of obstetrics and gynaecology following the COVID-19 pandemic: a commentary. BJOG 2020; 127: 1318–1823.

15- Thornton J. Covid-19: A&E visits in England fall by 25% in week after lockdown. BMJ 2020; 369: m1401.

16- Platts S, Ranawaka J, Oliver R, Patra-Das S, Kotabagi P, Neophytou C, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on ectopic pregnancy management in the United Kingdom: a multicentre observational study. BJOG. 2021; 128(10): 1625-1634.

17- Kugelman N, Lavie O, Assaf W, Cohen N, Sagi-Dain L, Bardicef M, et al. Changes in the obstetrical emergency department profile during the COVID-19 pandemic. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020; 1-7. Doi: 10.1080/ 14767058.2020.1847072.

18- Gupta S, Maghsoudlou P, Ajao M, Einarsson JI, King LP. Analysis of COVID-19 response and impact on gynecologic surgery at a large academic hospital system. JSLS. 2021; 25(4): e2021.00056.

19- McGurk L, Oliver R, Odejinmi F. Severe morbidity with ectopic pregnancy is associated with late presentation. J Obstet Gynaecol. 2019; 39: 670–674.

20- Kyriacou C, Cooper N, Robinson E, Parker N, Barcroft J, Kundu S, et al. Ultrasound characteristics, serum biochemistry and outcome of ectopic pregnancies presenting during COVID-19 pandemic. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021; 58(6): 909-915.

21- Casadio P, Youssef A, Arena A, Gamal N, Pilu G, Seracchioli R. Increased rate of ruptured ectopic pregnancy in COVID-19 pandemic: analysis from the North of Italy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 56: 289.

22- Toma HV, Bank TC, Hoffman MK. Care for women with ectopic pregnancies during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Obstet Gynecol. 2021; 137(6): 1041-1042.

23- Werner S, Katz A. Change in ectopic pregnancy presentations during the Covid-19 pandemic. Int J Clin Pract. 2021; 75: e13925.

24- Bourne T, Kyriacou C, Coomarasamy A, Kirk E, Condous G, Leonardi M, et al. Guidance for rationalising early pregnancy services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. Information for healthcare professionals. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2020.
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-05-15-guidance-for-rationalising-early-pregnancyservices-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic.pdf.

25- Bourne T, Kyriacou C, Coomarasamy A, Al-Memar M, Leonardi M, Kirk E, et al. ISUOG Consensus Statement on rationalization of early-pregnancy care and provision of ultrasonography in context of SARS-CoV-2. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 55: 871–878.

26- Bourne T, Leonardi M, Kyriacou C, Al-Memar M, Landolfo C, Cibula D, et al. ISUOG Consensus Statement on rationalization of gynecological ultrasound services in context of SARS-CoV-2. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 55: 879–885.

27- Vigneswaran Y, Prachand VN, Posner MC, Matthews JB, Hussain M. What is the appropriate use of laparoscopy over open procedures in the current COVID-19 climate? J Gastrointest Surg. 2020; 24: 1686– 1691.

28- Mallick R, Odejinmi F, Clark TJ. COVID-19 pandemic and gynaecological laparoscopic surgery: knowns and unknowns. Facts Views Vis ObGyn. 2020; 12: 3–7.

29- De Simone B, Chouillard E, Di Saverio S, Pagani L, Sartelli M, Biffl WL, et al. Emergency surgery during the COVID-19 pandemic: what you need to know for practice. Ann R Coll Surg Engl. 2020; 102: 323–332.

30- Rimmer MP, Al Wattar BH, Barlow C, Black N, Carpenter C, ContiRamsden F, et al. Provision of obstetrics and gynaecology services during the COVID-19 pandemic: a survey of junior doctors in the UK National Health Service. BJOG. 2020; 127: 1123–1128.

31- Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID-19 outbreak and surgical practice: unexpected fatality in perioperative period. Ann Surg. 2020; 272(1): 27-29.

32- Nepogodiev D, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JF, Abbott TE, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet. 2020; 396: 27–38.

Presentation ID / Sunum No= 25

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4438-4301

Appendix Vermiformis Diverticulum Detected During Laparoscopic Appendectomy

Op. Dr. Hakan Demir[1], Op. Dr. Recayi Çapoğlu[1], Ass. Dr. Emre Gönüllü[2]

[1]Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
[2]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı

Introduction

Diverticulosis; is defined by the presence of diverticula along any segment of the gastrointestinal tract. Similar to diverticulosis of the large intestine, appendix diverticulum refers to a pseudo-diverticulum consisting of mucosa and submucosa that herniate through the muscle layer(1).

Appendiceal diverticulosis was first described in 1893, but there are few published studies on this disease(7).

While diverticulosis is a relatively common pathology of the colon, the incidence of appendiceal diverticulosis is roughly 1%; moreover, the vast majority are acquired diverticula(8).

An appendiceal diverticulum is an incidental finding that is usually not discovered until after surgery. However, when symptoms occur, they often mimic appendicitis. When an appendix diverticulum is found, a prophylactic appendectomy should be performed because of the risk of perforation and malignancy. In addition, it is essential to send it to pathology to look for malignancy or other underlying signs.

Case presentation

A 37-year-old male patient applied to the emergency department with abdominal pain, nausea, and fatigue; His history was carefully taken, and a physical examination was performed. It was understood that the abdominal pain was widespread at first and localized to the right lower quadrant after 3-4 hours. Ultrasonography and tomography revealed that the appendix was edematous and 8 mm in diameter. Laboratory blood values were normal. He was observed for 6 hours, considering he might have dyspeptic pain. As the pain did not go away, surgery was decided. Diverticulum in the appendix was observed during laparoscopic appendectomy (Figure 1). After an appendectomy, the specimen was sent for pathological examination.

Discussion

Diverticulosis of the appendix is mainly acquired pseudo diverticulum. True congenital diverticula are very rare. Appendiceal diverticulosis is usually an incidental finding and is clinically asymptomatic. When symptomatic, it is often complicated with acute or chronic diverticulitis with or without acute appendicitis. Appendiceal diverticulitis is a separate disease with clinical and pathological differences from acute appendicitis. It has a faster progression to perforation and a higher mortality rate. Therefore, appendiceal diverticulitis should be considered in the clinical differential diagnosis, especially in adult men with chronic abdominal pain. Appendiceal diverticulosis is associated with occlusive or incidental appendiceal neoplasms. It may play an essential role in the development of pseudomyxoma peritonei associated with appendiceal mucinous tumors (2). The prevalence of appendiceal diverticulosis in patients who underwent appendectomy is ∼1% of all cases examined(3).

The acquired diverticulum of the appendix is rare and occurs due to different pathological mechanisms. One of the etiologies includes small proximal neoplasms that are usually unsuspected. They may be associated with well-differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids), mucinous adenoma, tubular adenoma, and adenocarcinoma within the relationship of appendiceal diverticulosis to neoplasia. Therefore, a meticulous gross examination and comprehensive histological examination of the entire appendectomy specimen is essential(4)

The case of low-grade mucinous neoplasm, diverticulum, and pseudomyxoma peritonei coexistence suggests that diverticula may play a role in the pathogenesis of pseudomyxoma peritonei. This can occur either by the involvement of the pre-existing diverticulum by the neoplasm or by stretching the appendix lumen by mucin, leading to increased intraluminal pressure followed by diverticula formation in a weak area in the wall(5).

Appendiceal diverticulitis can be divided into four subtypes based on the appearance of the diverticulum. Type 1 is a normal-appearing appendix with acute inflammatory diverticulitis, type 2 is acute inflamed diverticulitis and appendicitis, type 3 is an uninflamed diverticulum acute appendicitis, and type 4 is an incidental diverticulum without appendicitis (6). As shown in our case, a single diverticulum of the appendix is an isolated finding not associated with colonic diverticulitis.

In our case, which we saw on the camera during the operation, it was found suitable for type 4 according to both appearance and pathology results.

The acquired diverticulum of the appendix vermiformis is rare and may occur due to different pathogenetic mechanisms. One of the etiologies includes proximal small neoplasms that are usually unsuspected. When examining the relationship between appendiceal diverticulosis and neoplasia, it may be associated with well-differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids), mucinous adenoma, tubular adenoma, mucocele, and adenocarcinoma (4).

In addition to the increased risk of malignancy, an accurate diagnosis of the appendiceal diverticulum is essential because the risk of perforation is four times higher than appendicitis and is associated with pseudomyxoma peritonei. It is unclear whether the diverticulum increases the risk of pseudomyxoma peritonei or whether the diverticulum is caused by increased mucin pressure in the lumen(5).

Retrospectively, our cases were evaluated simultaneously with the pathological results. In the last ten years, three carcinoid tumors of 5000-6000 thousand patients, four mucoceles, and two mucinoid adenomas with high dysplasia were detected in none of the cases with appendiceal diverticula.

However, when an appendiceal diverticulum is suspected, an appendectomy should be performed carefully to avoid puncturing the diverticulum and causing mucin to spill into the abdominal cavity. Other complications include GI tract bleeding, abscess formation, pelvic pseudocyst formation, and appendicovesical fistula formation. The congenital diverticulum is associated with fewer complications. This is probably because the muscle layer is complete and can protect the outer wall of the diverticula (2,7).

Although this condition is rare, possible risk factors for acquired appendiceal diverticulum include male gender, age over 30 years, cystic fibrosis, and chronic appendicitis. Congenital appendix diverticulum is extremely rare and associated with group D chromosomal trisomy 13-15 (9).

If there is a high index of suspicion for appendiceal diverticulosis, radiopaque enema, right lower quadrant ultrasound, or CT may be helpful in the diagnosis(2,8).

Conclusion

The diverticulum of the appendix is rare. If inflamed, the diverticulum of the vermiform appendix mimics acute appendicitis and is treated with appendectomy. If it is not inflamed or is diagnosed incidentally during surgery, an appendectomy is recommended to prevent possible perforation and inflammation or to exclude a neoplasm that may be present. In addition, a detailed pathological examination is essential to detect malignancy or other underlying pathologies.

Referencess

1 Barc RM, Rousset J, Maignien B, Lu M, Prime-Guitton CH, Garcia JF. Les diverticules appendiculaires et leurs complications: apport de l'échographie (à propos de 21 cas) [Diverticula of the appendix and their complications: value of sonography (review of 21 cases)]. J Radiol. 2005 Mar;86(3):299-309. French. doi: 10.1016/s0221-0363(05)81359-9. PMID: 15908870.

2 Abdullgaffar B. Diverticulosis and diverticulitis of the appendix. Int J Surg Pathol. 2009 Jun;17(3):231-7. doi: 10.1177/1066896909332728. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19233860.

3 Käser SA, Willi N, Maurer CA. Prevalence and clinical implications of diverticulosis of the vermiform appendix. J Int Med Res. 2013 Aug;41(4):1350-6. doi: 10.1177/0300060513487651. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23771712.

4 Dupre MP, Jadavji I, Matshes E, Urbanski SJ. Diverticular disease of the vermiform ap-pendix: a diagnostic clue to underlying appendiceal neoplasm. Hum Pathol. 2008 Dec;39(12):1823-6. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.001. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18715614

5 Lamps LW, Gray GF Jr, Dilday BR, Washington MK. The coexistence of low-grade mu-cinous neoplasms of the appendix and appendiceal diverticula: a possible role in the pathogene-sis of pseudomyxoma peritonei. Mod Pathol. 2000 May;13(5):495-501. doi: 10.1038/modpathol.3880086. PMID: 10824920.

6 Gray R, Danks R, Lesh M, Diaz-Arias A. Congenital Appendiceal Diverticulum: An Inci-dental Finding During an Appendectomy. Cureus. 2021 Apr 14;13(4):e14488. doi: 10.7759/cureus.14488. PMID: 34007744; PMCID: PMC8121616.

7. Deng YW, Yang HB, Feng KC, Lei TH, Lee CP. Appendiceal diverticular disease. Formo-san J Surg. 2013;46:4–9

8 Memon A, Stoeckle DB. Incidental finding of diverticulosis of the appendix with sessile ser-rated adenoma Cureus. 2020;12-0

9.Phillips BJ, Perry CW. Appendiceal diverticulitis. Mayo Clin Proc. 1999;74:890–892.

Presentation ID / Sunum No= 44

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2141-0335

Yoğun Bakımda Çalışan Doktor ve Yardımcı Personelin Tükenmişlik Düzeyinin Sosyodemografik Değişkenlerle İlişkisi

Exp. Dr. Ahmet Murat Gül[1]
[1]*Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Araştırmamızda yoğun bakım ünitelerinde çalışan doktor ve yardımcı sağlık personelinin çalışma koşulları ve sosyodemografik özelliklerin mesleki tükenmişlik düzeyi ile ilişkisinin belirlenmesi ve sorunlara çözüm önerileri getirilmesi amaçlanmaktadır. Toplam 243 yoğun bakım çalışanına Sosyodemografik Veri Formu ve Maslach Tükenmişlik Ölçeği'nden oluşan iki bölümlü anket uygulaması gerçekleştirilmiştir. Uygulama sonucu elde edilen veriler SPSS 15.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırmaya katılan yoğun bakım çalışanlarının Maslach Tükenmişlik Ölçeği duygusal tükenme alt boyutunda puanı 17.77±6.49 olarak, duyarsızlaşma alt boyutunda puanı 5.83±3.63 olarak, kişisel başarı alt boyutunda ise 19.67±6.09 olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar eşliğinde araştırmaya katılan bireylerin, duygusal tükenme ve kişisel başarı alt ölçeği ortalama puanlarına göre orta düzeyde tükenmişlik yaşadığı, duyarsızlaşma alt ölçeğine göre karşılaştırıldığında ise bireylerin düşük düzeyde tükenmişlik yaşadığı anlaşılmıştır. Sonuç olarak daha çok sağlık çalışanlarında görülen önlenebilir bir sendrom olan tükenmişlik sendromu engellenmesiyle hem çalışanların memnuniyeti artacak hem de sunulan hizmetin verimliliği ve kalitesi yükselecektir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım, Tükenmişlik düzeyi, Sosyodemografik, Doktor

Giriş ve Amaç

Yoğun bakım üniteleri birçok yönüyle hastane içindeki diğer birimlerden farklılık göstermektedir. Yoğun bakım üniteleri, yaşamları sahip oldukları patolojileri nedeni ile tehdit altında olan hastaları, tekrar sağlıklı bir yaşama döndürebilmek için kurulmuş, günün yirmi dört saati haftanın yedi günü hizmet veren, çok sayıda yaşam kurtarıcı teknolojik araç-gereçlerin bulunduğu, multidisipliner ve ekip yaklaşımının zorunlu olduğu bakım merkezleri olarak tanımlanır (1).

Yoğun bakım üniteleri sunduğu hizmetin önemi nedeniyle çalışanları üzerinde oluşturduğu stres faktörleri diğer çalışma alanlarından ayrılmakta ve çalışanlarının daha fazla stresle baş başa kalmasına neden olmaktadır.

Stres faktörlerini; yoğun bakım çalışanının ani kararlar verebilme ve müdahale edebilme becerileri gerekliliği, prosedürleri doğru bir şekilde yerine getirmekten sorumlu olmaları, hasta bakımının karmaşık olması, hastaların kişisel temizliklerine varıncaya kadar her türlü ihtiyacının karşılanmak zorunda olması, kapalı ve gürültülü çalışma ortamı, uykusuzluk, yorgunluk, görev ve sorumlulukların yeterince belirlenmemiş olması, hasta yakınlarının beklentileri olarak sıralayabiliriz.

Tüm faktörler birlikte ele alındığında; yüksek stres altında çalışmak zorunda kalan yoğun bakım ünitesi çalışanları bedenen ve zihnen yıpranıp tükenmişlik yaşamaktadır. Tükenmişliğin olumsuz etkileri sonucunda hem çalışan verimi hem de hasta bakımının niteliği olumsuz etkilenmektedir. Bu araştırmada yoğun bakımlarda çalışan doktor ve yardımcı personelin tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

Tükenmişlik kavramı, ilk kez 1974 yılında Alman psikolog Freudenberg tarafından, "iş hayatında yaşanılan yıpranma, başarısızlık, enerji ve istek azalması ve karşılanamayan taleplerin oluşturduğu yüke bağlı olarak bireyin içsel kaynaklarında tükenme yaşaması hali" olarak tanımlanmıştır (2).

Tükenmişlik kavramı için en kabul gören tanım, Christina Maslach tarafından yapılan tanımdır. Maslach'a göre tükenmişlik; insanlarla birebir etkileşim halinde çalışan bireylerde duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarıda azalma hissi olmak üzere üç alt boyutu olan sıklıkla görülen bir sendrom olarak değerlendirilmektedir (3). Bu üç boyutla ilişkili tükenmişliği değerlendirmek amacıyla 22 maddelik 'Maslach Tükenmişlik Ölçeği' geliştirilmiştir.

Tükenmişlik Nedenleri

Bireysel ve Sosyal Faktörler

Tükenmişliği etkileyen kişisel ve sosyal özellikler arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, meslekte çalışma süresi, kişilik yapısı ve sosyal özellikler sayılmaktadır.

İş ve Örgütle İlgili Nedenler

İş yükü, meslektaşlarla ilişkiler ve bezdiri, kontrol eksikliği ve kararlara katılamama, rol çatışması, ödüllendirilmeme gibi nedenler de iş ve örgütle ilgili nedenler olarak sıralanabilir.

Tükenmişliğin Belirtileri

Tükenmişliğin fiziksel belirtileri; yorgunluk hissi, baş ağrısı, göğüs ağrıları, solunum güçlüğü, mide bağırsak hastalıkları, uyku bozuklukları, hipertansiyon, kronik yorgunluk, kilo kaybı, obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve dermatolojik problemler olarak sıralanabilir (4, 5).

Psikolojik belirtiler; yalnızlık, umutsuzluk duyguları, engellenmişlik, öz güvende azalma, başarısızlık hissi, suçluluk, çaresizlik, aile sorunları, depresyon, psikolojik rahatsızlıklar, agresiflik, daha cezalandırıcı olma, korku ve kaygı, apatik görünüm ve paranoya gibi belirtiler sayılabilir (6, 7).

Davranışsal belirtiler; ani sinirlenme, kolay ağlama, takdir edilmediğini düşünme, iş doyumsuzluğu, işten nefret etme, işe geç gelme, özgüvende azalma, unutkanlık, rol çatışması, tatminsizlik, konsantrasyon bozuklukları, evlilik ve aile çatışmaları, kendine, işine ve genel olarak hayata karşı negatif tutumlar olarak sıralanabilir (8, 9).

Tükenmişlik sendromunun belirtilerini aynı zamanda tükenmişliğin sonuçları olarak da kabul edebiliriz.

Tükenmişlikle Mücadele Yöntemleri

Yaygın ve önemli bir sorun olan tükenmişlik sendromu ile başa çıkabilmek için hem bireysel hem de örgütsel düzeyde etkili mücadele gerekmektedir. Etkili mücadele için ise en önemli yöntem tükenmişliğin oluşmasını engelleyici yöntemler geliştirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Verilerin Toplanması

Araştırmamızda yoğun bakım ünitelerinde çalışan doktor ve yardımcı sağlık personelinin çalışma koşulları ve sosyodemografik özelliklerin mesleki tükenmişlik düzeyi ile ilişkisinin belirlenmesi ve sorunlara çözüm önerileri getirilmesi amaçlanmaktadır.

Araştırmaya ilişkin veri toplama formu gönüllü katılımcılara internet yoluyla ve araştırmacı ekip tarafından birebir iletişime geçilerek ulaştırıldı. İnternet yardımıyla ülke genelinde yoğun bakımda çalışanlara ulaşılırken, araştırmacı ekip tarafından Ankara il merkezinde bulunan hastanelerdeki yoğun bakım çalışanlarına ulaşıldı. Gönüllülük esası üzerine yapılan bu çalışmaya toplam 243 yoğun bakım çalışanı dahil edildi.

Araştırmada yoğun bakımlarda çalışan doktor ve yardımcı sağlık personelinin tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini belirlenmesi amacıyla anket yöntemi kullanılarak veriler toplanmıştır. Anket formunun 1. bölümünde cinsiyet, yaş, medeni durum, çocuk sahibi olma, kimlerle yaşandığı, tanı konulmuş hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanımı, eğitim durumu, meslek grubu ve meslek seçimi, çalışılan birimden memnuniyet durumu, meslekte ve yoğun bakımda çalışma süresi, nöbet tutma durumu ve nöbet izni olup olmadığı, yeterli süre ve nitelikte uyuyabilirliği, aylık gelir durumu, hobilerinin varlığı, yıllık iznin tamamını tek seferde alabilme durumu, düzenli tatile çıkılıp çıkılmadığı, mesleğin kişiye uygun görülüp görülmediği ve devam etme isteği, iş arkadaşları ve ekibin diğer üyeleri ile sorun yaşama durumu, hastaların klinik durumundan etkilenirliği sorgulayan 35 soru yer almaktadır. Anketin ikinci bölümünde Maslach Tükenmişlik Ölçeği yer almaktadır.

Toplam 22 maddeden oluşan Maslach Tükenmişlik Ölçeği 5 dereceli likert tipi yanıtlar içermektedir ve duygusal tükenme, kişisel başarı ve duyarsızlaşma olmak üzere üç alt ölçekten oluşmaktadır. Duygusal tükenme toplam 9 madde ile ölçülmektedir. Puan aralığı 0-36 arasındadır. Duyarsızlaşma toplam 5 madde ile ölçülmektedir. Puan aralığı 0-20 arasındadır. Olumsuz ifadeler içeren bu maddelerden alınacak yüksek puanlar daha fazla duygusal tükenme ve duyarsızlaşma yaşandığını ifade etmektedir. Kişisel Başarı Hissi ise toplam 8 madde ile ölçülmektedir. Puan aralığı 0-32 arasındadır. Maddeler olumlu ifadeler içermektedir. Bu nedenle alınacak yüksek puanlar daha fazla kişisel başarı hissi duyulduğunu göstermektedir.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Çalışmaya 243 birey dahil edilmiştir.Anket formları ile elde edilen veri setinin güvenilirliğini ölçmek amacıyla güvenilirlik analizi yapılmıştır.Güvenilirlik analizi için Alfa katsayısı (Cronbach's Alpha) kullanılmıştır.

Anket formları ile elde edilen veri setinin güvenilirliğini ölçmek amacıyla güvenilirlik analizi yapılmıştır. Güvenilirlik analizi için Alfa katsayısı (Cronbach's Alpha) kullanılmıştır.Literatürde 0.60<= Alpha<0.80 ise ölçek oldukça güvenilir, 0.80<= Alpha<1.00 ise ölçek yüksek derecede güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Analiz sonucu Maslach Tükenmişlik Ölçeği'nin duygusal tükenme alt boyutu 9 maddeden oluşan anket soruları ile ölçülmüş ve güvenilirliği 0.852 bulunmuştur. Duyarsızlaşma alt boyutu 5 maddeden oluşan anket soruları ile ölçülmüş ve güvenilirliği 0.673 Kişisel başarı alt boyutu 8 maddeden oluşan anket soruları ile ölçülmüş ve güvenilirliği 0.828 olarak bulunmuştur.

Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları, yüzdeleri, geçerli yüzdeleri ve birikimli yüzdeleri verilmiştir.Beşli likert ölçeği ile ölçülmüş sorular için, (kantitatif,nicel) tanımlayıcı istatistiksel methodlar (ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler) verilmiştir. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik veriler için kullanılan ki kare testi kullanılmıştır.Tükenmişlik ölçeği alt boyutları arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında , $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza yoğun bakım ünitelerinde çalışan toplam 243 kişi dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan toplam 243 bireyin 141'i doktor,70'i hemşire ve 32'si hasta bakıcı/personeldir.

Araştırmaya katılan kişilerin sosyodemografik özelliklerine ilişkin frekans ve yüzdeler

Parametre	**Doktor (n:141)**		**Hasta bakıcı/ Personel (n:32)**		**Hemşire (n:70)**		**Toplam (n:243)**	
	N	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Cinsiyet								
Erkek	55	39.0	23	71.9	17	24.3	95	39.1
Kadın	86	61.0	9	28.1	53	75.7	148	60.9
Yaş								
20-24	2	1.4	3	9.4	27	38.6	32	13.2
25-29	21	14.9	6	18.8	30	42.9	57	23.5
30-34	18	12.8	11	34.4	8	11.4	37	15.2
35-39	29	20.6	3	9.4	4	5.7	36	14.8
40-44	34	24.1	8	25.0	1	1.4	43	17.7
45 ve üstü	37	26.2	1	3.1	-	-	38	15.6
Medeni Durum								
Bekar	33	23.4	10	31.3	47	67.1	90	37.0
Boşanmış/ Eşini kaybetmiş	8	5.7	1	3.1	-	-	9	3.7
Evli	94	66.7	21	65.6	21	30.0	136	56.0
Flört	6	4.3	-	-	2	2.9	8	3.3
Çocuk Durumu								
Var	89	63.1	21	65.6	14	20.0	124	51.0
Yok	52	36.9	11	34.4	56	80.0	119	49.0
Yaşanılan Kişiler								
Aile	110	78.0	31	96.9	41	58.6	182	74.9
Arkadaş	6	4.3	1	3.1	13	18.6	20	8.2

Yalnız	25	17.7	-	-	16	22.9	41	16.9
Eğitim Durumu								
Lisans	-	-	-	-	27	38.6	27	11.1
Lisansüstü/doktora	141	100.0		-	-	-	141	58.0
Lise	-	-	32	100.0	43	61.4	75	30.9

Maslach Tükenmişlik Ölçeği Alt Boyut Puanlamaları

Bu çalışmada, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı alt ölçeklerinden elde edilen toplam puanlar değerlendirilmiştir. Maslach Tukenmişlik Ölçeği alt ölçeklerinden, duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt ölçeklerinden alınan yüksek puan ile kişisel başarı boyutundan alınan düşük puan, yüksek tükenmişlik düzeyini ifade etmektedir. Alt ölçeklerin düşük, orta ve yüksek tükenmişlik düzeyini ifade eden puan sınırları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Maslach Tükenmişlik Ölçeği'nin Alt Boyutlarının Kategori Sınırları

	Düşük	Orta	Yüksek
Duygusal Tükenme	0-16	17-26	27-36
Duyarsızlaşma	0-6	7-12	13-20
Kişisel Başarı	0-10	11-21	22-32

Araştırmaya Katılan Bireylerin Alt Boyutlardan Aldıkları Puanlara İlişkin Veriler

	Ortalama	**Standart Sapma**	**Medyan**	**Minimum**	**Maksimum**
Duygusal Tükenme	17,77	6,49	17,00	0	36
Duyarsızlaşma	5,83	3,63	5,00	0	20
Kişisel Başarı	19,67	6,09	20,00	0	32

Araştırmaya katılan bireylerin, duygusal tükenme (17.77±6.49) ve kişisel başarı alt ölçeği (19.67±6.09) ortalama puanlarına göre orta düzeyde tükenmişlik yaşadığı, duyarsızlaşma (5.83±3.63) alt ölçeğine karşılaştırıldığında ise bireylerin düşük düzeyde tükenmişlik yaşadığı anlaşılmıştır.

Araştırmaya Katılan Bireylerin Üç Alt Ölçekten Aldıkları Puanlara Göre Bulundukları Kategoriler

	Düşük		Orta		Yüksek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Duygusal Tükenme	103	42,4	120	49,4	20	8,2	243	100,0
Duyarsızlaşma	151	62,1	82	33,7	10	4,1	243	100,0
Kişisel Başarı	21	8,6	124	51,0	98	40,3	243	100,0

Araştırmaya katılan bireylerin 20(%8.2)'sinin duygusal tükenme alt ölçeğine göre yüksek puan alarak yüksek tükenmişlik, 10(%4.1)'unun duyarsızlaşma alt ölçeğine göre yüksek puan alarak yüksek tükenmişlik ve 21(%8.6)'inin kişisel başarı alt ölçeğine göre düşük puan alarak yüksek tükenmişlik yaşadığı anlaşılmıştır.

Maslach Tükenmişlik Ölçeği Alt Boyutlarının Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi

Araştırmaya Katılan Bireylerin Yaş Değişkenine Göre Tükenmişlik Düzeyleri

	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
35 yaş altı	47	37.3	71	56.3	8	6.3	65	51.6	55	43.7	6	4.8	18	14.3	72	57.1	36	28.6
35 ve üstü	56	47.9	49	41.9	12	10.3	86	73.5	27	23.1	4	3.4	3	2.6	52	44.4	62	53.0
x^2			5.294						12.565						20.533			
p değeri			0.071						0.002						<0.001			

35 yaş altında duyarsızlaşma puanı yüksek olanların oranı 35 yaş ve üstündekilere göre daha fazladır. 35 yaş altındakilerde kişisel başarı puanı düşük olanların oranı 35 yaş ve üstündekilere göre daha fazladır. Duygusal tükenmişlik alt boyutunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p>0.05).

Medeni durum	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bekar	51	47.7	49	45.8	7	6.5	65	60.7	37	34.6	5	4.7	13	12.1	62	57.9	32	29.9
Evli	52	38.2	71	52.2	13	9.6	86	63.2	45	33.1	5	3.7	8	5.9	62	45.6	66	48.5
x^2	2.417						0.244						9.663					
P değeri	0.299						0.885						0.008					

Bekarlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı evlilere göre daha fazladır

ÇOCUK	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	54	43.5	60	48.4	10	8.1	82	66.1	38	30.6	4	3.2	5	4.0	54	43.5	65	52.4
Yok	49	41.2	60	50.4	10	8.4	69	58.0	44	37.0	6	5.0	16	13.4	70	58.8	33	27.7
x^2	0.140						1.856						18.180					
P değeri	0.932						0.395						<0.001					

Çocuk sahibi olmayanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı çocuk sahibi olanlara göre daha fazladır.

Yaşam şekli	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Aile	73	40.1	94	51.6	15	8.2	115	63.2	60	33.0	7	3.8	13	7.1	87	47.8	82	45.1
Yalnız	30	49.2	26	42.6	5	8.2	36	59.0	22	36.1	3	4.9	8	13.1	37	60.7	16	26.2
x^2	1.641						0.385						7.379					
P değeri	0.440						0.825						0.025					

Yalnız yaşayanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı ailesi ile yaşayanlara göre daha fazladır.

Tanı konulmuş hastalık	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	17	32.7	29	55.8	6	11.5	31	59.6	14	26.9	7	13.5	4	7.7	25	48.1	23	44.2
Yok	86	45.0	91	47.6	14	7.3	120	62.8	68	35.6	3	1.6	17	8.9	99	51.8	75	39.3
x^2	2.893						15.023						0.432					
p değeri	0.235						0.001						0.806					

Tanısı konulmuş bir hastalığı olanlarda duyarsızlaşma puanı yüksek olanların oranı tanısı konulmuş bir hastalığı olmayanlara göre daha fazladır.

Sigara kullanımı	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	43	36.8	66	56.4	8	6.8	68	58.1	45	38.5	4	3.4	17	14.5	70	59.8	30	25.6
Hayır	60	47.6	54	42.9	12	9.5	83	65.9	37	29.4	6	4.8	4	3.2	54	42.9	68	54.0
x^2	4.479						2.340						24.547					
p değeri	0.107						0.310						<0.001					

Sigara kullananlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı sigara kullanmayanlara göre daha fazladır.

Alkol	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	10	34.5	13	44.8	6	20.7	15	51.7	10	34.5	4	13.8	6	20.7	15	51.7	8	27.6
Hayır	58	41.7	74	53.2	7	5.0	88	63.3	48	34.5	3	2.2	10	7.2	73	52.5	56	40.3
Sosyal içici	35	46.7	33	44.0	7	9.3	48	64.0	24	32.0	3	4.0	5	6.7	36	48.0	34	45.3
x^2	9.050						8.573						7.378					
P değeri	0.060						0.073						0.117					

Alkol kullananlarda duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve düşük kişisel başarı hissi puanı yüksek olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır.

Eğitim durumu	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lisans	9	33.3	16	59.3	2	7.4	18	66.7	7	25.9	2	7.4	2	7.4	18	66.7	7	25.9
Lisansüstü/ doktora	60	42.6	63	44.7	18	12.8	89	63.1	44	31.2	8	5.7	7	5.0	64	45.4	70	49.6
Lise	34	45.3	41	54.7	-	-	44	58.7	31	41.3	-	-	12	16.0	42	56.0	21	28.0
x^2	11.984						6.925						16.739					
p değeri	0.017						0.140						0.002					

Lisansüstü/doktora mezunlarında duygusal tükenme puanı yüksek olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır. Ayrıca lise mezunlarında kişisel başarı puanı düşük olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır.

Meslek grubu	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Doktor	60	42.6	63	44.7	18	12.8	89	63.1	44	31.2	8	5.7	7	5.0	64	45.4	70	49.6
Hasta bakıcı/pers.	9	28.1	23	71.9	-	-	19	59.4	13	40.6	-	-	3	9.4	22	68.8	7	21.9
Hemşire	34	48.6	34	48.6	2	2.9	43	61.4	25	35.7	2	2.9	11	15.7	38	54.3	21	30.0
x^2	14.700						3.284						16.860					
p değeri	0.005						0.511						0.002					

Doktorlarda duygusal tükenme puanı yüksek olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır. Ayrıca hemşirelerde kişisel başarı puanı düşük olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır.

Meslek seçimi	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İsteyerek	78	50.3	65	41.9	12	7.7	103	66.5	46	29.7	6	3.9	8	5.2	80	51.6	67	43.2
Rastlantısal	12	29.3	25	61.0	4	9.8	21	51.2	18	43.9	2	4.9	4	9.8	21	51.2	16	39.0
Yakınların etkisiyle	13	27.7	30	63.8	4	8.5	27	57.4	18	38.3	2	4.3	9	19.1	23	48.9	15	31.9
x^2	11.381						3.802						9.452					
p değeri	0.023						0.433						0.048					

Mesleğini rastlantısal olarak seçenlerde duygusal tükenme puanı yüksek olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır. Ayrıca yakınların etkisiyle seçenlerde kişisel başarı puanı düşük olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır.

Çalıştığım üniteden memnunum	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	80	54.8	61	41.8	5	3.4	108	74.0	35	24.0	3	2.1	5	3.4	71	48.6	70	47.9
Hayır	3	9.4	20	62.5	9	28.1	10	31.3	19	59.4	3	9.4	8	25.0	20	62.5	4	12.5
Kısmen	20	30.8	39	60.0	6	9.2	33	50.8	28	43.1	4	6.2	8	12.3	33	50.8	24	36.9
x^2			39.471						25.908						24.940			
P değeri			<0.001						<0.001						<0.001			

Araştırmaya katılanlar çalıştığı üniteden memnuniyetine göre karşılaştırıldığında, çalıştığı üniteden memnun olmayanlarda duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı hissi puanı yüksek olanların oranı diğer gruplara göre daha fazladır.

Çalışma süresi	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5 yıl ve altı	42	39.6	59	55.7	5	4.7	60	56.6	43	40.6	3	2.8	15	14.2	61	57.5	30	28.3
5 yıl üstü	61	44.5	61	44.5	15	10.9	91	66.4	39	28.5	7	5.1	6	4.4	63	46.0	68	49.6
x^2			4.659						4.274						14.912			
P değeri			0.097						0.118						0.001			

Çalışma süresi göz önüne alındığında 5 yıl ve altında çalışanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı 5 yıl üstü çalışma süresine sahip olanlara göre daha fazladır.

Aylık Nöbet Sayısı	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5 ve daha az	52	52.5	37	37.4	10	10.1	66	66.7	29	29.3	4	4.0	4	4.0	43	43.4	52	52.5
5'ten fazla	51	35.4	83	57.6	10	6.9	85	59.0	53	36.8	6	4.2	17	11.8	81	56.3	46	31.9
x^2	9.640						1.534						12.143					
P değeri	0.008						0.464						0.002					

Aylık nöbet sayısı 5’ten fazla olanların kişisel başarı puanı düşük olanların oranı 5’ten az nöbet tutanlara göre daha fazladır.

Yeterli Süre ve Nitelikte Uyuma	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	43	70.5	17	27.9	1	1.6	45	73.8	14	23.0	2	3.3	1	1.6	22	36.1	38	62.3
Hayır	60	33.0	103	56.6	19	10.4	106	58.2	68	37.4	8	4.4	20	11.0	102	56.0	60	33.0
x^2	27.110						4.724						17.939					
P değeri	<0.001						0.094						<0.001					

Yeterli süre ve nitelikte uyuyamayanlarda duygusal tükenme puanı yüksek olanların oranı yeterli süre ve nitelikte uyuyanlara göre daha fazladır. Ayrıca yeterli süre ve nitelikte uyuyamayanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı yeterli süre ve nitelikte uyuyanlara göre daha fazladır.

Aylık gelir gideri dengeli	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	67	53.6	49	39.2	9	7.2	82	65.6	39	31.2	4	3.2	8	6.4	62	49.6	55	44.0
Hayır	36	30.5	71	60.2	11	9.3	69	58.5	43	36.4	6	5.1	13	11.0	62	52.5	43	36.4
x^2	13.373						1.514						2.460					
p değeri	0.001						0.469						0.292					

Aylık gelirleri giderlerini karşılamayanların duygusal tükenmişlik oranı aylık gelirleri giderlerini karşılayanlara göre daha fazladır.

Hobi	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	81	50.0	72	44.4	9	5.6	105	64.8	51	31.5	6	3.7	13	8.0	71	43.8	78	48.1
Yok	22	27.2	48	59.3	11	13.6	46	56.8	31	38.3	4	4.9	8	9.9	53	65.4	20	24.7
x^2	13.271						1.497						12.521					
P değeri.	0.001						0.473						0.002					

Hobisi olmayanlarda duygusal tükenme puanı yüksek olanların oranı hobisi olanlara göre daha fazladır. Ayrıca hobisi olmayanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı hobisi olanlara göre daha fazladır.

Tatile Gitme	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	60	48.8	55	44.7	8	6.5	79	64.2	39	31.7	5	4.1	7	5.7	56	45.5	60	48.8
Hayır	43	35.8	65	54.2	12	10.0	72	60.0	43	35.8	5	4.2	14	11.7	68	56.7	38	31.7
x^2	4.403						0.483						8.398					
p değer	0.111						0.786						0.015					

Her yıl düzenli olarak tatile gidemeyenlerde kişisel başarı puanı düşük olanların oranı her yıl düzenli olarak tatile gidenlere göre daha fazladır.

Hastalardan etkilenme	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	50	36.2	73	52.9	15	10.9	82	59.4	50	36.2	6	4.3	8	5.8	73	52.9	57	41.3
Hayır	53	50.5	47	44.8	5	4.8	69	65.7	32	30.5	4	3.8	13	12.4	51	48.6	41	39.0
x^2	6.356						1.008						3.285					
P değeri	0.042						0.604						0.193					

Hastaların klinik durumunun kötü olmasından etkilenen yoğun bakım çalışanlarında duygusal tükenmişlik puanı yüksek olanların oranı, hastaların klinik durumunun kötü olmasından etkilenmeyenlere göre daha fazladır.

Ekibin diğer üyeleriyle sorun yaşama	Duygusal Tükenme						Duyarsızlaşma						Kişisel Başarı					
	Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek		Düşük		Orta		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	22	33.3	35	53.0	9	13.6	30	45.5	31	47.0	5	7.6	11	16.7	34	51.5	21	31.8
Hayır	81	45.8	85	48.0	11	6.2	121	68.4	51	28.8	5	2.8	10	5.6	90	50.8	77	43.5
x^2	5.214						11.393						8.384					
P değeri	0.074						0.003						0.015					

Ekibin diğer üyeleriyle sorun yaşayanlarda duygusal tükenme ve kişisel başarı alt ölçeğinde daha fazla tükenmişlik yaşadığı görülmektedir.

Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde görevli doktor ve yardımcı sağlık personelinde tükenmişlik düzeyini, nedenleri, sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini belirlemek ve sorunlara çözüm önerileri getirmek amaçlanmıştır.

Tükenmişlik sendromu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde genel olarak genç yaştakilerin tükenmeye daha yatkın olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Araştırmamızda da 35 yaş altında duyarsızlaşma ve kişisel başarı alt ölçeğinde daha fazla tükenmişlik yaşandığı görülmektedir. Araştırmaya katılan bireylerde medeni durum ve Maslach Tükenmişlik Ölçeği alt boyutları incelendiğinde bekarlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı evlilere göre daha fazladır. Çalışmamızda çocuk sahibi olmayanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı çocuk sahibi olanlara göre daha fazla olarak tespit edilmişken, duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt boyutun ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yalnız yaşamanın en büyük stres kaynağı olduğu ve yalnız yaşayanlarda daha kolay tükenmişlik yaşandığını bildiren çalışmalar vardır (10). Çalışmamızda bu sonuçları destekler verilere ulaşılmıştır. Yalnız yaşayanlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı ailesi ile yaşayanlara göre daha fazla olarak saptanmıştır.

Genel anlamda bedensel ve zihinsel rahatsızlık varlığı tükenmişlik nedenleri arasında gösterilmektedir. Literatürde de bu durumu destekleyici çalışmalar mevcuttur (11). Araştırmamızda katılımcı bireyler tanı konulmuş hastalık varlığı durumuna göre karşılaştırıldığında Maslach Tükenmişlik Ölçeği'nin duyarsızlaşma alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Tanı konulmuş bir hastalığı olanlarda duyarsızlaşma puanı yüksek olanların oranı, tanı konulmuş bir hastalığı olmayanlara göre daha fazla olarak saptanmıştır.

Sigara-alkol kullanma ve tükenme arasındaki neden sonuç ilişkisine yönelik yeterli çalışma olmamasına karşın bazı çalışmalarda alkol tüketiminin iş koşulları ve strese bağlı olarak arttığı saptanırken, bazı çalışmalarda da alkol kullananların kullanmayanlara göre duyarsızlaşma puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (12,13). Çalışmamızda sigara kullananlarda kişisel başarı puanı düşük olanların oranı sigara kullanmayanlara göre daha fazla olarak tespit edilirken, alkol kullananlarda duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve düşük kişisel başarı hissi puanları kullanmayanlara göre yüksek olarak saptanmıştır.

Meslek grupları ve tükenmişlik düzeyleri incelendiğinde araştırmaya katılan meslek grupları içinde doktorlarda duygusal tükenme puanlarının yoğun bakım ünitelerinde çalışan diğer meslek grubundakilere oranla yüksek olduğu saptanmıştır. Bu duruma sebep olarak yoğun bakım doktorlarının geniş sorumluluk altında olmaları, kendilerine günün her saati ihtiyaç duyulması, klinik olarak durumu ağır hastalara bakmak zorundayken hasta yakınlarının yüksek beklentilerini ve hastane yöneticilerinin de beklentilerini karşılamak zorunda olmaları gibi nedenler sayılabilir.

Meslek seçiminin kişinin kendi isteğiyle yapıldığı durumlarda tükenmişlik sendromunun daha az görüldüğü bilinen bir gerçektir. Araştırmamızda da literatür bilgilerini destekler tarzda meslek seçimini isteyerek yapanlarda kişisel başarı puanları diğer gruplara oranla daha yüksek iken, duygusal tükenme ve duyarsızlaşma puanları da daha düşük olarak saptanmıştır. Meslek seçimine paralel olarak çalıştıkları üniteden memnun olanlarda kişisel başarı puanları diğer gruplara oranla daha yüksek iken, duygusal tükenme ve duyarsızlaşma puanları da daha düşük olarak saptanmıştır.

Meslekte çalışma süresinin tükenmişlik düzeyi üzerine etkisi irdelendiğinde araştırmamızda 5 yıl ve altında çalışma süresine sahip kişilerde kişisel başarı puanı 5 yıl üstünde çalışanlara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Aynı şekilde yoğun bakımda çalışma süresi 5 yıl ve altında olanlarda kişisel başarı puanı 5 yıl üstündekilere göre daha düşük olarak saptanmıştır.

Araştırmamızda beşten fazla nöbet tutan katılımcılarda kişisel başarı puanı 5 ve daha az nöbet tutan katılımcılara göre daha düşük saptanırken, beklenenin aksine 5 ve daha az nöbet tutanlarda duygusal tükenme oranı 5 ten fazla nöbet tutanlara oranla daha az olarak sonuçlanmıştır.

Yetersiz süre ve düşük kalitedeki uykunun tükenmişliği arttırdığını bildiren çalışmalarla araştırmamız arasında uyumlu sonuçlar bulunmuştur (14).

Aylık geliri ihtiyaçlarını karşılamaya yetmeyen bireylerde duygusal tükenmişlik düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Hobi edinme tükenmişliği engellemeye yönelik önerilen yöntemlerden biridir (11). Hobi varlığında tükenmişliğin engelleneceği ve ilerlemesinin önüne geçileceği savunulmaktadır. Çalışmamızda da herhangi bir hobisi olmayanlarda duygusal tükenme puanı, olanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışanların düzenli izin kullanması ve tatil yapması da hobi varlığı gibi tükenmişliği engellemek amaçlı önerilen yöntemlerdendir. Meslek yaşamının ilk yıllarında düzenli izin kullanımının mümkün olmadığı bireylerde depresyon sıklığının arttığı, tükenmişliğe zemin hazırlanıldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (15). Araştırmaya katılan bireylerde yıllık izin kullanımı ve düzenli tatile çıkma durumu ve tükenmişlik düzeyleri incelendiğinde yıllık izinlerinin tamamını tek seferde kullanabilen ve kullanamayan bireyler arasında tükenmişlik düzeyleri arasında istatiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır. Çalışmamıza katılan bireylerde her yıl düzenli olarak tatile gidemeyen bireylerde kişisel başarı puanı düşük olanların oranı her yıl düzenli tatile çıkabilenlere oranla daha fazla olarak saptanmıştır.

Yapısı itibariyle klinik durumu ağır hastalarla ilgilenmek zorunda olan yoğun bakım çalışanlarında hastalarının klinik durumundan etkilenenlerde duygusal tükenme puanları yüksek olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamıza katılan bireylerden ekibin diğer üyeleri ile sorun yaşayanlarda daha yüksek duyarsızlaşma ve daha düşük kişisel başarı hissi olduğu bulunmuştur.

Sonuç

Çok sık görülmesine rağmen genellikle göz ardı edilen tükenmişlik sendromu aslında önlenebilir bir sendromdur.İnsanlarla birebir etkileşim içinde çalışılan meslek gruplarında daha sık görülen tükenmişlik sendromunun görülme sıklığı sağlık çalışanlarında artmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinin belirli özellikleri nedeniyle çalışanları bu sendromla karşı karşıya kalabilmektedir. Birçok faktörden etkilenen tükenmişlik düzeyi ile ilgili faktörlerin belirlenip analiz edilmesi ile sorunlara etkin çözümler getirebilir. Tükenmişlik sendromunun çalışmamızda da benzer şekilde sonuçlandığı gibi genç yaştaki çalışanlarda daha sık görülmesi bu durumu üzerinde durulması gereken bir konu haline getirir. Bu bağlamda tükenmişlik sendromunu engellemek amacıyla öncelikli olarak riskli gruplar belirlenmelidir.

Önlenebilir bir sendrom olan tükenmişliğin engellenmesi ile çalışanların memnuniyeti sağlanabilirken, insan kaynakları verimli ve etkin kullanılabilerek sunulan hizmetin de kalitesini artırmak mümkündür.

Kaynaklar

1. Piedmont RL. A longitudinal analysis of burnout in the health care setting: The role of personal dispositions. *Journal of personality assessment*. 1993;61:457-473
2. Freudenberger HJ. The issues of staff burnout in therapeutic communities. *Journal of psychoactive drugs*. 1986;18:247-251
3. Maslach C, Leiter MP. Early predictors of job burnout and engagement. *The Journal of applied psychology*. 2008;93:498-512

4. Sayıl I, Haran S, Ölmez Ş, Devrimci ÖH. Ankara üniversitesi hastanelerinde çalışan doktor ve hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri. *Kriz Dergisi*. 1997;5:71-77
5. Blackburn IM, Jones S, Lewin RJP. Cognitive style in depression. *British Journal of Clinical Psychology*. 1986;25:241-251
6. Surgevil O. *Çalışma hayatında tükenmişlik sendromu-tükenmişlikle mücadele teknikleri*. Ankara: Nobel Yayın; 2006.
7. Potter B. *Preventing job burnout; transforming work pressures into productivity*. Crisp Publications; 1995.
8. Kırlangıç O. *Tükenmişlik*. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık San ve Tic. Ltd. Şti; 1995.
9. Çam O. Hemşirelerde tükenmişlik (burnout) sendromunun araştırılması. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı*. 1991
10. Hsu K, Marshall V. Prevalence of depression and distress in a large sample of canadian residents, interns, and fellows. *The American journal of psychiatry*. 1987;144:1561-1566
11. Taycan O. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik değişkenlerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006
12. Kenna GA, Wood MD. Alcohol use by healthcare professionals. *Drug and alcohol dependence*. 2004;75:107-116
13. Armutcuk A. Denizli devlet hastanesinde çalışmakta olan hekim dışı sağlık personelinde tükenmişlik sendromu ve ilişkili değişkenler. 2010
14. Aslan D, Kiper N, Karaağaoğlu E, Topal F, Güdük M, Cengiz ÖS. Türkiye'de tabip odalarına kayıtlı olan bir grup hekimde tükenmişlik sendromu ve etkileyen faktörler. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları*. 2005
15. Herschbach P. [stress in the hospital--stresses on nurses and physicians]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*. 1991;41:176-186

Presentation ID / Sunum No= 45

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7636-5127

Preeklampsi Süperpoze Covid-19 Enfeksiyonu Olan Gebede Doğum Sonrası Gelişen Karaciğer Hematomu Olgu Sunumu

As. Dr. Emre Uysal[1], Assoc. Prof. Dr. Nur Gözde Kulhan[2]
[1]SBÜ Konya Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, emreuysal53@dr.com
[2] SBÜ Konya Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, gozdemirel1@hotmail.com

Özet

Tüm gebeliklerin %6 - 8'i gebeliğin hipertansif hastalıkları ile komplike olmaktadır. HELLP (hemolysis, elevated liver enyzmes, low platelets), tüm gebeliklerin %1'inde görülmektedir. HELLP, preeklampsi ile komplike olan gebelerde normal gebelere göre daha sık görülmektedir, tüm preeklampsilerin %10 - 20'sinde. Karaciğerin subkapsüller hematomu ise HELLP'in nadir görülen fakat hayati önem arz eden komplikasyonlarından biridir. Özellikle rüptür olup masif kanamaya yol açabilmesi nedeniyle maternal mortaliteye neden olabilecek ciddi bir komplikasyondur. Covid - 19 enfeksiyonu solunum sıkıntısı ve pnömomi bulguları ile seyreden bir klinik tabloya neden olmaktadır. Gebelerin çoğu Covid - 19 enfeksiyonunu asemptomatik geçirmektedir. En sık semptomu; öksürük, solunum sıkıntısı, ateş, kas ve eklem ağrısı, tat ve koku duyusu kaybıdır. Covid – 19 vücutta birçok doku ve organı etkilemektedir. Ancak Covid – 19 enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar en sık üçüncü trimesterda gözlenmektedir. Covid - 19 enfeksiyonunda proteinüri, hipertansiyon ve karaciğer transaminaz enzimlerinde artış görülebilir. Yine bu değerler, preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunda da görülebilmektedir. Covid - 19, gebelerde klinik ve laboratuvar olarak preeklampsi ve HELLP sendromunu taklit edebilir. Ağır preeklampsi sonrası HELLP sendromu, subkapsüller hematom, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu gibi mortal seyredebilecek komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle doğru tanı ve tedavi için ayırıcı tanıda tüm bu hastalıklar düşünülmeli ve mortalite riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, HELLP, Covid-19, Karaciğer Hematomu

Giriş

Tüm gebeliklerin %6-8'i gebeliğin hipertansif hastalıkları ile komplike olmaktadır (1). Bu hastaların bir kısmı preeklampsi – eklampsi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri veya HELLP (hemolitik anemi – yükselmiş karaciğer enzimleri – düşük platelet (haemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets: HELLP syndrome) sendromuna ilerleyebilir. HELLP, tüm

gebeliklerin %1, preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde ise %10-20 görülebilmektedir (2). HELLP sendromu ilk defa 1982'de preeklampsinin bir komplikasyonu olarak rapor edilmiştir (3). Karaciğerin subkapsüller hematomu ise HELLP'in nadir fakat hayati önem arz eden bir komplikasyonudur (2). Bu durum hastalarda farklı şekilde ortaya çıkabilir ancak maternal mortaliteye neden olabilecek ciddi bir tablodur(4,5). Karaciğer subkapsüller hematomu, HELLP'in yanı sıra tedavisinde geç kalınmış dissemine intravasküler koagülopatide (DİK) de görülebilir. Karaciğer hematomunun rüptüre olması mortalite riski taşır (5). Mortalite riski % 17 – 59 arasında değişmektedir. Bu nedenle HELLP tablosunda karaciğer hematomu açısından uyanık olunmalı, erken tanı koyup tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (2). Fetal mortalite ise genellikle prematürite ve hipoksi ile ilişkilendirilmiş olup %38 ile %62 arasında değişmektedir. Bu klinik durum ilk tanımlandığından günümüze kadar hem maternal hem fetal mortalite önemli ölçüde düşürülmüştür (4,6,7). Karaciğerin subkapsüller hematomu daha çok geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterda görülse de erken postpartum dönemde de görülebilir (8,9).

Covid-19 basit bir soğuk algınlığından, solunum sıkıntısına bağlı ölüme kadar farklı klinik tablolarla seyredebilir. Hastalıkta görülen en sık semptomlar; tat ve koku duyusunda kayıp, kas ve eklem ağrıları, baş ağrısı, ateş, öksürük gibi nonspesifik belirtilerdir (10). Ayrıca Covid-19 hastalarında tromboembolik aktivite de artmış bulunmuştur. Covid-19, gebelerde de benzer semptomlar ile kendini göstermektedir. Gebeliğin, benzer yaş gruplarına göre, salgın için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Gebeler, daha çok üçüncü trimesterda covid-19 komplikasyonları ile karşılaşılmaktadır. Transplasental geçişle ilgili ortak kabul görmüş bir sonuç yoktur, buna karşın bazı çalışmalarda vertikal geçiş gösterilmiştir (11). Ancak enfekte olan gebelerden doğan bebeklerin yenidoğan yatışları 2-3 kat daha fazla olmaktadır. Bu Covid-19'a bağlı gebeliğin erken sonlandırılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonun, erken doğum eylemi, dekolman plasenta, intrauterin gelişme geriliği ve postpartum hemoraji ile ilişkili bulunmamıştır (12). Covid-19 enfeksiyonunda proteinüri, hipertansiyon ve karaciğer transaminaz enzimlerinde artış görülebilir (13). Yine bu bulgular, preeklampsi – eklampsi ve HELLP sendromunda da olabilmektedir. Bu nedenle Covid-19 enfeksiyonuna yakalanan gebelerde doğru tanı, doğru tedavi için önemlidir.

Bu vakada preeklampsi süperpoze covid-19 pozitif hastada gelişen subkapsüller hematom güncel literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

Vaka Raporu

33 yaş, G2P1Y1 sezaryen ile doğum öyküsü olan 30 haftalık gebe hasta perinatoloji polikliniğinde 3 hafta IUGR nedeniyle haftalık takip edilmiştir. Hastanın son vizitinde tansiyon yüksekliği tespit edilmesi üzerine dış merkezden tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın gelişinde; tansiyon 152/98 mm/ Hg, tam idrar tahlilinde protein negatif, hemoglobin 11,6 g/dl, platelet 275 bin, karaciğer ve renal fonksiyon testleri olağan, uterin arter ve umbilikal arter doppler akımları normal sınırlar içindeydi. Hastaya yatış verilerek alfa metil dopa ve betametazon tedavisi başlandı. 24 saatlik idrar tahlilinde protein 2646 mg/gün olarak tespit edildi. Serviste ANTA, NST, biyofizik profili ile takibe alındı.

Hastanın yatışının 24. Saatinde halsizlik tarif etmesi ve Covid -19'lu hastayla 72 saat içinde temas öyküsü olması nedeniyle Covid PCR testi yapıldı. Test hastanın şikayetlerinin devam etmesi ve laboratuvar tetkiklerinde değişme olmaması nedeniyle tekrarlandı.2 negatif sonuç sonrası serviste takibi devam etti.

Hasta serviste yatışının 3. günü analjeziklere cevap vermeyen şiddetli sırt ağrısı tarif etmesi üzerine monitörize edildi. 15 dakikalık takiplerinde tansiyonu en yüksek 170/90 mm/Hg

ölçüldü, baş ağrısı ve sağ üst kadran ağrısı mevcuttu, serum aspartat transaminaz 161 U/l, alanin transaminaz 102 U/l ve serum kreatinin 0,59 mg/dL yükseldi. Hastaya magnezyum sülfat yükleme tedavisi başlanarak şiddetli preeklampsi tanısı ile sezaryenla doğum kararı verildi. Doğum sonrası yoğun bakımda takibe alındı. Yenidoğan APGAR 1-5 dk skoru 6-7, 1175 gr ve kord kan gazı pH 7,328 olup prematürite nedeniyle yenidoğan yoğun bakımına yatış yapıldı.

Hastanın post op birinci gün takiplerinde hemoglobin 7,9 g/dL ve platelet 90 bine kadar düştü; serum aspartat transaminaz 1921 U/l, alanin transaminaz 1789 U/l'e kadar yükseldi ve serum kreatinin 0,66 mg/dL, protrombin zamanı (PT) 13,6 sn, aktive parsiyel troboplastin zamanı (aPTT) 18,2 sn idi. Hastaya kan transfüzyonu yapıldı.8 saat sonra alınan laboratuvar testlerinde ALT 3200,AST 3400 olması ve subfebril ateş(36,8C,37C) nedeniyle gastroenteroloji konsültasyonu ve Covid PCR tekrarlanmasına karar verildi. Hastaya yapılan Covid-19 testi pozitif sonuçlandı. Tüm batın USG yapılan hastanın karaciğer segment 8 seviyesinde hipoekoik alanlar görülmesi üzerine üst abdomen MR çekildi.

MR'da karaciğer kraniocaudal uzunluk 202 mm olup karaciğer sol lobun büyük kısmı ve sağ lobun orta kesimlerinde yer alan anterior ve posteriora doğru uzanım gösteren hematom alanları görüldü. Genel cerrahi ve gastroenterolojiden görüşleri alındı. Karaciğer fonksiyon testleri (kcft) için takip önerildi. Post op 4. günü Covid -19 için medikal tedavisi düzenlenen hastanın yoğun bakımda kcft gerilemesi ve vitallerinin stabilleşmesi üzerine hasta servise alındı. Hastanın servise geliş hb:11,9 plateletleri 185.000 serum aspartat transaminaz 54 U/L, serum alanin transaminaz 92 U/L, kreatinin 0,72 mg/dL, CRP 193,2 mg/L, lökosit 18510 µL prokalsitonin 0,57 µg/l. CRP yüksekliği nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle ampirik meropenem tedavisi başlandı. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Kontrol olarak çekilen MR'da karaciğer hematom alanlarının gerilediği görüldü.

Hastanın covid-19 nedeniyle medikal tedavisi 14 gün devam etti. Yenidoğan yoğun bakımdan bebek ile birlikte şifa ile taburcu edildi. Post op kontrolleri multidisipliner bir yaklaşım ile yürütüldü 1 ay sonra hastanın laboratuvar testleri normal sınırlara geriledi.

Tartışma

Gebeliğin hipertansif hastalıklarından olan preeklampsi bazen HELLP sendromuna ilerleyebilir. Karaciğer subkapsüller hematomu (KSH); HELLP ve DİK'te nadir olarak görülebilen ancak son derece ciddi bir komplikasyondur (5,9). Karaciğer hematomu tanısında kontrastlı batın MR daha faydalıdır, ancak hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de göz önünde bulundurularak biz hastamızda kontrastsız MR istedik.

Hastamızda önce preeklampsi ardından Covid-19 enfeksiyonun tabloya eklenmesi ile HELLP sendromu gelişti. HELLP sendromuna bağlı olarak da karaciğer hematomu gelişti. Karaciğer subkapsüller hematomunun sıkı takibi hasta açısından kritik öneme sahiptir. HELLP sendromunda KSH'nin gelişim patogenezi tam olarak açıklanabilmiş değildir. Ancak fibrin birikimi; trombosit aktivasyonuna bu da trombüs oluşumuna ve kapiller damarlarda oklüzyona neden olabileceği böylece hepatik nekroz ve kanamayla sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (2,14).

Covid-19 gebelerde, gebe olmayanlardaki gibi en sık semptomları ateş ve öksürüktür. Bunlardan sonra halsizlik, tat ve koku kaybı gelmektedir. Ancak bir kısım hastada asemptomatik de olabilmektedir (15). En sık yakalanma ve en ağır klinik seyir gebeliğin üçüncü trimesterında olmaktadır. Eğer gebelerin ek hastalıkları varsa; diyabet, hipertansiyon, obezite, kronik akciğer hastalıkları, kalp-damar hastalıkları ve karaciğer hastalıkları gibi, Covid-19'a yakalanma olasılığı artmakta ve tablo daha ağır seyredebilmektedir. Hatta maternal ölümlere bile neden olabilmektedir (16). Bizim hastamızda ise halsizlik ve subfebril ateş dışında herhangi

bir Covid semptomu yoktu. Temas öyküsü olan hastanın ilk alınan PCR testleri negatif sonuçlandı.

Covid-19 vücudun nerdeyse tüm organ ve sistemlerini etkilemektedir. Enfeksiyonun karaciğer üzerine de etkisi vardır. Alanin transaminaz, aspartat transaminaz, laktat dehidrogenaz enzimlerinin kan düzeylerini arttırmaktadır ve platelet düşüklüğüne neden olabilmektedir. Bu yönlerden bakıldığında HELLP sendromuna benzemektedir (17). Bizim hastamızda, şiddetli preeklampsi nedeniyle operasyona alınmasının postop birinci gününde karaciğer transaminazlarında >3000 daha fazla bir artış olması üzerine Covid PCR testini tekrarladık ve test pozitif sonuçlandı. Preeklampsiye bağlı gelişebilecek HELLP sendromu ve subkapsüller hematom oluşmasını Covid enfeksiyonunun tabloya eşlik etmesine bağladık. Covid, tabloyu daha da ağırlaştırdı.

Sonuç olarak bu gibi vakalarda Covid enfeksiyonu ve HELLP sendromu birbirini maskeleyebilir. Tanıyı geciktirebilir.

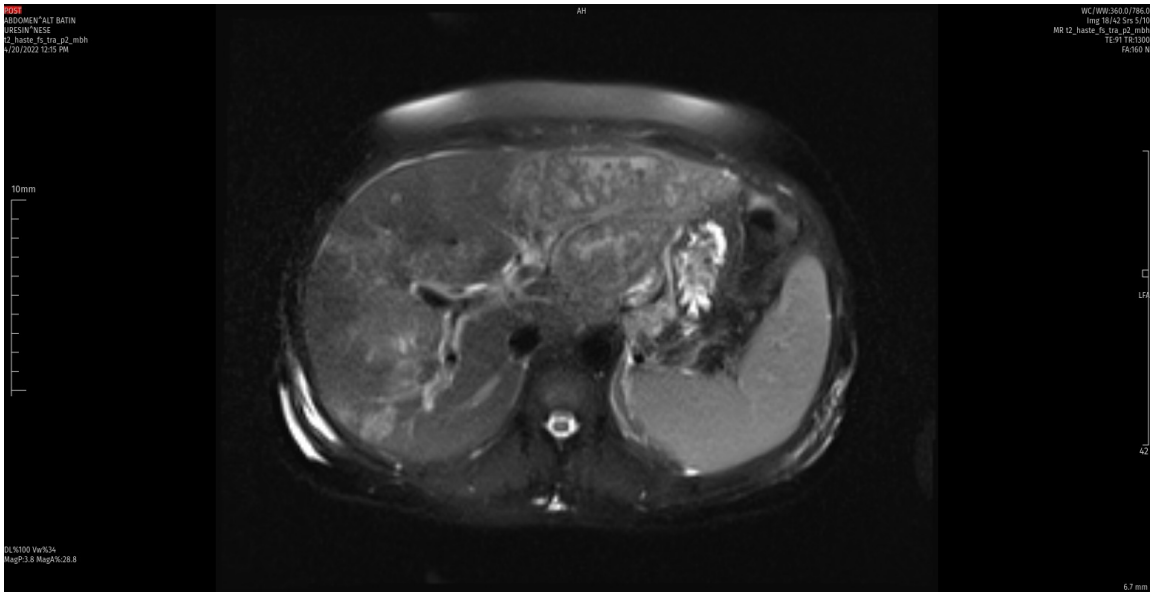
Kaynakça

1. Peters, R. M., & Flack, J. M. (2004). Hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, *33*(2), 209-220.
2. Ditisheim, A., & Sibai, B. M. (2017). Diagnosis and management of HELLP syndrome complicated by liver hematoma. *Clinical obstetrics and gynecology*, *60*(1), 190-197.
3. Weinstein, L. (1982). Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, *142*(2), 159-167.
4. Rinehart, B. K., Terrone, D. A., Magann, E. F., Martin, R. W., May, W. L., & James Jr, N. (1999). Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstetrical & gynecological survey*, *54*(3), 196-202.
5. Wicke, C., Pereira, P. L., Neeser, E., Flesch, I., Rodegerdts, E. A., & Becker, H. D. (2004). Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options—a unicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, *190*(1), 106-112.
6. Grand'Maison S, Sauve N, Weber F, et al. Hepatic rupture in hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. Obstet Gynecol. 2012;119:617–625.
7. Bis, K. A., & Waxman, B. E. N. N. Y. (1976). Rupture of the liver associated with pregnancy: a review of the literature and report of 2 cases. *Obstetrical & gynecological survey*, *31*(11), 763773.
8. Barton, J. R., & Sibai, B. M. (1996). Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *American journal of obstetrics and gynecology*, *174*(6), 1820-1827.
9. Karateke, A., Silfeler, D., Karateke, F., Kurt, R., Guler, A., & Kartal, I. (2014). HELLP syndrome complicated by subcapsular hematoma of liver: a case report and review of the literature. *Case reports in obstetrics and gynecology*, *2014*.
10. Di Carlo, D. T., Montemurro, N., Petrella, G., Siciliano, G., Ceravolo, R., & Perrini, P. (2021). Exploring the clinical association between neurological symptoms and COVID-19 pandemic outbreak: a systematic review of current literature. *Journal of neurology*, *268*(5), 1561-1569.
11. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Mar;152(3):291-298. doi: 10.1002/ijgo.13533. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33305352; PMCID: PMC9087662.
12. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee LA, Heath P, Khalil A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. Nat Commun. 2022 May 10;13(1):2414. doi: 10.1038/s41467-022-30052-w. PMID: 35538060; PMCID: PMC9090726.

13. Naeh A, Berezowsky A, Yudin MH, Dhalla IA, Berger H. Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Obstet Gynaecol Can. 2022 Feb;44(2):193-195. doi: 10.1016/j.jogc.2021.09.015. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648956; PMCID: PMC8505022.
14. MC MARINAŞ, G. M., DRĂGUŞIN, R., TUDORACHE, Ş., & ILIESCU, D. (2018). Postpartum spontaneous subcapsular hepatic hematoma (SSHH)-conservative management. Case report and review of literature. *Current Health Sciences Journal*, *44*(4), 387.
15. Mirbeyk M, Saghazadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. Arch Gynecol Obstet. 2021 Jul;304(1):5-38. doi: 10.1007/s00404-021-06049-z. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797605; PMCID: PMC8017514.
16. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brüggen MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
17. Čivrná Jana, Skanderová Daniela, Ehrmann Jiří, Pilka Radovan. HELLP syndrome and HELLP-like syndrome in pregnancies with covid-19 - case reports. Ceska Gynekol. 2021;86(4):236-241. English. doi: 10.48095/cccg2021236. PMID: 34493047.

Ekler

Ek 1: Karaciğer subkapsüller hematomu



Ek 2: Karaciğer subkapsüller hematomu, iyileşmiş hali

Presentation ID / Sunum No= 52

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6751-0705 / 0000-0001-8674-8877 / 0000-0003-3629-2386 / 0000-0001-8058-0364

Femur Cisim Kırıklarında Kilitli İntramedüller Çivileme Sonrası Rotasyonel Sorunlar ve Klinik Yansımaları

Dr. Onur Süer[1], Assoc. Prof. Dr. Anıl Murat Öztürk[2], Asst. Prof. Dr. İpek Tamsel[3], Prof.Dr. Kemal Aktuğlu[2]

[1]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kiniği, onursuer3434@gmail.com, onur.suer@saglik.gov.tr

[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD

[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD

Özet

Amaç: Femur cisim kırıkları bir ortopedistin gördüğü en sık kırıklardan birisidir. Günümüzde altın standart tedavi yöntemi kilitli intramedüller çivilemedir (İMÇ). Bu çalışmada kliniğimizde kapalı, kilitli İMÇ ile opere edilmiş erişkin femur cisim kırıklarında rotasyonel deformite sıklığını bilgisayarlı tomografi ile saptamak, bu rotasyonel deformiteye sebep olmuş olabilecek etkenleri belirlemek, rotasyonel deformitenin hastanın fonksiyonel durumuna ve günlük yaşantısına olan etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Şubat 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında kliniğimizde femur cisim kırığı nedeniyle kapalı kilitli İMÇ uygulanmış olan hastalardan takiplerinde her iki femuru içeren bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi (n: 54). Minimum takip süresi 12 ay olarak belirlendi. BT ölçümlerinden femur anteversiyon (FAV) açı farkına bakıldığında 36 olgunun (%66.6) <15° olduğu (Grup A) ve 18 olgunun (%33.3) ≥15° gerçek rotasyonel deformitesi olduğu (Grup B) saptandı. Fonksiyonel skorları belirlemek amacıyla çalışmaya dahil edilen hastalardan ek alt ekstremite kırığı olanlar ve 50 yaş üstü olanlar çağrılmadı. Geriye kalan 30 hasta FAV açı farkı <150 (Grup 1: n:17) ve ≥15° (Grup 2: n:13) olmak üzere gruplandırıldı. Bu hastaların WOMAC diz skorları, Harris Kalça Skoru, Alt Ekstremite Fonksiyonel Skalası ve Kujala patellofemoral skorlama sistemleri değerlendirildi. Bulgular: Rotasyonel deformitenin kırığın lokalizasyonundan, kırığın sınıflamasından, çivinin kemiğe giriş yerinden, operasyon zamanlamasından ve postop koronal plan deformitesinden bağımsız olduğu görüldü (p=0.625, p=0.914, p=0.574, p=0.228, p=0.885). Fonksiyonel skorlar değerlendirildiğinde ≥15° gerçek rotasyonel defomitesi olan grubun rotasyonel deformitesi olmayan gruba göre daha kötü WOMAC diz skoru, Harris kalça skoru, alt ekstremite fonksiyonel skalası ve Kujala patellofemoral skoru olduğu saptandı (p=0.003, p=0.013, p=0.015, p=0.014). Sonuç: Femur cisim kırıklarında kapalı kilitli İMÇ sonrası %33.3 oranında rotasyonel deformite ile karşılaşılmıştır.

Bu deformite kırığın lokalizasyonundan, kırığın sınıflamasından, çivinin kemiğe giriş yerinden, operasyon zamanlamasından ve postop koronal plan deformitesinden bağımsızdır. Rotasyonel deformite saptanan hastaların kalça, diz ve patellofemoral eklemleri etkilenmektedir ve bu hastalar daha düşük fonksiyonel skorlara sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Femur Diafiz Kırıkları; İntramedüller Çivileme; Rotasyonel Deformiteler; Femur Anteversiyon Açısı.

Rotational Problems and Clinical Reflections After Locked Intramedullary Nailing in Femoral Diaphyseal Fractures

Abstract

Objective: The gold standard treatment method is locked intramedullary nailing (IMN) in femur diaphyseal fractures. In this study, it was aimed to determine the frequency of rotational deformity by computer tomography (CT) in adult femoral shaft fractures operated with closed, locked IMN in our clinic, to determine the factors that may have caused this rotational deformity, and to reveal the effect of rotational deformity on the patient's functional status and daily life. Methods: Between February 2014 and January 2019 patients who had undergone closed locked IMN due to femoral diaphyseal fracture in our clinic were included in this study (n: 54). When the femoral anteversion (FAV) angle difference was analyzed from CT measurements, 36 cases (66.6%) were found to be <15° (Group A) and 18 cases (33.3%) had ≥15° true rotational deformity (Group B). Among the patients included in this study to determine functional scores, those with additional lower extremity fractures and those over 50 years old were not called. The remaining 30 patients were grouped as FAV angle difference <150 (Group 1: n:17) and ≥15° (Group 2: n:13). WOMAC knee scores, Harris Hip Score, Lower Extremity Functional Scale and Kujala patellofemoral scoring systems were evaluated for these patients. Results: Rotational deformity was found to be independent of the localization of the fracture, the classification of the fracture, entry point for antegrad nailing, timing of the operation and postop frontal plan deformity (p=0.625, p=0.914, p=0.574, p=0.228, p=0.885). When functional scores were evaluated, it was found that the group with ≥15° true rotational deficit had worse WOMAC knee score, Harris hip score, lower extremity functional scale and Kujala patellofemoral score compared to the group without rotational deformity (p=0.003, p=0.013, p=0.015, p=0.014). Conclusion: Rotational deformity is observed in 33.3% after closed locked IMN in femoral diaphyseal fractures. This rotational deformity is independent of the localization of the fracture, the classification of the fracture, entry point for antegrad nailing, timing of the operation and postop frontal plan deformity. Hip, knee and patellofemoral joints of patients with rotational deformity are affected and these patients have lower functional scores

Keywords: Femur Diaphyseal Fractures; Intramedullary Nailing; Rotational Malalignment; Femoral Anteversion Angle.

Giriş

Femur cisim kırıkları çoğunlukla genç erkeklerde trafik kazaları, yüksekten düşme ya da ateşli silah yaralanmaları gibi yüksek enerjili travmalar sonucu meydana gelmektedir (1,2). Bu hasta popülasyonunda kırık lokalizasyonu genellikle femur cisminin orta 1/3'ünde transvers ya da oblik

kırıklar şeklindedir. Düşük enerjili travmalar femur cisim kırıklarının dörtte birinden sorumludur ve sıklıklar yaşlı osteoporotik kadınlarda görülmektedir. Bu kırıklar ise daha çok femur cisminin orta 1/3'ünde spiral tip kırıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4). Görüldüğü gibi bi-modal (iki değişik) dağılım göstermektedir. Gençlerde yüksek enerjili travmalar sonucu oluşurken, yaşlılarda düşük enerjili travma sonucu oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada femur diafiz kırıklarının insidansının 100,000 kişide 13 vaka olduğu gösterilmiştir (5). Erkek hastalar 15-29 yaş aralığında yüksek insidan gösterirken, kadın hastalarda 70 yaş üstünde yüksek insidans göstermektedir (6).

Günümüzde femur cisim kırıklarının tedavisi cerrahi tedavidir. Çok sayıda çalışma mortalite, morbidite ve fonksiyonel sonuç açısından kıyaslandığında cerrahi tedavinin konservatif tedaviye göre üstün olduğunu göstermiştir. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda konservatif tedavi uygulanabilir. Konservatif tedaviler arasında alçı, breys ve traksiyon uygulaması bulunmaktadır. Femur cisim kırıkları cerrahi olarak mümkün olan en kısa sürede stabilize edilmelidir (7,8). Cerrahi tedaviler arasında eksternal fiksatör, açık redüksiyon ve plak vida ile internal tespit, kapalı redüksiyon ile klasik veya kilitli intramedüller çivileme (İMÇ) yer almaktadır. Günümüzde yüksek kaynama oranlarına sahip olması, erken harekete ve yük vermeye imkan tanıması, az komplikasyon oranlarına sahip olması nedeniyle altın standart tedavi yöntemi kapalı redüksiyon ile kilitli İMÇ'dir (9,10). Oymalı, statik kilitli İMÇ sonrası %95'den fazla kaynama oranları bildirilmektedir.

Kapalı, oymalı, statik kilitli İMÇ'de kırık komponentin rotasyonel kontrolünün plaklı osteosenteze göre daha zor olduğu bilinen bir gerçektir (11). Kırık femur ile sağlam femur arasındaki anteversiyon (AV) derecesi farkı klinik olarak, radyografik olarak, ultrasonografi (USG) ile ya da bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülebilmektedir. Bunlar arasında altın standart yöntem BT ile yapılan ölçümdür (12,13). Genellikle AV derecesi farkı <10° olanlar normal varyasyon olarak kabul edilirken, >15° üstü olanlarda gerçek rotasyonel deformiteden bahsedilmektedir (14,15).

Bu çalışmada kliniğimizde kapalı, oymalı, statik kilitli İMÇ ile tedavi edilmiş erişkin femur cisim kırıklarında rotasyonel deformite sıklığını bilgisayarlı tomografi ile saptanmak, bu rotasyonel deformiteye sebep olmuş olabilecek etkenleri belirlemek, rotasyonel deformitenin hastanın fonksiyonel durumuna ve günlük yaşantısına olan etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Şubat 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemiz ortopedi kliniğinde femur cisim kırığı nedeniyle kapalı kilitli İMÇ uygulanmış olan hastalardan takiplerinde her iki femuru içeren bilgisayarlı tomografi çekimi yapılmış olan ve ulaşılabilir olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kliniğimizde bu tarihler arasında arşivler tarandığında 168 femur diafiz kırığına İMÇ operasyonu uygulanmış olduğu görüldü. Takiplerinde femur anteversiyon ölçümüne olanak sağlayacak bilgisayarlı tomografi çekimi olmayan 95 olgu çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 73 olgudan 6 tanesinde total diz protezi (TDP) operasyon öyküsü, 7 tanesinde ek proksimal ya da distal femur kırığı öyküsü ve 4 tanesinde bilateral femur kırığı mevcuttu ve sağlıklı femur anteversiyon ölçümü yapılamayacağı için çalışmadan çıkartıldı. 1 olgu açık redüksiyon uygulandığı için, 1 olgu da distal kilitleme yapılmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 54 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olgular BT ölçümlerinden femur anteversiyon (FAV) açı farkı $<15^0$ (grup A: n: 36) ve femur rotasyonu ≥15° (grup B: n: 18) olmak üzere gruplandırıldı.

Hastaların tibbi verilerinin tutulduğu kayıtlardan demografik özellikleri, travma nedenleri, takip süreleri, cerrahi bekleme süreleri, kullanılan femur çivisi tipi ile çivilerin femur giriş yerleri ve gündüz mesai saatlerinde mi yoksa nöbet şartlarında mı opere edildiği belirlendi.

Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hastanemizin dijital görüntü arşivi kullanılarak ameliyat öncesi femur grafileri üzerinden kırık lokalizasyonu ve AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)' ya göre kırık sınıflandırılması

yapıldı. Ameliyat sonrası takiplerinde çekilen femur ön-arka ve yan grafilerden kırık kaynaması, bacak uzun grafilerinden femur uzunluk farkları ve kırık hattında oluşan frontal plan açılanmaları (varus/valgus) ölçüldü. Ameliyat sonrası çekilen BT'ler üzerinden her iki FAV açısı ölçülerek kırık taraf ve sağlam taraf ölçümleri karşılaştırıldı. FAV açısını hesaplamak için femur başının ortası ile femur boynunun ortasından geçen çizginin zeminle oluşturduğu açı ve dizde her iki femur kondillerinden geçen çizginin zeminle oluşturduğu açı ölçüldü. Retroversiyon yönünde olan açılar eksi (-) olarak değerlendirilirken, anteversiyon yönünde olan açılar artı (+) olarak değerlendirildi. Hesaplanan iki açının toplamı ise o femurun anteversiyon açısı olarak kaydedildi. FAV açısı her iki femur için ölçüldü. İntramedüller çivi uygulanmış femur ile sağlam femur arasındaki fark rotasyonel deformite olarak değerlendirildi (resim 1,2). Ameliyat sonrası bilgisayarlı tomografi (BT) ve düz radyografi görüntüleri, araştırmaya katılan iki ortopedi cerrahı ve bir radyoloji uzmanı tarafından Sectra (Sectra AB, Linkoping, İsveç) programı ile elde edilmiş ve değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 54 olgunun radyolojik ölçümleri yapılmadan önce, hastaların diz ve kalça fonksiyonel durumlarını ölçmek amacıyla çağrılacak olgular belirlendi. Eşlik eden ipsilateral alt ekstremite kırığı öyküsü olan 12 hasta ve 50 yaş üzeri olan 7 hasta çağrılmadı. 5 hastaya da ulaşılamadı. Geriye kalan 30 hasta femur anteversiyon (FAV) açı farkı $<15^0$ (grup 1: n:17, e/k: 17/0, yaş: 25.06) ve femur rotasyonu $\geq 15°$ (grup 2: n:13, e/k: 10/3, yaş: 31.2) olmak üzere gruplandırıldı. Hastalara ulaşılarak eklem hareket açıklıkları, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) diz skorları, Harris Kalça Skoru, Alt Ekstremite Fonksiyonel Skalası ve Kujala patellofemoral skorlama sistemine bakıldı ve not edildi. Olguların fonksiyonel değerlendirmesi radyolojik sonuçları hakkında bilgisi olmayan araştırmacı tarafından yapıldı.

Yapılan ölçümler sonrasında femurda rotasyonel sorun saptanan olgularla normal olgular karşılaştırılarak bu rotasyonel duruma sebep olmuş olabilecek etkenler araştırıldı. Rotasyonel deformitenin hastanın fonksiyonel durumuna ve günlük yaşantısına olan etkisi ortaya konulmaya çalışıldı.

Cerrahi Yöntem

Hastalara spinal ya da genel anestezi uygulandı. Traksiyon masasına supin pozisyonda yatırıldı. Steril boyama ve örtme sonrasında trokanter tipinden başlayan, proksimale uzanan 8-10 cm'lik insizyon yapıldı. Cilt, ciltaltı ve fasya geçildi. Gluteal kaslar künt diseksiyonla geçilerek kullanılacak olan femur çivisi tipine ve cerrahın tercihine göre trokanter tipine ya da piriformis fossaya ulaşıldı. Zimmer® Natural Nail® çivisi için giriş yeri olarak trokanter tipi ya da piriformis fossa tercih edilirken, Lateral Femoral Nail (LFN,Synthess,Oberdorf) çivisi için trokanter majör tipinin laterali kullanıldı. C kollu skopi eşliğinde 2mm'lik Kirschner (K) teli femur giriş yerinden femur cisminin aksı boyunca ilerletildi. Skopi ile ön–arka ve lateral görüntüleri alınarak giriş yeri değerlendirildi ve K telinin her iki planda da doğru yerde olduğu görüldü. Ardından K teli üzerinden oyucu drill (14.5 mm/15mm) gönderilerek giriş deliği açıldı. Klavuz tel bu delikten geçirilerek kırık hattına kadar ilerletildi. Skopi eşliğinde kapalı redüksiyon sağlanarak klavuz tel distal fragmana ilerletildi. Klavuz telin ön-arka ve yan görüntüleri alınarak distal fragmanın içinde olduğu ve medüllanın orta hattında olduğu teyit edildikten sonra eğilebilir oyucular kullanılarak medülla oyuldu. Kullanılacak olan çivinin çapı ve uzunluğu belirlendi. Uygun çivi proksimal klavuza takılıp femura intramedüller olarak uygulandı. Distal kilit vidası freehand tekniği ile uygulandı. Distal kilitleme tamamlandıktan sonra traksiyon gevşetilerek kırık hattı komprese edildi. Ardından proksimal kilit vidaları klavuz yardımıyla uygulandı. Çiviye monteli parçalar çıkarıldı. İnsizyon bölgeleri serum fizyolojik ile yıkanıp katlar anatomik olarak kapatıldı. Elastik bandaj sarılarak hasta operasyon salonundan çıkartıldı.

İstatistik Analiz

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile özetlenirken, kategorik veriler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlenmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Nicel

değişkenlerde normallik varsayımı karşılaştırma yapılacak gruplarda ayrı ayrı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Buna göre çalışma grupları arasında nicel değişkenler Mann-Whitney U testi veya t-testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arası yaş karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi veya Fisher'ın tam olasılık testi (rxc tablolar için Fisher-Freeman-Halton test) kullanılarak incelenmiştir. Ortopedist ve radyolog ölçümleri arasındaki uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı ve Bland-Altman grafiği ile değerlendirilmiştir

Çalışma öncesinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş, 19-11T/7 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

Bulgular

BT ölçümlerinde sağlam femurla karşılaştırılan femur anteversiyon (FAV) açı farkına bakıldığında 54 olgudan 36 olgunun (%66.6) <15° olduğu saptandı. 18 olguda (%33.3) BT ile ölçülen ≥15° gerçek rotasyonel deformite mevcuttu (şekil 5). Rotasyonel deformitesi bulunan bu hastaların 17 tanesinde internal rotasyon deformitesi mevcutken, 1 tanesinde eksternal rotasyon deformitesi mevcuttu. Gerçek rotasyonel deformitesi bulunanlarda internal rotasyon deformitesinin çok daha sık rastlandığı gözlendi. Olgular FAV açı farkı <15^0 (grup A) ve femur rotasyonu ≥15° (grup B) olmak üzere gruplandırıldı. Gerçek rotasyonel deformitesi olan grubun FAV açı farkı ortalaması 25.16 ± 9.38° iken, rotasyonel deformite saptanmayan grubun FAV açı farkı ortalaması 5.39 ± 3.32° olarak saptandı.

Femur cismi üç eşit parçaya ayrılarak proksimal üçte bir, orta üçte bir ve distal üçte bir olmak üzere kırık lokalizasyonu yapıldı. Çalışmamızda 9 olgunun (%16.7) proksimal üçte bir diafiz, 41 olgunun (%75.9) orta üçte bir diafiz ve 4 olgunun (%7.4) distal üçte bir diafiz kırığı mevcuttu. Proksimal üçte bir diafiz kırığı olan olgulardan 4 olguda (%44.4), orta üçte bir diafiz kırığı olan olgulardan 12 olguda (%29.2), distal üçte bir diafiz kırığı olan olgulardan 2 olguda (%50) ≥15° rotasyonel deformite olduğu saptandı. Proksimal üçte bir diafiz kırığı olan hastalarda FAV açı farkı ortalaması 13.5 ± 10.3°, orta üçte bir diafiz kırığı olanlarda 11.7 ± 11.9°, distal üçte bir diafiz kırığı olanlarda ise 10.8 ± 6.6° olarak saptandı. Rotasyonel deformite ile kırık lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0.625) (tablo 1).

Olgular AO sınıflamasına göre sınıflandırıldı. 35 olgunun (%64.8) AO 32-A tipi, 13 olgu (%24.1) AO 32-B tipi kırığı mevcut iken 6 olgunun (%11.1) AO 32-C tipi kırığı mevcuttu. AO 32-A tipi kırığı olan olgulardan 12 olguda (%34.3), AO 32-B tipi kırığı olan olgulardan 4 olguda (%30.7), AO 32-C tipi kırığı olan olgulardan 2 olguda (%33.3) ≥15° rotasyonel deformite saptandı. AO 32-A tipi kırığı olanlarda FAV açı farkı ortalaması 12.2 ± 11.7°, AO 32-B tipi kırığı olanlarda 10.1 ± 8.3° iken AO 32-C tipi kırığı olanlarda 14.1 ± 14.8° olarak saptandı. Rotasyonel deformite ile kırık sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0.914) (tablo 1).

Çalışmamızda 28 hastaya (%51.9) trokanter tipinden, 6 hastaya (%11.1) piriformis fossadan ve 20 hastaya (%37) trokanter lateralinden giriş yapılmıştır. Trokanter tipinden giriş yapılan olgulardan 9 olguda (%32.1), trokanter lateralinden giriş yapılan olgulardan 8 olguda (%40), piriformis fossadan giriş yapılan olgulardan 1 olguda (%16.6) ≥15° rotasyonel deformite saptandı. Trokanter majör tipinden giriş yapılan olguların FAV açı farkı ortalamaları 10.4 ± 10.1°, priformis fossa girişlilerde 8.5 ± 5.3°, trokanter lateralinden girişlilerde 15.5 ± 13.4° olarak saptandı. Kullanılacak femur çivisinin femurdaki giriş yeri ile post-op rotasyonel deformite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0.574) (tablo 1).

Olguların 31 tanesi (%57.4) gündüz mesai saatlerinde opere edilirken, 23 tanesi (%42.6) gece nöbet koşullarında opere edilmiştir. Gündüz mesai saatlerinde opere edilen olgulardan 12 olguda (%38.7), gece nöbet koşullarında opere edilen olgulardan ise 6 olguda (%26.1) ≥15° rotasyonel deformite saptandı. Gündüz mesai saatlerinde opere edilen olguların FAV açı farkı ortalamaları 11.7 ± 9.9° iken, gece nöbet koşullarında opere edilen olguların 12.4 ± 13° olarak saptandı. Operasyon zamanlaması ile post-op rotasyonel deformite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0.228) (tablo 1).

Post-op koronal plan deformitelerine yönelik yapılan ölçümler sonrasında 22 olguda (%40.7) anatomik, 19 olguda (%35.2) 1-5° valgus, 6 olguda (%11.1) 6-10° arası valgus, 7 olguda ise 1-5° arası varus saptandı. Koronal plan deformitesi olmayan olgulardan 6 olguda (% 27.2), 1-5° valgus saptanan olgulardan 8 olguda (%42.1), 6-10° valgus saptanan olgulardan 2 olguda (%33.3), 1-5° varus saptanan olgulardan 2 olguda (%28.6) ≥15° rotasyonel deformite saptandı. Post-op koronal plan deformitesi ile post-op rotasyonel deformite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0.885) (tablo 1).

Fonksiyonel skoru değerlendirilen 30 olgu FAV açı farkı <15^0 (grup 1: n:17) ve femur rotasyonu ≥15° (grup 2: n:13) olmak üzere gruplandırıldı. Bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, takip süresi, bacak uzunluk farkı, kırık lokalizasyonu, kırık sınıflaması, operasyon zamanı, çivi giriş yeri ve post-op koronal plan deformitesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (tablo 2). Fonksiyonel skorlar değerlendirildiğinde ≥15° gerçek rotasyonel defomitesi olan grubun rotasyonel deformitesi olmayan gruba göre daha kötü WOMAC diz skoru (p = 0.003), Harris kalça skoru (p = 0.013), alt ekstremite fonksiyonel skalası (p = 0.015) ve Kujala patellofemoral skoru (p = 0.014) olduğu saptandı (tablo 3). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda yer alan olguların hiçbirinde enfeksiyon gelişmedi. Ameliyat sonrası dönemde hastalarımızın hiçbirinde vasküler ve nörolojik patoloji gözlenmedi. Yara yeri problemi tespit edilmedi, osteomiyelit saptanmadı. Olguların 17 tanesinde (%31.4) çivi giriş yerinde heteretopik ossifikasyon saptandı ama hiçbiri semptomatik değildi. Sadece 1 olguda (%1.8) distal kilitleme vidası bölgesinde heterotopik ossifikasyon saptandı ve ağrıya neden olduğu için kaynama gerçekleştikten sonra opere edilip eksize edildi ve distal kilitler çıkartıldı.

Tartışma

Femurun rotasyonel deformitesi, kırık femur ile sağlam femur arasındaki anteversiyon açı farkı olarak tarif edilmektedir. Bu rotasyonel deformite klinik olarak, radyografik olarak, USG ile ya da BT ile ölçülebilmektedir (11). Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan ölçümlerin oldukça güvenilir olması ve tekrarlanabilirliğinin olması bu yöntemin femur anteversiyon açı ölçümünde en fazla tercih edilen yöntem olmasını sağlamaktadır (13). Çalışmamızda da intramedüller çivi ile opere edilmiş femur cisim kırıklı hastaların rotasyonel deformite ölçümleri BT üzerinden yapılmıştır.

Kırık femur ile sağlam femur arasındaki anteversiyon açı farkı 10°'nin altında ise normal olarak değerlendirilmektedir ve herhangi bir klinik problem oluşturmamaktadır. 10°-14° arasındaki değerler gri zondur ve muhtemel deformite olarak değerlendirilir. 15° ve üstü değerler gerçek rotasyonel deformite olarak kabul edilmektedir (16). Jaarsma ve arkadaşlarının (17) yapmış olduğu 76 femur cisim kırıklı çalışmada 21 olguda (%28) gerçek rotasyonel deformite, 21 olguda (%28) muhtemel rotasyonel deformite saptanmıştır. Sharma ve arkadaşlarının (18) yapmış olduğu 81 olguluk çalışmada 27 olguda (%33.3) gerçek rotasyonel deformite, 24 olguda (%29.6) muhtemel rotasyonel deformite saptanmıştır. Karaman ve arkadaşlarının 24 izole femur cisim kırıklı hastada yaptıkları çalışmada rotasyonel deformite olarak FAV açı farkı 10° ve üstü olan hastalar kabul edilmiş ve 10 hasta (%41.7) saptanmıştır. Hüfner ve arkadaşları (19) 82 femur cisim kırıklı hastaya oymasız intramedüller çivi uygulamış ve 18 hastada (%22) gerçek rotasyonel deformite saptamışlardır. Çalışmamızda 18 hastada (%33.3) gerçek rotasyonel deformite (≥15°) saptanırken, 5 hastada (%9.2) ise muhtemel rotasyonel deformite (10°-14°) saptanmıştır. Bu durum literatür ile benzerdir.

Çalışmamızda gerçek rotasyonel deformite saptanan hastaların 17'sinde (%94.4) internal rotasyon deformitesi mevcutken, 1 tanesinde (%5.6) eksternal rotasyon deformitesi olduğu saptanmıştır. Sharma ve arkadaşları (18) yapmış oldukları çalışmada % 59.2 internal rotasyon deformitesi, %40.8 eksternal rotasyonel deformitesi saptamışken, Jaarsma ve arkadaşları (17) %42.8 internal rotasyon deformitesi, %57.2 eksternal rotasyon deformitesi saptamışlardır. Stephen ve arkadaşları (20) 87 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada traksiyon masası ile normal masada yapılan ameliyatları kıyaslamışlar ve traksiyon masasında yapılan çivilemede daha fazla internal rotasyon deformitesi olduğunu

saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tüm olgularda traksiyon masası kullanılmış ve rotasyonel deformitenin çoğunluğunu internal rotasyon deformitesi oluşturmuştur.

İntramedüller çivileme ile femurdaki kırık fragmanların rotasyonel kontolü, plak vida ile fiksasyona göre daha zordur (21). Femur proksimal diafiz kırıklarında, proksimal parçanın gluteal kaslar, kalçanın eksternal rotatorleri ve iliopsoas kasının çekmesi nedeniyle fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyona gittiği bilinmektedir. Femur distal diafiz kırıklarında ise gastroknemius lateral başının ve plantaris kasının distal parçayı çekmesi nedeniyle dış rotasyon ve ekstansiyon deformitesine oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda femur cisim kırıklarının proksimal 1/3 ve distal 1/3 kırıklarından rotasyonel deformitenin daha fazla olabileceği yönünde bir hipotez kurduk. Jaarsma ve arkadaşları (17), Sharma ve arkadaşları (18), Karaman ve arkadaşları (22) ve Braten ve arkadaşları (14) kırık lokalizasyonu ile rotasyonel deformite arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda proksimal diafiz kırığı olanların %44.4'ünde, orta diafiz kırığı olanların %29.2'sinde, distal diafiz kırığı olanların ise %50'sinde rotasyonel deformite (FAV açı farkı ≥15°) saptanmıştır. Rotasyonel deformite ile kırık lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0.625$). Ancak orta diafiz kırıklarında düşük rotasyona daha kolay erişilebileceği düşünülmüştür.

Femur cisim kırıkları AO/OTA sınıflamasına göre üç gruba ayrılmaktadır. Tip A kırıklar basit kırıklar, tip B kırıklar kama tarzı kırıklar iken tip C kırıklar kompleks kırıklardır. Çalışmamızda Tip A'dan tip C'ye doğru gidildikçe daha kompleks ve daha parçalı bir kırık ile karşılaşılacağı ve rotasyonel kontrolün daha zor olacağını düşündük. Sharma ve arkadaşlarının (18) 81 olguluk çalışmasında kırık tipiyle rotasyonel deformite arasında bir ilişki saptanamamışken, Hüfner ve arkadaşlarının (19) 82 olgu üzerinde yapmış olduğu çalışmada AO tip C kırıklarda daha yüksek femur anteversiyon açı farkı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda AO tip A kırıkların %34.3'ünde, tip B kırıkların % 30.7'sinde, tip C kırıkların ise %33.3'ünde rotasyonel deformite (FAV açı farkı ≥15°) saptanmıştır. Kurduğumuz hipotezin aksine çalışmamızda rotasyonel deformite ile kırık sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0.914$).

Antegrad intramedüler çivilemede günümüzdeki implant dizaynları, çivinin piriformis fossadan, trokanter majör tipinden ve lateralinden yerleştirilmelerine olanak tanımaktadır. Çalışmamızda yer alan hastalarda bu üç tip çivi giriş yeri kullanılmıştır. Sharma ve arkadaşlarının (18) yapmış olduğu çalışmada trokanterik giriş ile priformis fossa girişi karşılaştırılmış ve trokanterik girişlilerin %33.9'unda, priformis fossa girişlilerin %31.8'inde rotasyonel deformite saptanmıştır. Çivi giriş yeri ile rotasyonel deformite arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Yoon ve arkadaşlarının (23) yapmış olduğu çalışmada priformis fossa girişliler, trokanter girişliler ve retrograd uygulanan çiviler karşılaştırılmış ve trokanter majör girişlilerde daha düşük bir femur anteversiyon açı farkına ulaşıldığı saptanmıştır. Çalışmamızda trokanter tipinden giriş yapılan olgulardan %32.1'inde, trokanter lateralinden giriş yapılan olgulardan %40'ında, piriformis fossadan giriş yapılan olgulardan %16.6'sında ≥15° rotasyonel deformite saptanmıştır. Femur çivisinin femurdaki giriş yeri ile post-op rotasyonel deformite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0.574$). Ancak priformis girişlilerde düşük rotasyona daha kolay erişilebildiği düşünülmüştür.

Hüfner ve arkadaşları (19) yapmış olduğu çalışmada gece nöbet koşullarında opere edilen hastalar ile gündüz opere edilen hastaları karşılaştırmış ve nöbet koşullarında opere edilenlerde daha yüksek bir FAV açı farkı olduğunu söylemişlerdir. Patel ve arkadaşlarının (24) çalışmasında ise hastaların %22.4'ü gece opere edilmiştir ve rotasyonel deformite ile operasyon zamanı arasında bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda gündüz mesai saatlerinde opere edilen olgulardan %38.7'inde, gece nöbet koşullarında opere edilen olgulardan ise %26.1'inde ≥15° rotasyonel deformite saptanmıştır. Operasyon zamanlaması ile post-op rotasyonel deformite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0.228$).

Çoğunlukla femurdaki frontal ve sagittal planda 5° üstü açılanmalar deformite olarak kabul edilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda 5° üzeri deformiteler %2-18 arasında değişmektedir (25,26). Wolinsky ve arkadaşlarının (27) 551 femur cisim kırıklı hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada %8 oranında 5° ve üzeri frontal ve sagittal plan deformitesine rastlamışlardır. Winquist ve arkadaşlarının

(25) 500 olguluk çalışmasında ise bu oran %2.4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 5° üzeri frontal plan deformitesi 6 olguda (%11.1) saptanmıştır. Olgular frontal plan deformitesine göre anatomik, 1-5° valgus, ≥5° valgus, ve 1-5° varus olmak üzere gruplandırılmıştır. Frontal plan deformitesi ile post-op rotasyonel deformite arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0.885$). Frontal planda iyi yerleştirilmiş çivi sonrası elde edilen redüksiyon ile rotasyonel deformitenin kontrol altında alınamayabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda 15° ve üstü FAV açı farkı olan rotasyonel deformitesi saptanan hastaların kalça, diz ve patellofemoral eklemlerinin etkileneceğini ve rotasyonel deformitesi olmayan gruba göre daha kötü fonksiyonel skora sahip olacaklarını düşündük. Biz çalışmamızda kalça için Harris kalça skorunu, diz eklemi için WOMAC diz skorunu, patello-femoral eklemi değerlendirmek için Kujala patellofemoral skorlama sistemi ve tüm alt ekstremite fonsiyonlarını değerlendirmek amacıyla alt ekstremite fonsiyonel skalasını kullandık. Rotasyonel deformitesi olan hastaların olmayanlara göre daha kötü Harris kalça skorları, WOMAC diz skorları, Kujala patellofemoral skorları ve alt ekstremite fonksiyonel skalası olduğunu saptadık ($p = 0.013$, $p = 0.003$, $p = 0.014$, $p = 0.015$). Bizim sonucumuza benzer şekilde çoğu çalışma da femurdaki rotasyonel deformitenin sık olduğunu ve kalça ile diz ekleminde problem oluşturduğunu söylemektedir. Sharma ve arkadaşları (18) yapmış oldukları çalışmada 15° ve üstü rotasyonel deformitesi olan hastalarda olmayan hastalara göre daha kötü WOMAC diz skoru ve alt ektremite fonksiyonel skoru saptanmışlar ancak Harris kalça skorları arasında bir fark olmadığını söylemişlerdir. Jaarsma ve arkadaşları (17) fonksiyonel skorlar arasında anlamlı fark saptamamışlar ancak 15° ve üzeri rotasyonel deformitesi olan hastaların koşma, merdiven çıkma ve sportif faaliyet içinde bulunma gibi yüksek efor isteyen aktivitelerde şikayetlerinin arttığını göstermişlerdir. Karaman ve arkadaşları (22) ise rotasyonel deformitesi olan hastalarda olmayanlara göre daha kötü Lysholm diz skoru, WOMAC diz ve WOMAC kalça skoru saptamışlardır.

Hasta popülasyonunun az sayıda olması ve geriye dönük dizaynı çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Femur cisim kırıklarında intamedüller çivileme sonrası post-op bilgisayarlı tomografi çekiminin rutin uygulama olmaması ve çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması olgu sayımızın az olmasının nedeni olarak gösterilebilir.

Sonuç: Femur cisim kırıklarında kapalı kilitli İMÇ sonrası %33.3 oranında rotasyonel deformite ile karşılaşılmıştır. Bu deformite kırığın lokalizasyonundan, kırığın sınıflamasından, çivinin kemiğe giriş yerinden, operasyon zamanlamasından ve postop koronal plan deformitesinden bağımsızdır. Rotasyonel deformite saptanan hastaların kalça, diz ve patellofemoral eklemleri etkilenmektedir ve bu hastalar daha düşük fonksiyonel skorlara sahiptir.

Kaynaklar:

1. Taylor MT, Banerjee B, Alpar EK. The epidemiology of fractured femurs and the effect of these factors on outcome. Injury. 1994;25(10):641–4.

2. Tscherne H, Regel G, Pape HC, Pohlemann T, Krettek C. Internal fixation of multiple fractures in patients with polytrauma. Clin Orthop Relat Res. 1998;(347):62–78.

3. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15 000 adults: The influence of age and gender. J Bone Jt Surg - Ser B. 1998;80(SUPPL. 2):243–8.

4. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, Kyrö A, Böstman O. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low- energy trauma. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 1997;43:117–22.

5. Fakhry SM, MD RR, Dahners LE, BS DK. Ingidenge-Management and Outcome of Femoral Shaft Fracture-A State Wide Population Based Analysis of 2805. Adult Patients In A Rural State. J Trauma Inj Infect Crit Care. 1993;37(2):255–60.

6. Hedlund R, Lindgren U. Epidemiology of diaphyseal femoral fracture. Acta Orthop. 1986;57:423–7.

7. Bone LB, Johnson KD, Weigelt J, Scheinberg R. Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study. J Bone Jt Surg - Ser A. 1989;71:336–40.

8. Charash WE, Fabian TC, Croce MA. Delayed surgical fixation of femur fractures is a risk factor for pulmonary failure independent of thoracic trauma. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 1994;37:667–72.

9. Winquist RA. Locked Femoral Nailing. J Am Acad Orthop Surg. 1993;1(2):95–105.

10. Wilson CH, Yelton CL, Vesely DG. Intramedullary nailing of femoral fractures. J Med Assoc State Ala. 1953;22(10):261–7.

11. Wiss DA, Fleming CH, Matta JM, Clark D. Comminuted and rotationally unstable fractures of the femur treated with an interlocking nail. Clin Orthop Relat Res. 1986;212:35–47.

12. Wissing H, Buddenbrock B. [Determining rotational errors of the femur by axial computerized tomography in comparison with clinical and conventional radiologic determination]. Unfallchirurgie. 1993;19:145–57.

13. Starker M, Hanusek S, Rittmeister M, Thoma W. Validierung Computertomographisch gemessener Antetorisonswinkel am Femur [Validation of Computerized Tomography Antetorsion Angle Measurement of the Femur]. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 1998;136:420–7.

14. Braten M, Terjesen T, Rossvoll I. Torsional deformity after intramedullary nailing of femoral shaft fractures. Measurement of anteversion angles in 110 patients. J Bone Jt Surg - Ser B. 1993;75(5):799–803.

15. Brouwer KJ, Molenaar JC, Van Linge B. Rotational deformities after femoral shaft fractures in childhood: A retrospective study 27-32 years after the accident. Acta Orthop. 1981;52(1):81–9.

16. Bråten M, Terjesen T, Rossvoll I. Femoral anteversion in normal adults: Ultrasound measurements in 50 men and 50 women. Acta Orthop. 1992.

17. Jaarsma RL, Pakvis DFM, Verdonschot N, Biert J, van Kampen A. Rotational malalignment after intramedullary nailing of femoral fractures. J Orthop Trauma. 2004;18(7):403–9.

18. Sharma Y, Mugdum G, Prabhakara A. Rotational malalignment after closed intramedullary nailing of femoral shaft fractures and its influence on functional outcome. Int J Res Med Sci. 2016.

19. Hüfner T, Sitak M, Suero EM, Miller B, Kendoff D, Krettek C, et al. Femoral malrotation after unreamed intramedullary nailing: An evaluation of influencing operative factors. J Orthop Trauma. 2011;25(4):224–7.

20. Stephen DJG, Kreder HJ, Schemitsch EH, Conlan LB, Wild L, McKee MD. Femoral intramedullary nailing: Comparison of fracture-table and manual traction. A prospective, randomized study. J Bone Jt Surg - Ser A. 2002;84(9):1514–21.

21. Svenningsen S, Nesse O, Finsen V. Intramedullary nailing versus AO- plate fixation in femoral shaft fractures. Acta Orthop Scand. 1986;57:609.

22. Karaman O, Ayhan E, Kesmezacar H, Seker A, Unlu MC, Aydingoz O. Rotational malalignment after closed intramedullary nailing of femoral shaft fractures and its influence on daily life. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2014;24(7):1243–7.

23. Yoon RS, Gage MJ, Galos DK, Donegan DJ, Liporace FA. Trochanteric entry femoral nails yield better femoral version and lower revision rates—A large cohort multivariate regression analysis. Injury [Internet]. 2017;48(6):1165–9.

24. Patel NM, Yoon RS, Koerner JD, Donegan DJ, Liporace FA. Timing of diaphyseal femur fracture nailing: Is the difference night and day? Injury [Internet]. 2014;45(3):546–9.

25. Winquist RA, Hansen ST, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. J Bone Jt Surg - Ser A. 1984.

26. Strecker W, Suger G, Kinzl L. [Local complications of intramedullary nailing]. Orthopade. 1996.

27. Wolinsky PR, McCarty E, Shyr Y, Johnson K. Reamed intramedullary nailing of the femur: 551 cases. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 1999.

Tablolar:

Tablo 1. Post-op femur rotasyonel deformitesine etki eden faktörler

	Grup A Femur Rotasyon <15° n (%)	Grup B Femur Rotaston ≥15° n (%)	Toplam n (%)	p
Kırık lokalizasyonu				
Proksimal diafiz	5 (55.6)	4 (44.4)	9 (100)	
Orta diafiz	29 (70.8)	12 (29.2)	41 (100)	0.625
Distal diafiz	2 (50)	2 (50)	4 (100)	
Kırık sınıflaması				
AO Tip A	23 (65.7)	12 (34.3)	35 (100)	
AO Tip B	9 (69.3)	4 (30.7)	13 (100)	0.914
AO Tip C	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)	
Çivi Giriş Yeri				
Tip	19 (67.9)	9 (32.1)	28 (100)	
Lateral	12 (60.0)	8 (40.0)	20 (100)	0.574
Piriformis fossa	5 (83.4)	1 (16.6)	6 (100)	
Operasyon Zamanı				
Gündüz	19 (61.3)	12 (38.7)	31 (100)	0.228
Nöbette	17 (73.9)	6 (26.1)	23 (100)	
Koronal Plan Deformitesi				
Anatomik	16 (72.8)	6 (27.2)	22 (100)	
1-5° valgus	11 (57.9)	8 (42.1)	19 (100)	0.885
6-10° valgus	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)	
1-5° varus	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (100)	

Tablo 2. Fonksiyonel Skoru Ölçülen Hastaların Özellikleri

	Grup 1 (Femur Rotasyon <15°) n:17	Grup 2 (Femur Rotaston ≥15°) n:13	p
	(ortalama±SS)	(ortalama±SS)	
Yaş (yıl)	25.06 ± 9.07	31.2 ± 11.2	0.165
Takip Süresi (ay)	29.2 ± 16.2	31.5 ± 18.7	0.314
Bacak uzunluk farkı (mm)	5.12 ± 3.3	5.38 ±5.62	0.872
	n (%)	**n (%)**	
Cinsiyet			
Kadın	0 (0)	3 (23.1)	0.07
Erkek	17 (100)	10 (76.9)	
Kırık lokalizasyonu			
Proksimal diafiz	1 (5.9)	2 (15.4)	
Orta diafiz	15 88.2)	9 (69.2)	0.435
Distal diafiz	1 (5.9)	2 (15.4)	
Kırık Sınıflaması			
Tip A	8 (47.1)	8 (61.5)	
Tip B	6 (35.3)	3 (23.1)	0.712
Tip C	3 (17.6)	2 (15.4)	
Operasyon Zamanı			
Gündüz	8 (47.1)	9 (69.2)	0.225
Nöbette	9 (52.9)	4 (30.8)	
Çivi Giriş Yeri			
Tip	9 (52.9)	5 (38.5)	
Lateral	7 (41.2)	7 (53.8)	0.849
Priformis Fossa	1 (5.9)	1 (7.7)	
Koronal Plan Deformitesi			
Anatomik	8 (47.1)	4 (30.7)	
1-5° valgus	6 (35.3)	7 (53.8)	0.678
6-10° valgus	2 (11.8)	2 (15.5)	
1-5° varus	1 (5.8)	0 (0)	

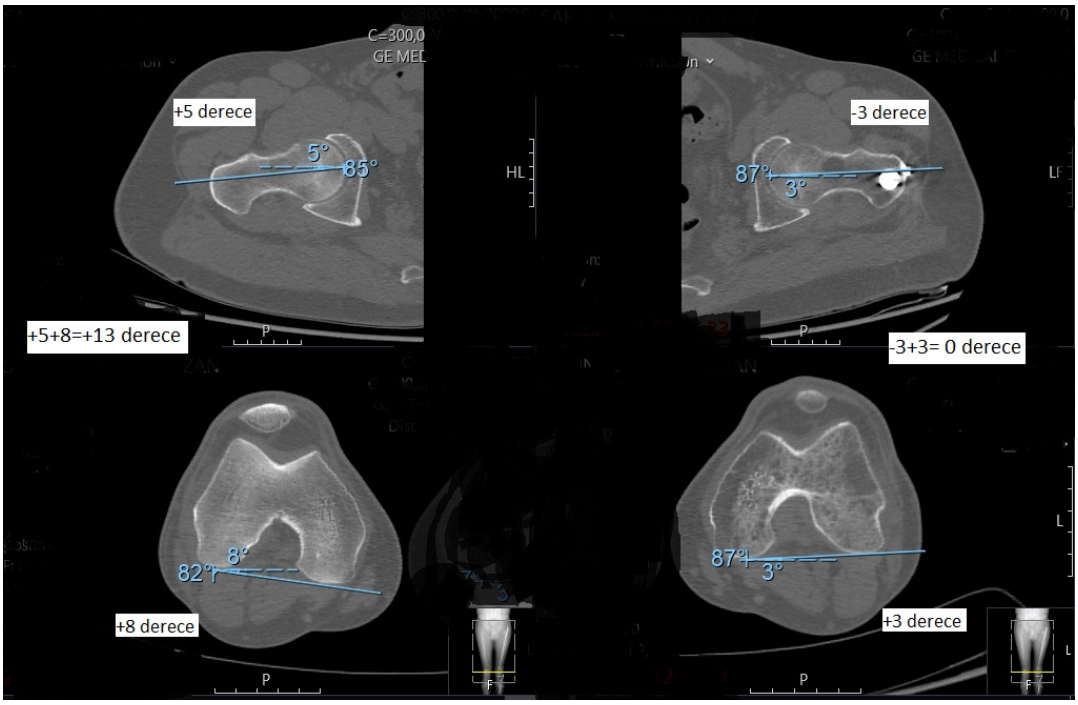
Tablo 3. Fonsiyonel Skorların Değerlendirilmesi

	WOMAC Diz Skoru	Harris Kalça Skoru	AEFS	Kujala
Rotasyonel Deformite <15°	6.3 ± 5.8	97.3 ± 3.9	72.9 ± 5.7	92.7 ± 5.8
Rotasyonel Deformite ≥15°	12.9 ± 5.1	93.6 ± 3.6	67.4 ± 5.9	87 ± 6.2
p	0.003	0.013	<0.015	0.014

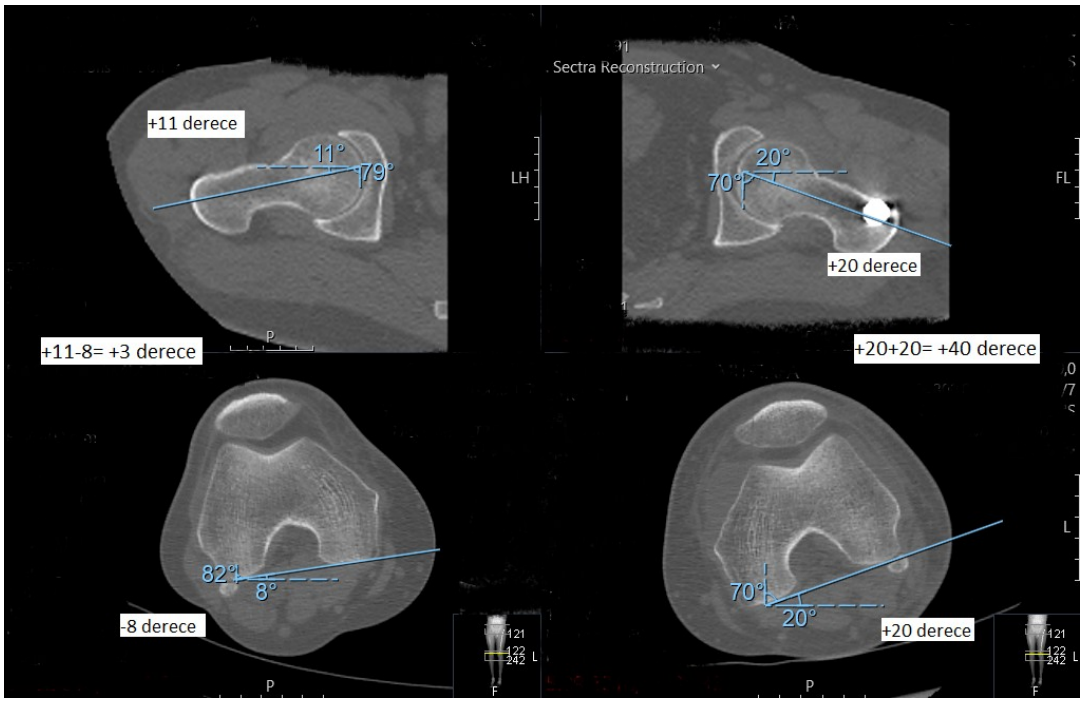
AEFS: Alt Ekstremite Fonksiyonel Skalası, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Resimler:

Resim 1: Opere edilmiş sol femurla sağlam femurun rotasyon açısının 13^0 farklı olduğu görülüyor (0 -13= -13^0 eksternal rotasyon deformitesi)



Resim 2: Opere edilmiş sol femurla sağlam femurun rotasyon açısının 37^0 farklı olduğu görülüyor (40 – 3= $+37^0$ internal rotasyon deformitesi)



Presentation ID / Sunum No= 64

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000 0002 1023 4164

Minimal İnvaziv Unikondiler Diz Protezinde Ardışık İki Ayrı Öğrenme Periyodunun Sonuçlarının Karşılaştırılması

Asst. Prof. Dr. Murat Saylık[1]
[1]*İstinye Üniversitesi*
**Corresponding author: Murat Saylık*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı aynı ortopedi uzmanı tarafından 2007-2013 ve 2013-2019 yılları arasında yapılan (Minimal invaziv unikondiler diz protezi) MİUKDP' nin sonuçlarını karşılaştırarak bu cerrahi uygulamanın öğrenme eğrisini değerlendirmekti. Hastalar ve Yöntem: 2007-2013 yılları arasında uygulanan 53'ü kadın 19' u erkek 72 MİUKDP (1.gurup) ve 2013-2019 yılları arasında uygulanan 61'i kadın 21' i erkek 84 MİUKDP' nin (2.gurup) sonuçları karşılaştırıldı. Her iki gurubun yaş, cinsiyet VAS skoru ve KSS skoru sonuçları karşılaştırıldı. Oxford grubu radyolojik değerlendirme kriterleri kullanılarak femur (varus-valgus fleksiyon-ekstensiyon açısı) ve tibia (varus-valgus, inklinasyon açısı) komponentinin uyumu değerlendirildi. Bu radyolojik sonuçların kliniğe yansıması değerlendirildi. Ameliyat süresi, kanama miktarı ve enfeksiyon (uzun süreli anibiyoterapi gerektiren) açısından her iki gurubun sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde SciPy v1.2.3 kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde bağımlı örneklem t testi, Kruskal Wallis testi, Oneway ANOVA testi, spearman ve pearson testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi. Sonuçlar: Her iki gurubun yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark görülmedi. Her iki gurubun ameliyat öncesi ve sonrası VAS ve KSS arasında anlamlı derecede fark görüldü ($p<0.05$). Her iki gurubun ameliyat öncesi VAS ve KSS arasında anlamı fark görülmedi.Oxford gurubu radyolojik değerlendirme kriterlerine göre; 1. gurupta 8 femoral komponent uyumsuzluğu ve 6 tibial komponent uyumsuzluğu, 2. gurupta 9 femoral komponent uyumsuzluğu ve 6 tibial komponent uyumsuzluğu görüldü. Her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi. Ameliyat süresi istatistiksel olarak her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi ancak 2. gurupta ameliyat süresinin kısaldığı görüldü. Kanama miktarı; Her iki gurup arasında 2. gurup lehine anlamlı fark vardı ($p<0.05$).Uzun süreli antibioterapi gereken enfeksiyon 1. gurupta 5 ve 2. gurupta 7 dizde görüldü. Her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi. Çıkarımlar: MİUKDP öğrenme eğrisi uzundu. Vaka sayısı artıkça kanama miktarı, VAS ve KSS' unda anlamlı düzelme görüldü. Oxford gurubu radyolojik değerlendirme kriterleri, enfeksiyon ve ameliyat süresi karşılaştırıldığında ise her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi. Radyolojik uyum ile VAS ve KSS arasında anlamlı bağlantı görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Diz, Unikondiler, Protez, Öğrenme Eğrisi

İzole medial eklem osteoartriti (OA) cerrahi tedavisinde nnikondiler diz protezi ile ilgili cerrahi deneyimin artması, endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve revizyona sebep olan faktörler konusunda fikir birliği oluşması nedeniyle son dönemde başarılı sonuç bildiren yayınlar artmıştır (1,2).

UCA'da: Kan transfüzyon ihtiyacının olmaması, günübirlik uygulanabilir olması, emboli riskinin az olması, ekstensör mekanizmanın zayıflatılmaması, dize erken rehabilitas- yon, günlük aktivitelere daha erken dönme ve hastanın dizini daha doğal hissetmesi gibi avantajlar vardır (2)

Unikondiler diz protezinin minimal invaziv uygulanması ile kan kaybı azalır, diz rehabilitasyonu ve günlük yaşama dönüş hızlıdır (3). Minimal invaziv unikondiler diz protezi (MİUKDP) öğrenme süresi uzun, total diz protezine göre uygulaması zor olan ve sonuçalrı cerrahın tecrübesine bağlıdır (4).

Bu çalışmanın amacı aynı ortopedi uzmanı tarafından 2007-2013 ve 2013-2019 yılları arasında yapılan MİUKDP vakalarının sonuçlarını karşılaştırarak bu cerrahi uygulamanın öğrenme sürecini değerlendirmekti.

Hastalar ve Yöntem:

2007-2019 yılları arasında, izole medial eklem osteoartriti nedeniyle aynı cerrah tarafından MİUKDP uygulanan kayıtlarına ulaşılan 140 hastanın 156 dizi retrospektif değerlendirildi. 35 dize mobil ve 121 dize fiks MİUKDP uygulandı. 2007-2013 yılları arasında uygulanan 53'ü kadın 19' u erkek 72 MİUKDP (1.gurup) ve 2013-2019 yılları arasında uygulanan 61'i kadın 21' i erkek 84 MİUKDP' nin (2.gurup) sonuçları karşılaştırıldı.

Ayakta yük vererek iki yönlü diz grafisi ile medial eklemdeki OA derecesini ve eklemdeki daralmayı, valgus stres testi ile varus deformitesinin sertlik derecesini değerlendirdik.

Cerrahi teknik Genel veya spinal anestezi ile turnpike konarak diz 90 derece fleksiyonda hasta ameliyat için hazırlandı. Medial parapatellar atella distalinden tuberositas tibiaya uzanan 6-8 cm lik insizyonla artrotomi uygulandı.Ekstramedüller system kullanılarak motor testeresi ile tibial kesi bloğu çıkarıldı. Tibial kesi bloğu referans alınarak femoral kesi blokları çıkarıldı. Deneme komponnetler ve insört uygulanarak skopi ile bacak boyu diziliminin uygunluğu ve komponnetlerin yerleşimi görüntülendi. Diz fleksiyon ve ekstensiyona getirilerek insört kalınlığına karar verildi. Senetli tibial komponnet sonra sementli femoral komponnet sonra insört kondu, dren kondu ve artrotomi kapatıldı.

Her iki gurubun yaş, cinsiyet, Vizuel Analog Skala (VAS) ve Knee Society Score (KSS) sonuçları karşılaştırıldı. Oxford grubu radyolojik değerlendirme kriterleri kullanılarak MİIKDP' de femur (varus-valgus fleksiyon-ekstensiyon açısı) ve tibia (varus-valgus, inklinasyon açısı) komponentinin uyumu değerlendirildi. Elde edilen radyolojik verilerin hastanın klinik ve fonksiyonel sonuçlarına etkisi değerlendirildi. Her iki gurubun ameliyat süresi, kanama miktarı ve uzun süreli anibiyoterapi gerektiren enfeksiyon sayıları karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde SciPy v1.2.3 kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde bağımlı örneklem t testi, Kruskal Wallis testi, Oneway ANOVA testi, spearman ve pearson testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

1.gurubun yaş ortalaması 56,3 yıl (range 49-70), kadın yaş ortalaması 54,1 yıl (range 49-66), erkek yaş ortalaması 57,5 yıl (range 51-70). Her iki gurubun yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark görülmedi. VAS; 1. gurupta ameliyat öncesi ortalama 8,4 (range 7-10), ameliyat sonrası ortalama 2,1 (range 0-2) ölçüldü, 2. gurupta ameliyat öncesi ortalama 9,1 (range 7-10), ameliyat sonrası ortalama 1,8 (range 7-10) ölçüldü. Her gurup arasında anlamlı fark görülmedi.

KSS; 1. gurupta ameliyat öncesi ortalama 44,7 (range 39-49), ameliyat sonrası ortalama 82,5 (range 78-96), 2. gurupta ameliyat öncesi ortalama 42,2 (range 35-48), ameliyat sonrası ortalama 85,3 (range 74-92) ölçüldü. Her iki gurupta ameliyat öncesi ve sonrası VAS skoru ve KSS arasında anlamlı derecede fark görüldü ($p<0.05$). Her iki gurubun ameliyat öncesi VAS ve KSS arasında anlamı fark görülmedi, ameliyat sonrası VAS ve KSS arasında ise 2. gurup lehine anlamlı fark görüldü ($p<0.05$).

Oxford gurubu radyolojik değerlendirme kriterlerine göre; 1. gurupta 8 femoral komponent ve 6 tibial komponent uyumsuzluğu, 2. gurupta 9 femoral komponent ve 6 tibial komponent uyumsuzluğu görüldü. Her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi.

Ameliyat süresi; 1.gurupta ortalama 41,5 dakika (range 31- 70), 2. gurupta ortalama 38,8 dakika (range 30- 55) ölçüldü. İstatistiksel olarak her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi ancak 2. gurupta ameliyat süresinin kısaldığı görüldü.

Kanama miktarı; 1. gurupta ortalama 80,2 ml (range 40-110), 2. gurupta ortalama 71,4 ml (range 45-100) ölçüldü. Her iki gurup arasında 2. gurup lehine anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Enfeksiyon sayısı; Uzun süreli antibioterapi gereken enfeksiyon 1. gurupta 5 ve 2. gurupta 7 dizde görüldü. Her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi.

Tartışma

Medial eklem OA' inde MİUKDP' i TDP' ne göre daha sık tercih edildi. Ancak TDP' ne göre farklı bir cerrahi teknik olup öğrenme eğrisinin kısalması cerrahın TDP ve diz artroskopisi tecrübesiyle mümkündü. MİUKDP' de her iki gurubun ameliyat öncesi VAS ve KSS arasında anlamlı fark görülmedi ancak ameliyat sonrası VAS ve KSS arasında ise 2. gurup lehine anlamlı fark görüldü

MİUKDP' nin yıllara yayılan öğrenme sürecinin sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada 445 vakanın 2 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir. Birinci yıl yapılan vakalarda %5 revizyon oranı 2.yıldaki vakalarda %2,5' a inmiştir (5). Yine bir çalışmada 56 MİUKDP' nin 52 aylık takipleri değerlendirilmiş, revizyon uygulanan 7 dizin ilk 2 yıl uygulanan vakalar olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda hem vaka sayımız hemde takip süremiz bu çalışmalardan oldukça fazlaydı.

Özellikle Oxford UDP' bin 2-5 yıllık takip sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada, revizyon gerektiren tüm vakaların ilk 2 yıl yapılanlar olduğu bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızdada MİUKDP uygulamaya başladığımız ilk yıl vakalarda radyolojik sorunlar ve revizyonlar göreceli olarak daha fazla görüldü. Ancak ardışık ve 6 yıl gibi uzun süreli iki periyodu karşılaştırdığımızda radyolojik sorunlar ve revizyon oranları arasında anlamlı fark görülmedi.

Cerrahın yeterli sayıda diz artroskopisi ve TDP uygulama tecrübesinin olması, MİUKDP uygularken kemik blok kesilerinin, bağ dengesinin ve ımplantın uygun pozisyonda yerleşiminin daha başarılı olacağı bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızdada MİUKDP uygulamadan önce 8 yıllık total diz protezi ve diz artroskopisi tecrübesi olan cerrahın yaptığı MİUKDP' i sonuçları değerlendirildi.

Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif olması ve değerlendirilen periyodlardaki bazı vakalara ulaşamama nedeniyle çalışma dışında tutulma zorunda kalmasıydı. MİUKDP uygulanmaya başlanan ilk altı yıle sonrasındaki 2. Periyodu içeren 6 yıl gibi uzun süreli periyodların karşılaştırılması çalışmamızın güçlü yönüydü.

Çıkarımlar

MİUKDP öğrenme eğrisi uzundu. Vaka sayısı artıkça kanama miktarı, VAS ve KSS' unda anlamlı düzelme görüldü. Oxford gurubu radyolojik değerlendirme kriterleri, enfeksiyon ve ameliyat süresi karşılaştırıldığında ise her iki gurup arasında anlamlı fark görülmedi. Radyolojik uyum ile VAS ve KSS arasında anlamlı bağlantı görülmedi. MİUKDP' de her iki gurubun ameliyat öncesi VAS ve KSS

arasında anlamlı fark görülmedi ancak ameliyat sonrası VAS ve KSS arasında ise 2. gurup lehine anlamlı fark görüldü Cerrahın total diz protezi ve diz artroskopisi tecrübesinin yüksek olması MİUCA öğrenme eğrisini kısalması ve başarılı sonuçlarda etkiliydi.

Kaynaklar

1. Saylık M, Yenigül AE, Atıcı T. Outcome of mobile and fixed unicompartmental knee arthroplasty and risk factors for revision.Journal of International medical research 2022; 50(8) 1-10. Doi:10.1177/030006052211115383.

2. Berger RA, Cross MB, Sanders S. Outpatient Hip and Knee Replacement: The Experience From the First 15 Years. Instr Course Lect. 2016; 65: 547-54.

3. Saylık M, Şener N. Learning Curve UCA. Acıbadem üniversity health sciense magazine. January.2013

4. Braito M, Giesinger JM, Fischler S, Koller A, Niederseer D, Liebensteiner MC . Knee Extensor Strength and Gait Characteristics After Minimally Invasive Unicondylar Knee Arthroplasty vs Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty : A Nonrandomized Controlled Trial. J Arthroplasty. 2016 Feb 10. pii: S0883-5403 (16)00111-X . Doi: 10. 1016/j.arth.2016.01.045

5. Hamilton WG, Ammeen D, Engh CA JR, Engh GA. Learning curve with minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty. J Arthroplasty 2010; 25:735-40. Doi: 10.1016/j.arth.2009.05.011.

6. Sun PF, Jia YH. Mobile bearing UKA compared to fixed bearing TKA: A randomized prospective study. Knee. 2011;21. Doi:10.1016/j.knee.2011.01.006.

7. Heller S, Fenichel I, Salai M, Luria T, Velkes S. The Oxford unicompartmental knee prosthesis for the treatment of medial compartment knee disease: 2 to 5 year follow-up. Isr Med Assoc J 2009;11:266-8.

8. Boniforti F. Medial unicondylar knee arthroplasty: technical pearls. Joints. 2015 Nov 3;3(2):82-4. doi:10.11138/jts/2015.3.2.082.

Presentation ID / Sunum No= 78

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Akraba Evliliği Olan Bir Ailenin Kadın Fertlerinde X'e Bağlı Retinoskizis: Nadir Bir Antite

Dr. Mehmet Önen[1], Asst. Prof. Dr. Kürşad Ramazan Zor[2], Assoc. Prof. Dr. Erkut Küçük[2], Asst. Prof. Dr. Gamze Yıldırım Biçer[2]
[1]Ankara Şehir Hastanesi
[2]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

X'e bağlı jüvenil retinoskizis (XLRS), erkekler için karakteristik olarak kabul edilen bir hastalıktır. Bu çalışmada, akraba evliliği mevcut olan bir ailenin XLRS tanısı konan üç kızı sunulmaktadır. 4 ve 15 yaşlarındaki iki kız çocuğunda tipik XLRS bulguları saptandı. Babanın ve 17 yaşındaki büyük kızın fundoskopik muayenesinde bilateral atrofik makula ve retinal incelme görüldü. Her ne kadar nadir ve erkekler için karakteristik olarak nitelendirilse de, XLRS Orta Doğu ülkelerinde akraba evliliğinde yüksek oranlarda kadınlarda da görülebilir. Oftalmologlar tarafından göz ardı edilebilir ve bu hastalara yanlış tanı konulabilir.

Anahtar Kelimeler: X'e Bağlı Retinoskizis, Akraba Evliliği, Kistoid Makula Ödemi, Makula Atrofisi, Optik Koherens Tomografi

X-Linked Retinoschisis in Females in a Consanguineous Family: A Rare Entity

Abstract

X-linked juvenile retinoschisis (XLRS) is a disease considered characteristic for males.In this study we report a consanguineous family in which three daughters were diagnosed with XLRS. Typical signs of XLRS were detected, in two girls aged 4 and 15. Fundoscopic examination of the father and the elder daughter aged 17 years revealed bilateral atrophic macula and retinal thinning. Although rare and considered characteristic for males, XLRS can be seen in females in Middle-East countries which have a high rate in consanguineous marriage. It can be overlooked by the ophthalmologists and these patients may be followed with incorrect diagnoses.

Keywords: X-Linked Retinoschisis, Consanguineous Marriage, Cystoid Macular Edema, Macular Atrophy, Optical Coherence Tomography

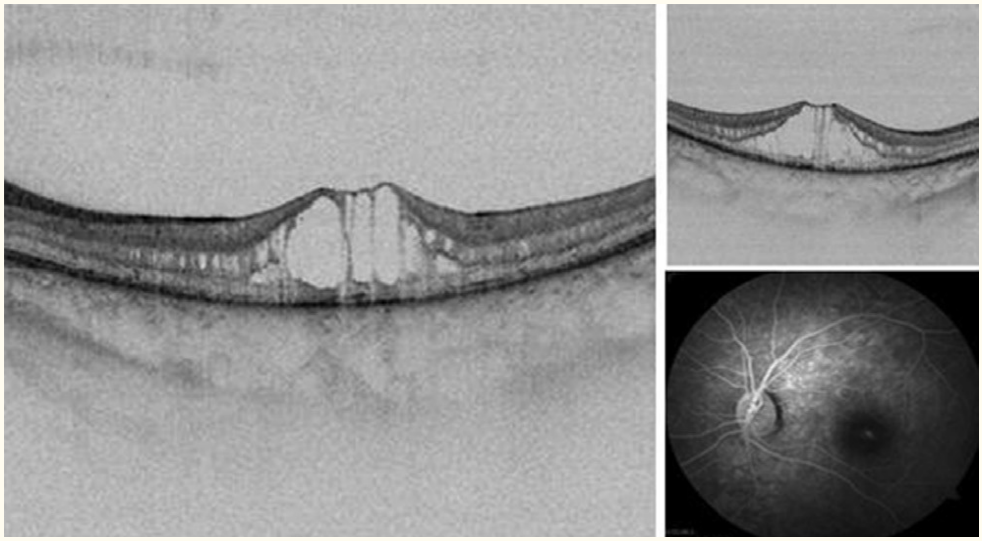
GİRİŞ

Literatürde X'e bağlı retinoskizis (XLRS) nadir olarak bildirilse de, jüvenil makula dejenerasyonunun en sık nedeni XLRS'dir (1,2). Fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus flöresein anjiografi (FFA) ile tanı konulabilir , ancak kesin tanı için elektroretinografi (ERG) gereklidir (1,3,4).

Bu çalışmada, baba ve 3 kızının XLRS'den etkilendiği Türkiye'nin İç Anadolu bölgesinden akraba evliliği olan bir ailenin bulgularını sunuyoruz. Aile, XLRS'li baba ve 3 kızı ile oküler muayene bulguları normal olan anne ve başka bir kızdan oluşuyordu. Bu nadir hastalığın teşhisi tipik erkek hastalarda bile oldukça zordur ve bu yüzden akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkelerde kadın hastalarda XLRS'nin çok nadir de olsa görülebileceğini vurgulamak istiyoruz.

VAKA RAPORU

15 yaşında bir kız çocuğu başka bir merkeze görme güçlüğü şikayetleri ile başvurduktan sonra her iki gözde görme seviyesi 20/40 olarak tespit ediliyor. İdiyopatik kistoid makula ödemi (KMÖ) tanısı ile kliniğimize detaylı inceleme için sevk edildi. OKT görüntülemede daha büyük hiporeflektif nörosensoriyel retinada kistoid görünüme neden olan bölünme tespit edildi (Resim 1). İç ve dış nükleer katmanlarda, çoğunlukla iç nükleer katmanda çok sayıda küçük perifoveal hiporeflektif boşluk tespit edildi. Fundus floresein anjiyografi (FFA) görüntülemesinde floresein kaçağı tespit edilmedi (Resim 1). ERG'de azalmış b dalgası amplitüdü tespit edildi.

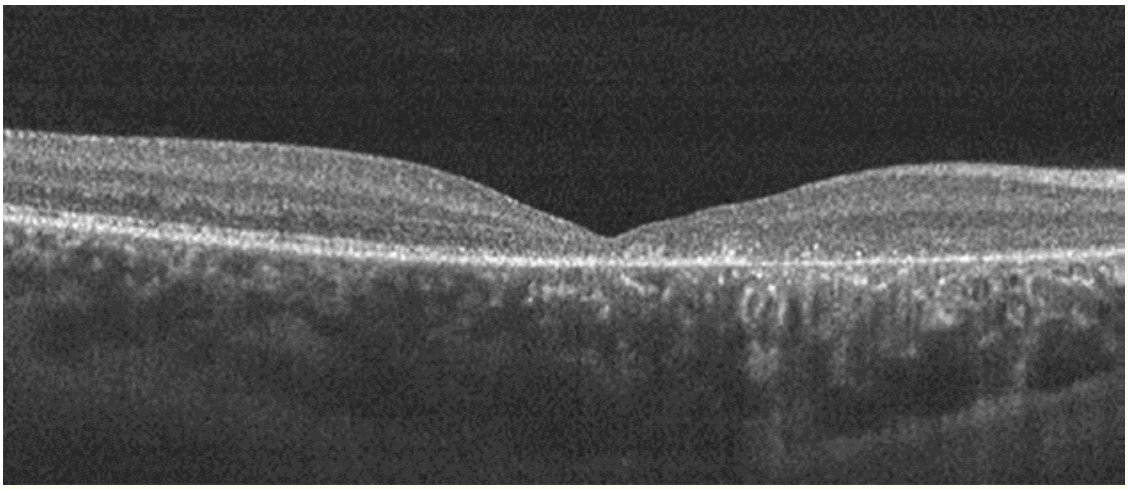


Resim 115 yaşındaki hastanın sağ ve sol göz OKT görüntüleri, büyük hiporeflektif nörosensoriyel retinanın bölünmesine neden olan boşluğu ve iç ve dış nükleer tabakalarda çok sayıda küçük perifoveal hiporeflektif boşlukları göstermektedir.

Oftalmolojik muayene ve görüntüleme sonrası foveomakular retinoskizis tanısı kondu. Bu nedenle, tüm aile üyelerine (anne, baba ve 4, 11 ve 17 yaşlarında 3 kız kardeş) en iyi düzeltilmiş görme keskinliği , ön segment biyomikroskopisi, Goldmann aplanasyon tonometrisi kullanılarak göz içi basıncı ölçümü ve dilate fundoskopik muayenesini içeren tam bir göz muayenesi yapıldı. Dijital fundus fotoğrafı ve OKT gibi oküler görüntüleme teknikleri de uygulandı. FFA sadece retinoskizisi olan 15 yaşındaki hastaya uygulandı. ERG, uluslararası görme elektrofizyoloji derneği kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi.

4 yaşındaki kızın vizyonu 20/50 idi. Göz muayene bulguları, OKT görüntülemesi ve ERG bulguları 15 yaşındaki kız kardeşininkilere benziyordu.

42 yaşındaki baba, çocukluğundan beri az görme semptomlarına sahipti, ancak hiçbir zaman XLRS teşhisi konmamıştı. Görme keskinliği sağ gözde 20/125, sol gözde 20/100 idi. Fundoskopide her iki makulada atrofi saptandı ve pigment epitelinde değişiklikleri gözlendi. OKT görüntülemede makula bölgesinde retina incelmesi ve atrofi tespit edildi (Resim 2).



Resim 2

Babanın OKT görüntülemesinde fovea atrofisi görülüyor.

17 yaşındaki kız çocuğu daha önce bir göz doktoruna başvurmamıştı. Bilateral görmeleri 20/100 idi. Fundoskopide makula atrofisi ve pigment epitel değişikliği saptandı. OKT görüntülemede makula bölgesinde retina atrofisi tespit edildi. Ailede XLRS hastalarının hiçbirinde beklenmedik bir şekilde periferik retinoskizis saptanmadı.

Baba ve 17 yaşındaki kız çocuğunda ERG'de XLRS için tipik bir a dalgası saptanmasına rağmen, b dalgasında azalma gözlenmedi. Bu, her iki hastada da maküler pigment epitelinin bozulmasına bağlı olabilir.

Anne ve 11 yaşındaki kızında bilateral görme 20/20 idi, oküler patoloji saptanmadı ve ERG'de anormal bulgu yoktu.

TARTIŞMA

XLRS ile ilgili olarak özellikle akraba anne babaların kız çocuklarında yapılan sınırlı sayıda çalışmada bildirilmiştir (1,5,6). Çalışmamızda, Türkiye'den akraba evliliği olan bir ailede baba ve büyük kızının (17 yaşında) makuler atrofisi olduğu diğer 2 kız çocuğunda (4 ve 15 yaş) idiyopatik maküler ödem olarak yanlış teşhis edilen periferik retinoskizisi olmayan aktif foveal retinoskizi bildirdik. Hastaların hemen hepsinde foveal retinoskizis saptanmasına rağmen erişkin dönemde bazı hastalarda şizis ve kistik değişiklikler kaybolur ve nonspesifik makula görünümü gelişir. Bu nonspesifik görünüm doğru tanıyı engelleyebilir (7). Literatürdeki araştırmacılar genellikle 30 yaş üstü bireylerde atrofi bildirmiştir; ancak 42 yaşındaki babada ve 17 yaşındaki kızda makula atrofisi saptadık ve her ikisinde de OKT'de foveal bölgede retinal incelme görüldü.

Foveomaküler retinoskizisin görünümü KMÖ ile karıştırılabilir. Ancak retinoskizisli hastaların FFA'sı genellikle normaldir veya makula bölgesinin kenarlarında hafif hiperfloresan dairesel bir zon izlenmektedir (8). Ailenin ilk üyesi 15 yaşında bir kız çocuğuydu ve kliniğimize KMÖ tanısı ile sevk edilmişti. Oysaki bu hastanın FFA'sında KMÖ'yü düşündürecek bir sızıntı tespit etmedik ve retinoskizisli 4 yaşındaki kızımıza FFA uygulayamadık.

Sonuç olarak, yaşamın ilk on yılında az görme ile kendini gösteren XLRS, akraba evliliği prevalansının yüksek olduğu ülkelerde yüksek sıklıkta saptanmakta ve bu ülkelerde genetik danışmanlığın önemi giderek artmaktadır. Bu nadir durumun dikkate alınması, bu hastalarda KMÖ tanısıyla yanlış tedaviyi önleyecektir. Bu hastalar ambliyopi, şaşılık, hipermetropi ve astigmatizma gibi yanlış tanılar için tedavi edilebilir. Doğru tanı, uygun olmayan tedavilerin uygulanmasını engelleyebilir ve hastaların retina dekolmanı gibi komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmesi ve önlem alınması retina dekolmanı gibi komplikasyonların oluşmasını engelleyebilir. Ayrıca hayvan modellerinde RS1 (retinoschisis 1) gen tedavisi sonuçları umut verici olduğundan XLRS'li bireylerin erken teşhisi daha önemli hale gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Gliem M, Holz FG, Stöhr H, Weber BHF, Charbel Issa P. X-linked juvenile retinoschisis in a consanguineous family: phenotypic variability and report of a homozygous female patient. *Retina.* 2014;4:2472–2478.

2. George ND, Yates JR, Moore AT. X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:697–702.

3. Sieving PA, Bingham EL, Kemp J, Richards J, Hiriyanna K. Juvenile X-linked retinoschisis from XLRS1 Arg213Trp mutation with preservation of the electroretinogram scotopic b-wave. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:179–184.

4. Kumar V. Nasal involvement in X-linked retinoschisis. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65:738–740.

5. Saleheen D, Ali A, Khanum S, Ozair MZ, Zaidi M, Sethi MJ, Khan N, Frossard P. Molecular analysis of the XLRS1 gene in 4 females affected with X-linked juvenile retinoschisis. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:596–569.

6. Staffieri SE, Rose L, Chang A, De Roach JN, McLaren TL, Mackey DA, Hewitt AW, Lamey TM. Clinical and molecular characterization of females affected by X-linked retinoschisis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43:643–647.

7. Ozdemir H, Karacorlu S, Karacorlu M. Optical coherence tomography findings in familial foveal retinoschisis. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:179–181.

8. Souied EH, Goritsa A, Querques G, Coscas G, Soubrane G. Indocyanine Green Angiography of Juvenile X-linked Retinoschisis. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:558–561.

Presentation ID / Sunum No= 87

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6439-4676

Malign Over Tümörlerinde Metastatik Potansiyelin Biobelirteçler İle Araştırılması

Uzm. Dr. Nebahat Uzunay[1,2], Prof. Dr. Füsun Varol[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi,İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği, Istanbul
[2]Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği .
nebahatkiyak@gmail.com

Özet

Biz çalışmamızda evre III ve IV over kanserleri hastalarda önemli bir belirteç olan Ca-125 ile birlikte Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 düzeylerini karşılaştırmayı düşündük. Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 angiogenezde rol aldığına ve dolayısıyla neovaskülarizasyonda ve metastaz oluşumunda etkili olabileceğine göre kandaki artışının Ca-125 gibi hastalığın progresyonunu ve prognozunu göstermede başarılı bir belirteç olabileceği hipotezi ile bu çalışmaya başladık. Kasım 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Kliniği'nde over kanseri tanısı ile opere edilen, evre III ve IV olduğu saptanan 47 hasta araştırma kapsamına alınarak prospektif olarak incelendi. Hastalığın prognozunda Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin ilişkisi, bunların Ca-125 ile korelasyonu araştırıldı. Nüks ya da metastaz gelişen ve gelişmeyen hastaların ve nüks gelişen hastaların nükslü ve nükssüz dönemlerine ait kan sonuçları karşılaştırıldığında Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların Ca-125 düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. Nüks gelişen hastaların nüks dönemlerinde Ca-125'in nükssüz dönemlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Angiopoietin-2 seviyesinin lenf nodu tutulumu olanlarda Angiopoietin-1'den daha yüksek olduğu saptandı. Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin nüks Ca-125 ile birlikte veya öncesinde artışa geçtiğini, kemoterapiye cevap olarak da azaldığını saptadık. Ayrıca "taxol" bazlı kemoterapiye daha kısa sürede ve daha iyi cevap verdiğini gördük. Ölen ve hayatta kalan hastaların değerleri karşılaştırıldığında Ca-125 ve Angiopoietin-2 değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenirken Angiopoietin-1 değerleri arasında anlamlı fark 44 saptanmadı. Tüm hastaların değerleri karşılaştırıldığında Ca-125 ile Angiopoietin-1 arasında ve Angiopoietin-1 ile Angiopoietin-2 arasında korelasyon olduğunu, Ca-125 ile Angiopoietin-2 arasında korelasyon olmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, Angiogenez, Ca-125.

Giriş

Over kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında akciğer, meme, kolon ve pankreastan sonra 5. sırada (kansere bağlı ölümlerin %5'i) yer almakta ve hala ileri evrede yakalanması nedeni ile lethal seyretmektedir (1). Over kanseri tanısı alan bir hastadan beklenilen beş yıllık yaşam oranı %45 civarındadır. Ancak bu oran değişik prognostik faktörlere bağlı olarak %15 ile %95 arasında değişmektedir (2,3).

Tümörün büyümesi ve metastaz yapması angiogenez ile mümkündür. Kansere bağlı ölümlerin %90'ından metastazların sorumlu olduğu düşünülürse angiogenezin önemi daha çok anlaşılmaktadır (4,5). Angiogenezde rol alan yeni çalışılan faktörlerden biri angiopoietin ailesidir. Bu ailenin 4 üyesi vardır: Angiopoietin-1 (Ang-1), Angiopoietin-2 (Ang-2), Angiopoietin-3 ve Angiopoietin-4. Angiogenezde önemli olan iki üyesinden Ang-1 antiinflamatuar özellikte iken Ang-2 proinflamatuar özelliktedir (6). Ang-2 glioblastom, melanom, mide, kolon, mesane kanserleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, hepatosellüler karsinom gibi kanserlerde önemli düzeyde saptanmıştır (7). Yapılan çalışmalarda meme, prostat ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde Ang-2 mRNA ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-10). Jinekolojik malignitelerde patoloji blokları üzerinde angiopoietin ailesi ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur (11). Ancak serum ya da plazmadan bakılan angiopoietin düzeylerinin hastalığın seyri ile ilgili çalışmaya rastlamadık ve ileri evre over kanserlerinde tanıdan çok takipte ve tedaviye cevapta önemli bir belirteç olan kanser antijen-125 (Ca-125) ile birlikte Ang-1 ve Ang-2 düzeylerini karşılaştırmayı düşündük.

Angiopoietinler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan Tie1 ve Tie2 reseptörleri'ne bağlanırlar. Ang-1, Tie2 reseptörünün fizyolojik ligandıdır. Endotel geçirgenliğini azaltıcı ve VEGF'nin angiogenik etkilerine karşı durucu yani anti-angiogenik özellik gösterirken Ang-2'nin angiogenez üzerinde iki rolünün olduğu saptanmıştır. Ortamda VEGF varlığında agonist yani angiogenik, VEGF yokluğunda ise antagonist yani anti-angiogenik etki gösterir (6).

Amaç

Kasım 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Polikliniği'ne over kanseri tanısı ile refere edilip opere edilen, evre III ve IV olduğu saptanan tüm olgular araştırma kapsamına alınarak hastalığın prognozunda Ang-1 ve Ang-2'nin ilişkisi, bunların Ca-125 ile korelasyonu araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastaların preoperatif , postopoperatif 3., 6., 12. ay ve takip eden kontrol tarihlerinde EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı,10000 rpm'de 10 dakika santrifüje edildikten sonra -20 derecede saklandı. İlk yıl 3 ay ara ile, sonrasında hastalığın evresine göre belirlenen periyotlarla Ca-125 düzeyleri, spekulum muayenesi, vaginal smear, transvaginal ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), akciğer grafisi, gereğinde Pozitron Emisyon Tomografisi ile değerlendirildi. Her hastanın yaşı, preop BT bulguları, preoperatif ve postoperatif Ca-125 (U/ml) düzeyleri, rezidü tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı, asit miktarı, tümörün histolojik tipi ve grade'i, evresi, adjuvan tedavisi, PFS (Progression-freesurvival), sağkalım süresi, yapılmışsa Second Look Laparotomi (SLL) bulguları kaydedildi. Toplanmış olan örnekler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda RayBio Human Angiopoietin-1 ve 2 kitleri ile plazmada ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular

Yaşları 36-79 (ort. 55,06±11.1) arasında değişen, FIGO'ya göre evre III ve IV olduğu tespit edilen 47 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların klinik ve patolojik bilgileri (evre, grade, histolojik tip, asit miktarı, rezidü tümör büyüklüğü, aldıkları kemoterapi sayısı, takip süreleri, nüks ya da metastaz gelişenler, ölenler, preoperatif BT bulguları, SLL uygulananlar) Tablo 1'de gösterildi.

Bu hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulandı. Standart cerrahi tedavide total abdominal histerektomi, bilateral salpingoooferektomi ve omentektomi uygulandı. Frozen pelvis saptanan evre IV olan bir hastada sadece sağ adneksial kitle eksize edilebildi (bu hasta postoperatif 3. ayda öldü), yine frozen pelvis nedeni ile suboptimal cerrahi uygulanabilen diğer hastamıza postoperatif 19. ayda SLL uygulandı.

Bu hastaların opere oldukları tarihte diabet, koroner kalp hastalığı, psöriasis, romatoit artrit hastalıkları mevcut değil idi.

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

DEĞİŞKEN		Hasta Sayısı (n)	Hasta sayısı (%)
Yaş	<53	24	51.1
	>53	23	48.9
Evre	III	37	78.7
	IV	10	21.3
Grade	I	6	12.8
	II	10	21.3
	III	31	66
Histolojik Tip	Seröz	33	70.2
	Müsinöz	1	2.1
	Brenner	4	8.5
	Endometrioid tip	3	6.4
	İndiferansiye	3	6.4
	Clear cell	1	2.1
	Seröz+Brenner	1	2.1
	Küçük hücreli Nonendokrin tip	1	2.1
Asit	Yok	2	4.3
	<500ml	22	46.8
	>500ml	23	48.9
Rezidü Tümör	Yok	11	23.4
	<2cm	24	51.1
	>2cm	12	25.5
Preop Ca-125	<35U/ml	4	8.5

>35U/ml	43	91.5
BT Bulgusu Yok	5	10.6
Kitle var	34	72.3
Kitle dışında bulgu (Omental kek, peritonitis karsinomatosa)	8	17
Kemoterapi		
Neoadjuvan+Adjuvan	1	2.1
6 kür Adjuvan	22	46.8
>6kür Adjuvan	18	38.3
Al(a)mayan	9	12.7
SLL Uygulanan	6	12.8
Uygulanmayan	41	87.2
Nüks Gelişen	18	38.3
Gelişmeyen	29	61.7
Status Ölen	11	23.4
Hayatta kalan	36	76.6
PLND Yapılan	34	72.3
Tutulum var	22	46.8
Tutulum yok	12	25.5
Yapılmayan	13	27.7
PrLND Yapılan	20	42.5
Tutulum var	5	10.6
Tutulum yok	15	31.9
Yapılmayan	27	57.5

PLND: Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu PrLND: Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu

Ca-125, Ang-1, Ang-2 için bulduğumuz ortalama, minimum ve maksimum değerler, persantillere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların Yaş, Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 Değerlerinin Dağılımı

	Yaş (yıl)	**Ca-125 (U/ml)**	**Ang-1 (pg/ml)**	**Ang-2 (pg/ml)**
Mean	55.06	658	7556.3	7596.5
Minimum	36	6	0	1900
Median	53	42.3	4284	6696
Maksimum	79	5230	18000	21014

Nüks gelişen grupta Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$)

Rezidü tümör büyüklüğü ($p=0.017$), asit miktarı ($p=0.043$) ve pelvik lenf nodlarında tutulum olması ile ($p=0.13$) ölüm oranın artış göstermesi istatiksel olarak anlamlı bulundu.

Ca-125 düzeyi ile Ang-1 arasında ($p=0,001$) ve Ang-1 ile Ang-2 arasında ($p=0,003$) korelasyon olduğu, Ca-125 ile Ang-2 arasında ($p>0,05$) korelasyon olmadığı saptandı.

En sık görülen histolojik tip seröz idi (%70.2). Bu grupta nüks oranını %36.4, ölüm oranını %30.3 saptandı. Ancak histolojik tipler arasında nüks gelişimi ve ölüm oranları açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun seröz tip dışındaki histolojik tiplerdeki hasta sayılarının az olmasına da bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda grade arttıkça nüks ve oranında artış olduğu saptanmakla birlikte bu farkı istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Asit miktarına göre hastaları > 500ml, < 500ml, 0 olarak gruplandırdığımızda gruplar arasında nüks oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Ölüm oranları arasındaki klinik farklılık istatiksel olarak da kanıtlandı ve ölüm oranları arasında literatüre uygun sonuç elde ettik.

Paraaortik lenf nodu tutulumuna baktığımızda nüks için gruplar arasındaki fark belirgin olmamakla birlikte ölüm oranlarında klinik olarak belirgin fark saptandı. Sonuçta biz sadece pelvik lenf nodu tutulumu olduğunda ölüm oranında artış olduğunu istatiksel olarak anlamlı bulduk.

Biz çalışmamızda optimal sitoredüksiyonda rezidünün < 2cm olduğunu kabul edersek hastalarımızın %74.5'inde (35 hasta) bunu sağlamış olduk. Rezidü tümörün 0, < 2cm, > 2cm olması ile nüks gelişimi ve ölüm oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptamamakla birlikte klinik olarak rezidü miktarı arttıkça nüks ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu gördük.

Preoperatif Ca-125 düzeyinin etkisine baktığımızda ≤35 U/ml olan grupta PFS ortalama 42.06 ay, sağkalım 46.4 ay iken >35 U/ml olan grupta PFS ortalama 32.9 ay, sağkalım 37.1 ay saptandı. Bu sonuçlar istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tartışma

İlk angiopoietin antagonisti olarak geliştirilen AMG 386 ile yapılan çalışmalarda ileri evre, tedaviye dirençli solid tümörlerde iyi yanıt alınmış olması antiangiogenik tedavide iyi bir hedef seçildiğini ispatlamıştır.

2009 yılında yapılan bu faz I çalışmada yetişkin hasta grubunda tedaviye dirençli ve nüks etmiş solid tümörlü 32 hastada haftalık intravenöz infüzyon şeklinde kullanılmıştır.Tümör cevabı değerlendirilebilen 29 hastadan 1 hastada parsiyel cevap, 16 hastada stabilite, 12 hastada progresif hastalık saptanmıştır.Tümör kitlesinde en fazla küçülme 76 yaşında ilerlemiş, refrakter over kanserli hastada sağlanmıştır. 30mg/kg dozda 68. haftada parsiyel cevap sağlanmış, tedaviden 156 hafta sonra parsiyel cevap nedeni ile çalışmadan çekilmiştir. Bu hastanın başlangıç Ca-125:217 U/ml iken tedavi 4 hafta sonra 73U/ml'ye gerilemiş ve tedaviden 2 yıl sonra da 20-40 U/ml arasında sabit kalmıştır. Sonuç olarak AMG 386 ileri evre solid tümörleri olan hastalarda monoterapi olarak haftalık intravenöz 30mg/kg'a kadar olan dozlarda kabul edilebilir güvenilirlik göstermiş ve yararlı olduğu kanıtlanmıştır (12).

Yine ilerlemiş solid tümörlü yetişkin hastalarda kemoterapi ile birlikte kombine kullanıldığı bir faz I çalışmasında da iyi tolere edildiği, kombine edildiği "folfox", "docetaxel", "carboplatin/paclitaxel" ile farmakokinetik etkileşim olmadığı görülmüştür. 26 hastalık bu çalışmada 3 hastada tam cevap, 13 hastada parsiyel cevap alınırken sadece 1 hastada progresif hastalık saptanmıştır (13).

Benzer bir çalışma 2010 "American Society of Clinical Oncology" yıllık toplantısında sözel olarak sonuçları bildirilen bir faz 2 çalışmasıdır. Bu çalışmada rekürran over kanserli 161 hastada AMG 386 ile "paclitaxel" ile kombine olarak kullanılmıştır. Plasebo grubunda PFS ortalama 4.6 ay iken "paclitaxel" ile birlikte 10mg/kg haftalık intravenöz AMG 386 alan grupta 7.2 ay saptanmıştır. İki grupta Ca-125 düşüşleri ile cevap karşılaştırılacak olursa sırasıyla %71 ve %28 oranında cevap alınmıştır. Bu çalışma ile de AMG 386'nın antitümör aktivitesi ve PFS'yi arttırdığı kanıtlanmıştır (14).

2013 'de sonuçları yayınlanan bir faz 1çalışmada ileri evre solit tümörü olan 18 hasta üzerinde AMG 386 'nın doz sınırlayıcı toksisitesi saptanmamıştır (15).

Tüm bu çalışmaların sonuçları bizde ileri evre over kanserlerinde Ang-1 ve Ang-2'nin seyrinin izlenmesinin prognoz hakkında fikir verebileceği düşüncesini oluşturmuştur.

Sonuç

İleri evre over kanserli hastalarda yüksek olan Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin nüks ve metastaz dönemlerinde Ca-125 ile birlikte veya Ca-125'ten önce artışa geçtiğini,

Ang-2 düzeyinin lenf nodu metastazı olan hastalarda Ang-1'den daha yüksek seviyelerde olduğunu,

Nüks ya da metastazı göstermede Ang-1 ve Ang-2'nin başarılı birer belirteç olmadıklarını,

İleri evre over kanserli hastalarda Ang-1 ve Ang-2'nin hastalar tek tek ele alındığında kötü prognostik faktör olarak görülmekle birlikte tüm hasta sonuçları istatiksel olarak değerlendirildiğinde başarılı belirteç olmadıklarını saptadık.

Ancak, daha fazla sayıda, eşit kümelenmiş hastaların incelenmesi ile daha kesin sonuçlara ulaşılacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun JT. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2009;59(4):225-49. http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/abstract/59/4/225.

2. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107(6):1399-410.

3. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. Semin Oncol 2006;33(2 Suppl 6):3-11.

4. Houlston RS, Collins A, Slack J et al. Epidemiology of ovarian cancer: Segregation analysis. Ann Hum Genet 1991;55: Genetic 291-9.

5. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki A. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. Semin Oncol 1991;18:177.

6. Thomas M, Augustin H.G. The rol of the angiopoietins in vascular morphogenesis. Angiogenesis 2009;12:125–37.

7. Thomas M, Augustin H.G. The rol of the angiopoietins in vascular morphogenesis. Angiogenesis 2009;12:125–37.

8. Etoh T, Inoue H, Tanaka S, Barnard GF, Kitano S, Mori M. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: Possible in vivo regulation via induction of proteases. Cancer Res 2001;61:2145–53. 50.

9. Sfiligoi C, de Luca A, Cascone I et al. Angiopoietin-2 expression in breast cancer correlates with lymph node invasion and short survival. Int J Cancer 2003;103:466– 74.

10. Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K et al. Expression of angiopoietins and its clinical significance in non-small cell lung cancer. Cancer Res 2002;62:7124– 9.

11. Hata K, Udagawa J, Fujiwaki R, Nakayama K, Otani H, Miyazaki K. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie2 genes in normal ovary with corpus luteum and in ovarian cancer. Oncology.2002;62(4):340-8.

12. Herbst Roy S, Hong D,Chap L et al. Safety, Pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2009;21:3557-65.

13. Mita AC, Takimoto CH, Mita M, Tolcher A, Sankhala K, Sarantopoulos J. Phase 1 study of AMG 386, a selective angiopoietin 1/2-neutralizing peptibody, in combination with chemotherapy in adults with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2010;16(11):3044- 56.

14. Amgen releases angiogenesis blocker AMG 386 phase 2 results. Clinical Trials, News published 07 June 2010. http:www.advfn.com/nasdaq/StockNews.asp?stocknews=AMGN &article.

15. Doi T, Ohtsu A, Fuse N at al. Phase 1 study of trebananib (AMG 386), an angiogenesis targeting angiopoietin-1/2 antagonist, in Japanese patients with advanced solid tumors. Clinical Trial Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jan;71(1):227-35.

Presentation ID / Sunum No= 88

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4712-0512

Radyolojik ve Klinik Bulgularıyla Adrenal Kistik Lenfanjiyoma

Asst. Prof. Dr. Kağan Gökçe[1]
[1]*Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D., kgngkc@hotmail.com*

Özet

Kistik lenfanjiomlar; lenfatik endotelyal hücrelerden kaynaklanan, nadir görülen iyi huylu lezyonlardır. Lenfatik kanalların gelişimsel anomalisine bağlı oluşur. Genellikle baş-boyun bölgesinde lokalize olurlar. Adrenal kaynaklı kistik lenfanjiyomlar ise oldukça nadir olup literatürde görülme sıklığı % 0.06 olarak bildirilmiştir. Her yaşta ortaya çıkabilse de genellikle 3-6. dekatta ve kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu sunumda karın ağrısı nedeniyle radyolojik incelemede insidental tespit edilen sol taraf adrenal kaynaklı kistik lenfanjiom olgusunun klinik, radyolojik ve patolojik bulgular ile bildirilmesi amaçlanmıştır. 65 yaşında kadın hasta 3 haftadır devam eden karın ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Batın muayenesinde palpasyonla epigastrik bölgede ve sol üst kadranda ağrı tespit edildi. CRP:10,2 mg/dL yüksekliği dışında tam kan sayımında ve biyokimyasal parametrelerinde patoloji saptanmadı. Tüm batına yönelik yapılan ultrasonografik (USG) incelemede; batın sol üst kadranda, sürrenal bez lokalizasyonunda, yer yer ince ekojen septalar içeren, Doppler USG ile vaskülarize olmayan, kısmen yoğun içerikli multilobüle kistik lezyon saptandı. Kitle natürü ve karakterizasyonu amacıyla yapılan i.v. kontrastlı multidedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde sol sürrenal bez lokalizasyonunda 60x57 mm boyutlarda, multilobüle konturlu, sıvı dansitesinde kistik lezyon tanımlanmıştır. Radyolojik olarak kistik lenfanjiyoma tanısı koyulan olgu semptomatik olması ve boyutu nedeniyle opere edildi. Patolojik tanı 6x5x2 cm boyutlarında kistik lenfanjiyom olarak rapor edildi. Cerrahi endikasyonda kitlenin boyut konusunda belirgin fikir birliği belirtilmemiş. Bazı yazarlar, 6 cm' den büyükse cerrahi, küçükse malignite riski varsa operasyon önermiştir, bazıları ise 3 cm'den büyük kitleler için cerrahi önerilmişlerdir. Radyolojideki teknik gelişmeler, USG, BT, Manyetik Rezonans İnceleme gibi cihazların artık birçok merkezde var olması adrenal kistik lenfanjiyoma vakalarına tanı koyulması oranını arttırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal Kistik Lenfanjiyoma, Bilgisayarlı Tomografi, Kistik Lenfanjiyoma

Giriş

Adrenal kaynaklı kistik lenfanjiyomlar oldukça nadir olup literatürde görülme sıklığı %0.06 olarak bildirilmiştir. Genellikle asemptomatik olup nadiren karın ağrısı şikayetine neden olabilir. Çoğunlukla radyolojik tetkikler veya batın içi operasyonlar sırasında insidental görülürler. Bu sunumda karın

ağrısı nedeniyle radyolojik incelemede insidental tespit edilen adrenal kaynaklı kistik lenfanjiom olgusunun klinik, radyolojik ve patolojik bulgular ile bildirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Radyolojik görüntüleme (GE marka Logic S7 Expert model) Ultrason (USG) ve 64 kesitli Multidedektörlü Bilgisayarlı Tomografi (Optima CT 660, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, ABD) (MDBT) cihazı ile yapıldı. Suda çözünür non-iyonik i.v. kontrast madde (350 mgI/mL) otomatik çift enjektörlü bir sistem ile 1 ml/kg dozunda, 4-5 ml/s hız ile antekubital vene yerleştirilmiş 18-gauge kanül yoluyla verildi. Bolus izleme tekniği ile intravenöz (i.v.) kontrast madde zaman planlaması yapıldı.

Bulgular

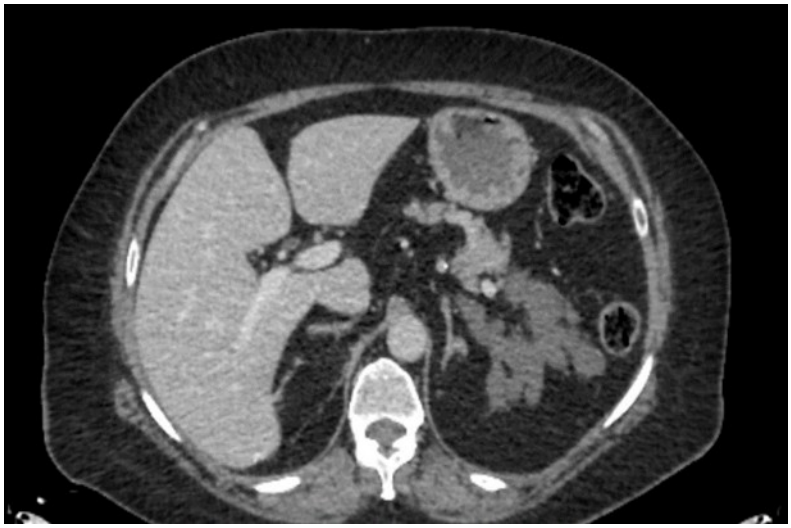
65 yaşında kadın hasta 3 haftadır devam eden karın ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Batın muayenesinde palpasyonla epigastrik bölgede ve sol üst kadranda ağrı tespit edildi. CRP:10,2 mg/dL yüksekliği dışında tam kan sayımında ve biyokimyasal parametrelerinde patoloji saptanmadı. Tüm batına yönelik yapılan USG incelemede; batın sol üst kadranda, sürrenal bez lokalizasyonunda, yer yer ince ekojen septalar içeren, Doppler USG ile vaskülarize olmayan, kısmen yoğun içerikli multilobüle kistik lezyosaptandı (Resim-1 ve 2).

Resim-1: Batın US incelemede multilobüle, yoğun içerikli, ince ekojen septalı, kistik lezyon.

Resim-2: Doppler US incelemede vaskülarize olmayan, hafif yoğun içerikli, multilobüle kistik lezyon.

Kitle natürü ve karakterizasyonu amacıyla yapılan i.v. kontrastlı MDBT tetkikinde sol sürrenal bez lokalizasyonunda 60x57 mm boyutlarda, multilobüle konturlu, sıvı dansitesinde kistik lezyon tanımlanmıştır (Resim-3 ve 4).

Resim-3: Koronal BT kesitler. Sol sürrenal bez lokalizasyonunda kontrast tutmayan multilobüle kistik lezyon.



Resim-4: Aksiyel BT kesitler. Sol sürrenal bez lokalizasyonunda multilobüle, kontrast tutmayan kistik lezyon.

Radyolojik olarak kistik lenfanjiyoma tanısı koyulan olgu semptomatik olması ve boyutu nedeniyle opere edildi. Patolojik tanı 6x5x2 cm boyutlarında kistik lenfanjiyom olarak rapor edildi.

Tartışma

Kistik lenfanjiomlar; lenfatik endotelyal hücrelerden kaynaklanan, nadir görülen iyi huylu lezyonlardır. Lenfatik kanalların gelişimsel anormalliğine bağlı oluşur. Genellikle baş-boyun bölgesinde lokalize olurlar. Adrenal kaynaklı kistik lenfanjiyomlar ise oldukça nadir olup literatürde görülme sıklığı %0.06 olarak bildirilmiştir. Her yaşta ortaya çıkabilse de genellikle 3-6. dekatta, kadınlarda ve sağda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çoğunlukla asemptomatik olup nadiren karın ağrısı şikayetine neden olabilir. Genellikle radyolojik tetkikler veya batın içi operasyonlar sırasında insidental görülürler. Radyolojik olarak yaklaşık 3-6 cm boyutlarda, ince duvarlı, yer yer septalar içerebilen, nadiren duvarından ve septalardan kontrast tutulumu görülebilen ve düşük oranda milimetrik kalsifikasyonlar içerebilen, multilobüle kistik lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar (2,5). Nadir de olsa hızlı büyüyüp dev boyutlara ulaşabilir (9).

Ayırıcı tanıda adrenal kist, adrenal hemanjiyom, kistik feokromositoma, kistik schwannoma, adrenal kist hidatik ve kistik metastaz düşünülebilir. Ancak lezyonun multilobüle olması, septalar içermesi, yoğun içerikli kistik görünümü öncelikle kistik lenfanjiyomu düşündürür. Radyolojik görüntülerde kontrast tutulumu olursa adrenal karsinom ile karışabilir. Tedavisi gereklilik halinde cerrahidir. Adrenal kitleler için cerrahiye karar verirken boyutları, hormonal aktiviteleri, maligniteyi düşündüren görüntüleme bulguları ve takip muayenelerdeki büyüme oranları dikkate alınmalıdır (10).

Cerrahi endikasyonda kitlenin boyut konusunda belirgin fikir birliği belirtilmemiş. Bazı yazarlar, 6 cm' den büyükse cerrahi, küçükse malignite riski varsa operasyon önermiş. Bazı yazarlar ise 3 cm'den büyük kitleler için cerrahi önerilmişlerdir (10,11).

Radyolojideki teknik gelişmeler, USG, BT, Manyetik Rezonans İnceleme gibi cihazların artık birçok merkezde var olması adrenal kistik lenfanjiyoma vakalarına tanı koyulması oranını arttırmıştır.

Kaynaklar

1. Secil M, Demir O, Yorukoglu K. MRI of adrenal lymphangioma: a case report. Quant Imaging Med Surg. 2014;3(6):347-348.

2. Lattin GE, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, Lack EE. From the radiologic pathology archives: Adrenal tumors and tumor-like conditions in the adult: radiologic-pathologic correlation. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 34(3):805829.

3. Ellis CL, Banerjee P, Carney E et-al. Adrenal lymphangioma: clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of a rare lesion. Hum. Pathol. 2011;42(7):10131018.

4. Çobanoğlu B, Karataş P, Serhatlıoğlu S, Doğru O. Cystic Adrenal Lymphangioma: Differential Diagnosis. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2009;29(2):566-568.

5. Zhao M, Gu Q, Li C et-al. Cystic lymphangioma of adrenal gland: a clinicopathological study of 3 cases and review of literature. Int J Clin Exp Pathol.7 (8):5051-5056.

6. Rowe SP, Bishop JA, Prescott JD, Salvatori R, Fishman EK. CT Appearance of Adrenal Cystic Lymphangioma: Radiologic-Pathologic Correlation. AJR. American journal of roentgenology. 2006(1):81-85.

7. Trojan J, Schwarz W, Zeuzem S, Dietrich CF. Cystic adrenal lymphangioma: incidental diagnosis on abdominal sonography. AJR. American journal of roentgenology. 2000.174(4):1164-1165.

8. G R Joliat, E Melloul, R Djafarrian, et al. Cystic lymphangioma of the adrenal gland: report of a case and review of the literature. World Journal of Surgical Oncology. 2015;13(1):58.

9. Lam-Chung César Ernestoa at al. ADRENAL cystic lymphangioma PRESENTING as a nonfunctioning adrenal carcinoma in a 45-year-old male: Case report. Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports. 16(2020):100062.

10. Kafadar M.D, Özyuvalı E, Miryaguboğlu A.M, Çaviş, İnan A. Incidental giant adrenal lymphangioma presenting as nonfunctional cystic mass. 2021;(37;3),299-302.

11. Sworczak K, Babniska A, Stanek A, et al. Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma. Neoplasma. 2001;48:221.

Presentation ID / Sunum No= 89

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7876-4479

The Effect of Open Reduction with Medial Adductor Approach on Development of the Upper End of the Femur in Developmental Dysplasia of Hip.

Sertaç Saruhan[1]

[1] *SBÜ Bozyaka EA Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği*

Abstract

Purpose: The aim of this study is to investigate the development of the upper end of the femur as a result of open reduction through a medial adductor approach in the developmental dysplasia of the hip. Methods: 110 hips of 74 patients admitted our clinic were evaluated according to age gruops (6-12; 13-18; 18-24 andover 24 months).The mean age at the time of operation was 17,7 months (6 to 48). The mean duration of follow-up was 13.0 years (5 to 24). Functionally, the patients were evaluated by according to Mc Kay and radiologically Severin criteria. Collodiaphiseal angle, femoral anteversion, articulotrochanteric distance, Eyre-Brook's ephiphiseal index were measured and precense of ossific nucleus and avascular necrosis were evaluated radiologically, as well. The Tönnis classification was used to assessment the amount of dislocation and evaluated to effect of the results. Results: Functionally, 94.55% excellent and 5.45% good results were obtained; radiologically, 86.37% of the hips were Severin 1 and 2; 10% were Severin 3 and 3.63% were Severin 4. The collodiapyseal angle was decreased in all age groups and epiphseal index was decreased in totally patients group at the last control, statistically. There were no statistically difference between age groups at last mesurement of femoral anteversion and articulotrochanteric angle. The avascular necrosis was seen 19 hips (17,2 %) and those no additional intervention was 12,2 % . There was no significant difference whether the precence of ossific nucleus or not. Conclusion: Open reduction through a medial adductor approach in developmental dysplasia of the hip plays significant role for development of the upper femur when performed at the appropriate age group.

Keywords: Developmental Dysplasia of Hip, Medial Adductor Approach, Development of Upper Femoral End

Introduction

Developmental dysplasia of hip (DDH) must be treated properly to achieve functionally sufficient hip joint in adulthood. DDH affects both acetabulum and upper end of the femur. Concentric and stable reduction achieved by closed or open methods of the hip is necessary for appropriate treatment. The problems regarding upper end of the femur can be seen after the treatment of DDH (1). Many of those problems were evaluated in terms of AVN (2). Acetabular and upper end of the femur development may take two to eight years. Even if stable and concentric reduction is obtained the results of surgery may deteriorated overtime; so long term follow is very important to reach to real results (3). Open reduction through a medial approach (ORMA) described by Ferguson is simple, atraumatic and safe with minimal soft tissue disection and no blood loss and used under 24 months of age (4). After18 months of age ORMA has two disadvantages. Acetabularosteotomy for acetabular dysplasia and capsulorrhaphycannot be performed with the same incision (5).

In this study, we aimed to evaluate the effect of the open reduction through a medial adductor approach (ORMA) to upper end of the femur.

Material Method

Between the years 1980 and 2000, we treated 110 hips (74patients) with developmental dysplasia of the hip by open reduction through a medial approach. Teratological, paralytic, pathological and initially treated by another clinic dislocations were excluded. This study was approved by the institutional ethics committee

We retrospectively reviewed 110 hips of 74 patients. 15 patients (20.3 %) were male, 59 patients (79.7 %) were female. 15 patients had dislocation on the right side, 23 on the left side and 36 on both sides. Age at initial operation ranged from 6 to 48 months with a mean of 17.1 months (6–48). 32 hips (29.1 %) were operated between 6 and 12 months , 48 hips (43.6 %) were operated between 13 and 18 months, 21 hips (19.1%) were operated between 19 and 24 months and nine hips (8.2 %) were operated older than 24 months of age **(table 1)**.The average age of patients was 15.5 years (7-28) at last follow-up. The mean duration of follow-up was 14.0 years (5–24).

Table 1: Distrubution of the hips by gender and ages

Age (months)	Male	Female	Total hips
6-12	3	29	32
13-18	10	38	48
19-24	6	15	21
>24	0	9	9
Total hips	19	91	110

In 78 of 110 hips, only open reduction was performed and 32 hips were additionally operations (derotation varus, innominate and peri-acetabular osteotomy) performed.

All operations were performed by the senior author. In this technique a medial longitudinal incision was made between adductor longus and gracilis. The lesser trochanter was exposed by blunt dissection, then iliopsoas tendon was seen and tenotomy performed. The capsule was opened longitudinally and inferomedially. great care was taken to avoid damage to the medial femoral

circumflex vessels which crossed the operative area. The transverse acetabular ligament was divided and hypertrophic pulvinar was removed. Ligamentum teres was resected if hypertrophied. Acetabulum could be seen sufficiently. After reduction of the femoral head into the acetabulum, stability of reduction was evaluated, and then skin was closed. No blood replacement was required. A hip spica cast was applied with the hip in 20° flexion, 30° of abduction and 10° of internal rotation. Hip spica cast was removed after 12 weeks and range of motion exercises were performed gently, then second hip spica cast was applied above knees for 8 weeks; an abduction brace was used continuously for 3 months.

Preoperative, early follow-up (mean 14.1 ± 6.0 months after operation) and last follow-up radiographs were evaluated for all patients.

We used Severin's criteria for radiological and modified McKay's criteria for clinical assessment (6, 7). Dislocation on the preoperative radiograph was evaluated according to by Tönnis classification (8). 89 hips (80.9 %) were grade 2, 14 hips (12.7 %) were grade 3, four hips (3.6 %) were grade 1 and three hips (2.7 %) were grade 4. When we excluded the hips underwent additional operations, 68 hips (87.18 %) were grade 1 + 2 and 10 hips (12.82 %) were grade 3 + 4. Collodiaphyseal angle (CDA), femoral anteversion (FAV), articulotraochanteric distance (ATD), Eyre Brook's epiphyseal index (EI) and ossific nucleus (ON) were evaluated for upper end of the femur.

Kalamchi and MacEven's classification system was used to evaluate AVN of the femoral head(9).

The statistical analyses were performed using the Statistic package for Social Sciences (version 12.0, SpSS Inc., Chicago). Means for more than two groups were compared by ANOVA for normally distributed data and Kruskal–Wallis test for data without normal distribution (post hoc tests for subgroup comparisons). categorical variables are compared by chi-square test. paired samples were compared by Wilcoxon's test. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

At the final follow-up, functional results were excellent or good in all patients according to Mc Kay's criteria. Radiological results were Severin 1 and 2 in 95 hips (86.37 %), and Severin 3 and 4 in 15 hips (13.63 %). When the hips underwent additional operations were excluded, 64 hips (82.05 %) were Severin 1 and 2, 14 hips (17.95 %) were Severin 3 and 4. CDAs were significantly decreased in all age groups between preoperative, early follow-up and last follow up (table 2). There was no statiscally difference in EIs between the age groups but all hips group at last follow-up (p<0,05).At last follow-up when we compared mean FAV and ATD, there was no statistically significant difference between the age groups (table 3) .

Tablo 2: CDAs (the hips with additional operations were excluded)

	Preoperative	**Early follow-up**	**Last follow-up**	**P**
6-12 months	157,36 ± 11,21	150,43± 10,79	137,86±11,51	<0,0005
13-18 months	159,81±9,90	150,14±12,10	137,25±13,30	<0,0005
19-24 months	151,18±10,28	152,09± 11,31	139,73±13,89	<0,0005
>24 months	152,71±12,34	149,43±7,63	142,8,87±8,87	<0,0005
Total 78 hips	157,36±11,21	150,43±10,79	137,86±11,51	0,021
			p=0,67	

Table 3: FAV at Last follow-p

	Last follow-up FAV
6-12 months	41,81±7,74
13-18 months	36,14±9,29
19-24 months	35,50±7,85
>=24 months	25,50±7,85
All hips	27,00±2,64
	p = 0,07

Relationship between the Tönnis dislocation grade and AVN were evaluated. Statistical analyze couldn't be performed due to abnormal distrubition of number of the hips but values are given (table 4).

Table 4: Relationship between the Tönnis dislocation grade and AVN

Tönnis grade	**I**	**II**	**II**	**IV**	**Total**
MOR	4	89	14	3	110
AVN	0 (0%)	11 (12,3%)	68 (%42,8)	2 (%66,6)	19
ORMA (additional operations excluded)	4	64	8	2	78
AVN	0 (%0)	7(%10,9)	2 (%25)	1 (%50)	10

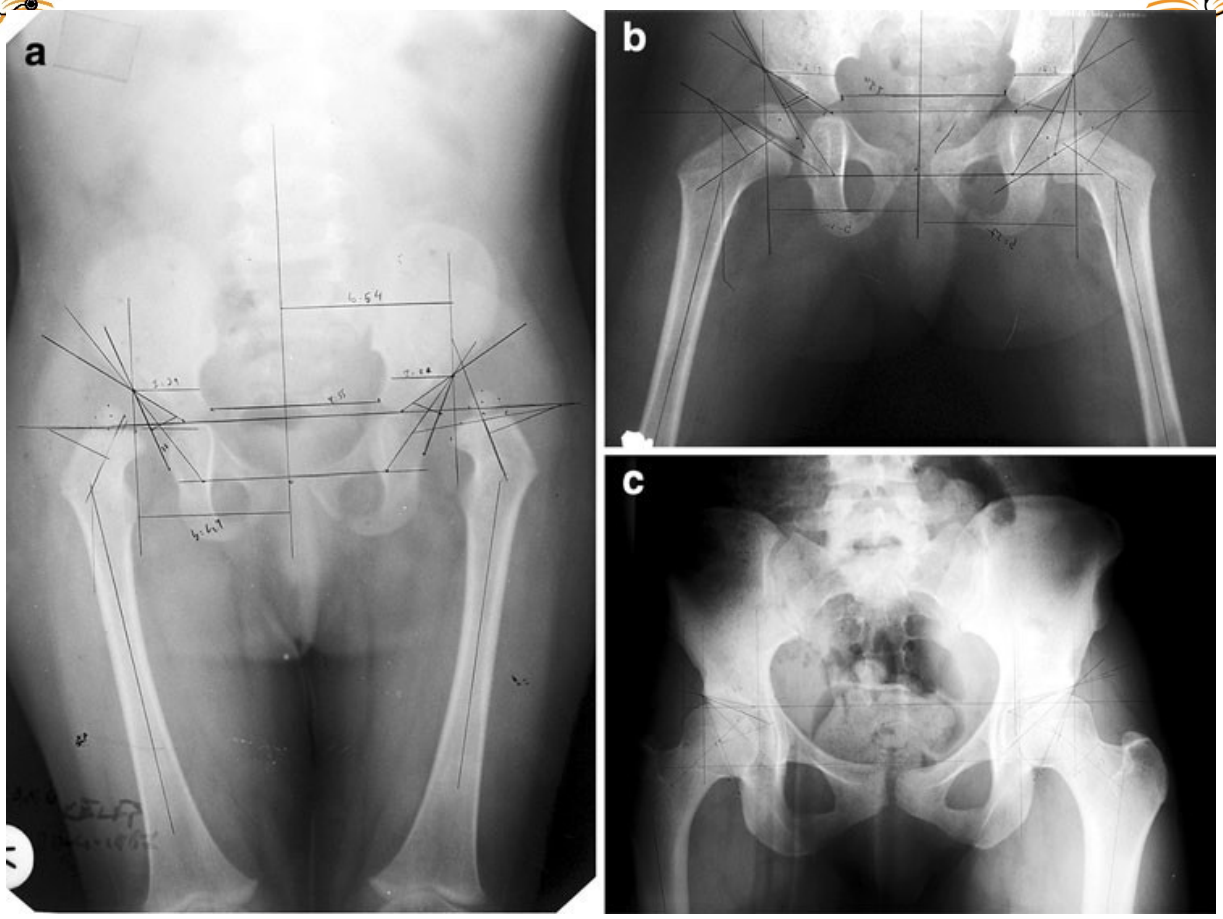


Fig. 1 a Preoperative radiographof 18-month-old patient,**b** early follow-up radiograph,12 months after MOR, **c** lastfollow-up radiograph, 17 yearsafter MOR.

Relationship between wheter the precence of ON or not before surgery and AVN were evaluated . There were no significant difference (table 5).

Table 5: Relationship between the ON and AVN

	AVN +	AVN -	Total
ON +	7 (%11,86)	52	59
ON -	3 (%15,78)	16	19
Total	10	68	78

AVN was seen 10 (12,8%) of 78 hips that no additional operation was performed and nine of 32 hips (28,1%) that additional operation applied. Total AVN rate was 19 (17,2%) of 110 hips.

Discussion

ORMA has been shown in many studies to be an atraumatic, simple and safe method to achieve stable and concentric reduction at an early age (10,11); moreover Roose suggested a more conservative treatment than closed reduction for children older than two months in terms of lower risk of AVN, cosmetic scarring of the surgical scar, and muscle weakness that may develop in the cast. In many studies, it has been stated that a high rate of excellent and good results are obtained with the Ferguson's method (12,13). Ferguson recommends the medial adductor approach for children aged between 6-18 months (4). In our study, excellent and good functional results were obtained in all cases (100%), and Severin1 and 2 were found to be 86.3% radiologically. In our clinic, our age spectrum has been broadened because we believe that additional interventions that can be performed when necessary, will give better results when applied to a hip in place. Although Castillo and Sherman stated that performing open reduction at a younger age would yield better results (14), Morcuende and Uçar did not find a relationship between age groups (13,15) In our study, it was observed that age groups had no effect on functional and radiological results.

Roose who preferred the Ferguson method, needed 35% additional intervention; this rate was 53% in Kalamchi and 45,7% in Kouzimu(10,13,16). In Uçar's series, this rate was 25%, and 36% of the interventions were performed on the upper end of the femur. In our study, 32 (29%) of 110 hips required additional intervention. All of these interventions were performed in the group of 12 months and older, and 37.5% of the additional interventions were performed on the upper end of the femur. The mean age of the cases in our series who needed additional intervention was 21.06 months.

Valgus angulation at the femoral head is thought to be increased in DDH(24), but this view is not always accepted as correct. The biggest reason for the high CDA is measurement errors. External rotation of the leg or increased anteversion will increase this angle. It has been stated that coxa valga may develop due to not weight bearing after casting. In addition, partial necrosis of the lateral epiphysis may increase the angle of the CDA. In our study, the BBC angle was measured in abduction internal rotation radiography to minimize errors when considering the development of the upper end of the femur. CDA decreased significantly in all age groups at the final follow-up after surgery. We think that the high remodeling in the 6-12 and 13-18 month group is the reason for the significant reduction in angle in the first year.According to our findings, the CDA appears to be a pathological feature of DDH. In the last controls, it was measured as 137.86°, slightly above the normal limits. According to these results, although MAYAR reduced this angle, this angle may have remained slightly higher in the child who was in a long-term cast (5 months in our practice) due to not bearing any weight.

Although it is accepted that FAV is increased in DDH, In his studies, Zorer found the preop FAV angle to be 34.7▼0-87) on the dislocated side in unilateral cases; on the healthy side, it was found as 32.5▼0-63) (17). Large differences in distribution between the lowest and highest values indicate that FAV is not pathological in every DDH case. In DDH, FAV can be high even in healthy hips. Another issue about FAV is the plastering position of the patient. Long-term immobilization in the Lorenz and Lange positions increased internal rotation causes an increase in FAV . In our study, the mean AV values were found to be 37,32°± 9,03▼at the last controls, and this values were outside the normal limits for all age groups. Due to the lack of preop FAV values, we could not reach a clear conclusion about the effect of MOR on FAV ; however, in the light of the studies mentioned, it can be thought that MOR has no effect on FAV or reduces very high values, but cannot bring them to normal limits. It may have been high, as in the angle of the CDA, due to not being loaded for a long time.

The Eyre-Brook's Epiphyseal index (EI) is an important indicator of the degree of femoral head straightening and is useful in monitoring treatment outcomes. In our study, EI after MOR showed a significant decrease with age and was within normal limits.The relationship between Tönnis dislocation stage and the CDA, AV and EI could not be statistically evaluated properly due to the abnormal distribution of the numbers. It was observed that the risk of AVN increased as the amount of dislocation increased.

AVN adversely affects the long-term outcomes of DDH. Its incidence increases when combined with additional interventions (18). It has been stated that the presence of ON before reduction may be

associated with the development of AVN. The presence of ON is thought to have a preventive effect on the development of ischemic necrosis (19). In his study, Segal reported that AVN developed at a rate of 53% after reductions without ON visualization, while it was 4% in those performed after ON visualization. On the other hand, Luhmann (20) did not find the relationship between the presence of ON and AVN significant in cases with both open and closed reduction in a series of 153 hips with a 15-year follow-up. In our study, AVN developed in three (15.78%) of 19 hips without preop ON and in seven (11.86%) of 59 hips with ON, and no statistically significant relationship was observed. With these findings, we concluded that the presence or absence of preoperative ON is not effective in the development of AVN.

The rate of AVN development after open reduction has been reported between 0-66% in different series(13,21). The incidence of AVN appears to be increased in cases combined with additional interventions when compared with patients who performed ORMA alone (18,22). Long term follow-up is important to assess the incidence of residual AVN.Uçar stated that while the incidence of AVN was 8.1% in the first review of his series, this rate increased to 20% after 6 years and the added cases were type 2 (13). Many researchers think that the age of surgery, closed reduction, surgical technique, and post-reduction immobilization are important factors in the occurence of AVN (15,21,22). In our study, the relationship between age at reduction and AVN was not found significant . Closed reduction was not attempted in any of our cases before ORMA , and traction was not applied. In addition, utmost care was taken to protect the medial circumflex artery during surgery. Our postoperative spica cast application was 5 months (3+2) in total, and it was in a position that would not force the hip. We believe that as a result of the knees being free in the second cast, the hip joint is stimulated more, the development of the hip joint increases and the incidence of AVN decreases. In our study, the incidence of AVN was 12.82% (9 hips) in 78 hips who underwent ORMA alone, decreased to 6.30% when type I changes were not included. This is one of the lowest rates in the literature.

As a result, it has been concluded that ORMA is an effective and safe intervention between 6-48 months with a low incidence of AVN, which has positive effects on the development potential and integrity of the femur.

References

1. Tönnis D. Reports on the results of the closed treatment ofcongenital hip dislocation atdifferent ages using various methods.In: Tönnis D (ed) Congenital dysplasia and dislocation of thehip in children and adults. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1987, pp302–311

2. Biçimoglu A, Agus¸ H, Ömeroglu H, Tümer Y Posteromediallimited surgery in developmental dysplasia of the hip. ClinOrthop Relat Res. 2008;466:847–855

3. Lindstrom JR, Ponseti IV, Wenger DR .Acetabular developmentafter reduction in congenital dislocation of the hip. 1979;JBone Jt Surg Am 61(1):112–118

4. Ferguson AB. Primary open reduction of congenital dislocationof the hip using a median adductor approach. 1973;J Bone JtSurg Am 55(4):671–689

5. Baki C, Sener M, Aydin H, Yildiz M, Saruhan S.Single stage open reduction through a medial approach and innominateosteotomy in developmental dysplasia of hip. 2005;J Bone Jt Surg Br87(3):380–383

6. Severin E. Contribution to the knowledge of congenitaldislocation of hip joint: late results of closed reduction andarthrographic studies of recent cases. 1941;Acta Chir Scand 84:1–142

7. Berkeley ME, Dickson JH, Cain TE, Donovan MM. Surgicaltherapy for congenital dislocation of the hip in patientswho are twelve to thirty-six months old. 1984; J Bone Jt Surg Am

66(3):412–420

8. Tönnis D. Nomenclature and classification of congenitalhip dislocation. In: Tönnis D (ed) Congenital dysplasia and dislocationof the hip in children and adults. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1987, pp 80–83

9. Kalamchi A, Mac Ewen GD. Avascular necrosis followingtreatment of congenital dislocation of the hip. J Bone Jt Surg Am. 1980;62(6):876–887

10. Roose PE, Chingren GL, Klaaren HE, Broock G. Openreduction for congenital dislocation of the hip using the Fergusonprocedure. J Bone Jt Surg Am. 1979;61:915–921

11. Sener M, Baki C, Aydin H, Yildiz M, Saruhan S.The results of open reduction through a medial approach for developmental dysplasia of the hip in children above 18 months of age. Acta Orthop Traumatol Turc. 2004;38(4):247-51

12. Kiely N, Younis U, Day JB, Meadows TM . The Fergusonmedial approach for open reduction of developmental dysplasiaof the hip. J Bone Jt Surg Br. 2004; 86:430–433

13. Ucar H, Isıklar ZU, Stanitski CL, Kandemir U, Tümer Y. Open reduction through a medial approach in developmental dislocationof the hip. J Pediatr Orthop. 2004; 24(5):493–500

14. Castillo R, Sherman FC. Medial adductor open reduction for congenital dislocation of the hip. J Pediatr Orthop. 1990 May-Jun;10(3):335-40

15. Morcuende JA, Meyer MD, Dolan LA, Weinstein SL. Long-term outcome after open reduction through an anteromedial approach for congenital dislocation of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1997 Jun;79(6):810-7

16. Koizumi W, Moriya H, Tsuchiya K, Takeuchi T, Kamegaya M, Akita T. Ludloff's medial approach for open reduction of congenital dislocation of the hip. A 20-year follow-up. J Bone Joint Surg Br. 1996 Nov;78(6):924-9

17. Zorer G, Sürel B, Aydın M, Karlı M. Gelişimsel kalça çıkığında antevewsiyon her zaman patolojik mi ? Acta Ortho Traumatol Turc. 1995; 29: 275-280

18. Grill F. Treatment of hip dislocation after walking age. Arch Orthop Trauma Surg. 1984;102(3):148-53

19. Segal LS, Boal DK, Borthwick L, Clark MW, Localio AR, Schwentker EP. Avascular necrosis after treatment of DDH: the protective influence of the ossific nucleus. J Pediatr Orthop. 1999 Mar-Apr;19(2):177-84

20. Luhmann SJ, Schoenecker PL, Anderson AM, Bassett GS. The prognostic importance of the ossific nucleus in the treatment of congenital dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1998 Dec;80(12):1719-27.

21. Mankey MG, Arntz GT, Staheli LT. Open reduction through a medial approach for congenital dislocation of the hip. A critical review of the Ludloff approach in sixty-six hips. J Bone Joint Surg Am. 1993 Sep;75(9):1334-45

22. Paterson DC. Innominate osteotomy. Its role in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip joint. Clin Orthop Relat Res. 1974 Jan-Feb;(98):198-209

Presentation ID / Sunum No= 90

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8591-3658

Rokuronyum İnfüzyonu ile Sağlanan Nöromüsküler Bloğun Sugammadeks ile Geri Döndürülmesinin Desfluran veya Propofol Anestezisinde Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Dr. Necmiye Şengel[1], Asst. Prof. Dr. Mustafa Arslan[2], Exp. Dr. Gözde İnan[2], Assoc. Prof. Dr. Berrin Işık[2]

[1] *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı (Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı), Ankara, Türkiye*

[2] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Özet

Giriş: Sugammadeks, rokuronyum ve vekuronyum gibi steroid yapıdaki nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini sonlandıran gamasiklodekstrin yapısında farmakolojik bir ajandır. Etki mekanizması enkapsülasyondur.Literatürde farklı anestezi ilaçları ile birlikte infüzyon şeklinde uygulanan rokuronyumun, kas gevşetici etkilerinin ortadan kaldırılmasında, sugammadeksin etkinliğinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, desfluran veya propofol anestezilerinde rokuronyum infüzyonu ile sağlanan nöromüsküler bloğun sugammadeks ile geri döndürülmesinde derlenme (Sugammadeks uygulamasını takiben TOF<0.9 olma) süresi açısından bir fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Materyal ve Metot: Çalışmamızda, randomize olarak 2 gruba ayrılan olgulara iv propofol (2-3 mg/kg), remifentanil (1 dk boyunca yükleme 1 µg/kg/dk) ve 0,6 mg/kg iv rokuronyum bolus ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Hastaların anestezi idameleri; Grup P: 5-12 mg/ kg/s propofol (TIVA) ve 0,2-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu veya Grup D: 1 MAC (%6) desfluran ve 0,2-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile BİS değerleri 40-60 olacak şekilde sağlandı. Her iki gruptaki hastalara entübasyon sonrasında, 6 µg/kg/dk rokuronyum infüzyonuna başlandı ve hastalar nöromüsküler monitörizasyonla, intraoperatif TOF yanıtı 0, PTC 10≥ olacak şekilde takip edildi. Operasyon bitiminde çalışma ilaçları sonlandırıldı. Her iki gruba, TOF değeri 1 olduğu anda 4 mg/kg sugammadeks uygulandı. Sugammadeks uygulama sonrası her iki grupta TOF 0,9 ve üstüne ulaşma süreleri kaydedildi. Sonuçlar: Sugammadeks uygulama sonrası, TOF oranı 0,9 ve üstüne ulaşma süreleri Grup D'de 66,56±13,70 sn (1,1dk), Grup P'de ise 83,91±20,82 sn (1,3 dk) olarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark olarak değerlendirildi (p<0,0001). Sugammadeks uygulama sonrasında hastalarda herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Sonuç: Hastalarda nöromüsküler blok için infüzyon şeklinde uygulanan rokuronyumun etkisinin geri çevrilmesinde TOF>0.9 olma süresinin propofol uygulanan grupta daha uzun olması nöromuskuler ajanların etkilerinin geri döndürülmesinde seçilen anestezi idame ajanının da etkili

olduğunu düşündürmektedir. Ancak desfluran ya da propofol kullanılan tüm olgularda sugammadeks nöromüsküler fonksiyonları tam ve güvenilir olarak geri çevirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sugammadeks, rokuronyum İnfüzyonu, Desfluran, Propofol

Comparison of Rocuronium Infusion Reversal of Neuromuscular Block With Sugammadex in Desflurane and Propofol Anesthesia

Abstract

Introduction: Sugammadex terminates the effect of steroidal nondepolarizing neuromuscular blockers such as rocuronium and vecuronium. There are limited studies in the literature investigating the efficacy of sugammadex in eliminating the muscle relaxant effects of rocuronium administered as an infusion with different anesthetic drugs. In this study, it was aimed to investigate whether there is a difference in recovery time (TOF<0.9 following sugammadex administration) in reversing the neuromuscular block provided by rocuronium infusion in desflurane or propofol anesthesia with sugammadex. Materials and Methods: In our study, anesthesia induction was performed with propofol (2-3 mg/kg), remifentanil (loading 1 µg/kg/min for 1 min),0.6 mg/kg rocuronium bolus to the cases randomly divided into 2 groups. Anesthesia maintenance of patients; Group P: 5-12 mg/kg/h, propofol 0.2-0.5 µg/kg/min remifentanil;Group D: 1 MAC (6%) desflurane 0.2-0.5 µg/kg/min remifentanil. BIS were maintained to 40-60. After intubation, 6 µg/kg/min rocuronium infusion,the patients were followed up with neuromuscular monitoring with intraoperative TOF response of 0 PTC 10≥. Study drugs were discontinued at the end of the operation. 4 mg/kg sugammadex was administered both groups as soon as the TOF value was 1. Time to reach TOF 0.9 and above was recorded in both groups after sugammadex administration. Results: After Sugammadex application, the time to reach TOF ratio of 0.9 and above was 66.56±13.70 sec (1.1min) in Group D; 83.91±20.82 sec (1.3min) in Group P was evaluated. The difference between both groups was considered as a statistically significant difference (p<0.0001). No side effects were observed in the patients after sugammadex administration. Conclusion: The fact that the duration of TOF>0.9 was longer in the propofol group in reversing the effect of rocuronium administered as an infusion for neuromuscular blockade suggests that the chosen anesthesia maintenance agent iseffective in reversing the effects of neuromuscular agents. Sugammadex completely, reliably reversed neuromuscular functions in all cases using desflurane or propofol.

Keywords: Sugammadex, Rocuronium İnfusion, Desflurane, Propofol

Giriş

Genel anestezi altında opere edilecek hastaların endotrakeal entübasyonu ve cerrahi koşullarını iyileştirmek için vekuronyum ya da rokuronyum gibi non-depolarizan kas gevşeticiler (NMBA) kullanılabilmektedir.

Günümüzde minimal invazif ve laparoskopik cerrahi tekniklerin gelişmesi ve kullanımının artması daha derin kas gevşemesi ihtiyacını arttırmaktadır.(1) Non-depolarizan nöromüsküler blokör ajanların etkisi olan rezidüel nöromüsküler blokaj; üst hava yolu obstriksiyonu, hipoksemi, atelektazi ve pnömoni ile sonuçlanabilmektedir.(2) Ekstübasyon öncesi klinikte bu kas gevşeticilerin etkisi neostigmin ya da sugammadeks ile farmakolojik olarak geri döndürülmelidir.(3) Asetilkolinesteraz inhibitörü olan neostigmin derin nöromüsküler blokajın geri döndürülmesinde yetersiz kalmaktadır.(4) İdeal bir revers edici ajan; nöromüsküler bloğun derinliğine bakılmaksızın, istenildiği zaman,

muskarinik yan etkiler görülmeden hızlı ve tam bir nöromüsküler blok geri dönüşü sağlayabilmelidir. Bunu sağlayabilen yeni bir revers edici ajan olarak sugammadeks geliştirilmiştir.(5)

Sugammadex rokuronyum ve vekuronyum gibi steroid yapıda nondepolarizan nöromüsküler bloke edici ajanı enkapsüle ederek idrardan atılmasını sağlayan modifiye gamasiklodekstrindir. Bu kompleks yapı nöromüsküler bloker ajanı inaktive eder ve nikotinik asetilkolin reseptöründen aktif ilacın ayrılmasını sağlar ve bloke edici etki sonlanır.(6)

Daha önce yapılmış çalışmalarda nöromüsküler blokörlerin etkisini inhalasyon yoluyla uygulanan anesteziklerin intravenöz anesteziklere göre arttırdığı, rokuronyum benzeri kas gevşeticilerin etkisini uzatabildiği belirtilmiştir.(7,8) Bu etki rokuronyum infüzyonu kullanıldığında daha belirgin olmaktadır.(9) Yine volatil anestezikler, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin revers zamanlarını da uzatmaktadır.(10)

Desfluran, hızlı derlenmeyle beraber hızlı bir ekstübasyonu sağlaması nedeniyle klinikte sıklıkla kullanılan güvenli ve etkin bir anestezik ajandır.(11) Propofolle total intravenöz anestezinin bulantı-kusmayı inhibe etmesi, atmosferi kirletmemesi, daha iyi uyanma sağlaması(12) ve analjezik özelliklerinin olması gibi avantajları ile kullanımı yaygındır.(13)

Bu nedenlerle rinoplasti geçiren hastalarda BIS ve TOF monitörizasyonu altında uygulanan rokuronyum infüzyonu ile sağlanan derin nöromüsküler bloğun sugammadeks ile geri döndürülme zamanlarının desfluran veya propofol anestezisinde, karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntemler

Bu çalışma FTH 020 00 00/ 611 nolu etik kurul kararı sonrası Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstriktif ve Estetik Cerrahi ameliyathanesinde rinoplasti operasyonu yapılan ASA I-II risk grubunda, 18-65 yaş arası, 64 gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, zor entübasyon olduğu öngörülen, ASA risk grubu II'den büyük olan, nöromüsküler bloker kullanımının kontrendike olduğu nöromüsküler hastalığı olan, belirli renal veya hepatik disfonksiyonu olan, ailesel malign hipertermi öyküsü olan; narkotiklere, nöromüsküler blokerlere, genel anestezi sırasında kullanılacak ilaçlara karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan, nöromüsküler blokerlerle reaksiyona girebilecek medikasyon (antibiyotikler, antikonvülzanlar, magnezyum tuzları gibi) öyküsü olan, çocuk sahibi olabilecek doğum kontrol yöntemi kullanmayan, hamile olan ya da emziren kadın olan ve son 6 ay içinde herhangi bir çalışmaya dahil olmuş olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilip yazılı onamları alındıktan sonra kapalı zarf yöntemi ile Desfluran Grubu (Grup D, n=32) ve Propofol Grubu (Grup P, n=32) olarak 2 gruba ayrıldı.

Anestezi indüksiyonu her iki grupta (Grup P ve Grup D), iv propofol (2mg/kg) ve remifentanil (1 dk boyunca yükleme 1 µg/kg/dk) ile sağlandıktan sonra; her iki gruba, entübasyon öncesi nöromüsküler bloğu sağlamak için 0,6 mg/kg ıv rokuronyum bolus dozu uygulandı. Hastaların anestezi idameleri, Grup P'de 5-12 mg/kg/s propofol (TIVA) ve 0,2-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ve Grup D'de 1.0 MAC (%6) desfluran ve 0,2-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile BİS değerleri 40-60 olacak şekilde sağlandı. Her iki gruptaki hastalara entübasyon sonrasında %50 oksijen/ hava ile aralıklı pozitif ventilasyon başlandı. End-tidal karbondioksit değerlerine göre ventilasyon ayarlamaları yapıldı. Hastalar 6 µg/kg/dk rokuronyum infüzyonuna ile nöromüsküler monitörizasyonda, intraoperatif TOF yanıtı 0, PTC 10≥ olacak şekilde takip edildi. Post tetanik sayım değeri 10'un üzerine çıktığında rokuronyum infüzyonunda 1 µg/kg/dk artışlar yapıldı.

Nöromüsküler ileti monitörizasyonu için iv yolun bulunmadığı koldaki ulnar sinir tercih edildi. Ulnar sinir trasesi üzerinde cilt temizliği alkollü pamukla yapıldıktan sonra kurulandı. Negatif elektrot el bileği cilt kıvrımının 1 cm proksimaline, pozitif elektrot ise negatif elektrotun 2 cm proksimaline yerleştirilerek; TOF Watch SX (TOF Watch SX, Organon Teknika; Odensa, Denmark) cihazı tüm hastalara bağlandı. İndüksiyondan sonra cihaz sabitlendi, ulnar sinire 5 sn, 50 Hz supramaksimal uyarı verildi. Sonrasında cihaz kalibre edildi. 2 Hz'lik, 0,2 ms'lik TOF stimülasyonları her 15 sn'de bir,

anestezi idamesi sonlanana kadar uygulandı. Cihazın uygulandığı taraftaki kol pamukla sarılarak ısı kaybı önlendi. Hastalar vücut ısıları, aksiller monitörizasyon ile 36° C üzeri ve ekstremite yüzey ısısı 32 °C üzeri olacak şekilde takip edildi. BİS monitörizasyonu, frontotemporal alana yerleştirilen elektrotlar ile sağlandı (BIS XP Platform, Aspect Medikal Systems Inc, USA).

Her iki grupta, operasyon bitimine 10 dk kala, rokuronyum infüzyonu durduruldu. Son cerrahi dikişler atılırken Grup D'de desfluran konsantrasyonu % 50 azaltıldı. Grup P'de de propofol infüzyonu 4 mg/kg/s'a düşüldü. Her iki grupta remifentanil infüzyonu durduruldu. Operasyon bitiminde tüm çalışma ilaçları sonlandırıldı. Her iki gruba, TOF değeri 1 olduğu anda 4 mg/kg sugammadeks (Bridion®, Schering-Plough) uygulandı.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20,0 bilgisayar programında gerçekleştirildi. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda student testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veya sayısal eşitlik sağlayan veriler Mann Witney U testi ile değerlendirildi. Cinsiyet, ASA ve verilerin değerlendirmesi ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapıldı.

Bulgular

Bu çalışmada rinoplasti operasyonu uygulanan, ASA I-II risk grubunda toplam 64 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 1)

Tablo 1. Gruplardaki olguların demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri ile ilgili parametreler [Ort±SS (En az-En çok), n]

	Grup P (n=32)	**Grup D** (n=32)	**P**
Yaş (yıl)	28,06±9,07 (18-55)	29,28±9,24 (18-54)	0,655
Ağırlık (kg)	64,88±13,15 (46-96)	63,56±10,07 (44-85)	0,656
Boy (cm)	170,28±10,66 (150-192)	169,16±7,52 (155-184)	0,628
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	13/19	13/19	0,796
ASA (I / II)	28/4	30/2	0,672
Cerrahi Süresi (dk)	77,5±22,18 (40-142)	83,75±18,88 (52-130)	0,229
Anestezi Süresi (dk)	94,63±25,00 (48-163)	100,06±17,65 (64-138)	0,319

Çalışmamızda, cerrahi sonunda TOF yanıtı 0 iken TOF yanıtı 1 (T1) olana kadar ki süreler, Grup P'de 3,85±2,32 dk, Grup D'de ise 2,75±1,46 dk olarak tespit edildi. Grup P'de TOF yanıtı T1 olma süresi, Grup D'ye göre anlamlı olarak uzun bulundu (p=0,028). Sugammadeks uygulaması sonrası 45. sn'de Grup P'de 20 hastada (% 62,5), Grup D'de 27 hastada (%84,4) TOF % ölçümü yapılabildi. TOF % ölçümü yapılan hasta yüzdesi, Grup D'de daha yüksek bulundu (p=0,048). Yine sugammadeks uygulandıktan sonra Grup P'de TOF % tespit edilme süresi 49,69±13,44 sn; Grup D'de TOF % tespit

edilme süresi 43,59±10,34 sn olarak bulundu. Grup P'de TOF % tespit edilme süresi belirgin olarak uzun bulundu (p=0,046). Sugammadeks uygulama sonrası, TOF oranı 0,9 ve üstüne ulaşma süreleri Grup D'de 66,56±13,70 sn (1,1dk), Grup P'de ise 83,91±20,82 sn (1,3 dk) olarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirildi. (p<0,0001) (Tablo 2)

Tablo 2. Gruplardaki olguların TOF % ve TOF > 0.9 olma süresi ile ilgili veriler

[Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup P (n=32)	**Grup D (n=32)**	**P**
TOF % (sn)	49,69±13,44 (30-90)	43,59±10,34* (30-60)	0,046
TOF >0,9 süre (sn)	83,91±20,82 (45-135)	66,56±13,70* (30-105)	<0,0001
TOF 0-TOF 1 süre (dk)	3,85±2,32 (1-8)	2,75±1,46* (1-7)	0,028

***:** p<0.05 (grup P ile karşılaştırıldığında)

Çalışmamızda hastalar, PACU'da 30 dk izlemleri sırasında ve postoperatif 3. s'de serviste değerlendirildiklerinde hemodinamik açıdan stabil seyretmiştir ve hastaların EKG (DII) monitörizasyonları normal olarak değerlendirilmiştir. Alerjik reaksiyon, bulantı, kusma gibi yan etkiler görülmemiştir.

Tartışma

Çalışmamız ile rokuronyum infüzyonu sonrasında T1' de uygulanan tek doz sugammadeksin (4 mg/kg), desfluran ve propofol anestezisinde nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde etkili olduğu görülmüştür. Rokuronyum infüzyonunda sugammadeks etkinliğini gösteren literatürdeki az çalışmadan biridir. Sugammadeks uygulama sonrası, TOF oranı 0,9 ve üstüne ulaşma süreleri Grup D'de 66,56±13,70 sn (1,1dk), Grup P'de ise 83,91±20,82 sn (1,3 dk) olarak değerlendirilmiş, iki grup arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir.(p<0,0001)

Rex ve ark'nın (14) yapmış olduğu çalışmada hastalara trakeal entübasyon için 0,6 mg/kg rokuronyum verildikten sonra 7 µg/kg/dk rokuronyum infüzyonuna başlanmış, nöromüsküler bloğun derinliği TOF oranı 0, PTC 10 yanıttan az olacak şekilde nöromüsküler monitörizasyonla takip edilmiştir. Cerrahi sonrasında T1 yanıtı alındıktan sonra hastalara 4 mg/kg sugammadeks uygulanmış ve TOF oranı 0,9'a ulaşma zamanlarının, her iki grupta da benzer, sevofluran grubunda 1,3 dk, propofol grubunda 1,2 dk olduğu görülmüştür. Veiga ve ark.(15) ve Vanacker ve ark.(16)'nın yapmış oldukları çalışmaların sonuçları Rex ve ark.' larının (14) sonuçlarına benzerdir.

Veiga ve ark'nın yaptıkları çalışmada, 0,6 mg/kg rokuronyum bolusundan sonra anestezi idamesi sevofluran-remifentanil ve propofol-remifentanil ile sağlanmış, cerrahi sonrasında T2 yanıtı alındıktan sonra 2 mg/kg sugammadeks uygulanmış, TOF 0,9'a ulaşma zamanlarının sevofluran grubunda 1,46 dk; propofol grubunda ise 1,89 dk olduğu, aradaki farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca sevofluran grubunda rokuronyum gereksiniminin daha az olduğu görülmüştür.(15)

Vanacker ve ark'nın yaptıkları çalışmada ise; bolus rokuronyum dozları ile nöromüsküler monitörizasyonda T2 yanıtı sağlanarak sevofluran ve propofol anestezisi altındaki hastalara, cerrahi

sonunda TOF yanıtı T2 olarak değerlendirildiğinde 2 mg kg-1 sugammadeks verilmiş ve TOF 0,9'a ulaşma zamanlarının her iki grupta da ortalama 1,8 dk olduğu görülmüştür.(16)

Bizim çalışmamızda Rex ve ark.' larının (14) çalışmasında da olduğu gibi sugammadeks uygulaması kas kuvvetinin %10'dan daha düşük olduğu TOF sayımının 1 olduğu T1'de 4mg/kg dozunda gerçekleştirilmiştir. Sugammadeks uygulama sonrası, TOF oranı 0,9 ve üstüne ulaşma süreleri Grup D'de 66,56±13,70 sn (1,1dk), Grup P'de ise 83,91±20,82 sn (1,3 dk) olarak değerlendirilmiş, her iki grup arasındaki fark anlamlı kabul edilmiştir. Bu sonuçlarla Rex ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmadan farklıdır.

Her iki gruba TOF değeri 1 olduğu anda 4 mgr/kg sugammadeks uygulandı. Çalışmamızda, sugammadeks dozuna karar verilirken daha önceki doz-cevap çalışmaları değerlendirilmiş ve önerilen dozlar göz önüne alınmıştır.(17) Sugammadeksin, yoğun blokta (TOF: 0, PTC: 0) 16 mg/kg, derin blokta (TOF: 0, PTC: 1-2≤) 4 mg/kg'dır. Orta- yüzeyel blokta ise (TOF 1-3), orta blok için 4 mg/kg, yüzeyel blok için 2 mg/ kg dozunda kullanılması önerilmektedir.(18,19)

Literatürde sevofluran veya propofol anestezisi ile karşılaştırıldığında, desfluran anestezisinin rokuronyumun etki süresini önemli ölçüde uzattığı belirtilmektedir.(20)

Wulf ve arkadaşları, total intravenöz anestezi (propofol) ile sevofluran ve desfluran anestezisini karşılaştırdıklarında rokuronyum ile blok etkisinin sonlanması açısından aralarında önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir.(21)

Çalışmamızda ise TOF yanıtı 0 iken TOF yanıtı 1 (T1) olana kadar ki süreler, Grup P'de 3,85±2,32 dk, Grup D'de ise 2,75±1,46 dk olarak tespit edildi. Grup P'de TOF yanıtı T1 olma süresi, Grup D'ye göre anlamlı olarak uzun bulundu (p=0,028). Bu bakımdan literatürden farklı bir sonuç elde etmiş bulunmaktayız.

Sugammadeks, uygulandıktan sonra bağlanmamış rokuronyum ya da vekuronyumu 1:1 oranında sıkı bir şekilde enkapsüle ederek suda çözünen kompleksler haline getirir. Bu sayede nöromüsküler bağlantıdan plazmaya hareketini destekleyen konsantrasyon gradienti oluşur. Böylelikle rokuronyum veya veküronyum kaynaklı nöromüsküler blokajı hızla tersine çevirir.(22,23) Sugamadeksin % 90' ı idrardan değişmemiş halde ilk 24 saatte idrarla atılır. Feçes ve ekspire edilen havada ise minimal olarak atılımı vardır.(22)

Özellikle bazı cerrahilerde daha iyi cerrahi görüş alanı için derin nöromüsküler bloğun sağlanmasına ihtiyaç olmaktadır. Bu da tekrarlayan doz uygulamaları ya da infüzyonla mümkün olmaktadır.(24) Bu durum da daha uzun geri dönüş sürelerine (25) pulmoner komplikasyonlara ve hatta başarılı ekstübasyonu engelleyebilen artmış postoperatif rezidüel kürarizasyona sebep olabilmektedir.(26) Sugammadeks geleneksel revers edici ajanlara göre bu konularda avantaj sağlamaktadır.(18,22) Bu konuda literatürde yapılmış çalışmalar vardır. Bunlardan biri olan Deana ve ark. karaciğer transplantasyonu geçiren hastalarda rokuronyum infüzyonu ile yapmış oldukları çalışmada cerrahi sonunda orta derecede nöromüsküler blok (T2) 2 mg/kg sugammadeks veya 50 mcg/kg neostigmin (10 mcg/kg atropinle beraber) ile tersine çevrilmiştir. Sugammadeks uygulamasında (9.4 ± 4.6 dk) neostigmine (34.6 ± 24.9 min) göre daha hızlı geri dönüş sağlanmıştır.(27)

Çalışmamızda hastalarda nöromüsküler blok için infüzyon şeklinde uygulanan rokuronyumun etkisinin geri çevrilmesinde TOF>0.9 olma süresinin propofol uygulanan grupta daha uzun olması nöromuskuler ajanların etkilerinin geri döndürülmesinde seçilen anestezi idame ajanının da etkili olduğunu düşündürmektedir. Olguların postoperatif dönemde ayılma odasında ve serviste takipleri sırasında herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır. Rokuronyum infüzyonu sonrasında da sugammadeks ile etkin ve güvenli bir geri dönüş sağlandığı kanısındayız.

Kısıtlamalar

Çalışmamızda hastalara rokuronyum infüzyonu sırasında kullanılan toplam rokuronyum dozları çalışılamamıştır. Hasta sayımız 64 hasta ile sınırlıydı. Daha fazla gönüllü ve doz-cevap çalışmaları ile sugammadeks ileride yapılacak çalışmalara konu olmaya devam edecektir.

Bu deneysel araştırma projesi Dr. Necmiye Şengel'in tıpta uzmanlık tez çalışmasıdır.

Kaynaklar

1. Bruintjes MH, van Helden EV, Braat AE, Dahan A, Scheffer GJ, van Laarhoven CJ, Warlé MC. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2017; 118:834–42.
2. Togioka BM,Yanez D, Aziz MF, Higgins JR,Tekkali P, Treggiari MM. Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 553-561 (2020).
3. Hristovska A-M, Duch P, Allingstrup M, Afshari A: Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8:CD012763
4. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology. 2008; 109:816–24.
5. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. Anesthesiology 2007; 106: 935–43.
6. Merck and Co. Bridion (sugammadex) injection, for intravenous use: US prescribing information. Available at: https://www. accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022225lbl.pdf. Accessed March 2, 2020.
7. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. Anesth Analg. 1998;87(4):936–940.
8. Carron M,Bertoncello F,Iepparielo G. Profile of sugammadex for reversal of neuromuscular blockade in the elderly: current perspectives. Clin Interv Aging. 2018; 13: 13–24.
9. Viby-Mogensen J. Dose-response relationship and time course of action of rocuronium bromide in perspective. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1994; 9: 28-32.
10. Morita T, Kurosaki D, Tsukagoshi H, Sugaya T, Saito S, Sato H, et al. Sevoflurane and isoflurane impair edrophonium reversal of vecuronium induced neuromuscular block. Can J Anaesth 1996, 43: 799-805.
11. Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56:420–432.
12. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E. Propofol: a review of its non anaesthetic effects. Eur J Pharmacol 2009;605:1–8.
13. Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. Anesthesiology 2010; 113:421–8.

14. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M,et al. Reversal of Neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. Anesthesiology 2009; 111: 30–5.
15. Veiga-Ruiz G, Dominguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alverez Gomez JA. Efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blokade induced by rocuronium in long- duration surgery: under inhaled vs. intravenous anaesthesia. Rev Esp Anestesiol reanim 2009; 56: 349-54(Summary).
16. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. Anesth Analg 2007; 104:563–8.
17. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. Anesthesiology. 2006;104:667–74.
18. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice, Anesthesia, 2009; 64: 45-54.
19. Kumar N, Mirakhur RK, Symington MJJ, McCarthy GJ. Potency and time course of action of rocuronium during desflurane and isoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 1996; 77: 488-91.
20. Maidatsi PG, Zaralidou AT, Gorgias NK, Amaniti EN, Karakoulas KA, Giala MM. Rocuronium duration of action under sevoflurane, desflurane or propofol anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2004; 21: 781-6.
21. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D.Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anaesthesia. Can J Anaesth 1998; 45: 526-32.
22. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg. 2007;104(3):575–581.
23. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. Drugs. 2009;69(7):919–942.
24. Madsen MV, Scheppan S, Mørk E, Kissmeyer P, Rosenberg J, Gätke MR. Influence of deep neuromuscular block on the surgeonś assessment of surgical conditions during laparotomy: a randomized controlled double blinded trial with rocuronium and sugammadex. Br J Anaesth. 2017;119:435–42.
25. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. Anaesthesia. 2007;62:12–7.
26. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. Anesthesiology. 2000;92:977–84.
27. Deana C, Barbariol F, D'Incà S, Pompei L, Della Rocca G. Sugammadex versus neostigmine after rocuronium continuous infusion in patients undergoing liver transplantation. BMC Anesthesiology (2020) 20:70

Presentation ID / Sunum No= 92

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2112-1162

D Vitamini Eksikliği ile Kuru Göz Sendromu Arasındaki İlişki Üzerine Bir Çalışma

Dr. Emin Serbülent Güçlü[1]
[1]*Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Amaç D vitamini eksikliği ile kuru göz sendromu arasındaki ilişkinin araştırılması Yöntemler Mevcut çalışma, kesitsel, gözlemsel bir çalışmaydı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan D vitamini eksikliği (<20 ng/dl) teşhisi konan 50 hasta, D vitamini seviyeleri normal (≥20 ng/dl) olan 50 denekle karşılaştırıldı. Gözyaşı filminin incelenmesi Schirmer testi kullanılarak, Gözyaşı filmi kırılma süresi (TBUT), floresan boyası kullanılarak ve yarık lamba biyomikroskop muayenesi yapılarak belirlendi ve oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) kullanılarak puanlama yapıldı. Bulgular Olgu ve kontrol grupları arasında Schirmer testi değerlerinde ($P < 0.001$) anlamlı fark görüldü. İki grup arasında TFBUT ($P < 0.001$) ve OSDI skorlarının ($P < 0.01$) ortalama değerlerinde de anlamlı bir fark görüldü. Sonuç Yukarıdaki parametreler karşılaştırıldığında, D vitamini eksikliği ile kuru göz arasında pozitif bir ilişki bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kuru Göz Sendromu, Osdı, Schirmer Testi, Tbut, D Vitamini Eksikliği

Giriş

Kuru göz hastalığı DED, gözyaşı filminin yetersizliği veya stabilizasyon eksikliği nedeniyle oküler yüzeyde rahatsızlık, görme bozukluğu ve hassasiyet ile karşımıza çıkan ve oküler yüzeyde potansiyel hasar ile sonuçlanan multifaktöriyel bir hastalıktır.[1] Oküler yüzeyin kronik inflamatuar bir durumudur. Gözyaşı hiperosmolaritesinin bir sonucudur ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilecek oküler yüzey semptomları eşlik eder. DED, çevresel ve davranışsal koşullar nedeniyle ortaya çıkabilir.

D vitamini bir immünomodülatör ajan olarak görev yapar; immun regülasyonda önemli rol oynar, kornea epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirir ve antiinflamatuar özelliğinden dolayı kuru gözde de koruyucu rol oynar.[2]

D vitamini eksikliğinin yaygınlığı, hem güneş ışığının yetersiz olduğu hem de güneş ışığının yeterli olduğu ülkelerde dünya çapında bildirilmektedir. Dünya genelinde en sık teşhis edilen beslenme eksikliğidir.[3] D vitamini eksikliği olarak serum 25 (OH) D düzeyi <20 ng/ml tanımlanmıştır. [4) Günümüzde D vitamini eksikliğinin bu kadar yaygın olmasının birçok nedeni vardır; bunlar arasında, modernleşme nedeniyle özellikle kentsel nüfusta güneş ışığına yeterli maruziyeti önleyen

kapalı yaşam tarzının artması, UV ışınlarıyla deride D vitamini sentezini engelleyen kirlilik. Düşük diyet kalsiyum ve D vitamini alımına katkıda bulunan gıda alışkanlıkları. Giyim tarzı ve kültürel alışkanlılar sayılabilir

D vitamini eksikliği ile kuru göz sendromu arasındaki ilişki hakkında dünya çapında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. D vitamini eksikliğinin de DED'e neden olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi ilişki bulunamayan çalışmalarda mevcuttur.

Yöntemler

Bu çalışma kesitsel ,gözlemsel ve retrospektif bir çalışmaydı. Mart 2020 ve Aralık 2021 tarihleri arasında mersin şehir eğitim ve araştırma hastanesi göz polkliniğine kuru göz semptomları ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma iyi klinik uygulama ve Helsinki deklarasyonu ile yürütüldü ve resmi kurumdan etik onay alındı . Dahil edilme kriterleri arasıda 18 yaşından büyük. D vitamini düzeyi >20 ng/dl olan olgular kontrol olarak . 18 yaşından büyük D vitamini eksikliği (<20 ng/dl) tanısı alan hastalar çalışma grubu olarak alındı. Dışlama kriteri olarak Meibomian bez disfonksiyonu , kontakt lens kullanımı ve alerjik konjonktivit hastaları çalışma dışı tutuldu. Önce göz yaşı kırılma zamanı testi(TBUT) yapıldı, ardından 30 dakika sonra Schirmer testi yapıldı. Yukarıdaki testler yapıldıktan sonra OSDI anketinden sorular soruldu. Yukarıdaki tüm testler, gözlemci yanlılığını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences yazılım versiyonu 23 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağıldığı durumlarda ortalama ve SD kullanılırken, değişkenlerin normal dağılmadığı durumlarda, ortanca kullanıldı. Gruplar arası sürekli değişkenlerin ortalama değerlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Ölçülen değişkenler için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grup 1'de (olgular) ortalama yaş 62.55 ± 6.080 yıl ve grup 2'de (kontroller) 64 ± 5.523 yıldı ($P = 0.290$). Ortalama yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Cinsiyete göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Olgu grubunda. Schirmer I testi (anestezi ile) ortalama değerlerinde de vaka grubunda sağ gözde 4.65 ± 2.069 ve sol gözde 4.83 ± 2.188 sağ gözde 9.34 ± 5.522 ve 9.24 ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu $P < 0.001$. Olgu grubunda TBUT 6.20 ± 3.030 sağ gözde ve 6.47 ± 2.914 ortalama değerlerinde sağ gözde 10.45 ± 3.868 ve sol gözde 10.42 ± 3.879 ile karşılaştırıldığında vaka grubunda anlamlı fark vardı. $P < 0{,}001$. Kontrol grubunda 24.0992 ± 15.975 ile karşılaştırıldığında, vaka grubunda OSDI 17.1822 ± 12.813 ortalama değerlerinde anlamlı bir fark bulundu.

Tartışma

D vitamini eksikliği göz kuruluğu ile ilişkili semptomlara neden olabilir eksikliğin takviyesi ile bu semptomlar azaltılabilir. Gözyaşı filmi kırılma süresi, gözyaşı salgısı gibi bazı parametreleri iyileştirir. [5] Vitamin D, IL10 üretimini indükler ve IL1, IL6, TNF alfa ve C-reaktif protein gibi inflamatuar sitokinleri/faktörleri azaltır.[6] Vitamin D gözyaşındaki antioksidan sitokinleri artırarak ve T helper hücrelerini baskılayarak inflamasyonu azaltır .[6] Vitamin D, gözyaşı ozmolaritesini azaltır ve gözyaşı filminin stabilitesini artırır.[6]

Çalışmamızda 50 kuru göz hastası ve 50 sağlıklı kontrol değerlendirildi ve D vitamini eksikliğinin kuru göz sendromu ile ilişkisi, anestezili schirmer testi, TBUT ve oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) ile karşılaştırılarak değerlendirildi. İlk parametre olan Schirmer testiydi. Bu test kuru gözün ciddiyetini ve aköz disfonksiyonun olup olmadığını belirleyebilir ancak tedavi başarısını izlemek için güvenilir olmayan bir yöntemdir. Hem refleksi hem de bazal salgıyı yani ana gözyaşı bezinin salgısını ölçer. Biz anestezili yani bazal salgıyı ölçtük. Literatüre baktığımızda

Demirci *ve ark* .[7] yaptıkları bir çalışmada D vitamini eksikliği olan hastaları Schirmer testi ile değerlendirmiştir. D vitamini eksikliği olan hastalarda kuru göze yatkınlık saptamışlardır.

Yıldırım *ve ark* .[8] yaptıkları başka bir çalışmada . Katılımcılar Schirmer testi ile değerlendirildi. D vitamini eksikliği olan hastalarda kontro

llere göre Schirmer testinde daha düşük puanlar tespit edildi ($P < 0.05$).

Kurtul *ve ark* .[9] serum D vitamini eksikliği olan hastalarda schirmer testlerine göre çalışma grubunun sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($P = 0,007$).

Mevcut çalışmamız da D vitamini eksikliği olan hastalarda Schirmer test değerlerinde düşüş olduğunu göstermiştir.

Anestezili schirmer testinde , en yaygın olarak proparakain %0.5 göz damlası olan topikal bir anestezik ajan kullanılır. Yalnızca aksesuar gözyaşı bezinin işlevi olan bazal salgıyı ölçer. <5 mm'lik bir değer anormaldir.[10]

Çalışmadaki bir diğer parametre TBUT idi. Bu gözkapatılıp açıldıktan sonra korneada ilk noktanın görünmesi için geçen süredir. TBUT ölçümü, gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için kolay ve hızlı bir yöntemdir. <10 sn değeri genellikle gözyaşı filmi instabilitesinden şüphelenir.

Demirci *ve ark* .[7], yaptıkları çalışmada Dvitamini yetersizliğinde TBUT' u anlamlı derecede düşük bulmuşlardır

Yıldırım *ve ark* .[8] vitamin D eksikliği olan hastalarda kuru göz ve bozulmuş gözyaşı fonksiyonu geliştiğini göstermişlerdir

Jin *ve ark* .[11] gözlemsel bir çalışmada TBUT ölçüldü. TBUT, serum 25 (OH) D seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. TBUT D vitamini eksikliği olan grupta yeterli gruba kıyasla daha kısa bulunmuştur

Bizim çalışmamızda da D vitamini eksikliği olan hastalarda TBUT'ta anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir.

Çalışmamızda alınan son parametre OSDI idi. İndeks, normal denekler ile kuru gözlü hastaları ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük gösterir. OSDI, DED'i (normal, hafif ila orta ve şiddetli) ve görme ile ilgili işlev üzerindeki etkisini ölçmek için geçerli ve güvenilir bir araçtır.] OSDI çok özneldir ve bu nedenle kişiden kişiye değişebilir. 0-100 arasında bir ölçekte değerlendirilir ve daha yüksek puanlar daha kötüdür

Jin *ve ark* . OSDI puanlarının gruplar arasında farklı olmadığı sonucuna varmıştır.[11]

Demirci *ve ark* .[7], ortalama OSDI puanlarının . D vitamini eksikliği olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek OSDI skorları bildirilmiştir.

Bizim çalışmamız da D vitamini eksikliği olan hastalarda OSDI skorunun daha yüksek olduğunu gösterdi.

D vitamini eksikliği olan kuru gözü sadece bir yarık lamba ile ayırt edebileceğimiz patognomonik bir işaret yoktur. D vitamini eksikliği olan hastalar, kuru göze neden olan sendromları varsa ayrıca değerlendirilmeli ve ayrıca kuru göz hastalarına D vitamini eksikliği testi yapılmalıdır.

Bu çalışmanın ve diğer çeşitli çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, kuru göz sendromlu bir hastanın temel muayenesinin bir parçası olarak D vitamini düzeylerini değerlendirmeyi düşünmeliyiz. Seviyeler düşükse, ek tedavi yöntemlerinden biri, göz sağlığında önemli bir rol oynayan çok işlevli bir hormon olduğu için D vitamini takviyesi olabilir.

Bazı çalışmalar, DED semptomlarını iyileştirmek için D vitamini takviyesinin etkisini incelemiştir. Bae *ve ark* .[5] (im) enjeksiyon kullanmıştır. OSDI puanlarının 2 hafta ve 10 haftada önemli ölçüde azaldığını gözlemlemişlerdir schirmer ve TBUT un anlamlı olarak düzeldiğini gözlemlemişlerdir .

Kızılgül *ve ark* .[12], 44 hastada vitamin D eksikliği olan hastalarda vitamin D replasmanının gözyaşı ozmolaritesi üzerindeki etkisini araştırdı. D vitamini replasmanının, gözyaşı hiperosmolaritesini iyileştirdiğini gözlemlediler.

Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, D vitamini eksikliği olmayan kuru göz hastalarından oluşan bir kontrol grubunun olmamasıdır. D vitamini eksikliği olan ve olmayan kuru göz hastaları arasında gözyaşı filmi parametrelerinin karşılaştırılması, kuru göz sendromunun patogenezini aydınlatmak için daha faydalı olabilir.

Sonuç

Olgu ve kontrol grupları arasında Schirmer testinin ortalama değerlerinde (*P* değeri < 0,001) anlamlı farklılık görüldü. TBUT (*P* değeri < 0,001) ve OSDI skorları (*P* değeri < 0.01) ortalamaları arasında da iki grup arasında anlamlı bir fark görüldü. Dolayısıyla çalışmamıza göre D vitamini eksikliği ile kuru göz sendromu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Referanslar

1. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Doğru M. Kuru göz hastalığının tanımı ve sınıflandırılması: Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı Tanımlama ve Sınıflandırma Alt Komitesi Raporu. *Okul Sörf.* 2007; 5 :75-92. [PubMed] [Google Akademik]

2. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D ve bağışıklık fonksiyonu. *Besinler.* 2013; 5 :2502–21. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

3. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global D Vitamini durumu ve hipovitaminozun belirleyicileri D. *Osteoporos Int.* 2009; 20 :1807–20. [PubMed] [Google Akademik]

4. Watts P, Sahai A, Kumar PR, Shamshad MA, Trivedi GK, Tyagi L. Eksik serum 25 (OH) olan hastalarda kuru göz tedavisinde D vitamininin bireysel olarak ve siklosporin ile kombinasyon halinde rolünü değerlendirmek için ileriye dönük bir çalışma) D seviyeleri. *Hint J Oftalmol.* 2020; 68 :1020–6. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

5. Bae SH, Shin YJ, Kim HK, Hyon JY, Wee WR, Park SG. Konvansiyonel tedaviye dirençli kuru göz sendromlu hastalar için D Vitamini Desteği. *Bilim Temsilcisi* 2016; 6 :33083. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

6. Hwang JS, Lee YP, Shin YJ. D vitamini, kuru göz hastalığı olan hastalarda topikal yapay gözyaşlarının etkinliğini arttırır. *Kornea.* 2019; 38 :304–10. [PubMed] [Google Akademik]

7. Demirci G, Karaman Erdur S, Özsütçü M, Eliacık M, Olmuşçelik O, Aydın R, et al. Göz ve Kontakt Lens: Bilim ve Klinik Uygulama. 2018; 44 :S62–S65. [PubMed] [Google Akademik]

8. Yıldırım P, Garip Y, Karcı AA. D vitamini eksikliğinde kuru göz: tesadüfi bir ilişkiden daha fazlası. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19 :49-54. [PubMed] [Google Akademik]

9. Kurtul BE, Özer P, Aydınlı M. Sjögren dışı kuru gözde D vitamini eksikliğinin gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi ile ilişkisi. *Göz.* 2015; 29 :1081–4. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

10. Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P. Fenol kırmızı iplik testi ve Schirmer'in testi: Karşılaştırmalı bir çalışma. *Göz (Londra)* 2006; 20 :913–5. [PubMed] [Google Akademik]

11. Liu J, Dong Y, Wang Y. D vitamini eksikliği kuru göz sendromu ile ilişkilidir: Sistematik bir derleme ve meta-analiz. *Acta Oftalmol.* 2020; 98 :749-54. [PubMed] [Google Akademik]

12. Kızılgül M, Kan Ş, Özçelik Ö, Beysel S, Apaydın M, Uçan B, et al. D vitamini replasmanı, D vitamini eksikliği olan hastalarda gözyaşı ozmolaritesini iyileştirir. *Semin Oftalmol.* 2018; 33 :589-94.

Presentation ID / Sunum No= 106

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3065-3585

Kolesistite Neden Olan İntragastrik Balonun Endoskopik Olarak Başarı ile Çıkarılması ve Akut Karın İçin Dolaylı Cerrahi Dışı Yaklaşım: Nadir Bir Olgu Sunumu

Chief Asst. Prof. Dr. Evren Besler[1], Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik[1]

[1]T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi - İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Özet

Amaç: Obezite dünya çapında bir sağlık sorunudur. Bu metabolik bozukluk için çeşitli girişimsel veya tıbbi tedavi yöntemleri kullanılmıştır. İntragastrik balon, obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılan cerrahi olmayan bir cihazdır. Obezite için kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, güvenli ve önceden uygulanan tedavi yöntemi olması avantajlarından dolayı tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bu invaziv olmayan prosedürün bile kendine özgü bazı komplikasyonları vardır. Obezite ve hızlı kilo kaybı, safra taşı oluşumu için risk faktörleri olarak bilinmektedir. Ayrıca, safra taşlarının akut kolesistitin tetikleyici faktörü olduğu bilinmektedir. Tıkanmış bir safra boynunun ve / veya kistik kanalın akut kolesistit sürecini başlattığı tartışılmaz bir gerçektir. Olgu: Bu yazıda 41 yaşındaki kadın hastadan safra kesesine mekanik baskı yaparak akut kolesistite neden olan intragastrik balonun zorlu endoskopik yöntemle çıkarılması bildirilmiştir. İntragastrik balonun çıkarılması safra kesesi iltihabını geriletmiş ve hasta akut kolesistitte hızlı bir iyileşme göstermiştir. Sonuç: Bu vaka literatürde intragastrik balon komplikasyonuna bağlı olarak tanımlanan ilk akut kolesistit olgusudur.

Anahtar Kelimeler: Akut, Balon, Endoskopi, İntragastrik, Kolesistit, Safra Kesesi

Successfully Endoscopic Removal of Intragastric Balloon Causing Cholecystitis and Indirect Non-Surgical Approach for Acute Abdomen: A Rare Case Report

Abstract

Background: Obesity is a worldwide health problem. Various interventional or medical treatment methods have been used for this metabolic disorder. Intragastric balloon is a widely used non-surgical device for obesity treatment. It is preferred for its advantages of being easily applicable, low-cost, safe and prior treatment method for obesity. However, even this non-invasive procedure has some complications of its own. Obesity and rapid weight loss have been known as risk factors for gallstone

formation. Moreover, gallstones have known to be as trigger factor of acute cholecystitis. It is an indisputable fact that an occluded bile neck and/or cystic duct initiates the acute cholecystitis process. Case: Herein we report a hardly endoscopic removal of intragastric balloon causing acute cholecystitis by mechanical press on gallbladder from 41 years old female patient. The removal of the intragastric balloon have regressed the gallbladder inflammation and the patient have manifested a rapid recovery of acute cholecystitis. Conclusion: This is the first described case of acute cholecystitis due to intragastric balloon complication in the literature.

Keywords: Acute, Balloon, Cholecystitis, Endoscopy, Gallbladder, Intragastric

Introduction

Obesity is accepted as an epidemic disease and a leading public health problem globally. Its frequency has been increasing in recent years and it is associated with increased morbidity, mortality and low quality of life. More than 1,4 billion adults worldwide are overweight or obese [1]. There are many options for the treatment of obesity, including dietary modifications, behavioral therapies, various medications, and various surgical procedures. Intragastric balloons (IGB) can be used for weight loss in patients who do not meet the criteria for bariatric surgery or do not want a surgical procedure. Today, IGB is one of the most commonly performed bariatric procedures in obese patients across Europe [2]. IGB is a minimally invasive and temporary method to achieve weight loss. IGB application consists of endoscopic placement of a saline or air-filled balloon into the stomach. IGB acts as a stomach volume-restricting mechanism and increases the feeling of satiety as it is a space-occupying object [3]. However, IGB has varying severity of complications ranging from mild to life-threatening. Some of those are; gastric ulcers, gastric perforation, duodenal obstruction, pancreatitis, intestinal necrosis and intraluminal migration of the balloon. Gallstones are an important problem in patients who lose weight rapidly as well as in obese patients [4]. Gallstone formation is 30-53% in patients who have undergone bariatric surgery and lose weight rapidly [5]. It has been reported that only dietary regulation or lesser-slower weight loss also induces developing gallstones [6,7]. The process of rapid weight loss with changing diet and decreasing calorie intake bring out cholelithiasis phenomenon. The mechanism is explained as decreased bilirubin concentration and bile stasis, altered arachidonic acid and glycoprotein concentration in bile, oversaturation of cholesterol in bile preventing the ability of solvent agents such as bile salts and phosphatidylcholine to remove cholesterol from the body. This whole process leads to the deposition of cholesterol crystals and eventually the formation of cholesterol stones [4,8]. The gallstones and the complications of IGB are usually treated with surgical approach. Herein we report endoscopic removal of IGB that growth gastric erosion and acute cholecystitis by pushing the gallbladder and cystic duct. We remind that endoscopic removal of IGB is a hard procedure and we thought that this is an unusual case of which the patient has recovered from acute abdomen without surgical approach. Moreover, this is the first case in the literature that describes the coexistence of IGB with acute cholecystitis and IGB causing acute cholecystitis.

Case Report

A 41 years old female patient under treatment of obesity with IGB admitted to hospital with abdominal pain and discomfort. We examined that IGB was applied to patient 4 months before, during this period she lost weight of 28 kilograms (from 89 to 61). She had no initial surgery and did not have any recognised gallstone disease. We found out that she was over-weighted or obese for recent 10 years. In physical exam; she had mid epigastric and right upper quadrant tenderness and positive Murphy sign. She had an arterial blood pressure of 130/84 cystolic/diastolic, 105 per minutes arterial pulse and 37,2 centigrade degree fever. Reference and 2nd day of procedure laboratory values were summarized on Table 1. The values with rapid change are remarked as bold. Computerised tomographic (CT) findings indicated IGB, thickened gastric wall, the stomach pushing the gallbladder

and pressing the cystic duct, cholelithiasis due to multiple milimetric gallstones, increased gallbladder volume, thickened-edemateous fundic wall of gallbladder (acute cholecystitis). Horizontal, sagittal and coronal section CT views are presented in order to better explain the stomach pushing the gallbladder and cystic duct (Figure 1-5). Duodenum, proximal jejunal anses and the other adjacent organs to stomach were recognized as normal and there was not any pancreatic edema or signs of pancreatitis. There was not free liquid in intraperitoneal cavity.

We intended endoscopic removal of the IGB and subsequent laparoscopic cholecystectomy for the patient. The patient was taken to the operating room. Under intratracheal general anesthesia we started the gastroscopy procedure. The IGB in the stomach that we thought compressing the antrum and gallbladder was removed endoscopically. Initially the balloon was evacuated with needle (Figure 6). And finally IGB was successfully removed with gastroscope + forceps + snare (Figure 7). The position of the patient changed by allied health personnel between supin and lateral decubitis several times during the procedure. The IGB was bonded to whole antrum and was hardly removed from there. The mucosa and the whole lumen was examined again with gastroscope after the procedure (second look gastroscopy). From the oral cavity to the end of the 2nd part of duodenum; no perforation area, no ulcer or no laceration was observed. An area of severe antral gastritis, which was thought to be secondary to balloon compression and enlarged pylorus was observed. Endoscopic biopsy was taken from the antrum with punch forceps and the process was ended. However, we thought that the patient got exhausted from the extended duration of the endoscopic procedure, the prolongation of the anesthesia and the maneuvers for changing the intervention position. Thus in order not to impose additional surgical trauma to the patient, the surgical intervention or percutaneous drainage for the gallbladder was left to another session after cooling therapy with antibiotics, iv administration and additive drugs.

The patient was taken to general surgery service for medication and observation. On the 1st day after procedure the abdominal examination findings of the patient rapidly regressed. There was no fever, vomiting and nausea. The other vital signs were normal. Normal physiological intestinal sounds was heared with auscultation. On the 1st day after procedure; ultrasonographic (USG) examination reported normal gallbladder volume, milimetric stones and mud in gallbladder and minimally free liquid in lower quadrants of the abdomen. Due to normalised volume of the gallbladder and regressed clinical signs of cholecystitis; percutaneous or surgical intervention was waived. On the 2nd day after procedure a control CT was administired for the control of reported intraabdominal free liquid in USG, control of the gallbladder and any additional possible overlooked intraabdominal processes. Contrasted CT exam reported no free liquid, no free contrast to abdomen or any other pathological signs. The gallbladder was regressed to normal dimensions. The distance between stomach and gallbladder was increased, thus causing the regression of gallbladder to normal dimensions (Figure 8). Also the gastric wall was normalised.

The patient was followed up under intravenous fluid, proton pump inhibitor, antibiotherapy and antispasmodic treatment after the procedure. Physical examination findings were rapidly regressed and the patient's pain resolved. Vital signs of the patient got stabilized. The patient was followed up by starting oral water. On the 2nd day after the procedure, laboratory findings were fully regressed and the physical examination findings were fully disappeared. The patient was discharged on the 3rd day with full oral intake. We planned a further elective cholecystectomy after outpatient treatment and follow up.

Discussion

There are various methods in the treatment of obesity, from lifestyle changes to major bariatric surgeries, with varying degrees of efficacy and safety. IGB is a safe procedure with low mortality and morbidity compared to other bariatric weight loss interventions. IGB causes a decrease in food intake by creating mechanical stomach bloating that creates a feeling of rapid satiety. However even IGB as known a safe procedure for weight-loss has some complications. Yorke et al. reported the rate of early IGB removal due to general abdominal symptoms as 3.5% [9]. In a meta-analysis of 938 patients; the

most common complications after IGB application were reported as nausea, vomiting, abdominal pain and gastroesophageal reflux symptoms [10]. More serious complications of IGB mostly include acute pancreatitis, gastric-duodenal perforation, luminal balloon migration, and various levels of intestinal obstructions [11]. Complications also may occur during insertion and removal of the balloon. In a review, Stavrou et al. described two cases of esophageal rupture; one resulting in a cranio-caudal rupture of at least 10 cm in size when placing the balloon, and the other one during emergency balloon removal by a highly inexperienced medical group [12]. By taking into consideration that the esophagus and/or esophagogastric junction might be damaged during the procedure; we wanted to drain the entire content of the balloon as much as possible. Finally, a corner of the balloon was lacerated during maneuvers with snare forceps and the volume of the balloon was minimized when all the methylene blue liquid drained out. Thus, it became easier to pull the balloon up from the stomach through the whole luminal way. Despite this, we completed the process with maximum attention and slow maneuvers during pull-up. As we mentioned before, we also performed second-look gastroscopy for potential injuries.

Gallbladder disease has been associated with obesity and rapid weight loss. [4,5,8]. We thought that gallstone formation in our patient was related to weight loss after IGB. It is known that the trigger factor of gallbladder inflammation due to gallstones is the obstruction of the lumen-duct of the bladder and an increase in intra-bladder pressure. In the treatment of acute cholecystitis, laparoscopic or open cholecystectomy has been accepted as a standard treatment method for 72 hours from admission [13]. However, in the 2018 Tokyo Guidelines, it is recommended that the treatment strategy in acute cholecystitis should be determined according to the severity of cholecystitis, co-morbidities and the general condition of the patient [14]. Based on this, non-surgical approach and medical treatment options in acute cholecystitis still remain up-to-date. We attributed the cause of rapid decrease in white blood cell, neutrophil and C-reactive protein values to rapid regression of acute gallbladder inflammation by the removal of the IGB and decompression of the gallbladder (Table 1). We thought that the gallbladder was still in its initial stage of inflammation and cholecystitis process.

However we attributed the non-increasing cholestasis enzymes despite the strongly supported gallbladder inflammation clinic based on CT and physical examination findings to the fact that the stopped gallbladder inflammation at a very early stage, the eliminated predisposing factor and the reduced gallbladder pressure by flowing bile. Our post-procedural examination findings and significant changes in imaging findings supported this consideration. In addition, the regression of antral mucosal inflammation of which the direct pressure on it is eliminated may also have caused the rapid decrease of inflammatory blood laboratory values. Likewise, biliary colic was eliminated from differential diagnosis due to normal dimensions of extrahepatic biliary tract in USG and CT screening, non-increasing bilirubin and gamma glutamyl transferase values. We thought that the moderate increase in amylase and lipase values and the decrease in them after the procedure were due to simultaneous mild pancreatic compression (Table 1). Even if the pressure of the IGB to the surrounding tissues had continued perhaps additionally severe pancreatitis clinic would have been manifested too.

Conclusions

In this case report, it is aimed to describe a successful endoscopic hardly IGB removal with acute cholecystitis clinic due to the mechanical stress of the balloon, which has not been described before and indirect non-surgical treatment of acute cholecystitis. The patient's both erosioned antral mucosa due to IGB adhering to the antrum and acute cholecystitis due to mechanical pressure were treated endoscopically. With this report, we wanted to point out that an experienced endoscopist can treat various complications related to IGB non-invasively. Gallbladder diseases and cholelithiasis should be considered during the weight loss period after IGB and all other bariatric procedures. In acute abdomen patients with IGB, acute cholecystitis should be considered along with various previously described complications of IGB. We think that with similar case presentations, the subject will gain diversity and be more enlightening.

Author Contributions: Conceptualization, E.B.; methodology, E.B.; software, E.B.; validation, M.G.G.; formal analysis, E.B.; investigation, E.B.; resources, E.B.; data curation, E.B.; writing—original draft preparation, E.B.; writing—review and editing, E.B.; visualization, E.B.; supervision, M.G.G.; project administration, M.G.G.; funding acquisition, E.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Word count

Abstract: 169 Manuscript: 1916 Keywords: 6

Abbreviations

CT: Computerized tomography, IGB: Intragastric balloon, USG: Ultrasonography

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

Data Availability Statement: All data are included in the text.

Acknowledgments: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest

References

1.Al Ghadeer HA, Al Furaikh BF, Al Musalmi AM, Al Jamaan LF, Kurdi E. Acute Pancreatitis as a Complication of Intragastric Balloon. Cureus. 2021 Jul 29;13(7):e16710.

2. Rahman AA, Loi K. Gastric Perforation as a complication of intragastric balloon. Surg Obes Relat Dis. 2018 May;14(5):719-722.

3.Crossan K, Sheer AJ. Intragastric Balloon. 2022 Feb 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 35201712.

4. Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. Obes Res. 1993 Jan;1(1):51-6.

5.Alsaif FA, Alabdullatif FS, Aldegaither MK, Alnaeem KA, Alzamil AF, Alabdulkarim NH et al. Incidence of symptomatic cholelithiasis after laparoscopic sleeve gastrectomy and its association with rapid weight loss. Saudi J Gastroenterol. 2020 Mar-Apr;26(2):94-98.

6. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. Ann Intern Med 1999;130:471-7.

7. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Hepatology 1997;26:809-18.

8. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. Gastroenterol Clin North Am 2010;39:171-83.

9. Yorke E, Switzer NJ, Reso A, Shi X, de Gara C, Birch D et al. Intragastric Balloon for Management of Severe Obesity: a Systematic Review. Obes Surg. 2016 Sep;26(9):2248-2254.

10.Trang J, Lee SS, Miller A, Cruz Pico CX, Postoev A, Ibikunle I et al. Incidence of nausea and vomiting after intragastric balloon placement in bariatric patients - A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2018 Sep;57:22-29.

11. Öztürk A, Yavuz Y, Atalay T. A Case of Duodenal Obstruction and Pancreatitis Due to Intragastric Balloon. Balkan Med J. 2015 Jul;32(3):323-6.

12. Stavrou G, Tsaousi G, Kotzampassi K. Life-threatening visceral complications after intragastric balloon insertion: Is the device, the patient or the doctor to blame? Endosc Int Open. 2019 Feb;7(2):E122-E129.

13. Doherty G, Manktelow M, Skelly B, Gillespie P, Bjourson AJ, Watterson S. The Need for Standardizing Diagnosis, Treatment and Clinical Care of Cholecystitis and Biliary Colic in Gallbladder Disease. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 5;58(3):388.

14. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg S.M, Asbun H.J, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: Flowchart for the management of acute cholecystitis. J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci. 2018, 25, 55–72.

Tables

Table-1: Blood laboratory results (parenthetic values: normal range)

Blood laboratory parameters	**Day of admittance**	**2nd day of procedure**
White blood cells (10*3/µl)	**17,9**	**7,86**
Neutrophils (10*3/µl)	**14,1**	**4,31**
Neutrophils (%)	**78,8**	**54,8**
Haemoglobin (g/dl)	11,9	11
Hemotocrit (%)	38,9	33,4
Platelets (10*3/µl)	417	343
Albumine (g/L) (35 – 52)	33,08	34,21
Alkaline phosphatase (IU/L) (35 – 105)	52	46
Alanine aminotransferase (IU/L) (< 33)	8	7
Aspartate aminotransferase (IU/L) (< 32)	13	13
Amylase (IU/L) (28 – 100)	**60**	**37**
Lipase (IU/L) (13 – 60)	**60,9**	**21,4**
Total bilirubin (mg/dL) (0.2 - 1.2)	0,12	0,11
Direct bilirubin (mg/dL) (0.0 - 0.5)	0,06	0,05
Gamma glutamyl transferase (IU/L) (< 36)	7	9
Blood urea nitrogen (mg/dL) (16 – 48)	22,1	16,1
Kreatinine (mg/L) (0.50 - 0.90)	0,59	0,6
Potasium (mEq/L) (3.3 - 5.2)	3,88	3,52
Sodium (mEq/L) (134 – 145)	139	137
C-Reactive protein (mg/L) (0 - 5.0)	**2,71**	**0,64**
Glucose (mg/L) (74 – 106)	90	88

Figures

Figure-1: Horizontal CT view-1; Thickened and edematous wall of gallbladder fundus due to cholecystitis (arrows).

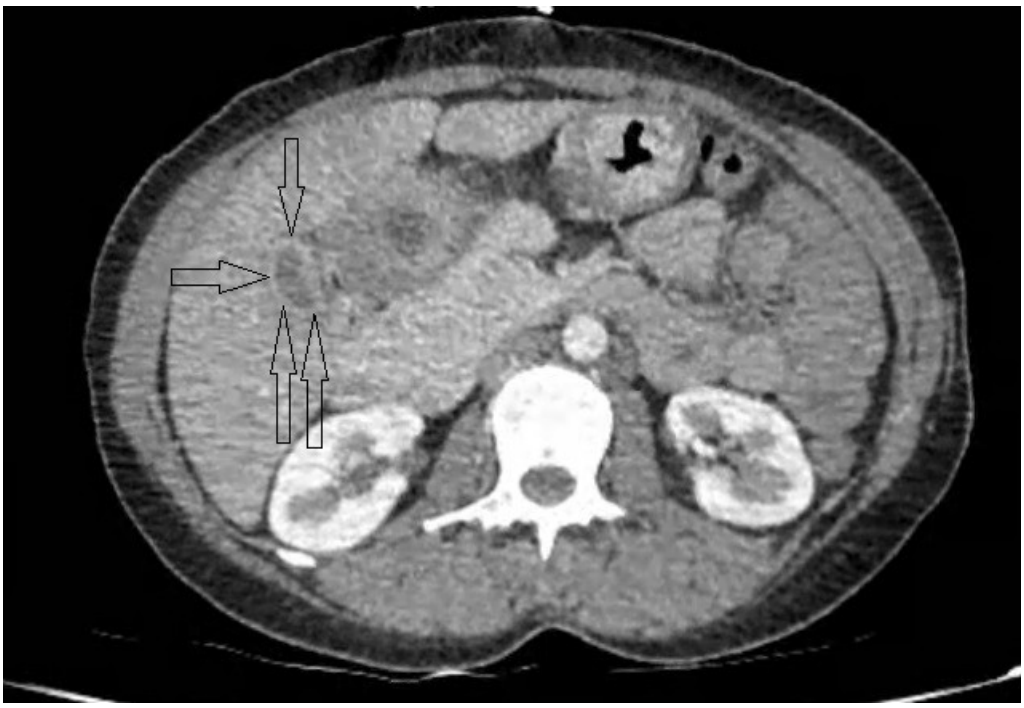


Figure-2: Horizontal CT view-2; Gallbladder under pressure (Black arrow: decreased distance between stomach and gallbladder, red arrow: narrowed gallbladder neck and cystic duct, yellow arrow: IGB).

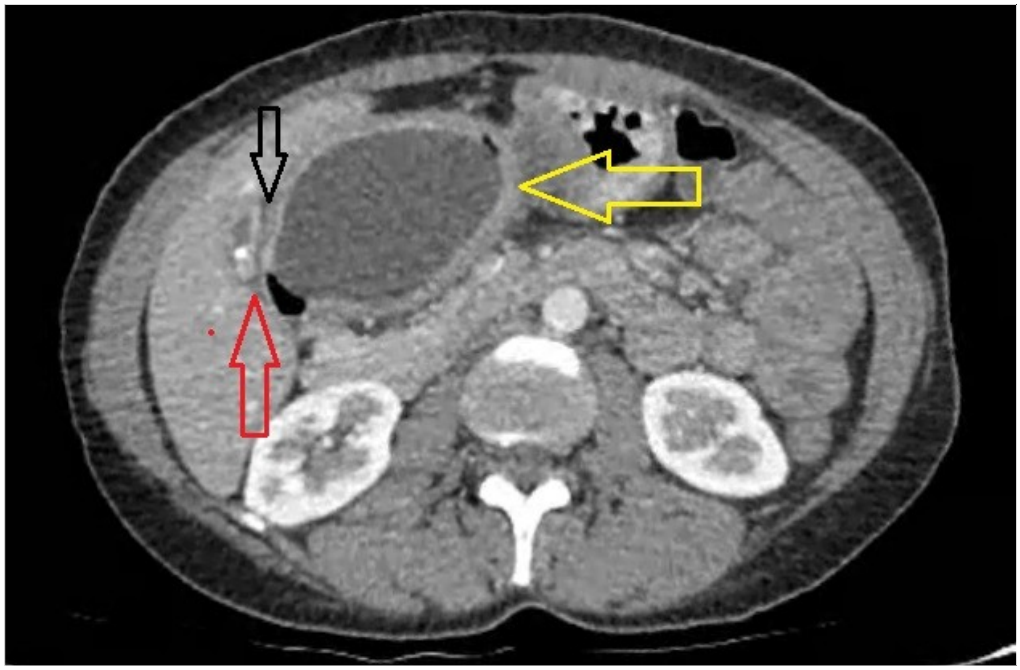


Figure-3: Sagittal CT view; Stomach very close positioned to gallbladder (Black arrows: pushed - pressurized gallbladder, red arrow: narrowed cystic duct, yellow arrow: IGB and thickened gastric wall).

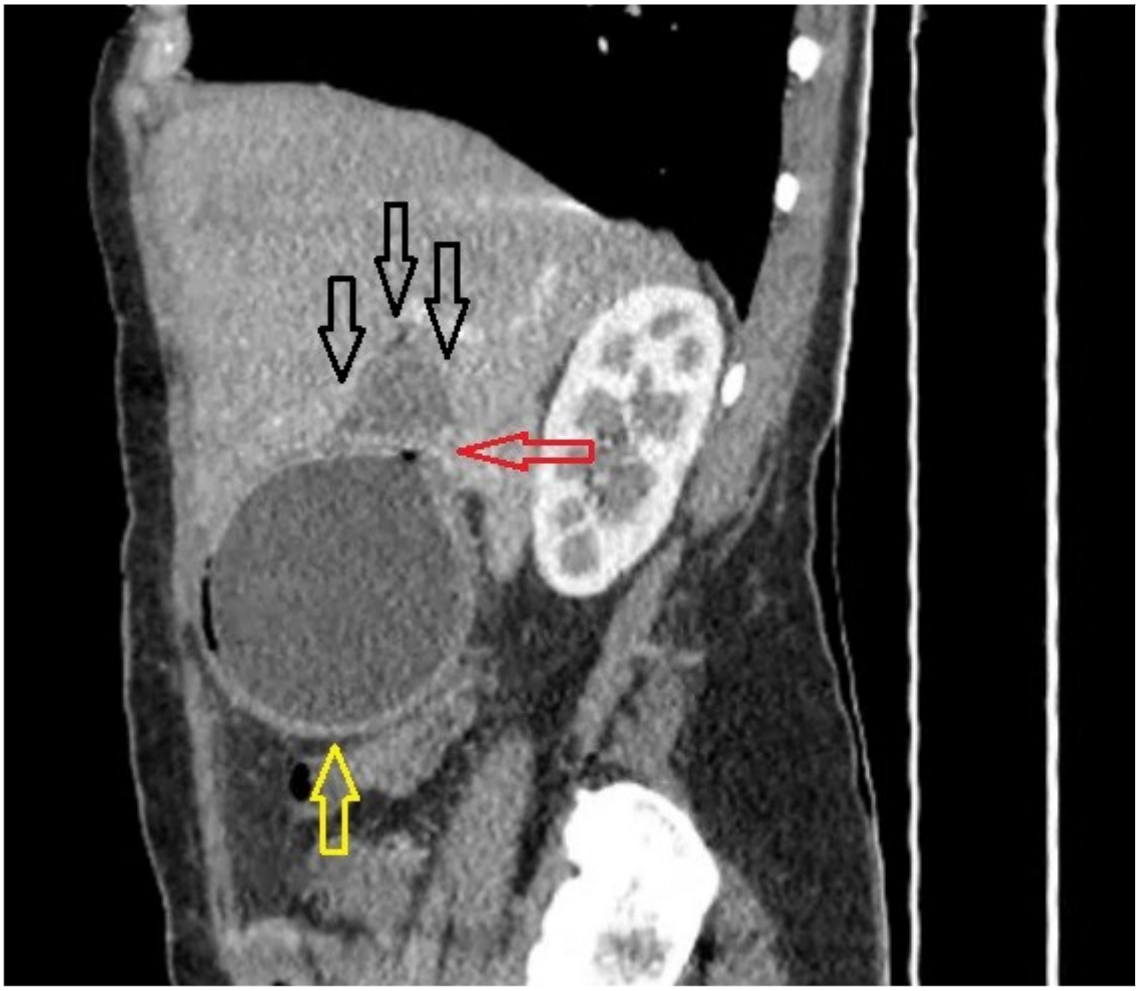


Figure-4: Coronal CT view-1; Gallbladder under pressure (Black arrow: Pressurised gall bladder body, red arrow: gallstones in gallbladder fundus, yellow arrow: IGB).

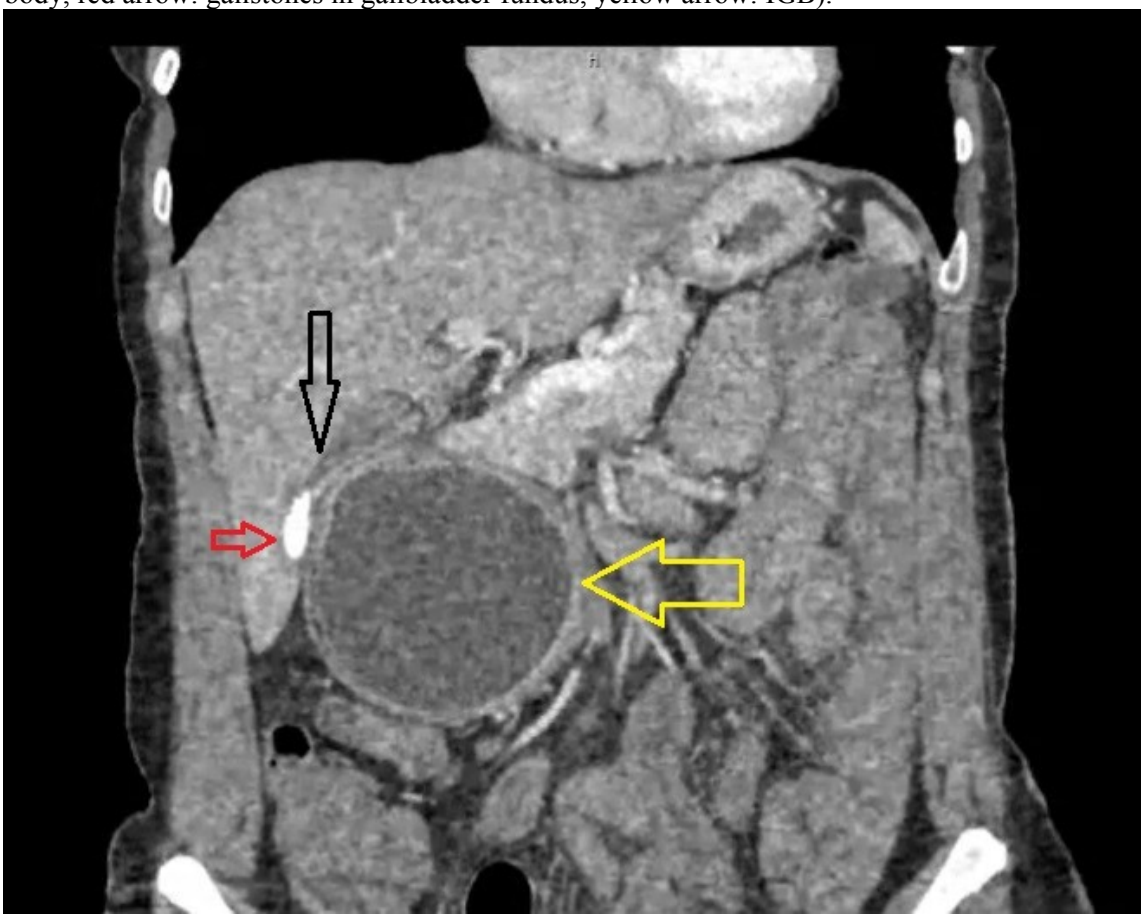


Figure-5: Coronal CT view-2; Gallbladder under pressure (Black arrows: pushed gall bladder body, red arrow: narrowed gallbladder neck and cystic duct, yellow arrow: IGB).

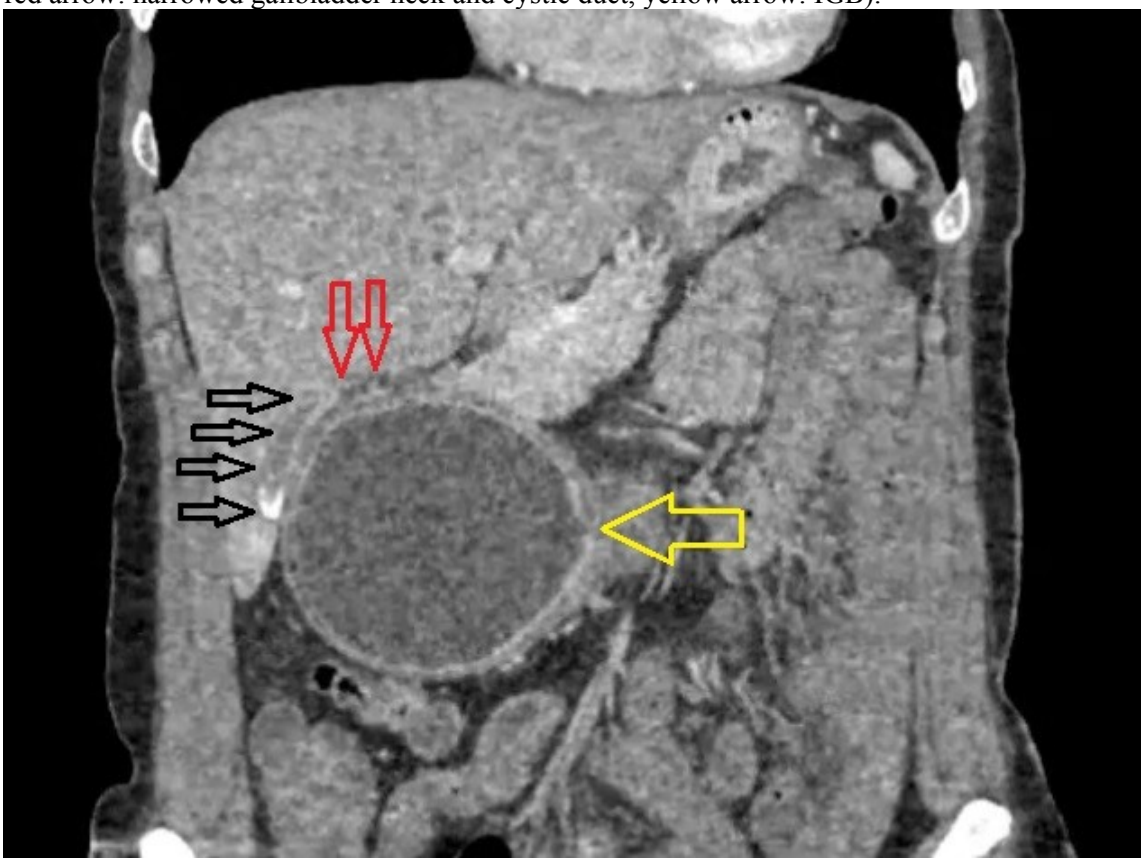


Figure-6: Endoscopy screen; Operator deflating the balloon with needle, spilling methylene blue liquid, erosion of gastric mucosa.

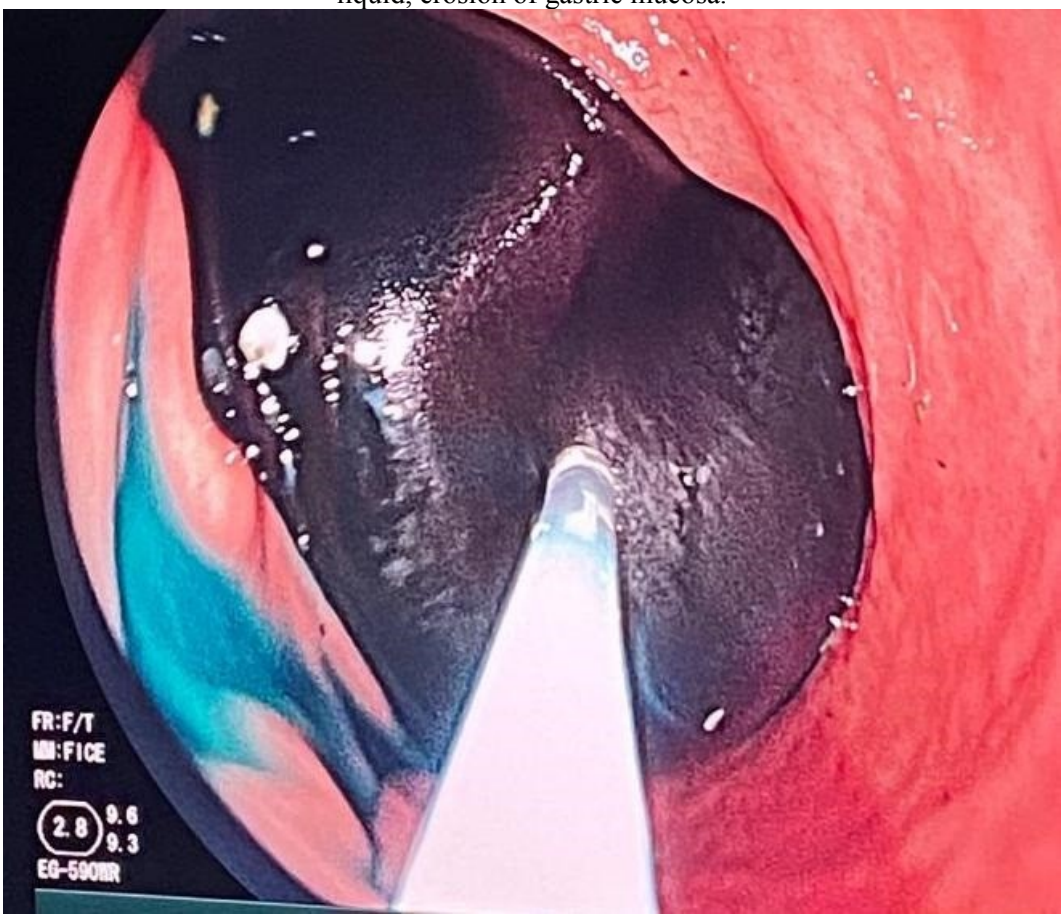


Figure-7: The removed balloon from stomach on the operating room tool table (Red arrows: Lacerated wall, yellow arrow: Pressure relief valve of balloon).

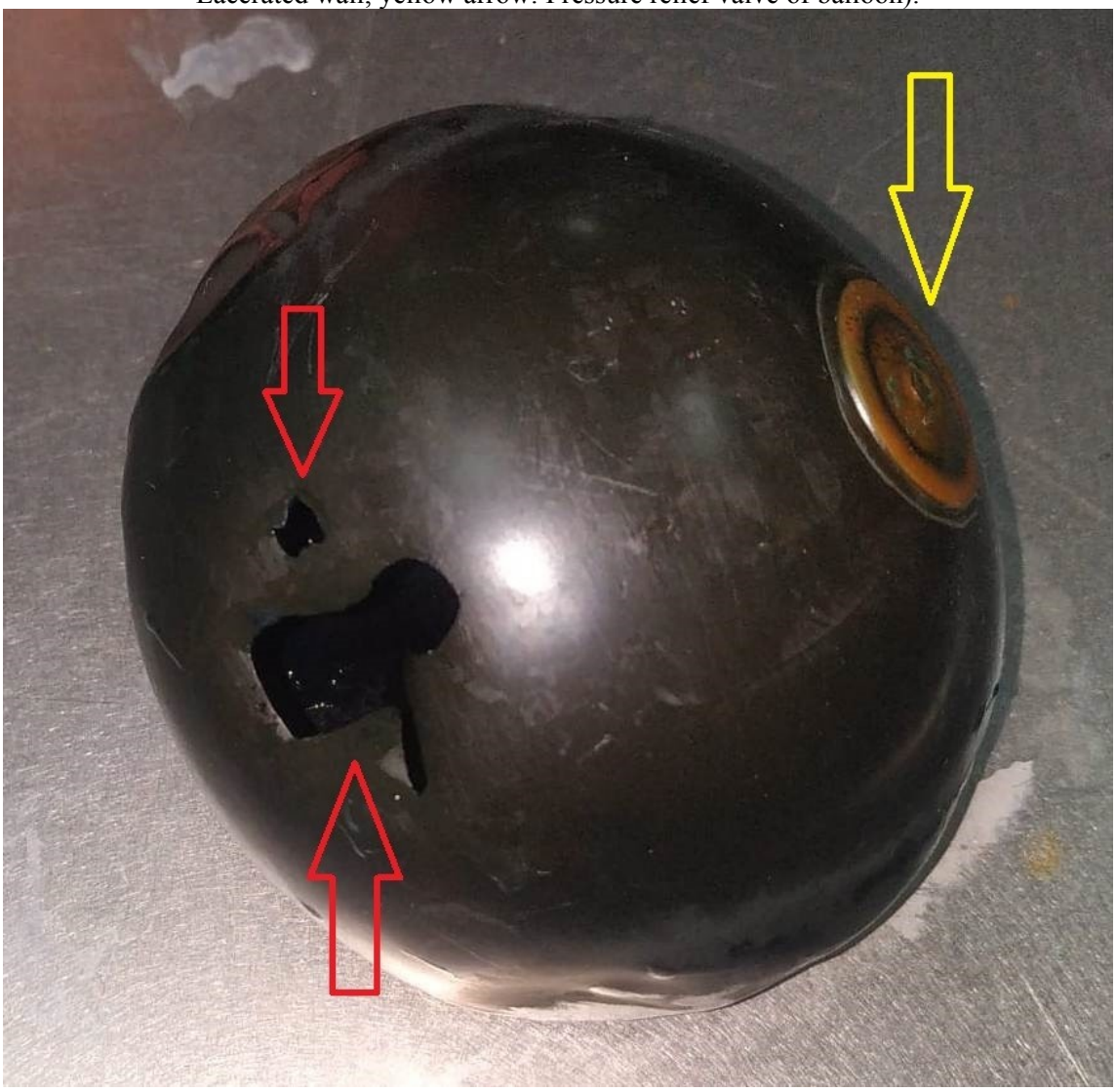
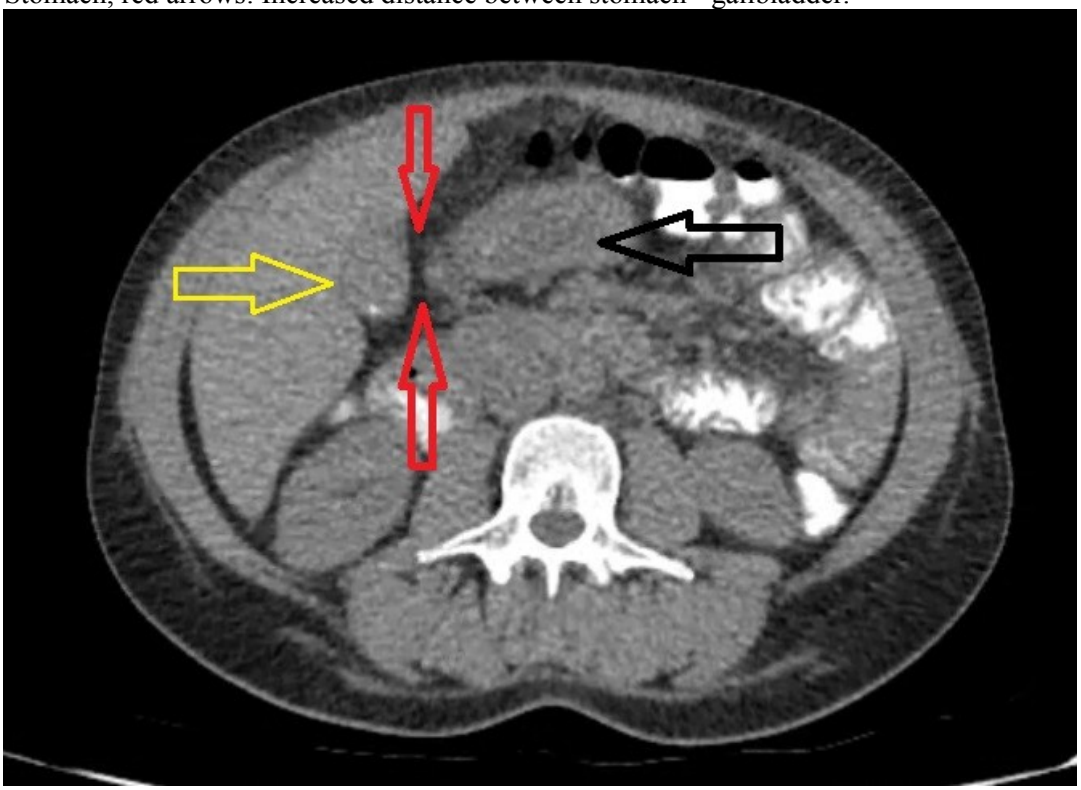


Figure-8: Horizontal CT view - 2nd day of endoscopic removal; Normalised gallbladder and increased distance between stomach and gallbladder. (Yellow arrow: Gallbladder, black arrow: Stomach, red arrows: Increased distance between stomach - gallbladder.



Presentation ID / Sunum No= 118

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7956-9942 / 0000-0002-7244-5805

Spinal Anestezi Altında İntraoperatif Atrial Fibrilasyon

Dr. Duygu Akyol[1], Dr. Nalan Saygı Emir[2]
[1]*Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi*
[2]*Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

GİRİŞ Yeni başlangıçlı AF paroksismal(48 saat içinde düzelir),ısrarcı (1 haftadan uzun sürer) ve kalıcı (1 yıldan uzun sürer) olmak üzere üçe ayrılır. Paroksismal AF 48 sat içerisinde kendiliğinden veya medikal tedavi ile sinüs ritmine döner. Bizde olgumuzda acil sezeryan nedeniyle operasyona alınan ve peroperatif hızlı ventrikül yanıtlı AF gelişen hastaya anestezi yaklaşımımızdan bahsetmeye çalışacağız. OLGU: 48 yaşında bilinen tip 2 DM tanısı olan ve morbid obez olan hasta acil sezeryan operasyonuna planlandı. Hastaya spinal anestezi yapılmaya karar verildi. Operasyon masasına alındığında KTA : 72/dk, SO2:%94, TA : 142/68 idi. Hastaya oturur pozisyon verilerek yüzey temizliği sağlanıp L3-4 aralığından 10mg heavy marcain ve 20mcg fentanyl şeffaf BOS akışını takiben uygulandı. Operasyon başlangıcının 10. dksında TA : 125/55mmHg, KTA : 180/dk olup hızlı ventrikül yanıtlı atrial fibrilasyon gelişen hastaya lidokain 0.5mg/kg + diltizem:0.5mg/kg 10 dk içinde yapıldı. KTA:152/dk olan(resim 1) ve 20 dk sonrasında KTA: 108/dk (resim 2) olup operasyon bitiminde EKG çekilerek (resim 3) kardiyolojiye danışıldı. Metoprolol 50mg 2x1, oksapar 0.6 ml 2x1 başlanarak iki günlük takiplerinde sinüs ritmi(resim 4) gelişen hastaya paroksismal atrial fibrilasyon tanısı konularak kardiyoloji poliklinik önerisi ile taburcu edildi. TARTIŞMA Sezaryen operasyonlarında etkisinin hızlı başlaması, teknik olarak kolay uygulanabilmesi ve başarı şansının daha yüksek olması dolayısıyla spinal anestezi sık uygulanan bir yöntemdir. Spinal anestezi uygulamasına bağlı sempatik blokaj olur ve buna bağlı olarak hastalarda hipotansiyon ve bradikardi görülür. Peroperatif hemodinamik standart monitorizasyon önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atrial Fibrilasssyon, Spinal Anestezi, Hemodinamik Monitorizasyon

Intraoperative Atrial Fibrilation Under Spinal Anesthesia

Abstract

New-onset AF is divided into three: paroxysmal (resolves within 48 hours), persistent (lasting more than 1 week), and persistent (lasting more than 1 year). Paroxysmal AF reverts to sinus rhythm spontaneously or with medical treatment within 48 hours. In our case, we will try to talk about our

anesthesia approach to a patient who was operated due to emergency cesarean section and developed perioperative rapid ventricular response AF. CASE: A 48-year-old patient with a known diagnosis of type 2 DM and morbidly obese was planned for emergency cesarean section. It was decided to apply spinal anesthesia to the patient. When taken to the operating table, HR was 72/min, SO2: 94%, HR: 142/68. By placing the patient in a sitting position, surface cleaning was ensured, and 10mg heavy marcain and 20mcg fentanyl were administered from the L3-4 interval following the transparent CSF flow. Lidocaine 0.5mg/kg + diltizem:0.5mg/kg was administered to the patient who developed atrial fibrillation with rapid ventricular response with BP: 125/55mmHg, HR: 180/min at the 10th minute of the beginning of the operation. HR was 152/min (picture 1) and after 20 minutes HR was 108/min (picture 2), ECG was taken at the end of the operation (picture 3) and cardiology was consulted. Metoprolol 50mg 2x1, oxapar 0.6 ml 2x1 was started and sinus rhythm developed in the two-day follow-up (picture 4). The patient was diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation and was discharged with the recommendation of the cardiology outpatient clinic. DİSCUSSİON: Spinal anesthesia is a frequently used method in cesarean section operations due to its rapid onset of effect, ease of technical application and higher chance of success. Sympathetic blockade occurs due to spinal anesthesia, and hypotension and bradycardia are observed in patients accordingly. Peroperative hemodynamic standard monitoring is important.

Keywords: Atrial Fibrillation, Spinal Anesthesia, Hemodynamic Monitoring

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kardiyak aritmidir. AF genel popülasyonun %1-2' sinde ve görülme sıklığı 40-50 yaş aralığındadır. Yaşla birlikte artmakta ve 80 yaşında % 5-15 oranına ulaşmaktadır(1). Erkeklerde daha sık görülmektedir. AF nedeni kardiyovasküler veya nonkardiyovaskülerdir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati, hipertansiyon, kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği kardiyovasküler nedenlerdir. Diyabet, obezite, alkol, hipertiroidi, KOAH ve diğer metabolik bozukluklar ise diğer AF nedenleridir(2,3). Yeni başlangıçlı AF paroksismal(48 saat içinde düzelir),ısrarcı (1 haftadan uzun sürer) ve kalıcı (1 yıldan uzun sürer) olmak üzere üçe ayrılır. Paroksismal AF 48 sat içerisinde kendiliğinden veya medikal tedavi ile sinüs ritmine döner. Bizde olgumuzda acil sezeryan nedeniyle operasyona alınan ve peroperatif hızlı ventrikül yanıtlı AF gelişen hastaya anestezi yaklaşımımızdan bahsetmeye çalışacağız.

OLGU:

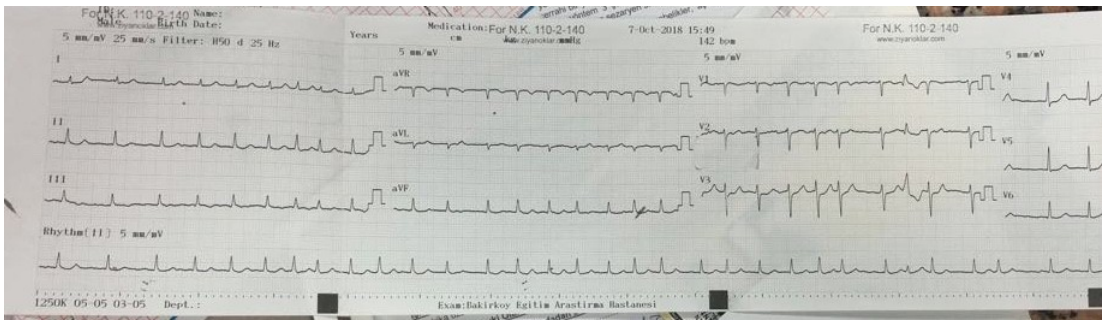
48 yaşında morbid obez (BKI:44,9) olan bilinen tip 2 DM tanısı olan daha önce iki kez genel anestezi altında seksiyo(C/S) öyküsü olan hastaya kadın doğum tarafından eski iki C/S tanısıyla acil operasyon planlandı. Hastaya spinal anestezi yapılmaya karar verildi. Operasyon masasına alındığında KTA : 72/dk, SpO_2:%94, TA : 142/68 mmHg idi. Hastaya oturur pozisyon verilerek yüzey temizliği sağlanıp L3-4 aralığından 10mg heavy marcain ve 20mcg fentanyl şeffaf BOS akışını takiben uygulandı. Operasyon başlangıcının 10. Dakikasında(dk) TA : 125/55mmHg, KTA : 180/dk olup hızlı ventrikül yanıtlı atrial fibrilasyon gelişen hastaya lidokain 0.5mg/kg ve diltizem:0.5mg/kg 10 dk içinde yapıldı. KTA:152/dk olan(Resim 1) ve 20 dk sonrasında KTA: 108/dk (Resim 2) olup operasyon bitiminde EKG çekilerek (Resim 3) kardiyolojiye danışıldı. Metoprolol 50mg 2x1, oksapar 0.6 ml 2x1 başlanarak iki günlük takiplerinde sinüs ritmi(Resim 4) gelişen hastaya paroksismal atrial fibrilasyon tanısı konularak kardiyoloji poliklinik önerisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

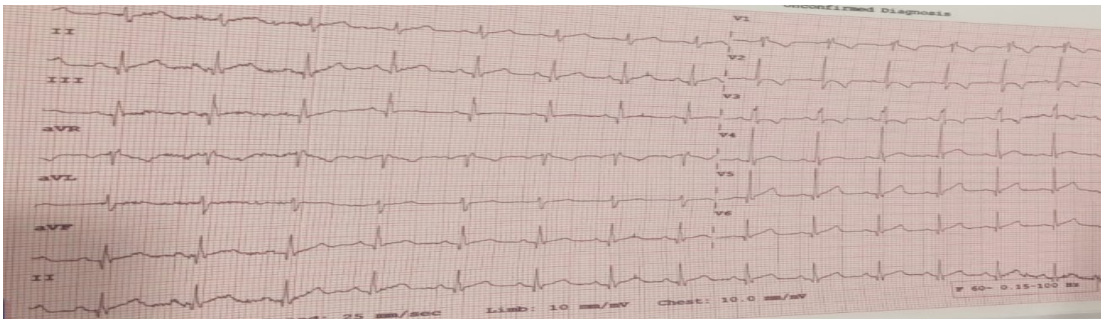
Sezaryen operasyonlarında etkisinin hızlı başlaması, teknik olarak kolay uygulanabilmesi ve başarı şansının daha yüksek olması dolayısıyla spinal anestezi sık uygulanan bir yöntemdir. Spinal anestezi uygulamasına bağlı sempatik blokaj olur ve buna bağlı olarak da hastalarda hipotansiyon ve bradikardi görülür. Fakat olgumuzda hastada peroperatif spinal anesteziye rağmen taşikardi ve hızlı ventriküler yanıtlı atrial fibrilasyon gelişti. Peroperatif hemodinamik standart monitorizasyon önem arz etmektedir.

Resim 1

Resim 2



Resim 3



Resim 4

1: Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534-9.

2: Hashemzadeh K, Dehdilani M, Dehdilani M. Postoperative atrial fibrillation following open cardiac sur gery: predisposing factors and complications. J Cardiovasc Thorac Res 2013;5:101-7.

3: Philip I, Berroëta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27:344-52.

Presentation ID / Sunum No= 128

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

İzotretinoin Kulanımının Göz Yaşına Etkilerinin Araştırılması

Asst. Prof. Dr. Alper Halil Bayat[1], Asst. Prof. Dr. Gürkan Yardımcı[2]
[1]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi-Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Medipol Üniversitesi Esenler SUAM

Özet

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmanın amacı akne vulgarise bağlı izotretinoin kullanan hastalarda zamanla göz yaşı miktar değişiminin araştırılmasıdır. YÖNTEM: Sistemik ve oküler rahatsızlığı bulunmayan, akne vulgaris tanısı konan ve izotretinoin tedavisi başlanan 30 hastanın randomize tek gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin oftalmolojik muayenelerine ek olarak, tedavi öncesi 1. Ayda 3. Ayda ve 6. Aydaki kontrollerinde Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) yardımıyla göz yaşı miktarı yüksekliği (GYY) göz yaşı alanı (GYA) (resim-1) ve göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümü yapılarak göz yaşındaki değişiklikler değerlendirildi. Resim-1: Göz yaşı yüksekliği ve alanının optik koherens tomografideki görünümü (Kırmız çizgi gözyaşı yüksekliğini, sarı taralı alan ise göz yaşı alanını temsil etmektedir) BULGULAR: GYY tedavi öncesi 311.26±4.09, 1. Ayda 310.47±5.30, 3. Ayda 308.68±5.90,ve 6. Ayda 304.47±6.88 saptandı ($p<0.001$) . GYA tedavi öncesi 0.026±0.005, 1. Ayda 0.026±0.005, 3. Ayda0.025±0.005 6. Ayda 0.021±0.002, ($p=0.006$). GKZ tedavi öncesi 11.50±2.00, 1. Ayda 11.73±2.42, 3. Ayda 11.16±2.26, 6. ayda 9.36±1.49 saptandı ($p=0.001$). TARTIŞMA VE SONUÇLAR: Çalışmamızda izotretinoin kullanımının göz yaşı üzerine etkileri araştırıldı. Izotreinoin kullanan hastalarda zamanla göz yaşı miktarında belirgin azalma izlendi.

Anahtar Kelimeler: Göz Kuruluğu, İzotretinoin, Optik Koherens Tomografi

Investigation of the Effects of Isotretinoin Use On Tear-Film

Abstract

INTRODUCTION AND AIM: The aim of this study is to investigate the change in the amount of tears over time in patients using isotretinoin due to acne vulgaris. METHODS: The randomized single eye of 30 patients who were diagnosed with acne vulgaris and started isotretinoin treatment without systemic and ocular disease were included in the study. In addition to the routine ophthalmological examinations of the patients, changes in the tear meniscus height (TMH) and tear meniscus area (TMA) (picture-1) tear break-up time (BUT) were evaluated at pre-treatment 1st month, 3rd month and 6th month controls with the help of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT)

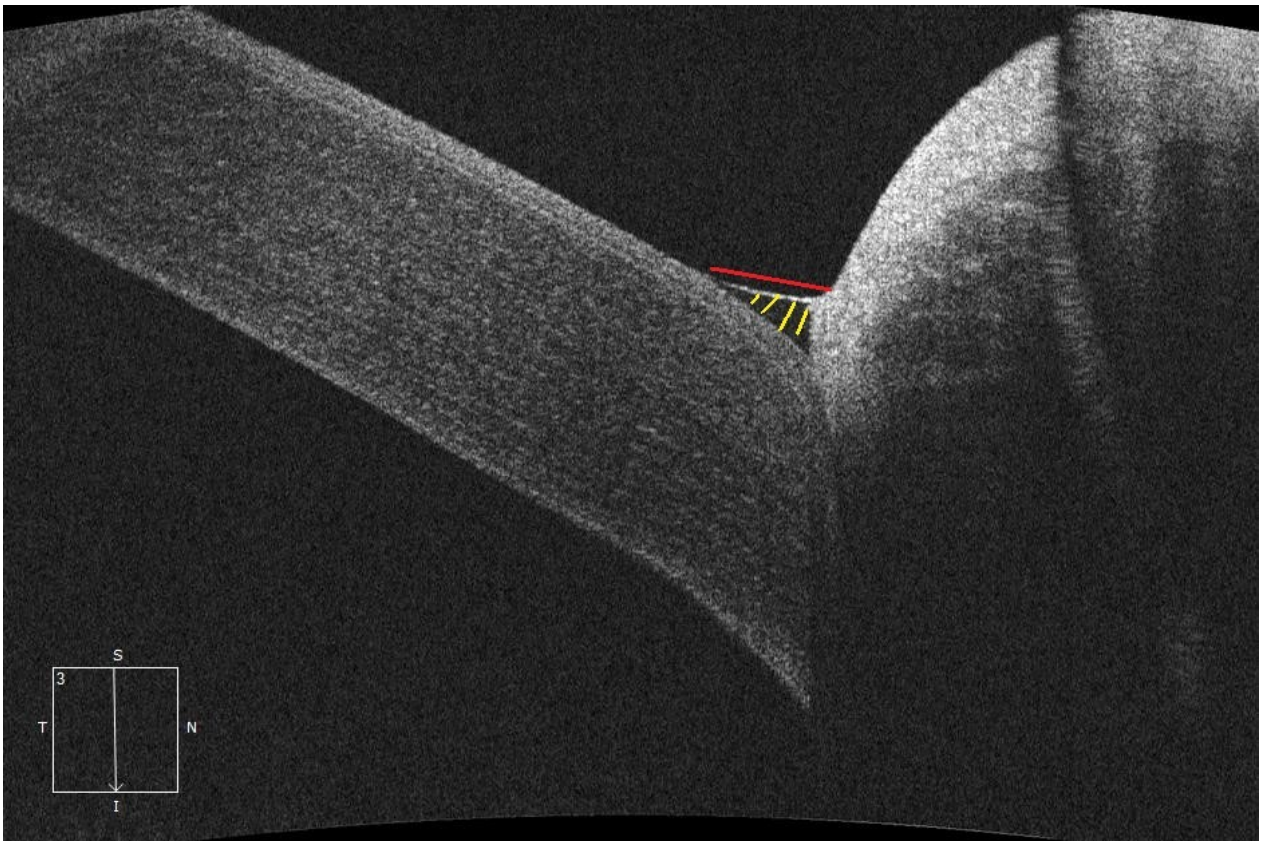
Picture-1: The view of the height and area of the tear in optic coherence tomography (The red line represents the height of the tear and the yellow shaded area represents the tear area) RESULTS: TMH was 311.26±4.09 before treatment, 310.47±5.30 at 1 month, 308.68±5.90 at 3 months, and 304.47±6.88 at 6 months (p<0.001).TMA was 0.026±0.005 before treatment, 0.026±0.005 at 1st month, 0.025±0.005 at 3rd month, 0.021±0.002 at 6th month (p=0.006). BUT was 11.50±2.00 before treatment, 11.73±2.42 at 1 month, 11.16±2.26 at 3 months, 9.36±1.49 at 6 months (p=0.001). DISCUSSION AND CONCLUSIONS: In our study, the effects of isotretinoin use on tears were investigated. A significant decrease in the amount of tears was observed over time in patients using isotreinoin.

Keywords: Dry Eye, Isotretinoin, Optic Chorens Tomography

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmanın amacı akne vulgarise bağlı isotretinoin kullanan hastalarda zamanla göz yaşı miktar değişiminin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Sistemik ve oküler rahatsızlığı bulunmayan, akne vulgaris tanısı konan ve isotretinoin tedavisi başlanan 30 hastanın randomize tek gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin oftalmolojik muayenelerine ek olarak , tedavi öncesi 1. Ayda 3. Ayda ve 6. Aydaki kontrollerinde Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) yardımıyla göz yaşı miktarı yüksekliği (GYY) göz yaşı alanı (GYA) (resim-1) ve göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümü yapılarak göz yaşındaki değişiklikler değerlendirildi.

Resim-1: Göz yaşı yüksekliği ve alanının optic koherens tomografideki görünümü (Kırmız çizgi gözyaşı yüksekliğini, sarı taralı alan ise göz yaşı alanını temsil etmektedir)



BULGULAR: GYY tedavi öncesi 311.26±3.35, 1. Ayda 309.47±4.34, 3. Ayda 307.68±5.63,ve 6. Ayda 303.47±5.88 saptandı (p<0.001) . GYA tedavi öncesi 0.026±0.005 , 1. Ayda 0.026±0.005, 3.

Ayda0.025±0.005 6. Ayda 0.021±0.001, (p=0.006). GKZ tedavi öncesi 11.40±1.90, 1. Ayda 11.53±2.42, 3. Ayda 11.14±2.36, 6. ayda 9.38±1.38 saptandı (p=0.001).

TARTIŞMA VE SONUÇLAR: Çalışmamızda isotretinoin kullanımının göz yaşı üzerine tekileri araştırıldı. Izotreinoin kullanan hastalarda zamanla göz yaşı miktarında belirgin azalma izlendi.

Presentation ID / Sunum No= 148

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6654-185X

Cinsel İşlevlerin Kasık Fıtığı Ameliyat Kararındaki Yeri ve Fıtık Onarım Tekniklerinin Cinsel Fonksiyona Olan Etkileri: Prospektif Randomize Klinik Çalışma

Dr. Ersan Eroğlu[1], Prof.Dr. Ediz Altınlı[2]
[1] *Memorial Bahçelievler Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye*
***e-mail**: mdersaneroglu@gmail.com*
[2]*Memorial Bahçelievler Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye*
***e-mail**: dredizaltinli@gmail.com*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, cinsel işlevlerin kasık fıtığı ameliyat kararındaki yeri ile laparoskopik ve açık fıtık onarım tekniklerinin cinsel fonksiyon üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Genel Cerrahi Polikliniğine tek taraflı kasık fıtığı ile başvuran olgulardan çalışma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya dahil edilerek 2 gruba ayrıldı. I. gruptaki 20 hastaya Lichtenstein onarımı, II. gruptaki 20 hastaya ise laparoskopik total ekstrapreperitoneal fıtık onarımı (TEPP) uygulandı. Fıtık nedeniyle oluşabilecek cinsel isteksizliğin ameliyat olma kararı verirken etkisinin olup olmadığı sorgulamak, ayrıca hastaların ameliyat sonrası cinsel işlevleri ile ilgili görüş ve beklentilerini değerlendirmek amacıyla tarafımızdan hazırlanan anket formu preoperatif dönemde hastalar tarafından dolduruldu. Ayrıca cinsel fonksiyon değerlendirmesi için uluslararası cinsel indeks değerlendirme formu IIEF-15 ve yaşam kalitesini değerlendirmek amaçlı SF-36 anket formu preoperatif ve postoperatif 1. 3. ve 6. aylarda hastalar kontrollere çağırılarak dolduruldu. Hastalar 6 ay boyunca kontrollere çağırılarak değerlendirildi. Bulgular: Kasık fıtığının hastaların cinsel isteklerini olumsuz etkilediği tespit edildi. Laparoskopik ve açık kasık fıtığı onarım tekniklerinin cinsel fonksiyonlar açısından olumlu veya olumsuz bir etkisi tespit edilmedi. Sonuç: Kasık fıtığı olgularda cinsel isteksizliğe neden olabilecek bir hastalıktır. Kasık fıtıklarının ameliyat yönteminden bağımsız olarak tamir edilmesi cinsel istek üzerine olumlu etki göstermektedir. Cinsel fonksiyonlar açısından ise ameliyat tekniklerinin (laparoskopik veya açık yöntem) olumlu yada olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu konuda kesin bir kanıya varmak için daha fazla prospektif ve randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kasık Fıtığı, Cinsel İşlev, Lichtenstein Onarımı, SF-36

Giriş

Kasık fıtığı genel cerrahi pratiğinde en sık uygulanan ameliyatlarından biridir. Kasık fıtıkları nüfusun %3-8'inde görülür ve tüm fıtıkların %80-83'ünü oluşturur. Yaşam boyu kasık fıtığıyla karşılaşma riski erkeklerde %27 ve kadınlar %3'tür (1).

Kasık fıtığı nedeniyle başvuran olguların ameliyat olma nedenleri genellikle ağrı ve şişlik nedeniyle oluşan kozmetik nedenlerdir. Ameliyat öncesi ağrı, şişlik ve psikojenik sebepler cinsel yaşamı etkileyecek faktörlerdir. Bu faktörler bireylerde cinsel isteksizliğe neden olabilirler.

Kasık bölgesinin cerrahisi sırasında yakın komşuluk nedeniyle testiküler yapıların ve sinirlerin ameliyat sırasında etkilenmesi nedeniyle özellikle yetişkin hastaların cinsel fonksiyonları etkilenebilir (2).

Kasık fıtığı ameliyatları sonrasında yaşam kalitesi, ağrı ve iyileşme üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak yetişkin hayatının önemli bir kısmını oluşturan cinsel yaşantının ameliyat öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi ve ameliyat tekniğinin etkisi üzerine yapılan araştırmalar literatürde kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı; cinsel işlevlerin kasık fıtığı ameliyat kararındaki yeri ile laparoskopik ve açık fıtık onarım tekniklerinin cinsel fonksiyon üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç Ve Yöntem:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Polikliniğine tek taraflı kasık fıtığı ile başvuran olgulardan çalışma kriterlerine uygun olan 40 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 20-60 yaşları arasında erkek olgular
- Vücut kitle indeksi ≤30 Kg/m^2
- Evli ve/veya düzenli cinsel hayatı olması
- Laparoskopik fıtık onarımına uygun olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Özgeçmişinde pelvik cerrahi ve/ veya radyoterapi öyküsü olması
- Psikiyatrik bozukluk varlığı
- Öncesinde impotans varlığı
- Kronik hastalık varlığı (DM, SLE, Vaskülit)
- Preoperatif bakılan LH, FSH, prolaktin ve testesteron düzeylerinde anormallik olması
- İlaç, alkol ve uyuşturucu kullanımı (viagra, Ca kanal blokeri, thiazid, beta bloker)
- İnkarsere ve nüks fıtık olması.

Çalışmaya alınan olgular hastaneye yatış günleri dikkate alınarak 2 gruba ayrıldı. Tek rakamlı günlerde başvuran hastalar I. gruba, çift rakamlı günlerde başvuran hastalar ise II. gruba randomize olarak dahil edildi. I. gruptaki 20 hastaya Lichtenstein onarımı, II. gruptaki 20 hastaya ise laparoskopik total ekstrapreperitoneal fıtık onarımı (TEPP) uygulandı.

Her iki gruptaki tüm hastalara kasık fıtığına bağlı gelişebilecek ağrı, şişlik, fiziksel görüntüye bağlı organik veya psikolojik cinsel isteksizliği ve bu etkenlerin ameliyat olma kararı verirken etkisinin olup olmadığı sorgulamak, ayrıca hastaların ameliyat sonrası cinsel işlevleri ile ilgili görüş ve beklentilerini değerlendirmek amacıyla tarafımızdan hazırlanan anket formu preoperatif dönemde hastalar tarafından dolduruldu. Ayrıca seksüel fonksiyon değerlendirmesi için uluslararası cinsel indeks değerlendirme formu IIEF-15 (3) ve yaşam kalitesini değerlendirmek amaçlı SF 36 (4) anket formu preop ve postop 1. 3. ve 6. aylarda hastalar kontrollere çağırılarak dolduruldu. Hastalar 6 ay boyunca kontrollere çağırılarak değerlendirildi.

Çalışma için hastanemizden 27.01.2011 tarih ve HNEAH-KAEDK 34-1 sayılı etik kurul kararı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm ameliyatlar elektif şartlarda ve intratrakeal genel anestezi altında, sırtüstü yatar pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm olgulara temiz yara grubunda olmalarına rağmen mesh onarımı yapıldığı için 1gr sefazolin sodyum antibiyotik ile proflaksi uygulandı. Hastalar 6 ay boyunca nüks ve diğer komplikasyonlar açısından takip edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Demografik özellikler *(n=40)*

	N	%	Ortalama	Aralık	P
Yaş	-	-	43.00	25-59	-
VKİ					
18.5-24.9 Kg/m²	27	67.5	-	-	-
25-29.9 Kg/m²	13	32.5	-	-	-
Nyhus tip					
I	1	2.5	-	-	-
II	21	52.5	-	-	-
IIIA	12	30.0	-	-	-
IIIB	6	15.0	-	-	-

VKİ; vücut kitle indeksi

Anket sorgulmasının sonucunda ameliyat olma kararında en önemli faktörün ağrı olduğu ve bunu sırasıyla şişlik ile ileride başka bir soruna neden olabilmesi endişesi olduğu tespit edildi (%52.5;%30;%17.5). Cinsel hayatın olumsuz etkilenmesi ise en önemsiz (4.derece) neden olarak saptandı.

Hastalık öncesi ve sonrası cinsel hayatları karşılaştırıldığında; 15 olgu (%37.5) fıtık hastalığının cinsel hayatlarını olumsuz etkilediğini, kalan 25 olgu (%62.5) ise etki etmediğini ifade etmişlerdir. Cinsel hayatları olumsuz etkilenen olguların 6' sı (%40) fıtık bölgesindeki şişliği, 5' i (%33.3) ağrıyı, 3' ü (%20) fiziksel görüntüdeki bozukluğu, 1' i (%6.7) ise partnerin mevcut durumdan rahatsız duymasını olumsuz etkiye neden olarak göstermişlerdir. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

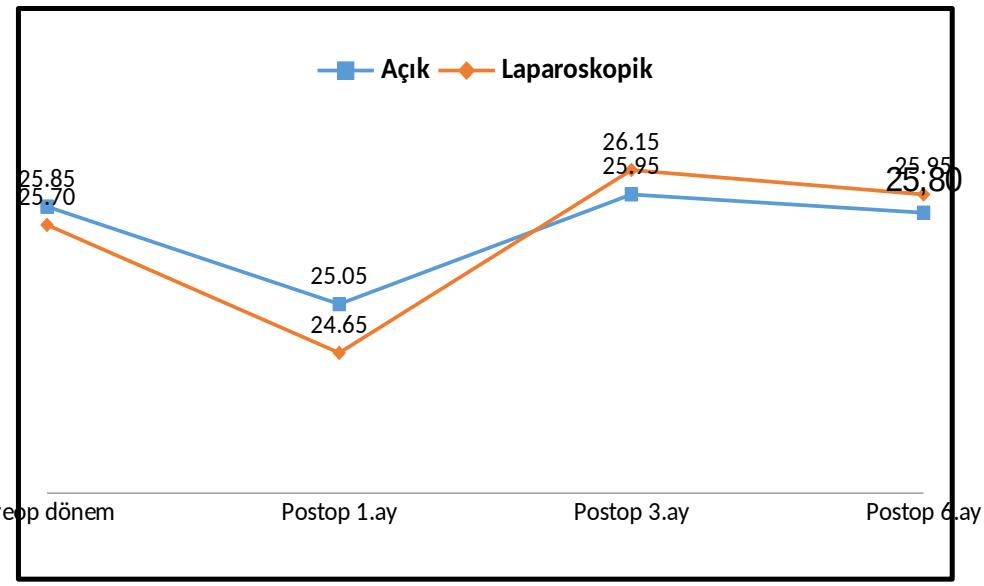
Tablo 2: Olguların cinsel durumları ve fıtık hastalığının cinselliğe etkisinin sorgulanması *(n=40)*

İfadeler	N	%
Fıtık hastalığı öncesi ve sonrası cinsel hayat karşılaştırıldığında, hastalığın cinsel hayatı olumsuz etkileme durumu		
Evet, kesinlikle olumsuz etkisi var	3	7.5
Evet, kısmen olumsuz etkisi var	12	30.0
Pek bir etkisi yok, farkında değilim	9	22.5
Hayır, kesinlikle olumsuz etkisi yok	16	40.0
Oluşan olumsuz etkinin niteliği		
Cinsel aktivite sırasında ağrı hissetme	5	33.3
Fıtık bölgesindeki şişliğin rahatsızlık vermesi	6	40.0
Fiziksel görüntüden dolayı cinsel aktiviteden kaçınma	3	20.0
Partnerin mevcut durumdan rahatsız olması	1	6.7
Fıtık hastalığı nedeniyle ameliyat olunmaması durumunda, cinselliğin hastalıktan etkilenme durumu		
Kesinlikle olumsuz etkilenecek	9	22.5
Kısmen olumsuz etkilenecek	14	35.0
Olumlu ya da olumsuz etki olmayacak	17	42.5
Ameliyat olmasam cinsel hayatım daha iyi olacak	0	0.0
Fıtık hastalığı nedeniyle ameliyat olunması durumunda, cinselliğin hastalıktan etkilenme durumu		
Kesinlikle olumlu etkilenecek	8	20.0
Kısmen olumlu etkilenecek	8	20.0
Pek bir etkisi olmayacak	22	55.0
Ameliyat cinsel hayatımı olumsuz etkileyecek	2	5.0

Ereksiyon açısından olgular uluslararası değerlendirme formu (IIEF-15) ile değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Sonuçlar Tablo 3 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Olguların ameliyat tipine göre tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde IIEF-15'e göre aldıkları puan ortalamalarının karşılaştırılması *(n=40)*

	IIEF-15					
	Açık		**Laparoskopik**		**Anlamlılık**	
Dönemler	Ort	SS	Ort	SS	Z**	P*
Preop dönem	25.85	2.11	25.70	2.39	-0.014	0.988
Postop 1.ay	25.05	5.65	24.65	5.36	-0.685	0.493
Postop 3.ay	25.95	0.22	26.15	0.99	-0.424	0.672
Postop 6.ay	25.80	0.52	25.95	0.22	-1.066	0.287



Şekil 1: Ameliyat tipine göre Erektil Disfonksiyon ortalamaları

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerine göre yaşam kalitesi ölçeği; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon ve mental sağlık alt ölçeklerinden aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$), emosyonel rolde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.4$).

Tartışma

Uzun zamandan beri yapılan ve ameliyat sonrası çok iyi bilinen komplikasyonlar nedeniyle araştırma konusu olan fıtık onarımları, son günlerde ameliyat sonrası yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve özellikle de cinsel istek ve fonksiyonlar üzerine etkisi nedeniyle yeniden tartışılmaktadır. Ameliyat öncesi ağrı, şişlik ve psikojenik sebepler cinsel yaşamı etkileyecek faktörler olup, ayrıca kasık bölgesinin cerrahisi sırasında yakın komşuluk nedeniyle testiküler yapıların ve sinirlerin ameliyat sırasında etkilenmesi nedeniyle özellikle yetişkin hastaların cinsel fonksiyonlarının etkilenmesi muhtemeldir (2). Kasık fıtığı ameliyatları sonrasında yaşam kalitesi, ağrı ve iyileşme üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak yetişkin hayatının önemli bir kısmını oluşturan cinsel yaşantının ameliyat öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi ve ameliyat tekniğinin etkisi üzerine yapılan araştırmalar literatürde oldukça azdır.

Çalışmamızda hastalıklarının cinsel hayatlarını kesinlikle veya kısmen olumsuz etkilediğini düşünen olguların oranı %37.5 (n=15) olarak bulundu. Bu 15 hastanın %40'ı olumsuzluğun en büyük nedenini fıtık bölgesindeki şişliğe, %33.3'ü ağrıya, %20'si fiziksel görüntüdeki bozukluğa ve %6.7 si ise partnerin bu durumdan rahatsız olmasına bağlamışlardır. Tüm olguların içinde ameliyat sonrası cinsel hayatlarının kesinlikle veya kısmen olumlu etkileneceğini düşünenlerin oranı %40 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara baktığımızda kasık fıtığı hastalığı değişik oranlarda hastaların cinsel hayatlarına fonksiyonel veya zihinsel olarak olumsuz yönde etki etmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı ameliyattan sonra cinsel hayatlarının olumlu yönde etkileneceğini düşünmektedirler.

Ameliyat öncesi kasık fıtığı nedeniyle oluşan ağrı, şişlik, inkarserasyon korkusu ve görüntü bozukluğuna bağlı psikojenik cinsel isteksizlik yetişkin cinsel aktivitesini kısıtlayan etkenler olarak sayılabilir. Ameliyat olma kararını vermede en önemli neden olarak hastaların yaklaşık yarısı ağrıyı bildirmiştir. Cinsel hayatın olumsuz etkilenmesi ise en az önemli neden olarak ifade edilmiştir ki bu sonuç cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla doldurulan IIEF-15 formunun sonuçları ile koreledir. Hastalarımızın hiçbirinde preoperatif cinsel disfonksiyon saptanmamıştır. Ameliyat sonrası 6. ay değerleri preoperatif değerler ile hemen hemen aynıdır.

Kasık fıtığı onarımı sonrasında yaklaşık olarak hastaların %10'unda günlük hayatlarını etkileyen ağrılar oluşur (5, 6). Ağrı, fıtık onarımları sonrasında gelişen cinsel fonksiyonlarda ki bozulmaların nedenlerinden biridir. İnguinal ve genital bölge ağrılarına bağlı cinsel fonksiyon bozuklukları özellikle üç önemli sinirin (ilioinguinal, iliohipogastrik ve genitofemoral sinirin genital dalı) ve duktus deferensin ameliyat sırasında yaralanması veya gerilimsiz fıtık onarımları için kullanılan yamaların direkt basısı ve yol açtığı inflamasyon ile açıklanabilir. Bu yapıların yaralanması veya inflamasyon nöralji ve ejakülasyon sırasında ağrılara neden olur (5-7).

Aasvang ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada inguinal herni operasyonlarından sonra kronik ağrının sık olduğu ve bunun insanlarda cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığını bildirmiştir. Ayrıca cinsel aktivite sırasındaki ağrı ve ağrı ilişkili cinsel fonksiyon bozuklukları, nüks fıtıkların onarımı sonrasında primer fıtık onarımlarına göre daha fazla gelişmektedir. Neumayer ve ark. (8) nüks fıtık onarımlarında laparoskopik ameliyat sonrasında açık ameliyata göre ağrının daha az olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Schrenk ve ark. (9) laparoskopik ve açık yöntem arasında ameliyat sonrası ağrı açısından fark olmadığını bulmuşlardır. Ancak çalışmaların sınırlı olması nedeniyle ağrı ilişkili cinsel fonksiyon bozukluklarının nüks ve primer fıtık olgularında cerrahi tekniğin etkisinin (laparoskopik veya açık yöntem) anlaşılması için daha çok randomize çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle ağrı ilişkili cinsel fonksiyon bozukluklarının patojenik mekanizmalarının ayrıntılı prospektif çalışmalarla araştırılması, proflaktik ve terapötik girişimlerin belirlenmesi açısından çok önemlidir.

Zieren ve arkadaşlarının (10) yaptıkları bir çalışmada yama ile yapılan onarımlarda testiküler ve cinsel fonksiyonların etkilenmediği, yaptıkları başka bir çalışmada ise yama öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonlar karşılaştırıldığında, ameliyat öncesi cinsel fonksiyon bozukluğu olan hastaların ameliyat sonrasında normal cinsel yaşantılarına kavuştuğu gösterilmiştir (2). Yazarlar çalışmalarında kasık fıtığı olgularının %23'ünde preoperatif cinsel disfonksiyon varlığı bildirmiş ve bu hastalarda ameliyat sonrası büyük oranda düzelme göstermişlerdir (2). Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi preoperatif cinsel disfonksiyonu olmayan hastalarda postoperatif daha mükemmel sonuçlar elde edememişlerdir. El-Awady ve ark (11) yaptıkları çalışmada Lichtenstein gerilimsiz ameliyat tekniği uygulanan olguların %82'sinde cinsel fonksiyonlarında düzelme tespit etmişlerdir. Ertan ve arkadaşlarının 34 büyük skrotal hernisi olan hastada yaptıkları çalışmada ise skrotal herni onarımının, hastaların cinsel yaşamlarını olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda Nyhus sınıflamasına göre olguların %52.5'i tip II, %30'u tip IIIA, %15'i tip IIIB ve %2.5'i tip I olarak değerlendirildi. Ancak hastalarda genel olarak ameliyat sonrası seksüel fonksiyonlar açısından olumlu veya olumsuz bir etkilenme tespit edilmedi.

Fıtık onarımları için kullanılan tekniklerin seçimi son derece önemlidir. Yapılan çalışmalarda son yılların popüler yöntemi olan yama (genellikle kullanılan polipropilen mesh) ile gerilimsiz fıtık onarımlarının etkileri daha çok araştırılmaktadır. Çünkü yamanın erken dönemde spermatik kord

elemanlarına özellikle vas deferense direkt olarak etki etmesi ve uzun dönemde de fibrozis ile iyileşmesi sonucu kontraksiyona neden olabildiği bilinmektedir (2, 10, 13). Yapılan klinik ve hayvan çalışmalarında yama ile yapılan onarımlarda spermatogenezisde, testiküler perfüzyon ve fonksiyonlarda etkilenme gösterilmesine rağmen bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (14-16). Deneysel bir çalışmada kremaster kaslarının korunduğu fıtık onarımlarında, yamanın yaptığı inflamasyondan spermatik kord elemanlarının korunduğu gösterilmiştir (17). Ancak Shin ve arkadaşları (13), polipropilen yama ile tedavi edilen ve vazal obstrüksiyona ikincil olarak azospermi gelişen 14 hasta bildirmişlerdir. Erişkinlerde infertilite riski nedeniyle hastaların iyi değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi önerilmektedir. Çünkü fibrotik reaksiyon nedeniyle gelişen vazal obstrüksiyonun tedavi edilerek fertilitenin tekrar sağlanması son derecede zordur (13). Fıtık onarımı sonrası gelişen ağrılı ejakülasyonun tedavisinde vas deferensin kontraktilitesi üzerine etkili reseptör blokörleri ve nöropatik ağrı için etkili ajanlar kullanılabilir. Bu tedaviye yanıtsız olgularda cerrahi eksplorasyon, vas deferensin dekompresyonu ve skar dokusundaki nöromanın rezeksiyonu önerilmektedir (6, 7).

Literatürde kasık fıtığı ameliyatı öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonları değerlendiren kısıtlı çalışma olmasına rağmen farklı onarım çeşitlerinin cinsel fonksiyonlara etkisini karşılaştıran çalışma yoktur. Biz çalışmamızda Lichtenstein ve TEPP onarım tekniği uyguladığımız iki farklı grubun karşılaştırmasını yaptığımızda IIEF-15 formuna göre sonuçlar açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Preoperatif IIEF-15 formuna göre neredeyse eşit olarak çıkan sonuç iki grup arasındaki homojenizasyonu teyit etmekteydi. Kısa dönem ve uzun dönem sonuçlarına baktığımızda 6. ayın sonunda sonuçlar neredeyse eşit olarak çıkmıştı. Bu sonuçlar ile seksüel fonksiyonlar açısından Lichtenstein ve laparoskopik onarımların birbirlerine üstünlüğünün olmadığını söyleyebiliriz. Ayrıca 6 ay boyunca yapılan hasta takiplerinde her iki gruptada nüks, seroma, enfeksiyon, ağrı ve ağrılı ejekülasyon tespit edilmedi.

Awady ve ark (11) tarafından yapılan çalışmada inguinal herni operasyonu sonrası hayat kalitesini değerledirmek amaçlı SF-36 formu baz alınmış ve operasyon sonrası üçüncü ayda parametrelerin tamamına yakınında iyileşme görülmüştür. Çalışmamızda bizde benzer sonuçlar elde ettik. Hatta postoperatif birinci aydan itibaren değerlendirdiğimiz için anlamlı farkları birinci aydan itibaren gördük. Anlamlı fark sadece emosyonel rol açısından görülmemiştir. Farklı ameliyat tekniklerinin yaşam kalitesine etkisini incelediğimizde bu iki tekniğin birbirlerine üstünlükleri kaydedilmemiştir.

Sonuç

Çalışmamızda; kasık fıtığı olan olgularda temel ameliyat olma isteğinin cinsel fonksiyonlarla ilişkili olmayıp, esas ağırlıklı nedenin ağrı olduğu görüldü. Kasık fıtıklarının ameliyat yönteminden bağımsız olarak tamir edilmesinin, cinsel istek üzerine olumlu etkisinin olduğu saptandı. Cinsel fonksiyonlar açısından ise ameliyat tekniklerinin (laparoskopik veya açık yöntem) olumlu yada olumsuz etkisinin olmadığı gösterildi. Ancak bu konuda kesin bir kanıya varmak için daha fazla prospektif ve randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lee John Skandalakis, Thomas R.Gadacz, Arlie R. Mansberger, William E, Mitchell, Gene L.Colborn, John E.Skandalakis . Çeviri: Dr. Ünal Değerli: Modern Herni Tamiri 2002;1:3-250.
2. Zieren J, Menenakos C, Paul M, Müler JM. Sexual function before and after mesh repair of inguinal hernia. Int J Urol. 2005;12(1): 35-38.
3. Rosen CR, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997;49:822-30.

4. Ware JE, Sherbourne CD. "The MOS 36-item Shor Form Healty Survey", I.Conceptual Framework and item Selection, Med Care, 1992.
5. Aasvang EK, Mohl B, Nielsen MB, Kehlet H. Pain related sexual dysfunction after inguinal herniorrhaphy. Pain. 2006 Jun; 122(3): 258-263.
6. Aasvang EK, Mohl B, Kehlet H. Ejaculatory pain: A spesific postherniotomy pain syndrome?. Anesthesiology. 2007; 107(2): 298-304.
7. Butler JD, Hershman MJ, Leach A. Painful ejaculation after inguinal hernia repair.; J R Soc Med. 1998;91(8): 432-433.
8. Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonasson O, Fitzgibbons Jr R, Dunlop D, Gibbs J. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. N Engl J Med. 2004;350: 1819-1827.
9. Schrenk P, Woisetschlager R, Rieger R, Wayand W. Prospective randomized trial comparing postoperative pain and return to physical activity after transabdominal preperitoneal, total preperitoneal or Shouldice technique for inguinal herni repair. Br J Surg. 1996;83: 1563-1566.
10. Zieren J, Beyersdorff D, Beier KM, Müler JM. Sexual function and testicular perfusion after inguinal hernia repair with mesh. Am J Surg. 2001;181:204-206.
11. S. E. El-Awady, A. A.-M. Elkholy. Beneficial effect of inguinal hernioplasty on testicular perfusion and sexual function. Hernia. 2009;13:251–258.
12. Ertan T, Keksek M, Kılıc M, Dizen H, Koc M, Tez M. Recovery of sexual function after scrotal hernia repair. Am J Surg. 2007;194:299-303
13. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barmé GA, Fuchs EF, Nagler HM, McCallum SW, Niederberger CS, Schoor RA, Brugh VM 3rd, Honig SC. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg. 2005;241(4): 553-558.
14. Koksal N, Altinli E, Sumer A, Celik A, Onur E, Demir K, Sumer H, Kus D. Impact of herniorraphy technique on testicular perfusion: results of a prospective study. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2010;20(3):186-9.
15. Aydede H, Erhan Y, Sakarya A, Kara E, İlkgül Ö, Can M. Effect of mesh and its localitisation on testicular flow and spermatogenesis in patients with groin hernia. Acta Chir Belg. 2003;103:607-610.
16. Uzzo RG, Lemack GE, Morissey KP, Goldstein M. The effects of mesh bioprothesis on the spermatic cord structures: a preliminary report in a canine model. J Urol. 1999;161: 1344-139.
17. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Öttinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit. Hernia. 2006; 10:7-12.

Presentation ID / Sunum No= 158

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1575-2630

Talon Distalfix ve Klasik Proksimal Femoral Çivilerinin Biyomekanik Olarak Karşılaştırılması

Asst. Prof. Dr. Özgür Verim[1]
[1] *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye*

Özet

Proksimal femurdaki intertrokanterik kırıkların stabilizasyonu için en iyi proksimal femoral çivilerinin hangisi olduğu biyomeknaik olarak kesinlik kazanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, intertrokanterik kırıklarda kullanılan iki farklı proksimal femur çivisinin biyomekanik farklılıklarının incelenmesidir. Sanal ortamda gerçekleştirilen analizler için üç boyutlu model oluşturma işlemi, bilgisayarlı tomografiden elde edilen radyografik görüntü verilerinin yardımıyla sağlanmıştır. Femoral çivilerin parçaları bir tersine mühendislik yazılımı olan Geomagic Design X programı ile modellenmiş ve femur kemiği ile birleştirilmiştir. Sınır şartları olarak yürüme sırasında tek bacak duruş fazı ve femur üzerindeki en aktif kaslar dikkate alınmıştır. Biyomekanik karşılaştırma, sonlu elemanlar yazılımı olan Ansys programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Sonlu elemanlar analizi sonuçlarına göre, iki farklı proksimal femoral çivi üzerindeki eşdeğer von Mises gerilme farklılıkları açıkça gösterilmiştir. Analiz sonuçlarına göre Talon DistalFix ve Klasik proksimal femoral çiviler arasında kayda değer farklılıklar bulunmamıştır. Analiz sonuçları birbirine yakın çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyomekanik Karşılaştırma, Proksimal Femoral Çivi, Sonlu Elemanlar Analizi

Biomechanical Comparison of Talon Distalfix and Classic Proximal Femoral Nails

Abstract

The best biomechanical placement of new proximal femoral nails for the stabilisation of intertrochanteric fractures on the proximal femur is not clearly specified. The aim of this study is to examine the biomechanical differences of two different proximal femoral nails used on intertrochanteric fractures. The three-dimensional model creation process for the analyzes carried out in the virtual environment was provided with the help of radiographic image data obtained from computed tomography. Parts of the femoral nails were modeled with the Geomagic Design X program, a reverse engineering software, and combined with the femoral bone. The one-leg stance

phase and the most active muscles on the femur during walking were considered as boundary conditions. Biomechanical comparison was carried out with the help of Ansys program, which is a finite element software. According to the finite element analysis results, the equivalent von Mises stress differences on two different proximal femoral nails are clearly shown. According to the analysis results, no significant differences were found between Talon DistalFix and Classical proximal femoral nails. Analysis results were close to each other.

Keywords: Biomechanical Comparison, Proximal Femoral Nail, Finite Element Analysis

Giriş

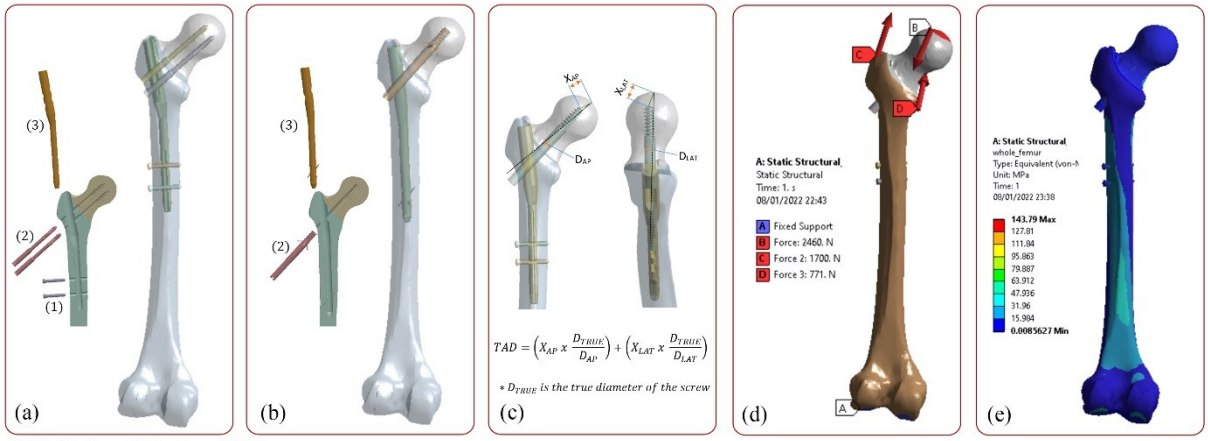
Sonlu elemanlar metodu (SEM), bu alanda kullanımı ilk kez 1972 yılında Brekelmans ve Rybicki (1) tarafından tanımlanan ve gelişen bilgisayar teknolojisine paralel olarak hızla geliştirilen sayısal bir işlemsel modeldir. SEM yöntemi kullanılarak, canlı vücudundaki yumuşak ve sert dokular, dışardan vücuda eklenen malzemeler etik kurul raporu almadan birden çok kez test edilebilir (2).

İntertrokanterik kırıkların (İTK) tedavileri çeşitlilik göstermektedir. Temel amacı kırık segmentlerinin rijiditesini ve stabilitesini sağlamak olan fiksasyon işlemi için proksimal femur çivileri (PFÇ), plaklar, vidalar ve DHS sistemleri kullanılmaktadır (3). PFÇ, açısal ve rotasyonel stabiliteyi desteklerken, etkilenen uzuv üzerinde ağırlık taşımaya ve erken mobilizasyona izin vermektedir (4). Tek ve çift lag vidalar, entegre ve/veya kilitlenebilir lag vidalar ve helisel implant (5) dahil olmak üzere birkaç PFÇ tasarımı vardır ve literatür incelememizde bazı klinik karşılaştırmalı çalışmalar bildirilmiştir (6–8). Çalışmamızda kullandığımız fiksasyonun temel amacı, çalışmada kırık segmentlerinin rijiditesini ve stabilitesini sağlamaktır ve bu sabitleme işlemi için iki farklı PFÇ modeli biyomekanik olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada iki vidalı klasik PFÇ (İVK-PFÇ) ile tek vidalı Talon DistalFix PFÇ (TVT-PFÇ) sistemleri karşılaştırılmaktadır.

Stabil olmayan İTK'nın birincil cerrahi tedavisi intramedüller fiksasyondur. İVK-PFÇ ve TVT-PFÇ yeni tasarlanmış implantlardır ve özellikleri farklıdır. İVK-PFÇ, anti-rotasyonu kontrol eden iki femoral gecikme vidasına sahiptir. Femur başından kompresyon ve rotasyonel yüklemeyi desteklemek için entegre bir mekanizmada iki cephalocervical vidaya sahiptir. TVT-PFÇ, kortekse geçen ve tam yerleştirmede uçtan uca bir inçten fazla uzanan ve dönüşü kontrol edebilen bir fiksasyon sistemidir.

Gereç ve Yöntem

Kemik modeli için yetişkin bir erkek femurdan alınan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanıldı. Hastaya ait veriler hasar görmemiş kemikten ve hastane arşivindeki verilerden elde edildi. Radyografik görüntüler, 512x512 piksel çözünürlüğe sahip 120 kV ve 65mAs alım değerlerine sahip Siemens Sensation 40 CT (Siemens AG, Münih, Almanya) tarayıcı kullanılarak elde edildi. Toplam 665 DICOM radyografik görüntüye sahip verilerin kesit kalınlığı 1 mm, piksel boyutu 0.6 mm olarak belirlendi. Görüntüler tıbbi bir görüntü işleme yazılımı olan Mimics (Materialise, Leuven, Belçika) üzerinde işlendi ve daha sonra Geomagic Design X (3DSystems) yazılımında NURBS yüzey formuna dönüştürüldü. Proksimal femur kırık hattı AO Foundation sınıflamasına göre 31-A1 olarak belirlendi. İTK hattını sabitlemek için iki farklı PFÇ implantı kullanıldı (Şekil 1-a, b). PFÇ implantlarının üç boyutlu modellemesi, 3 boyutlu tarayıcılar ve dijital kumpaslar yardımıyla gerçekleştirilmiştir.



* (1) Locking Screw, (2) Lag Screw, (3) Nail

Şekil 1. İTK alanında kullanılan İVK-PFÇ ve TVT-PFÇ

İmplantlar üzerinde bulunan ilkel model şekillerin boyutları kumpas ile, düzgün formu olmayan yüzeylerin boyutları ise 3 boyutlu tarayıcı ile yapılmıştır. Tip-Apex Distance (TAD) değeri, PFÇ ve benzeri implantlarla sabitlenen proksimal femur kırıklarının stabilizasyonunda önemli bir etkiye sahiptir (9). TAD değerinin 20 mm'den küçük veya 30 mm'den büyük olduğu durumlarda kırık hattının olumsuz etkileneceği bilinmektedir (10). Bu çalışmada, bu nedenle, üç PFÇ implant formunun tümü için TAD değeri 25 mm olarak alınmıştır (Şekil 1c).

PFÇ implantları ve femur başı modeli, belirtilen sınır koşulları altında sonlu elemanlar yöntemiyle analiz edildi (11,12). Amaç PFÇ implantlarının karşılaştırılması olduğundan, femur ve PFÇ sistemlerinin tüm bileşenleri homojen, izotropik ve lineer elastik bir malzeme olarak tanımlanmıştır. PFÇ implantlarının tüm bileşenleri titanyum alaşımı (Ti6Al4V) malzemeden yapılmıştır. İmplant bileşenleri için tanımlanan malzemenin akma dayanımının 885 MPa olduğu bilinmektedir (13). PFÇ implantlarının ve femur kemiğinin tüm bileşenlerinin mekanik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (14–16).

Tablo 1. PFÇ implantı ve femur kemiği bölgelerinin mekanik özellikleri

Parçalar	Elastisite modülü (E, GPa)	Poisson Oranı (υ)
Kortikal bölge	16.8	0.3
Trabeküler bölge	0.86	0.3
Ti6Al4V	114	0.3

Femur kemiğinin kortikal ve trabeküler bölgelerinin yoğunluk ve elastisite modülü değerleri, kemiğin Hounsfield Unit (HU) değerlerinden elde edildi. HU, tıbbi görüntüleme alanında X-ray'in zayıflama derecesi ile orantılı boyutsuz bir değerdir. Görünür yoğunluk (ρ) ve elastisite modülü (E), Mimics programından elde edilen ortalama HU değerleri yardımıyla aşağıda belirtilen denklem (1) ve (2)'de belirtilen yerlere yazılarak bulunmuştur (17).

$$\rho = \left(1.141 * 10^{-3} * HU\right) + \left(1.181 * 10^{-1}\right) g/cm^3 \quad (1)$$

$$E(MPa) = \begin{cases} 2014 * \rho^{2.5}\ for\ \rho \le 1.2\, g/cm^3 \\ 1763 * \rho^{3.2}\ for \wedge \rho \ge 1.2\, g/cm^3 \end{cases} \quad (2)$$

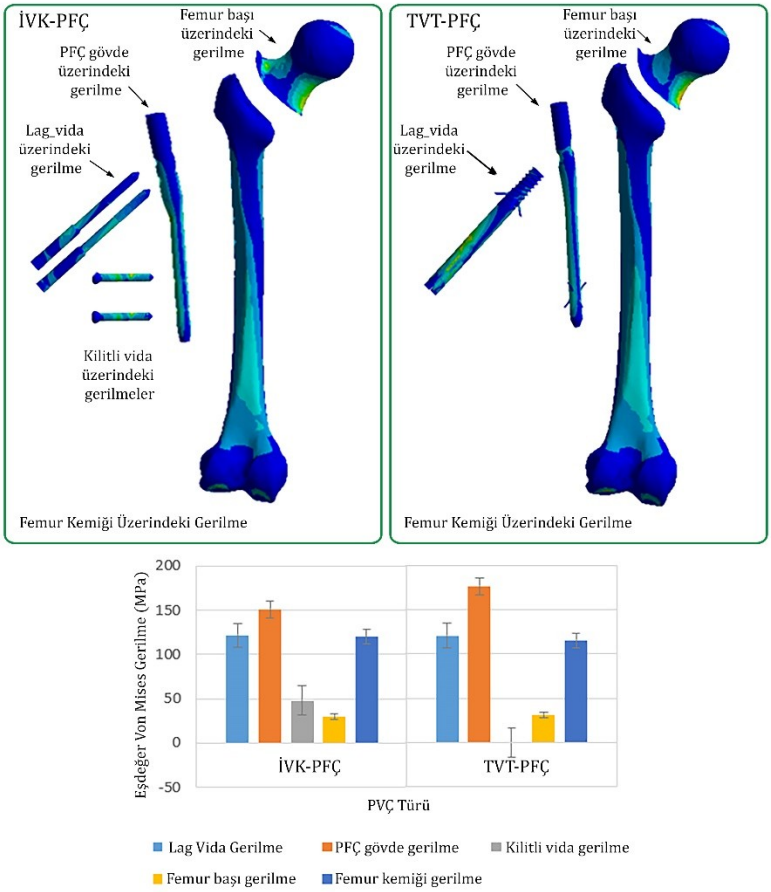
Femur kemiğinin tüm bileşenleri ve PFÇ implantı ANSYS Workbench 18.2 (ANSYS Inc) programına aktarıldı ve daha sonra boolean özelliği ile birbirleriyle etkileştirildi. Bileşenlerin ağ yapılarında dört düğümlü tetrahedral elemanlar kullanıldı. Tüm femur bileşenlerinin mesh boyutu 2

mm olarak belirlenmiştir. PFÇ'nin geometrik özelliklerinin korunması için implant bileşenleri 1 mm boyutunda mesh yapısı ile örülmüştür.

Analiz sırasında, femurun sert vücut hareketini önlemek için femur kemiği lateral ve medial kondillerden kısıtlanmıştır (Şekil 1-d). Çalışmada sanal ortamda sıklıkla yapılan biyomekanik analizler dikkate alınarak femur postürü yürüyüşün duruş aşaması olarak belirlenmiştir. Femur başına etki eden ana kuvvet (önde 23°, sagital düzlemde 6°) 2460 N olarak alındı. Abdüktör ve iliopsoas kas kuvvetlerinin etki değerleri sırasıyla 1700 N (Önden 24° ve sagital düzlemde 15°) ve 771 N (önden 41° ve sagital düzlemde 26°) olarak belirlenmiştir (11,12) (Şekil 1-d). Kırık kemik segmentleri, PFÇ implant bileşenleri ve kemik ile PFÇ implant bileşenleri arasındaki temas kesişimlerini tanımlamak için sürtünme teması kullanılmıştır. Sürtünme katsayısı, kırık yüzeyler arasında 0,46 (18), PFÇ implant bileşenleri arasında 0,23 (8) ve kemik ile PFÇ implant bileşenleri arasında 0,3 (19) olarak belirlenmiştir.

Sonuç ve Tartışma

Bu çalışmada İTK'da sıklıkla kullanılan iki farklı PFÇ sisteminin biyomekanik incelemesi ve karşılaştırılması yapılmıştır. Her bir bileşen üzerinde oluşan maksimum eşdeğer von Mises gerilme değerleri Şekil 2'de görsel ve grafiksel olarak gösterilmiştir. Her iki PFÇ sisteminde de en büyük gerilme değerinin PFÇ gövdesinde meydana geldiği gözlemlenmiştir. En küçük stres değeri femur başında meydana gelmiştir.



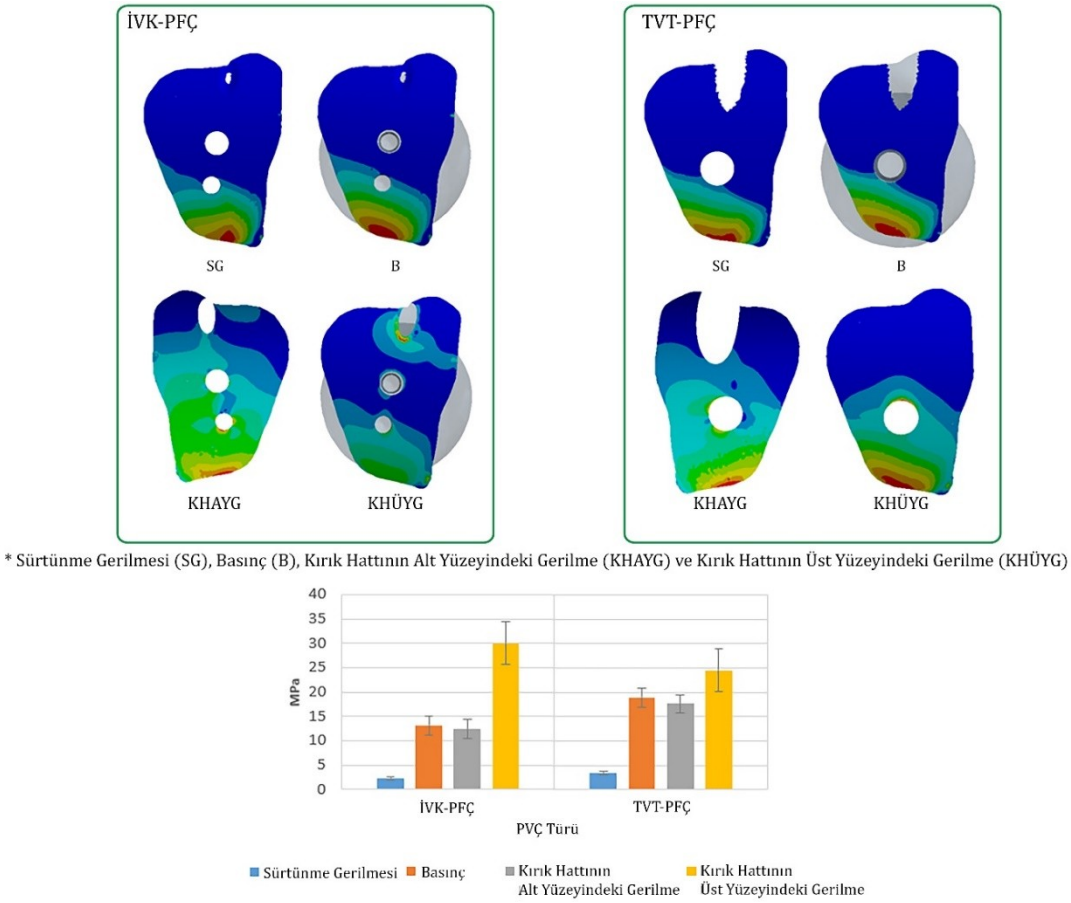
Şekil 2. PFÇ ve Femur parçaları üzerindeki eşdeğer Von Mises gerilme değerleri

İVK-PFÇ ve TVT-PFÇ sistemleri değerlendirildiğinde, her bir sistemin PFÇ gövdesi üzerindeki maksimum gerilme değerleri sırasıyla 150,99 MPa ve 176.4 MPa olarak bulunmuştur. PFÇ üzerindeki gerilme konsantrasyonları incelendiğinde, kesit boyutlarının geçiş bölgesindeki gerilmelerin yüksek

olduğu görülmüştür. Bu gerilme konsantrasyonlarının PFÇ gövdelerinin distal ve lag vida bölgelerine doğru ilerlediği gözlenmiştir.

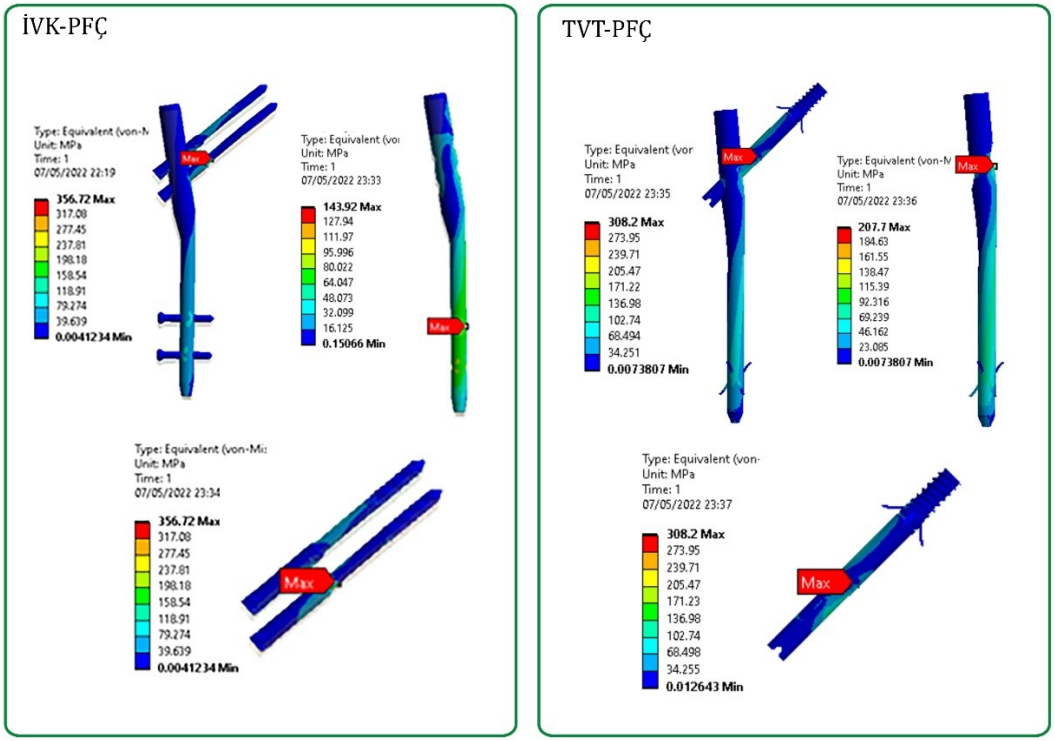
PFÇ sistemlerinde yüksek gerilim konsantrasyonuna sahip ikinci önemli bileşenin lag vidası olduğu bulunmuştur. Maksimum gerilme değerleri sırasıyla 121.47 MPa ve 120,7 MPa olarak bulunmuştur. Gerilme konsantrasyonlarının lag vidası ile PFÇ gövdesinin birleşme noktasından uçlara doğru ilerlediği gözlenmiştir. Yüksek gerilme değerlerine sahip üçüncü bileşen ise femur kemiği olarak gözlenmiştir. PFÇ sistemlerinde femur kemiği üzerindeki gerilme değerleri sırasıyla 119,72 MPa ve 115,55 MPa olarak gözlenmiştir. Femur kemiği üzerindeki gerilme konsantrasyonları, kırık hattından PFÇ gövdesine taşınmış ve femur kemiğinin distal bölgesinde yoğunlaşmıştır.

PFÇ sistemlerindeki diğer önemli maksimum gerilme değerleri kilitleme vidasında ve femur başında meydana gelmiştir. Bu değerler diğer bileşenlere göre daha düşük bulunmuştur. TVT-PFÇ üzerinde kilitleme vidası olmadığı için bu değer grafikte sıfır olarak gösterilir. İTK tedavisinde kullanılan PFÇ sistemleri yardımı ile kırık hattının stabilitesinin sağlanması çok önemlidir. Bu nedenle, kırılma hattındaki sürtünme teması üzerindeki basınç ve sürtünme gerilmesi ve eşdeğer von Mises gerilme değerleri elde edilmiş ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Şekil 3'teki grafikten, kırılma hattındaki gerilme değerleri 10–32 MPa arasında değişmektedir. Gerilme değerleri incelendiğinde femur kemiğinin PFÇ ve diğer bileşenlerinden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kırılma hattındaki sürtünme teması nedeniyle yüzeylerdeki kayma mesafesinin düşük olduğu ve bu bağlamdaki sürtünme gerilmesinin 2–4 MPa arasında olduğu görülmüştür.



Şekil 3. Kırık hattındaki gerilme değerleri

PFÇ sisteminin çekme değerlerini değerlendirmek için femur boynunun üstünden tutup yukarı doğru 0,5 mm bir yer değiştirme yapılmıştır. Test sonuçlarına göre distal kilitlemenin proksimal vida deliklerinde Group-DS eşdeğer von Mises gerilme değeri 149.83 MPa olarak bulunmuştur (Şekil 4). Group-HSS, proksimal vida kilitleme deliğinde farklı bir stres noktası gösterir.



Şekil 4. Çekme deneyinin sonuçlarına göre PFÇ sistemi üzerindeki gerilme dağılımları

İki grup üzerinde PFÇ sistemleri değerlendirildiğinde en yüksek stres değerleri lag vidalarında bulunmuştur. Lag vidalarında maksimum gerilme değerleri sırasıyla 356.72 MPa (İVK-PFÇ) ve 308.2 MPa (TVT-PFÇ) olarak elde edilmiştir. Stabil olmayan İTK'nın birincil cerrahi tedavisi intramedüller fiksasyondur. İVK-PFÇ ve TVT-PFÇ sistemleri İTK üzerine sıklıkla kullanılan fiksasyon yöntemleridir. FE analizi, cihazların kırık hattı üzerinde benzer biyomekanik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu, esas olarak talon lag vida ve iki vida arasındaki yapısal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. İki vida ve bir intramedüller çividen oluşan İVK-PFÇ, dış yükleri daha etkin bir şekilde paylaşabiliyor. Bu yapı, ana intramedüller çivi üzerinde daha düşük gerilme ile sonuçlanmıştır. İVK-PFÇ sisteminde iki vida arasındaki mesafe yaklaşık 14.15 mm ve vidaların uzunluğu 102.57 mm'dir. TVT-PFÇ sisteminde ise lag vidanın uzunluğu 107,5 mm ve çapı 11 mm'dir. Vida uzunluğuna göre İVK-PFÇ en geniş destek alanını sağlamaktadır. İVK-PFÇ daha geniş destek alanıyla rolünü daha etkin bir şekilde oynayabilmektedir. İVK-PFÇ ve TVT-PFÇ sistemleri arasında hem parçalar üzerindeki gerilmeler hem de kırık hattı üzerindeki gerilme farklılıkları Tablo 2, 3 'te verilmektedir.

Tablo 2. PFÇ implant parçalarının üzerindeki eşdeğer Von Mises gerilme

Parçalar	İVK-PFÇ	TVT-PFÇ
Kilitli vida	121.47	120.7
PFÇ gövde	150.99	176.4
Alt küçük vida	48.19	Not
Femur başı	30.04	31.52
Femur kemiği	119.72	115.55

Ayrıca İVK-PFÇ implantında üst vidanın (97.7 MPa) gerilme değeri alt vidanın gerilme değerinden (121.47 MPa) daha az olduğu görülmüştür. Wu et al. (6) ve Helwig ve ark. (7) benzer değerleri A2FN ve Targon PF implantları için ortaya çıkarmışlardır. Bu sonuçlar lag vidaların femur başını kesme riskini önleyebilir. Üst vidanın gevşemesi daha olası hale gelebilir ve alt vidanın gerilmesini daha da artırabilir, bu da medial lateral gevşemeye neden olabilmektedir.

Tablo 3. İTK üzerindeki gerilme değerleri (MPa)

	İVK-PFÇ	TVT-PFÇ
Sürtünme gerilmesi	2.29	3.45
Basınç	13.15	18.92
Alt yüzeydeki gerilme	12.39	17.63
Üst yüzeydeki gerilme	30.04	24.51

Kırık hattındaki sürtünme gerilimini ve basıncı karşılaştırdığında İVK-PFÇ en düşük gerilmeye sahiptir. TVT-PFÇ en yüksek sürtünme basıncına sahiptir. Bu basınç, ani yükselmelerle ilgili olabilir. Kırık hattındaki alt yüzey gerilimini karşılaştırdığımızda yine en düşük değer İVK-PFÇ implantı üzerinde oluşmuştur. Bu çalışmada bazı sınırlamalar bulunmaktadır. İlk olarak süngerimsi ve kortikal kemiklerin materyalleri sadeleştirilmiştir. Bu yazıda BT'nin yoğunluğu ve elastik modülü arasındaki ilişki literatür üzerinden alınmıştır (17). Sonuçlara bakıldığında bu çalışma sonlu elemanlar analizi ile deneysel bir analizdir, bu nedenle bu grup için klinik çalışmalar ve uzun süreli takip kaydedilmelidir.

İVK-PFÇ ve TVT-PFÇ implantları farklı karakteristik modellere sahiptir. İki farklı implant sistemi üzerinde oluşan gerilme değerleri arasındaki farkın çok olmadığı görülmektedir. Bu nedenle implantlar arasında kesin hükümler verilemez. Tüm PFÇ sistemlerinde, femur proksimal baş bölgesinden distal kondil bölgesine doğru vücut kuvvet akışı takip edildiğinde, PFÇ gövdesindeki kesit değiştirme bölgesi, PFÇ'nin birleşme bölgesi gibi yerlerde gerilme değerlerinin arttığı görülmektedir. Bu kapsamda lag vidası ve PFÇ ile kilitleme vidasının birleşme bölgesi önemlidir (Şekil 4). Bu bölgelerin geometrik formları ve konumları optimize edilerek daha kararlı yapılar oluşturulabilir. İleride yapılacak çalışmalarda PFÇ sistemlerinin klinik ve biyomekanik testleri yapılarak bu çalışma desteklenebilir.

Kaynaklar

1. Brekelmans WAM, Poort HW, Slooff TJJH. A new method to analyse the mechanical behaviour of skeletal parts. *Acta Orthop*. 1972;43(5). doi:10.3109/17453677208998949

2. Hamidi S, Khosravifard A, Hematiyan MR, Dehghani J. A comparative mechanical study of two types of femur bone implant using the finite element method. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2021;37(6):1-18. doi:10.1002/cnm.3459

3. Konya MN, Korkusuz F, Maralcan G, Demir T, Aslan A. The use of a proximal femoral nail as a hip prosthesis: A biomechanical analysis of a newly designed implant. *Proc Inst Mech Eng H*. 2018;232(2):200-206. doi:10.1177/0954411917751561

4. Konya MN, Verim Ö. Numerical optimization of the position in femoral head of proximal locking screws of proximal femoral nail system; Biomechanical study. *Balkan Med J*. 2017;34(5):425-431. doi:10.4274/balkanmedj.2016.0732

5. Konya MN, Alan T. Femur kırıklarında yeni bir tespit yöntemi : Modüler intramedüller çivi-protez kombinasyonu (MNP) A new fixation method in femur fractures : Modulary intramedullar nail-prosthesis combination (MNP). *TOTBİD*. 2021;20:121-126.

6. Wu X, Yang M, Wu L, Niu W. A Biomechanical Comparison of Two Intramedullary Implants for Subtrochanteric Fracture in Two Healing Stages: A Finite Element Analysis. *Appl Bionics Biomech*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/475261

7. Helwig P, Faust G, Hindenlang U, et al. Finite element analysis of four different implants inserted in different positions to stabilize an idealized trochanteric femoral fracture. *Injury*. 2009;40(3):288-295. doi:10.1016/j.injury.2008.08.016

8. Zeng W, Liu Y, Hou X. Biomechanical evaluation of internal fixation implants for femoral neck fractures: A comparative finite element analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020;196. doi:10.1016/j.cmpb.2020.105714

9. Khanna V, Tiwari M. Significance of Tip Apex Distance in Intertrochanteric Fracture femur managed with Proximal femoral nailing. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2021;107(6). doi:10.1016/j.otsr.2021.103009

10. Nikoloski AN, Osbrough AL, Yates PJ. Should the tip-apex distance (TAD) rule be modified for the proximal femoral nail antirotation (PFNA)? A retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2013;8(1). doi:10.1186/1749-799X-8-35

11. Oken OF, Soydan Z, Yildirim AO, Gulcek M, Ozlu K, Ucaner A. Performance of modified anatomic plates is comparable to proximal femoral nail, dynamic hip screw and anatomic plates: Finite element and biomechanical testing. *Injury*. 2011;42(10):1077-1083. doi:10.1016/j.injury.2011.03.014

12. Seral B, García JM, Cegoñino J, Doblaré M, Seral F. Finite element study of intramedullary osteosynthesis in the treatment of trochanteric fractures of the hip: Gamma and PFN. *Injury*. 2004;35(2):130-135. doi:10.1016/S0020-1383(03)00076-7

13. Wojtaszek M, Śleboda T, Czulak A, Weber G, Hufenbach WA. Quasi-Static and Dynamic Tensile Properties of Ti-6Al-4V Alloy. *Archives of Metallurgy and Materials*. 2013;58(4):1261-1265. http://journals.pan.pl/Content/88037/PDF/10172 Volume 58 Issue 4-38 paper.pdf.pdf

14. Yosibash Z, Trabelsi N, Milgrom C. Reliable simulations of the human proximal femur by high-order finite element analysis validated by experimental observations. *J Biomech*. 2007;40(16). doi:10.1016/j.jbiomech.2007.06.017

15. Eberle S, Göttlinger M, Augat P. An investigation to determine if a single validated density-elasticity relationship can be used for subject specific finite element analyses of human long bones. *Med Eng Phys*. 2013;35(7). doi:10.1016/j.medengphy.2012.08.022

16. Mei J, Liu S, Jia G, Cui X, Jiang C, Ou Y. Finite element analysis of the effect of cannulated screw placement and drilling frequency on femoral neck fracture fixation. *Injury*. 2014;45(12):2045-2050. doi:10.1016/j.injury.2014.07.014

17. Samsami S, Augat P, Rouhi G. Stability of femoral neck fracture fixation: A finite element analysis. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019;233(9). doi:10.1177/0954411919856138

18. Li J, Zhao Z, Yin P, Zhang L, Tang P. Comparison of three different internal fixation implants in treatment of femoral neck fracture - A finite element analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1). doi:10.1186/s13018-019-1097-x

19. Chen WP, Tai CL, Shih CH, Hsieh PH, Leou MC, Lee MS. Selection of fixation devices in proximal femur rotational osteotomy: Clinical complications and finite element analysis. *Clinical Biomechanics*. 2004;19(3). doi:10.1016/j.clinbiomech.2003.12.003

Presentation ID / Sunum No= 162

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0701-8399

Lokal Anesteziyle Küratif Meme Kanseri Cerrahisi: Olgu Sunumu

Op. Dr. Yasin Dalda[1], Uzm. Dr. Deniz Yavuz Başkıran[2], Doç. Dr. Fatih Gönültaş[1]
[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
[2]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Özet

Meme kanseri özellikle kadınları etkileyen ve sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Tedavisinde tümörün cerrahi olarak çıkarılması en önemli basamağı oluşturmaktadır. İleri yaş ve ek hastalıkları olan hastalarda ameliyat esnasında kullanılan genel anestezinin önemli riskleri vardır. Ayrıca bu komorbiditelerden ötürü hastaların kemoterapi almaları da güçleşmektedir. Bu nedenle hastalarda yapılacak olan cerrahinin tedavide önemli bir yeri bulunmaktadır. Lokal anestezi yöntemiyle cerrahi, erken evre meme kanseri hastalarında genel anesteziye alternatif olarak daha az riske sahip olması nedeniyle kullanılabilir bir seçenektir. Genel anestezi kullanmadan opere edilen hastalarda onkolojik açıdan dezavantaj olduğu gösterilmemiştir. Bu da genel anestezi yerine lokal ve rejyonel anestezi tekniklerinin kullanılabilir olduğu göstermektedir. Bu yazımızda sadece lokal anestezi kullanarak küratif bir şekilde kanser cerrahisi yaptığımız komorbiditesi yüksek ve ileri yaşa sahip hastamızı sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Lokal Anestezi, Meme Koruyucu Cerrahi

Giriş

Meme kanseri deri kanserleri dışında kadınlarda en sık görülen malign hastalıktır ve kansere bağlı ölümlerin kadınlarda en yaygın ikinci nedenidir [1–3]. Meme kanserinin cerrahi tedavisi 20. yüzyılın başlarında agresif şekilde radikal mastektomi olarak uygulanırken günümüzde meme koruyucu cerrahi şeklinde daha konservatif ve minimal invaziv cerrahilere evrilmiştir. Radyoterapininde eklenmesiyle meme koruyucu cerrahi mastektomiyle benzer sağkalım oranlarına ulaşmış ve özellikle erken evre meme kanserinde mastektominin yerini almıştır [4–6].

Çoğunlukla genel anestezi altında yapılan meme koruyucu cerrahide özellikle yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalar için anestezi açısından mortalite ve morbiditeyi arttırabilecek önemli riskler bulunmaktadır. Bu çalışmamızda anestezi açısından yüksek riskli kabul edilen ve bu nedenle sadece lokal anestezi kullanarak küratif cerrahi yaptığımız bir meme kanseri hastamızı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

64 yaşında kadın hasta sağ memede eline kitle gelmesi nedeniyle başvurdu. Daha önce mitral kapak replasmanı ve total tiroidektomi olan hastanın atriyal fibrilasyon, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Yapılan fizik muayenesinde sağ meme dış orta kadranda düzensiz yapıda kitle palpe edildi. Sol memede ve her iki aksillada patolojik lezyon palpe edilmedi. Hastaya çekilen mamografi ve meme ultrasonografisinde kitle, 14x9 mm boyutunda düzensiz sınırlı, kalın ekojenik kapsüllü lezyon (BIRADS 4) olarak yorumlandı. Kitleden yapılan tru-cut biyopsi sonucu invaziv meme karsinomu şeklinde sonuçlandı. Tüm vücut pozitron emisyon tomografisinde metastaz düşündüren bulgu saptanmayan hastaya cerrahi planlandı. Komorbiditelerinden dolayı hasta anestezi muayenesinde yüksek riskli (ASA 3) olarak kabul edildi. Bu nedenle hastanın cerrahisi lokal anestezik madde olan %2'lik prilokain kullanılarak yapıldı. Herhangi bir inhaler ya da intravenöz anestezik madde kullanılmadı. Subareolar bölgeye metilen mavisi enjeksiyonu ve 8 dakika masajdan sonra sentinel lenf nodu için insizyon yapılacak bölgeye prilokain enjekte edildi. Sentinel lenf nodu bulunarak frozena gönderildi. Kitle üzerine ve çevresine yapılan prilokain enjeksiyonunu takiben tümör makroskobik temiz sınır elde edilerek çıkarıldı ve frozena gönderildi. Patoloji tarafından frozen sonucunda en yakın cerrahi sınır 1,5 cm ve sentinel lenf nodunda metastaz izlenmediği bildirildi. Post-operatif 1. günde hasta komplikasyonsuz olarak taburcu edildi. Spesmenin patolojik incelemesinde en büyük çapı 1,5 cm olan İnvaziv Duktal Karsinom (grade III/ III, Modifiye Bloom Richardson) morfolojisinde tümör tespit edildi. İmmünohistokimyasal incelemesinde ER: %100 pozitif, PR: %60 pozitif, Cerb B2: negatif, Ki-67: %40-50 olarak bulundu. Post operatif dönemde adjuvan radyoterapi ve hormonoterapi alan hastanın 3 senelik takibinde herhangi bir nüks ya da metastaz saptanmadı.

Tartışma

Meme kanseri sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilen bu hastalıkta en önemli basamağı yapılan cerrahi oluşturmaktadır. İleri yaş ve ek hastalıklar nedeniyle genel anestezi alması riskli olan hastalarda bölgesel ya da lokal anestezi uygulanabilmektedir. Bu teknikler arasında çeşitli epidural anesteziler ve sinir blokları kullanılmaktadır.

Surya ve arkadaşları torasik epidural anestezi, supraklaviküler sinir bloğu ve supraklaviküler brakiyal pleksus bloğu kombinasyonuyla mastektomi ve aksiller diseksiyon yaptıkları beş hastalık bir vaka serisi sunmuşlardır [7]. Bu hastaların hepsinde diyabet, hipertansiyon ve iki tanesinde koroner arter hastalığı bulunmaktaydı.

Çolak ve Alıcı anestezi muayenesi sonucunda ASA IV olarak değerlendirilen ileri evre bir erkek meme kanseri hastasına sedasyon ve lokal anestezi altında modifiye radikal mastektomi yapmışlardır [8].

Chongshan ve arkadaşları lokal anestezi ve genel anesteziyle opere ettikleri meme kanseri hastalarında anestezi tipi ve hastalığın prognozu arasında bir ilişki olmadığını görmüşlerdir [9]. Ve maliyet bakımından lokal anestezi daha avantajlı bulunmuştur.

Hirokawa ve arkadaşları erken evre meme kanseri hastalarını genel ve lokal anestezi kullanarak opere etmiş ve onkolojik açıdan anestezi tipinde herhangi bir farklılık olmadığını göstermişlerdir [10]. Lokal anesteziyle opere ettikleri bir hastada sentinel lenf nodunun pozitif gelmesi üzerine genel anestezi altında ikinci bir seansta aksiller diseksiyon yapmış ve bunu lokal anestezinin dezavantajlarından biri olarak vurgulamışlardır. Bunun dışında lokal anesteziyi hastanede yatış süresinin kısa olması ve maliyetin ucuz olması yönünden avantajlı bulmuşlardır.

Geçmişten bugüne kadar olan süreçte meme kanseri cerrahisinde radikal yöntemlerin yerini minimal invaziv yöntemlerin aldığı bilinmektedir. Özellikle erken evre meme kanserinin tedavisinde meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi rutin prosedür haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu pozitif olsa bile aksiller diseksiyon yapılmadan adjuvan tedaviyle birlikte hastalığın kontrolünün iyi bir şekilde sağlandığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar vardır [11]. Genel anestezi

kullanmadan opere edilen hastalarda onkolojik açıdan dezavantaj olduğu gösterilmemiştir. Bu da genel anestezi yerine lokal ve rejyonel anestezi tekniklerin kullanılabilir olduğu göstermektedir.

Sonuç

Sonuç olarak ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda genel anestezinin getirebileceği risklerden kaçınmak için lokal anesteziyle küratif meme kanseri cerrahisi yapılabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kaynakça

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2017. Released April 15, 2020. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Published online 2021.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/CAAC.21590
3. Hendrick RE, Helvie MA, Monticciolo DL. Breast Cancer Mortality Rates Have Stopped Declining in U.S. Women Younger than 40 Years. *Radiology*. 2021;299(1):143-149. doi:10.1148/RADIOL.2021203476
4. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlertsen B, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol*. 2018;57(1):19-25. doi:10.1080/0284186X.2017.1403042
5. Gentilini OD, Cardoso MJ, Poortmans P. Less is more. Breast conservation might be even better than mastectomy in early breast cancer patients. *Breast*. 2017;35:32-33. doi:10.1016/J.BREAST.2017.06.004
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. doi:10.1056/NEJMOA022152
7. Surya R, Joseph Gunasingh JL, Sethuraman RM, Asokan A, Thilak M. "Combination of Thoracic Epidural Anesthesia, Supraclavicular Brachial Plexus Block and Supraclavicular Nerve Block as Surgical Anesthesia for Modified Radical Mastectomy-A Case Series." *A&A Pract*. 2022;16(6):e01591. doi:10.1213/XAA.0000000000001591
8. Colak E, Alici O. Modified Radical Mastectomy under Local Anesthesia in High-Risk Male Breast Cancer. *J breast Heal*. 2015;11(2):98-100. doi:10.5152/TJBH.2015.2209
9. Gu C, Wang L, He Y, et al. Effect of Local Versus General Anesthesia in Breast-Conserving Surgery on Cancer Recurrence and Cost. *Cancer Control*. 2022;29. doi:10.1177/10732748221083078
10. Hirokawa T, Kinoshita T, Nagao T, Hojo T. A clinical trial of curative surgery under local anesthesia for early breast cancer. *Breast J*. 2012;18(2):195-197. doi:10.1111/J.1524-4741.2011.01221.X
11. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized T. *Ann Surg*. 2016;264(3):413-419. doi:10.1097/SLA.0000000000001863

Presentation ID / Sunum No= 182

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5213-5324

Prostat Kanseri Tanısında 6,10,12 ve 16 Kor Prostat Biyopsi Şemalarının Etkinliği ve Alınması Gereken Optimal Kor Sayısının Araştırılması

Asst. Prof. Dr. Serkan Akıncı[1], Asst. Prof. Dr. Mert Altınel[1]
[1]İstanbul Gelişim Üniversitesi
**Corresponding author: Serkan Akıncı*

Özet

GİRİŞ Prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Prostat kanseri tanısı amacıyla yapılan prostat biyopsilerinde optimal kor sayısı ve korların yerleşimi hala tartışma konusudur. Burada amaç optimal kor sayısını kullanarak tanı konulan hasta oranını arttırmanın yanında, klinik önemsiz prostat kanseri oranında artmaya sebep olmamaktır. MATERYAL VE METOD Bu çalışmada transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 6,10,12 ve 16 kor biyopsi şemalarının prostat kanseri tanısındaki etkinliğini saptamak, alınacak optimal kor sayısı ve lokalizasyonlarını araştırmak amacıyla ocak 2003 – temmuz 2009 tarihleri arasında kanser şüphesi nedeniyle 16 kor biyopsi yapılan 1165 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen veriler; hastaların yaşı, serum PSA değerleri, PRM bulguları, TRUS bulguları, prostat volümleri, alınan kor sayıları ve ayrı ayrı kadranlardan alınan patoloji sonuçları bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Çalışmada, her hasta kendi kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve her bir bölge ayrı ayrı analiz edilmiştir. BULGULAR 16 kor biyopsi yapılan 1165 hastanın 266'sına(%22,8) Prostat adenokarsinomu, tanısı konulmuştur. 16 kor biyopsi ile tanı koyulan 266 hastadan, 6-kor biyopsi şemasıyla 212 (%79,7) hastada, 10-kor biyopsi şemasıyla 247 (%92,8) hastada, 12-kor biyopsi şemasıyla 237 (%89,1) hastada prostat kanseri yakalanmıştır. 6 kor (sekstant) şemanın prostat kanseri yakalama oranı diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). 10 ve 12 kor biyopsi şemalarının prostat kanseri yakalama oranları farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). 16 kor biyopsi şemasının prostat kanseri yakalama oranı diğer 3 şemadan anlamı olarak üstün olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). SONUÇ Bu çalışmada prostat kanseri tanısında 16 kor prostat biyopsi şeması 6,10 ve 12 kor biyopsi şemalarına göre daha üstün bulunmuştur. 16 kor biyopsi şeması ile klinik anlamlı PCa yakalama oranı artmaktadır. Kor sayısının artması prostatta örneklenen hacmi de arttırdığından, kanser saptama oranlarının yükselmesi doğaldır. Alınan kor sayısını arttırarak tanı koyulan bu hastaların tedavisi planlanırken, klinik önemsiz prostat kanseri kriterlerine de dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Prostat Biyopsisi

Giriş

Prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski %30–50 iken bu oran 80 yaşında %80'e ulaşmaktadır (2).

Prostat kanseri tanısı amacıyla yapılan prostat biyopsilerinde optimal kor sayısı ve korların yerleşimi hala tartışma konusudur. Burada amaç optimal kor sayısını kullanarak tanı konulan hasta oranını arttırmanın yanında, klinik önemsiz prostat kanseri oranında artmaya sebep olmamaktır. Bu çalışmada 16 kor biyopsi yapılarak prostat kanseri tanısı konulan hastalarda 6, 10, 12 ve 16 kor biyopsi içeren biyopsi şemalarının prostat kanserini yakalamadaki etkinliği araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 6,10,12 ve 16 kor biyopsi şemalarının prostat kanseri tanısındaki etkinliğini saptamak, alınacak optimal kor sayısı ve lokalizasyonlarını araştırmak amacıyla ocak 2003 – temmuz 2009 tarihleri arasında kanser şüphesi nedeniyle 16 kor biyopsi yapılan 1165 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Ocak 2003-Temmuz 2009 tarihleri arasında kliniğimizde 1559 hastaya TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılmıştır. Çalışmaya 16 kor biyopsi yapılan 1165 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamına lokal anestezi ve antibiyotik profilaksisi ile transrektal ultrasonografi eşiğinde prostat biyopsisi uygulanmıştır.

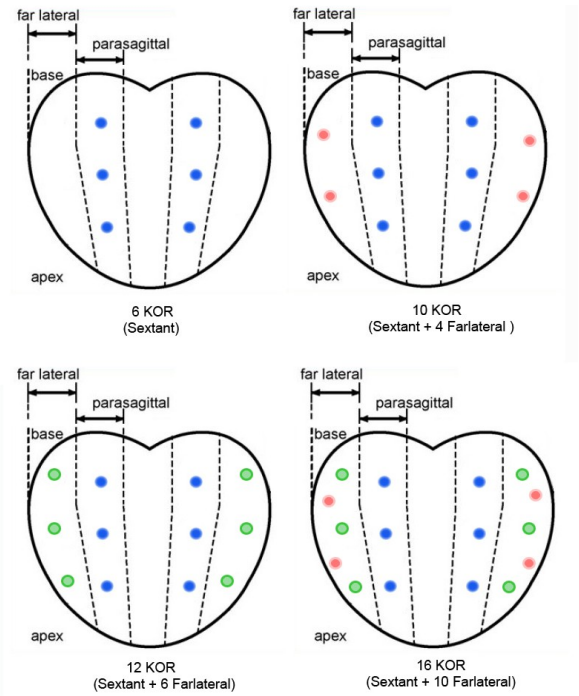
Tüm hastaların biyopsi öncesi demografik bilgileri, serum PSA düzeyleri ölçülüp, PRM muayeneleri yapılmış ve elde edilen bulgular kaydedilmiştir.

Yaşa uyarlanmış anormal serum PSA değeri ve/veya PRM' de prostat kanseri lehine bulgu saptanan olgulara TRUS eşliğinde prostat biyopsi yapılmıştır.

Biyopsi Tekniği

Biyopsiler sistematik olarak prostatın 16 bölgesinden alınmıştır. 16 kor biyopsi şemasına göre parasagital sekstant'a ek olarak 5'er adet farlateral periferal zon biyopsisi alınmıştır**.** Palpe edilen veya USG'de saptanan her nodulden de biyopsi alınmış, fakat bunlar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Elde edilen veriler; hastaların yaşı, serum PSA değerleri, PRM bulguları, TRUS bulguları, prostat volümleri, alınan kor sayıları ve ayrı ayrı kadranlardan alınan patoloji sonuçları bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Çalışmada, her hasta kendi kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve her bir bölge ayrı ayrı analiz edilmiştir. Bu çalışmada 16 kor biyopsi yapılarak prostat kanseri tanısı konulan hastalarda prostat kanserini yakalamadaki etkinliği araştırılmıştır. Hastalar PSA gruplarına, TRUS bulgularına, PRM bulgularına, Prostat volümlerine göre alt gruplara ayrılıp, alt gruplar arasında 6, 10, 12 ve 16 kor biyopsi içeren biyopsi şemalarının **(Şekil 1)** kanser yakalama oranları araştırılmıştır.



Şekil 1: 6, 10, 12 ve 16 kor biyopsi şeması

Hastalar total PSA seviyelerine göre 5 gruba ayrılmıştır: Grup 1:PSA 0-4 ng/ml, Grup 2: PSA 4-10 ng/ml, Grup 3: PSA 10-20ng/ml, Grup 4: PSA 20-30 ng/ml, Grup 5: PSA >30 ng/ml. 6,10,12 ve 16 kor prostat biyopsi şemalarının bu hasta gruplarında prostat kanseri yakalama oranları hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

Hastalar F/T PSA oranına göre 2 gruba ayrılmıştır. F/T PSA oranı < 0,15 ve > 0,15 olan hastalarda 6,10,12 ve 16 kor prostat biyopsi şemalarının prostat kanseri yakalama oranları hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

Hastalar PRM bulgularına göre 2 gruba ayrılmıştır. PRM'de kanser lehine bulgu saptanmayan ve PRM'de kanser lehine bulgu saptanan hastalar. 6,10,12 ve 16 kor prostat biyopsi şemalarının bu hasta gruplarında prostat kanseri yakalama oranları hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

Hastalar TRUS bulgularına göre 2 gruba ayrılmıştır. TRUS'da kanser lehine bulgu saptanmayan ve TRUS'da kanser lehine bulgu saptanan hastalarda 6,10,12 ve 16 kor prostat biyopsi şemalarının prostat kanseri yakalama oranları hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

Hastalar prostat volümlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Prostat volümü <30cc, 30-50cc, >50cc olan hastalarda 6,10,12 ve 16 kor prostat biyopsi şemalarının prostat kanseri yakalama oranları hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

Hastalar transizyonel zon volümünün total prostat volümüne oranına göre 2 gruba ayrılmıştır. TZ / Prostat volümü ≤0,474 ve >0,474 olan hastalar. 6,10,12 ve 16 kor prostat biyopsi şemalarının bu hasta gruplarında prostat kanseri yakalama oranları hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

İstatistik

Aktarılan bu verilerin istatistiksel analizi 'SPSS for Window's 11.0' kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde özetlenmiştir. İstatistiksel analiz için Chi-Square testi kullanılmış ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hastalardan elde edilen veriler istatistik programında Mc Nemar testi ile karşılaştırılmıştır. 0,05'ten küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

16 kor biyopsi yapılan 1165 hastanın 266'sına(%22,8) Prostat adenokarsinomu, 638'ine (%54,7) Adenomyomatöz Hiperplazi, 185'ine (%15,8) Kronik Prostatit, 18'ine (%1,5) ASAP, 38'ine (%3,2) Low Grade PIN, 7'sine (%0,6) High Grade PIN, 13'üne (%1,1) Granülamatöz prostatit tanısı konulmuştur.

16 kor biyopsi ile tanı koyulan 266 hastadan, 6-kor biyopsi şemasıyla 212 (%79,7) hastada, 10-kor biyopsi şemasıyla 247 (%92,8) hastada, 12-kor biyopsi şemasıyla 237 (%89,1) hastada prostat kanseri yakalanmıştır. 6 kor (sekstant) şemanın prostat kanseri yakalama oranı diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). 10 ve 12 kor biyopsi şemalarının prostat kanseri yakalama oranları farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). 16 kor biyopsi şemasının prostat kanseri yakalama oranı diğer 3 şemadan anlamı olarak üstün olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$).

PSA gruplarına göre bakıldığında 0-4 ng/ml grubunda 50 (%4,3) hastaya, 4-10 ng/ml grubunda 685(%58,8) hastaya, 10-20 ng/ml grubunda 281(%24,1) hastaya, 20-30 ng/ml grubunda 78(%6,7) hastaya ve >30 ng/ml grubunda 71(%6) hastaya 16 kor prostat biyopsisi yapılmış ve sırasıyla 7(%14), 122(%17,8), 72(%25,6), 31(%39,7) ve 34(%47,8) hastada PCa saptanmış. PSA artışıyla orantılı olarak artan pozitif biyopsi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

0-4 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 7(%14) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 5(%71,4), 7(%100), 6 (%85,7) şeklinde imiş. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,01$).

4-10 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 122(%17,8) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 73(%59,8), 112(%91,8), 103 (%84,4) şeklinde saptanmıştır. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$).

10-20 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 72(%25,6) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 49(%68), 65(%90,2), 65(%90,2) şeklinde saptanmıştır. Bu fark 6 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,01$), 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,01$).

20-30 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 31(%39,7) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 23(%74,2), 29(%93,5), 29(%93,5) şeklinde imiş. Bu fark 6 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmuşken ($p < 0,01$), 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,01$).

>30 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 34(%47,8) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 29(%85,2), 33(%97), 34(%100) şeklinde bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,01$).

PRM bulgusu pozitif olan hastalar alt gruplara ayrıldığında, nodül saptanan 203 hastanın 80'inde (%39,4), PRM'si sert olarak değerlendirilen 35 hastanın 18'inde (%51,4), fikse olarak değerlendirilen 26 hastanın 15'inde (%51,4) PCa saptanmıştır.

PRM muayenesinde kanser lehine bulgu saptanmayıp 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 153(%16,9) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12,16 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 88(57,5%), 137(89,5%), 131 (85,6 %), 153(100%) şeklinde imiş. Fark 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0,05$).

PRM muayenesinde kanser lehine bulgu (nodül,sertlik,fiksasyon) olup 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 113(%42,8) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre

sırası ile pozitif biyopsi oranı 91(80,5%), 109(96,4%), 106 (93,8 %) şeklinde bulunmuştur. Bu fark 6 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunurken (p < 0,05), 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

TRUS ile ilk değerlendirmede kanser lehine bulgu saptanmayan, 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 162(%18) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 95(%58,6), 145(%89,5), 136(%83,9) olarak bulunmuş. Bu tedrici artış 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmuştır (p < 0,05).

TRUS ile ilk değerlendirmede kanser lehine bulgu (heterojenitede artış, hipoekoik nodül, kapsülde asimetri veya invazyon) saptanan, 16 kor biyopsi ile PCa tanısı konulan 104(%39,2) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 84(%80,7), 101(%97,1), 101(%97,1) olarak bulunmuş. Bu artış 6 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmuşken (p < 0,05). 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark ise anlamlı bulunmamıştır (p > 0,05).

Prostat hacmi 30 cc den az olan 136(%11,6) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle 47 (%34,5) hastada PCa saptanmış. 30-50 cc olan 489(%41,9) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle 132 (%26,9) hastada PCa saptanmış. 50 cc den büyük prostatı olan 540(%11,6) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle 87(%16,1) hastada PCa saptanmıştır. Bu 3 grup arasındaki tedrici azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05).

Prostat hacmi 30 cc den az olan 136(%11,6) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle PCa tanısı konulan 47(%34,5) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 35(%74,4), 47(%100), 45(%95,7) olarak bulunmuş. 6 ve 16 kor arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuşken (p < 0,01). 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark ise istatistiki olarak anlamlı bulunmamış (p > 0,01).

Prostat hacmi 30-50cc olan 489(%41,9) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle PCa tanısı konulan 132(%49,6) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 86(%65,1), 122(%92,4), 115(%87,1) olarak bulunmuş. 6 ve 16,10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p < 0,01).

Prostat hacmi 50cc'den büyük olan 540(%46,3) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle PCa tanısı konulan 87(%32,7) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 58(%66,6), 77(%88,5), 77(%88,5) olarak bulunmuş. 6 ve 16,10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p < 0,01).

Transizyonel zon volümünün total prostat volümüne oranının cut off değeri 0,474 olarak bulunmuştur. Bu değerin sensitivite ve spesivite değeri ise sırası ile %41,7 ve %72,4 olarak saptanmış. Ve odds ratio'su 1,88 bulunmuştur. TZ/Volüm oranı ≤0,474 olan 359(%30,8) ve >0,474 olan 806(%69,2) hastaya 16 kor biyopsi uygulanmış ve sırası ile 111(%31) ve 155(%19,3) hastada PCa saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

TZ/Prostat volüm oranı ≤0,474 olan ve 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 111(%31) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 81(%73), 106(%95,5), 101(%91) şeklinde imiş. 6 ve 16 kor ile 12 ve 16 kor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p<0,05), 10 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamış (p>0,05).

TZ/Prostat volüm oranı >0,474 olan ve 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 155(%19,3) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 98(%63,2), 140(%90,3), 136(%87,7) şeklinde bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tartışma

Prostat kanseri tanısında PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile prostat kanseri insidansında bir artış olurken, Walsh'ın prostat anatomisi ve anatomik radikal prostatektomiyi tarif etmesi ile de prostat kanserinin erken evrede yakalanabilmesi için çalışmalar artmıştır. Prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli yöntem transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisidir.

Prostat kanseri tanısında lezyona yönelik biyopsi işlemi Hodge ve arkadaşlarının oldukça düşük komplikasyon oranı (%1) bildirdikleri sistematik sekstant prostat biyopsi uygulaması sonrası hızla tüm dünyada kabul görmüş ve üroloji pratiğinde rutin uygulamaya girmiştir (3).

Prostat kanserinin multifokal olma eğilimi nedeni ile hangi biyopsi şemasının kanser tanısında en yüksek başarıyı sağlayacağını öngörmek zordur. Eğilimin klasik sekstant prostat biyopsilerine göre daha yüksek tanı şansı sağlayan çoklu kadran prostat biyopsilerini tercih edilmesidir ama kaç kadran prostat biyopsisi optimaldir sorusu halen net cevaplanamamıştır.

Avrupa Üroloji Birliği 2008 Guideline'ında transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde laterale yönlendirilmiş, en az 10 kor olmak üzere genişletilmiş sistematik prostat biyopsi (PBx) şablonları altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu şemanın, standart sekstant protokollerine göre klinik anlamlı prostat kanseri (PCa) tanısını arttırdığı belirtilmiştir (4,5).

Daha fazla sayıda biyopsi alınması daha yüksek oranda prostat kanseri yakalanması mantığına dayanarak biyopsi sayısında artış yoluna gidilmiş ve bu konuda pek çok çalışma yayınlanmıştır. Biyopsi kor sayısının arttırılmasıyla birlikte klinik açıdan önemsiz kanserlerin tanısının da arttırılabileceği ve gereksiz tedaviler uygulanabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Ohori, klinik önemsiz tümörü ≤0.5 cc tümör volümü, prostata sınırlı, primer veya sekonder Gleason 4 veya 5 paterni içermeyen şeklinde tanımlamışlardır (6). Epstein ise klinik T2, tümör volümü 0.2-0.5 cc olan tümörlerde %13 oranında kapsül penetrasyonu tespit ettikleri için, önemsiz tümörü ≤0.2 cc tümör volümü, prostata sınırlı, Gleason skoru 7'den az olan tümör olarak tanımlamışlardır (7).

Daha fazla sayıda biyopsi alınması konusunda görüş birliği oluşmasına rağmen günümüzde halen kabul gören standart bir biyopsi şeması oluşmamıştır. Bu çalışmada, 6,10,12 ve 16 kor biyopsi şemalarının prostat kanseri yakalama oranlarının ve alınması gereken optimal kor sayısının saptanması amaçlanmıştır.

Çeşitli çalışmalar sekstant biyopsinin prostat kanserinin önemli bir yüzdesini kaçırabileceği ve genişletilmiş biyopsi şemalarının (10-12 kor) % 19 - % 35 oranında tanı verimliliğini arttırabileceğini göstermişlerdir (8).

Bu çalışmada 16 kor biyopsi yapılan hastaların %22,8'ine (266/1165) PCa tanısı konulmuştur. Eğer 16 kor biyopsi yaptığımız hastalara sadece sekstant biyopsi yapılmış olsaydı %15,3 (179/1165) oranında PCa tanısı konulmuş olacaktı. 16 kor biyopsi şeması ile PCa tanısı konulan hastaların % 32,7'sine sekstant biyopsi şeması ile tanı konulamayacaktı. Ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). 16 kor biyopsi şeması 6 kor biyopsi şemasına göre tanı verimliliğinde % 49 gibi önemli ve anlamlı bir artışa neden olmuştur.

İlk bildirilen çalışmalardaki sekstant biyopsi ile günümüzdeki sekstant biyopsinin farklı değerlendirilmesi gerektiğini iddia eden Kim ve arkadaşları, günümüzde prostat anatomisi ve kanserinin daha iyi anlaşılması ile yapılan biyopsilerin de değiştiğini belirtmektedir. Prostat bezinin farlateralinden alınan biyopsilerin periferal bölgeye daha da yaklaştığı, bunun da kanser yakalama oranını arttırdığı bilinen bir gerçektir. Kim ve arkadaşları standart sekstant biyopsilere göre daha lateral bölgeden alınan 6 kor biyopsinin yeterli olduğunu, biyopsi sayısını arttırmanın kanser yakalama oranını arttırmayacağını iddia etmiştir (9).

Bizim çalışmamızda, standart sekstant biyopsi ile farlateralden alınan 6 kor biyopsi karşılaştırıldığında PCa tanı oranları sırası ile %15,3 (179/1165) ve %18,2 (212/1165) olarak

saptanmıştır. Kanser yakalama oranındaki bu %19'luk artış istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da 16 kor biyopsi ile elde edilen %22'lik tanı veriminden anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Presti ve ark sekstant biyopsileri ve 12 kor biyopsi (double sextant) stratejisini 2.299 erkeği içeren bir çalışmada araştırmışlar. Laterale yönlendirilen sekstant biyopsisi ile kanserlerinin% 83'ü tespit edilmiş ve % 78 tespit oranı olan sekstant biyopsilerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (10).

Scattoni ve arkadaşları 6 ve 12-kadran biyopsi uyguladıkları toplam 289 hastada kanser tanı oranlarını sırasıyla %24,8 ve %36,4 olarak saptamışlar ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı (p=0,039) bulmuşlardır (11).

Bu çalışmada 6 ve 12 kor biyopsinin kanser tanı oranları sırasıyla %15,3 (179/1165) ve %20,3 (237/1165) olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Biyopsi kor sayısının 6 dan 12'ye çıkarılması tanı verimliliğini %32,6 oranında arttırmıştır.

Diğer taraftan birçok araştırmacı da prostat biyopsi protokollerinde alınan biyopsi sayılarını artırmalarına rağmen prostat kanseri yakalama insidansında artış gözlemlemediklerini bildirmiştir. Naughton ve arkadaşları 6 ve 12 kor prostat biyopsi uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında 244 hastayı randomize etmişler ve prostat kanseri yakalama oranlarını sırasıyla %26 ve %27 olarak bulmuşlardır. Elde ettikleri bulgulara göre 6 kor prostat biyopsi uygulamasının kanser tanısı için yeterli olacağını savunmuşlardır (12).

Yine Kim ve arkadaşları 240 hastada 6 ve 12 kor prostat biyopsi uygulamalarını karşılaştırmış ve kanser yakalama oranlarını sırasıyla %14,4 ve %17,2 olarak bulmuşlardır. Bu iki yöntemin kanser yakalamada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (9).

Bizim çalışmamızda, kanser yakalama oranları 6 kor, 10 kor, 12 kor ve 16 kor biyopsi şemalarında % 15.3, % 21.1, % 20.3 ve % 22.8 olarak saptanmıştır. 16 kor biyopsi şeması ile PCa tanısı konulan 266 hastaya eğer 6 kor biyopsi şeması uygulansaydı %32,7'sinde, 10 kor biyopsi şeması uygulansaydı %7,5'inde, 12 kor biyopsi şeması uygulansaydı %10,9'unda PCa tanısı atlanmış olacaktı. 16 ve 6 kor biyopsi protokolleri karşılaştırıldığında PCa tespit oranında %49'luk bir iyileşme saptanmıştır ve bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Amerika Kanser Derneği PRM'nin duyarlılığını % 57.9 olarak bildirmiştir. Sadece parmakla rektal muayeneye dayanarak yapılan biyopsilerde kanser saptama oranını, Catalona ve arkadaşları (13) %21, Metlin ve arkadaşları (14) %17, Brawer ve arkadaşları (15) %6 olarak bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada sadece PRM'de kanser lehine bulgu saptanan ve PSA'sı 4ng/ml'nin altında olan hastalarda bu oran %12,5 (3/24) olarak tespit edilmiştir.

PRM'nin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük pozitif öngörü değeri nedeniyle tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlamaktadır. Prostatın periferal zonundaki tümörler 0.2 ml ve daha büyük olduğunda PRM ile yakalanabilir (16).

PRM (+) olan vakaların PCa olma olasılığı PSA ile orantılıdır. PRM(+)'liğinin pozitif tanısal değeri PSA 2.5-4ng/ml aralığında %22-30 iken >10ng/ml olan hastalarda %69'a yükselmektedir (17).

Bizim çalışmamızda sadece PRM bulgusunda (PSA<4ng/ml) pozitif biyopsi oranı %12,5 (3/24), sadece PSA yüksekliğinde (>4ng/ml) pozitif biyopsi oranı %23,2 (259/1115) olarak tespit edilmiştir. Hastalarda serum PSA düzeyinin artışıyla PRM'de pozitif bulgu tespit edilen hasta sayısı da artmakta ve her iki parametreyle birlikte prostat kanseri saptanma oranı % 45,8'e (110/240) yükselmektedir.

PSA değerinden bağımsız olarak, PRM'si normal olarak değerlendirilen 901 (%77,3) hastaya ve kanser lehine bulgu (nodül, sertlik, fiksasyon) saptanan 264 (%22,7) hastaya 16 kor prostat biyopsi şeması uygulanmış ve sırasıyla 153 (%17) ve 113 (%42,8) hastada PCa saptanmıştır. PRM bulgusuna göre pozitif biyopsi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

PRM'de kanser lehine bulgu olup 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 113(%42,8) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 91(80,5%), 109(96,4%), 106 (93,8 %) bulunmuştur. Bu fark 6 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p < 0,05), 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Bu sonuçlarla PRM'de anormal bulgusu olan hasta grubunda en az 10 kor biyopsi şemasının uygulanması gerekmektedir.

Lee ve arkadaşları 1985 yılında prostat kanserinin en sık karşılaşılan ultrasonografi bulgusunu hipoekoik periferal zon lezyonu olarak tanımlamışlardır (41). Aynı araştırmacılar 1989 yılında, hipoekoik lezyonların %32,5'inin PCa olduğunu, transizyonel zonda hipoekoik lezyonu olan hastaların % 19'unda, periferal zonda hipoekoik lezyonu olan hastaların ise %41'inde PCa saptandığını rapor etmişlerdir (18).

Amerika Kanser Derneği TRUS' un prostat kanseri tanısındaki duyarlılığını %77.7 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda TRUS'da hipoekoik nodül varlığında biyopsi pozitiflik oranı %39,2 olarak bulunmuştur. TRUS' da hipoekoik nodül görülme oranı serum PSA düzeyinin yükselmesine paralel olarak artmaktadır. PSA yüksekliği + TRUS'da hipoekoik nodül varlığında biyopsi pozitiflik oranı %38,9(100/257) tespit edilmiştir. PRM bulgusu + TRUS'da hipoekoik nodül varlığında %55,2(74/134), PSA yüksekliği + PRM bulgusu + TRUS'da hipoekoik nodül varlığında ise biyopsi pozitiflik oranı artarak %55,4 (71/128) olarak saptanmıştır.

TRUS ile ilk değerlendirmede kanser lehine bulgu saptanan, 16 kor biyopsi ile PCa tanısı konulan 104(%39,2) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 84(%80,7), 101(%97,1), 101(%97,1) olarak bulunmuştur. Bu artış 6 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ($p < 0,05$). 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark ise anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). TRUS bulgusu olan hastalarda standart sekstant biyopsi şeması yetersiz bulunmuştur ve en az 10 kor biyopsi şemasının uygulanması gerekmektedir.

PSA, prostat kanseri için kullanılan en önemli tümör belirleyicisidir. PSA'nın tarama testi olarak PRM ve TRUS'tan daha üstün olduğu kabul edilir. Bunun en önemli nedeni objektif bir değerlendirme olmasıdır. PSA'nın güncel olarak kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanseri insidansı ve özellikle lokalize hastalığın yakalanma oranı artmıştır. PSA prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli marker olmaya devam etmekle birlikte düşük spesivite nedeniyle acil olarak yeni markırlara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

PSA'nın üst sınırı hakkında kabul gören ortak bir değer yoktur. Oesterling, PSA üst sınırı 4 ng/ml olarak alınır ve bu değerin üzerine biyopsi yapılır ise PSA'nın duyarlılığını %57, özgüllüğünü %68, sınır değer 10 ng/ml alınır ise duyarlılığını %23, özgüllüğünü %96 olarak bildirmiştir (19).

PSA değeri 0-4 ng/ml arasında olan kişilerde de prostat kanseri varlığı ekarte edilememektedir. Thompson ve arkadaşlarının bu grupta yaptığı çalışmada %15 oranında prostat kanseri varlığı saptanmış ve bu hastaların da % 15'inde yüksek dereceli kanser (Gleason skoru ≥ 7) bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan hastaların %14'ünde (7/50) PCa saptanmıştır.

PSA eşik değerinin düşürülmesinin gereksiz biyopsi sayısını arttırabileceği ve yakalanan kanserlerin çoğunun klinik önemsiz prostat kanseri olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Prostat kanseri tanısında, özellikle düşük PSA aralığında, PSA değerine ilave olarak hasta yaşı, PRM bulguları, TRUS bulguları, prostat hacmi, PSA değerinde zamanla meydana gelen değişiklikler ve diğer faktörler beraber değerlendirilmelidir.

PSA gruplarına göre bakıldığında 0-4 ng/ml grubunda 50 (%4,3), 4-10 ng/ml grubunda 685(%58,8), 10-20 ng/ml grubunda 281(%24,1), 20-30 ng/ml grubunda 78(%6,7) ve >30 ng/ml grubunda 71(%6) hastaya 16 kor prostat biyopsisi yapılmış ve sırasıyla 7(%14), 122(%17,8), 72(%25,6), 31(%39,7) ve 34(%47,8) hastada PCa saptanmıştır. PSA artışıyla birlikte beklendiği gibi PCa tanı oranı artmıştır ve PSA artışıyla orantılı olarak artan pozitif biyopsi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastalar PSA alt gruplarına göre ayrılarak biyopsi şemalarının PCa yakalama oranları değerlendirilmiştir. 0-4 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 7(%14) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 5(%71,4), 7(%100), 6 (%85,7) şeklinde bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak

anlamlı bir fark bulunmamıştır(p>0,01). Bu istatiksel analiz için 0-4 ng/ml PSA aralığında değerlendirilen hasta sayısının yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

4-10 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 122(%17,8) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 73(%59,8), 112(%91,8), 103 (%84,4) olarak bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,01). Bu sonuçlara göre 4-10 ng/ml aralığında 16 kor biyopsi şeması 6, 10 ve 12 kor biyopsi şemalarından üstün bulunmuştur.

10-20 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 72(%25,6) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 49(%68), 65(%90,2), 65(%90,2) şeklinde bulunmuştur. Bu fark 6 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p < 0,01), 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,01).

20-30 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 31(%39,7) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 23(%74,2), 29(%93,5), 29(%93,5) şeklinde saptanmıştır. Bu fark 6 ve 16 kor arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmuşken (p < 0,01), 10 ve 16, 12 ve 16 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,01). Bu sonuçlarla PSA değeri 10-20 ng/ml ve 20-30 ng/ml arasında olan hastalarda 6 kor biyopsi şeması yetersiz bulunmuş ve en az 10 kor biyopsi şemasının uygulanması gerekliliği saptanmıştır.

>30 ng/ml grubunda 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 34(%47,8) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 29(%85,2), 33(%97), 34(%100) şeklinde bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,01). Bu grupta 16 kor biyopsi şeması 6, 10, 12 kor biyopsi şemalarından üstün bulunmamıştır ve 6 kor biyopsi şemasının yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

Serbest PSA ölçümü, total PSA değerinin normal sınırlarda olduğu vakalarda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, total PSA'nın arttığı durumlarda ise özgüllüğünü artırmak ve yapılan biyopsi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. f/t PSA oranları baz alınarak yapılan çalışmalarda, %19–64 arasında negatif prostat biyopsisinin elimine edilebileceği gösterilmiştir. Catalona ve arkadaşları f/t PSA eşik değerini %22 aldıklarında; duyarlılığı %90, özgüllüğü %29, eşik değerini %25 aldıklarında; duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %20 bulmuşlardır (21).

f/t PSA oranı ≤0,15 olan 434(%37,2) hastaya ve > 0,15 olan 731(%62,8) hastaya 16 kor prostat biyopsisi uygulanmış ve sırasıyla 143(%32,9) ve 123(%16,8) hastada PCa saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,025). 16 kor biyopsi şemasının PCa saptama oranı ≤0,15 olan hastalarda, > 0,15 olan hastalara göre %68,8 oranında yüksek bulunmuştur.

f/t PSA oranı ≤0,15 olan ve 16 kor biyopsi ile PCa saptanan 143(%32,9) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 101(%70,6), 134(%93,7), 131(%91,6) şeklinde bulunmuş. 6 ve 16 kor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p<0,025), 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (p>0,025). f/t PSA oranı > 0,15 olan hastalarda 16 kor biyosi şeması 6, 10, 12 kor biyopsi şemasından üstün bulunmuşken, f/t PSA oranı ≤0,15 olan hastalarda 10,12,16 kor biyopsi şemaları 6 kor biyopsi şemasından üstün bulunmuştur ve bu hasta grubunda en az 10 kor biyopsi şemasının uygulanması gerekmektedir.

Matematiksel modeller ve PBx bilgisayar simülasyonu özellikle genç hastalarda prostat hacmine göre biyopsi sayısını arttırmanın gerekli olduğunu göstermiştir (22).

Sistematik pozitif biyopsi verimine prostat hacminin etkisi birden fazla çalışmada kanıtlanmıştır. Brawer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada prostat volümü 55 cc'nin üzerine çıktığında sistematik biyopsi pozitif sonucunda önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir (23). Başka bir çalışmada Karakiewicz ve ark. artan prostat bezi hacminde, sekstant biyopsi ile pozitif biyopsi sonucunda önemli bir azalma tespit etmişlerdir. En yüksek pozitif biyopsi oranını (% 39.6) 20 cc den küçük prostatı olanlarda, en düşük pozitif biyopsi oranını (% 10.1) 80-90 cc arasında elde etmişlerdir (24).

Scattoni ve ark. başlangıç biyopsi olarak 12 kor ve 18 kor biyopsi tekniklerinin prostat kanseri yakalama etkinliğini karşılaştırmışlardır. Kanser yakalama oranı her iki teknikte de bir birine çok yakın sonuçlar göstermesine karşın (sırasıyla %38,4 ve %39,9) prostat volümü 55 gr ve üzeri olan hastalarda 12 kora göre 18 kor biyopsi tekniği ile daha fazla kanser saptandığını bildirilmişlerdir (80).

Guillaume ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 12 kor biyopsi şeması ile , prostat hacmi <35cc olan hastalarda prostat kanseri teşhis oranı % 45 ve prostat hacmi >55cc olan hastalarda % 28.6 bulunmuş . Bu gözlem, büyük prostatlarda periferik bölgeden 12 kordan fazla biyopsiye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Prostat hacmi <35 cc olan hastalarda sekstant protokole 6 lateral biyopsi eklenmesi % 20.4 oranında tanı verimini arttırmıştır. Küçük prostatı olan hastalara bile daha kapsamlı biyopsi şeması teklif edilmeli sonucuna varılabilir (25).

Prostat hacmi 30 cc den az olan 136(%11,6) , 30-50 cc olan 489(%41,9) ve 50 cc den büyük prostatı olan 540(%11,6) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle sırasıyla 47 (%34,5), 132 (%26,9) ve 87(%16,1) hastada PCa saptanmış. Bu 3 grup arasındaki tedrici azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak prostat volümü azaldıkça 16 kor biyopsi şemasının tanı verimliliği artmıştır.

Prostat hacmi 30 cc den az olan 136(%11,6) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle PCa tanısı konulan 47(%34,5) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 35(%74,4), 47(%100), 45(%95,7) olarak bulunmuş. 6 ve 16 kor arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuşken ($p < 0,01$). 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark ise istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,01$). Bu bulgularla 30cc'den küçük prostat volümüne sahip hastalarda en az 10 kor biyopsi şemasının uygulanması gerektiği saptanmıştır.

Prostat hacmi 30-50cc arasında olan 489(%41,9) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle PCa tanısı konulan 132(%49,6) hastada yapılan retrospektif analizlerinde ise 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 86(%65,1), 122(%92,4), 115(%87,1) olarak bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).

Prostat hacmi 50cc'den büyük olan 540(%46,3) hastaya yapılan 16 kor biyopsiyle PCa tanısı konulan 87(%32,7) hastada yapılan retrospektif analizlerinde 6,10,12 kor biyopsi şemasına göre sırası ile pozitif biyopsi oranı 58/87(%66,6), 77/87(%88,5), 77/87(%88,5) olarak bulunmuştur. 6 ve 16, 10 ve 16, 12 ve 16 kor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Bu bulgular doğrultusunda, PCa tanısında prostat volümü 30cc'den büyük olan hastalarda 16 kor biyopsi şeması 6, 10 ve 12 kor biyopsi şemasından anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Literatürle uyumlu çıkan bu sonuç prostat volümü arttıkça alınacak kor sayısını arttırmanın gerekli olduğunu göstermiştir.

Sonuç

Kor sayısının artması prostatta örneklenen hacmi de arttırdığından, kanser saptama oranlarının yükselmesi doğaldır. Alınan kor sayısını arttırarak tanı koyulan bu hastaların tedavisi planlanırken, klinik önemsiz prostat kanseri kriterlerine de dikkat edilmelidir.

Alınacak biyopsi sayısına karar vermede, hastanın yaşı, prostat hacmi, PRM bulgusu, TRUS bulgusu ve PSA değeri göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyopsi kararı alınırken bu parametreler değerlendirilerek her hastaya özgü en yüksek oranda kanser yakalama ve en az sayıda gereksiz biyopsi alınmasını sağlayacak bir biyopsi şeması belirlenmelidir.

Özellikle prostat volümünün 50cc'yi geçtiği olgularda genişletilmiş prostat biyopsi şemaları tercih edilmelidir. Prostat volümünün 30cc'nin altındaki hastalarda 10 kor biyopsi şeması yeterli bulunmuştur.

Bu çalışmada prostat kanseri tanısında 16 kor prostat biyopsi şeması 6,10 ve 12 kor biyopsi şemalarına göre daha üstün bulunmuştur. 16 kor biyopsi şeması ile klinik anlamlı PCa yakalama oranı artmaktadır.

KAYNAKLAR

1-American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2009
2-Whingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA CancerJ Clin 1995; 45,8–30
3-Hodge Kk, Mcneal Je, Stamey Ta: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate.J Urol. 1989 Jul;142(1):66-70
4-Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68–80
5-Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2007;52:1309–22
6-Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol. 1994;152:1714-20
7-Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994 Feb 2;271(5):368-74
8-Elabbady AA and Khedr MM: Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. Eur Urol 2006; 49: 49
9-Kim JW, Lee HY, Hong SJ, and Chung BH. Can a 12 Core Prostate Biopsy İncrease the detection rate of prostate cancer versus 6 cores? Aprospective randomized study in Korea, Yonsei Medical Journal, Vol.45, no 4, pp 671- 675, 2004
10-Presti JC, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimizes variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multipractice study. J Urol 2003;169:125–9
11-Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Deho F, Maga T at al. İnitial extended transrectal prostat biopsy –are more prostate cancer detected with 12-cores? The Journal of Urology, Vol.179, 1327–1331, April 2008
12-Naughton CK, Miller CD, Mager DE, Ornestein DK and Catalona WJ. A prospective randomized trail comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. The Journal of Urology, Vol.164, 388–392, August 2000
13-Catalona W, Smith D, Ratcliff T et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med, 1991; 324: 1156-1161
14-Mettlin C, Lee F, Drago J et al. The American Cancer Society National Prostate cancer Detection Project: Finding on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer, 1991; 67: 2949-2958
15-Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of PSA index to enhance the predictive value of PSA in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol, 1993; 150: 369-373.
16-A. Heidenreich , M. Bolla, S. Joniau, T.H. van der Kwast, V. Matveev, M.D. Mason, N. Mottet, H-P. Schmid, T. Wiegel, F. ZattoniGuidelines on prostate cancer, EAU Guidelines, 2009
17-Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999;161:835-9
18-Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB et al. Transrektal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carsinoma. Radiology 1989; 170:609–615
19-Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy and Transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. Urology 42.276–82, 1993
20-Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per mililiter. N Engl J Med 2004;350:2239-2246
21-Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. J Urol, part 2, 157: 111, 434, 1997
22-Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM et al: Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol 2004; 171: 1089
23-Brawer MK. The influence of prostate volume on prostate cancer detection. Eur Urol Suppl 2002;1(6):35–9

24-Karakiewicz PL, Bazinet M, Aprikian AG. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. Urology 1997;49:55–9

25- Guillaume Guichard,Extended 21-Sample Needle Biopsy Protocol for Diagnosis of Prostate Cancer in 1000 Consecutive Patients. European Urology 2007;52:430–435

Presentation ID / Sunum No= 183

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0319-3832

Tünel İçi Tendon – Kemik İyileşmesinde Trombositten Zengin Plazmanın Etkisi

Dr. Mesut Uluöz[1]
[1]*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Giriş- amaç: Bu çalışmada otolog kandan elde edilen trombositten zengin plazmanın (TZP) tavşan tünel içi tendon kemik iyileşmesine etkisini, biyomekanik ve histolojik parametreler kullanılarak değerlendirmek amaçlandı. Yöntem: Çalışma için 31 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşanın arka bacakları kullanıldı. Her iki arka bacağın ekstensör digitorum longus tendonu proksimal yapışma yerinden disseke edildikten sonra, aynı bacak tibia metafizinde açılan kemik tünel içerisine tespit edildi. P "trombosit" grubunda tendonun tünel içine gelecek kısmına üç ayrı yerden insülin enjektörü ile TZP enjekte edilirken, K "Kontrol" grubuna tendonun tünel içine gelecek kısmına boş insülin enjektörüyle üç defa girildi. Ayrıca her grup kendi içerisinde "altı ve oniki haftalık olarak" ikiye ayrıldı. Sakrifikasyon işleminden sonra tibia ve tendonla birlikte çıkartılan kemik-tendon bileşkesi çekme cihazına yerleştirilerek 5mm/saniye hızında çekildi. Çekme işlemi tendon kopana veya kemik-tendon bileşkesinden ayrılana kadar sürdürüldü. İşlem sırasında maksimum dayanma kuvveti (ULF) ve kopuncaya kadar geçen süre deki uzama miktarı makine tarafından kaydedildi. Bu değerler kullanılarak stiffness (katılık) ve enerji absorbsiyonu hesaplandı. Altıncı ve onikinci gruplardan üçer adet denek histolojik olarak incelendi. Bullgular: Altıncı ve onikinci haftalarda biyomekanik parametrelerin hepsi kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve onikinci haftadaki üç parametrenin hepsinde, altıncı haftadaki üç parametrenin ikisinde (ULF, katılık) yükseklik anlamlıydı. ($p<0,05$) Tartışma: Çalışma sonucunda Yeni Zelanda tipi albino tavşanda oluşturulan tünel içi iyileşme modelinde TZP uygulamasının, iyileşmeyi olumlu şekilde arttırdığı biyomekanik ve histolojik incelemelerle belirlendi. TZP uygulaması, tendon-kemik iyileşmesini hızlandırmak için kullanılabilecek ideal bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Tendon-Kemik İyileşmesi, Trombositten Zengin Plazma, Trombosit

GİRİŞ

Ön çapraz bağ yaralanmalarının cerrahi tedavisinde dünyadaki en popüler yaklaşımlar bone-patellar tendon-bone (BTB)) veya hamstring tendonları ile yapılan rekonstrüksiyonlardır. Hamstring tendonları ile yapılan tedavilerde donör saha morbiditesi BTB'e göre düşük olduğu için daha sık kullanılmaktadır. Ancak tünel içinde tendonun kemiğe iyileşmesinin daha uzun olması ve buna bağlı

olarak rehabilitasyonun gecikmesi bu tekniğin dezavantajıdır (1,2). Bu nedenle kemik-tendon iyileşmesini hızlandırmak amacıyla bugüne kadar pek çok yöntem denenmiştir. Bone morphogenetic protein–2 (BMP–2), bone morphogenetic protein–2 gen transferi, bone morphogenetic protein–7 (BMP–7), bone growth faktör karışımı (BGF), periost, kemik iliği stromal hücreleri, kemik iliği ve periost ile yapılan çalışmalarda iyileşme süresinin kısaldığı gösterilmiştir (3-12). Son yirmi yılda GF'lerin izole olarak ayrıştırılması yerine trombositlerin içinde bulunan bulunan GF'ler kullanılması sıklaşmıştır. Bu çalışmada ÖÇB cerrahisi gibi tünel içi kemik tendon iyileşmesi beklenen uygulamalarda lokal tronbositten zengin plazma uygulamanın tendon histolojisi ve mekanik özellikleri üzerindeki etkinliğini ortaya koymak ve cerrahi sahaya TZP vermek suretiyle iyileşmeyi hızlandırarak rehabilitasyona erken başlamak ve cerrahi başarıyı arttırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı(12/11/08 No: 08/62) ile Üniversite Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi'inde çalışma izni alındıktan sonra başlandı. Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi'inden 31 adet dişi, yetişkin, Yeni Zelanda tipi albino tavşan temin edildi.

Tavşanların sayısı, daha önce ekibimizce yapılan benzer bir çalışma örnek alınarak "sample size analizi" ile belirlendi. Çalışma için dişi tavşanlar seçildi. Çalışmada kullanılan tavşanlar iki gruba ayrıldı. A grubu: Cerrahi işlemden itibaren 6 hafta sonra sakrifikasyon yapılacak grup. B grubu: Cerrahi işlemden itibaren 12 hafta sonra sakrifikasyon yapılacak grup. Çalışmada deneklerin arka bacakları kullanıldı. A grubu 15, B grubu 16 denekten oluştu. Her iki gruptan üçer tane tavşan histolojik çalışma için ayrılırken geri kalanlara biyomekanik testlerin uygulanması planlandı.

TZP elde etme tekniği

TZP'daki trombosit konsantrasyon oranı müdahale öncesi tam kan trombosit konsantrasyon oranına göre 3,66±1,29 kat fazlayken 12. hafta sakrifikasyonu planlanan grupta 3,93±0,95 kat artış sağlandı. Bütün bu işlemler steril şekilde yapıldı.

Cerrahi teknik

Operasyonlar iki kişi tarafından steril şartlarda gerçekleştirildi. Genel anestezi sağlandıktan sonra tibia metafizde K teli kullanılarak elle açılan tünel ve extensör digitorum longus tendonu hazırlandı. Sol taraf: insülin enjektörüne çekilmiş olan TZP' nin 2/3' ü tünelin içinde kalacak kısmına denk gelecek şekilde üç ayrı noktadan verildi. Sonrasında tendon tünel içinden geçirilip medialde çevre yumuşak dokuya dikildi; TZP' nin kalan kısmı tünel içine verildi. Sağ taraf: tendonun aynı travmaya maruz kalmasını sağlamak için tünelin içinde kalacak kısıma boş insülin enjektörüyle üç ayrı yerden aynı şekilde girildi. Tendon tünelden geçirilip medialdeki çevre yumuşak dokulara dikildi. Ameliyatlar sonrası deneklere herhangi bir tespit uygulanmadı ve deneklerin kafes içerisinde serbest hareketlerine müsade edildi. A grubu 6. hafta sonra B grubu 12. hafta sonra sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işleminden sonra tendon kemik bileşkesi zarar görmeyecek şekilde kemik çıkarıldı. Her gruptan üçer çift spesmen histoloji için ayrıldı. Geri kalan materyaller biyomekanik ölçüm gününe kadar saklanmak üzere – 20 Cº 'lik soğutuculara konuldu. Ayrıca biyomekanik testler için ayrılan spesmenlere TZP verilen tarafa "P" kontrol olan tarafa "K" olacak şekilde grup isimleri verildi. **P6:** Altıncı haftada sakrifiye edilen TZP uygulanan grup **P12:** Onikinci haftada sakrifiye edilen TZP uygulanan grup **K6:** Altıncı haftada sakrifiye edilen TZP uygulanmayan grup **K12:** Onikinci haftada sakrifiye edilen TZP uygulanmayan grup

Biyomekanik ölçümler:

Çalışmada İnstron® 4411 (İnstron Corp.®-İngiltere) marka çekme makinası kullanıldı. Çekme makinası Laboratuvar ortamı sıcaklığı 20 Cº, nem oranı %56'ya sabitlendi. Daha önce soğutucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözünmesi sağlanan spesmenler çekme cihazına yerleştirildi. Aletin önyüklemesi (preload) bir newtona ayarlandı. Bir N'a kadar gerilip gevşeyen on siklus yaptırılıp "preconditioning" sağlandıktan sonra kopana kadar beş mm/sn hız ile gerdirildi. İşlem, tendon-kemik

kompleksi herhangi bir yerinden kopana kadar sürdürüldü. Çekme sırasında oluşan ULF(ultimate load failure), enerji absorbsiyonu, stiffness(sertlik) değerleri bilgisayar ortamında kaydedildi.

Histolojik incelemeler:

Hematoksilen-Eozin, Mallory Trikrom ve alcian blue yöntemiyle boyanan kesitler; kemik ve tendonun genel morfolojisi, tendon-kemik birleşkesinin yapısı ve tendon iyileşme süreci açısından değerlendirildi.

İstatiksel Değerlendirmeler:

Çalışmada kullanılan değişkenler Kolmogorov Smirnov normal dağılım testine göre incelendi. Bu teste göre değişkenlerin normal dağılım gösterdiği bulundu. Altı ve on iki haftalık gruplardaki tavşanların sağ-sol tarafları kendi aralarında kıyaslanırken çalışma yapılan taraflar ayrıca altı ve on ikinci haftalar olarak kıyaslandılar. Bu değerlendirme yapılırken "unpaired student t" testi (iki ortalama arasındaki önemlilik testi) kullanıldı. "p" değeri 0,05'den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi. Tüm gösterimlerde ortalama ve standart sapma kullanıldı. İstatiksel hesaplamalar istatistik SPSS paket program ile yapıldı.

BULGULAR

P6 ve P12 gruplarında; ULF, sertlik, enerji absorbsiyonu karşılastırıldığında P12 grubunda her üç parametrenin de daha yüksek olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak bakılınca sadece sertlik parametresinin yüksekliği anlamlı bulundu. A grubu yani P6 ve K6 grupları karşılaştırıldığında her üç parametre p6' da daha yüksek bulundu. p6 grubu; ULF'de %39, sertlikte %66, enerji absorbsiyonunda %34 oranında daha başarılı olarak karşımıza çıktı. ULF ve sertlikteki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı iken, enerji absorbsiyonundaki yükselik anlamlı değildi. (Tablo 1) P12 ve K12 grupları karşılaştırıldığında her üç parametre P12 grubunda daha yüksektir. P12 grubu; ULF'de %84, sertlikte %149, enerji absorbsiyonunda %101 oranında daha başarılıydı. Bu bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi ve her üç parametredeki fark anlamlı bulundu. (Tablo 2). 12. hafta sakrifye edilen 2. deneğinin kuvvet-uzama eğrisinde TZP'nin etkinlği bariz şekilde görülmektedir. (Grafik 1)

Histolojik İnceleme Sonuçları

Altıncı hafta deneklerinin histolojik değerlendirmesinde P6'da belirgin damarlanma artışı varken K6'da düzensiz fibröz dokular göze çarpmaktadır. Kontrol grubunda kemik-tendon ara yüzeyde fibrovasküler bağ dokusunun kalınlığı TZP grubuna göre daha az organizeydi. Her iki grupta da kollagen fibriller çoğunlukla tendon-kemik aksına paralel dizilmekle birlikte özellikle TZP grubunda dik yerleşimli olanlarının da (Sharpey liflerine benzer biçimde) varlığı dikkati çekti. Onikinci hafta deneklerinin histolojik değerlendirilmesinde TZP grubunda tendon-kemik geçiş bölgesinde geniş ve düzenli kıkırdak dokusu mevcutken sağ taraftaki geçiş bölgesinin kıkırdak dokusunun dar ve düzensiz olduğu görüldü. On ikinci haftanın sonunda TZP grubunda kemiğin tendonun içine doğru büyümesi ve yeniden yapılanması sürecinin kontrol grubuna göre daha hızlı geliştiği ve aradaki bağ dokusunun iyice inceldiği gözlendi. Trombositten zengin plazma grubunda özellikle onikinci haftaların sonunda kemik trabeküllerinin tendonla daha iyi bütünleştiği saptandı. Bu grupta kemik dokuya geçiş zonuyla bağlı olan kıkırdak tabaka ve bunlara dik şekilde gelen kollajen fibriller belirgin olarak dikkat çekiyordu. (Şekil 1)

TARTIŞMA

Çalışmamız, tendon kemik iyileşmesini biyomekanik ve histolojik olarak test eden bir deneysel çalışmadır. Hamstring veya patellar tendon kullanılarak yapılan rekonstrüksiyonlar sonrası kemik tünel içersinde tam bir kemik-tendon veya kemik-kemik iyileşmesi oluşuncaya kadar tünel içi alan

greft dayanıklığının en zayıf olduğu bölgedir. Bu nedenle iyileşme sağlanana kadar hareketi kısmen kısıtlanır. Kas atrofileri, eklem kontraktürleri ve refleks sempatik distrofi gibi uzun süreli immobilizasyona bağlı komplikasyonların önlenmesi, eklem hareket açıklığının yeniden kazanılmasını ve günlük aktivasyona erken geri dönüşü sağlamak için rehabilitasyon işlemlerinin olabildiğince erken başlanması gerekmektedir. Bu da ancak kaliteli ve çabuk bir kemik-kemik veya kemik-tendon iyileşmesi ile mümkündür. Tünel içi iyileşme tendonun kemiğe osteointegrasyonudur yani temelde bir tenodez olayıdır. Rotator cuff tamirinde TZP kullanımının olumlu klinik sonuçları olduğu gösterilmiştir. (13) Bizim çalışmamız da bu gibi çalışmalara histolojik ve biyomekanik temel oluşturmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamız sadece ön çapraz bağa yönelik bir çalışma değil temel prensibi tenodeze dayanan tendon transferi ya da bileşkeden kopan tendon tamirlerinde de kullanılabilir. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda temeli tendon kemik iyileşmesi olan ameliyatlarda iyileşme süresi kısalıp rehabilitasyona daha erken başlanabilir.

Son yıllarda hamstring tendonlarının otogreft olarak ön çapraz bağ rekonstrüksiyon cerrahisinde kullanımı artmıştır. Bu greft seçiminde kemik tendon iyileşmesi sürecine desteklemek amacıyla birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemlerden bazıları tendon-kemik bileşkeye periost sarmak; saflaştırılmış kemik iliği, BMP-2, BMP-7, bone growth faktör uygulanması ve BMP-2 gen transferidir (3-5,8,10). Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi büyüme faktörlerinin iyileşme üzerine olumlu etkileri açıktır. Ancak tüm bu olumlu etkilerine rağmen büyüme faktörlerinin temini zor ve ekonomik maliyeti yüksektir. Bu nedenlerle büyüme faktörlerinin günümüz koşullarında kullanımı sınırlıdır. Aslında bu faktörler yara iyileşme kaskadının birer basamağıdır ve normal iyileşmede bu faktörlerin bir harmoni içinde, değişik zamanlarda artıp azalarak etki ettiği görülmektedir. Bu bağlamda bu faktörleri tek tek vermek yerine bütün bu faktörleri bünyesinde bulunduran trombositleri kullanmak doğal sürece çok daha benzeşmektedir.

Trombositten zengin plazmanın bünyesinde bulundurduğu fakörlerin kemotaksis, hücre proliferasyonu, anjiogenezis, ekstraselüler matriks şekillenmesi, remodeling üzerine olumlu etkileri mevcuttur(14). Rozman'ın (15) 2007 yılında yaptığı bir çalışma yine bu etkilerin büyük kısmını desteklemekte ancak remodelingin yirmialtıncı haftada başlamasını göz önüne alıp growth faktörlerin bu kadar uzun süre etkin kalamadığını ve bu nedenle remodelingde etkin rol alamayacağını öne sürmüştür.

Rodeo ve ark'ının (16) çalışması gibi daha sık aralıklarla (2,4,8,12 ve 24. haftalarda) inceleme örnekleri de mevcuttur ancak literatürdeki benzer çalışmalarda kemik-tendon iyileşme sürecinde önemli biyomekanik ve histolojik değişimlerin postoperatif altı ile sekizinci haftalar arasında olduğu ve bu dönemden sonra iyileşmede keskin değişimlerin olmadığı görülmektedir (17).

Anderson ve ark'ı (18) kemik-tendon iyileşmesini hızlandırmak amacı ile tavşan modelinde kemik tendon bileşkesine bone growth faktör uygulamışlar ve ilk sekiz haftada kontrol grubuna göre istatiksel olarak da anlamlı ($p<0.001$) %85 daha fazla ortalama ULF değeri bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise: 6. ve 12. haftada ULF değeri p grubunda k grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Bu da altıncı haftada %39 onikinci haftada %84 daha fazla ortalama ULF değerine ulaşıldığını göstermektedir. Ancak Anderson'un çalışmasında sertlik ve enerji absorbsiyonu parametreleri değerlendirilmemiştir. Bir tendonun kopma anındaki gücü (ULF) kadar sertliği ve enerji absorbsiyonu da önemlidir.

Bir kuvvete maruz kalan tendonda uzama meydana gelir, işte bu kuvvetin tendonda oluşturduğu uzama miktarına oranına sertlik denir ve birimi N/mm'dir. Bu konuda yapılan çalışmalarda tamir edilen tendon sertlik değerleri normal tendon değerlerine ulaşamamaktadır(19). Bu nedenle çalışma sertlik değeri ne kadar yüksek olursa, normale yakınlığı o kadar daha iyi olması beklenir. Çalışmamızda sertlik 6. ve 12. haftada p grubunda k grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti.

Enerji absorbsiyonu ise tendon-kemik kompleksinin kopana kadar geçen zamanda soğurduğu enerji miktarıdır yani bu parametre nekadar yüksekse tendonun başa çıkabileceği kuvvet miktarı da okadar yüksek olacaktır. Çalışmamızda enerji absorbsiyonu 6. ve 12. haftada p grubunda k grubuna göre

anlamlı şekilde yüksekti. 2009'da Dimitris ve ark'ının (20) patellar tendon rüptürlerinde TZP'nin etkisi üzerine yaptıkları çalışmada ULF, sertlik, enerji absorbsiyonu değerlendirilmiş. 14. günde ULF' de % 72,2; sertlikde % 53,1; enerji absorbsiyonunda % 39,1 yüksek ortalama bulunmuş. 2021 yılında quadriceps tendon grefti ile yapılmış olan bir çalışmada TZP uygulanan grupta ağrı kesici ihtiyacı, koltuk değneği kullanma zamanı, hedef eklem açıklığına ulaşma zamanı daha kısa bulunmuştur. Bu da erken dönem inflamasyona da katkı sağladığı düşünülebilir.(21)

Çalışmamızın histoloji ayağına baktığımızda k grubunda tendon-kemik geçişinde düzensiz, ince bir kıkırdak oluşumu görülürken; p grubunda düzenli ve daha kalın bir kıkırdak tabakayla karşılaşıldı. Rodeo ve ark'ı (16) köpekler üzerinde kemik-tendon iyileşmesini histolojik ve biyomekanik olarak incelemiş; "kemik-tendon bileşkesinin dayanıklılığı yeni kemik doku oluşumu, iyileşme dokusunun maturasyonu ve mineralizasyonu ile doğru orantılı artmaktadır" şeklinde sonuç yorumu yapmışlardır. Aynı konuda Arnoczky ve ark'ının (17) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Her iki çalışmada da sonradan oluşturulan kemik-tendon bileşkesi doğal histolojik yapıdan farklılık göstermektedir. Doğal histolojik yapı dört tabakalı geçiş özelliği ile ideal tutunma şekli olup önemli biyomekanik özelliğe de sahiptir. Bu yapıda tendondaki gerilim fibröz kıkırdak aracılığı tutunma alanının tamamına eşit olarak dağıldığı için bir bölgeye aşırı yük binmesi engellenmekte ve tüm bileşkenin toplam dayanıklılığı artmaktadır. Tüm tünel boyunca doğal histolojik yapıyı kısa zamanda oluşturulduğunu gösteren literatür çalışması henüz yoktur. Shino ve ark'ının (22) köpeklerdeki çalışmasında erken dönem iyileşme bulgularına ilaveten dört geçişli doğal histolojik yapı implantasyondan 30-52 hafta sonra kısmen görülmüştür. Çalışmamızda ise p grubunda onikinci haftada kollajen lifler ile kemik arasında oluşan düzenli, kalın kıkırdak doku; doğal tendon-kemik bileşkesindeki dört tabakalı geçişe benzerlik göstermektedir. Bu da biyomekanik çalışmadaki anlamlı farkla parelellik göstermektedir, zira k grubunda daha dar, düzensiz bir kıkırdak tabaka görülmekle birlikte iyileşme fibröz doku ağırlıklıdır. Çalışmamızda P grubunda görülen düzenli kıkırdak dokuya, benzer modelle periost kullanılan bazı çalışmalarda rastlanmamakla beraber başarılı sonuçlar bildirilmiştir (5,6).

Biyomekanik teste tabi tuttuğumuz yapı homojen bir doku değil; tendon, tendon-kemik bileşkesi, kemik kısımlarından oluşan bir komplekstir. Çalışmamızda bu kısımları ayırt etmeden kompleks, bütünüyle değerlendirildi. Yani bu kompleksin sadece yapısal tensil özelliklerine (structurel propeties) bakıldı. Homojen bir doku olarak izole iyileşme dokusunun özelliklerine (material propeties) bakılmadı. Materyal özelliklerini değerlendirmek için yüksek çözünürlük ve hızda kamera ile işaretleme sistemleri olan donanımlı bir laboratuvar gerekmektedir. Ancak benzer çalışmalarda biyomekanik değerlendirmede yapısal tensil özelliklere bakılması yeterli görüldüğünden materyal özelliklerin değerlendirilmesine gerek duyulmadı. Çalışmamız, eklem dışı bir çalışma modeli olduğundan temeli tenodez olan her cerrahi modeli kapsamaktadır. Yaptığımız çalışmada cerrahi sahanın eklem sıvısı ile temasının olmaması çalışmamızın limitasyonudur.

SONUÇ

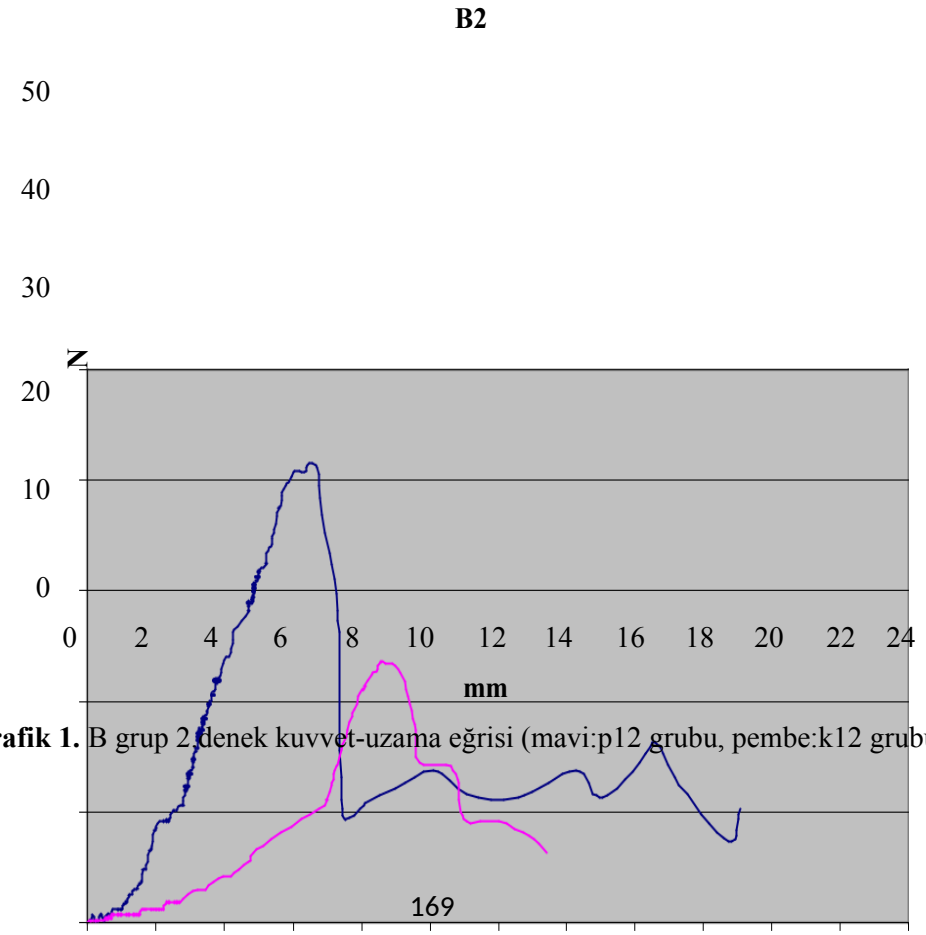
Ön çapraz bağ veya tendon transferi gibi tünel içi tendon iyileşmesi temeline dayanan cerrahi işlemlerde TZP' nin lokal uygulanması gerek biyomekanik gerekse histolojik açıdan greft integrasyonu ve dayanıklılığına katkıda bulunabilmektedir. Bu durum erken, agresif rehabilitasyona olanak sağlayarak cerrahi başarıyı arttırabilir.

Tablo 1. A grubunun istatistiksel tablosu (6. hafta sakrifiye edilen denekler)

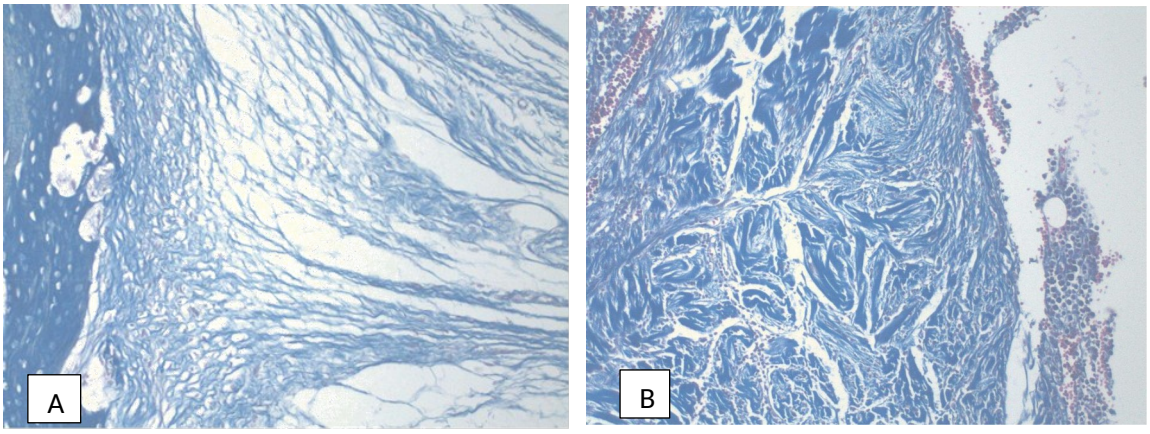
	Sağ (kontrol)	Sol (tzp)	't' değeri	'p' değeri
ULF (N)	31,69± 7,66	44,13 ± 7,76	3,86	0,001
ENERJİ ABSORBSİYONU	10,35 ± 6,46	13,85 ± 4,92	1,48	0,151
SERTLİK (N/mm)	8,07± 3,84	13,29 ± 2,92	3,74	0,001

Tablo 2. B grubunun istatistiksel tablosu (12. hafta sakrifiye edilen denekler)

	Sağ (kontrol)	Sol (tzp)	't' değeri	'p' değeri
ULF (N)	28,89± 17,14	55,30± 0,97	3,38	0,002
ENERJİ ABSORBSİYONU	6,93 ± 5,08	14,49 ± 4,80	3,89	0,001
SERTLİK (N/mm)	8,13± 4,67	20,17 ± 7,62	4,85	0,000



Grafik 1. B grup 2 denek kuvvet-uzama eğrisi (mavi:p12 grubu, pembe:k12 grubu)



Şekil 1. A:TZP grubu B:Kontrol gurubu 12. hafta ışık mikroskobu alcian blue boyama görüntüsü

KAYNAKLAR

1. Sachs, R.A., et al., Patellofemoral problems after anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med, 1989. 17(6): p. 760-5.

2. Simonian, P.T., et al., Assessment of morbidity of semitendinosus and gracilis tendon harvest for ACL reconstruction. Am J Knee Surg, 1997. 10(2): p. 54-9.

3. Ouyang, H.W., J.C. Goh, and E.H. Lee, Use of bone marrow stromal cells for tendon graft-to-bone healing: histological and immunohistochemical studies in a rabbit model. Am J Sports Med, 2004. 32(2): p. 321-7.

4. Mihelic, R., et al., Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. Am J Sports Med, 2004. 32(7): p. 1619-25.

5. Kyung, H.S., et al., Tendon-to-bone tunnel healing in a rabbit model: the effect of periosteum augmentation at the tendon-to-bone interface. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2003. 11(1): p. 9-15.

6. Chen, C.H., et al., Enveloping the tendon graft with periosteum to enhance tendon-bone healing in a bone tunnel: A biomechanical and histologic study in rabbits. Arthroscopy, 2003. 19(3): p. 290-6.

7. Yamakado, K., et al., The influence of mechanical stress on graft healing in a bone tunnel. Arthroscopy, 2002. 18(1): p. 82-90.

8. Martinek, V., et al., Enhancement of tendon-bone integration of anterior cruciate ligament grafts with bone morphogenetic protein-2 gene transfer: a histological and biomechanical study. J Bone Joint Surg Am, 2002. 84-A(7): p. 1123-31.

9. Ohtera, K., et al., Effects of periosteum wrapped around tendon in a bone tunnel: A biomechanical and histological study in rabbits. Crit Rev Biomed Eng, 2000. 28(1-2): p. 115-8.

10. Rodeo, S.A., et al., Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to enhance tendon healing in a bone tunnel. Am J Sports Med, 1999. 27(4): p. 476-88.

11. Shoemaker, S.C., et al., Effects of fibrin sealant on incorporation of autograft and xenograft tendons within bone tunnels. A preliminary study. Am J Sports Med, 1989. 17(3): p. 318-24.

12. Karaoglu, S., C. Celik, and P. Korkusuz, The effects of bone marrow or periosteum on tendon-to-bone tunnel healing in a rabbit model. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2009. 17(2): p. 170-8.

13. Barber, F. Alan MD, FACS PRP as an Adjunct to Rotator Cuff Tendon Repair, Sports Medicine and Arthroscopy Review: June 2018 . 26 (2) : p 42-7

14. Garg, A.K., The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. Dent Implantol Update, 2000. 11(3): p. 17-21.

15. Anderson, K., et al., Augmentation of tendon healing in an intraarticular bone tunnel with use of a bone growth factor. Am J Sports Med, 2001. 29(6): p. 689-98.

16. Rodeo, S.A., et al., Tendon-healing in a bone tunnel. A biomechanical and histological study in the dog. J Bone Joint Surg Am, 1993. 75(12): p. 1795-803.

17. Arnoczky, S.P., et al., Biologic fixation of ligament prostheses and augmentations. An evaluation of bone ingrowth in the dog. Am J Sports Med, 1988. 16(2): p. 106-12.

18. Rozman, P. and Z. Bolta, Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat, 2007. 16(4): p. 156-65.

19. Yuan, F., et al., [Biomechanical research of reconstructing anterior cruciate ligament by implanting various length of autogenous tendon into bone tunnel]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2009. 23(3): p. 290-3.

20. Lyras, D.N., et al., The effect of platelet-rich plasma gel in the early phase of

patellar tendon healing. Arch Orthop Trauma Surg, 2009. 129(11): p. 1577-82.

21. Malinowski K, Ebisz M, LaPrade RF, Mostowy M. Platelet-Rich Plasma in Anterior Cruciate Ligament Quadriceps Tendon Bone Reconstruction—Impact of PRP Administration on Pain, Range of Motion Restoration, Knee Stability, Tibial Tunnel Widening and Functional Results. *Applied Sciences*. 2021; 11(9):3993

22. Shino, K., et al., Replacement of the anterior cruciate ligament by an allogeneic tendon graft. An experimental study in the dog. J Bone Joint Surg Br, 1984. 66(5): p. 672-81.

Presentation ID / Sunum No= 190

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4803-8900

Perioperative Management in Terms of Hemothorax Caused by Posterior Correction Surgery for Spinal Deformity in Children

Asst.Prof. Alparslan Kapısız[1], Asst.Prof.Cem Kaya[1], Dr. Alim Can Baymurat[2], Prof.Dr. Ramazan Karabulut[1]

[1]*Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery Ankara/Türkiye*
[2]*Gazi University Faculty of Medicine, Department of Orthopedic Surgery and Traumatology Ankara/Türkiye*

Abstract

Introduction: The incidence of hemothorax owing to posterior correction surgery (PCS) for spinal deformity is reported to be as low as 0.1%, and the vast majority of these cases were treated through observation without additional intervention. However, if hemothorax that occurs is missed, it can result in increased mortality and morbidity. Furthermore, there is a paucity of data on management of hemothorax caused by PCS. The aim of this retrospective study is to evaluate our cases of hemothorax after PCS. Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records of all pediatric patients who underwent PCS from 2016 to 2021. Five patients who developed postoperative hemothorax out of 135 patients were included in the study. Results: The mean age at the time of surgery was 12.4±2.88 years. During PCS, PA chest x-ray was used for checking instrument locations. When these images were evaluated retrospectively, hemothorax was found in 4 patients. A suspicious appearance in terms of hemothorax was detected in 1 patient. No intervention was performed in terms of hemothorax during the operation in all of the patients. All patients were transferred from the inpatient service to the intensive care unit due to hemodynamic instability at different times. A chest tube was inserted in 3 of the patients. Thoracentesis was performed in 1 patient. Decortication was performed in 1 patient. Conclusion: We recommend peroperative bedside thoracic ultrasound or a chest X-ray in the trendelenburg position in order not to miss the presence of hemothorax that requires intervention before the patient is extubated.

Keywords: spinal deformity, posterior correction surgery, hemothorax

Introduction

Hemothorax is a collection of blood in the space between the visceral and parietal pleura. The causes of hemothorax are divided into three main groups as spontaneous, iatrogenic and traumatic.[1] Spinal deformity correction surgery is one of the potential causes of iatrogenic hemothorax. Due to the

development of instruments and surgical techniques, the number of spinal deformity correction surgeries has increased significantly over the past two decades.[2]

In the literature, the insidence of hemothorax due to posterior correction surgery for spinal deformity is reported to be as low as 0.1%, and the vast majority of this cases were treated through observation without additional intervention.[3] However, if hemothorax that occurs is missed, it can result in increased mortality and morbidity. Furthermore, there is a paucity of data on management of hemothorax caused by posterior correction surgery for scoliosis.

The aim of this retrospective study is to evaluate our cases of hemothorax after posterior correction surgery for spinal deformity. Following this evaluation, it is to establish follow-up principles in terms of this situation in order not to miss the possibility of hemothorax that may occur after this surgery.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed electronic medical records of all pediatric patients who underwent posterior correction surgery for spinal deformity from 2016 to 2021 after appropriate ethical consent was obtained. Five patients who developed postoperative hemothorax out of 135 patients who underwent posterior correction surgery were included in the study. These patients were examined in terms of age, gender, presence of peroperative overlooked hemothorax, physiological hemodynamic deterioration times and intervention times for hemothorax.

Results

The mean age at the time of surgery was 12.4±2.88 years (10-17 years) in 5 children (4 girls and 1 boy). During spinal correction surgery procedure PA chest x-ray was used for checking instrument locations. When these images were evaluated retrospectively, hemothorax was detected in 4 patients as seen in the PA chest x-ray of case 4 in figure 1.

Figure 1: Left hemothorax in the perioperative image of the fourth case

A suspicious appearance in terms of hemothorax was detected in 1 patient. However, no intervention was performed in terms of hemothorax during the operation in all of the patients, and the patients were extubated and transferred to the orthopedic inpatient service at the end of the operation. Four of the 5 patients were transferred from the inpatient service to the intensive care unit due to hemodynamic instability within the first 24 hours after surgery. The patient, who was suspicious apperance for hemothorax in the PA chest x-ray image taken for instrument control during the operation, was transferred to the intensive care unit after hemodynamic instability occurred on the 3rd postoperative day.

Hemothorax requiring intervention was detected in all patients after admission to the intensive care unit. Appropriate size chest tube was inserted in case 1, 4 and 5. Chest tubes were removed in an

average of 6.33±2.08 days (4-8 days). Thoracentesis was performed in the case 2 under ultrasound guidance (Figure 2).

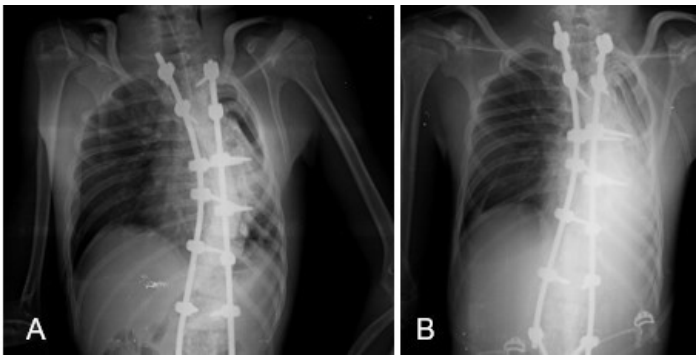


Figure 2: (A) Perioperative image of the second case. (B) Before thoracentesis image of the same patient on postoperative 7th day

An ultrasound-guided 8f pigtail catheter was placed on the 7th postoperative day in the case 3. Due to the lack of adequate drainage, the pigtail catheter was removed on the 10th postoperative day, and a chest tube of appropriate size was inserted. The hemothorax which could not drained through the thoracostomy tube was evident on chest X-ray and CT scan (Figure 3).

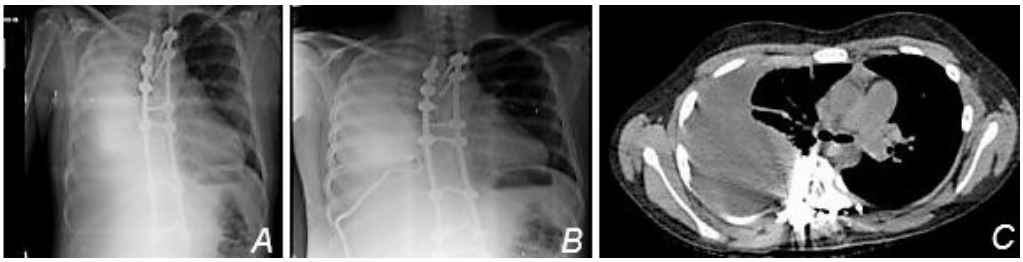


Figure 3: (A) The image before the 8f pigtail catheter was placed in case 3 with ultrasound guidance on the 7th postoperative day. **(B)** Image after pigtail catheter insertion. **(C)** CT image before decoration

Consequently the patient underwent thoracoscopy + decortication on the 11th postoperative day. No complications occurred during follow-up. Preoperative and postoperative cobb angles of all patients are detailed in table 2. The hemothorax was located on the convex side in all patients.

Discussion

Hemothorax developed in 5 of 135 pediatric patients who underwent posterior correction surgery for spinal deformity in our center between 2016 and 2021. A chest tube was inserted in 3 of the patients. Thoracentesis was performed in 1 patient. Decortication was performed in 1 patient.

Hemothorax is defined as a bleeding into pleural space. Hemothorax is a challenging problem often encountered in clinical practice. Even if hemothorax is mostly caused by thorasic trauma, it may occur after intervention such as thoracentesis, central venous catheterization, tube thoracostomy, biopsy, spinal deformity correction surgery related to the thoracic region.

In most cases, tube thoracostomy by means of large calibre is the first-line treatment of hemothorax. Appropriate placement of tube is vital to evacuate hemothorax effectively. If tube thoracotomy failed to drain blood in the pleural space, it is considered an retained hemothorax with potentially significant risks for the development of late complications such as empyema and fibrothorax. When late complications occur, decortication may require.[4] As we mentioned, one of our patients who underwent posterior correction surgery also needed thoracotomy and decortication.

In the literature, the insidence of hemothorax due to posterior correction surgery for spinal deformity is reported to be as low as 0.1%, and the vast majority of this cases were treated through observation without additional intervention.[3]

There is a paucity of data on management of hemothorax caused by posterior correction surgery in the literature. Physiological hemodynamic deterioration times and intervention times for hemothorax were not indicated in almost all of the reported cases. In the case reported by Ogura et al[5], the patient developed hemodynamic instability 20 minutes after extubation. A massive hemothorax was seen on chest X-ray and contrast-enhanced CT images of the chest taken 25 minutes after the operation. A drainage tube was placed in the chest 110 minutes after the operation. Pang et al[3] reported that the patient developed hemodynamic instability 18 hours after extubation. A massive hemothorax was seen on chest X-ray and contrast-enhanced CT images of the chest. A chest tube was inserted It is not reported whether a chest x-ray taken before extubation in this study. Although hemothorax was briefly reported among the complications in the series reporting the results of posterior correction surgery for spinal deformity, data on the onset of hemodynamic stability and the duration of intervention to hemothorax are not available, except for the two case reports mentioned above.[2,6,7]

Liang et al[8] suggested that hemothorax developing after spinal correction surgery can be managed conservatively. However, they stated that they inserted a chest tube in 18 of 22 patients who developed hemothorax after posterior correction surgery. In this study the physiologic deterioration time and the time of tube insertion were not indicated in 18 patients underwent chest tube insertion.

In all of our cases, after the symptoms of respiratory distress appeared in the postoperative period, the presence of hemothorax was detected and necessary interventions were made. When peroperative images of the patients were evaluated retrospectively, it was found that 4 out of 5 patients had overlooked hemothorax. We attribute this missed hemothorax to focus on assessing device localization of images.

In most cases, the diagnosis of hemothorax is made during postoperative clinical observations when symptoms of respiratory distress begin. Consequently, patients and their parents emotionally traumatize. In addition, this situation put a serious morbidity burden on the patients. In order to avoid these complication, the possibility of hemothorax should be considered in the intraoperative period, and the patient should be carefully evaluated in terms of hemothorax. When hemothorax requiring intervention is detected, necessary interventions should be performed before extubating. Despite all these evaluations, the possibility of overlooked hemothorax should be kept in mind. The patient should be followed closely in terms of respiratory parameters in the postoperative period, and the presence of hemothorax which is required intervention should be intervened without delaying before severe respiratory symptoms occur. Given the close proximity of the major vessels to the anterior surface of the thoracic vertebra, and the segmental vessels to the lateral surface of the thoracic vertebra, meticulous attention to detail should be paid to the occurrence of hemothorax intraoperative and postoperative period.[9]

Early detection and management of hemothorax is of utmost importance in prognosis of the patients. During spinal deformity correction surgery, a PA chest X-ray is usually taken to evaluate the location of the instruments. However, if this image is to be used to detect the presence of hemothorax, it should be known that this image is not sensitive in detecting hemothorax. Since blood will be distrubuted along the entire anterior aspect of affected pleural space rather than diaphragmatic surface in the prone position, upright chest x-ray must be chosen to establish a diagnosis of hemothorax. Considering that imaging is performed during this surgery, it is usually not possible to take an upright chest X-ray. Upright chest x-ray is superior to supine chest x-ray in the diagnosis of hemothorax. However, it is a known fact that chest x-ray is limited in detecting presence of hemothorax. 300-500 mls of blood is required to blunt the costophrenic angle. As noted by Zeiler et al[1], up to 1000 ml of blood can be overlooked when the patient is in the supine position. This situation is similar in the prone position. Mahoozi et al stated that placing the patient in the reverse trendelenburg position before examining for

hemothorax may identify the presence of a smaller hemothorax that may be overlooked in the supine position.[10]

Bedside chest ultrasound is superior the combination of a chest x-ray with physical examination while making diagnosis of hemothorax.[11] While as little as 20 ml of pleural fluid can be detected by ultrasound, 175 ml of pleural fluid can be detected by radiography.[12]

Although it seems like a limitation that our study was retrospective and included 5 patients, it is the first in terms of peroperative and postoperative management of hemothorax caused by posterior correction surgery. There is a need for prospective studies with a large number of patients on this subject.

Conclusions

Considering all this knowledge, we recommend peroperative bedside thoracic ultrasound in order not to miss the presence of hemothorax that requires intervention. If a bedside chest ultrasound is not available, we recommend that a chest X-ray in the trendelenburg position must be taken before the patient is extubated due to avoiding overlooked hemothorax.

Funding

None

Conflict of interest

None declared

References

1. Zeiler J, Idell S, Norwood S, Cook A. Hemothorax: A Review of the Literature. Clin Pulm Med. 2020;27(1):1-12.
2. Sugawara R, Takeshita K, Takahashi J, et al. The complication trends of pediatric spinal deformity surgery in Japan - The Japanese Scoliosis Society Morbidity and Mortality survey from 2012 to 2017. J Orthop Sci. 2021;26(5):744-9.
3. Pang L, Watanabe K, Toyama Y, Matsumoto M. Massive hemothorax caused by Gelpi retractor during posterior correction surgery for adolescent idiopathic scoliosis: a case report. Scoliosis. 2014;9:17.
4. Boersma WG, Stigt JA, Smit HJ. Treatment of haemothorax. Respir Med. 2010;104(11):1583-7.
5. Ogura Y, Watanabe K, Hosogane N, Toyama Y, Matsumoto M. Acute respiratory failure due to hemothorax after posterior correction surgery for adolescent idiopathic scoliosis: a case report. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:132.
6. Wang Y, Hai Y, Liu Y, Guan L, Liu T. Risk factors for postoperative pulmonary complications in the treatment of non-degenerative scoliosis by posterior instrumentation and fusion. Eur Spine J. 2019;28(6):1356-62.
7. Yang JH, Kim HJ, Chang DG, Suh SW. Minimally invasive scoliosis surgery for adolescent idiopathic scoliosis using posterior mini-open technique. J Clin Neurosci. 2021;89:199-205.
8. Liang W, Yu B, Wang Y, et al. Pleural Effusion in Spinal Deformity Correction Surgery- A Report of 28 Cases in a Single Center. PLoS One. 2016;11(5):e0154964.
9. Lai PL. Delayed massive pleural effusion after scoliosis correction and thoracoplasty: A case report. J Trauma. 2006;61(3):746-8.
10. Mahoozi HR, Volmerig J, Hecker E. Modern Management of Traumatic Hemothorax. J Trauma Treat. 2016;5:3.
11. Chung MH, Hsiao CY, Nian NS, et al. The Benefit of Ultrasound in Deciding Between Tube Thoracostomy and Observative Management in Hemothorax Resulting from Blunt Chest Trauma. World J Surg. 2018;42(7):2054-60.

12. Pumarejo Gomez L, Tran VH. Hemothorax. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.

Presentation ID / Sunum No= 192

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7230-0684

Cerrahi Operasyon için Anestezi Uygulanacak Hastalarda, Hasta Yakınlarının Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Exp. Dr. M. Sercan Orbak[1], Assoc. Prof. Dr. Özgür Özmen[2,4], Assoc. Prof. Dr. İrem Ateş[2], Assoc. Prof. Dr. Mehmet Aksoy[2,4], Prof. Dr. Ayşenur Dostbil[2,4], Asst. Prof. Dr. Kamber Kaşali[3,4], Assoc. Prof. Dr. İlker İnce[4,5]

[1]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Erzurum Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
[2]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
[3]Atatürk Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
[4]Atatürk Üniversitesi Anesteziyoloji Klinik Araştırma Ofisi
[5]Medicalpark Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Özet

Amaç: STAI anksiyete skalası kullanarak hasta yakınlarının; yaşları, cinsiyetleri, hasta yakınlık düzeyleri, eğitim durumları, meslekleri, önceki anestezi deneyimleri, hastalarının ameliyat türü ve preoperatif bilgi edinme düzeylerinin preoperatif, intraoperatif ve postoperatif anksiyete düzeylerine etkilerini değerlendirmekti. Yöntem: Elektif veya acil cerrahi yapılacak (Kalp Damar Cerrahisi, Beyin Cerrahisi, Kulak Burun Boğaz Cerrahisi, Genel Cerrahi, Çocuk Cerrahisi, Ortopedik Cerrahi, Ürolojik Cerrahi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahisi, Göz Cerrahisi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Cerrahisi) hastaların 18 yaş ve üstünde yakınları çalışmaya alındı. Preanestezik değerlendirmede hastayla beraber hasta yakınlarına da anestezi ile ilgili sözel bilgi verildi. Hasta yakınlarına yazılı bilgilendirme onamı imzalatılarak okumaları istendi. Bilgilendirilen hasta yakınlarıyla ameliyat öncesi hasta odalarında, hastaları ameliyathaneye alındıktan sonra ameliyathane bekleme salonunda ve ameliyat sonrası hasta odalarında görüşülerek durumsal kaygıyı ölçmede kullanılan "STAI FORM TX-1" formu doldurtuldu. Hasta yakınlarının; yaşları, cinsiyetleri, hasta yakınlık düzeyleri, eğitim durumları, meslekleri, önceki anestezi deneyimleri, hastalarının ameliyat türü ve preoperatif bilgi edinme düzeylerine göre preoperatif, intraoperatif ve postoperatif anksiyete düzeyleri karşılaştırıldı. Bulgular: Hasta yaşı, hasta cinsiyeti, ASA, cerrahi tipi, cerrahi süresi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, hasta yakını cinsiyeti, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu ve gelir düzeyine göre oluşturulan herbir grup preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırıldığında hasta yaşı >74 ve yakınlık derecesi anne olan gruplar haricinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Tüm gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde

hastanın erkek olması anksiyete oluşturma için istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). ASA, cerrahi tipi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, eğitim durumu ve gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak gruplar içinde herhangi bir fark gözlenmedi (p>0,05). Sonuç: Preoperatif kaygı durumları yüksek olan hasta yakınlarının intraoperatif dönemde kaygı düzeylerinin daha da arttığı, postoperatif dönemde ise preoperatif düzeylerden aşağılara indiği görülmüştür. Premedikasyon sırasında anestezistle görüşerek, yeterli ve gerekli bilgileri edindiklerini ve anksiyetelerinin gerilediği düşüncesini taşımamıza rağmen daha detaylı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, State-Trait Anxiety Inventory (STAI) skalası, Hasta yakını

Giriş ve Amaç

Preoperatif değerlendirme her yaştan hasta grupları için ameliyat öncesi yapılması gerekli bir durumdur. Bu değerlendirme ile hastaların yandaş hastalıkları ameliyat öncesi belirlenip, ameliyat sırasında anestezi alırken ve ameliyat sonrasındaki bakım için en ideal şartlar oluşturulur. Bunun yanında ek hastalığının olduğunu bilmeyen hastaların laboratuvar tahlillerindeki anormalliklere göre önerilerde bulunmayı sağlar. Kullandığı ilaçların hastanede yatışı devam ettiği sürece farmakolojik açıdan hem anestezide kullanılan ilaçlarla etkileşimi konusunda hem de ameliyat öncesi ve sonrasındaki bakımda uygulanacak tedavi yöntemleri ile nasıl bir ilişki ortaya çıkarabileceği konusunda fikir elde etmemizi sağlar. Preoperatif değerlendirme aynı zamanda; hasta ve hasta yakınlarının ameliyat öncesi kaygılarına neden olabilecek tüm soruları cevaplamamıza olanak sağlar. Bu şekilde hasta ve hasta yakınlarında oluşabilecek anksiyete bozuklukları az da olsa giderilmeye çalışılır (1).

Kaygı verici duygu durum bozukluğuna sebebiyet verecek her türlü düşüncenin cevaplanmaması hasta yakınlarında anksiyete oluşmasına neden olur. Bu durum hastaların ameliyat öncesinde hastaneden, taburculuğuna kadar olan tüm zaman zarfında istenmeyen ve beklenmeyen problemlere yol açabilir (2). Hatta hastanın ve yakının kaygı düzeyindeki artış hastanın hastanede yattığı süre zarfında hastalığına bağlı ya da geçireceği ameliyata bağlı analzeji ihtiyacını bile artırabilir (3).

Anksiyete, depresyon, kaygı ve korku birbirlerine yakın terimler olmasına rağmen hastaneye tedavi olmak için gelen hastalara günümüze kadar bu duygu durum bozuklukları için çeşitli anketler düzenlenmiştir (4, 5). Yapılan bu anketlere göre anksiyete gibi durumların sadece hastalar için değil, hasta yakınları ve hasta ile ilgilenen tüm sağlık personelinin de çözmesi ya da azaltması gereken bir problemi olduğu görülmüştür (6).

Yaptığımız bu çalışma ile cerrahi operasyon için anestezi uygulanacak hastalarda hasta yakınlarının preoperartif, intraoperatif ve postoperatif anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi (Tarih: 25.03.2021 Klinik Araştırma Toplantı No:2 Karar No:121) onayıyla yapıldı. Çalışma Mart 2021 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif ve acil şartlarda cerrahi operasyona alınacak (Kalp Damar Cerrahisi, Beyin Cerrahisi, Kulak Burun Boğaz Cerrahisi, Genel Cerrahi, Çocuk Cerrahisi, Ortopedik Cerrahi, Ürolojik Cerrahi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahisi, Göz Cerrahisi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Cerrahisi) ve genel veya rejyonel anestezi uygulanacak her yaşta hastanın 18 yaş ve üstündeki yakınları alındı. Anketi dolduran hasta yakının aynı olması hedeflendi. Aynı hastanın farklı yakınları tarafından

dolduralacak olan anket, çalışma dışı bırakılacağı kararlaştırıldı. Okuma yazma bilmeyen ve 18 yaşından küçük olan hasta yakınları çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirilmiş onam formu okumaları istendi ve kayıt altına alındı. Postoperatif dönemde tüm hastaların VAS skoru 4 ve altında olması hedeflendi.

Çalışma boyunca 312 hasta toplandı. Çalışmaya katılan 4 hasta yakınının okuma-yazma bilmemesi ve diğer 2 hasta yakınının yaşının 18 yaşından küçük olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. İki hasta yakınının yakınlık derecesinin arkadaşlık düzeyinde olması sebebiyle çalışmaya alınmadı. Toplamda 304 hastanın verileri değerlendirildi.

Hasta yakınlarından toplamda üç vizitte anket formları doldurmaları istendi. Birincisini ameliyattan önce anestezi polikliniğinde premedikasyonda görüşme yapıldıktan sonra muayene odası dışında, ikincisi intraoperatif dönemde hasta ameliyathaneye girdikten on dakika sonra bekleme salonunda ve sonuncusu postoperatif dönemde hasta ameliyathaneden çıkarılıp serviste hasta yatağına yatırıldıktan iki saat sonra formları doldurmaları istendi.

Formlar beş bölümden oluşturuldu. Birinci bölümde hastanın demografik bilgileri, formu doldurdukları tarihi, ASA skoru, yattığı klinik, hastalığının tanısı, operasyon için cerrahinin tipi, ameliyatın süresi, bilgilendirilmiş formu okuma durumu, seçilecek anestezi yöntemi yer almaktaydı. İkinci bölümde hasta yakınının demografik bilgileri, cinsiyeti, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu, mesleği, gelir durumu, geçmiş anestezi deneyimi yer almaktaydı. Üçüncü bölümde preoperatif STAI formu, dördüncü bölümde intraoperatif STAI formu ve son bölümde postoperatif STAI formu yer almaktaydı.

Hasta yakınlarından preoperatif dönemde kendisinin, hastanın demografik bilgilerini içeren birinci ve ikinci bölüm ile preoperatif dönemdeki STAI formunu doldurmaları istendi. Ameliyat esnasında sadece intraoperatif STAI forumunu ve ameliyattan sonra hasta yatağında vizit edilerek postoperatif STAI formunu doldurmaları istendi.

Bulgular

304 hasta ve hasta yakınlarının demografik bilgileri ve preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde STAI form cevapları kayıt altına alınarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tablo 3.1 Hastanın yaşına göre hasta yakını anksiyete skorları

Hasta Yaşı	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
0-18 yaş	22	44,77±8,80	48,64±11,94	37±9,48	<0,001
18-65 yaş	215	39,26±10,27	43,59±10,94	36,86±10,02	<0,001
65-74 yaş	46	38,46±8,68	47,5±10,73	37,41±9,77	<0,001
>74 yaş	21	39±7,60	43,04±10,13	36,04±8,79	0,239

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hastanın yaşına göre hasta yakını anksiyete skorları; 0-18 yaş için preoperatif ve postoperatif ile intraoperatif ve postoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında preoperatif ve intraoperatif gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$). 18-65 yaş için hasta yakını anksiyete skorları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 65-74 yaş için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 74 yaş üstü hastalar için

gruplar arasında hasta yakını anksiyete skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo3.1).

Tablo 3.2 Hasta cinsiyetine göre hasta yakını anksiyete skorları

Hasta Cinsiyet	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Erkek	132	39,47±8,85	46,48±10,10	38,4±9,56	<0,001
Kadın	172	39,55±10,59	42,99±11,49	35,75±9,89	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hasta cinsiyetine göre; erkek için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,05). Kadın için hasta yakını anksiyete skorları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.2).

Tablo 3.3 ASA sınıflandırmasına göre hasta yakını anksiyete skorları

ASA skorlaması	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
ASA I	143	40,35±10,04	45,08±11,04	36,72±9,79	<0,001
ASA II-III	161	38,78±9,66	44,01±11,03	37,06±9,88	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

ASA I için hasta yakını anksiyete skorları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). ASA II ve III için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.3).

Tablo 3.4 Cerrahi tipine göre hasta yakını anksiyete skorları

Cerrahi tipi	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Acil	13	32,15±6,34	33,08±8,92	29,92±4,87	0,023
Elektif	291	39,85±9,86	45,02±10,85	37,21±9,87	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Acil operasyonlar için preoperatif ve postoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında preoperatif gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,05). Elektif operasyonlar için hasta yakını anksiyete skorları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.4).

Tablo 3.5 Cerrahi süreye göre hasta yakını anksiyete skorları

Cerrahi süresi	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
0-30 dk	20	45,75±5,69	44,60±9,41	36,85±10,97	0,014
30-60 dk	77	41,40±10,34	43,03±8,69	37,30±9,91	<0,001
60-90 dk	36	39,42±8,77	43,97±10,77	33,81±9,21	<0,001
90-120 dk	80	37,04±9,55	42,41±11,20	36,9±9,99	<0,001
> 120 dk	91	38,77±10,10	47,80±12,45	37,8±9,54	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Cerrahi süresinin 0-30 dakika ve 30-60 dakika olan operasyonlar için preoperatif ve postoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında preoperatif grup lehine, intraoperatif ve postoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,05). 60-90 dakika, 90-120 dakika ve 120 dakikadan uzun opearsyonlar için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.5).

Tablo 3.6 Anestezi şekline göre hasta yakını anksiyete skorları

Anestezi Şekli	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Genel	272	39,31±9,91	44,42±11,13	36,68±9,74	< 0,001
Rejyonel	32	41,28±9,38	45,25±10,28	38,75±10,42	0,035

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Genel anestezi uygulanan hastalar için hasta yakını anksiyete skorları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Rejyonel anestezi uygulanan hastalar için preoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,05) (Tablo 3.6).

Tablo 3.7 Hasta yakını yaşına göre anksiyete skorları

Hasta Yakını Yaşı	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
18-30 yaş	120	38,74±1097	43,13±11,07	36,45±9,99	<0,001
30-50 yaş	161	39,61±9,84	45,19±11,04	36,47±9,25	<0,001
>50 yaş	23	42,91±6,11	46,96±10,26	42,30±11,51	0,016

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hasta yakını yaşına göre; 18-30 ile 30-50 yaş aralığında olan hasta yakınları için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). 50 yaşından büyük hasta yakınları için preoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,05) (Tablo 3.7).

Tablo 3.8 Hasta yakını cinsiyetine göre anksiyete skorları

Hasta Yakını Cinsiyet	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Erkek	207	38,72±9,81	44,9±10,9	37,20±9,69	<0,01
Kadın	97	41,22±9,78	43,68±11,32	36,26±10,12	<0,01

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hasta yakını cinsiyetine göre; erkek için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Kadın için preoperatif ve postoperatif hasta yakını skorları arasında preoperatif grup lehine, intraoperatif ve postoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,05) (Tablo 3.8).

Tablo 3.9 Anestezi deneyimine göre hasta yakını anksiyete skorları

Geçmiş anestezi deneyimi	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Yok	185	39,76±10,27	44,41±11,21	37,23±10,14	<0,001
Var	119	39,13±9,19	44,66±10,78	36,39±9,33	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Anestezi deneyimi olsun ya da olmasın tüm hasta yakınları için hasta yakını anksiyete skorları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.9).

Tablo 3.10 Yakınlık derecesine göre hasta yakını anksiyete skorları

Yakınlık derecesi	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Eşi	62	37-92±10,01	43,94±10,87	36,13±9,69	<0,001
Anne	11	47,18±10,48	45,27±9,21	36,82±8,35	0,148
Baba	18	44,33±9,59	47,06±12,59	37,28±9,25	0,004
Evlad	150	39,33±9,20	44,51±11,34	37,25±10,28	<0,001
Diğer	63	38,81±10,46	44,22±10,47	36,75±9,46	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Yakınlık derecesi eşi ve diğer akraba olan için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Yakınlık derecesi baba olan için postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Yakınlık derecesi çocuk olan grupta hasta yakını anksiyete skorları için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Yakınlık derecesi anne olan hasta yakınları için tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05) (Tablo 3.10).

Tablo 3.11 Görüşme sıklığına göre hasta yakını anksiyete skorları

Hasta ile Görüşme Sıklığı	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
Hergün	239	39,41±10,04	43,46±10,95	36,84±10,27	<0,001
Haftada bir	43	38,30±7,16	46,30±10,96	35,63±8,12	<0,001
Ayda bir	22	43,09±11,86	52,41±8,51	40,05±7,09	0,004

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hastası ile hergün görüşen hasta yakınları için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Haftada bir görüşen hasta yakınları için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Ayda bir görüşen hasta yakınları için postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.11).

Tablo 3.12 Hasta yakını eğitim durumuna göre anksiyete skorları

Eğitim durumu	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
İlkokul	39	42,03±7,83	45,44±11,23	37,21±9,94	<0,001
Ortaokul	43	42±9,58	49,42±9,29	40,63±8,79	<0,001
Lise	97	39,72±9,92	44,25±10,57	37,46±956	<0,001
Üniversite	125	37,72±10,19	42,74±11,45	35,09±10	<0,001

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Eğitim durumu ilkolkul seviyesinde olan hasta yakınları için postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Eğitim durumu ortaokul ve üniversite seviyesinde olan hasta yakınları için preoperatif ve intraoperatif ile postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Eğitim durumu lise seviyesinde olan hasta yakınları için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.12).

Tablo 3.13 Hasta yakını gelir durumuna göre anksiyete skorları

Gelir Düzeyi	n (sayı)	Preoperatif Grup	İntraoperatif Grup	Postoperatif Grup	p
0-5bin TL	177	40,11±9,19	44,97±10,78	38,11±9,62	<0,001
5bin-10bin TL	110	38,25±10,51	43,43±11,22	35,16±10,02	<0,001
>10bin TL	17	41,59±11,76	46,76±12,34	35,53±9,26	0,002

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Gelir durumu düşük ve orta seviyede olan hasta yakınları için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Yüksek gelir seviyesine sahip hasta yakınları için postoperatif ve intraoperatif hasta yakını anksiyete skorları arasında intraoperatif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 3.13).

Tablo 3.14 Postoperatif – Preoperatif gruplar içi anksiyete skoru farkları

		n (sayı)	Postoperatif-Preoperatif	p
Hasta yaşı	**0-18 yaş**	22	-7,77±9,48	0,118
	18-65 yaş	215	-2,39±11,01	
	65-74 yaş	46	-1,04±12,53	
	>74 yaş	21	-2,95±6,81	
Hasta cinsiyet	**Erkek**	132	-1,07±10,05	0,031
	Kadın	172	-3,8±11,53	
ASA skorlaması	**ASA I**	143	-3,63±10,26	0,103
	ASA II ve III	161	-1,71±11,54	
Cerrahi tipi	**Acil**	13	-2,23±9,82	0,702
	Elektif	291	-2,63±11,04	
Cerrahi süresi	**0-30 dk**	20	-8,9±13,2	0,007
	30-60 dk	77	-4,1±10,91	
	60-90 dk	36	-5,61±10,8	
	90-120 dk	80	-0,14±10,91	
	> 120 dk	91	-0,97±9,82	
Anestezi şekli	**Genel**	272	-2,63±11,19	0,586
	Rejyonel	32	-2,53±9,15	
Hasta Yakını yaş	**18-30 yaş**	120	-2,29±10,83	0,538
	30-50 yaş	161	-3,14±11,02	
	>50 yaş	23	-0,61±11,64	
Hasta Yakını cinsiyet	**Erkek**	207	-1,52±11,02	0,01

	Kadın	97	-4,96±10,57	1
Geçmiş anestezi deneyimi	**Yok**	185	-2,54±10,64	0,711
	Var	119	-2,74±11,54	
Yakınlık derecesi	**Eşi**	62	-1,79±10,92	0,113
	Anne	11	-10,36±14,12	
	Baba	18	-7,06±8,61	
	Çocuk	150	-2,09±11,55	
	Diğer akraba	63	-2,06±9	
Hasta ile görüşme sıklığı	**Hergün**	239	-2,56±11,27	0,980
	Haftada bir	43	-2,67±8,74	
	Ayda bir	22	-3,05±12,19	
Eğitim durumu	**İlkokul**	39	-4,82±10,42	0,529
	Ortaokul	43	-1,37±9,88	
	Lise	97	-2,26±12,27	
	Üniversite	125	-2,63±10,47	
Gelir düzeyi	**0-5bin TL**	177	-1,99±11,45	0,239
	5bin-10bin TL	110	-3,08±10,58	
	>10bin TL	17	-6,06±7,72	

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hasta yakınlarının; hasta yaşı, hasta cinsiyeti, ASA, cerrahi tipi, cerrahi süresi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, hasta yakını cinsiyeti, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu ve gelir düzeyine göre postoperatif ve preoperatif olarak her bir grup içinde anksiyete skorları farklarının karşılaştırılması Tablo 3.14‘de verilmiştir. Hasta cinsiyetinin erkek olması, hasta yakınlarının anksiyete skoru farklarının postopertif ve preoperatif olarak karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Cerrahi süre olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları postoperatif ve preoperatif olarak karşılaştırıldığında preoperatif anksiyete skoru farkı 0-30 dakika cerrahi süresi grubu 90-120 dakika cerrahi süresi grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta yakını cinsiyetinin kadın olması postoperatif ve preoperatif olarak anksiyete skoru farklarının karşılaştırılmasında preoperatif anksiyete skoru farkının istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta yaşı, ASA, cerrahi tipi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu ve gelir düzeyi açısından postoperatif ve preoperatif olarak grup içlerinde hasta yakını anksiyete skoru farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3.14).

Tablo 3.15 Postoperatif – İntraoperatif Gruplar İçi Anksiyete Skoru Farkları

		n (sayı)	Postoperatif-İntraoperatif	p
Hasta yaşı	**0-18 yaş**	22	-11,64±12,27	0,028
	18-65 yaş	215	-6,73±10,11	
	65-74 yaş	46	-10,09±9,31	
	>74 yaş	21	-7±10,24	
Hasta cinsiyet	**Erkek**	132	-8,08±10,52	0,586
	Kadın	172	-7,24±10,05	
ASA skorlaması	**ASA I**	143	-8,36±10,46	0,284
	ASA II ve III	161	-6,94±10,05	
Cerrahi tipi	**Acil**	13	-3,15±5,84	0,057
	Elektif	291	-7,81±10,37	
Cerrahi süresi	**0-30 dk**	20	-7,75±7,18	0,006
	30-60 dk	77	-5,73±8,88	
	60-90 dk	36	-10,17±8,9	
	90-120 dk	80	-5,51±12,09	
	> 120 dk	91	-10±10,09	
Anestezi şekli	**Genel**	272	-7,74±9,88	0,346
	Rejyonel	32	-6,50±13,13	
Hasta Yakını yaş	**18-30**	120	-6,68±10,55	0,112
	30-50	161	-8,73±10,46	
	>50	23	-4,65±5,19	
Hasta Yakını cinsiyet	**Erkek**	207	-7,70±10,53	0,784
	Kadın	97	-7,42±9,68	
Geçmiş anestezi deneyimi	**Yok**	185	-7,18±9,69	0,722
	Var	119	-8,27±11,07	
Yakınlık derecesi	**Eşi**	62	-7,81±8,94	0,863
	Anne	11	-8,45±10,32	
	Baba	18	-9,78±10,89	
	Çocuk	150	-7,26±11,40	
	Diğer akraba	63	-7,48±8,44	
Hasta ile görüşme sıklığı	**Hergün**	239	-6,62±10,07	0,00

	Haftada bir	43	-10,67±10,37	4
	Ayda bir	22	-12,36±9,86	
Eğitim durumu	**İlkokul**	39	-8,32±8,39	0,672
	Ortaokul	43	-8,79±10,08	
	Lise	97	-6,78±9,94	
	Üniversite	125	-7,65±11,10	
Gelir düzeyi	**0-5bin TL**	177	-6,85±10,31	0,360
	5bin-10bin TL	110	-8,26±9,65	
	>10bin TL	17	-11,24±12,79	

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hasta yakınlarının; hasta yaşı, hasta cinsiyeti, ASA, cerrahi tipi, cerrahi süresi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, hasta yakını cinsiyeti, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu ve gelir düzeyine göre postoperatif ve intraoperatif olarak her bir grup içinde anksiyete skorları farklarının karşılaştırılması Tablo 3.15'de verilmiştir. Hasta yaşı olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları postoperatif ve intraoperatif olarak karşılaştırıldığında intraoperatif anksiyete skoru farkı 65-74 yaş grubunda 18-65 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Cerrahi süre olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları postoperatif ve intraoperatif olarak karşılaştırıldığında intraoperatif anksiyete skoru farkı >120 dakika cerrahi süresi grubu 90-120 dakika ve 30-60 dakika cerrahi süresi grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta ile görüşme sıklığı olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları postoperatif ve intraoperatif olarak karşılaştırıldığında intraoperatif anksiyete skoru farkı ayda bir gören grubu hergün gören grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta cinsiyeti, ASA, cerrahi tipi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, hasta yakını cinsiyeti, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, eğitim durumu ve gelir düzeyi açısından postoperatif ve intraoperatif olarak grup içlerinde hasta yakını anksiyete skoru farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3.15).

Tablo 3.16 İntraoperatif – Preoperatif Gruplar İçi Anksiyete Skoru Farkları

		n (sayı)	Preoperatif-İntraoperatif	p
Hasta yaşı	**0-18 yaş**	22	3,86±14,49	0,054
	18-65 yaş	215	4,33±11,48	
	65-74 yaş	46	9,04±12,40	
	>74 yaş	21	4,05±9,16	
Hasta cinsiyet	**Erkek**	132	7,02±11,8	0,003
	Kadın	172	3,44±11,57	
ASA skorlaması	**ASA I**	143	4,73±11,69	0,753
	ASA II ve III	161	5,23±11,9	
Cerrahi tipi	**Acil**	13	0,92±12,21	0,066
	Elektif	291	5,18±11,75	
Cerrahi süresi	**0-30 dk**	20	1,15±9,35	0,001
	30-60 dk	77	1,62±10,38	
	60-90 dk	36	4,56±9,07	
	90-120 dk	80	5,38±10,64	
	> 120 dk	91	9,03±13,86	
Anestezi şekli	**Genel**	272	5,11±12,08	0,598
	Rejyonel	32	3,97±9,02	
Hasta Yakını yaş	**18-30**	120	4,38±10,91	0,894
	30-50	161	5,58±12,48	
	>50	23	4,04±11,44	
Hasta Yakını cinsiyet	**Erkek**	207	6,18±12,4	0,004
	Kadın	97	2,46±9,95	
Geçmiş anestezi deneyimi	**Yok**	185	4,65±11,62	0,584
	Var	119	5,53±12,07	
Yakınlık derecesi	**Eşi**	62	6,02±11,18	0,248
	Anne	11	1,91±8,31	
	Baba	18	2,72±16,22	
	Çocuk	150	5,17±12,22	
	Diğer akraba	63	5,41±10,12	
Hasta ile görüşme sıklığı	**Hergün**	239	4,05±11,45	0,097
	Haftada bir	43	8±10,38	
	Ayda bir	22	9,32±15,97	

Eğitim durumu	**İlkokul**	39	3,41±10,75	0,416
	Ortaokul	43	7,42±9,97	
	Lise	97	4,53±12,37	
	Üniversite	125	5,02±12,20	
Gelir düzeyi	**0-5bin TL**	177	4,86±11,23	0,986
	5bin-10bin TL	110	5,18±12,82	
	>10bin TL	17	5,18±11,08	

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Hasta yakınlarının; hasta yaşı, hasta cinsiyeti, ASA, cerrahi tipi, cerrahi süresi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, hasta yakını cinsiyeti, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu ve gelir düzeyine göre intraoperatif ve preoperatif olarak her bir grup içinde anksiyete skorları farklarının karşılaştırılması Tablo 3.16'da verilmiştir. Hasta cinsiyeti olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları intraoperatif ve preoperatif olarak karşılaştırıldığında intraoperatif anksiyete skoru farkı erkek için istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05). Cerrahi süre olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları intraoperatif ve preoperatif olarak karşılaştırıldığında preoperatif anksiyete skoru farkı 0-30 dakika cerrahi süresi grubu ve 30-60 dakika grubu >120 dakika cerrahi süresi grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05). Hasta yakını cinsiyeti olarak hasta yakınlarının anksiyete skoru farkları intraoperatif ve preoperatif olarak karşılaştırıldığında preoperatif anksiyete skoru farkı kadın için istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05). Hasta yaşı, ASA, cerrahi tipi, anestezi şekli, hasta yakını yaşı, geçmiş anestezi deneyimi, yakınlık derecesi, hasta ile görüşme sıklığı, eğitim durumu ve gelir düzeyi açısından intraoperatif ve preoperatif olarak grup içlerinde hasta yakını anksiyete skoru farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 3.16).

Tablo 3.17 Gruplar arası anksiyete skorları

	Ort ± SS	**p**
Preoperatif STAİ	39,52±9,86	
İntraoperatif STAİ	44,51±11,03	<0,001
Postoperatif STAİ	36,90±9,82	

(Değerler ortalama ± SS ve n(sayı) olarak verildi.)

Toplam vaka sayısının her üç dönemde de anksiyete skorları Tablo 3.17'de gösterildi. Toplam vaka sayısının gruplar arası anksiyete skorları karşılaştırmalı incelendiğinde hasta yakınları için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p <0,05).

Tartışma

Preoperatif değerlendirme cerrahi operasyon geçirecek hastalar için ameliyat öncesi yapılması zorunlu bir prosedürdür. Bu prosedür sonucu hasta ve hasta yakınlarında ortaya çıkabilecek anksiyete bozukluklarının mümkün olduğunca önüne geçilmeye çalışılır (1).

Hasta yakınlarında hastalarının tedavi süreçleri boyunca kaygı verici duygu durum bozukluğuna yol açabilecek her türlü düşünce anksiyete oluşmasına neden olur. Bu durum hastaların hastaneye yatış süreçlerinden, taburculuğuna kadar olan tüm zaman zarfında istenmeyen problemlere yol açabilir (2).

Çalışmamızda hasta yakınlarının anestezi ve cerrahi prosedür uygulanacak hastaları için oluşturdukları kaygı düzeyleri değerlendirilmiştir. Literatürde anestezi ve cerrahi işlemler için büyük bir çoğunlukla hastaların anksiyete düzeyleri değerlendirilmiştir. Hasta yakınlarının hastaları için duyduğu anksiyete seviyelerinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Hasta yaşı açısından bakıldığında çalışmamızda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak hasta yakınları en çok 18 yaş altı hastaları için endişelenmişlerdir. Yaşı 74'ün altındaki tüm hasta grupları için anksiyete skorları intraoperatif olarak artmış ve en düşük skorlar postoperatif grupta elde edilmiştir. Yaşı 74'ün üstündeki hasta grubu için hasta yakınları preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde neredeyse aynı anksiyete skorlarına sahipti. Lim S. ve arkadaşları 70 yaş üstü cerrahi geçirecek hastaların yakınlarının anksiyete skolarını 60 civarında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine anksiyete skorları 74 yaş üstü grup için 43 civarındaydı. Çalışmamızda hasta yakınları yaşlı hastalara daha az endişelenmekteydi (7). Çağıran E. ve arkadaşları cerrahiye maruz kalan çocuk hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada hasta yaş grupları arasında hasta yakınları anksiyete skorları açısından herhangi bir fark bulamamışlardır. Bu çalışma için tüm hastaların <12 yaş olduğuda göz ardı edilmemelidir (8). Kaytancı M., kanser tanısı almış hastaların yakınlarına yaptığı çalışmada yaş gruplarına göre hasta yakınlarının anksiyete skorlarını karşılaştırmış ve hasta yakınlarının yaşlı hastalara daha çok endişelendiğini bulmuştur (9). Bizim çalışmamızda hasta yaşı arttıkça anestezi ve cerrahi prosedür için anksiyete skorları azalmaktaydı.

Çalışmamız hasta cinsiyeti açısından değerlendirildiğinde hasta yakınları, erkek hastalar için daha fazla endişelenmiştir. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif gruplar için bakıldığında ise her iki cinsiyet içinde hasta yakınları intraoperatif daha çok endişelenmişlerdir. Çağıran E. ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında her iki hasta cinsiyeti içinde hasta yakınlarında birbirine yakın anksiyete skorları elde etmişlerdir. Fakat bu çalışma için tüm hastaların çocuk olduğuda göz ardı edilmemelidir (8).

Çalışmamızda hastaların ASA sınıflamasına bakıldığında ASA I ve ASA II-III gruplarının hasta yakını anksiyete skorları birbirleriyle karşılaştırıldığında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde bir fark göstermemişlerdir. Fakat hem ASA I hem de ASA II-III grupları için intraoperatif dönemde hasta yakını anksiyete skorları anlamlı olacak derecede yüksektir. Mıngır T. ve arkadaşları spinal anestezi yapılan hastaların spinal anestezi sonrası ve ameliyat öncesi değerlendirdikleri anksiyete skoru çalışmalarında, çalışmamızdan farklı olarak ASA sınıflaması arttıkça anksiyetenin de arttığını bulmuşlardır (10).

Acil veya elektif cerrahi açısından çalışmamıza bakıldığında hasta yakınlarının anksiyete skorları elektif vakalar için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde acil vakalardan oldukça yüksek idi. Her iki cerrahi tipi içinde postoperatif olarak yüksek olan hasta yakını anksiyete skoru intraoperatif daha da yükselmiş ve postoperatif olarak preoperatif skorların da altına düşmüştür. Elektif vakaların anksiyete skorlarının acil vakalardan yüksek oluşu zaten bir anksiyete içinde olan acil cerrahi hasta yakınının kendini cerrahi öncesinde olabilecek sorunlarla beraber hastaneye gelmiş olması şeklinde yorumlanmıştır veya elektif vakalar için hasta yakınlarının acil cerrahilerden çok daha fazla süre beklemeleri elektif cerrahi grubunda hasta yakını anksiyete skorlarının daha yüksek çıkmasına sebebiyet vermiş olabilir. Latif A. ve arkadaşları elektif ve acil cerrahi vakalar için hasta anksiyete skorlarını değerlendirdikleri çalışmalarında bizim bulgularımızın tersine acil vakalarda anksiyete skorlarını daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmadaki skorlar hasta yakını değil direk cerrahi operasyon geçirecek hasta skorlarıdır (11). Karancı A.N. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sadece acil cerrahiler için preoperatif-postoperatif hasta anksiyete skorlarını karşılaştırmışlar ve preoperatif yüksek buldukları skorların anlamlı bir şekilde postoperatif düştüğünü göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda ise hasta yakınlarının preoperatif-postoperatif anksiyete skorları postoperatif bir düşme göstersede iki değer arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Karancı A.N. ve arkadaşlarının çalışmasındaki skorların hasta yakını değil direk cerrahi operasyon geçirecek hasta skorları olduğu unutulmamalıdır (12).

Cerrahi süre açısından çalışmamıza bakıldığında hasta yakınlarının anksiyete skorları cerrahi süresi kısaldıkça artma eğiliminde olmuştur. Literatürde cerrahi şekli veya bölümüne göre hasta anksiyete skorları karşılaştırılmış olmasına rağmen cerrahi sürelerle ilgili ameliyat tipinden bağımsız bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda tüm cerrahi sürelerde intraoperatif anksiyete skorları daha yüksek bulunmuştur. Preoperatif grubun aksine intraoperatif dönemde kısa süren cerrahilerin yerine uzun süren cerrahiler hasta yakınlarında daha yüksek anksiyete skorlarına yol açmıştır.

Anestezi şekline göre hasta yakınlarının anksiyete skorları çalışmamızda değerlendirildiğinde; rejyonel anestezi uygulanacak hastaların yakınlarının skorları genel anestezi ile opere olacak hastaların yakınlarının skorlarından anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu. Jansen P. ve arkadaşları lokal ve genel anestezi altında lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen anksiyete skorlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı olmasa da lokal anestezi olacak hastaların anksiyete skorlarını genel anestezi olacak hastalardan daha yüksek bulmuşlardır (13).

Anksiyete skorlarını kullanarak çalışma yaptığımız hasta yakınları, yaşları açısından da değerlendirmeye alındı; 18-30, 30-50 ve >50 yaş gruplarımıza kendi içinlerinde bakıldığında intraoperatif anksiyete skorları hem preoperatif hem de postoperatif anksiyete skorlarından yüksekti. Yaş grupları birbirleriyle kıyaslandığında ise anksiyete skorları hasta yakınının yaşı arttıkça artmaktaydı. Yani hasta yakınları yaşları arttıkça hastaları için daha fazla endişelenmektedirler. Literatürde anestezi ve cerrahi olacak hastaların yakınlarının yaş grupları açısından hastaları için hissettikleri kaygı düzeyleri ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır. Tulloch I. ve arkadaşları preoperatif anksiyete düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında hastalarını 18-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61–70 ve 71-80 yaş gruplarına ayırarak anksiyete düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma direk hasta anksiyete skoru ölçümü olsa da bizim çalışmamızdan farklı olarak yaş grupları arasında anksiyete skorları açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (14). Yine aynı şekilde Turhan Y., elektif cerrahi operasyon planlanan hastalarda preoperatif ve postoperatif hasta anksiyetesini karşılaştırdığı çalışmasında yaş grupları arasında anksiyete skorları açısından bir fark bulamamıştır. Turhan Y. de bizim çalışmamızdan farklı olarak direk hasta anksiyete skorlarını karşılaştırmıştır (15). Türedi D., yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında hasta yakını yaşı arttıkça anksiyete skorlarının çalışmamızda olduğu gibi arttığını göstermiştir (16).

Çalışmamızda hasta yakınlarının cinsiyetlerine göre anksiyete skorlarının karşılaştırılması değerlendirildiğinde; yine diğer gruplarda olduğu gibi intraoperatif anksiyete skorları hem preoperatif hem de postoperatif anksiyete skorlarından her iki cinsiyettede yüksekti. Kadın ve erkek hasta yakını skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise preoperatif dönemde kadın hasta yakınlarının; intraoperatif ve postoperatif dönemde ise erkek hasta yakınlarının anksiyete skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Taşdemir A. ve arkadaşları preoperatif bilgilendirme yaparak hastalarının preoperatif ve postoperatif anksiyete düzeyini ölçmüşlerdir. Hem preoperatif hem de postoperatif kadın hasta anksiyete skorlarını yüksek bulmuşlardır. Bu da preoperatif olarak çalışmamızla uyumlu ancak postoperatif olarak uyumsuz bir sonuç olmuştur (17). Aynı şekilde Turhan Y. de çalışmasında hem preoperatif hem de postoperatif kadın hasta anksiyete skorlarını yüksek bulmuştur (15). Bu çalışmada aynı şekilde preoperatif olarak çalışmamızla uyumlu ancak postoperatif olarak uyumsuz bir sonuç olmuştur. Bizim çalışmamızın hasta yakını anksiyete skoru çalışması olduğuda göz ardı edilmemelidir.

Hasta yakınlarının geçmiş anestezi deneyimlerinin olup olmamasına göre hastaları için belirlenen anksiyete skorları karşılaştırıldığında intraoperatif anksiyete skoru her iki grup içinde preoperatif ve postoperatif anksiyete skorlarından yüksek bulundu. Anestezi deneyimlerin olup olmama durumları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise preoperatif, intraoperatif ve postoperatif anksiyete skorları arasında bir fark bulunmadı. Xavier I.B.M. ve arkadaşları kalp-damar cerrahisi ve ebeveyn kaygısını değerlendirdikleri çalışmalarında bizim bulgularımızın aksine preoperatif anestezi veya cerrahi tecrübesi olmayan ebeveynlerin anksiyete skorlarının, tecrübesi olan ebeveynlerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (18). Taşdemir A. ve arkadaşlarının preoperatif bilgilendirme yaparak hastalarının preoperatif ve postoperatif anksiyete düzeyini ölçtükleri çalışmada geçmiş anestezi ve

cerrahi deneyimlerine göre buldukları anksiyete skorlarını karşılaştırdıklarında bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bulmuşlardır (17). Tulloch I. ve arkadaşlarının preoperatif anksiyete düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında ise bizim çalışmamızın aksine preoperatif anestezi veya cerrahi tecrübesi olmayan hastaların anksiyete skorları, tecrübesi olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (14).

Çalışmamızda hasta yakınlarının anestezi ve cerrahi uygulanacak hastalarına olan yakınlık derecelerine göre anksiyete skorlarının karşılaştırılmasına bakıldığında preoperatif olarak annenin, intraoperatif olarak ise babanın anksiyete skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Yine tüm yakınlık derecelerinde intraoperatif anksiyete skorları preoperatif ve postoperatif skorlardan yüksek bulundu. Literatürde hasta yakınlarının gruplandırılarak hastalarının anestezi prosedürleri için oluturabilecekleri anksiyete skorları ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Türedi D., yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında; bizim çalışmamızda olduğu gibi hastanın ebeveynlerinin anksiyete düzeyleri diğer hasta yakınlarından yüksek bulunmuştur (16).

Çalışmamızda hasta yakınlarında hasta ile görüşme sıklığına göre preoperatif, intraoperatif ve postoperatif anksiyete skorları hergün, haftada bir ve ayda bir şeklinde gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Hastası ile görüşme sıklığı azaldıkça hasta yakınlarının anksiyete düzeyleri hem preoperatif hem de intraoperatif ve postoperatif olarak yükselmektedir. Yine tüm görüşme sıklığı gruplarında intraoperatif anksiyete skorları preoperatif ve postoperatif skorlardan yüksek bulunmuştur. Literatürde hasta yakınlarının hastaları ile görüşme sıklıklarına göre ölçülebilecek anksiyete skorları ile ilgili çalışma bulunamamıştır.

Hasta yakını eğitim durumuna göre anksiyete skorlarını çalışmamızda değerlendirdiğimizde; eğitim derecesi yükseldikçe anksiyete skorlarında da azalma olduğu görülmektedir. Tüm eğitim seviyelerinde intraoperatif anksiyete skoru preoperatif ve postoperatif anksiyete skorlarından yüksektir. Çağıran E. ve arkadaşları cerrahiye maruz kalan çocuk hasta annelerinin anksiyete düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında bizim çalışmamızın aksine eğitim düzeyi arttıkça anksiyete skorlarının arttığını göstermişlerdir (8). Alacacıoğlu A. ve arkadaşlarının kanser hastaları ve yakınlarında anksiyete düzeylerini ölçtüğü çalışmasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak hasta yakınlarının eğitim seviyeleri arttıkça anksiyete skorlarınında azaldığını bulmuşlardır (19). Türedi D., yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında; hasta yakınlarının eğitim düzeyleri ile anksiyete skorları arasında bir fark bulamamıştır (16).

Çalışmamızda hasta yakınlarının gelir düzeyleri değerlendirilerek bulunan anksiyete skorlarına bakıldığında; preoperatif ve intraoperatif dönemde hasta yakınının gelir düzeyi arttıkça anksiyete skorları artarken, postoperatif dönemde hasta yakınının gelir düzeyi arttıkça anksiyete skoru azalmaktadır. Çağıran E. ve arkadaşları cerrahiye maruz kalan çocuk hasta annelerinin anksiyete düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde gelir düzeyi arttıkça preoperatif anksiyete skorlarının arttığını göstermişlerdir (8). Alacacıoğlu A. ve arkadaşlarının kanser hastaları ve yakınlarında anksiyete düzeylerini ölçtüğü çalışmasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak hasta yakınlarının gelir seviyeleri arttıkça anksiyete skorlarının azaldığını bulmuşlardır (19).

Sonuç

Bu çalışma ile anksiyete oluşumunda ameliyat olma durumunun önemli faktörlerden biri olduğu bilinmesine rağmen anksiyetenin şiddetini, seyrini ve gelişimini etkileyen faktörler üzerinde durulmuştur. Hastanın yaşının, cinsiyetinin, olacağı ameliyatın süresinin ve tipinin, uygulanacak anestezi yönteminin, ameliyat öncesi değerlendirmede belirtilen ASA sınıflandırma derecesinin hasta yakınlarında farklı oranlarda anksiyete oluşturduğu farkedilmiştir. Bu anksiyete durumunun ise hasta yakınlarının demografik özelliklerine, sosyokültürel ve sosyoekonomik durumuna, hastalarıyla görüşme sıklıklarına ve yakınlık derecesine göre de farklılıklar oluşturabileceği düşünülmüştür. Çalışma sırasında bu farklılıkların analizleri ve ameliyat sonrasına kadar olan süreçte anksiyete durumlarının gidişatları değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak anksiyetenin etkenleri arasında hastaya ve hasta yakınına bağlı bir çok etken gösterilebilir. Fakat yapılan araştırmalarda ve bizim çalışmamızda ameliyat kararı alınan hastaların

yakınlarında oluşan anksiyete durumu ameliyat sonrasına doğru azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Anksiyeteyi oluşturan faktörlerin çok olması nedeniyle bu konuda daha fazla veri elde edilebilmesi için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Tobias JD. Preoperative anesthesia evaluation. Seminars in pediatric surgery. 2018;27(2):67-74.

2. Boeke S, Jelicic M, Bonke B. Pre-operative anxiety variables as possible predictors of post-operative stay in hospital. The British journal of clinical psychology. 1992;31(3):366-8.

3. Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M, Lasagna L. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. Lancet (London, England). 1983;1(8314-5):43-4.

4. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). Arthritis care & research. 2011;63 Suppl 11(0 11):S467-72.

5. Facco E, Stellini E, Bacci C, Manani G, Pavan C, Cavallin F, et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. Minerva anestesiologica. 2013;79(12):1389-95.

6. Zemła AJ, Nowicka-Sauer K, Jarmoszewicz K, Wera K, Batkiewicz S, Pietrzykowska M. Measures of preoperative anxiety. Anaesthesiology intensive therapy. 2019;51(1):64-9.

7. Lim S, Oh Y, Cho K, Kim MH, Moon S, Ki S. The question of preoperative anxiety and depression in older patients and family protectors. Anesthesia and pain medicine. 2020;15(2):217-25.

8. Cagiran E, Sergin D, Deniz MN, Tanattı B, Emiroglu N, Alper I. Effects of sociodemographic factors and maternal anxiety on preoperative anxiety in children. The Journal of international medical research. 2014;42(2):572-80.

9. Kaytanci M. Genç (18 ile 30), yetişkin (31 ile 64) ve yaşlılık (65 ve üstü) dönemlerinde kansere yakalanan hastaların hasta yakınlarında gözüken depresyon, kaygı ve umutsuzluk düzeylerinin değerlendirilmesi: Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2019.

10. Mıngır T, Ervatan Z, Turgut N. Spinal Anaesthesia and Perioperative Anxiety. Turkish journal of anaesthesiology and reanimation. 2014;42(4):190-5.

11. Latif A, Shamsher Khan RM, Nawaz K. Depression and anxiety in patients undergoing elective and emergency surgery: Cross-sectional study from Allama Iqbal Memorial Teaching Hospital, Sialkot. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2017;67(6):884-8.

12. Karanci AN, Dirik G. Predictors of pre- and postoperative anxiety in emergency surgery patients. Journal of psychosomatic research. 2003;55(4):363-9.

13. Jansen P, Stoffels I, Müseler AC, Petri M, Brinker TJ, Schedlowski M, et al. Salivary cortisol levels and anxiety in melanoma patients undergoing sentinel lymph node excision under local anesthesia versus general anesthesia: a prospective study. World journal of surgical oncology. 2020;18(1):53.

14. Tulloch I, Rubin JS. Assessment and Management of Preoperative Anxiety. Journal of voice : official journal of the Voice Foundation. 2019;33(5):691-6.

15. Turhan Y, Adana. Elektif cerrahi operasyon planlanan hastalarda preoperatif ve postoperatif anksiyetenin hasta memnuniyeti ile ilişkisi. 2007.

16. Türedi D, (Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi), Adana. Yoğun Bakım Hastalarının Akut Fizyolojik Durum Değişikliklerinin Hasta Yakınlarının Psikolojileri Üzerindeki Etkisi. 2011.

17. Tasdemir A, Erakgun A, Deniz MN, Çertug ATJoA, Reanimation. Comparison of preoperative and postoperative anxiety levels with state-trait anxiety inventory test in preoperatively informed patients. 2013;41(2):44.

18. Xavier IBM, Biscarra VB, Piccoli Â B, Rodrigues CG, Hirakata VN, Moraes MAP, et al. Nursing Guidelines on Cardiac Surgery and Parents' Anxiety: Randomized Clinical Trial. Brazilian journal of cardiovascular surgery. 2020;35(4):437-44.

19. Alacacioglu A, Tarhan O, Alacacioglu I, Dirican A, Yilmaz U. Depression and anxiety in cancer patients and their relatives. Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology. 2013;18(3):767-74.

Presentation ID / Sunum No= 194

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6840-7478

El Bölgesi Lipomlarının Tanımı ve Cerrahi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Oğuzhan Aslan[1], Dr. Orkun Gül[2], Asst. Prof. Dr. Muhammet Salih Ayas[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Trabzon Yıldızlı Medical Park Hastanesi

Özet

Giriş ve Amaç: Lipomlar yağ dokusu orijinli yumuşak dokunun en sık görülen iyi huylu mezenkimal tümörüdür. Lipomlar el bölgesinde oldukça nadir görülmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde el bölgesinde lipom sebebiyle opere edilen hastaların preoperatif ve postoperatif klinik muayene, radyolojik görüntüleme ve patolojik incelemeleri değerlendirilmiştir. Böylelikle bu nadir görülen olguların sistematik tanımlanması ve incelenmesi birçok klinisyen için rehber niteliğinde olacaktır. Yöntem: Kliniğimizde 2005-2021 yılları arasında el bölgesinde lipom nedeniyle ameliyat edilerek total eksizyon uygulanan hastalar dahil edildi. Preoperatif hastaların klinik muayene, radyolojik görüntülemeleri incelendi. Ön planda lipom tanısı olan bu hastalara total cerrahi eksizyon uygulandı. Eksize edilen materyaller patolojik değerlendirmeye gönderildi. Patolojik incelemelerinde kesin lipom tanısı alan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Bulgular: Hastaların 27'si kadın, 8'i erkek hastadan oluşmaktadır. Yaş ortalaması 48 idi. Patolojik değerlendirme sonrası hastalar içerisinde lipom boyutu en büyük 6 cm, en küçük 0,5 cm olarak ölçüldü. Ortalama lipom boyutu 3,02 cm olarak değerlendirildi. Sonuç: Literatür incelendiğinde daha önce yapılan çalışmalarda ortalama lipom boyutları 4-6 cm arasında değiştiği görülmektedir ve 5 cm üzeri ise dev lipom olarak tanımlanmaktadır. MR görüntülemesinde 5 cm üzeri kitlelere olası liposarkom riskinden dolayı biyopsi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ise ortalama lipom boyutu 3,02 cm olarak ölçülmüştür. Yalnızca 1 hastada lipom boyutu 5 cm üzerindedir. 34 hastanın kitle boyutu 5 cm altında ölçülmüştür. Bu çerçeveden bakıldığında dev lipom tanımı yeniden incelenmeli ve biyopsi endikasyonu el lipomları için tekrar gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelime: lipom, el, eksizyon, tümör

Definition of Hand Region Lipomas and Evaluation of Surgical Results

Abstract

Introduction: Lipomas are the most common benign mesenchymal tumor of soft tissue originating from adipose tissue. Lipomas are very rare in the hand region. In this study, preoperative and postoperative clinical examination, radiological imaging and pathological examinations of patients who were operated for lipoma in the hand region in our clinic were evaluated. Thus, the systematic

description and examination of these rare cases will be a guide for many clinicians. Methods: Patients who underwent total excision due to lipoma in the hand region between 2005 and 2021 in our clinic were included. Clinical examination and radiological imaging of preoperative patients were evaluated. Total surgical excision was applied to patients diagnosed as lipoma. Excised materials were examined histopathologically. Thirty-five patients with a definite diagnosis of lipoma in the pathological examination were included in the study. Results: Twenty-seven of the patients were female and 8 patients were male. The mean age was 48. After the pathological evaluation, the lipoma size was measured as the largest 6 cm and the smallest 0,5 cm among the patients. The mean lipoma size was evaluated as 3.02 cm. Conclusion: When the literature is examined, it is seen that the average lipoma sizes vary between 4-6 cm in previous studies and it is defined as giant lipoma if it is over 5 cm. A biopsy is recommended for masses larger than 5 cm in MR imaging due to the possible risk of liposarcoma. In our study, the mean lipoma size was measured as 3.02 cm. In only 1 patient, the size of the lipoma is over 5 cm. The mass size of 34 patients was measured below 5 cm. From this perspective, the definition of giant lipoma should be re-examined and biopsy indication should be reviewed for hand lipomas.

Keywords: lipoma, hand, excision, tumor

GİRİŞ

Lipomlar, adipoz dokudan köken alan ve popülasyonun yaklaşık %2'sinde görülen en sık yumuşak doku tümörlerinden birisidir. Ekstremite lipomlarının boyutlama ve lokalizasyonuna göre farklı tanımlamalar mevcuttur. Subkutan dokuda yüzeyel olabileceği gibi, inter-intramuskuler alanda derin yerleşimli de olabilir.[1,2] Boyutsal olarak bakıldığında ise 5 cm'den büyük lipomlar literatürde dev lipom olarak adlandırılmaktadır.[3] Lipomlar insan vücudunda birçok farklı lokalizasyonda görülebilir (batın, üst-alt ekstremite, gövde). El bölgesi lipomları ise daha nadir olarak görülmekle birlikte genellikle asemptomatik ve solid kitleler olarak karşımıza çıkarlar. Fakat bazen çevre dokulara basılardan dolayı anestezi, parestezi, motor kuvvet kaybı, eklem hareket açıklığı kaybı ve ağrı görülebilir.[4] Bu çalışmada ise 2005-2021 yılları arasında kliniğimizde el bölgesi lipomları nedeniyle opere edilen hastaların retrospektif olarak klinik, histopatolojik ve radyolojik özellikleri değerlendirilerek analiz edilmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma için ilk olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Ardından kliniğimizde 2005-2021 yılları arasında el bölgesinde lipom nedeniyle ameliyat edilerek total eksizyon uygulanan hastaların arşiv verileri edinilerek değerlendirildi. Hastaların preoperatif klinik muayene bulguları, radyolojik görüntülemeleri ve postoperatif kontrol fizik muayene bulguları, histopatolojik raporları incelendi. Cerrahi sonrası kitlede nüks varlığı veya yokluğu kaydedildi. Histopatolojik incelemesinde kesin lipom tanısı alan toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 27'si kadın, 8'i erkek hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması 48 idi. Histopatolojik değerlendirme sonrası hastalar içerisinde lipom boyutu en büyük 6 cm, en küçük 0,5 cm olarak ölçüldü. Ortalama lipom boyutu 3,02 cm olarak değerlendirildi. 5 hastada median sinir duyu alanında hipoestezi mevcuttu. Kitlenin total çıkarılması sonrası bası etkisinin ortadan kalmasıyla 6 aylık takiplerde nörolojik defisitin azaldığı kaydedildi. 6 hastada ise kitlenin parmak seviyesinde yerleşim gösterdiği görüldü. Hiçbir hastada iatrojenik tendon veya sinir hasarı oluşturulmadı. Eksizyon sonrası hastaların postoperatif 6 aylık takiplerinde yeni gelişen hareket kaybı izlenmedi. Kitle boyutunun ise 5 cm üzerinde olduğu yalnızca 1 hasta mevcut olup, 34 hastanın lipom boyutu 5 cm altında ölçüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lipomlar ekstremitelerin en sık görülen yumuşak doku tümörleri olmasına rağmen el bölgesinde daha nadir görülmektedir.[1,2] Literatür incelendiğinde el bölgesi lipomları ile ilgili olarak kapsamlı vaka serilerinden ziyade genel olarak vaka sunumları şeklinde verilerin olduğu dikkat çekmektedir. Nadar ve arkadaşları tarafından yapılan ve 13 hastadan oluşan vaka serisinde sadece 3 hastada eksize edilen lipom boyutunun 5 cm üzerinde olduğu raporlanmıştır. Çalışmada ayrıca kitle basısına bağlı nörodefisitler gelişebileceği söylenmiştir.[5] Barreira ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka sunumunda ise dev bir el lipomunun sekonder karpal tünele sebep olduğu, kitlenin eksize edilmesiyle semptomların ortadan kalktığı raporlanmıştır.[6] Bizim çalışmamızda ise sadece 1 hastada kitle boyutu 5 cm üzerinde ölçülmüş, 5 hastada ise basıya bağlı median siniri nörodefisiti izlenmiştir.

Sonuç olarak; daha önce yapılan çalışmalarda ortalama lipom boyutları 4-6 cm arasında değiştiği görülmektedir ve kitle boyutu 5 cm üzeri ise dev lipom olarak tanımlanmaktadır. Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde 5 cm üzeri kitlelere olası liposarkom riskinden dolayı total ekzisyon öncesi core iğne biyopsi önerilmektedir.[1,7,8] Bizim çalışmamızda ise ortalama lipom boyutu 3,02 cm olarak ölçülmüştür. Yalnızca 1 hastada lipom boyutu 5 cm üzerindedir. Bu çerçeveden bakıldığında dev lipom tanımı yeniden incelenmeli ve core iğne biyopsi endikasyonu el lipomları için tekrar gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ayas MS, Okutan AE, Kerimoglu S. Giant thenar intramuscular lipoma; A literature review and redefinition of the term giant lipoma. *Hand* and Microsurgery. 2019;18;8(1):44-.

2. Tellier B, Gabrian M, Jaquet JB. Carpal tunnel syndrome caused by a giant lipoma of the hand: A case report. Int J Surg Case Rep. 2021;80:105647. doi:10.1016/j.ijscr.2021.105647

3. Pagonis T, Givissis P, Christodoulou A. Complications arising from a misdiagnosed giant lipoma of the hand and palm: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:552. Published 2011 Nov 15. doi:10.1186/1752-1947-5-552

4. Kim KS, Lee H, Lim DS, Hwang JH, Lee SY. Giant lipoma in the hand: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18434. doi:10.1097/MD.0000000000018434

5. Nadar MM, Bartoli CR, Kasdan ML. Lipomas of the hand: a review and 13 patient case series. *Eplasty*. 2010;10:e66. Published 2010 Oct 25.

6. Barreira M, Marques N, Campos V, Marques G, Gonçalves S, Stefanova Alves S. A giant hand lipoma as a rare cause of secondary carpal tunnel syndrome - A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;77:538-542. doi:10.1016/j.ijscr.2020.11.083

7. McClintock NC, Satyananda V, Dauphine C, Hari DM, Chen KT, Ozao-Choy JJ. Lipomatous Soft Tissue Masses: Challenging the Paradigm of Routine Preoperative Biopsy. *J Surg Res*. 2020;247:103-107. doi:10.1016/j.jss.2019.10.037

8. Allen B, Rader C, Babigian A. Giant lipomas of the upper extremity. *Can J Plast Surg*. 2007;15(3):141-144. doi:10.1177/229255030701500308

Presentation ID / Sunum No= 202

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0525-9578

Tümör Nekrozing Faktör Alfa(TNF-Alfa) Gen Polimorfizmi, Türk Toplumunda Prostat Kanseri İçin Bir Risk Faktörüdür

Asst. Prof. Dr. Yusuf İlker Çömez[1], Prof.Dr. Turhan Çaşkurlu[2]
[1]*Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi*
[2]*Memorial Ataşehir Hastanesi*

Özet

Giriş: Sitokin genlerinin promotör bölgelerinde bulunan polimorfizmlerin, genin düzenlemesinde etkin rol oynayarak antitümör immün cevabın düzenlenmesi ve/veya tümör angiogenesisini etkileyerek prostat kanserinin oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. TNF- alfa proenfilamatuar etkisi bulunan bir sitokin olarak, promotör bölgesindeki –308 polimorfizminin genin ekspresyonunda değişiklik oluşturduğu in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Farklı populasyonlarda TNF-alfa –308 A/G polimorfiziminin prostat kanserinin oluşumunda yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir. Material ve Metod; Biz bu çalışmamız da Şişli Etfal ve Kartal Devlet Hastenelerine baş vuran (n=99) prostat kanserli olgunun periferik kanlarından DNA'larını izole ettik. Özgün primerler ile istenilen bölge PCR yapılarak çoğaltıldı. PCR ürünlerine, NcoI enzim kesimi yapıldı %3lük jelde yürütülerek UV altında görüntülendi. TNF-alfa 308 A/G polimorfizminin varlığı aynı kondüsyonlarda kontrol grubu içinde (n=89) belirlendi. Sonuçlar; Prostat kanserli hastalar için genotype AA;12.1 % (n=12), AG; 41.4%(n=41), GG; 46.5%(n=46), kontrol grubu için AA genotipi; 10.1%(n=9), AG; 30.3%(n=27), GG; 59.6%(n=53) olarak bulundu.Kontrol grubundan ve prostat kanserli olgulardan elde edilen sonuçların istatistiksel analiz ile anlamlılığı sorgulandı. İstatistiksel analizler, SPSS programında Wilcoxon Signed Ranks test kullanılarak yapıldı ve prostat kanseri oluşumunda GG genotipinin bu hastalığa yatkınlık oluşturduğu (p=0.016 Asymp. Sig. 2-tailed) belirlendi. Karar ; Sonuçlarımıza göre TNF-alfanın GG genotipi, Türk toplumunda prostat kanser gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Gen, Polimorfizm, Tnf-Alfa, Sitokin

GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri Amerikan erkekleri arasında en sık tanı konulan kanser olup kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır. Tüm dünyada ise 4. en sık erkek kanseridir. Bununla beraber prostat kanseri insidansı ve mortalitesi ırksal etnik gruplar arasında ve ülkeden ülkeye çok farklılıklar göstermektedir.

Prostat kanseri etiyolojisinin büyük bir oranının bilinmemesi gerçeğine rağmen, prostat kanseri gelişiminde, ileri yaş, bozulmuş androjen metabolizması, etnik özellikler ve genetik temel gibi birkaç risk faktörü tanımlanmıştır.

TNF-alfa (tümör nekrozis faktör alfa) gibi sitokinleri transkripte eden genlerin promoter bölgelerindeki polimorfizmlerin, anti-tümöral immün cevabın düzenlenmesi ve/veya tümör angiogenesisini etkileyerek kanser olusumunda etkili olabileceği düşünülmektedir.(1)

Proenflamatuar etkisi de bulunan bir sitokin olan TNF-alfa'nin, promoter bölgesindeki -308 A/G polimorfizminin, gen ekspresyonunda değişiklik oluşturabileceği in vitro çalışmalarla gösterilmistir. (2)

Bu çalışmada kliniklerimizde prostat adenokanseri tanisiyla takip edilen hastalarda TNF-alfa -308 A/G polimorfizim sıklığının belirlenmesi ve belirli parametreler ile ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

Prostat kanserinin epidemiyoloji ve etiyolojisi:

Prostat kanseri,Bati Avrupa ve ABD'de halen erkeklerde en sik tani konulan kanserdir ve artan insidansı ile beraber ikinci en sik ölüm nedenidir.(1) Prostat spesifik antijenin prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlamasından sonra 1986-1992 yıllan arasında prostat kanseri insidansında dramatik bir artış olmuş bundan sonra da düşmeye başlamıştır.(2) PSA testinin yaygınlaşması ile lokal-bölgesel hastalık insidansi artarken metastatik hastalık insidansı azalmaktadır.

Prostat Ca histolojik ve latent form olmak üzere iki formu olan tek solit tümördür. Latent formu 50 yaş üzerinde %30, 80 yaş üzerinde %60-70 oranında tesbit edilebilir. Klinik aşikar formu ise ömür boyu her 6 Amerikalıdan birinde ortaya çikar.

Prostat kanseri etiyolojisinin büyük bir oranının bilinmemesi gerçeğine rağmen, prostat kanseri gelişiminde, ileri yaş, bozulmamış bir androjen metabolizması, etnik ve çevresel özellikler ile genetik temel gibi birkaç risk faktörü tanımlanmıştır.

Yaş;

Prostat kanserinin yaşla çok kuvvetli ilişkisi vardır. Bir çok diğer organ kanserinde belirli bir yasta insidans belirgin olarak artar. Halbuki prostat kanserinde belli yas aralığında insidansın artmasından ziyade, insidansta yaşın artışına paralel bir yükselme vardır.Özellikle 50 yaştan sonra insidans nerede ise katlanarak artmaktadır. 50 yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent prostat kanserine (otopsi kanseri ile tespit edilen) yakalanma riski % 40, manifest prostat kanseri (klinik olarak belirti veren) teshis edilme riski % 9,5 ve bu kanserden ölme riski ise % 2,9 olarak hesaplanmaktadır. Bu da göstermektedir ki prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu oldukça selim ve yavas seyirli olmakla birlikte bunların yaklaşık % 20'si klinik olarak tespit edilebilmekte ve % 6'sIölümcül olmaktadır. 40 yaşın altında prostat kanseri gelişmiş olması riski 1 /10.000, 40-59 yaş arasinda 1/103 ve 60-79 yaş arasında 1/8 olarak hesaplanmiştir.(3)

Etnik özellikler ve Çevresel Faktörler

Prostat kanseri insidansı dünya çapinda büyük değiskenlik gösterir; öyle ki uzak doğuda yaşayanlar batı ülkelerinde yaşayanlara göre 100'e 10 gibi bir oranda daha az yakalanma riskine sahiptirler.(2) Her ne kadar özellikle de sağlık sistemindeki fark olmak üzere bazi farklar mevcutsa da aslında Japonlardaki düşük prostat kanseri insidansı, örneğin, diğer faktörler olan diet ve yaşam tarzı gibi faktörleri kuvvetle muhtemel olarak öne sürmektedir.(2) Tüm bu farkhlıklar, prostat kanseri prekürsörleri olan örneğin prostatik intraepitelyal neoplazinin (PIN) tüm dünyada benzer sıklıkta görülmesi ile daha ilginç hale geçmiştir(4). Prostat kanseri gelişiminde çevresel ve yaşam biçimi faktörlerine olan ilgi, göç çalışmaları ile daha da belirginleştirilmiştir. En fazla prostat kanseri insidansının Afrikalı Amerikalılarda olması, bu hastalıktaki etnik temeli vurgulamaktadır. Androjen metabolizmasındaki farklılıkların bu gözlemden sorumlu olduğu düşünülmüştür.

ABD'de yaşayan siyah derili erkeklerde prostat kanseri insidansinin ve mortalitesinin beyazlara göre daha yüksek olduğu ve bunlarda metastatik hastalığın daha fazla olduğu bilinmektedir. Yaşam süresince prostat kanseri teshis edilmesi ve prostat kanserinden ölme riski beyazlarda % 15,53 ve % 2,95 iken aynı rakamlar ABD'nde yaşayan Afrika kökenlilerde % 18,26 ve % 4,78 olarak tespit edilmistir(5).

Genetik Temel

Genetik temelin kanitlari ise, etkilenen 1.derece akrabalar ve prostat kanseri teşhisindeki yaşları ile prostat kanseri gelişme riski arasındaki lineer ilişkidir(6,7). İkiz çalışmaları ile genetik dispozisyon hakkında daha ileri destek bulunmuştur(7).

Prostat kanseri riskinin ailevi olarak arttığı gösterilmiştir. Babalarında ya da erkek kardeşlerinde prostat kanseri olan erkelerin bu kansere yakalanma risklerinin oldukça arttıgi gösterilmiştir. Ayrıca, prostat kanserinin teşhis edilme yaşının gençlesmesi ile birlikte kardeşlerde ya da aile bireylerinde prostat kanserine yakalanma riskinin de arttiği gösterilmistir. Bu relatif riskin, 70 yaşında prostat kanserine yakalanmış olan bir aile yakını olan erkekte 4 kat arttığı gösterilmiştir. Aynı risk 60 yaş için 5 kat, 50 yas için ise 7 kat olarak hesaplanmıştır (8). Meme ya da kolon kanserine yakalanmiş olan kişilerin aile yakınlarında da prostat kanseri riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (9).

a) Herediter prostat kanseri

Prostat kanserli hastaların yaklasik %10'unun genetik geçisli olduğuna inanılmaktadır. Prostat kanserinin genetik bir komponenti olduğuna dair bulgular, epidemiyolojik ve genetik çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır. Varliği halinde kanser gelisimine yatkınlık oluşturan baz1 yüksek riskli genler tanımlanmıştır.(10) Bu şüpheli genlere örnek olarak, kromozom 1q24-25 üzerindeki HPC 1(11), Xq27-28'de yer alan(X'e bağlı geçiş ile) HPC X (12), 17q21 üzerindeki BRCA 1 ve 13q12'de yer alan BRCA 2 (13), 11p36 üzerindeki CAPB (14), 1q42.2-43 üzerinde yer alan PCAP(15),ve son dönemlerde 17p kromozomu üzerinde yer alan ELAC2/HPC2 (16) bahsedilenler arasındadır. Bu yüksek penetran genler ile prostat kanseri iliskisi, prostat kanserinin karmaşık ve multigenik kalıtım şekli olduğunu göstermektedir.

b) Herediter olmayan (sporadik) prostat kanseri

Prostat kanserli olguların %90'ından fazlasının sporadik olduğuna inanılır. Her ne kadar düşük-penetrans yatkınlık genleri daha düşük bireysel risk gösterse de, bunlar toplumda çok daha fazla yaygındır ve dolayisiyla önemli toplum riski belirleyicileri belirleyicileri olabilir. Bu yaygın düşük penetrans polimorfizmleri, çevresel faktörlerle kombine edildiğinde prostat kanserine olan yatkınlığı değiştirir.

Prostat kanserinin doğal seyri ile iliskili genetik değişiklikler, normal hücre büyümesi kontrolünü sağlayan mekanizmalardan,tümör baskilayici ve apoptozisi sağlayan mekanizmalara kadar geniş bir alanda etki göstermektedirler.

Heterozigozitenin kaybı ile ilgili çalışmalarda belli kromozomal delesyon sahalarının ortaya çıkarılması ile kromozomlarda (8p, 10q,13q,16q,17p ve 18q) potansiyel tümör süpresör genler belirlenmiştir. Klinik lokalize prostat kanserli hastaların %70'inde kromozom 8p'de delesyonlar gösterilmiştir. (17).

Telomeraz: Normal hücresel yaslanma kromozomların uçlarındaki telomer bölgelerinden progresif genetik materyal kaybiyla karakterizedir. Ana hücreler (stem cell) telomer kısalmasını telomeraz enzimi ile önler ki bu enzim bir revers transkriptaz olup kayip telomerik ünitin yerini alr. Prostat kanserlerinin çoğunun telomeraz eksprese ettiği rapor edilmiştir.(18). Glutathion-S-transferaz Pi (GST-pi) Reaktif oksijen ürünlerini (ör. Serbest radikaller) inaktive eden koruyucu bir enzimdir. Bu enzimin (GST-pi)ekspresyonu tüm PIN ve prostat kanseri vakalarinda görülmediği rapor edilmiştir. (19)

Pten/Akt: 10q kromozomunda heterozigozitenin kaybi prostat kanserinde sik görülen genetik bir değişikliktir. PTEN / MMAC tümör süpresör geni kromozom 10q23'te identifiye edilmistir.Hem lokalize hemde metastatik prostat kanserlerinde PTEN değişiklikleri saptanmiştir.(20)

P-27:kromozom 12p12 de lokalize tümör süpresör genidir. Radikal prostatektomili hastalarda P27 ekspresyon kaybi ile artmiş biyokimyasal rekürrens arasinda iliski saptanmiştir.(21,22)

myc: Prostat kanserindeki en sık kromozomal değişiklik kromozom 8q'nun uzun kolunun kazanılmasıdır. 8q üzerindeki genlerdeki kazanım veya artiş metastaz riskini arttırmaktadir.

8q 24 üzerindeki myc geni muhtmelen prostat kanseri progresyonundaki genlerden biridir Myc geni lokal ileri ve metastatik tümörlerde büyür ve aşırı salınır. (23)

bcl-2: Kanser artmış hücresel çoğalma ve azalmış hücre ölümü (apoptozis) ile karakterizedir.Bcl-2 apoptozisi önleyen bir onkogendir. Prostat hücrelerinin önemli bir yüzdesinde özellikle androjen bağımsız olanlarda salınmaktadır.(24)

p-53: Önemli tümör süpresör genlerden biridir. P53 kaybı veya mutasyonu lokal ileri ve metastatik tümörlerde gösterilmiştir. P53 mutasyonu radikal prostatektomi ve radyoterapide kötü prognozla ilişkilidir.(25)

Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF): neoplastik büyüme aktif kan akımı gerektirir. VEGF kanserler tarafindan salınan en aktif proangiogenik gendir. VEGF prostat kanserlilerin büyük kısmından salınır ve artmış salınım klinik agresifliği ile korelasyon gösterir.(26)

Metalloproteinazlar: prostat kanserinin PIN'den invaziv hastaliğa geçisi büyük ölçüde bu enzimlerin salınımı ile düzenlenmektedir. Bu enzimler sellüler matriksi parçalayip angiogenezi tesvik ederler. (27)

E-Cadherin: Hücreler arasıadhezyonproteinlerinden biridir. 16q23 kromozomunda yer alır ki bu bölgenin prostat ca'da kaybı rapor edilmiştir. E-Cadherin salınımıprostat kanserlerininbüyük kısmında ve özellikle kötü diferansiye tümörlerde azalmıştır. (28)

Şekil 1'de prostat kanser progresyonu ile ilişkiligenetik alterasyonların bir özeti mevcuttur.

İmmün Sistem

Prostat kanserinin moleküler ve sellüler mekanizmaları henüz tam anlaşılamamiştir. Bu tümör kökeni ve büyümesinin bir kısım sitokinlerden etkilendiği düşünülmektedir(29). Bu sitokinlerin tam rolü bilinmemekle beraber, immun sistemin lokal modulasyonunda yer aldıklar öne sürülmüstür(30).

Prostatin immunolojik açıdan ayrıcalıklı bir bölge olduğu düşünülmektedir. Aslinda, prostatın bir lenfatik sisteme sahip olduğuna ve inflamatuar immun cevabı taşıyacağına dair iyi deliller vardır ki bu yanıtlar, tümör infiltre eden hücrelerde ispatlandiği gibi prostat kanserinin prognuzu ile ilişkilidir. (31). İmmun sistem böylece tümör büyümesini regüle ederek, prostat kanserinin patogenezinde rol oymakta iken _kontrolden çıkan immun yanıt hastalik progresyonunda rol alabilir.

Genetik Polimorfizm

DNA

İnsan genomu yaklaşık 3x10° baz çiftinden oluşmakladır ve genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık 50,000 gen 46 kromozom içerisinde bulunmaktadır. İnsan DNA'sının yaklaşık %99.9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik variabilıte(çeşitlilik) DNA zincirindeki küçük farklardan kaynaklanmaktadır. Bazı DNA sekanslarındaki farklar insan fenotipini etkilememekle bazıları ise direkt hastalığa neden olmaktadır. Bu iki uç arasında anatomik, fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, infeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar yeralir.

Gen Mutasyonu

DNA nükleolid diziliminde veya dizinimdeki değişiklikler mutasyon olarak tarif edilir ve mutasyonlar başlıca üç kategoriye ayrılır: 1-hücrede kromozom sayısını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonu), 2- tek başına kromozomun yapisini etkileyen mutasyonlar (kromozom mutasyonu) 3-genleri etkileyen mutasyonlar (gen mutasyonları). DNA sekanslarındaki gen mutasyonlan tek nükleik asit değişimlerinden binlerce baz çiftini etkileyecek değişimlere kadar uzanır. DNA sekanslarındaki.bu değisimler yüksek cözünürlüklü genetik analizlerle görülemeyecek kadar küçüktür ve özel teknikler gerektirir. Genlerdeki nükleotid değisimleri gen ekspresyonunun tamamen kaybina, varyant protein ekspresyonuna veya tamamen normal fenotipik değisikliklere neden olabilir,

DNA'daki baz çiftlerinin yer değiştirmesi (substitusyonu) başlica iki mekanizma ile oluşabilir: 1-DNA'nın normal replikasyonu sırasında oluşan hatalar 2- DNA hasarının tamirinin yapılamamasından oluşan hatalar. Bazı mutasyonlar spontan olarak bazıları ise fiziksel veya kimyasal mutajenler aracılığı ile oluşur.

Mutasyonların Moleküler Temeli ve Belirlenmesi

Bir genin özgün bir kromozom bölgesinde (lokus) veya DNA dizisinin birkaç alternatif formundan her birine “allel” denir. İnsanlar her otozomal lokusunda biri anneden diğeri babadan gelen iki allel bulundurur. Farklı genom lokuslarındaki allellerde çok çeşitli mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonlar toplumda normalin varyasyonundan kalıtsal hastalıklara kadar uzanmaktadır. Günümüzdeki rutin moleküler teknikler ile birçok genetik hastaliktaki mutasyonlar kolaylıkla belirlenebilmektedir. Toplumdaki farklı mutasyonların tanımlanması ile ailelerin genetik hastalıklar açısından taranması ve geniş populasyonların risklerinin belirlenmesi mümkün olabilmektedir.

Genetik Polimorfizm

Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değisimlerine polimorfizm adı verilir. Allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması " genetik polimorfizmi" oluşturur. Allelik sıklığı %1'den küçük ise buna 'nadir varyantlar" denir. Genlerin regülatuar(düzenleyici) bölgelerinde bulunan polimorfik alleller genlerin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyerek fenotipik değişikliklere neden olabilir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), herhangi bir DNA fragmanının iki oligonükleotid primer arasındaki kısmının çoğaltılması için enzimatik bir metotdur. Primerlerbir tanesi bir zincire komplementer (Şekil2,3). DNA ısı ile denature edilir ve DNA tekrarlayan miktarda ısı denatürasyonu ve primer hibridizasyonu ile hızlı bir şekilde çoğaltılır.

Şekil 2: PCR ile DNA çoğaltılması

Restriction Length Fragment Polymorphism (RLFP) ve Restriksiyon enzimleri

Restriksiyoon enzimlerispesifk bir DNA çift sarmal sekansını tanırve DNA’yıbelirli bir bölgeden keser. Genomik DNA’da oluşan sekans değişiklkleri restriksiyon enzimlerinin kesim yerlerini değiştirir ve kesim sonucu oluşan parçaların boyutları değişir. Enzim kesim yöntemi ile kesim sonucu oluşan parçalaragaroz jel üzerinde elektroforez edilr ve moleküler boyutlarına gore bandlara ayrılır. (Şekil 4)

SITOKINLER VE GENETIK ÖZELLIKLERİ

Sitokinlerin Tanımı

Sitokinler vücutta değisik hücreler tarafindan sentezlenen, multi fonksiyonel polipeptidlerdir. Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur. İmmün sistem hücreleri arasındaki ilişkileri kontrol ederek, inflamatuvar cevabı destekleyerek ve hematopoez olayını düzenleyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynarlar.

Gün geçtikçe sitokinlerin biyolojik aktivitelerine ve molekül yapılarına yönelik sahip olunan bilgiler artmaktadır. Böylece hastalıkların ortaya çıkış mekanizmalarıyla ilgili rolleri anlaşılmaktadır (32,33,34,35)

Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler polipeptid veya glikoprotein yapısında molekül ağırliği 6.000-80.000 Dalton arasında olan moleküllerdir. Bugüne kadar yüzden fazla sitokin tanımlanmıştır. Genellikle preform moleküller olarak depo edilemezler. Çok küçük konsantrasyonlarda bile özgül reseptörleri ile hedef hücreye bağlanarak etkilerini gösterebilirler.

Çok değişik özellikler göstermelerine karşın her bir sitokin, özgül uyarana karşi cevap olarak özel hücre tipleri tarafından sentezlenir. Çoğunlukla mononükleer fagositik hücreler (MFH)'den ve T Lenfositlerin de olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen sitokinler kendi aralarında üretildikleri hücrelere göre isim alır. Nitekim MFH tarafindan üretilen sitokinler 'monokin', T Lenfositleri tarafından üretilen sitokinler 'lenfokin' olarak adlandırılır.

Sitokin üretimi sınırlı ve bölgeseldir, depolanamaz bu nedenle ihtiyaç halinde yeni bir gen transkripsiyonu gerekmektedir. Transkripsiyon periyodu kısadır. Sonuç olarak hızlısentez hızlı salınımla birlikte olur. Sitokinler birbirlerinin sentezini ve/ veya salınımını etkilemektedir. Hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma ve fonksiyonları üzerine etki gösterirler. Sitokin etkisi; o sitokini sentezleyen hücre üzerine ise 'otokrin', yakında başka bir hücre üzerine ise 'parakrin', dolaşım sistemi aracılığıyla ulaşılmış bir hücre üzerine ise 'endokrin' etki olarak sınıflandırılır.

Farklı sitokinler, aynı hedef hücre üzerinde değişik etkilere sahip olabilir. Tek bir sitokin birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilir (pleiotropizm). Aynı hücre üzerine farklısitokinler ortak etki gösterebilirler. Sitokinlerin, benzer diğer polipeptid hormonlarında olduğu gibi, aktivasyonu hedef hücre yüzeyinde bulunan özgül reseptörlere bağlanmasına bağlıdır. Özgül reseptörün ekspresyonu ise özgül sinyaller aracılığıyla düzenlenir Tablo 1'de baslica sitokinler, molekül özellikleri, hücre kaynakları, hedef hücreleri ve islevleri bildirilmiştir.

Sitokinlerın genetik özellikleri

Thl (proenflamatuvar) ve Th2 (antienflamatuvar) hücreler tarafindan üretilen sitokinler pek çok infeksiyon, otoimmün ve malign hastalıkların patalojisine etki etmektedir. Sitokin profilleri arasindaki bireysel farklılıkların bir kismi, sitokin genlerinin düzenleyici bölgelerindeki allellik polimorfizmlere bağlı olarak ortaya çıkar.

Son yıllarda giderek artan sayıda infeksiyon, otoimmün ve malign hastaliklarda dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar ile sitokinler arası ilişkiyi kapsayan çalışmalar bildirilmiştir.

İnsan hastaliklarında rasyonel sitokin gen polimorfizm çalışmaları ana başlklar halinde özetlenmektedir.

İnsan hastalıkları patolojisi ve etyolojisinin anlaşılması,

Muhtemel belirteçlerin klinik olarak hastalığın ortaya çıkışı ve şiddetine etkisinin . tanimlanmas1,

Muhtemel belirteçlerin,tedaviye yanıt ve yanıtsızlıktaki etkileri,

Hastalıkların tedavisi için hedeflerin belirlenmesi,

Hastalıkların önlenmesi için yeni stratejilerin belirlenmesi (aşılar vb).

Yapilan çalışmalarda sitokin düzeyleri bireysel farklılık göstermekte; bu farklılık gen düzenleyici bölgelerdeki allellik polimorfizmlerle açıklanmaktadır. Sitokin gen polimorfizmleri ile insanlarda hastalık gelişimini içeren çalışmalar iki başlıkta ele alınabilir.(34)

İn vitro gen ekspresyon çalışmalari:

Insanlardaortaya çıkan immün yanıt; sitokin mRNA, sitokin üretimi yada sitokin reseptör üretimi ile belirlenir. Sitokin mRNA yada sitokin reseptör üretiminde ve ekspresyonunda artma ve/ veya azalma insanlarda ortaya çıkan immün yanitın bir göstergesidir. Sonuç olarak immün yanıt bireysel değişkenlik gösterir. In vitro gen ekspresyon çalışmaları immün yanıttaki bireysel farklılığın genetikle ilişkisini göstermeye yöneliktir ve sitokin genlerinin ekspresyonunun araştırılması ile gerçekleştirilir. Bu amaçla

1) Sitokin / sitokin reseptör mRNA veya sitokin / reseptör protein miktari veya

2) Sözkonusu allellik gen bölgesinin izole edilerek (bir vektöre klonlanmasi ile) uygun

hücre dizisine transeksiyonu ve sonuç olarak protein ekspresyonu ölçülür.

Yapılan ölçümler, kullanılan hücre dizisi ve diziyi elde etmeden önce verilen tedaviler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (34,36,37,38,39).

Tablo 2 'de bazi sitokinler ile in vitro arastırmalarda bulunmus sonuçlar verilmektedir (34).

In vivo gen çalişmaları:

Bu tür araştırmalarda amaç söz konusu bir hastalık için immünogenetik bir belirteç tanımlamaktır. Bu nedenle bireysel sitokin genotipleri ile hastaliğin klinik seyri (hastaliğa yatkınlik, hastalık süresi ve ağırlığı) karşılaştırılır. Bu çalışmalar hayvan modelleri,insanlarda toplum tarama ve aile çalışmalarım kapsayabilir. Araştırmalar sitokin mRNA'sının yada hücre içi proteinin, hücre yüzeyi proteinin ve salgılanan proteinin ölçümü ile gerçeklestirilir.Bu bilgilere dayanarak birçok hastalık ile sitokin allelleri arasında istatiksel anlamlı ilişki tanımlanmıştır.

İlk çalışmalarda hasta ve sağlıklı bireylerde belirteç allel sıklığı karşılaştırılmış ve istatiksel olarak fark saptanmıştır. Bu ilişki sıklıkla relative risk (odds ratio) olarak ifade edilmiştir. Söz konusu belirteç alleli taşıyan kişilerde hastalık gelişeceği, taşımayanlarda gelişmeyeceği kabul edilmiştir. Bu çalışmalar, hastalık-sitokin ilişkilerini belirlemede çok başarılı olamamıştır; çünkü birden çok olasılık vardır ayrıca uygun kontrol grubu oluşturmak zordur. Uygun olsa bile kişi sayısı azdır. Bu nedenle kompleks hastalıklar ile sitokinyada sitokin reseptör gen polimorfizmlerini belirlemek amacıyla LOD scores (bağlanti analizi), ASP (affected sib-pair) gibi farklı yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (34).

Sitokinlerle hastalık ilişkilerini net dökümante etmek aslında zordur çünkü ikili karşıt bir çalışma vardır (Thl ve Th2 antagonizmi). Tek tek ele alındığında bir hastalığa eğilim belirlenemeyebilir. Sitokin genotiplerinin özgül kombinasyonları ise hastalığa yatkınlık yada klinik seyri etkileyebilir. Bugüne kadar birden çok sayıda sitokin gen polimorfizminin hastalığa kombine etkisini araştıran az sayıda çalışma bildirilmiştir.

Bidwell ve ark.' nın yayınında belli başlı hastalıklarla ilişkili çalışmalar Tablo 3'de verilmiştir (34). Tablo 3'de hastalıklarla istatiksel olarak belirlenen ilişki, var yok olarak ifade edilmistir. Farkli gruplar tarafından yapılan her bir çalışma diğeriyle çelişkili sonuçlar icerebilmektedir (33,40,34,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51).

Tablo 3:

Genlerin kodlayan bölgelerindeki korunmamaış mutasyonlar protein ekspresyon fonksiyonunun değişimine veya zarara uğrmasına sebep olarak protein yapısını değiştirir.

Sözü geçen sitokine aitgen özellikleri aşağıda verilmektedir.

Tablo 4: Esemble genome research-www.esemble.org)

Tablo4: Çalışmada yer alan TNF alfa sitokinine ait genetik özellikler

TNF alfa: Gen 6. Kromozomun MHC klas III bölgesinde haritalandırılmıştır. Promotör bölgedeki genetic polimorfizm 308. Nükleotiddeki G'den A'ya değişimi kapsamaktadır. Toplumda A nükleotidinin varlığına daha nadir rastlanmaktadır. Bu durum TNF-alfa'nın yüksek plazma düzeyi ile ilişkili görülmüştür. (52,53,54). TNF-alfa'nın ekson yapısı şekil 5'de şematize edilmiştir.

Şekil 5.TNF alfa ekson yapısı

2.3.4. Tümör Nekrozis Faktör Alfa

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), kaşektin olarak da adlandırılır ve birçok normal ve tümör hücresinden, viruslar, bakteriler, parazitler, sitokinler ve mitojenler olmak üzere birçok çeşitli stimulus ile üretilir.Solüsyonda, TNF-a trimerik bir moleküldür. Hem transmembran hem de eriyebilirdir, salgılanan TNF-α. formlari biolojik aktiftir.TNF-a, reseptörlerinin aynı zamanda birçok yerde mevcut olma yeteneğine bağlı, multipl sinyal üretim mekanizmalarını aktive etme yeteneği ve çok geniş sayida genin ekspresyon indükleme veya baskılama yeteneğinden dolayı ileri derecede pleiotropik (tek bir sitokin birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilir) bir sitokindir.

Tümör nekrozis faktor-alfa'nın (TNF- α), 1975'de BCG-hazırlanmiş endotoksin ile tedavi edilen hayvanlardaki tümörde hemorajik nekroz yapma kabiliyetinde olduğu görülmüştür.(55). TNF-α, değişik tip hücre ve dokularda çok geniş spektrumda biyolojik aktiviteye sahiptir. TNF-α, kaseksi ve neoplastik doku yıkımı da dahil olmak üzere, tümöre bağlı lokal ve sistemik bazı etkilerden sorumludur. TNF-α'nın, tümör anjiogenezi ve konnektif doku ile kemik yıkımını içeren birçok mekanizma ile bazi kanserlerde protümerojenik güce sahip olduğuna dair kanıtlar mevcuttur(56,57). Prostat kanserinin karsinojenezinde TNF-α'nın rolü henüz tam olarak saptanmamıştır.

Son çalışmalar, insan TNF-α promotörlerinde-238(58,59),-308(60,61,62)ve -488(63,64) bölgeleri olmak üzere, üç polimorfik bölgede yaygın olmayan allellerde guaninin adenozin ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıktığı tanımlanmıştır. -308A (TNF2)'deki allel daha fazla TNF-a üretimi ile beraberdir. (65,66). Diğer bir çalışma da, malign tümör gelişiminin hastadaki yüksek seviyelerde TNF-α üretimine genetik eğilimine bağli olduğunu rapor etmiştir(67,68).

Aslında, prostat kanserinin hastalarındaki TNF-a genindeki genotipik değisiklikler henüz tam değerlendirilememektetir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Hasta bilgileri:

Sisli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kartal Eğitim ve araştırma Hastanesi Üroloji. kliniğinde 2003-2004 yillari arasında prostat kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen 99 hastanın ve kontrol grubu olarak ise 89 sağlıklı erkek hastanın periferik kan örneklerinde DNA izolasyonu yapıldı.

Prostat kanserli hasta grubunda yaş ortalaması 69,3 (48-88 arasi) iken,kontrol grubunda ise yaş ortalaması 26 (20-33 arası) idi. Kontrol grubunda kadın hastalara yer verilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların patolojik tanıları, Gleason skorları, hastalıklarının evreleri, metastaz varlığı, başlangiç ve takipteki PSA değerleri ve uygulanan tedavi şekli dökümante edildi. Ayrıca ailede herhangi bir kanser olup olmadığı ve sigara alışkanlıkları da sorgulanarak not edildi.

Genotipleme:

Genotipleme Istanbul Üniversitesi Istanbul Tip Fakültesi Deneysel Tip Arasturma Enstitüsü (DTAE) laboratuarlarında yapılmıştır.

Deneylerin Yapılisl

-DNA Izolasyonu:

Pihtilasmayi engelleyen EDTA'l tüpe alınan çevre kanı materyalinden DNA izolasyonu 3 aşamada yapıldı:

A)Eritrositlerin uzaklaştırılması:

10 ml kan üzerine 30 ml liziz çözeltisi (eritrosit membranini parçalar) eklendi, 15 dakika +4 °C'de bekletildi. Daha sonra 10 dakika +4 °C'de 3000 g'de santrifüj edildi. Üst sıvi döküldü, pellet süspanse edildi. Aynı işlem bir kez daha 10-15 ml liziz çözeltisi ilave edilerek tekrarlandı.

B) Lökositlerin ve lenfositlerin patlatilmasi:

Süspanse edilmiş örnekler üzerine 500 \ % 10'luk SDS , 50 \z\ proteinaz K

kondu ve 10 mPye beyaz hücre liziz çözeltisi (WBL) eklenerek tamamlandı.

56 °C'de bir gece bekletildi.

C) Protein ve lipidlerin çöktürülmesi:

3,7 mi 9,5 M amonyum asetat eklenerek, iyice karıştırıldı. Oda ısısında 25 dakika 6000 g'de santrifüj edilerek, proteinler çöktürüldü. Üst sivi temiz bir tüpe alındı ve üzerine % 99'luk mutlak alkol eklendi. Tüpün yukarısına çıkan DNA alınıp, temiz bir ependorf tüpe aktarıldı, %70'lik alkol eklenerek 11000 g' de 10dakika santrifüj edildi.. Alkolün uzaklaştırılması için 10 dakika 56 °C'de bekletildi. DNA'mn yoğunluğuna göre 150-200 µl TE ilave edilerek +4 °C ye kaldırıldi.

DNA izolasyonu ile elde edilen DNA örnekleri çalışma zamanina kadar+4 derecede saklandı.

Sitokin Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

TNF-alfa sitokin gen polimorfizminin hangi yöntemle çalışıldığıve allelleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışılan sitokinin genotipleme yöntemi ve allel tespitinde kullanılan baz uzunlukları

TNF-alfa -308 G/A Tek Baz Polimorfizminin Belirlenmesi:

TNF-alfa geninde promotör bölgedeki 308.nükleotiddeki G/Atek nükleotid değişimi PZR ve restriksiyon enzim kesim yöntemi ile gösterildi. PZR/Restriksiyon enzim kesim karışımlarıve amplifikasyon için gerekli PZR ısı koşulları sırasıyla Tablo10ve 11 de yer almaktadır. 107 bç'lik PZR ürünü NcoI enzimi ile kesilip, %5'lik agaroz jelde görüntülendi.

*TNF-alfa primer dizisi

F: 5'Agg CAA Tag gTT TTg Agg gCC AT 3'

R. 5'TCC TCC CTg CTC CgA TTc cG 3'

*TNF-alfa geniPZR ürününün NcoI enzimi ile kesim sonrasında elde edilen DNA parça büyüklükleri Tablo 12'de yer almaktadır. G nükleotidi Allel 1 (87+20 bç), A Nüleotidide Allel 2 (107 bç) olarak genotiplendi.

Tablo 6:Allel boyları

Özet olarak, uygun primerler kullanılarak, istenilen DNA bölgesi PCR ile çoğaltıldı. PCR bölgelerine, NcoI enzim kesimi yapılarak ve %5'lik jelde yürütüldü. Fragmanlar UV altında görüntülendi.

Şekil 6. Elektroforez edilmiş DNA görüntüleri

3.3. İstatistiksel Analiz

Saptanan TNF-alfa -308 A/G polimorfizm sıklığı, SPSS 10.0 (Windows için) programı ile Wilcoxon Signed Ranks test kullanılarak prostat kanserli hastalar ve control grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada prostat kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen 99 hastanın ve kotrol grubu olarak 89 sağlıklı erkek hastanın periferik kan örnekleri incelendi.

Prostat kanserli hasta grubunda yaş ortalaması69.3 (48-88) iken, control grubunda yaş ortalaması 26 (20-33 arası) idi. Kontrol grubunda kadın hastalara yer verilmedi.

Hastaların soygeçmişlerine bakıldığında 20 hastanın yakınlarında prostat dışı organ kanserşne rastlamışken, 17 hastanın 1. Derece akrabalarında prostat kanseri tespit edilmiş olup, 62 hastanın yakın akrabalarından herhanigi bir kanser öyküsü bulunamadı.

Grafik 1. 1. Derecede akrabalarında kanser varlığına gore sınıflama

42 hasta (%42.4) 15 yıl ve üzerinde sigara içicisi iken, 57 hasta (%57,6) sigara kullanmıyordu.

Grafik 2. Hastaların sigara içimine gore sınıflanması

Bulgulara gore prostat kanseri tanısı alan bu hastalarıntanı anındaki PSA ortalama değeri 8,9ng/dl (2,6-160 arası) idi.

Çalışmaya alınan hastaların Gleason skorlarıkarşılaştırıldığında 28 hastanın ((%28,3) Gleason skoru 5'in altında iken , 42 hastanın (%42,4) gleason skoru 5-7 arasında ve 29 hastanın (%29.3) Gleason skoru 8 ve yukarısı idi. (grafik 3)

55 Hastada (55.6) metastaza dair bulguya rastlanmazken , 44 (%44.4) hastada metastaz bulguları mevcuttu (grafik). Metastatik olan 44 hastanın üçünde lenf nodu, birinde akciğer metastazına rastlanırken, geri kalan 40 hastada kemik metastazı mevcuttu.

Grafik 4. Hastaların metastaz varlığına göre ayırımı.

İncelenen 99 prostat kanserli olguda PCR-RFLP yöntemi kullanarak, Prostat kanserli hasta grubunda genotip AA; 12 hastada (%12.1), AG ; 41 hastada (%41.4), GG 46 hastada (%46.5) saptandı.

Kontrol grubunda ise, AA genotipi 9 olguda (%10.1), AG 27 olguda (%30.3), GG 53 olguda (%59.6) bulundu. (Grafik 5)

Tespit edilen polimorfizm tiplerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Elde ettiğimiz sonuçlar ile TNF-alfa -308 A/G polimorfizminin prostat kanseri üzerindeki etkisinin SPSS 10.0 programı ile Wilcoxon Signed Ranks test ile sorguladık. Buna göre AG genotipinin kontrol grubuna göre prostat kanserli hastalarda anlamlı derecede daha fazla rastlandığı sonucuna varıldı. (p=0.016)

Ayni zamanda AG heterozigot genotipin kontrol grubuna göre daha sik karsilasilan bir genotip olduğunu da belirlemiş olduk(kanserli olgularda%41,4 kontrol grubunda %30.3).

Ailede prostat ve prostat dışı kanser varlığı ile hastanın genotipi ile karşılaştırıldığda istatististiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Prostat kanseri olan hastaların tümör derecesi (gleason skoru) ile genotip arasında istatistisel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Metastazi olan ve olmayan hastalar ile genotipik özellikleri karşılaştırıldığında, tümör metastazı ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Hastalarin tani anındaki PSA seviyeleri ile genotip arasinda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Olgularımızın ulaşılan klinik verileri ile genotipler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını da istatistiksel olarak sorguladığımızda istatistiksel bir anlamlılık bulamadık.

Ayni zamanda AG heterozigot genotipin kontrol grubuna göre daha sik karsilasilan bir genotip olduğunu da belirlemiş olduk(kanserli olgularda%41,4 kontrol grubunda %30.3).

Ailede prostat ve prostat dışı kanser varlığı ile hastanın genotipi ile karşılaştırıldığda istatististiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Prostat kanseri olan hastaların tümör derecesi (gleason skoru) ile genotip arasında istatistisel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Metastazi olan ve olmayan hastalar ile genotipik özellikleri karşılaştırıldığında, tümör metastazı ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Hastalarin tani anındaki PSA seviyeleri ile genotip arasinda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Olgularımızın ulaşılan klinik verileri ile genotipler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını da istatistiksel olarak sorguladığımızda istatistiksel bir anlamlılık bulamadık.

TARTISMA

Mevcut çalışmada, prostat kanserli hastalardaki TNF-α'nın -308 bölgesindeki genotipik değişiklikler araştırılmıştır . TNF-α, ürotelyal, ovarian, baş-boyun, kolon ve endometrial kanserler ile birlikteliği kanıtlanmıştır.(69,70,71,72,73,74) Ovarian kanserde TNF-α, tümör implantasyonuna sebep olarak etki gösterir. (72) Diğer çalışmalar, TNF-α'nın invazyon ve implantasyon sürecinde önemli olan metalloproteinaz ve diğer ajanların salgilanmasini regüle ettiği öne sürülmüştür.(75) Okamoto ve Oyasu çalışmalarında, üretelial hücrelerde transformasyonu sağlayanin sadece TNF-α olmadığını, fakat karsinojenezdeki mekanizmalardan biri olduğunu rapor etmişlerdir.(71)

Prostat kanserinde TNF-α'nın rolü henüz tamn olarak belirlenmemiştir. Ferree ve ark. prostat kanserinde VEGF üretiminin önemli bir anjiyogenetik faktör olduğunu ve bunun da TNF-α ile regüle ediliyor gibi göründüğünü rapor etmişlerdir.(76) Diğer bir çalışmada, TNF-α ile indüklenen A1'in, Bcl-2 gen ailesinin bir parças1 olduğunu ve p-55 ile düzenlenen yolak ile prostat kanseri anjiogenezinde rol almaktadır.(77) Sugihara ve ark. TNF-α'nın, PTH gibi prostat kanserli hastalardan salgılandığı ve bu hastalardaki kemik metastazlarından sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir.(78)

TNF-α'yı kodlayan gen, 6.kromozomun major histokompabilite kompleks(MHK) sınıf 3 bölgesinde yer alır. Fijneman ve ark. HSP-70 lokusunun yanında yer alan murin MHK sınıf 3'ün kısa bölgesinde nitrosüre ile indüklenen yatkınlığının varlığına dikkati çekmiştir.(79) TNF-α'nın MHK'nin merkezinde yer aldığı anlaşıldığından beri hastalik yatkınliği ile belirli TNF allelleri arasındaki genetik birliktelik hakkında daha çok spekülasyon yapılmaya başlanmıştır.(80,81)

Chouchane ve ark. TNF-a genotip sıklığını kanserli hastalarda ve kontrol olgularında kıyasladılar. Sonuçları -308'deki GA genotipinin çeşitli kanserli hastalarda belirgin daha yüksek olduğunu gösteriyordu.82). TNF-α'nın -308 bölgesindeki genotip GA'nın A'ya değişimi ve genotip A, uterin endometrial kanserlerde daha sıktır. (69) Wilson ve ark-308 bölgesindeki A genotipi olanlarda serebral malaryadan ölüm riskinin 7 kat fazla olduğu gösterilmiş ve genotip A'nın yaygın allelden (yani genotip G'den) daha güçlü transkripsiyonel aktivator olduğu gösterilmiştir. (83). Bazi bireysel TNF-α allelleri, TNF-α'nın farklılaşmış (differential) sekresyonuna sebep olan belirgin genetik değişkenlik

Ayni zamanda AG heterozigot genotipin kontrol grubuna göre daha sik karsilasilan bir genotip olduğunu da belirlemiş olduk(kanserli olgularda%41,4 kontrol grubunda %30.3).

Ailede prostat ve prostat dışı kanser varlığı ile hastanın genotipi ile karşılaştırıldığda istatististiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Prostat kanseri olan hastaların tümör derecesi (gleason skoru) ile genotip arasında istatistisel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Metastazi olan ve olmayan hastalar ile genotipik özellikleri karşılaştırıldığında, tümör metastazı ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Hastalarin tani anındaki PSA seviyeleri ile genotip arasinda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Olgularımızın ulaşılan klinik verileri ile genotipler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını da istatistiksel olarak sorguladığımızda istatistiksel bir anlamlılık bulamadık.

ile beraberdir. Kroger ve ark. çalışmalarında, -308A allelik formunun -308G'ye göre iki kat artmiş transkripsiyon seviyesi ile beraber olduğunu ve bunun da -308G/A polimorfizminin değisen TNF-α gen ekspresyonunda rol oynayabileceği fikrini desteklediğini öne sürmüslerdir.(84) TNF-α'nin -308 promoter bölgesindeki A alleli (genotip GA ve A), bu genotipin çeşitli kanserlerde sıkça rastlanmasından dolayı, birçok kanserin yaygın yolaklarında rol oynayabilir.(85,86,87,88).

Bong ve ark. çalışmalarında prostat kanserli hastalarda ve kontrol grubunda,TNF-a promoter bölgelerindeki -238,-308 ve 488 bölgelerindeki genetik değişiklikleri incelemeye almıslar ve -308 ve 488 bölgesindeki genotipik değişikliklerin prostat kanseri ile iliskili olduğunu saptamışlardır. Yine ayni çalısmada -308 bölgesindeki GA genotipinin G genotipine göre, yüksek tümör evresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (89)

p53 codon 72 gen polimorfizm çesitli kanser oluşumları ile iliskilidir. Son yayınlardan Wu ve arkadaşlarının çalışmasında prostat kanser ve TNF-alfa gen promoter -308 and p53 gene codon 72 polimorfizmi arasındaki iliski araştırılmıştır. Prostat kanserinin p53 gene codon 72 polimorfizmi ile ilişkili olduğu fakat TNF-alpha gen polimorfizmi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.(90)

Mevcut çalışmada, prostat kanserli hastalarda ve kontrol olgularında TNF-a genotip sıklığının karşılaştırılması sonucunda kanserli olgularda -308 bölgesindeki genotip GA sıklığında belirgin artış gösterilmiştir. Bu sonuç, genotipin prostat kanserinden koruyucu olabileceğini ifade etmektedir. Aksine, artmiş relatif kanser insidans riski ile -308 bölgesindeki GA genotipi iliskili bulunmuştur. Çalışmamızda, -308 bölgesindeki GA genotipi ile klinik tümör evresi arasında bir ilişki saptanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hegarty.N.J..Fitzpatrick. J. M., Richie, J. P., Scardino,P. T-, deVere White, R.W,Schroder.F.and Coffey, D.Future prospects in prostate cancer. Prostate 40:261-268.1999.

2. Hsing,A.W.,and Devesa, SS: Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? Epidemiol.Rev.23:3,2001.

3.Wingo, P.A. et al: Cancer Statistics. Cancer J Clin. 45: 8, 1995

4. Akazaki, K., and Stemmerman, G.N.Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. J NCI 50: 1137,1973.

5.Leach,R.,Pollock, B., Basler, J., Troyer, D., Naylor, S., and Thompson I.M.: Chemoprevention of prostate cancer: focus on key opportunities and clinical trials. Urol.Clin.N.Am.30:227,2003.

6. Woolf CM (1960) An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate.Cancer 13:739-744

7. Bratt O (2002) Hereditary prostate cancer: clinical aspects.J Urol 168:906-913

8. Carter,H.B. et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features.J.Urol.150:797,1993.

9. Cannon, L, Bishop, D.T., Skolnick, M. et al: Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah mormon genealogy. Cancer Surv.1:47,1982

10.Singh. R.. Eeles, R. A.. Durocher. F., Simard, j.. Edwards, S.. Badziocfa.M.. Kote-Jarai, 2.. Teare, D.. Ford. D., Dearnaiey. D., Arden-Jones, A..Murkin, A., Dowe. A.,Shearer. R.,Kelly, J. The CRC/BPQ UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators, tabrie, F., Easton. D., Narorf. S. A.,Tonin. P. A., and Fouikes, W. D.High risk genes predisposing to prostate cancer development Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 1;241-247,2000.

11.Smith,J.R.,Lirerje, D..Carpten,J.D.,Crortberg,H.,Xu. J.,Isaacs. S.D., Brownstern,M. J.. Bova, G. S., Guo, H., Bujnovszky, P., NVusskern, D. R., Dam her, J. E-, Bergh, A.. Emanuelsson. M., Kallionicmi. O. P.. Walker-Daniels. J.. Baifey-Wilson, J. E.,Beaty, T. TI., Meyers. D. A., Walsh, P.C, Collins, F. S., T;cn:. IM., and Isaacs,W, B., Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science(Wash.DC),274:1371-1374.1996.

12. Xu,T.,Meyers D.,Freije. FJ, Tsarcs S.,Wiley, K.. Ninskem, D., fiwing, C. Wifcpins E., Bunjnovszky, P.. Bova, G. S.,Walsh. P.,Isaacs,W.,Schleutker. Matikainen. M., Tammela, T, Viaakorpi, T., Kallioniemi,O. P.,Berry,R., Schaid,D.,French,A.,McDonnell.S.,Schroeder, J., Bluie, M. Thibodeau, S., and Trent J. Evidence for a prostate cancer susceptibtiity locus on the X chromosome.Nat,Genet..20:175-179.1998.

13.Ford, D., Easton, D. P., Bishop. D. T-, Narad. S. A., and Tuldger. D. E. Risk of cancer in BRCA1 mutation earners. Lancet, 343: 692-695, 1994.

14. Gibbs, ML, Stanford. J. L., Molndoe, R. A., Jarvik. G. P.,Kolb,S.,Goode,E. L. Chakrabarti. L. Schuster. E. F., Buckley, V. A.. Milkr. E. L., Brandzei, S., Li,S.Hood,L.,aidOstrdider, E. A. Evidence for w latoprostaiecancer-Siict-pJihiliiy Ciis at chromosome Ip36. Am. J. Hum. Genet.. 64: 776-7S7, 1999.

15. Berthon, P., Valevi, A.. Cohen-Afcenine, A.. Drelon, E., Paiss. T., Wohr. G., Latil, A., MiUasseau, P., Mdlah. I.,Ccfeen,R,Blanch?,H.. Brihn Chantdot, C,D-menais. F.. Tcillac, P., Le Due, A., de Petriconi. R.. Hautmann, R., Chumakov. I.. Bachner, L-, Maitland. N. J..Lidereau, R.. Vogel. W., Fouraier,G.,Mangin,P.,arid Cusscnot, O. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localised on cliroraosome lq42.2-43. Am.J. Hum. Genet..62: 1416-1424,1998.

16. Taitigian. S. V., Simarii. I., Teng. D. H.. Abtin, V., Baumgard. M.. Beck, A.. Camp. N. J., CariUo, A. R.,Chen,Y., Dayananth. P., Desrochers. M., Dumont. M.. Farnham, S. M,. Frank. D., Frye, C. Ghaffari, S., Gupte. J. S., Hu.R.,Iliev,D., Janecki, T..Kort,E.N.,Laity,K.E.,Leavitt,A..Leblanc.

G,, Me Arthur- Morrison, J., Pederson. A., Perai, B.. Peterson, K. T., Reid,J. R, Richards. S.. Schroeder, M.. Smith, R._Snyder. S. C-,Sweiilund, B., Swensen, I., Thomas. A.. Tranchant, M.. Wooulanti. A. M,,Labrie. F,. Skolnick, M. H.. Neuhausen, S.. Rommens, i, and Cannnn-Aibright, L. A.A strong candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome Up. Nat, Genet..27:172 180,2001.

17. Cher ML, Bova GS, Moore DH, ve ark. Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. Cancer Res 1996;56:3091

18. Sommerfeld HJ,Meeker AK, Piatyszek MA, ve ark..Telomerase activity:A prevelant marker of malignant human prostate tissue. cancer Resb1996;56:218.

19.Lee WH, Isaacs WB,Bova GS. CG island methilation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the PCR: A new prostate cancer biomarker. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:443

20.Cairns P, Okami K,Halachmi S, ve ark.: Frequent activation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. Cancer Res 1997;57:4997.

21.Guo Y, Sklar GN, Borkowsky A ve ark.: Loss of cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kipl) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade.Clin Cancer Res 1997:3:2269.

22. Yang RM, Naitoh J,Murphy M, ve ark.: Low p27 expression predicts poor disease free survival in patients with prostate cancer. J Urol 1998;159:941.

23.Jenkins RB,Qian J,Lieber MM, ve ark.:Detection of c-myc oncogene amplification and chrosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by flourescence in situ hybridisation. Cancer Res 1997;57;524

24.Mc Donell TJ,Troncoso P, Brisbay SM, ve ark.: Expression of protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer.cancer Res 1992;52:6940.

25.Bauer JJ,Sesterhenn IA,Mostofi FK ve ark.: Elevated levels of apoptozis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in sugically treated clinically localised prostate cancer.J Urol 1996;156:1511.

26.Latil A,Bieche I,Pesche S ve ark.: VEGF overexpression in clinically localised prostate tumors and neurophilin-1 overexpression in metastatic forms.Int J Cancer 2000;89:167.

27.Fang J,Shing Y,Wiederschain D ve ark.: matrix metalloproteinase-2 is required fort he switch of the angiogenetic phenotype in a tumor model. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3884

28. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW ve ark.: Expression of cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. Cancer Res 1992;52:5104.

29. Chung, T. D.,Yu,J.J.,Spiotto, M,T.,Bartkowskl,M. and Simons,J.W.: Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer. Prostate,38:199,1999

30. Hoosein, N. M.: Neuroendocrine and immune mediators in prostate cancer. Front Biosci,15:D1274,1998

31. Hrutida, D.,Perry, M., and Dalgleish, A. Gene therapy for prostate cancer. Semin.Oncol 26:455-471,1999.

32. Abbas AK,Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, W.B. Saunders,United States of America,1994;240-260

33. Akoğlu T, Tunalı A, Demiralp EE. İmmünolojide Gelismeler,Gelisim LTD,Istanbul,1997;13-20,97-106

34. Bidwell J,Keen L,Gallagher G,Kimberly R,Huizinga T,McDermott MF, Oksenberg J,McNicholl J,Pociot F,Hardt C, Alfonso SD. Cytokine gene polymorphism in human disease: online databases. Genes and Immunity 1999;1;3-19

35. Miyajima A. Cytokine regulation:an overview.Leukemia 1997;11;413-415

36.Abhyankar S ,Gilliland DG, Ferrara JLM. Interleukin-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation in graft versus host disease to minör histocompatibility antigens. Transplantation 1993;56; 1518-1523

37.Bonafe MI, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Marchegiani F,Cardelli M,Pieri C, Marra M,Antonicelli R,Lisa R,Rizzo MR,Paolisso G,Monti D,Franceschi C. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. Eur J Immunol 2001;31;2357-2361

38. Eisenberg SP,Evans RJ,Arend WP,Verderber E, Brewer MT,Hannum CH, Thompson RC. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human IL-1-receptor antagonist. Nature 1990; 343; 341-346

39. Tanaka J, Imamura M, Kasai M,Masauzi N,Matsuura A, Ohizumi H,Morii K,Kiyama Y,Naohara T,Saitho Masao, Higa T,Honke k,Gasa S, Sakurada K, Miyazaki T. Cytokine gene expression in peripheral blood mononuclear cells during graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. British Journal ofHaematology 1993;85;558-565

40. Appoloni O, Dupont E, Vandercruys M, Andriens M, Duchateau J, Vincent JL.Association of tumor necrosis factor-2 allele with plasma tumor necrosis factor-alpha levels and mortality from septic shock. The American Journal of Medicine 2001;110;486-488

41.Burzotta F,Lacoviello L,Castelnuovo AD,Glieca F,Luciani N,Zamparelli R, Schiavello R,donati MB,Maseri A,Possati G, Andreotti F. Relation of the-174 G/C polymorphism of EL-6 to EL-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. Am J Cardiol 2001; 88;1125-1128

42.Conti F,Breton S,Batteux F,Furlan V,Houssin D,Weill B,Calmus Y.Defective IL-1 Ra production is associated with resistance of acute liver graft rejection to steroid therapy. American journal of pathology 2000;157;1685-1692

43. Dring AM, Davies FE, Rollinson SJ, Rodam PL, Ravvstron AC,Child JA, Jack AS, Morgan GJ. Interleukin 6, tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin polymorphisms in monoclonal gammopathy of uncertain significance and multiple myeloma. Br J Haematol 2001;112;248-253

44. Foster CB,Lehrnbecher T, Samuels S, Stein S,Mol F,Metcalf JA,Wyvill K,Steinberg SM. Kovacs J,Blauvelt A,Yarchoan R, Chanock SJ. An IL-6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus.Blood 2000;96;2562-2567

45.Francis SE,Camp NJ,Dewberry RM,Gunn J,Syrris P,Carter ND,Jeffer Kaski JC,Cumberland DC, Duff GW,Crossman DC. IL-1 Receptor antogonist gene polymorphism and coronary arter disease. Circulation 1999; 99;861-866

46.Hulkkonen J,Pertovaara M,Antonen J,Lahdenpohja N,Pasternack A,Hurme M. Genetic association between Interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary sjogren's syndrome. Arthritis & Rheumatism 2001;44;176-179

47.Makela S, Hurme M, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto A,Partanen J, Vapalahti O,Vaheri A, Pasternack A. Polimorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infection. Nephrol Dial Transplant 2001;16;1368-1373

48.Marshall SE,Mclaren AJ,Haldar NA,Bunce M,Morris PJ,Welsh KI.The impact of recipient cytokine genotype on acute rejection after renal transplantation. Transplantation 2000;70;1485-1491

49. Marshal] SE, Mclaren AJ, Mckinney EF,Bird TG, Haldar NA, Bunce M, Morris PJ,Welsh KI. Donor cytokine genotype influences thedevelopment of acute rejection after renal transplantation. Transplantation 2001; 71; 469-476

50. Tsukasaki K, Miller CW,Kubota T, Takeuchi S, Fujimoto T, Ikeda S, Tomonaga M,Koeffler P. Tumor necrosis factor-alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia / lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. Cancer Research 2001;61;3770-3774

51.Villuendas G, Millan JLS, Sancho J, Morreale HFE. The -597 G-A and -174 G-C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. The journal of clinical endocrinology & metabolism 2002;87;1134-1141

52. Huang Xj, Wan J, Lu D. Serum TNF-alpha levels in patients with acute graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. Leukemia 2001;15; 1089-1091

53. Min CK,Lee WY,Min DJ,Lee DG,Kim YJ, Park YH, Kim HJ,Lee S,Kim DW,Lee JW,Min WS,Kim CC. The kinetics of circulating cytokines including IL-6,TNF-alpha,IL-8 and JJL-10 following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2001; 28;935-940

54.Wilson AG, Symons JA, McDowell TL,McDevitt HIO,Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor a promoter on transcriptional activation. Immunology 1997; 94; 3195-3199

55. Carswell, E. A.,Old, L. J.,Kassel, R. L.,Green, 8,,Fiore,N.and Williamson, S.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors.Proc Natl Acad Sci USA,25:3666,1975

56.Rusyn,L, Tsukamoto,H. and Thurman, R. G.:WY-14 643 rapidly activates nuclear factor kappa B in Kupffer cells before hepatocytes. Carcinogenesis, 19:1217,1998

57. Ferrer,F. A.,Miller,L. J.,Andrawis,R.L,Kurtzman, S. H., Albertsen,P.C, Laudone,V.P.and Kreutzer, D. L.: Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angio-genesis factors by prostate cancer cells. Urology,51:161,1998

58.D'Alfonso, S. and Richiardi, P. M.: Polymorphic variation in a putative regulation box of the TNFA promoter region. Immunogenetics,39:150,1994

59. Pociot, F., D'Alfonso, S., Compasso, S., Scorza, R. and Richiardi, P. M.: Functional analysis of a new polymorphism in the human TNF alpha gene promoter.Scand J Immunol,42:501,1995

60.Nedospasov", S. A., Udalova, I. A., Kuprash, D. V. and Turetskaya, R. L.: DNA sequence polymorphism at the human tumor necrotic factor locus. J Immunol, 147: 1053,1991

61.Udalova,I. A., Nedospasov,S. A.,Webb, G. C, Chaplin,D.D.and Tureskaya, R. L.: Highly informative typing of the human TNF locus using six adjacent polymorphic markers. Genomics,16:180,1993

62.Wilson, A. G., di Giovine, F. S., Blakemore, A. I. and Duff,G. W.:Single base exchange in the human tumor necrosis factor alpha(TNF-a) gene detectable by Nco I restriction of PCR products. Hum Mol Genet, 1: 353, 1992

63.D'Alfonso, S. and Richiardi. P. M.: An intragenic polymórphism in the human tumor necrosis factor alpha fTNFA) chain-encoding gene. Immunogenetics,44:321,1996

64. Fanning,G. C,Bunce,M., Black, C. M. and Welsh, K. I.: Polymerase chain reaction haplotyping using 3' mismatches in the forward and reverse primers: application to the biallelic polymorphism of tumor necrosis factor and lymphotoxin alpha. Tissue Antigens, 50:23,1997

65. Jongeneel, C. V. and Beutler, B.: Genetic polymorphism in the human TNF region: correlation or causation? J Inflamm, 46: ih-iv, 1995-6

66. Brinkman, B. M., Zuijdeest,D.,Kaijzel,E.L.,Breedveld,F. C.and Verweij, C. L.: Relevance of the tumor necrosis factor alpha(TNF alpha)-308 promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation. -J Inflamm,46:32, 1995-96

67.Demeter,J., Porzsolt,F., Ramisch, S., Schmid, M. and Messer,G-: Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha genes in hairy cell leukemia. Br J Haema-tol, 97: 132, 1997

68. Gallagher, G., Eskdale, J., Oh, H. H.,Richard, S. D.,Campbell,D.A.and Field,M.: Polymorphisms in the TNF gene cluster and MHC serotypes in the West of Scotland. Immunogenetics,45:188,1997

69. Sasaki M. Nakajima K, Perinchery G, Fujino T, Oh BR,Fujimoto and Dahiya R.:Frequentgenotype changes at -308 of the tumor necrosis factor alpha (TNF-a) promoter region in human uterine endometrial cancer. Oncol Rep,7: 369,2000

70.Chouchane,L.,Ahmed, SB., Baccouche, S. and Remadi, S.:Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha promotor region and in the heat shock protein 70 genes associated with malignant tumors.Cancer,80:1489,1997

71. Okamoto,M. and Oyasu, R.: Transformation in vitro of a nontumorigenic rat urothelial cell line by tumor necrosis factor-alpha. Lab Invest,77:139,1997

72. Malik, S. T.,Griffin,D.B.,Fiers,W.and Balkwill,F. R.:Paradoxical effects of tumour necrosis factor in human experimetal ovarian cancer.Int J Cancer, 44:918,1989

73. Matthias, C, Jahnke, V., Fryer, A., Strange, R., Oilier, W. and Hajeer, A.: Influence of tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms on susceptibility to head and neck cancer. Acta Otolaryngol (Stockholm),118: 284,1998

74.Honchel, R.,McDonnell, S., Schaid, D. J. and Thibodeau S. N.:Tumor necrosis factor-alpha allelic frequency and chromosome 6 allelic imbalance in patients with colorectal cancer. Cancer Res,56:145,1996

75. Mann, E. A., Hibbs, M. S., Spiro, J. D.,Bowick,C,Wang,X.Z.,Clawson,M. and Chen, L. L.: Cytokine regulation of gelatinase production by head and neck squamous cell carcinoma; the role of tumor necrosis factor-alpha. Ann Otol Rhinol.Laryngol,104:203,1995

76.Ferrer,F.A.,Miller,L.J.,Andrawis,R.L,Kurtzman, S. H.,Albertsen,P.C, Laudone, V. P. and Kreutzer, D. L.: Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angio-genesis factors by prostate cancer cells. Urology,51:161,1998

77.Pang, X. P.,Hershman,J. M. and Karsan, A.: TNF-alpha induction of Al expression in human cancer cells. Oncol Res, 9: 623,1997

78. Sugihara, A., Maeda, O., Tsuji, M., Tsujimura, T., Nakata, Y.,Akedo,H., Kotake, T. and Terada, N.: Expression of cytokines enhancing the osteolcast activity, and parathyroid hormone-related protein in prostatic cancers before and after endocrine therapy: an immunohistochemical study. Oncol Rep, 5: 1389.1998

79.Fijneman,R. J., Oomen, L. C, Snoek, M. and Demant. P.: A susceptibility gene for alvelolar lung tumours in the mouse maps between HSP70.3 and G7 within the H2 complex. Immunogenetics,41:106,1995

80.Hawrami, K., Hitman, G. A., Rema, M., Snehalatha, C, Viswanathan, M., Ramachandran, A. and Mohan, V.: An association in non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects between susceptibility to retinopathy and tumor necrosis factor polymorphism. Hum Immunol, 46:49, 1996

81.Winger chuck, D.,Liu, Q., Sobell, J., Sommer, S. and Weinshenker, B. G.: A population-based case-control study of the tumor necrosis factor alpha-308 polymorphism in multiple sclerosis. Neurology, 49: 626,1997

82.Chouchane,L.,Ahmed,S. B., Baccouche,S. and Remadi, S.:Polymorphism in the tumor necrosis factor-a promoter region and in the heat shock protein 70 genes associated with malig-. nant tumors. Cancer, 80:1489,1997

83.Wilson,A.G., Symons, J. A., McDowell, T. L., McDevit, H. O. and Duff, G. W.: Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci USA, 94: 3195, 1997

84. Kroeger, K. M.,Carville, K. S. and Abraham, L.J.:The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. Mol Immunol, 34: 392,1997

85.Demeter, J., Porzsolt, F., Ramisch, S., Schmid, M. and Messer,G-: Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha genes in hairy cell leukemia. Br J Haematol,97:132,1997

86.Gallagher, G., Eskdale,J.,Oh,H.H.,Richard,S.D.,Campbell,D.A.and Field,M.: Polymorphisms in the TNF gene cluster and MHC serotypes in the West of Scotland.Immunogenetics,45:188,1997

87.Park, K. S.,Mok,J.W.,Rho,S. A. and Kim, J. C: Analysis of TNFB and TNFA Ncol RFLP in colorectal cancer. Mol Cells, 8: 246,1998

88.Warzocha,K.,Ribero,P.,Bienvenu,J.,Roy,P.,Chariot,C,Rigal,D., Coiffier, B. and Salles, G.: Genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor locus influence non-Hodgkin's lymphoma outcome. Blood, 91: 3574, 1998

89.Bong R.,OH,Masahiro Sasaki, Getha P.,et al.: Frequent genotype changes at -308 and 488 regions of the TNF-a gene in patients with prostate cancer. J Urol may 2000;163,1584-1587.

90.Wu HC,Chang CH, Chen HY, Tsai FJ,Tsai JJ,Chen WC.p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor-alpha gene is associated with prostate cancer. Urol Int. 2004;73(1):41-6.

Presentation ID / Sunum No= 224

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0363-1524

Evaluation of Proximal Femoral Nail Results in Patients Over 65 Years of Age with Pertrochanteric Femoral Fracture

Ali YAVUZ[1], Necip GÜVEN[2], Sezai ÖZKAN[2]

[1] Orthopedics and Traumatology Clinic, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Şanlıurfa, TURKEY
[2] Department of Orthopedics and Traumatology surgery, Van YuzuncuYıl University Faculty of Medicine,Van, TURKEY
Corresponding author: Necip GÜVEN

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the clinical and radiological outcomes of proximal femoral nail (PFN) in the management of pertrochanteric femoral fractures in patients over 65 years of age. Method: Thirty-six patients operated for pertrochanteric fracture were included in the study. Patients' age, gender, fracture site, length of stay, time taken to enter surgery, duration of surgery, type of trauma, fracture type, presence of an additional fracture, ASA score, type of anaesthesia, type of open or closed surgery, Harris hip functional evaluation score, radiological union time, complication and mortality rates were evaluated Findings: Twenty (55.6%) of the patients were male and 16 (44.4%) were female. While the average age of our patients was 75.33 years; the lowest and highest age was 65 and 95, respectively. While a significant relationship was found between fracture type and radiological union time (p=0.001), none was detected between fracture type and age (p=0.687). There is a significant relationship between fracture type and Harris hip score. Accordingly, as the type of fracture increases from AO and A1 to A3, the functional score worsens (p=0.009). No significant relationship was found between gender and Harris hip score. The mean radiological union time was 4.47 (1-12) months; this did not differ statistically between gender (p=0.166). Neurovascular deficits due to preoperative trauma such as sciatic nerve palsy, femoral nerve palsy, and femoral artery injury were not detected in any of the patients and no neurovascular deficit was observed in the intraoperative and postoperative period. Result: If the fracture is unstable, the outcome is likely to be worse. The importance of fracture type in determining the prognosis has been demonstrated once again. The involvement of the left side in men and the right side in women is observed at a higher rate, and this difference was found to be statistically significant. Regardless of the fracture type, the best quality reduction should be achieved either open or closed before the implantation, and early mobilization with strong fixation should be achieved. Proximal femoral intramedullary nailing offers a minimally invasive, biocompatible and safe surgical option for fracture reduction and fixation.

Keywords: Pertrochanteric fracture, elderly, PFN, Harris hip score

Introduction

In today's world, there has been a significant increase in average life expectancy in parallel with the development of technology and medicine. Osteoporosis has become a serious problem in advanced age as a result of decreased bone quality because of low activity and insufficient nutrition. As a result of increased frequency of osteoporosis especially in elderly individuals, simple falls may cause fractures which can be fatal. The most common one of these fractures is hip circumference fracture (1). Pertrochanteric fractures, are extracapsular fractures involving the trochanteric region of the proximal femur. The healing rate is high and the probability of aseptic necrosis is low due to the good blood supply of these fractures.

Treatment is usually surgical because of the high morbidity and mortality rate (2). Prolonged immobilization may cause diseases such as decubitus ulcer, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, pneumonia. Treatment methods that aim to mobilize the patient as soon as possible are important in pertrochanteric fractures. Adequate fixation and early mobilization are essential in trochanteric fractures of femur (3).

There are two different types of pertrochanter fractures of femur as stable or unstable. Although many surgical methods have been described in pertrochanteric femur fractures, there is no consensus on the most successful treatment method (4). The main aim of the treatment is to provide adequate reduction and stable fixation in order to achieve early mobilization. In this study, we aimed to evaluate the radiological and clinical results of PFN, which is used intramedullary in the management of femoral pertrochanteric fractures over 65 years of age.

Material and Method

In Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center Hospital Orthopedics and Traumatology Department, 36 patients over 65 years of age with femoral pertrochanteric fractures who were treated with PFN using open or closed method between September 2009 and October 2019 were evaluated.

Patients diagnosed with fracture of pertrochanteric femur in the emergency department were hospitalized for surgery. The patients were taken into operation after the completion of the preoperative preparations. Low molecular weight heparin was started for deep vein thrombosis (DVT) prophylaxis in all patients from the first day of hospitalization. Cefazolin sodium was started prophylactically half an hour before the operation and continued for up to 24 hours in the postoperative period. All patients wore anti-embolism stockings and were mobilized on the 1st day by starting in-bed exercises to the extent that the pain could be tolerated. Before discharge, the patients were mobilized with double crutches while giving partial weight to the extremities. Control radiographs were seen in the outpatient clinic on the 15th day after discharge and wound sutures were removed. Patients were evaluated at 6 weeks, 3 and 6 months, and at the end of 1 year.

In our study, patients' age, gender, fracture site, length of hospital stay, day of surgery after hospitalization, duration of surgery, type of trauma, fracture type, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, type of anesthesia, open or closed type of surgery, Harris hip functional scores, radiological union duration, complications were evaluated. All patients' fractures were radiologically grouped with the AO classification system at the preoperative planning stage (5).

All of the patients included in the study consisted of patients aged 65 and over. While patients with concomitant acetabulum fractures, patients with contralateral hip fractures, patients with ipsilateral femoral shaft fractures, patients with pathological fractures, and patients with open fractures were excluded; patients with accompanying calcaneus fracture, radius fracture, as well as patients with additional pathologies such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, hypertension were included in this study after completing the consultation from the relevant departments and surgery.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used for the continuous variables in our study and were expressed as Average, Standard Deviation, Minimum and Maximum values. On the other hand, categorical variables were expressed as number and percentage. Independent T-test or One-Way Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare group mean values in terms of continuous variables. Duncan test was used to determine the difference between groups following analysis of variance. Pearson correlation coefficients were calculated separately for the groups in order to determine the relationship between the variables. Chi-square test was used to determine the relationship between groups and categorical variables. The statistical significance level was taken as 5% in the calculations and the SPSS (ver.23) statistical package program was used for the calculations.

Findings

Twenty (55.6%) of the patients were male and 16 (44.4%) were female. While the average age of our patients was 75.33 years; the lowest and highest age was 65 and 95, respectively. Thirty-four patients (94.4%) referred because of a simple fall, and 2 patients (5.6%) due to in-vehicle traffic accidents (Table 2). Demographic data of the patients are given in Table 1.

Table 1. Demographic data of the patients

	FEMALE	MALE	TOTAL
Number	16	20	36
Average age (Year)	77,44	73,65	75,33
Side Right / Left	11/5	7/13	36
Simple Fall	16	18	34
Traffic accident	0	2	2

The mean hospital stay was 9.25 (4-30) days, and the mean operation day was 4.75 (1-15) days after hospitalization. The average surgical time is 90.17 (50-146) minutes. The mean ASA score was determined as two (1-4) by anesthesia department. While closed intramedullary nailing was performed with minimal incision at the trochanteric region in 20 patients (55.6%), open surgery was required in 16 (44.4%) patients. In the study, general anesthesia, epidural anesthesia and spinal anesthesia was applied in 21 (58.3%), 9 (25%) and 6 (16.7%) patients, respectively. Of the cases, 8 (22.2%), 19 (52.8%) and 9 (25%) were recorded as 31-A1, 31-A2 and 31-A3, respectively (Table 2).

Table 2. General table for gender, fracture type, side, surgical technique, anesthesia type, fracture mechanism.

		N	%
Gender	M	20	55,6%
	F	16	44,4%
Fracture type	AO A1	8	22,2%
	AO A2	19	52,8%
	AO A3	9	25,0%
Side	Left	18	50,0%
	Right	18	50,0%
Surgical technique	Closed	20	55,6%
	Open	16	44,4%
Type of anesthesia	General	21	58,3%
	Epidural	9	25,0%
	Spinal	6	16,7%
Fracture mechanism	Simple Fall	34	94,4%
	In-vehicle traffic accident	2	5,6%

In the study, there was a statistically significant relationship between fracture type and radiological union time (p=0.001), while no correlation was found between fracture type and age (p=0.687). There is a significant relationship between fracture type and Harris hip score. Accordingly, as the type of fracture increases from AO and A1 to A3, the functional score worsens (p=0.009). No significant relationship was found between gender and Harris hip score. The mean radiological union time was 4.47 (1-12) months; this did not differ statistically between gender (p=0.166).

Neurovascular deficits due to preoperative trauma such as sciatic nerve palsy, femoral nerve palsy, and femoral artery injury were not detected in any of the patients and no neurovascular deficit was observed in the intraoperative and postoperative period. Two of the patients had simultaneous ipsilateral calcaneal fractures, and 1 had ipsilateral distal radius fractures. These fractures were operated in the same session.

Complications have developed in 8 patients in the study. Heterotrophic ossification have developed in two patients but did not cause functional impairment. In two patients, varus angulation has occurred after loss of reduction. Loss of reduction has occurred in one of these patients on the postoperative 15th day. While the PFN was removed from this patient and the proximal hip plate was applied, the other patient had a high mortality rate due to revision surgery, so the fracture was allowed to heal at varus and complete union of the varus was achieved at 12 months. Nonunion has occurred in one patient due to implant failure, and the PFN was broken from the point that the proximal screw has passed at 5th month. Z effect has occurred in one patient, and the proximal locking screw has penetrated the acetabulum and the distal screw has become palpable under the skin., PFN was removed at 3 months because of the varus angulation and implant failure, and treated with a proximal hip plate and union was achieved.

Three of the patients included in the study died in the postoperative period. Pulmonary embolism has developed in one patient due to immobilization, and this patient died on the postoperative 15th day. Another patient died 1 month later because of pneumonia due to postoperative immobilization. The third patient died 3 months later due to heart failure.

Discussion

Today, the incidence of bone fragility and hip fractures increases as a result of increasing rates of osteoporosis due to the prolongation of life expectancy. Hip pertrochanteric fractures most commonly occur as a result of simple falls (6). Since our study included patients over the age of 65, 34 patients applied to us with simple falls and 2 patients with in-vehicle traffic accidents.

Many radiological evaluation classifications have been described in the literature. The most preferred classification in determining the diagnosis and treatment is the AO classification (7,8). We also preferred the AO classification in our study. AO classification has been an important marker in prognosis as well as determining diagnosis and treatment. A statistically significant correlation was found between radiological union and Harris hip scoring and preoperative AO classification.

In a series of 50 patients in the literature, nonunion was reported in 1 (2%) patient (9). In our study of 36 patients, nonunion was observed in 2 (5%) patients. In a study, functional results were evaluated in the postoperative follow-up, and it was excellent in 8 patients, good in 9 patients, fair in 7 patients, and poor in 1 patient according to the Harris hip score (10). In our study, postoperative functional results were excellent in 7 patients, good in 14 patients, moderate in 8 patients, and poor in 1 patient. Our functional results were found to be similar to the literature.

The average length of hospital stay is reported as 13.3 days in the literature (11). In our study, the average length of hospital stay was 9.25 days. In a series of 367 cases by Zuckerman et al., it was reported that the mortality rate doubled in patients who could not be operated in the first 48 hours (12). In another study, 1209 patients were examined and no significant difference in 12-month mortality rates between the groups that underwent surgery in the first 48 hours and those that underwent surgery after 48 hours (13). According to another study, surgery was performed on average 4.6 days after hospitalization (14). In our study, patients were operated in an average of 4.75 days. Shortening the hospital stay, can be achieved by performing the operation by completing the preoperative preparations of the patients as soon as possible and minimizing complications as a result of early mobilization with a good postoperative care plan. Varus angulation and collapse due to Z effect are the most common problems in PFN applications (15). Non-anatomical reduction or inadequate fixation are held responsible for the occurrence of these complications. In our study, varus angulation occurred in 2 patients, was due to Z effect in 1 patient, and implant fracture in 1 patient. It is more difficult to achieve closed reduction in unstable fractures than in stable ones. In a series of 77 patients examining only unstable fractures in the literature, 14 patients could not be reduced with closed reduction, and conversion to open surgery was needed (16). In our study, 7 of 9 unstable fractures were openly reduced by opening the fracture line. In our study, a significant relationship was found between fracture type and open-closed reduction as mentioned above ($p<0,05$).

The rate of postoperative superficial and deep infections in intertrochanteric fractures has been reported between 0.15% and 15% in the literature (17). No infection was encountered in our study. In our opinion, the reason for this is preoperative cleaning of the surgical field and sensitivity to prophylactic antibiotics.

Harris hip functional assessment scoring system is the most widely used method evaluating functional recovery in hip fractures in the literature (5). We have benefited from the Harris scoring system due to its ease of application and usefulness. We made the scoring according to the data we collected during the last time the patient applied the outpatient clinic. In a series of 90 patients in the literature, Harris hip scoring was applied after PFN application and 26.6% excellent, 34.4% good, 17.7% moderate and 21.1% poor results were reported (18). In our study, 8 (24.2%), 14 (35%), 8 (24.2%) and 3 (9.1%) patients had excellent, good, moderate, and poor results, respectively.

The 1-year mortality rate of patients who underwent nailing due to hip fracture has been reported as 30% in the literature (19). Our 1-year mortality rate is 11.1%. Reducing the mortality rates can be achieved by keeping the comorbid diseases of the patients under control during the period from the pre-operative period to the discharge and in the outpatient clinic controls together with the relevant departments, and by performing surgery and mobilization as early as possible.

According to a meta-analysis comparing AO type 2 and type 3, The mean age of patients with type 3 fractures was statistically higher than patients with type 2 fractures. According to the same study, the functional results of type 2 were found to be statistically better than type 3 (20). In our study, there was no statistical relationship between fracture type and age, but a relationship was found between fracture type and functional outcomes. As the fracture type progresses from A1 to A3, the Harris hip score, which assesses functional outcomes, worsens and these data was found to be statistically significant.

While pertrochanteric fractures usually occur with low-energy traumas such as simple falls in the elderly population; they occur with high-energy traumas such as in-vehicle traffic accidents in the young population. The principle of treatment is to mobilize the patient as soon as possible, to reduce the effect of accompanying comorbid factors and to prevent complications. The top-quality reduction should be achieved before implantation, either open or closed regardless of the fracture type. It is necessary to provide a strong fixation and early mobilization. Proximal femoral intramedullary nailing offers a minimally invasive, biocompatible and safe surgical option for fracture reduction and fixation.

References

1. Hedlund R, Lindgren U, Ahlbom A. Age and sex specific incidence of femoral neck and trochanteric fractures. Clin Orthop. 1985; 222: I32-139.

2. Kim DC, Honeycutt MW, Riehl JT. Hip fractures: current review of treatment and management. Current Orthopaedic Practice 2019;30.4: 385-394.

3. Ahn J, Bernstein J. Fractures in brief: intertrochanteric hip fractures. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468:1450–1452.

4. Radford PJ, Needoff M, Webb JK. A prospective randomised comparison of the dynamic hip screw and the gamma locking nail. J Bone Joint Surg Br. 1993;75:789–793.

5. Schipper IB, Steyerberg EW, Castelein RM, van Vugt AB. Reliability of the AO/ASIF classification for pertrochanteric femoral fractures. Acta Orthop Scand. 2001 Feb;72(1):36-41.

6. Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of hip fractures. Epidemiologic Reviews. 1997; 19(2):244-257.

7. Boldin C, Seibert FJ, Fankhauser F, et al. The proximal femoral nail (PFN)-a minimal invasive treatment of unstable proximal femoral fractures: A prospective study of 55 patients with a follow-up of 15 months. Acta Orthop Scand 2003;74:53-8.

8. Pervez H, Parker MJ. Results of the long Gamma nail for complex proximal femoral fractures. Injury 2001;32: 704 – 707.

9. Baumgaertner M. İntertrochanteric Hip Fractures, Skeletal Trauma; 2003; vol 2:1776-1816.

10. Shah, Akshay, et al. "Clinical, functional and radiological outcomes of proximal femoral nail (PFN) with proximal femoral nail antirotation Asia (PFNA2) in the treatment of intertrochanteric and peritrochanteric femur fracture." International Journal of Orthopaedics 6.1 (2020): 1156-1160.

11. Korkmaz A, Hüner H, Akyıldız M, Cevher İ, Çetinus E. İntertrokanterik kırıklarda dinamik kompresyon çivisi (DHS) uygulaması ve sonuçları. Acta Orthop Traumatol Turc 1992;26:24-7.

12. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. J Bone Joint Surg; 1995; 77; 1551-1556

13. Steinberg EL, Sternheim A, Kadar A, Sagi Y, Sherer Y, Chechik O. Early operative intervention is associated with better patient survival in patients with intracapsular femur fractures but not extracapsular fractures. J Arthroplasty. 2014 May;29(5):1072-5.

14. Lee YK, Park CH, Koo KH. Fixation of Trochanteric Fragments in Cementless Bipolar Hemiarthroplasty of Unstable Intertrochanteric Fracture: Cerclage Wiring. Hip Pelvis. 2017 Dec;29(4):262-269.

15. Herrera A, Domingo LJ, Calvo A, Martínez A, Cuenca J. A comparative study of trochanteric fractures treated with the Gamma nail or the proximal femoral nail. Int Orthop. 2002;26(6):365-9.

16. Honkonen SE, Vihtonen K, Jarvinen MJ. Second-generation cephalomedullary nails in the treatment of reverse obliquity intertrochanteric fractures of the proximal femur. Injury. 2004 Feb;35(2):179-83.

17. Hinton RY, Lennox DW, Ebert FR, Jacobsen SJ, Smith GS. Relative rates of fracture of the hip in the United States. Geographic, sex, and age variations. J Bone Joint Surg Am. 1995 May;77(5):695-702.

18. Korkmaz MF. Femur trokanterik bölge kırıklarının proksimal femoral çivi ile cerrahi tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi, İstanbul, 2008.

19. Parker M, Johansen A. Hip fracture. BMJ. 2006; 333(7557):27-30.

20. Karakus O, Ozdemir G, Karaca S, Cetin M, Saygi B. The relationship between the type of unstable intertrochanteric femur fracture and mobility in the elderly. J Orthop Surg Res. 2018;13(1):207.

Presentation ID / Sunum No= 233

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7626-4649

Toksik Multinoduler Guatr Tanılı Hastada Tiroid Lipomu

Exp. Dr. Adem Şentürk [1]
[1]*Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Anabilim Dalı, Sakarya.*

Özet

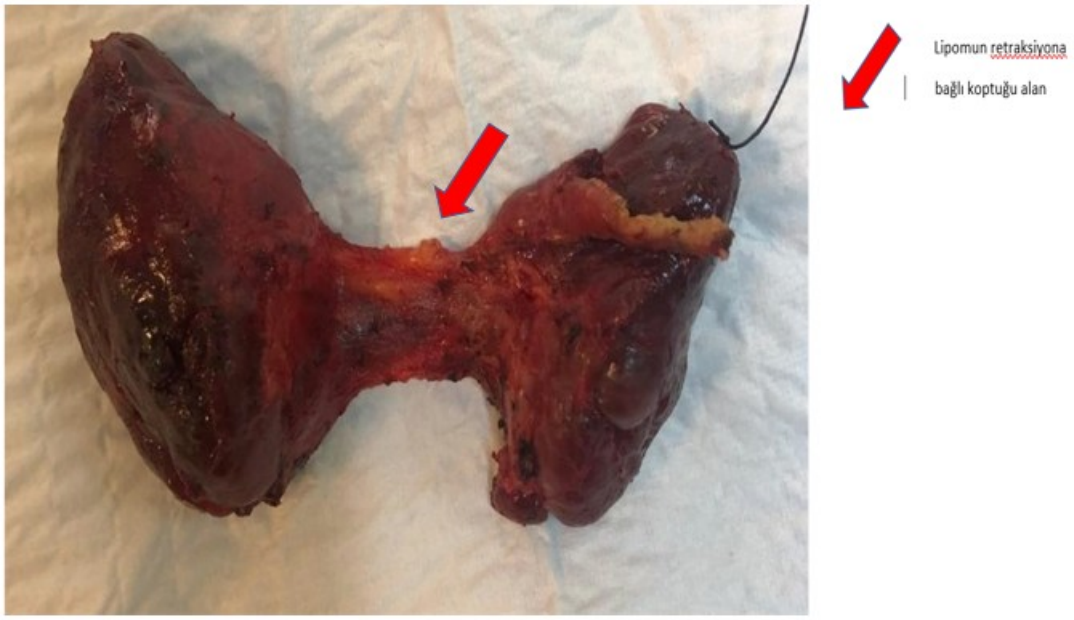
Giriş: Lipomlar vücudun herhangi bir yerinde gelişebilen, olgun adipozitlerden köken alan, yumuşak ve asemptomatik benign neoplazmalardır. Lipomların yaklaşık %13'ü baş-boyun bölgesinde yerleşirler. Tiroid lipomu çok nadir görülen bir neoplazmdır. Genel olarak bası semptomları ile bulgu verirler. Görüntüleme yöntemleri tiroid glandında adipoz doku varlığını düşündürse de kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Olgu Sunumu: Toksik multinoduler guatr (MNG) tanısı ile cerrahi tedavi amaçlı yönlendirilen 61 yaşında erkek hastanın hipertiroidiye bağlı semptomları ve boyunda bası hissi mevcuttu. Fizik muayenede boyun orta hatta yutkunma ile hareket etmeyen yaklaşık 5 cm çaplı düzgün sınırlı yumuşak kitle ve tiroid bezi sol lobda yaklaşık 3 cm sert kitle palpe edildi. Ultrasonografide en büyüğü tiroid bezi sol lobda 21x34x39 mm hipo-hiperekoik görünümde olan nodüller ve boyun orta hatta tiroid istmus superiorunda yerleşmiş 15x53x63 mm çaplı fibröz septalar içeren kas doku ekojenitesinde solid lezyon mevcuttu. Biyopsisi benign sitolojik bulgular olarak raporlandı. Ameliyatta tiroid istmusdan kaynaklanıp strep kaslarına doğru uzanım gösteren yaklaşık 7 cm çaplı lipomatöz kitle ile birlikte bilateral total tiroidektomi yapılarak işlem sonlandırıldı. Postoperatif histopatolojik tanı; tiroidde noduler hiperplazi ve lipom olarak belirtildi. Sonuç: Tiroid lipomu nadir görülen fizik muayenede yumuşak olarak palpe edilen ve dispne, disfaji gibi semptomlara neden olan nadir bir tiroid neoplazmıdır. Tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Toksik Mng, Tiroid Neoplazm, Tiroid Lipomu

Giriş: Lipomlar vücudun herhangi bir yerinde gelişebilen, olgun adipozitlerden köken alan, yumuşak natürde ve asemptomatik benign neoplazmalardır[1]. Lipomların yaklaşık %13'ü baş-boyun bölgesinde yerleşirler[2]**.** Tiroid lipomu çok nadir görülen bir neoplazmdır. Genel olarak bası semptomları ile bulgu verirler[3]. Görüntüleme yöntemleri tiroid glandında adipoz doku varlığını düşündürse de kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur.

Olgu Sunumu: Toksik multinoduler guatr (MNG) tanısı ile cerrahi tedavi amaçlı yönlendirilen 61 yaşında erkek hastanın hipertiroidiye bağlı semptomları ve boyunda bası hissi mevcuttu. Fizik

muayenede boyun orta hatta yutkunma ile hareket etmeyen yaklaşık 5 cm çaplı düzgün sınırlı yumuşak kitle ve tiroid bezi sol lobda yaklaşık 3 cm sert kitle palpe edildi. Ultrasonografide en büyüğü tiroid bezi sol lobda 21x34x39 mm hipo-hiperekoik görünümde olan nodüller ve boyun orta hatta tiroid istmus superiorunda yerleşmiş 15x53x63 mm çaplı fibröz septalar içeren kas doku ekojenitesinde solid lezyon mevcuttu. Biyopsisi benign sitolojik bulgular olarak raporlandı. Ameliyatta tiroid istmusdan kaynaklanıp strep kaslarına doğru uzanım gösteren yaklaşık 7 cm çaplı lipomatöz kitle ile birlikte bilateral total tiroidektomi yapılarak işlem sonlandırıldı. Postoperatif histopatolojik tanı; tiroidde noduler hiperplazi ve lipom olarak raporlandı.



Sonuç: Tiroid lipomu nadir görülen fizik muayenede yumuşak olarak palpe edilen ve dispne, disfaji gibi semptomlara neden olan nadir bir tiroid neoplazmıdır. Tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir.

Kaynaklar

1. Emerick K. Differential diagnosis of a neck mass. CAP protocol for the examination of specimens from patients with ınvasive carcinoma of the breast. https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-a-neck-mass#H24 [son erişim, 2.10. 2021]
2. El-Monem MH, Gaafar AH, Magdy EA. Lipomas of the head and neck: presentation variability and diagnostic work-up. *J Laryngol Otol*. 2006;120(1):47-55. doi:10.1017/S0022215105004597
3. Bell S, Sosa GA, Del Valle Jaen A, Russo Picasso MF. Thyroid lipomatosis in a 36-year-old patient with rheumatoid arthritis and a kidney transplant. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:160007. doi:10.1530/EDM-16-0007

Presentation ID / Sunum No= 242

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1694-6864

Jeneralize Epilepsi Tanılı Pediatrik Hastalarda Retinal Değişimlerin Değerlendirilmesi

Dr. Ulviye Kıvrak[1], Dr. İsmail Kaytan[2]
[1]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilim Anabilim Dalı
[2]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi

Özet

GİRİŞ VE AMAÇ:Jeneralize epilepsi tanılı pediatrik grupta göz muayene bulgularının, optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile elde ettiğimiz makula, retina sinir lifi ve koroid kalınlıklarının ve optik koherans tomografi angiografi (OKT-A) cihazı ile elde ettiğimiz vasküler parametrelerin, foveal avasküler zon (faz) genişliğinin sağlıklı grupla karşılaştırılması. YÖNTEM:Çalışmamıza jeneralize epilepsi tanısı alan henüz tedavi başlanmayan 15 hasta ile, polikliniğimize göz muayenesi için başvuran ek hastalığı olmayan 25 hasta dahil edildi. Hastaların makula, koroid ve retina sinir lifi kalınlıkları (RSLK) ile OKT-A cihazı ile elde edilen vasküler parametreler ve faz alanı karşılaştırıldı. BULGULAR:Çalışmaya alınan pediatrik yaş grubu epilepsi hastalarının ve kontrol grubunun ortalama yaşları (14.1±2., 12.6±3.3, p: 0.14) benzer bulundu. Refraksiyon ve pakimetri değerleri (-0.1±0.9, -1.1±1.5 p:0.03 ile 581.9±34.8, 553.1±28.9, p:0.008 sırasıyla) gruplar arasında farklı bulundu. OKT ölçümlerinde RSLK superior kadranda (123.9±13.3, 133.6±13.1, p:0.03) gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklı bulundu, diğer bulgular tabloda özetlenmiştir. TARTIŞMA VE SONUÇ:Jeneralize epilepsi hastalarında ganglion hücre sayısı, RSLK ve makula kalınlığında azalma olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca 2002 yılında Hilton ve ark. epilepsi hastalarında scanning laser Doppler flowmetri ile nöroretinal kan akımı, volümü ve akımının azaldığı göstermişlerdir. Ancak OKT-A ile yapılan çalışmalar mevcut değildir. Henüz epilepsinin göz üzerine etki mekanizmasının nörodejeneratif bir süreçle mi, yoksa hipoksi ile ilintili vasküler bir süreçle mi ilgili olduğu netlik kazanmamıştır. Biz çalışmamızda RSLK süperior kadranında anlamlı azalma mevcut olduğunu saptadık. (p=0.03) Ancak OKT-A ‘da vasküler dansitede ve faz genişliğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirledik. Ancak çalışmanın uzun dönem ve daha çok hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik Jeneralize Epilepsi, Retina Sinir Lifi Tabakası, Retinal Vasküler Dansite, Optik Koherans Tomografi

Evaluation of Retinal Changes in Pediatric Patients With Generalized Epilepsy.

Abstract

İntroduction: Pediatric group with generalized epilepsy and healthy children were evaluated in terms of eye examination and macular, retinal nerve fiber and choroidal thicknesses obtained by optical coherence tomography (OCT), and vascular parameters and foveal avascular zone (FAZ) obtained by optical coherence tomography angiography (OCT-A). Methods: The study included 15 patients diagnosed with generalized epilepsy, whose treatment has not yet been started, and 25 patients without any additional disease who applied for eye examination. The macular, choroid and retinal nerve fiber thicknesses (RNFL) of the patients and the vascular parameters and FAZ are obtained with the OCT-A device . RESULTS: The mean ages of the pediatric epilepsy patients and the control group (14.1±2., 12.6±3.3, p: 0.14) are found to be statistically similar. OCT measurements in the superior quadrant of RNFL (123.9±13.3, 133.6±13.1, p:0.03) are statistically different between the groups. Makula, choroid, RNLF quadrant (except süperior), vascular density and FAZ are statistically similar between the groups. DISCUSSION AND CONCLUSION: Previous studies have shown that ganglion cell count, RNFL and macular thickness decrease in patients with generalized epilepsy. Also, in 2002, Hilton et al. showed that neuroretinal blood flow and volume decreased in epilepsy patients by scanning laser Doppler flowmetry. However, studies with OCT-A are not available. It has not yet been clarified whether the mechanism of action of epilepsy on the eye is related to a neurodegenerative process or a vascular process associated with hypoxia. In our study, we found that there was a significant decrease in the superior quadrant of the RNFL. (p=0.03) However, we determined that there was no statistically significant difference between the two groups in vascular density and FAZ in OCT-A. However, we think that the study should be supported by long-term studies involving more patients.

Keywords: Pediatric Generalized Epilepsy, Retinal Nerve Fiber Layer, Retinal Vascular Density, Optical Coherence Tomography

Giriş

Epilepsi, beyindeki nöronların anormal aşırı ve eş zamanlı uyarılması ile karakterize tekrarlayan nöbetlerin görüldüğü nörolojik bir hastalıktır (1). Epilepsinin toplumda yaygınlığı %3'tür ve hastaların yarısında nöbetler çocukluk döneminde başlangıç göstermektedir (2). Epilepsi hastalarında görme ile ilgili semptomlarda mevcuttur, özellikle kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı görsel yan etkilerin gelişebildiği çalışmalarla gösterilmiştir (3-5).

Optik koherens tomografi-anjiyografi (OKTA) cihazı hem optik sinir başı ve makuladaki nöronal değişimi değerlendirebildiğimiz, hem de retinadaki yüzeyel ve derin vasküler dansiteyi ve foveal avasküler zone (FAZ) alanını ölçebildiğimiz non invaziv, güvenli ve tekrarlayan ölçümlerle birçok nörolojik hastalıkta tanı ve takipte kullandığımız bir görüntüleme yöntemidir (6).

Epilepside gelişen kronik tekrarlayan nöbetler sonrası yaygın nöronal dejenerasyonun geliştiği bilinmektedir (7). Biz bu çalışma ile daha önce tedavi almamış jeneralize epilepsi tanılı çocuk hastalardaki retinal değişimleri değerlendirmeyi ve epilepsideki retinal değişikliklerin patogenezini açıklamayı amaçladık.

Materyal metod

Çalışmamıza Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji kliniğinde jeneralize epilepsi tanısı alan ve tedavisi başlanmayan 15 çocuk hasta ile Göz hastalıkları kliniğine basit refraktif bozukluklar nedeniyle başvuran ek nörolojik ve sistemik bozukluğu olmayan 25 sağlıklı çocuk dahil edildi. Her hastanın EEG ve MRI çekildi. Kapsamlı göz muayeneleri yapıldı. Çalışmaya ±2.5 diyoptriden büyük refraktif bozukluğu olanlar, retina veya optik sinir hastalığı mevcut olanlar, glokom tanısı, korneal ve lense ait patolojileri olanlar, travma ya da oküler cerrahi hikayesi olanlar dahil edilmedi. Tüm hastalarda OKTA (Topcon, Japan) cihazı ile optik sinir, makula ve subfoveal koroid parametreleri değerlendirildi. (Figure 1) Ayrıca maküler vasküler dansite ile FAZ alanı ölçüldü. (Figure 2)

Bulgular

Jeneralize epilepsi tanılı grupta ortalama yaş 14.1±2.3 iken, sağlıklı grupta 12.6±3.3 idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi (p=0.14). Yapılan göz muayenelerinde iki grupta da görme keskinlikleri tamdı, refraktif değişiklikler gruplar arasında farklı bulunurken (-0.1±0.9, -1.1±1.5 p=0.03), göz içi basınç değerlerinde anlamlı bir fark yoktu (p=0.10).

İki grup arasında OKTA (Topcon, Japan) ile elde edilen santral makula kalınlığı, makulanın süperior, inferior, temporal ve nasal kadranlarındaki kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.7, p=0.79, p=0.5, p=0.24, p=0.5, p=0.16). Retina sinir lifi tabakası (RSLT) değerlendirildiğinde, süperior kadranın jeneralize epilepsi tanılı hastalarda anlamlı olarak daha ince olduğu görüldü (123.9±13.3, 133.6±13.1p=0.03). Diğer kadranlar ve ortalama RSLT açısından gruplar arasında fark mevcut değildi. OKTA ile ölçtüğümüz vasküler danisteler ve FAZ alanı açısından iki grup benzer olarak değerlendirildi. (Tablo 1)

Tartışma

Biz çalışmamızda tedavi almamış jeneralize epilepsi tanılı pediatrik grup hastalarda RSLT süperior kadranda anlamlı incelme olduğunu saptadık. Diğer paramatreler (makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı, ortalama RSLT ve inferior, temporal ve nazal RSLT kadran kalınları) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark mevcut değildi.

Retina ve beyin aynı embriyonik orjinden köken alır ve benzer gen ekspresyonlarına sahiptir (8). Son dönemlerde OKT ile yapılan ölçümlerle birlikte birçok nörodejeneratif hastalıkta retinal değişimlerin olduğu gösterilmeye başlandı (9).

Epilepsi ile nörodejenerasyon arasındaki ilişki de bilinmektedir, böylece epilepsi hastalarında OKT ile retinal değişimlerin araştırılması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (10). Yapılan çalışmalar RSLT'deki incelme ile epilepsi süresinin, ilaç direncinin ve entellektüel kaybın ilintili olduğunu göstermiştir (11). Ayrıca çalışmalarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde özellikle süperior RSLT ve süperior gangliyon hücre tabakasında incelmenin geliştiğini belirtilmiştir (12,13). 2002 yılında Hilton ve ark. epilepsi hastalarında scanning laser Doppler flowmetri ile nöroretinal kan akımı ve volümünün azaldığını göstermişlerdir (14). Ancak OKTA ile retinal vasküler değişimleri gösteren çalışmalar mevcut değildir.

Sonuç

Biz bu çalışma ile epilepsinin retina üzerine etki mekanizmasının nörodejeneratif mi, yoksa vasküler bir süreçle mi ilgili olduğunu araştırmayı amaçladık. Bu yüzden henüz tedavi başlanmamış, yeni tanı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda epilepsiye bağlı retinada nöronal değişimler mevcutken, vasküler dansite ve FAZ alanında bir değişimin olmadığını gösterdik. Ancak

bu çalışmanın daha çok hasta sayısı içeren, uzun dönem takibin yapıldığı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P ve ark. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.

2. Mikati MA. Seizures in Childhood. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 2011:2013-2039.

3. Verrotti A, Lobefalo L, Tocco AM, et al. Color vision and macular recovery time in epileptic adolescents treated with valproate and carbamazepine. Eur J Neurol. 2006;13:736-741. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01213.x.

4. Göktas¸ G, Aktas¸ Z, Erdo_gan D, et al. Ciliary body toxicities of systemic oxcarbazepine and valproic acid treatments: electron microscopic study. Cutan Ocul Toxicol. 2014;28:1-5. doi: 10.3109/15569527.2014.930748.

5.Van Koolwijk LM, Despriet DD, Van Duijn CM, et al. Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:4576-4580. doi: 10.1167/iovs.08-3181.

6. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, et al. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. Curr Opin Neurol 2010;23:16–23. doi: 10.1097/WCO.0b013e328334e99b.

7. Thom M, Eriksson S, Martinian L, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. J Neuropathol Exp Neurol 2009;68:928–38. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181b05d67.

8. Hackam AS, Qian J, Liu D, et al. Comparative gene expression analysis of murine retina and brain. Mol Vis 2004;10:637–49.

9. Tak AZA, Şengül Y, Karadağ AS. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness in essential tremor: can eyes be a clue for neurodegeneration? Acta Neurol Belg Jun 2018;118(2):235–41. https://doi.org/ 10.1007/s13760-017-0852-1 .

10. VrindaM, Arun S, Srikumar BN, Kutty BM, Shankaranarayana Rao BS. Temporal lobe epilepsy-induced neurodegeneration and cognitive deficits: implications for aging. J Chem Neuroanat 2018;19. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.02.005

11. Balestrini S, Clayton LM, Bartmann AP, Chinthapalli K, Novy J, Coppola A, Wandschneider B, Stern WM, Acheson J, Bell GS, Sander JW, Sisodiya SM. Retinal nerve fibre layer thinning is associated with drug resistance in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Apr;87(4):396-401. doi: 10.1136/jnnp-2015-310521.

12. Bilen N.B., Titiz A.P., Bilen S., Gultekin B.P., Hamurcu M.S., Kalayci D. Optical coherence tomography and neurodegeneration in epilepsy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2019;31:252–257. doi: 10.1177/1120672119881982.

13. Kaplan A.T., Yalcın S.O., Sager S.G. Evaluation of optical coherence tomography findings in adolescents with genetic generalized epilepsy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021 doi: 10.1177/11206721211049710

14. Hosking S.L., Betts T. Epilepsy patients treated with antiepileptic drug therapy exhibit compromised ocular perfusion characteristics. *Epilepsia.* 2002;43:1346–1350. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.44901.x

Değişken	Jeneralize Epilepsi(n:15)	Sağlıklı Kontrol (n:25)	p
Yaş	14.1±2.3	12.6±3.3	0.14
Refraktif error	-0.1±0.9	-1.1±1.5	0.03
Göz içi basıncı (mmHg)	16.0±2.8	17.2±2.0	0.10
Santral makula kalınlığı (µm)	243.2±27.8	240.5±18.0	0.7
Makula süperior kadran (µm)	312.6±11.0	311.5±13.6	0.16
Makula inferior kadran (µm)	310.4±26.0	306.3±12.5	0.5
Makula temporal kadran (µm)	302.3±13.6	297±11.2	0.24
Makula nazal kadran (µm)	316.0±21.7	311.4±20.6	0.5
Subfoveal koroid kalınlığı (µm)	412.8±52.5	374.2±96.9	0.16
Ortalama RSLT (µm)	102.9±12.6	108.4±5.5	0.06
RSLT süperior kadran (µm)	123.9±13.3	133.6±13.1	0.03
RSLT infeior kadran (µm)	131.8±23.0	138.0±11.7	0.26
RSLT temporal kadran (µm)	72.4±11.2	77.1±8.0	0.13
RSLT nazal kadran (µm)	83.6±13.2	85.1±11.6	0.7
Parafoveal dansite (%)	19.6±5.0	21.1±4.2	0.33
Maküler süperior dansite (%)	44.7±4.0	45.8±3.4	0.35
Maküler inferior dansite (%)	43.3±5.2	43±2.3	0.73
Maküler temporal dansite (%)	46.2±3.1	46.4±2.7	0.84
Maküler nazal dansite (%)	44.7±3.4	45.2±2.0	0.55
FAZ alan	421.9±120.7	359.1±94.9	0.07

Tablo 1: Pediatrik jeneralize epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik, klinik ve OKTA parametrelerinin karşılaştırılması

Figure 1: OKT ile RSLT ölçümü.

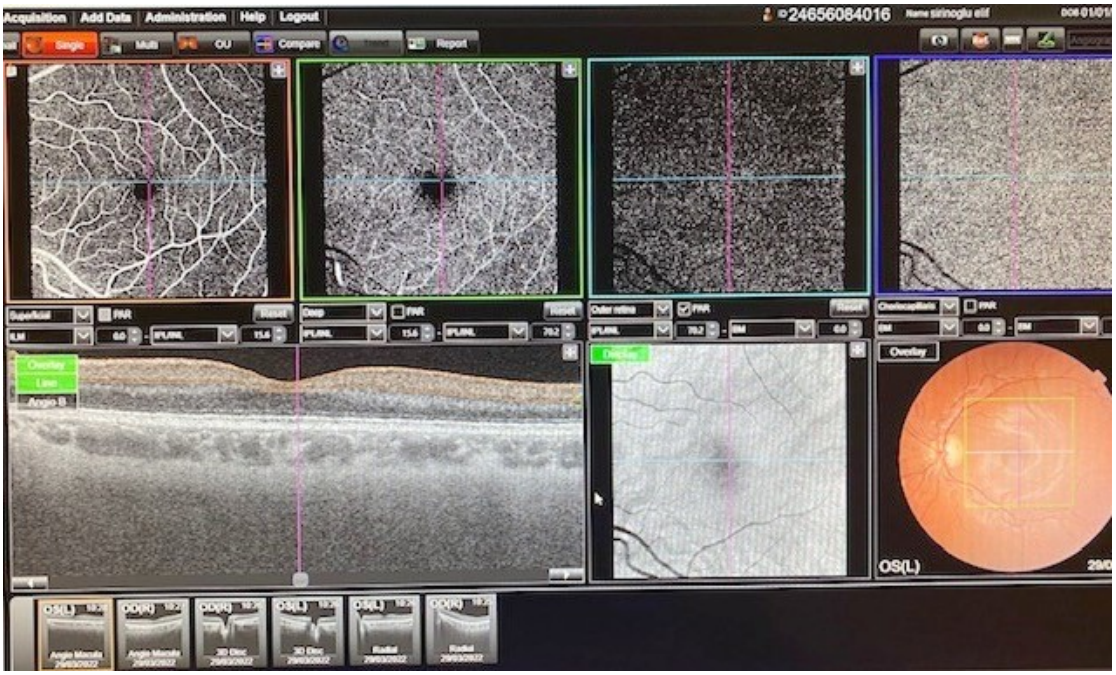


Figure 2: OKTAile vasküler dansite ve FAZ ölçümü.

Presentation ID / Sunum No= 268

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8172-5075

Covid-19 Pandemisinin Cerrahi Vakalara Etkisi

Dr. Sevgi Kutlusoy[1], Dr. Erdinç Koca[1]
[1]MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Özet

Şiddetli akut solunum sendromu Corona virüs 2 (SARS CoV2) Çin'de Aralık 2019'da tanımlanmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir İnsanlarda COVİD-19 subklinik semptomlardan, ağır akut solunum sendromuna (SARS) kadar uzanan semptomlara sebep olabilmektedir. Ülkemizde COVID-19 vakalarının artmasıyla birlikte, bu hastaların tedavi gördüğü pandemi hastaneleri bulaş riski yüzünden riskli alanlar olarak kabul edilmiştir. Bu durum da sunulan sağlık hizmetlerinde ve özellikle cerrahi müdahalenin gerekli olduğu hastalar da kısıtlamalara sebep olmuş böylece elektif cerrahi vakaların önemli kısmı ertelenmiştir. Ayrıca acil cerrahi gereken durumlarda ameliyathanelerde pandemi protokolleri büyük bir titizlikle uygulanmıştır Amacımız pandemi öncesi 1 yıllık dönem ve pandemi sırasındaki 1 yıllık dönem arasındaki cerrahi vakaların; sayı, ASA,yaş,ameliyat grubu ve vaka dağılımları açısından değerlendirilmesi ve COVID-19 pandemisinin ameliyathane protokolü üzerine etkilerini ortaya koymaktı. Çalışmamız ilimizde pandemi hastanesi ilan edilen 3. basamak Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütüldü. Çalışmamızın verileri 30.12.2021 tarihinde Sağlık Bakanlığı İzninin ardından Malatya Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/121 nolu etik kurul izni alındıktan sonra retrospektif olarak hasta dosyalarının taranmasından elde edilmiştir. 2019 Mart- 2020 Mart pandemi öncesi dönem ve 2020 mart-2021 pandemi dönemindeki arasında cerrahi vakaların sayı, ASA ve vaka dağılımları açısından değerlendirilmesi ve COVID-19 pandemisinin ameliyathane protokolleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak, COVID-19 döneminde cerrahi uygulamaları vaka sayısı, ASA, hasta yaşı ameliyat grubu ve vaka dağılımları açısından farklılık göstermektedir. Pandemi sürecinde cerrahi vaka sayılarında, önceki yıla göre kıyaslandığında belirgin azalma görülmüştür. Bu durumun sebepleri arasında bu süreçte cerrahi alan hekimlerinin pandemi alanlarında çalışması hastaların COVID-19 bulaş riski nedeniyle hastaneye başvuru taleplerinin azalması önemli yer tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID 19, cerrahi, ameliyat, pandemi

Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu Corona virüs 2 (SARS CoV2) Çin'de Aralık 2019'da tanımlanmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir İnsanlarda

COVİD-19 subklinik semptomlardan, ağır akut solunum sendromuna (SARS) kadar uzanan semptomlara sebep olabilmektedir(1). 29 Ekim 2022 tarihi itibarıyla Dünya'da 621.878,451 onaylanmış vaka, 601.865,354 iyileşen vaka varken virüs nedeniyle 6.545,469 hasta ölmüştür (2).

Ülkemizde COVID-19 vakalarının artmasıyla birlikte, bu hastaların tedavi gördüğü pandemi hastaneleri bulaş riski yüzünden riskli alanlar olarak kabul edilmiştir. Bu durum da sunulan sağlık hizmetlerinde ve özellikle cerrahi müdahalenin gerekli olduğu hastalar da kısıtlamalara sebep olmuş böylece elektif cerrahi vakaların önemli kısmı ertelenmiştir.

Ayrıca acil cerrahi gereken durumlarda ameliyathanelerde pandemi protokolleri büyük bir titizlikle uygulanmıştır (3). Pandemi döneminde ameliyathaneler cerrahi operasyonların yapılması, çok sayıda sağlık ekip elemanının görev alması ve havayolu müdahalesi gibi yüksek bulaş riskine sahip aktiviteler nedeniyle solunum yolu enfeksiyonlarının yayılımı açısından yüksek riskli bölgelerdir.

Amacımız pandemi öncesi 1 yıllık dönem ve pandemi sırasındaki 1 yıllık dönem arasındaki cerrahi vakaların; sayı, ASA, yaş, ameliyat grubu ve vaka dağılımları açısından değerlendirilmesi ve COVID-19 pandemisinin ameliyathane protokolü üzerine etkilerini ortaya koymaktı.

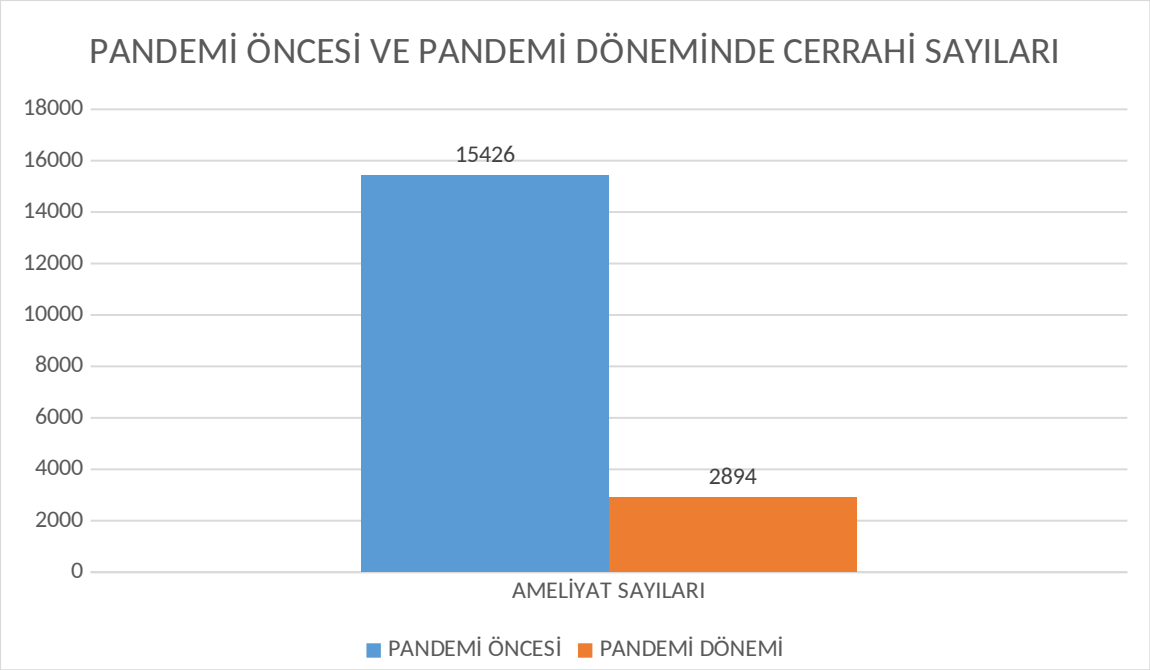
Materyal ve Metod

Çalışmamız ilimizde pandemi hastanesi ilan edilen 3. basamak Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütüldü. Hastanemiz birçok cerrahinin yapılabildiği 19 ameliyathane odasına sahiptir. Çalışmamızın verileri 30.12.2021 tarihinde Sağlık Bakanlığı İzninin ardından Malatya Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/121 nolu etik kurul izni alındıktan sonra retrospektif olarak hasta dosyalarının taranmasından elde edilmiştir. 2019 Mart- 2020 Mart pandemi öncesi dönem ve 2020 mart-2021 pandemi dönemindeki arasında cerrahi vakaların sayı, ASA ve vaka dağılımları açısından değerlendirilmesi ve COVID-19 pandemisinin ameliyathane protokolleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Bulgular

Tablo 1 Pandemi öncesi ve pandemi dönemi vakaların yaşı ve sayısı

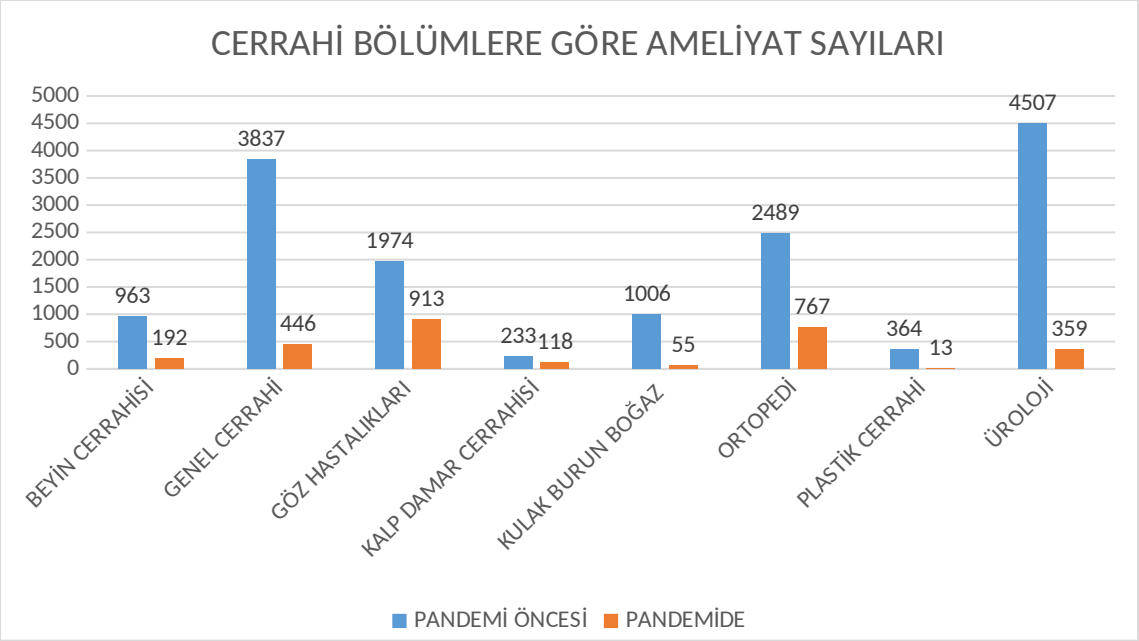
	Pandemi öncesi	Pandemi dönemi
Yaş (ortalama)	37,6	52,1
Yaş (aralık)	0-105	0-101
Vaka sayısı	15426	2894



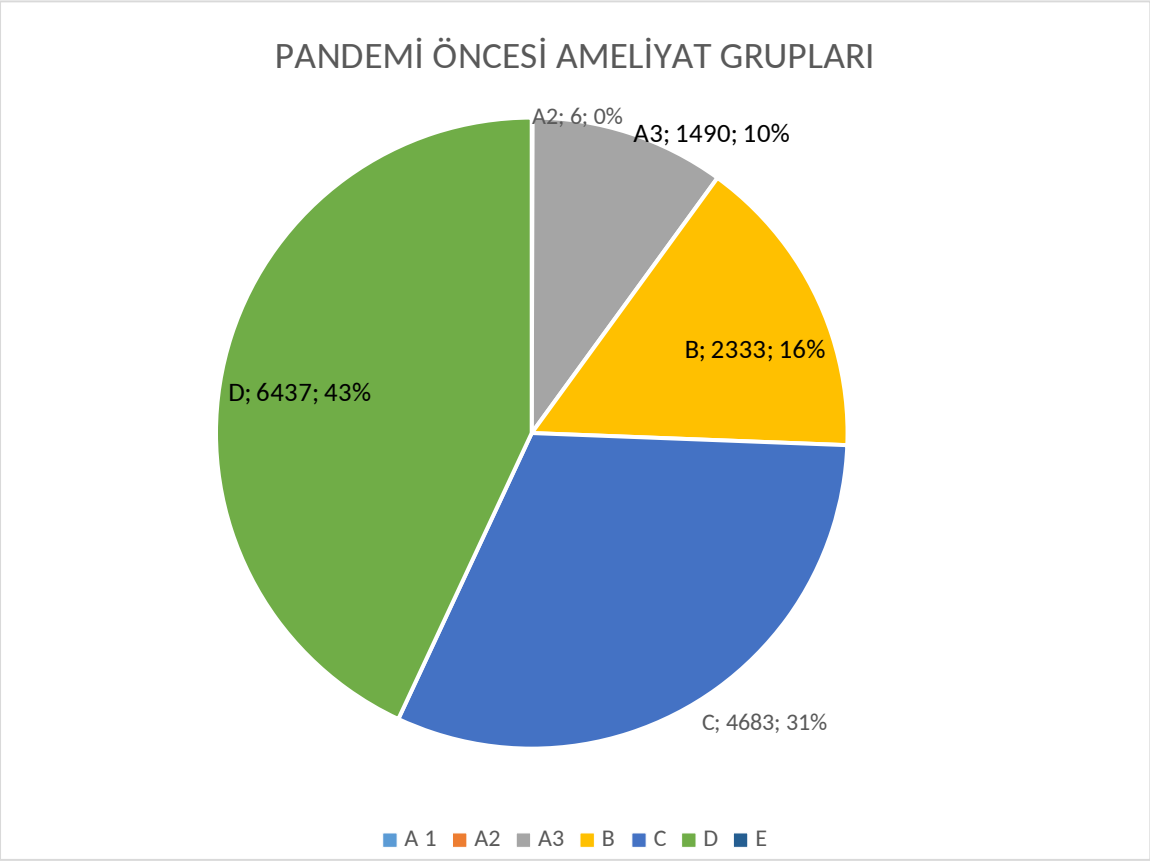
Pandemi öncesi dönemde yaş ortalaması 37,6 iken pandemi döneminde 52,1 olmuştur. Pandemi öncesi toplam vaka sayısı 15426 iken pandemi döneminde 2894 yaklaşık %18,7 olarak 5 kattan daha fazla azalmıştır.

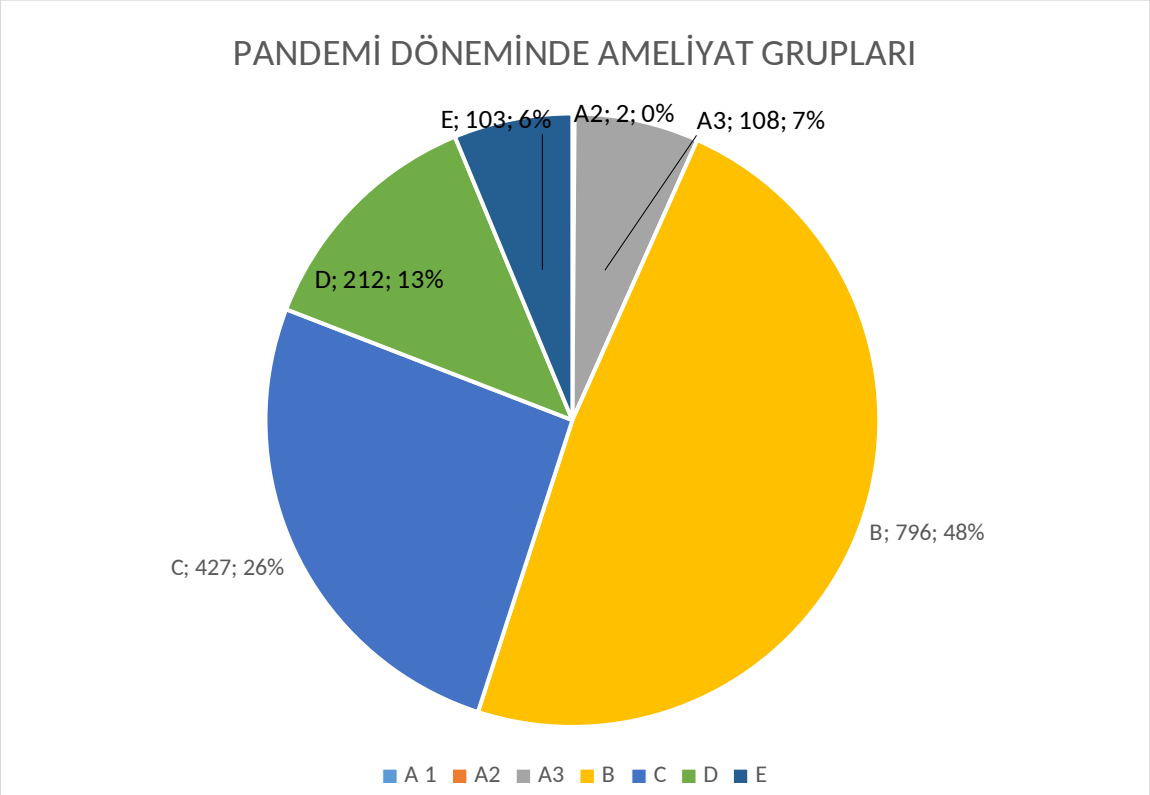
Tablo 2 Pandemi öncesi ve pandemi döneminde vakaların cerrahi branşlara göre dağılımı

Cerrahi branşlara göre dağılım	Pandemi öncesi	Pandemi dönemi
Nörojuriji	963	192
Göz	1974	913
KBB	1006	55
Genel cerrahi	3837	446
Ortopedi	2489	767
Göğüs cerrahisi	53	31
KVC	233	118
Plastik cerrahi	364	13
Üroloji	4507	359



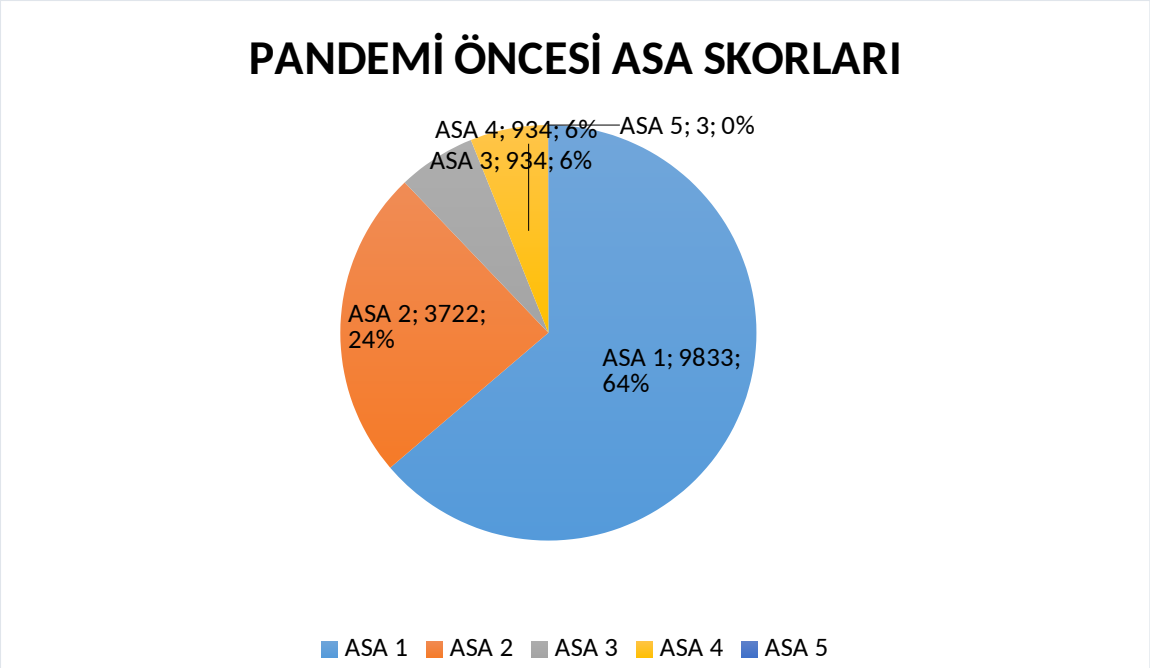
Pandemi öncesine göre pandemi döneminde bütün cerrahi branşlarda vaka sayısında belirgin azalma tesbit edilmiştir.

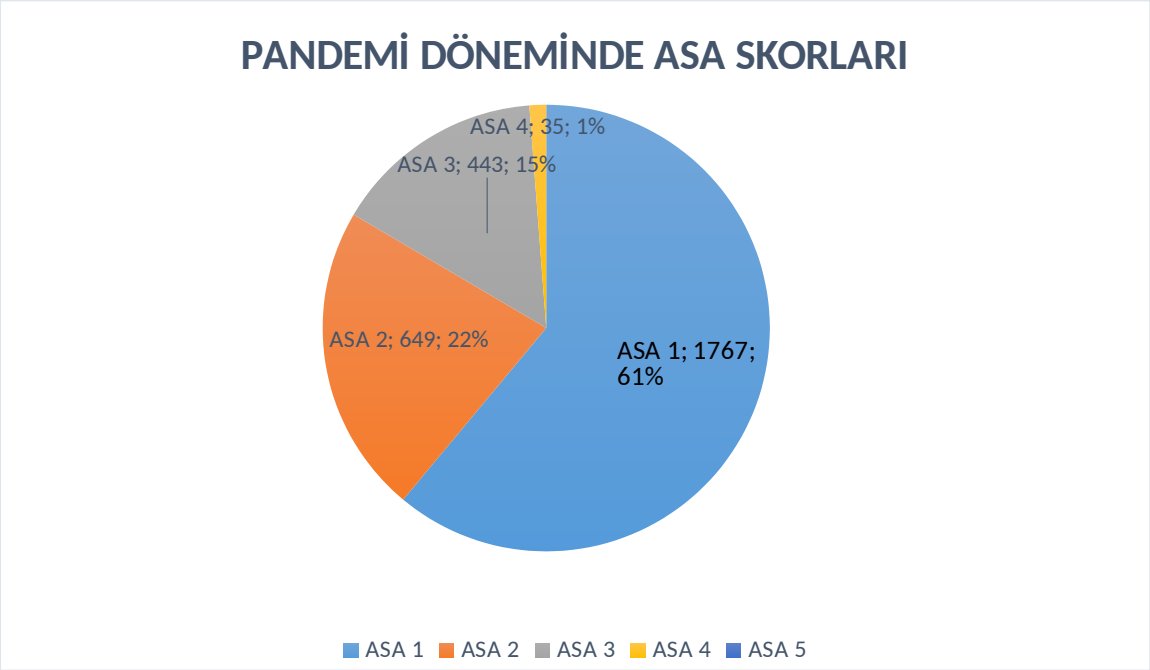



PANDEMİ DÖNEMİNDE AMELİYAT GRUPLARI
E; 103; 6%
A2; 2; 0%
A3; 108; 7%
D; 212; 13%
B; 796; 48%
C; 427; 26%
A 1
A2
A3
B
C
D
E

Tablo 3 Pandemi öncesi ve pandemi döneminde cerrahi vakaların ASA skorlamaları

ASA Skorlaması	Pandemi öncesi	Pandemi dönemi
ASA-I	9833	1767
ASA-II	3722	649
ASA-III	934	443
ASA-IV	934	35
ASA-V	3	0





Pandemi döneminde pandemi öncesi dönemde olduğu gibi en fazla ASA –I grubu hasta cerrahiye alınmıştır.

Tartışma

Covid 19 pandemisi hayatın tüm alanlarını etkilediği gibi, sağlık alanını da etkilemiştir. Ülkemiz de olduğu gibi COVID-19 salgını, rutin hastane hizmetlerinin küresel olarak büyük ölçüde kesintiye uğratmıştır. Pandeminin elektif ameliyatlar üzerindeki etkisiyle ilgili olarak, COVID Surg Collaborative üyeleri tarafından yapılan 71 ülkeyi kapsayan küresel bir çalışmada COVID-19 pandemisinin en yoğun 12 haftasında yaklaşık 28.404.603 cerrahi vakanın iptal edileceği veya erteleneceği tahmin edilmiştir (4). Çalışmamızda da benzer olarak pandemi öncesine göre cerrahi

branşların tamamında vaka sayıları belirgin olarak azalmıştır. Pandemi sırasında hastaneler, hasta güvenliği ve COVID-19 hastalarına daha etkili tedavi sağlamak için elektif cerrahiyi azaltmıştır (4,5). Hastanemiz Malatya da Pandemi hastanesi olarak hizmet verdiğinden COVID-19 hastaları için ek servis ve yoğun bakımlar oluşturulmuştur, bu süreçte hastaları hastane içi viral bulaşdan ve buna bağlı postoperatif pulmoner komplikasyonlardan korumak için sağlık bakanlığının önerileri ve tedbirleri sonucunda bir çok cerrahinin bu dönemde yapılamaması, cerrahi geçirecek hastaların ameliyatlarından vazgeçmesi veya ertelemesi hastaların bulaş riski nedeniyle hasataneye başvuru sayılarının ve cerrahi endikasyon sayılarını azalması, tüm hekimlerin pandemi alanlarında yoğun mesai geçirmesi cerrahi vaka sayılarını büyük oranda azaltmıştır. Yapılan bazı çalışmalar pandemi sürecinde medikal tedavinin öne çıktığını vurgulamaktadır (6,7). Benzer olarak çalışmamız da pandemi dönemindeki cerrahi vakaların yaş ortalaması pandemi öncesine göre artmıştır bu durumu medikal tedavi uygulamalarına bağlamaktayız.

COVID-19 krizi sırasında elektif prosedürlerin ertelenmesi saygın cerrahi toplumlar tarafından desteklenmiştir (8,9). Çalışmamıza göre artmış komplikasyon riskinden dolayı ASA V hasta pandemi sürecinde cerrahiye alınmamıştır.

Sonuç olarak, ülkemiz de olduğu gibi COVID-19 salgını, rutin hastane hizmetlerinin küresel olarak büyük ölçüde kesintiye uğratmıştır. Bu dönemde hastanemiz pandemi hastanesi olarak hizmet verdiğinden sağlık bakanlığının önerileri ve tedbirleri sonucunda bir çok cerrahinin bu dönemde yapılamaması, hasta güvenliği ve COVID-19 hastalarına daha etkili tedavi sağlamak için sağlık sistemimizdeki mevcut kaynakların en verimli şekilde kullanılması, hastanemizde alınan cerrahi vaka sayıları önceki yıla göre büyük oranda azalmıştır.

Kaynaklar

1.Kutlusoy S. Yoğun Bakımda COVID-19 ve Yoğun Bakımdan Kliniğe Transfer Süreci. Topal S, Topal D, Gümüşkanat Tabur Z, Yaman G (ed). COVID-19'da Yoğun Bakım Hasta Yönetimi içinde. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2022.p.405-412.

2. "Coronavirus Update (Live) - Worldometer". www.worldometers.info. Erişim tarihi: 29.09.2022.

3. Çantay H, Anuk T, Doğan G, et all. Effects of Covid-19 Pandemic on General Surgery Emergency Protocol. Kocaeli Med J 2021;10;Özel sayı 1:56-60.

4. COVID Surg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br J Surg*. 2020;107(11):1440-1449.

5. Stevens. S. Letter to Chief Executives of all NHS Trusts and Foundation Trusts. 17 March 2020. 52/2020/03/urgent-next-steps-on-nhs-response-to-covid-19-letter-simon-stevens.

7. American Collage of Surgeon COVID-19: Elective case triage guidelines for surgical care. [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Mar 24; cited 2020 Apr 10] Availablefrom: https://www.facs.org/covid-19/clinicalguidance/ elective-case.

9. Guidance for surgeons working during the COVID-19 pandemic. Royal Collage of Surgeons. Published: 12pm, 20 March 2020. Available at: https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/jointguidance-for-surgeons/ 10. SAGES Recommendations R

6. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An international collaborative group. Oncologist. 2020;25(6):e936–e945. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.]

7. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: An international cohort study. Lancet. 2020;396(10243):27–38. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X.

8. American Collage of Surgeon COVID-19: Elective case triage guidelines for surgical care. [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Mar 24; cited 2020 Apr 10] Availablefrom: https://www.facs.org/covid-19/clinicalguidance/ elective-case

9. Guidance for surgeons working during the COVID-19 pandemic. Royal Collage of Surgeons. Published: 12pm, 20 March 2020. Available at: https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v1/.

Presentation ID / Sunum No= 303

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3593-0710

Nazal Kortikosteroid Kullanımı Sonrası Gelişen Santral Seröz Korioretinopati

Op. Dr. Ayşe Ergin[1]
[1]*İstanbul Sağlık Bilimleri Üniveristesi İstanbul Ftih Sultn Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Santral seröz korioretinopati arka kutup retinanın seröz dekolmanı ile karakterizedir. Santral seröz korioretinopatinin gelişiminde retina pigment epiteli önemli rol oynamaktadır ve retina pigment epiteli hücrelerinin metabolik aktivitesinde belirgin değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Sıklıkla sistemik semptomlar eşlik etmeksizin genç, orta yaşta erkeklerde görülür. Bu olgu sunumunda intranasal steroid kullanımı sonrası santral seröz korioretinopati gelişen bir olgunun klinik özelliklerini tanımlanmaktadır. 47 yaşındaki erkek hasta kliniğimize 10 gündür sol gözünde bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Hastanın detaylı anamnezi alındığında alerjik rinit nedeniyle doktora başvurduğu ve intranazal steroid kullanımı sonrasında sol gözünde bulanık görmesinin başlamış. Oftalmolojik muayenesi yapıldı. Hastanın sol göz görme keskinliği 0.4 olup çekilen optik koherens tomografide sol gözde santral seröz korioretinopati öntanısı konulup çekilen fundus floresans anjiografisi ile tanısı kesinleştirildi. Hasta sonrasında retina polikliniğinde takibe alındı.Steroid tedavisinin kesilmesi ile birlikte kısa süre içinde hastanın şikayetleri ve klinik bulguları geriledi. Klinik uygulamada intranasal steroid kullanımı sırasında hastanın santral seröz korioretinopati açısından bilgilendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nazal Steroid, Santral Seröz Korioretinopati, Retina Pigment Epiteli

Central Serosic Choriorethinopathy After Nasal Corticosteroid Use

Abstract

Central serous chorioretinopathy is characterized by serous detachment of the posterior pole retina. Retinal pigment epithelium plays an important role in the development of central serous chorioretinopathy.It was determined that there were significant changes in the metabolic activity of the retinal pigment epithelium. It is often seen in young, middle-aged men without accompanying

systemic symptoms. In this case report, the clinical features of a case who developed central serous chorioretinopathy after intranasal steroid use are described. A 47-year-old male patient applied to our clinic with the complaint of blurred vision in his left eye for 10 days. When the patient's detailed anamnesis was taken, he consulted a doctor because of allergic rhinitis and after using intranasal steroids, blurred vision in his left eye started. Ophthalmological examination was performed. The patient had a visual acuity of 0.4 in the left eye, and central serous chorioretinopathy in the left eye prediagnosed on optic coherence tomography, and the diagnosis was confirmed by fundus fluorescence angiography. The patient was followed up in the retina outpatient clinic. After the steroid treatment was discontinued, the patient's complaints and clinical findings regressed in a short time. We think that the patient should be informed about central serous chorioretinwasopathy during intranasal steroid use in clinical practice.

Keywords: Nasal Steroid, Central Serous Chorioretinopathy, Retinal Pigment Epithelium

Giriş

Santral seröz korioretinopati (SSRP), nörosensoryal retinanın altında sıvı birikmesi nedeniyle fokal retina dekolmanıdır. Endojen ve eksojen kortikosteroidler, SSRP'nin patogenezinde yer almıştır(1,2). Gelişimi ile ilgili birçok mekanizma tarif edilmiş olsa da patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Kortikosteroidler uzun yıllar SSRP tedavisinde kullanılmış, ancak sonraki yıllarda buna zıt olarak kortikosteroid kullanan çok sayıda hastada SSRP geliştiği veya hastalığın şiddetlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca, gebelik, stres ve A tipi kişilik gibi SSRP insidansında artış ile ilişkili diğer koşulların endojen hiperkortizolizm ile karakterize olduğu ve adrenal yapıdan salgılanan steroid yapıda hormonlar olan glukokortikoidlerin SSR gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (3).

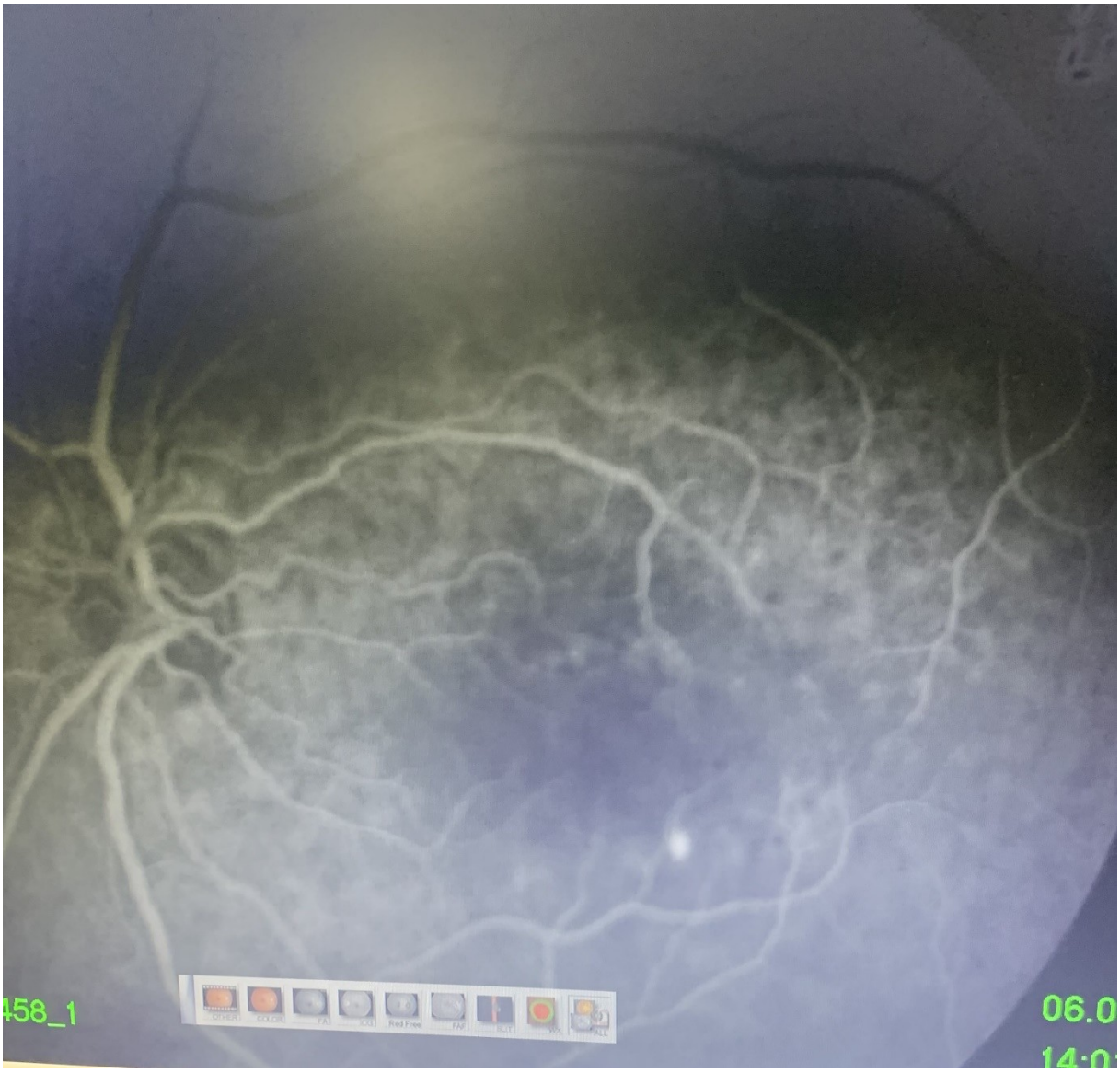
SSRP gelişiminde birincil rol koroide aittir. Hastalığın enflamasyon, staz ya da iskemiye bağlı olarak koroidde damar geçirgenliğinin artmasıyla başladığı düşünülmektedir (4). Bruch membranı ve retina pigment epitelindeki (RPE) hasarların SSR patogenezinde yeri olduğu bildirilmiştir(5,6).

Bu bulgulara dayanarak kortikosteroidlerin koroid, Bruch membranı ya da RPE yapısını ve işleyişini etkileyerek SSRP'ye yol açtığı hipotezi ile steroid kullanan hastalarda koroid kalınlığının artacağı ya da RPE–Bruch membran kompleksinde (RPE-BM) hasar olacağı düşünülebilir.

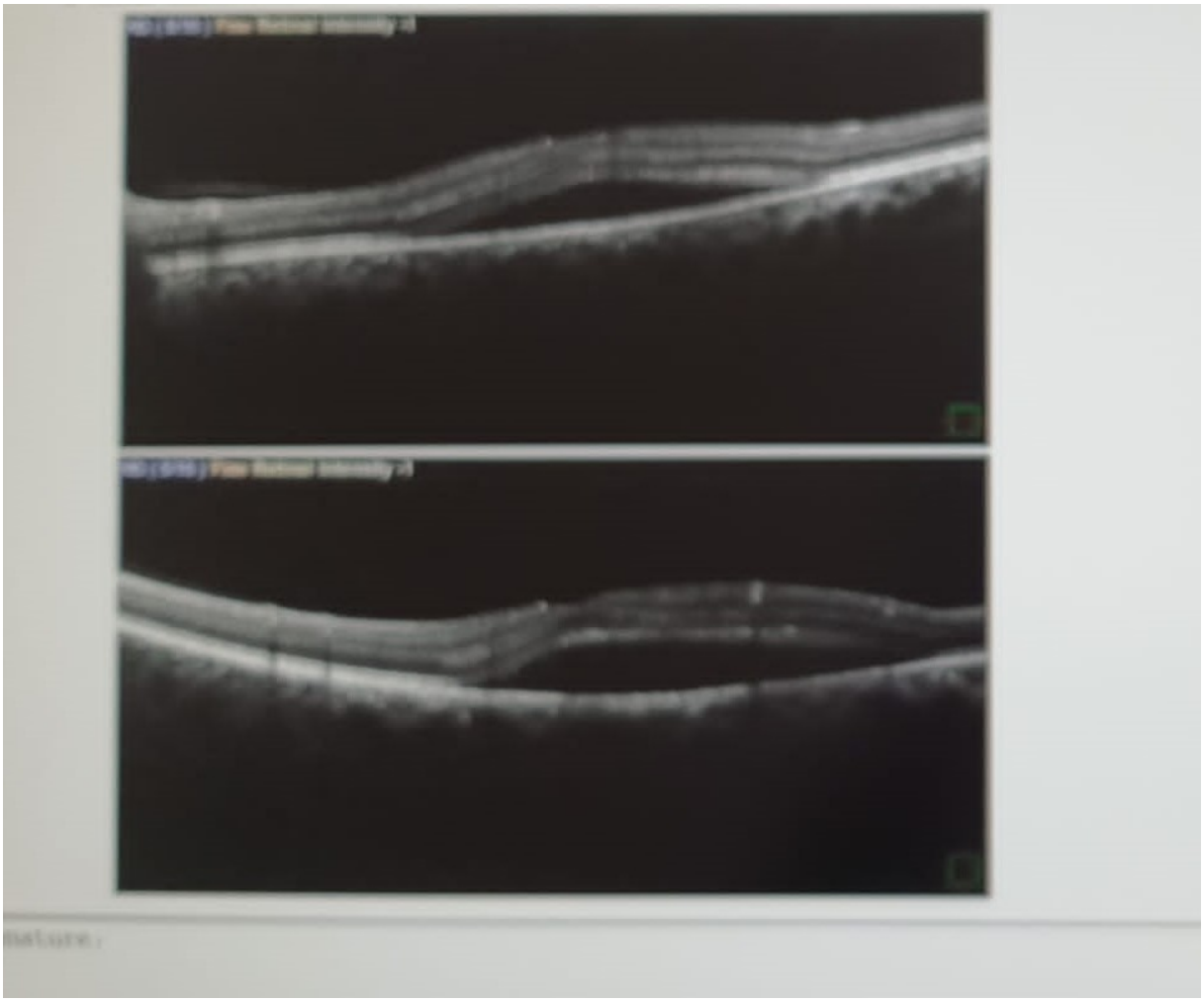
VAKA SUNUMU

47 yaşında erkek hasta sol gözünde 10 gündür olan bulanık görme ve görme azlığı şikayetiyle başvurdu. Hastanın detaylı anamnezi alındığında alkol içmediği, sıgara kullanmadığı ve ek hastalığının olmadığı öğrenildi. Semptomları başlamadan 10 gün önce burun akıntısı burunda kaşıntı şikayeti ile kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde hastaya nazal steroid başlanmış.

Görme keskinliği sağ gözde tam sol gözde 0,4. Bilateral ön segment doğal izlendi. Fundus muayensinde sol gözde makulada seröz dekolman izlendi. Hastaya fundus floresan anjiografi (FFA) çekildi. FFA 'da makula kaçak olduğu izlendi(resim 1). Optik koherans tomografi(OCT) ile SSRP tanısı konuldu (resim 2).



Resim 1: SSRP FFA Görüntüsü



Resim 2 : SSRP OCT görüntüsü

Hastada nazal steroide bağlı SSRP geliştiği düşünülerek nazal steroid tedavisi kesildi. Akut SSRP tanısı konulan hasta öncelikle gözlem tedavisi uygulanıp 1 ay sonra kontrole çağrıldı. 1 ay sonra sıvısı azalan hastaya mkropulse lazer yapıldı. Lazer tedavisi sonrasında 15. Gün kontrolünde sıvının olmadığı görme keskinliğinin sol gözde de tam çıktığı görüldü.

TARTIŞMA

Kortikosteroidlerin SSRP ile ilişkisinden ilk olarak Jain ve Singh 1966 yılında bahsetmişler ve Reiter sendromu nedeniyle kortikosteroid tedavisi gören bir hastada SSRP'ye benzeyen bir korioretinopati saptadıklarını bildirmişlerdir (7). Cilt üzerine ya da nazal sprey olarak kortikosteroid içerikli ilaç kullanan birçok hastada da SSRP geliştiği rapor edilmiştir (8,9).İntranazal steroid kullanımı sonrasında SSRP gelişimi ile birçok makale mevcuttur(9,10,11)

Artmış kortizol kapiller frajilitede artışa ve hiperpermeabiliteye neden olur. Glukokortikoidler ise kan pıhtılaşmasını artırırlar, bu da koroidal hipoperfüzyona, trombüse bağlı retina ven dal tıkanıklığında olduğu gibi damar içi basınç artışına bağlı venüllerde dilatasyona ve damar duvarında geçirgenlik artışına neden olabilir. Mekanizması ortaya konmamakla birlikte SSRP'de de venöz dilatasyon gösterilmiştir. Glukokortikoidler ayrıca nitrik oksit, prostaglandinler ve serbest radikallerin üretimini etkileyerek de koroid damarlarındaki geçirgenlik artışına katkıda bulunabilir (12).

Kortikosteroid içerikli ilaçların ve glukokortikoidlerin bu etkileri SSRP patofizyolojisindeki rollerine dair fikir vermektedir.

Klinik uygulamada intranasal steroid kullanımı sırasında hastanın santral seröz korioretinopati açısından bilgilendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S. Central serous chorioretinopathy case-control study group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A case-control study. Ophthalmology. 2004;111:244–9.

2. Karadimas P, Kapetanios A, Bouzas EA. Central serous chorioretinopathy after local application of glucocorticoids for skin disorders. Arch Ophthalmol. 2004;122:784–6.

3. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. Surv Ophthalmol. 2002;47(5):431–48.

4. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. Am J Ophthalmol.

2010;149(3):361–3

5. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. Surv Ophthalmol. 2013;58(2):103–26.

6. Sibayan SA, Kobuch K, Spiegel D, Eckert E, Leser R, Monzer J ve ark. Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2000;238(6):515–9.

7. Jain IS, Singh K. Maculopathy a corticosteroid side-effect. J All India Ophthalmol Soc. 1966;14(6):250–2.

8. Fernandez CF, Mendoza AJ, Arevalo JF. Central serous chorioretinopathy associated with topical dermal corticosteroids. Retina. 2004;24(3):471–4

9. Kleinberger AJ, Patel C, Lieberman RM, Malkin BD. Bilateral central serous chorioretinopathy caused by intranasal corticosteroids: a case report and review of the literature. Laryngoscope. 2011;121(9):2034–7

10. Gunjan Prakash, Jain Shephali, Nath Tirupati, Pandey D Ji. Recurrent Central Serous Chorioretinopathy with Dexamethasone Eye Drop Used Nasally for Rhinitis. Middle East Afr J Ophthalmol 2013; 20(4): 363-365.

11. Haimovici R, Gragoudas Es, Duker Js, Sjaarda Rn, Eliott D. Central Serous Chorioretinopathy Associated with Inhaled or Intranasal Corticosteroids. Ophthalmology 1997; 104: 1653-60. 9.

12. Tuncay FY, Gürelik G. Santral seröz koryoretinopati. Ret-Vit. 2010;18(2):85–111.

Presentation ID / Sunum No= 306

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1530-3816

Pediatrik Torakotomi Vakasında Erektor Spina Plan Bloğu Deneyimimiz

Asst. Prof. Dr. Meliha Orhon Ergün[1], Dr. Ecem Güçlü[1], Assoc. Prof. Dr. Ülgen Zengin[1]
[1]*Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

Özet

Torakotomi en ağrılı cerrahi işlemler arasında sınıflanmaktadır.Postoperatif gelişen ağrı;solunum sıkıntıları, hastanede kalış süresinin uzaması ve kronik ağrıya dönüşüm gibi hayat kalitesini bozan sonuçlar doğurmaktadır. Bu sebeple günümüzde rejyonel tekniklerin de eklendiği multimodal analjezik yaklaşımlar gittikçe sık uygulanmaya başlamıştır. OLGU: 4 yaşında Wilms tümörü nedeniyle daha önceden nefrektomi yapılmış kız hasta, akciğer metastazektomi için Göğüs Cerrahisi tarafından torokotomi operasyonuna alındı. Standart anestezi indüksiyonu propofol 2mg/kg, remifentanil 1mg/kg ve rokuronyum 0,6mg/kg ile yapıldı. İnduksiyon sonrası invaziv arteriyel monitorizasyonu ve santral venöz kateterizasyonu yapıldı. Vaka boyu sevofluran ve remifentanil infuzyonu ile anestezi idamesi sağlandı. Hemodinamik olarak stabil seyreden hastaya sıvı ve eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Şiddetli ağrı beklenen hastaya postoperatif analjezi amacıyla 15 mg/kg dozunda Parasetamol, 0.1 mg/kg dozunda Morfin hidroklorür ve Erektor Spina Plan Bloğu (ESPB) yapılması planlandı. Cerrahi, torakotomi yapılarak dört saatte tamamlandı. Blok, cerrahi alana yayılımı engellemek için operasyon sonunda yapıldı. Hasta lateral pozisyondayken steril alan bozulmadan ultrason eşliğinde toplam 2 mg/kg dozunda Bupivakain %0.25, T7 torakal vertebra seviyesinde tek taraflı tranvers prosese uygulandı. Lokal anestezik yayılımı T4 – T12 arasında gözlemlendi. Hasta NRS:0 olarak uyandırıldı. Postoperatif derlenme ünitesinde 20 dakika gözlendikten sonra vitalleri stabil olarak servise taburculuğu yapıldı. Postoperatif takiplerinde 2. Saatte NRS:0, 4.saatte NRS:0, 6.saatte NRS:1 olarak gözlemlendi. İlk 12 saatte ek analjezik ihtiyacı olmadı. 12.saatte hasta sadece cerrahi alanda orta düzeyde bir ağrı tarifliyordu. TARTIŞMA: Rejyonel anestezi tekniklerinden olan ESPB'u, yetişkinlerde sıklıkla uygulandığı gibi pediatrik vakalarda da dikkatle yapılabilmektedir. Epidural ve paravertebral bloklara göre santral yapılar, plevra ve majör vasküler yapılara uzaklığı nedeniyle ESPB, daha güvenli bir tercih olarak kullanılabilir. Ayrıca erektor spina kası altındaki fasiyal plan ilacın kraniokaudal yönde yayılımına izin vermesi sayesinde tek enjeksiyonla çoklu dermatomun ağrısı bloke edilmektedir.ESPB'nin düşük postoperatif ağrı skorları, azalan opioid gereksinimleri ve daha düşük postoperatif bulantı kusma riski gibi faydaları yakın zamanlı çalışmalarla gösterilmiştir. SONUÇ: ESPB'u özellikle ağrı kontrolünün zor olduğu çocuk vakalarda güvenli ve faydalı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Erektör spina plan bloğu (ESPB), Postoperatif ağrı yönetemi, Torokotomi

GİRİŞ:

Torakotomi en ağrılı cerrahi işlemler arasında sınıflanmaktadır.Postoperatif gelişen ağrı;solunum sıkıntıları, hastanede kalış süresinin uzaması ve kronik ağrıya dönüşüm gibi hayat kalitesini bozan sonuçlar doğurmaktadır. Bu sebeple günümüzde rejyonel tekniklerin de eklendiği multimodal analjezik yaklaşımlar gittikçe sık uygulanmaya başlamıştır.

OLGU:

4 yaşında Wilms tümörü nedeniyle daha önceden nefrektomi yapılmış kız hasta, akciğer metastazektomi için Göğüs Cerrahisi tarafından torokotomi operasyonuna alındı. Standart anestezi indüksiyonu propofol 2mg/kg, remifentanil 1mg/kg ve rokuronyum 0,6mg/kg ile yapıldı. İnduksiyon sonrası invaziv arteriyel monitorizasyonu ve santral venöz kateterizasyonu yapıldı. Vaka boyu sevofluran ve remifentanil infuzyonu ile anestezi idamesi sağlandı. Hemodinamik olarak stabil seyreden hastaya sıvı ve eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Şiddetli ağrı beklenen hastaya postoperatif analjezi amacıyla 15 mg/kg dozunda Parasetamol, 0.1 mg/kg dozunda Morfin hidroklorür ve Erektor Spina Plan Bloğu (ESPB) yapılması planlandı. Cerrahi, torakotomi yapılarak dört saatte tamamlandı. Blok, cerrahi alana yayılımı engellemek için operasyon sonunda yapıldı. Hasta lateral pozisyondayken steril alan bozulmadan ultrason eşliğinde toplam 2 mg/kg dozunda Bupivakain %0.25, 2016 yılında Forero tarafından tanımlanmış orijinal tekniğiyle T7 torakal vertebra seviyesinde tek taraflı tranvers prosese uygulandı. Lokal anestezik yayılımı T4 – T12 arasında gözlemlendi. Hasta NRS:0 olarak uyandırıldı. Postoperatif derlenme ünitesinde 20 dakika gözlendikten sonra vitalleri stabil olarak servise taburculuğu yapıldı. Postoperatif takiplerinde 2. Saatte NRS:0, 4.saatte NRS:0, 6.saatte NRS:1 olarak gözlemlendi. İlk 12 saatte ek analjezik ihtiyacı olmadı. 12.saatte hasta sadece cerrahi alanda orta düzeyde bir ağrı tarifliyordu.

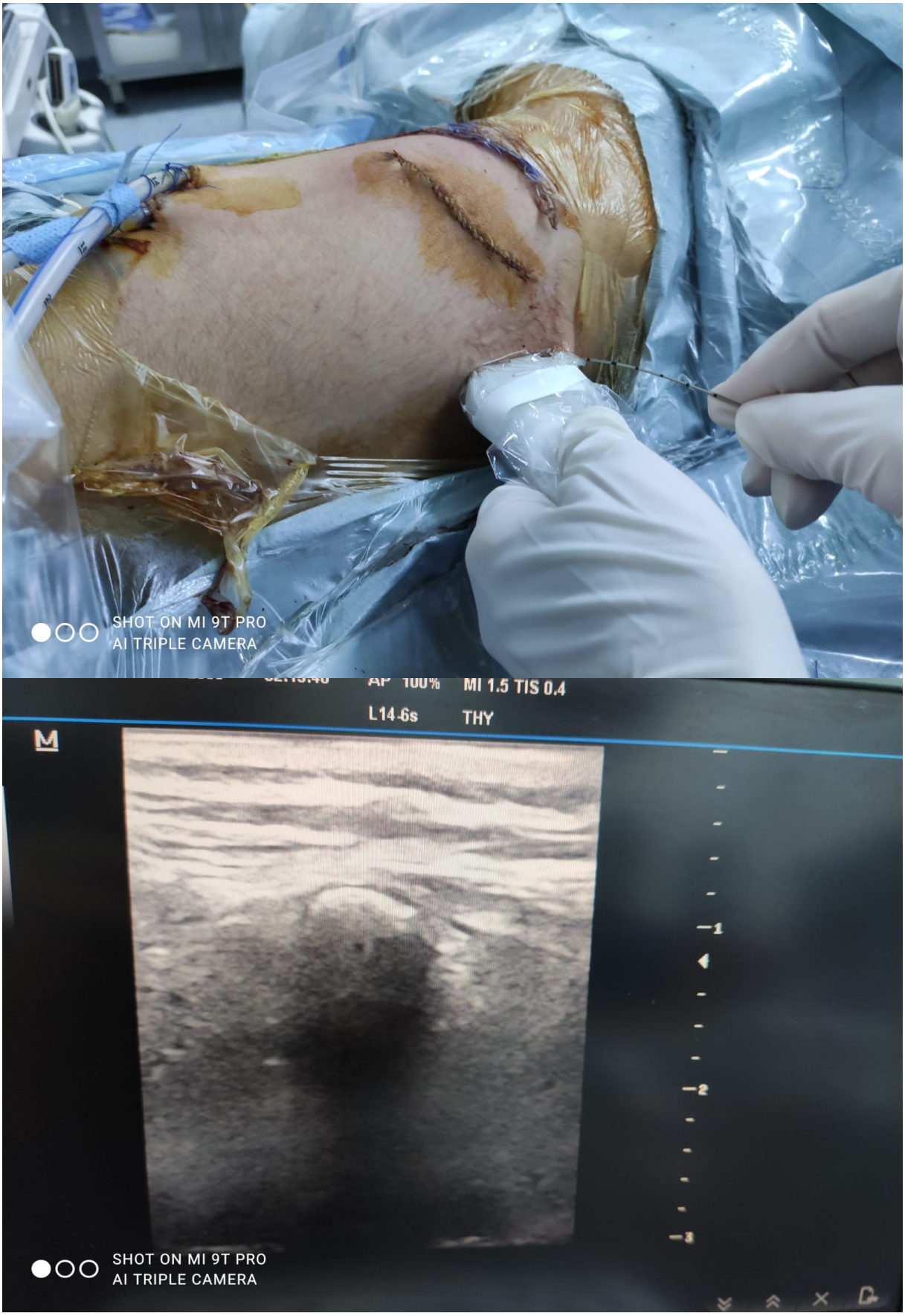
TARTIŞMA:

Rejyonel anestezi tekniklerinden olan ESPB'u, yetişkinlerde sıklıkla uygulandığı gibi pediatrik vakalarda da dikkatle yapılabilmektedir. Epidural ve paravertebral bloklara göre santral yapılar, plevra ve majör vasküler yapılara uzaklığı nedeniyle ESPB, daha güvenli bir tercih olarak kullanılabilir. Ayrıca erektor spina kası altındaki fasiyal plan ilacın kraniokaudal yönde yayılımına izin vermesi sayesinde tek enjeksiyonla çoklu dermatomun ağrısı bloke edilmektedir.ESPB'nin düşük postoperatif ağrı skorları, azalan opioid gereksinimleri ve daha düşük postoperatif bulantı kusma riski gibi faydaları yakın zamanlı çalışmalarla gösterilmiştir.

SONUÇ:

ESPB'u özellikle ağrı kontrolünün zor olduğu çocuk vakalarda güvenli ve faydalı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Erektör spina plan bloğu (ESPB), Postoperatif ağrı yönetimi, Torokotomi


SHOT ON MI 9T PRO
AI TRIPLE CAMERA
MI 1.5 TIS 0.4
L14-6s
THY
SHOT ON MI 9T PRO
AI TRIPLE CAMERA

KAYNAKLAR:

1 Marshall K, McLaughlin K. Pain Management in Thoracic Surgery. Thorac Surg Clin. 2020 Aug;30(3):339-346. doi: 10.1016/j.thorsurg.2020.03.001. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32593366.

2 Muñoz F, Cubillos J, Bonilla AJ, Chin KJ. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in pediatric oncological thoracic surgery. Can J Anaesth. 2017 Aug;64(8):880-882. doi: 10.1007/s12630-017-0894-0. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28447318.

3 Huang W, Wang W, Xie W, Chen Z, Liu Y. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in breast and thoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2020 Nov;66:109900. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109900. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502778.

Presentation ID / Sunum No= 314

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8213-6387

Median Arcuat Ligament Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Exp. Dr. Duygu Vurallı[1], Exp. Dr. Ferhat Can Pişkin[1]
[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
[2]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Median Arcuat Ligament Sendromu: Bir olgu sunumu Vurallı Duygu[1], Pişkin Ferhat Can[2] Amaç: Median arkuat ligament, diyafragmatik krusu birleştiren fibröz ark olup hiatus aorticus'un ön tarafını oluşturur. Median arkuat ligament sendromu veya çölyak arter kompresyon sendromu, truncus coeliacus' un median arkuat ligament tarafından sıkıştırılması sonucunda gelişir ve genelikle postprandial karın ağrısına neden olur. Çölyak trunkusdaki kompresyon tipik olarak solunumla değişir ve genellikle ekspiryumun sonunda belirginleşir. Çalışmamızda Median arkuat ligament sendromunun tipik klinik ve anjiyografik bulgularını gösteren bir olgu sunulmuştur. Olgu: 53 yaşında erkek hasta yemek sonrası karın ağrıları nedeniyle hastanemize başvurmuş olup yapılan abdominal BT anjiografi tetkikinde truncus coeliacus proksimal kısmında median arkuat ligament basısı izlenmekteydi. Buna bağlı truncus coeliacus proksimal segmenti düzeyinde belirgin derecede daralma ve truncus coeliacus distalinde poststenotik dilatasyon izlendi. Hasta genel cerrahi tarafından opere edildi. Ameliyat esansında truncus coeliacus kökünde izlenen sert fibröz bantlar keskin ve künt diseksiyonla giderildi. Bant proksimalinde aorta' da kanama olması nedeniyle kalp ve damar cerrahisi ekibi tarafından sütür atıldı. Postoperatif dönemde hematokezya ve hematokrit düşüşü ortaya çıkan hastaya kan transfüzyonu uygulandı. Endoskopi ve kolonoskopi uygulanan hastada pangastrit ile uyumlu görünüm saptandı. Hastaya operasyondan yaklaşık 3 hafta sonra yapılan abdominal aorta renkli doppler ultrasonografi incelemesinde truncus coeliacus vizualize edilememiş olup çölyak trunkus oklüzyonu lehine bulgular saptanmışdır. Sonuç: Median arkuat ligament sendromu özellikle orta veya genç yaşta, ekspiryumla birlikte artan epigastrik ağrısı ve kilo kaybı olan astenik hastalarda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Median Arcuat Ligament Sendromu, Çölyak Arter Kompresyon Sendromu, Anjiyografi

Median Arcuate Ligament Syndrome: A Case Report

Abstract

Objective: The median arcuate ligament is the fibrous arch that unites the diaphragmatic crura forming the anterior arc of the aortic hiatus. Median arcuate ligament syndrome also known as, Celiac artery compression syndrome, is a rare condition that often causes postprandial abdominal pain in the setting of compression of the celiac trunk by the median arcuate ligament. Compression in the celiac trunk typically varies with respiration, and is usually evident at the end of expiration. In our study, a case with typical clinical and angiographic findings of median arcuate ligament syndrome is presented. Case: A 53-year-old male patient was admitted to our hospital due to postprandial abdominal pain. In the abdominal CT angiography examination, median arcuate ligament compression was observed in the proximal part of the celiac trunk. Accordingly, significant narrowing at the level of the proximal celiac trunk segment and poststenotic dilatation in the distal celiac trunk were observed. The patient was operated on 1 August 2022 by general surgery. During the operation, hard fibrous bands observed in root of the celiac trunk and were removed with sharp and blunt dissection. Suture was placed by the cardiovascular surgery team due to bleeding in the aorta proximal to the band. Blood transfusion was applied to the patient who developed hematochezia and hematocrit decrease in the postoperative period. An appearance compatible with pangastritis was detected in the patient who underwent endoscopy and colonoscopy. Color Doppler examination of the abdominal aorta performed approximately 3 weeks after the operation. the celiac truncus could not be visualized, and findings in favor of celiac truncus occlusion were found. Conclusion: Median arcuate ligament syndrome must be kept in mind, especially in middle-young aged, asthenic patients with increased epigastric pain with expiration, weight loss.

Keywords: Median Arcuate Ligament Syndrome, Celiac Artery Compression Syndrome, Angiography

Introduction: The median arcuate ligament is the fibrous arch that unites the diaphragmatic crura forming the anterior arc of the aortic hiatus, usually near the level of the 12th thoracic or first lumbar vertebra. Median arcuate ligament syndrome is a rare condition that often causes recurrent postprandial abdominal pain when the celiac trunk is compressed by a fibrous band of the diaphragm known as the median arcuate ligament.Median arcuate ligament syndrome is also known as celiac artery compression syndrome or Dunbar syndrome. Lipshutz first reported the anatomical compression of the celiac artery in 1917 (1) As a clinical entity, median arcuate ligament syndrome was first described by Harolja in 1963. Dunbar described the first clinical study on this entity in 1965 (2,3). Compression in the celiac trunk typically varies with respiration . Compression of the celiac truncus by the median arcuate ligament becomes evident during expiration, while the median arcuate ligament is pulled cranially during inspiration, relieving the pressure on the celiac turuncus (4). Median arcuate ligament syndrome is a rare disease and its incidence is 2/100000 (5). Doppler USG, MRA, CTA are used in the diagnosis of MALS, but conventional angiography is the gold standard. (6,7)

Case: A 53-year-old male patient was admitted to our hospital due to postprandial abdominal pain. In the abdominal CT angiography examination, median arcuate ligament compression was observed in the proximal part of the celiac trunk. Accordingly, significant narrowing at the level of the proximal celiac trunk segment and poststenotic dilatation in the distal celiac trunk were observed (Figure 1, Figure 2). The patient was operated by general surgery. During the operation, hard fibrous bands observed in root of the celiac trunk and were removed with sharp and blunt dissection. Suture was placed by the cardiovascular surgery team due to bleeding in the aorta proximal to the band. Blood transfusion was applied to the patient who developed hematochezia and hematocrit decrease in the postoperative period. An appearance compatible with pangastritis was detected in the patient who

underwent endoscopy and colonoscopy. Color Doppler examination of the abdominal aorta performed approximately 3 weeks after the operation. the celiac truncus could not be visualized, and findings in favor of celiac truncus occlusion were found.

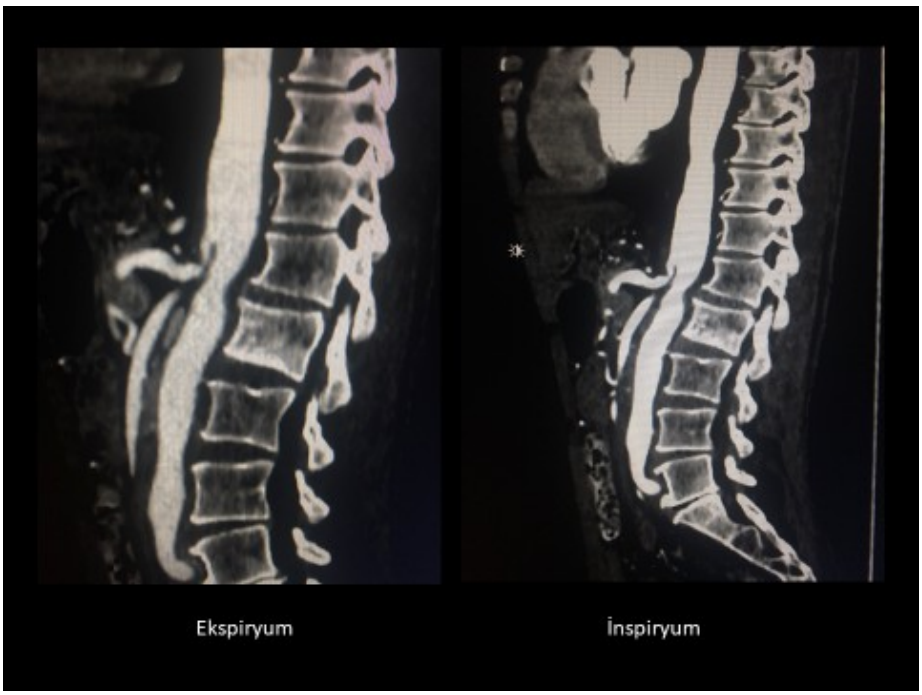


Figure 1. Computed tomography anjiography of the median arcuate ligament syndrome demonstrated the characteristic hooked narrowing of the proximal cealiac artery with poststenotic dilatation. It is observed that the amount of stenosis becomes evident in the images taken during expiration.

Figure 2. In the 3D sagittal reconstructed image, the median arcuate ligament causes indentation in the upper part of the celiac artery, severe stenosis at the origin of the celiac trunk (arrow) and poststenotic dilatation

Discussion : Abnormal cephalic origin of the celiac artery or abnormal caudal placement of the diaphragm can cause compression of the celiac artery. As a result of mesenteric ischemia due to compression, clinical findings such as postparandial abdominal pain, nausea, vomiting, weight loss and abdominal pain provoked by exercise are seen. Two main theories have been proposed in the formation of clinical findings. The first theory is mesenteric ischemia due to celiac trunk compression. The second theory is that it develops due to irritation of sympathetic pain fibers due to compression of the celiac ganglion or celiac plexus (8). Following surgical intervention, about 60% to 70% of the patients report symptom relief. The presence of atherosclerotic risk factors may reduce the success rate of the surgery (9). It has been shown that intimal fibrosis and deterioration in the medial wall may occur in celiac arteries exposed to compression by the median arcuate ligament for a prolonged period (10,11). Intrinsic vascular changes may impair the ability of the celiac artery to vasodilate in the postprandial period, thus causing ischemia and residual pain even after decompression (12).

Conclusion: Median arcuate ligament syndrome must be kept in mind, especially in middle-young aged, asthenic patients with increased epigastric pain with expiration, weight loss.

REFERENCES

1. Lipshutz B. A composite study of the coeliac axis artery. *Ann Surg*. 1917;65(2):159-169. doi:10.1097/00000658-191702000-00006

2. Harjola PT. A rare obstruction of the coeliac artery.Report of a case. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1963;52:547-550.

3. Dunbar JD, Molnar W, Beman FF, Marable SA. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;95(3):731-744. doi:10.2214/ajr.95.3.731

4. Reuter SR, Bernstein EF. The anatomic basis for respiratory variation in median arcuate ligament compression of the celiac artery. *Surgery*. 1973;73(3):381-385.

5. Foertsch T, Koch A, Singer H, Lang W. Celiac trunk compression syndrome requiring surgery in 3 adolescent patients. J Pediatr Surg. 2007;42(4):709-713. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.12.049.

6. Kopecky KK, Stine SB, Dalsing MC, Gottlieb K. Median arcuate ligament syndrome with multivessel involvement: diagnosis with spiral CT angiography. Abdom Imaging. 1997;22(3):318-320. doi:10.1007/s002619900199

7. Ogino H, Sato Y, Banno T, Arakawa T, Hara M. Embolization in a patient with ruptured anterior inferior pancreaticoduodenal arterial aneurysm with median arcuate ligament syndrome. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002;25(4):318-319. doi:10.1007/s00270-001-0109-4

8. Chou JW, Lin CM, Feng CL, Ting CF, Cheng KS, Chen YF. Celiac artery compression syndrome: an experience in a single institution in taiwan. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:935721. doi:10.1155/2012/935721

9. Ho KKF, Walker P, Smithers BM, et al. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*. 2017;65(6):1745-1752. doi:10.1016/j.jvs.2016.11.040

10. Bech F, Loesberg A, Rosenblum J, Glagov S, Gewertz BL. Median arcuate ligament compression syndrome in monozygotic twins. *J Vasc Surg*. 1994;19(5):934-938. doi:10.1016/s0741-5214(94)70021-4

11. Lord RS, Stoney RJ, Wylie EJ. Coeliac-axis compression. *Lancet*. 1968;2(7572):795-798. doi:10.1016/s0140-6736(68)92455-0

12. Ho KKF, Walker P, Smithers BM, et al. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*. 2017;65(6):1745-1752. doi:10.1016/j.jvs.2016.11.040

Presentation ID / Sunum No= 317

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8737- 7462

Dev Safra Kesesi Taşı

Dr. Nizamettin Kutluer[1]
[1]*Elazığ Özel Doğu Anadolu Hastanesi*
**Corresponding author: Nizamettin Kutluer*

Özet

Giriş Safra taşları günlük pratiğimizde en sık görülen biliyer patolojidir. Safra kesesinde tek veya çok sayıda taş olabilmektedir. Safra taşı oluşum etiyolojisinde lipid metabolizmasındaki bozukluk ve safra enziminin içeriğindeki kolesterolün aşırı doygunluğu rol almaktadır. Safra taşları nüfusun yaklaşık %10'unda mevcuttur. Ancak büyük çoğunluğunda herhangi bir semptom görülmez ve tedavi gerekmez. Laparoskopik kolesistektomi, safra taşı hastalığının altın standart tedavisidir ancak çok büyük safra taşı açık kolesistektomi gerektirebilir. Biz de dev safra kesesi taşı mevcut olan hastamızı sunmayı amaçladık. Materyal Metod Hastamızın verileri bilgisayar kayıtlarından, hasta dosyasından elde edildi. Bulgular Elli üç yaşında tip 2 diyabetli kadın hasta sağ üst kadran ağrısı şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Son altı aydır yemeklerden sonra aralıklı sağ üst kadran ağrısı öyküsü mevcuttu. Muayenede sağ üst kadranda ve epigastriumda hassasiyet mevcuttu. Hastanın ateşi yoktu ve rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Karın ultrasonografisinde kalınlaşmış safra kesesi duvarı ve büyüğü yaklaşık 30 mm boyutlarında taşlar saptandı. Hastaya kolelitiazis tanısıyla ameliyat için anestezi hazırlığı yapıldı. Hasta başvusundan bir hafta sonra ameliyata alındı. Rutin kolesistektomi için laparoskopi hazırlığı yapıldı. Batına girildiğinde safra kesesi duvar kalınlığı artmıştı. Grasper yardımıyla kese askıya alınmaya çalışıldı. Ancak ekartasyon güçlüğü nedeniyle kese loop yardımıyla kesi yapılarak drenaj yapılması kararlaştırıldı. Kesi yapıldığında kese lümenini tamamen dolduran (120*55*45 mm boyutlarında) dev taş batın içerisine alındı (Resim-1). Sonrasında kolesistektomi laparoskopik olarak tamamlandı(Resim-2). Taş ve kese endobag yardımıyla batın dışına çıkarıldı. Ameliyat sonlandırıldı. Sonuç Kolesistektomi Genel Cerrahi pratiğinde en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Laparoskopik kolesistektomi, günümüzde semptomatik safra taşlarının altın standart tedavisidir. Ancak bizim karşılaştığımız gibi dev safra taşı varlığında laparoskopik kolesistektomi zor bir işlem olabilir. Kimi zaman hasta kaynaklı kimi zaman da cerrahtan kaynaklanan durumlardan dolayı ameliyat zorlayıcı olup laparoskopik tamamlanamayabilmektedir. Literatürde benzer bir çok hastaya açık kolesistektomi yapıldığı görülmektedir. Biz ise vakada karşımıza çıkan dev safra kesesi taşını laparoskopik olarak tedavi etmiş bulunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Dev Safra Taşı, Kolesistektomi, Laparoskopi

Giant Gallbladder Stone

Abstract

Gallstones are the most common biliary pathology in our daily practice.There may be single or multiple stones in the gallbladder Laparoscopic cholecystectomy is the gold standard treatment for gallstone disease,but very large gallstones may require open cholecystectomy. We aimed to present our patient with giant gallstones. Material Method The data of our patient were obtained from computer records and patient file. Results:A 53-year-old-female patient with type2 diabetes was admitted to the general surgery outpatient clinic with the complaint of right upper quadrant pain. He had a history of intermittent right upper quadrant pain after meals for the last six months.On examination, there was tenderness in the right upper quadrant and epigastrium.The patient had no fever and routine laboratory tests were normal. Abdominal ultrasonography revealed thickened gallbladder wall and stones with a size of approximately 30 mm.With the diagnosis of cholelithiasis, the patient was prepared for anesthesia for surgery.The patient was operated on one week after admission. Laparoscopy preparation was made for routine cholecystectomy. When the abdomen was entered, the gallbladder wall thickness increased.An attempt was made to suspend the pouch with the help of Grasper. However, due to the difficulty of retraction, it was decided to perform drainage by making an incision with the help of a pouch loop.When the incision was made,a giant stone(120*55*45 mm in size) that completely filled the sac lumen was taken into the abdomen.Afterwards, cholecystectomy was completed laparoscopically. The stone and the sac were removed from the abdomen with the help of an endobag. The surgery was terminated. Conclusion Laparoscopic cholecystectomy is currently the gold standard treatment for symptomatic gallstones.However,as we encountered, laparoscopic cholecystectomy can be a difficult procedure in the presence of giant gallstones.It is seen in the literature that many similar patients underwent open cholecystectomy.On the other hand,we have treated the giant gallbladder stone laparoscopically in our case.

Keywords: Giant Gallstone, Cholecystectomy, Laparoscopy

Amaç

Safra taşları günlük pratiğimizde en sık görülen biliyer patolojidir. Safra kesesinde tek veya çok sayıda taş olabilmektedir. Safra taşı oluşum etiyolojisinde lipid metabolizmasındaki bozukluk ve safra enziminin içeriğindeki kolesterolün aşırı doygunluğu rol almaktadır. Safra taşları nüfusun yaklaşık %10'unda mevcuttur. Ancak büyük çoğunluğunda herhangi bir semptom görülmez ve tedavi gerekmez. Laparoskopik kolesistektomi, safra taşı hastalığının altın standart tedavisidir ancak çok büyük safra taşı açık kolesistektomi gerektirebilir. Dev safra kesesi taşı mevcut olan hastamızı sunmayı amaçladık.

Materyal Metod

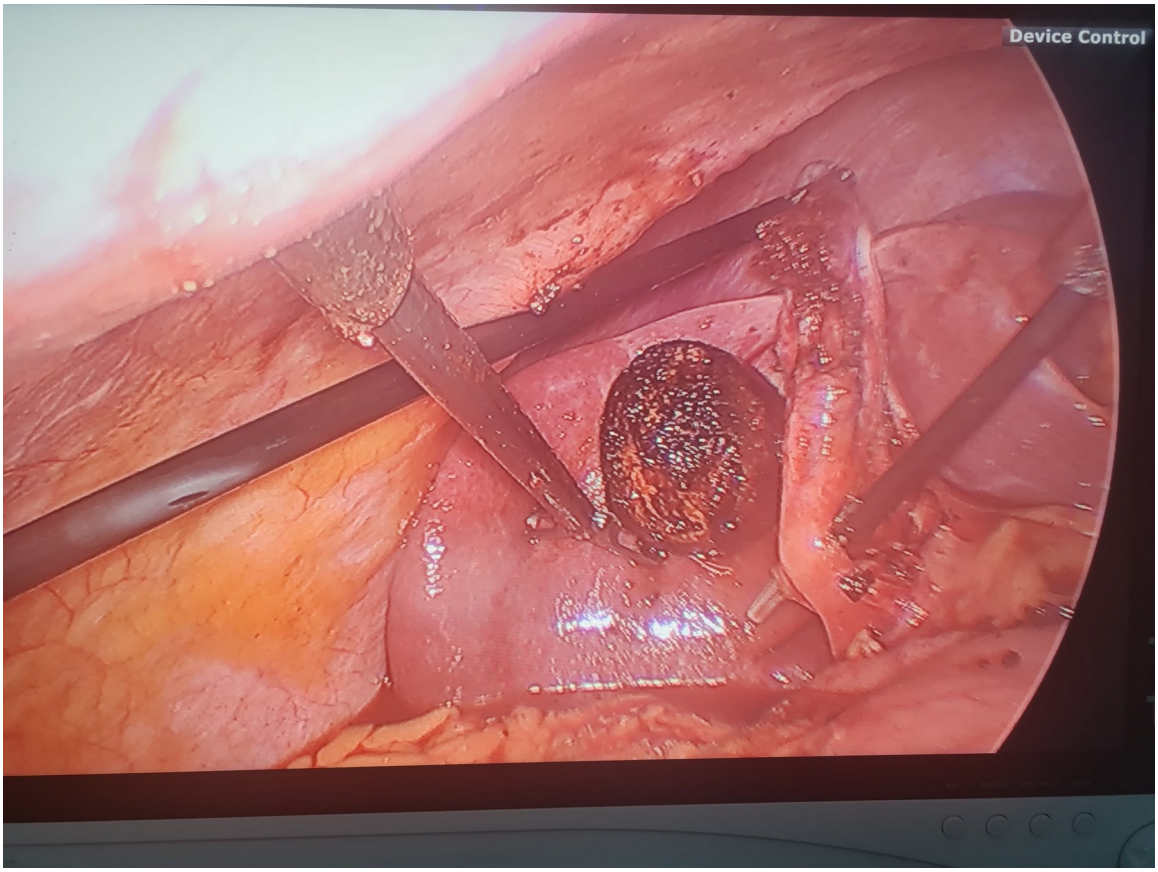
Hastamızın verileri bilgisayar kayıtlarından, hasta dosyasından elde edildi.

Bulgular

Elli üç yaşında Tip 2 Diyabeti mevcut olan kadın hasta sağ üst kadran ağrısı şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Son altı aydır yemeklerden sonra aralıklı sağ üst kadran ağrısı öyküsü mevcuttu. Muayenede sağ üst kadranda ve epigastriumda hassasiyet mevcuttu. Hastanın ateşi yoktu ve

rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Karın ultrasonografisinde kalınlaşmış safra kesesi duvarı ve büyüğü yaklaşık 30 mm boyutlarında taşlar saptandı.

Hastaya kolelitiazis tanısıyla ameliyat için anestezi hazırlığı yapıldı. Hasta başvusundan bir hafta sonra ameliyata alındı. Rutin kolesistektomi için laparoskopi hazırlığı yapıldı. Batına girildiğinde safra kesesi duvar kalınlığı artmıştı. Grasper yardımıyla kese askıya alınmaya çalışıldı. Ancak ekartasyon güçlüğü nedeniyle kese loop yardımıyla kesi yapılarak drenaj yapılması kararlaştırıldı. Kesi yapıldığında kese lümenini tamamen dolduran (120*55*45 mm boyutlarında) dev taş batın içerisine alındı (Resim-1). Sonrasında kolesistektomi laparoskopik olarak tamamlandı(Resim-2). Taş ve kese endobag yardımıyla batın dışına çıkarıldı. Ameliyat sonlandırıldı.



Resim-1: Taşın Batın İçi Görünümü

Resim-2: Ameliyat Sonrası Safra Taşı

Tartışma

Asemptomatik safra kesesi taları(ASKT) olan hastalarda cerrahi müdehale için bazı özel durumlar incelenmiştir. Patino ve ark. ASKT olan hastalarda elektif kolesistektomiyi komplikasyon gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalar içim önermiştir. Bu risk faktörlerini 55 yaştan büyük olunması, sigara içilmesi, kadın cinsiyet olması, kilolu olunması, 2 ya da daha fazla safra kesesi taşı olması, 2 cm'den büyük ya da 3 mm'den küçük taş ve sistik kanalın açık olması, non fonksiyone safra kesesi olması ve

peroperatif insidental taşların saptanması, asemptomatik safra kesesi taşlarının semptomatik hale gelmesi ya da komplikasyon gelişmesi açısından yüksek risk teşkil etmektedir.

Safra kesesi taşına eşlik eden 1 cm'den büyük polip varlığı, porselen kese ve 3 cm'den büyük safra kesesi taşının olması, safra kesesinin taşla dolu olması ve insidansın yüksek görüldüğü yerleşim yerlerinde yaşanması safra kesesi kanseri gelişimi açısından yüksek risk teşkil etmektedir.

Güncel literatürde safra kesesinde taş olmadan, 1 cm'in altındaki sadece poliplerin olması durumunda asemptomatikse sadece takip önerilirken beraberinde taş olduğunda semptom oluşturup oluşturmamasına bakılmaksızın kolesistektomi önerilmektedir.

Safra kesesi taşlarının (SKT) safra kesesi kanseri ile olan ilişkisi halen tartışmalıdır. SKT, safra kesesi kanseri açısından majör risk faktörü olarak kabül edilse de taşı olan çok az hastada kanser gelişmektedir. Yine de safra kesesi kanseri saptanan hastaların oranı safra kesesinde taş olmayan ancak kanser saptanan hastalardan yaklaşık 4 kat fazladır. Özellikle taşlar kesede belirgin bir hacim kaplıyorlarsa, taşların sayısı ve çapı arttıkça(özellikle 3 cm'in üzerinde) kanser gelişme riski de artmaktadır.

1 cm'in üzerinde polip saptanması da kanser açısından riski artırmaktadır. Lowenfels ve ark. 1676 kadın hastanın ameliyat raporlarını incelemiş ve safra kesesi kanseri saptanan hastaların %40'ında 3 cm ve üzeri safra kesesi taşının eşlik ettiğini bulmuşlardır.

Kademeli olarak kronik inflamasyondan displaziye oradan da invazif kansere dönüştüğü inancına katkıda bulunan Şili'den bildirilen bazı yayınlar mevcuttur. Buna göre kronik kolesistit, hiperplazi, metaplazi, displazi ve karsinoma insituya bağlı safra kesesi duvarında progresif değişikliklerin invazif kansere yol açtığı savunulmuştur. Tüm bu bilgilere rağmen her taşı olan hastada ileride gelişebilecek Safra kesesi kanseri riskinden dolayı profilaktik koesistektominin yeri yoktur.

Bizim vakamızda safra kesesi taşının büyüklüğü yanı sıra bu denli büyük bir safra kesesi taşının ciddi semptomlara ve risklere yol açması kaçınılmaz olacağından laparoskopik kolesistektomi ile çözüme gidilmiştir. Bir tedavi sunulurken yapılacak müdahalenin hastaya sağlayacağı faydaları ile beraberinde hastaya getireceği olası riskler titizlikle tartılarak karar verilmesi klinisyenlerin dikkat etmesi gereken öncelikli kurallardandır.

Sonuç

Kolesistektomi Genel Cerrahi pratiğinde en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Laparoskopik kolesistektomi, günümüzde semptomatik safra taşlarının altın standart tedavisidir. Ancak bizim karşılaştığımız gibi dev safra taşı varlığında laparoskopik kolesistektomi zor bir işlem olabilir. Kimi zaman hasta kaynaklı kimi zaman da cerrahtan kaynaklanan durumlardan dolayı ameliyat zorlayıcı olup laparoskopik tamamlanamayabilmektedir. Literatürde benzer bir çok hastaya açık kolesistektomi yapıldığı görülmektedir. Biz ise vakada karşımıza çıkan dev safra kesesi taşını laparoskopik olarak tedavi etmiş bulunmaktayız.

Kaynaklar

1. F. Lammert, T. Sauerbruch. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones

Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol., 2 (September (9)) (2005), pp. 423-433

2. J.C. Berthou, B. Dron, P. Charbonneau, K. Moussalier, L. Pellissier

Evaluation of laparoscopic treatment of common bile duct stones in a prospective series of 505 patients: indications and results. Surg. Endosc., 21 (November (11)) (2007), pp. 1970-1974

3. S. Sinha, D. Hofman, D.L. Stoker, et al. Epidemiological study of provision of cholecystectomy in England from 2000 to 2009: retrospective analysis of hospital episode statistics Surg. Endosc., 27 (2013), pp. 162-175

4. Patino JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. World journal of surgery. 1998;22(11):1119-24.

5. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. Journal of clinical epidemiology. 1989;42(2):127-36.

6. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. Annals of internal medicine. 1984;101(2):171-5

7. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. Gastroenterology. 1998;115(4):937- 46

8. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. [Gallbladder polyps: how should they be treated and when?]. Revista da Associacao Medica Brasileira. 2010;56(3):318-21

9. Godrey PJ, Bates T, Harrison M, King MB, Padley NR. Gall stones and mortality: a study of all gall stone related deaths in a single health district. Gut. 1984;25(10):1029- 33.

10. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. American journal of surgery. 2004;188(2):186- 90.

11. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. Journal of surgical oncology. 2006;93(8):615-23

Presentation ID / Sunum No= 331

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4714-0727

Vezikoüreteral Reflüde E Vitamininin Böbrek Hasarını Koruyucu Etkisi: Deneysel Bir Çalışma

Dr. Öğr. Üyesi Ali Gözüküçük[1], Prof.Dr. Hamit Okur[2]
[1]*DOGUS UNIVERSITY*
[2]*Medivia Hospital*

Özet

Amaç: Deneysel VUR'da yağda çözünen antioksidan olan E vitamininin böbrek hasarı üzerindeki etkilerini karşılaştırmak. Yöntemler: On yedi prepubertal erkek Yeni Zelanda tavşanı üç gruba ayrıldı. Grup 1(5) kontrol, Grup 2(6) VUR + Antibiyotik tedavisi ve Grup 3(6) VUR + Antibiyotik tedavisi + Vitamin E tedavi grubu. VUR işlemi öncesi Tc99 - DMSA böbrek sintigrafisi ve sistografisi yapıldı. Tek taraflı VUR oluşturmak için sağ intravezikal üreterin çatısı üreterin mesane duvarına penetre olduğu noktada insize edildi. Grup 2 ve 3'te VUR işlemi sonrası mesaneye iki ml E. coli süspansiyonu (1 ml'de %10 E coli) verildi. Grup 3'e çalışma boyunca mg/kg/gün im) + Vitamin E (20 mg/kg/gün im) verildi. VUR'dan üç hafta sonra sistografi ve DMSA sintigrafisi yapıldı ve hayvanlar öldürüldü. Böbrekler ve idrar yolları incelendi. Böbrek dokusundaki malondialdehit seviyeleri ölçülerek Vitamin E'nin antioksidan etkisi araştırıldı. İstatistiksel analiz için Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Sonuçlar: Tablo 1. Tc 99 DMSA böbrek alımı (%) ve böbrek dokusu Malondialdehit (MDA) düzeylerinin (nmol/g) protein karşılaştırması. Grup 2'deki sağ böbreklerin histopatolojik değerlendirmesinde belirgin konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı ve bu durum kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002 ve 0,01). Grup 3'ün sağ böbreklerinde sadece hafif konjesyon vardı. Sonuç: VUR'da böbrek hasarını önlemek için E vitamini ile kombine antibiyotik tedavisi tek başına antibiyotik tedavisinden daha etkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Vitamin E, Tavşan, Böbrek Hasarı, Vur

The Protective Effect of Vitamin E On Kidney Damage in Vesicoureteral Reflux: An Experimental Study

Abstract

Aim: To compare the effects of vitamin E, liposoluble antioxidant, on kidney damage in experimental VUR. Methods: Seventeen prepubertal male New Zealand rabbits were divided into three groups. Group 1(5) control, Group 2(6) VUR + Antibiotic treatment and Group 3(6) VUR +

Antibiotic treatment + Vitamin E treatment group. Tc99 - DMSA renal scintigraphy and cystography was performed before the VUR procedure. To create unilateral VUR the roof of the right intravesical ureter was incised at the point where the ureter penetrates the bladder wall. Two ml of E. coli suspension (10 % E coli in 1 ml) was introduced into the bladder after VUR procedure in Group 2 and 3. Ceftriaxone (50 mg/ kg/d im) was administered in Group 2. and Ceftriaxone (50 mg/ kg/d im) + Vitamin E (20 mg/kg/d im) was administered in Group 3 throughout the study. Cystography and DMSA scintigraphy was performed three weeks after the VUR and the animals were sacrificed. Kidneys and urinary tracts were examined. Antioxidant effect of Vitamin E was investigated by measuring malondialdehyde levels in renal tissue. Wilcoxon Signed Ranks Test was used for statistical analysis. Results: Table 1. Comparison of Tc 99 DMSA renal uptake (%) and renal tissue Malondialdehyde (MDA) levels (nmol/g) protein. The histopathologic evaluation of right kidneys from group 2 showed marked congestion and mononuclear cell infiltration and this was statistically significant with compared to that of control group(p=0,002 and 0,01). There was only slight congestion in the right kidneys of Group 3. Conclusion: Antibiotic treatment combined with Vitamin E was more effective than antibiotic treatment alone to prevent kidney damage in VUR.

Keywords: Vïtamin E, Rabbit, Kidney Damage, Vur

Giriş

Vezikoüreteral reflü(VUR), idrarın mesaneden böbreklere doğru anormal bir şekilde geçtiği dinamik bir bir durumdur. Spontan düzelmeden son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilir(1,2). VUR, steril idrar ya da enfeksiyon varlığında da renal hasara neden olabilmektedir. Böbrek dokusunda hasar oluşturarark daha sonra skar gelişimine neden olan olaylar arasında, iskemi-reperfüzyon hasarı ve fagositoz sırasında degranülasyon ile açığa çıkan serbes oksijen radikalleri ile birlikte lizozomal enzimlerin yıkıcı etkileri de önemli rol oynamaktadır(3). Değişik çalışmalarda böbrek parankim hasarının infekte idrar ile olan reflüde daha fazla olduğu gösterilmiştir(3.). Enfekte idrarda serbest oksijen radikalleri gelişmektedir. VUR da oluşan böbrek hasarında bir antioksidan olan E vitaminin etkilerini araştıran bir çalışma yapmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Etik Kurulunun onayı ile (Proje No: 02-011-46) Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada ortalama ağırlıkları 2.500 g olan 2 aylık Yeni elanda tipi erkek tavşanlar kullanıldı.

Çalışma 3 grup halinde yapıldı.

Grup 1: Kontrol grubu (5 tavşan)

Grup 2: VUR+Antibiyotik grubu(6 tavşan)

Grup 3: VUR+Antibiyotik + E vitamini grubu(6 tavşan)

Deneysel olarak VUR oluşturmadan önce tüm tavşanlara Vodingsistoüretrografi (VSUG) yapıldı ve VUR olmayan tavşanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm tavşanlar başlangıçta ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi yapılarak sağ ve sol böbreklerin uptake leri ölçüldü. Deneyden 3 hafta sonra VSUG yapılarak işlem yapılan grup 2 ve 3 deki tüm tavşanlara sağda VUR oluştuğu gözlendi. Tüm tavşanlara 99mTc-DMSA sintigrafisi yapılarak sağ ve sol böbreklerin deney sonrası uptake leri ölçüldü.

VUR oluşturulması: VUR, Okur ve ark (3.) tarif ettiği metodla oluşturuldu. Ketamin 50 mg/kg im uygulanarak sağlanan anestezi altında tavşanlar önce karın alt kadranları traş edildi. Daha sonra simfizis pubisin hemen üzerinden orta hat insizyonu ile cilt, ciltaltı fasiası, linea alba geçilip periton

açılmadan mesane eksplore edildi. Mesane askı dikilleri konularak ön yüz orta hattan vertikal olarak açıldı. Üreter orifisleri bulunduktan sonra sağ üretere 2 Fr kateter ile girildi. Mukoza ve üreter bistüri ile yaklaşık 1,5 cm kadar üreter boyunca kesildi. Böylelikle submukozal tünel ve üreter mesaneye giriş yerine kadar tamamen açılarak antireflü mekanizması bozulmuş oldu(Şekil 1,2,3). İşlem sonrası katlar usulüne göre kapatıldı.

Tavşanlar kontrollü bir ortamda (oda sıcaklığı 22 C, 12 saat ışık) barındırıldı. Sirkadiyen döngü, yiyecek ve su ile beslendi. Hayvanlar, deney başlamadan önce iklime alışmaları için bir hafta boyunca günlük olarak takip ve kontrol yapıldı.

Grup 1(Kontrol Grubu): Enfeksiyon yapılmayan ve ek tedavi verilmeyen grup. Deney bitiminde sakrifiye edilerek bilateral nefroürterektomi yapıldı. Sağ ve sol böbrekten ortalma 1 cm^3 lük doku parçası MDA ölçümü için ayrıldı ve -70 ^{0}C de saklandı. Böbrekler histopatolojik inceleme için %10 luk formalin ile tesbit edildi.

Grup 2 (VUR+Antibiyotik grubu): VUR oluşturulduktan sonra üretral yoldan bir katater yardımıyla, ml sinde 10^5 mikroorganizma bulunan *E.coli* solüsyonundan 2 ml verildi. Tedavi olarak Seftriakson 50 mg/kg/ gün verildi. Deney bitiminde sakrifiye edilerek bilateral nefroürterektomi yapıldı. Sağ ve sol böbrekten ortalma 1 cm3 lük doku parçası MDA ölçümü için ayrıldı ve -70 ^{0}C de saklandı. Böbrekler histopatolojik inceleme için %10 luk formalin ile tesbit edildi.

Grup 3: VUR+Antibiyotik + E vitamini grubu: VUR oluşturulduktan sonra üretral yoldan bir katater yardımıyla, ml sinde 10^5 mikroorganizma bulunan E.coli solüsyonundan 2 ml verildi. Tedavi olarak Seftriakson 50 mg/kg/ gün ve 20 mg/kg/gün E vitamini verildi. Deney bitiminde sakrifiye edilerek bilateral nefroürterektomi yapıldı. Sağ ve sol böbrekten ortalma 1 cm3 lük doku parçası MDA ölçümü için ayrıldı ve -70 ^{0}C de saklandı. Böbrekler histopatolojik inceleme için %10 luk formalin ile tesbit edildi.

Bulgular

Deneysel VUR oluşturulan tavşanların işlemden sonraki sintigrafi sonuçları ile tüm hayvanlar sakrifiye edildikten sonra alınan örneklerden çalışılan biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar Tablo 1 deki gibidir.

Tablo 1: Gruplara ait sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması.

			Grup 1	Grup 2	Grup 3
Böbrek Uptake (%)	VUR öncesi	Sağ	49.04±1.95	50.93±4.89	49.08±3.13
		Sol	50.96±1.95	49.06±4.89	50.91±3.13
	VUR sonrası	Sağ	49.50±1.53	42.78±3.55	46.53±2.72
		Sol	50.50±1.53	57.21±3.55	53.46±2.72

Deney sonrası hayvanlardan alınan örneklerde bakılan Malondialdehit değerleri ise Tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 2: Gruplara ait MDA sonuçlarının karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Sağ	4.32±0.68	4.03±0.98	4.10±0.50
Sol	4.96±0.85	4.06±0.32	3.99±0.31

Doku hasarının histopatolojik değerlendirmesi, konjesyon,mononükleer interstisyel iltihap, periglomerüler fibrozis, fibröz skar, apse, piyonefroz gibi bulgular değerlendirilerek yapıldı.

Grup 2 de sol böbreklerdeki konjesyon kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grup 3 ve 2 arasında ve grup 3 ile 1 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sağ böbreklerdeki histopatolojik değişiklikler açısından grup 2 ve grup 1 karşılaştırıldı. Konjesyon ve mononükleer isntertisyel iltihap gelişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Mononükleer isntertisyel iltihap gelişimi, fibröz skar, periglomerüler fibrozis, apse ve piyonefröz bulguları ise istatistiksel olarak anlamsızdı.

Sağ böbreklerdeki histopatolojik değişiklikler açısından grup 3 ve grup 1 karşılaştırıldı. Konjesyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fibröz skar, periglomerüler fibrozis, apse ve piyonefröz bulguları ise istatistiksel olarak anlamsızdı.

Grup 3 deki histopatolojik değişiklikler grup ile karşılaştırıldığında konjesyon, mononükleer isntertisyel iltihap gelişimi, fibröz skar, periglomerüler fibrozis, apse ve piyonefröz bulguları istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Tartışma

VUR idrarın mesaneden üst üriner sisteme doğru anormal bir şekilde geçmesidir. Normal çalışan bir üreterovezikal bileşkede idrar üreterden mesaneye rahatlıkla geçebilmeli fakat mesaneden üretere geçmemelidir. Bu şekilde üreterler ve böbrekler hem mesanede oluşabilecek yüksek basınç etkisinden, hem de varsa enfeksiyondan korunmuş olurlar. Mesanedeki basıncın VUR nedeniyle böbreklere yansıması ve enfeksiyon ajanlarının böbreklere ulaşması, böbrek parankiminde hasara ve sonuçta skar oluşumuna neden olur(2,4).

Bugüne kadar yapılan bir çok çalışmada böbrek hasarı ile VUR derecesinin ilişkili olduğu, bununla birlikte reflünün derecesinden çok geçirilen piyelonefrit ataklarının skar oluşumunda daha etkili olduğu bildirilmiştir(5,6,7).

VUR oluşturduğumuz tavşanların reflü olmayan karşı böbreklerinde istatistiksel olarak anlamlı konjesyon olduğu görüldü. Bu sonuç, reflü olan böbrklerde fonksiyon azalmasına bağlı karşı böbreklerde kompansatuar olarak kan akımı artışı olmasına bağlandı. Aynı şekilde yapılan sintigrafi çalışmasında bu böbreklerin değişik oranlarda böbrek uptake lerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış olması bu bulguyu destekleyen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

VUR a bağlı pyelonefrit sonucu oluşan iskemi-reperfüzyon hasarından başka aynı zamanda ortaya çıkan enflamatuar cevaba bağlı olarakta doku hasarı oluşur. Günümüzde bir çok hastalığın tedaviisnde antioksidan ve antiinflamatuar tedavinin denenmesi ve bu konularla ilgili araştırmalar yaygınlaşmaktadır(8). Serbes oksijen radikal hasarını önlemede E vitamininin kullanıldığı bir çok deneysel ve klinik çalışma vardır(9,10,11,12). Biz de bir antioksidan olan E vitaminini kullandık. Grup 3 te reflüye bağlı histopatolojik değişiklikler olduğu fakat E vitamini kullanılmayan grup 2 bu değişikliklerin çok daha fazla olduğu tesbit edildi.

E. coli üriner enfeksiyon ve piyelonefritin en önemli etkenlerindendir. Okur ve ark (3) yaptıkları çalışmada deneysel olarak VUR + enfeksiyon oluşturdukları tavşanlarda serbes radikallerin oluşturduğu doku hasarını gösterebilmek için böbrek dokusunda MDA ölçümü yapmışlardır. Biz de çalışmamızda oluşan böbrek hasarını göstermek ve E vitamini verilen grupta daha az hasar oluştuğunu göstermek için MDA ölçümü yaptık.

Bu çalışmada E vitamini ve antibiyotik verilen grupta, yalnızca antibiyotik verilen gruba göre böbreklerdeki hasarlanmanın daha az olduğu sintigrafik ve hsitopatolojik olarak ortaya konularak

VUR da E vitamini kullanımının serbes oksijen radikallerine bağlı oluşabilecek böbrek hasarını azaltıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1-Anderson GF, Smey P. Current concepts in the management of common urologic problems in infants and children. Pediatr Clin North Am. 1985 Oct;32(5):1133-49. doi: 10.1016/s0031-3955(16)34898-2. PMID: 2863803.

2-Godley, M. L. "Vcsicourctcral Reflex; Pathophysiology and experimental studies in JP Gearhart. CR Rink & PDE Mouriquand (cds). Pediatric urology." (2001): 359-382.

3- Okur H, Köse O, Kula M, Oztürk F, Muhtaroğlu S, Sümerkan B. The role of infection and free oxygen radical damage in reflux nephropathy: an experimental study. J Urol. 2003 May;169(5):1874-7. doi: 10.1097/01.ju.0000058885.86030.c0. PMID: 12686865.

4- Androulakakis PA, Ransley PG, Risdon RA, Sorger K, Hohenfellner R. Microvascular changes in the early stage of reflux pyelonephritis. An experimental study in the pig kidney. Eur Urol. 1987;13(4):219-23. doi: 10.1159/000472782. PMID: 3308470.

5- Rushton HG. Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation, and management. Pediatr Clin North Am. 1997 Oct;44(5):1133-69. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70551-4. PMID: 9326956.

6- Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. J Urol. 2010 Jul;184(1):265-73. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.076. Epub 2010 May 16. PMID: 20483150.

7- Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol. 1975;Suppl 13:1-26. PMID: 766885.

8- Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. Am J Kidney Dis. 1991 Jan;17(1):1-9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80242-3. PMID: 1670905.

9- Okur H, Küçükaydin M, Köse K, Kontaş O, Doğam P, Kazez A. Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. J Pediatr Surg. 1995 Oct;30(10):1416-9. doi: 10.1016/0022-3468(95)90395-x. PMID: 8786477.

10- Günel E, Cağlayan F, Cağlayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. J Pediatr Surg. 1998 Oct;33(10):1536-9. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90492-4. PMID: 9802808

11- Tahzib M, Frank R, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H. Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: results of an open-label study. Pediatr Nephrol. 1999 Oct;13(8):649-52. doi: 10.1007/s004670050674. PMID: 10502120.

12- Parekh MH, Lobel R, O'Connor LJ, Leggett RE, Levin RM. Protective effect of vitamin E on the response of the rabbit bladder to partial outlet obstruction. J Urol. 2001 Jul;166(1):341-6. PMID: 11435897

Presentation ID / Sunum No= 13

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2290-0184

Evaluation Of The Relationship Between Pulmonary Artery Stiffness And Right Ventricular Function In Patients With Behçet's Disease Using Transthoracic Echocardiography

Salim Yaşar[1], Murat Ünlü[2], Suat Görmel[1], Emre Yalçınkaya[3], Barış Buğan[1], Yalçın Gökoğlan[1], Erkan Yıldırım[1], Serdar Fırtına[1], Serkan Asil[1], Murat Çelik[1], Uygar Çağdaş Yüksel[1], Hasan Kutsi Kabul[1], Muhammet Çınar[4], Cem Barçın[1]

[1]Department of Cardiology, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara/Turkey
[2]Department of Cardiology, Private Tekden Hospital Denizli/Turkey
[3]Department of Cardiology, Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital İstanbul/Turkey
[4]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara/Turkey

Abstract

Background: Behçet's disease is a systemic vasculitis that can affect all sizes of arteries and veins. Arterial stiffness is a term used to describe the visco-elastic properties of vessel wall. In this study, we aimed to evaluate the relationship between pulmonary artery stiffness (PAS) and the right ventricular (RV) functions in asymptomatic Behçet's patients with no cardiovascular risk factors. Methods: We studied 40 patients who were diagnosed by the international diagnostic criteria of Behçet's disease and 40 healthy individuals who were matching demographic properties with the patients. Two groups were matched by age, gender, clinical history and other clinical features. Substantial medical history concerning the factors that can affect right ventricle diastolic function (such as medications, smoking status, other comorbities, etc.) was taken and general physical examination was carried out. The right and left ventricular functions as well as valvular functions were evaluated by using echocardiography. Also Two-dimensional, M-mode, pulsed wave (PW) Doppler echocardiographic parameters were measured for right ventricular functions. PW Doppler flow trace was obtained from the pulmonary valve with regards to pulmonary artery stiffness. Results: There was no significant difference in terms of clinical and demographic properties. No statistically significant difference was found upon comparison of the left ventricular end of systole and diastole diameters, the diastolic and systolic thicknesses of the interventricular septum (IVS) and left ventricular posterior wall (LVPW), left atrium (LA) diameter and left ventricular ejection fraction (LVEF) values ($p>0.05$) of the two groups. Right ventricular myocardial performance index (MPI) value was found higher in Behçet's patients and a statistically significant difference was detected between the groups ($p<0.01$). Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) values were found to be statistically significantly lower in the patient group as compared to the control group ($p<0.01$). In PW Doppler measurements, early passive

filling (E) wave flow velocity and E/A ratio were found to be statistically significantly lower, deceleration time (DT) was higher in the patient group (p<0.01). In Behçet's patients without clinical pulmonary involvement, the pulmonary artery systolic pressure (PASP) was found to be statistically significantly higher in the patient group (p<0.01). The values of pulmonary artery stiffness (PAS) were found to be significantly higher in the patient group (p<0.01). The relationship between the right ventricular function markers and PAS were evaluated in the patient group. There was no statistically significant relationship between PAS and MPI and TAPSE. But there was a significant correlation between PAS and PASP and duration of illness (p<0.001 and r=0.682 ; p=0.047 and r=0,316). Conclusion: Behçet's patients without cardiac symptoms and signs, reduction in right ventricular functions and increase in PAS was detected. Although there is no correlation between right ventricular functions and PAS, increased PAS may be an early marker of reduction of the right ventricular functions. Consequently, routine cardiological examination and detailed evaluation of biventricular functions by using echocardiography should be greatly beneficial in Behcet's patients, even though there are no signs or symptoms.

Keywords: Behçet's disease, Pulmonary artery stiffness, right ventricle, Echocardiography

Introduction

Behçet's disease (BD) is a chronic relapsing systemic inflammatory disease of unknown etiology. The disease, which is characterized by recurrent orogenital ulceration and uveitis, was first described in 1937 by a dermatologist, Prof. Dr. Hulusi Behçet; in 1947, the disease was acknowledged in the medical literature by the name Behçet's syndrome, Morbus Behçet, or BD [1]. Cardiovascular involvement is a common condition in which the cardiac structure and vascular elements are concurrently affected, and it can be seen in 7%–45% of patients. Vascular involvement is among the major complications observed during the course of BD. The disease can affect the arteries and veins of any size. However, the venous system is more frequently affected than the arterial system [2]. In the literature, 85% venous involvement has been reported and found to be more common in males (40%) than in females (5%) [3, 4, 5, 6]. The lower extremity veins are most commonly involved [6], and the entire vein is affected, with no segmental involvement [7, 8].

In studies evaluating cardiac functions of patients with BD in whom substantial cardiac involvement is not seen, mostly data regarding the left ventricle were obtained, and data regarding right ventricular (RV) functions are limited. Although this may be attributed to various reasons, the most important one is that the evaluation of RV functions is quite challenging due to the complex structure and asymmetric shape of the right ventricle [9]. Although there are limited studies in the literature, it has been reported that RV functions may be affected in BD. Moreover, the role of pulmonary artery stiffness (PAS) in the deterioration of RV functions is not fully elucidated. Arterial stiffness is a term used to describe the viscoelastic properties of the vessel wall. It refers to the loss of elastic tissue in the vessel wall and may be associated with increased afterload [10]. It has been reported that increased stiffness in the central veins increases the energy requirement of the right ventricle for each contraction, affects the arterial mechanics (pulsatile driving pressure) and flow dynamics, consequently, negatively affects the ventricular performance [11].

In this study, we aimed to evaluate the relationship between PAS and RV functions using transthoracic echocardiography in patients with asymptomatic BD and without substantial cardiac involvement.

Materials And Methods

Patient Group

The study included 40 (2 female, 38 male) healthy volunteers and 40 patients (2 female, 38 male) who were diagnosed with BD according to the diagnostic criteria of the International Study Group between October 2014 and April 2015 and are still under follow-up and treatment and show no cardiac involvement. The patients were informed about the study and their consent was obtained.

Before performing echocardiographic evaluation, the patients' detailed medical history was evaluated, and all the relevant systems were examined. Both the groups were compared based on clinical characteristics and medical history. The control group individuals did not have a history of known disease or disease requiring drug use, whereas the patients with BD did not have a history of any other known systemic disease except their current disease.

Active disease was defined as having at least one finding during the evaluation according to the diagnostic criteria. Patients who were in the active phase and had cardiac symptoms and signs were not included in the study. None of the patients with normal electrocardiography findings were using drugs (beta blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, etc.) that could affect cardiac functions during echocardiographic evaluation.

Echocardiographic Evaluation

The patients included in the study were examined using a Philips IE33 6.0 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) echocardiography device. All the patients' pulse rates and blood pressure values measured before echocardiography were within the normal limits. After resting for 10 min, the patients were placed in the left lateral decubitus position, and echocardiographic findings were recorded during superficial respiration. Measurements were performed by a single physician. During the recordings, the patients' ECG was monitored. Three consecutive measurements were obtained for each parameter using a 2.5-MHz probe, and the average values were recorded. Patients whose images had a poor quality and those with inaccessible data were excluded from the study.

First, the pericardium, valve morphologies, and wall movements were evaluated using the M-mode and two-dimensional echocardiography. The M-mode imaging was performed in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography. Left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters, fractional shortening, ejection fraction using M-Mode imaging, the interventricular septum's systolic and diastolic thicknesses, left ventricular posterior wall's systolic and diastolic thicknesses, and left atrial diameter were measured.

Pulsed wave (PW) Doppler echocardiography was performed in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography. Using the apical four-chamber view and placing the sample volume at the tip of the tricuspid valve leaflets, early (E) and late (A) diastolic flow velocities and deceleration times were measured, and E/A ratios were calculated.

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured using the M-mode imaging findings of the RV annular segment's systolic motion through the lateral free wall of the tricuspid annulus in the apical four-chamber view (Figure 1).

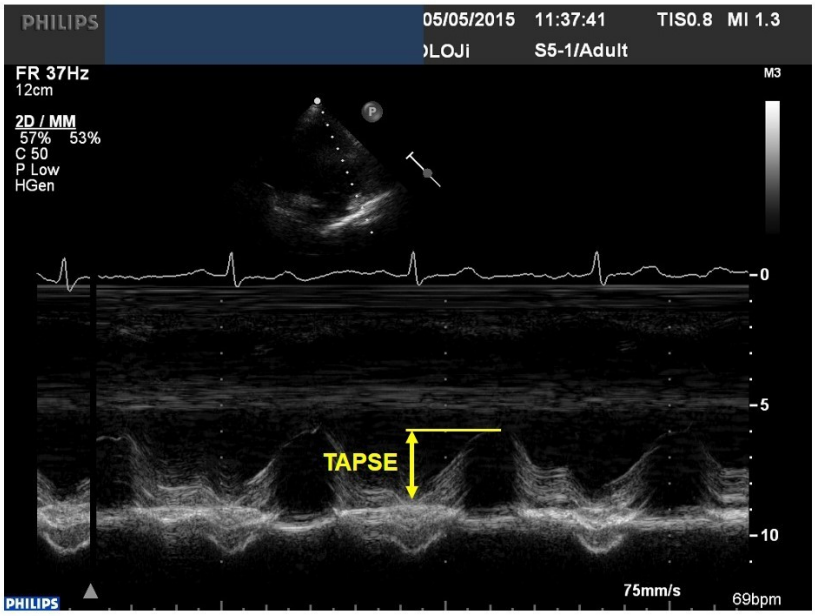


Figure 1: Calculation of TAPSE using the M-mode imaging through the lateral tricuspid annulus in the apical four-chamber view.

Intervals required for RV myocardial performance index (MPI), also known as Tei index, were calculated using PW Doppler. The MPI value was calculated by dividing the sum of the cardiac isovolumic relaxation and contraction times by the ejection time (Figure 2).

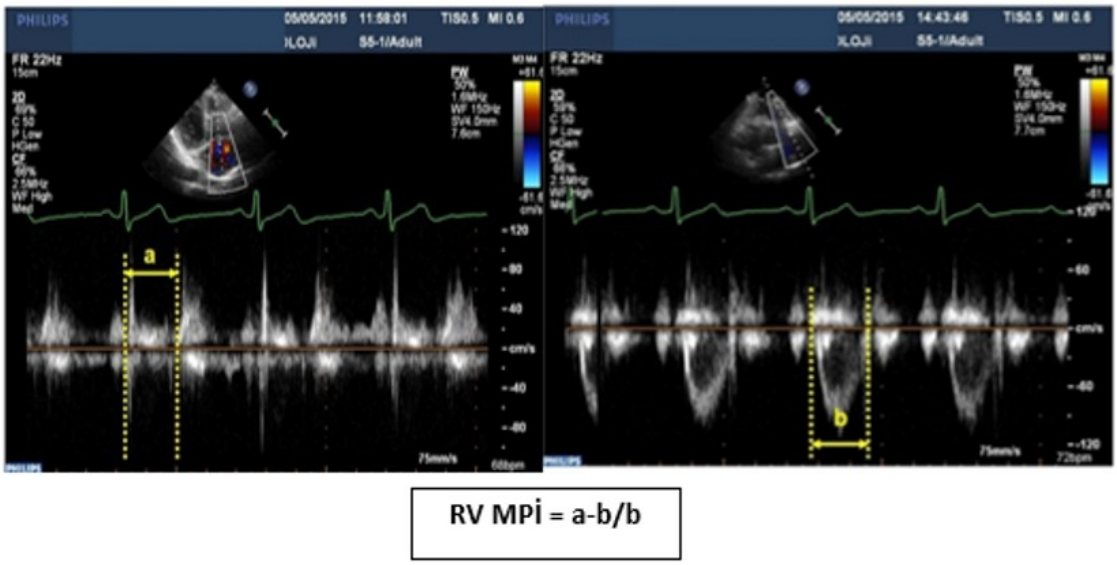


Figure 2: Calculation of right ventricular myocardial performance index (RV MPI) using PW Doppler. The "a" interval refers to the time (in ms) between the closure and opening of the tricuspid valve; the "b" interval indicates systolic ventricular ejection time (ET) of the right ventricle. RV MPI is calculated by dividing the difference between the "a" and "b" intervals by the "b" interval [17].

Right atrial pressure was considered to be 3 mmHg, and using the Bernoulli equation, pulmonary artery systolic pressure (sPAP) was calculated for evaluating the tricuspid flow-mediated Doppler data obtained from the patients.

sPAP = $4v^2$ + right atrial pressure (v: peak tricuspid regurgitation rate)

Pulmonary artery acceleration time was calculated using the trace of PW Doppler sample volume positioned in the pulmonary artery 1 cm distal to the pulmonary valve annulus in the parasternal short-axis view. PAS was calculated as the ratio of maximum systolic shift frequency obtained from Doppler tracing to acceleration time (HZ) (kHz/s) (Figure 3).

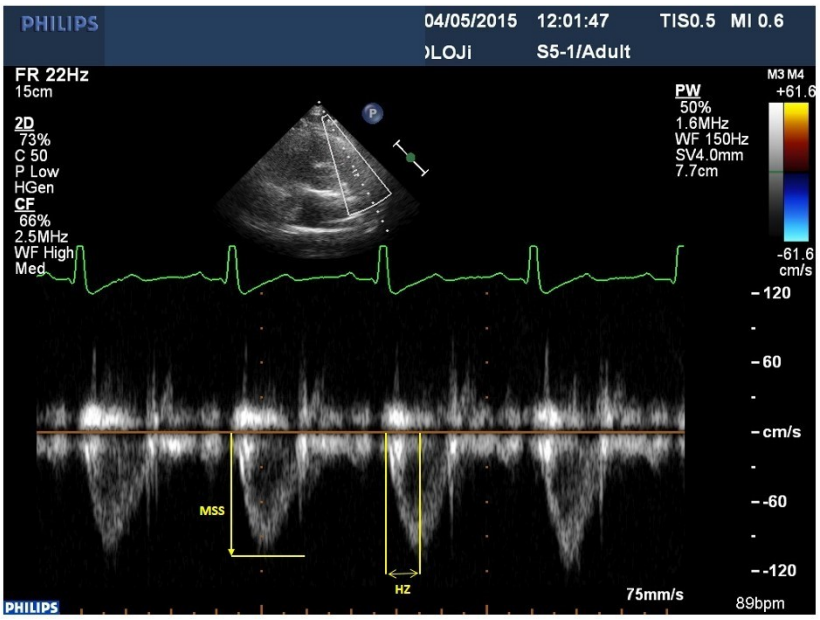


Figure 3: Calculation of pulmonary artery stiffness (PAS). (PAS = MSS/AT; MSS: Maximum Standard Shift Frequency; AT: Acceleration Time)

Statistical Evaluation

The data obtained from the patients were transferred into a computer. Data analysis was conducted using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 package program. Number, percentage, mean, standard deviation, median, and minimum and maximum values were used for presenting descriptive variables. The conformity of continuous variables to a normal distribution was evaluated using Kolmogorov–Smirnov test. For comparisons between groups, t-test was used for continuous variables with a normal distribution, and Mann–Whitney U test was used for variables without a normal distribution. Chi-square test was used to compare discrete variables. Pearson's correlation coefficient was used to evaluate the linear relationship between variables. A p value of <0.05 was considered significant in all tests.

Results

Demographic characteristics

A total of 40 patients with BD who met the inclusion criteria were included in the study. Forty healthy gender- and age-matched individuals were included as controls in the study. As can be seen in Table 1, no significant difference was found between the two groups in terms of age, gender, body mass index, systolic and diastolic blood pressures, and resting heart rates (Table 1).

Table 1. Clinical data of patients with BD and control group individuals

	BD (n = 40)	**Control (n = 40)**	**p**
Age (years)	33.5 ± 8.68	33.42 ± 8.54	0.969
Gender (Female/Male)	2/38	2/38	1.000
BMI (kg/m^2)	24.94 ± 2.71	25.13 ± 3.04	0.769
SBP (mmHg)	121.55 ± 11.09	116.02 ± 12.05	0.075
DBP (mmHg)	74.6 ± 7.80	74.18 ± 9.11	0.823
Pulse (beats/min)	75.17 ± 12.10	78.20 ± 12.63	0.278

BD: Behçet's disease; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure.

Mean ± standard deviation or n (%). *p < 0.05.

Clinical Findings

It was determined that the mean disease duration of the patients with BD was 7.72 ± 5.65 years (minimum 1 year, maximum 24 years). The mean age of disease onset was 25.77 ± 6.46 (minimum 12 years, maximum 36 years). In addition to the history of oral aphthous lesion, 24 (60%) patients had a history of genital aphthous lesion, 29 (72.5%) had a history of papulopustular lesion, and 6 (15%) had a history of erythema nodosum-like lesion. In addition to mucocutaneous involvement, there was ocular involvement in 13 (32.5%) patients, joint involvement in 23 (57.5%) patients, neurological involvement in 1 (2.5%) patient, and gastrointestinal system involvement in 3 (7.5%) patients. None of the patients had vascular involvement. Pathergy test was positive for 27 (67.5%) of the 40 patients, and human leukocyte antigen-B51 was positive for 25 (62.5%) patients (Table 2).

Table 2. Clinical and demographic data of the patients

	BD (n = 40)
Gender (Female/Male)	2/38
Age (years)	33.5 ± 8.68
Age at disease onset (years)	25.77 ± 6.46
Disease duration (years)	7.72 ± 5.65
Family history	12 (%30)
History of oral aphthous lesion	39 (%97.5)
History of genital aphthous lesion	24 (%60)
History of erythema nodosum-like lesion	6 (%15)
History of papulopustular lesion	29 (%72.5)
History of ocular involvement	13 (%32.5)
History of joint involvement	23 (%57.5)
History of neurological involvement	1 (%2.5)
History of gastrointestinal involvement	3 (%7.5)
History of pulmonary involvement	2 (%5)
Positive pathergy test	27 (%67.5)
Human leukocyte antigen-B51 positivity	25 (%62.5)

Echocardiography Findings

Both the groups were compared in terms of two-dimensional and M-mode imaging findings for the left cardiac structures. No significant difference was found in the interventricular septum's end-systolic and end-diastolic thicknesses, LV end-systolic and end-diastolic diameters, left atrial dimensions, and ejection fraction and fractional shortening values, which are systolic function parameters ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 3. Baseline echocardiographic data of the patients with BD and control group individuals

	BD (n = 40)	**Control (n = 40)**	**p**
IVSd (mm)	8.48 ± 1.02	8.11 ± 0.98	0.075
IVSs (mm)	13.82 ± 1.92	13.50 ± 1.25	0.100
LA (mm)	32.05 ± 5.01	31.42 ± 5.92	0.633
LVPWd (mm)	9.22 ±1.03	9.31 ±1.02	0.702
LVPWs (mm)	13.26±1.56	13.45±1.68	0.623
LVEDD (mm)	48.64 ± 2.31	48.36 ± 3.32	0.881
LVESD (mm)	31.57 ± 1.66	31.41 ± 2.23	0.553
EDV (ml)	111.20 ± 11.88	108 ± 17.63	0.663
ESV (ml)	39.99 ± 5.12	39.09 ± 6.78	0.508
EF (%)	64.27 ± 2.15	64.20 ± 2.26	0.896
FS (%)	34.93 ± 1.49	35.08 ± 1.68	0.939

No significant difference was found between the two groups in terms of right atrial and RV diameters, RV end-systolic and end-diastolic diameters, and RV fractional area change measured from the apical four-chamber view ($p > 0.05$) (Table 4).

Table 4. Comparison of right atrial and right ventricular measurements in the patient and control groups using PW Doppler parameters

	BD (n = 40)	**Control (n = 40)**	**P**
RA (mm)	30.45 ± 2.24	31.59 ± 3.0	0.194
RV basal (mm)	26.14 ± 1.32	25.78 ± 1.6	0.283
RV mid (mm)	31.07 ± 1.49	31.09 ± 1.53	0.938
RVEDA (cm^2)	16.17 ± 1.44	16.62 ± 1.47	0.173
RVESA (cm^2)	8.95 ± 0.75	9.09 ± 0.95	0.473
RV FAD (%)	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.03	0.298
Tricuspid E velocity (m/s)	57.83 ± 5.07	59.43 ± 4.45	< 0.001
Tricuspid A velocity (m/s)	43.74 ± 3.65	39.09 ± 5.23	< 0.001
Tricuspid E/A ratio	1.32 ± 0.09	1.52± 0.16	< 0.001
Tricuspid DT (ms)	216.85 ± 25.09	197.40 ± 14.91	< 0.001

BD: Behçet's disease; RA: Right atrium; RV: Right ventricle; RVEDA: Right ventricular end diastolic area; RVESA: Right ventricular end systolic area; RV FAD: Right ventricular fractional area change; DT: Deceleration time

Mean ± standard deviation or n (%).*p < 0.05

Furthermore, the groups were compared in terms of PW Doppler parameters of the right ventricle. The mean diastolic early peak flow velocity (E) value of the tricuspid valve was significantly greater in the control group (59.43 ± 4.45) compared to the patient group (57.83 ± 5.07) (p < 0.001). The comparison of late diastolic peak flow velocities (A) showed that the mean value of the patient group (43.74 ± 3.65) was higher than that of the control group (39.09 ± 5.23), and the difference was significant (p < 0.001) (Table 4).

The E/A ratio of the tricuspid valve was found to be lower in the patient group than in the control group. A significant difference was found between the two groups in terms of E/A ratio (p < 0.001) (Table 4).

In terms of deceleration time measured by PW Doppler, the patient group had significantly higher values (216.85 ± 25.09) compared to the control group (197.40 ± 14.91), (p < 0.001) (Table 4).

Although RV ejection time in the patient group was found to be higher compared to that in the control group, no significant difference was observed. The sum of RV isovolumetric contraction and relaxation times was significantly higher in the patient group (92.75 ± 8.68) compared to the control group (73.67 ± 9.44), and a significant difference was observed (p < 0.001) (Table 4).

MPI values, which were used in the assessment of the global cardiac RV systolic and diastolic functions, measured using PW Doppler were significantly higher in the patient group (0.30 ± 0.02) than in the control group (0.24 ± 0.03), and there was a significant difference (p < 0.001) (Table 4) (Figure 4).

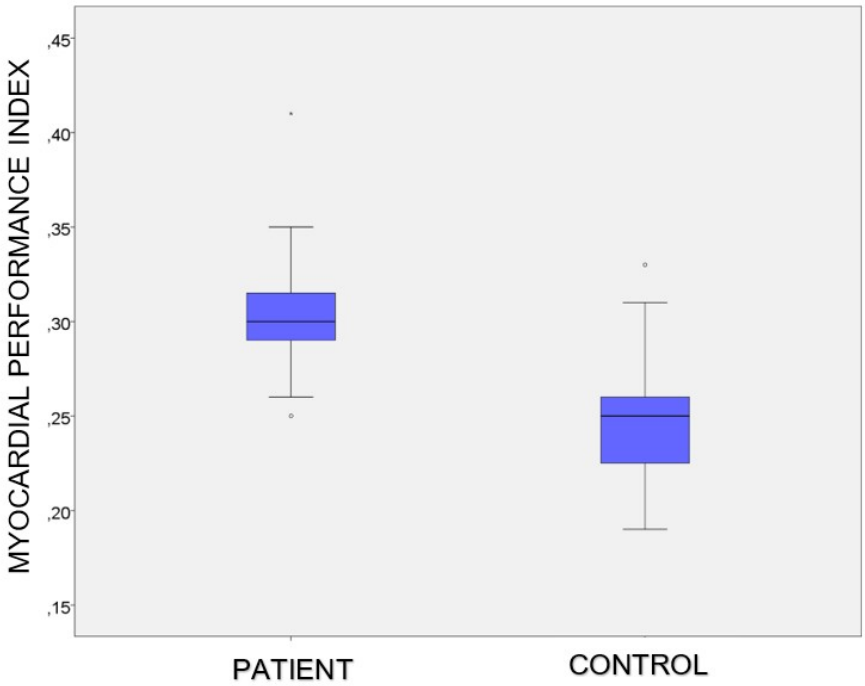


Figure 4. Comparison of the patient and control groups in terms of myocardial performance index values

TAPSE values were 23.85 ± 1.42 in the patient group and 27.78 ± 1.12 in the control group. A significant difference was found between the two groups ($p < 0.001$) (Table 4) (Figure 5).

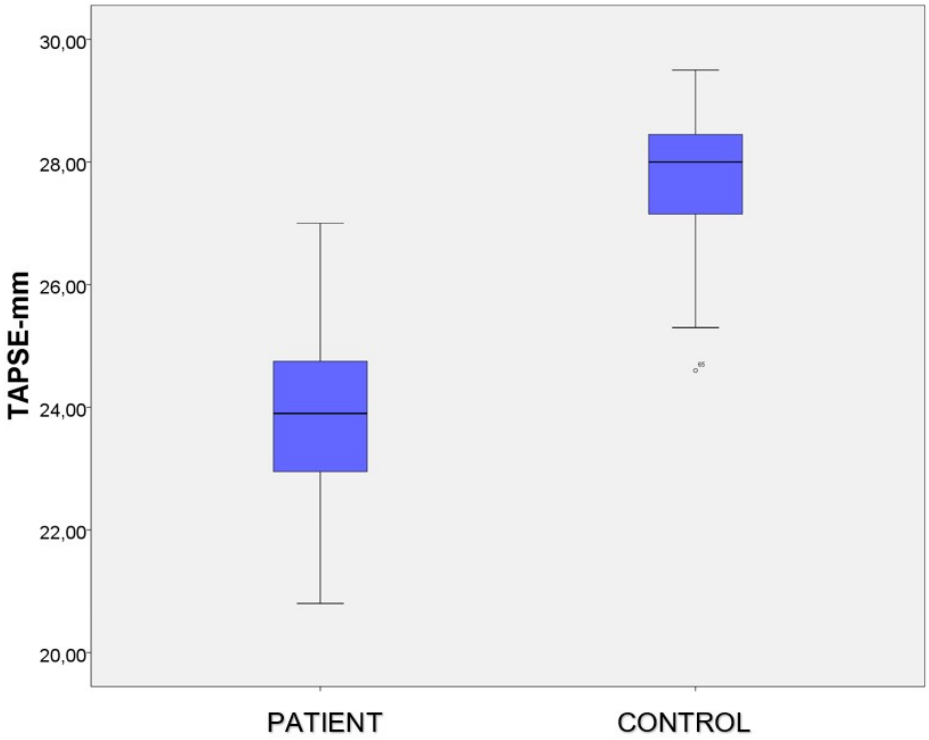


Figure 5. Comparison of TAPSE values in the patient and control groups

When the sPAP values were compared between the two groups, the mean sPAP value of the patients with BD (27.80 ± 3.13) was found to be significantly higher than that of the control group individuals (20.25 ± 2.89) ($p < 0.001$) (Table 4). PAS was found to be higher in the patient group (8.80 ± 1.11) than in the control group (7.09 ± 0.71), and this differences was significant ($p < 0.001$) (Table 4) (Figure 6).

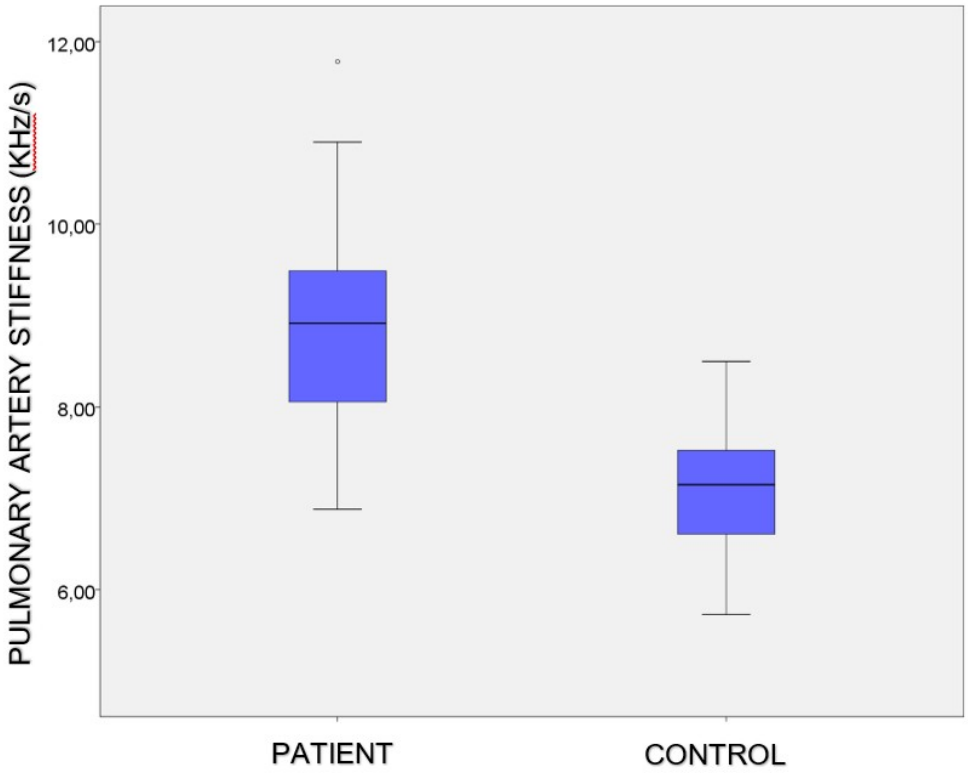


Figure 6. Comparison of pulmonary artery stiffness values in the patient and control groups

On evaluating the correlation between PAS and RV function markers in the patient group, sPAP was found to be correlated with PAS (Figure 7). In the correlation analysis, disease duration was also correlated with PAS (Figure 8) (Table 6).

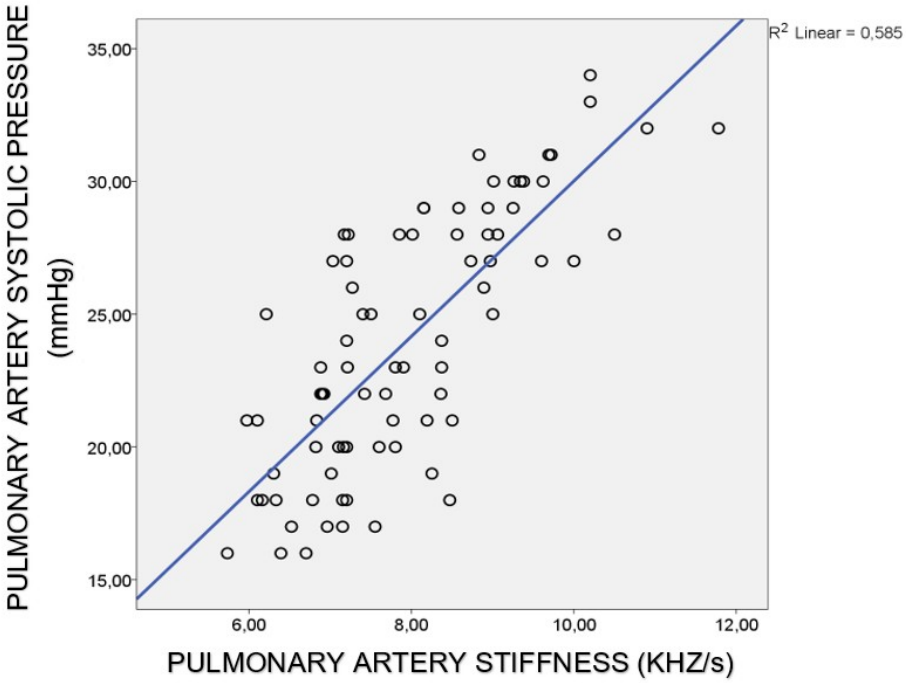


Figure 7. The relationship between pulmonary artery systolic pressure and pulmonary artery stiffness ($p < 0.001$, $r = 0.682$)

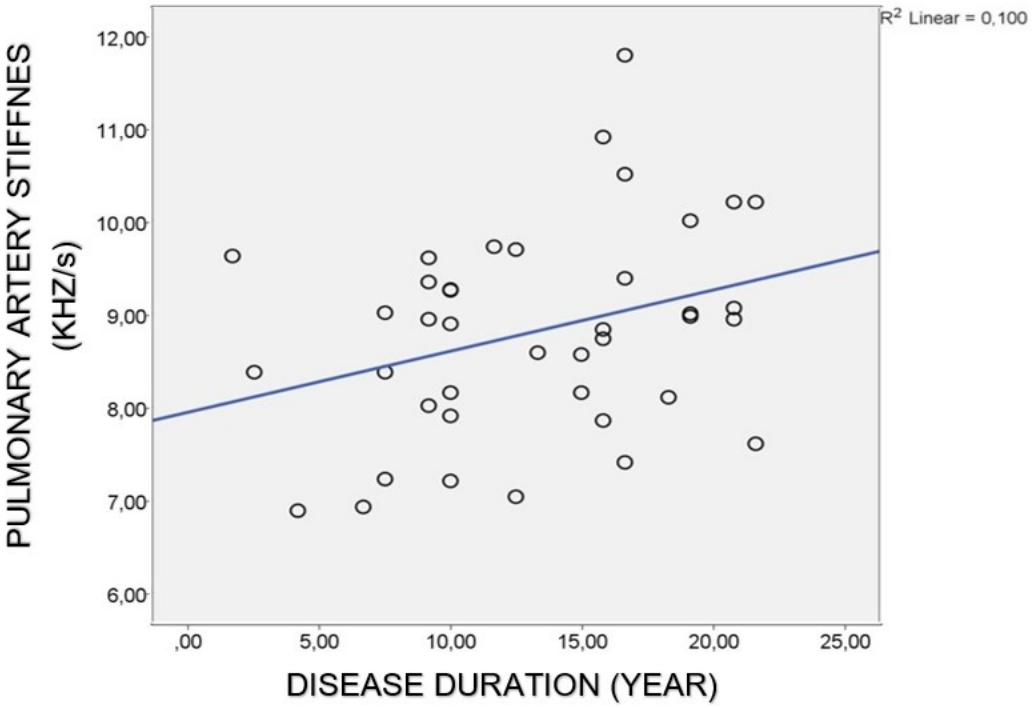


Figure 8. Relationship between disease duration and pulmonary artery stiffness (p = 0.047, r = 0.316)

Table 6. The r and p values of the parameters correlated with PAS in the patient group

Parameters correlated with PAS	**r value**	**p value**
sPAB (mmHg)	0.682	<0.001
Disease duration (years)	0.316	0.047

In addition, the relationship of MPI and TAPSE, two of the most frequently used values in the evaluation of global RV functions, with PAS was evaluated in the patient group. As shown in Table 5, an increase in PAS was associated with an increase in MPI and a decrease in TAPSE in the patient group; however, there was no statistical significance (p = 0.703 and p = 0.912, respectively) (Table 7).

Table 5. Comparison of right ventricular functions of the patient and control groups

	BD (n = 40)	**Control (n = 40)**	**p**
RV ejection time (ms)	304.70 ± 20.56	294.02 ± 42.17	0.156
RV isovolumetric contraction + relaxation time (ms)	92.75 ± 8.68	73.67 ± 9.44	< 0.001
RV MPI	0.30 ± 0.02	0.24 ± 0.03	< 0.001
TAPSE (mm)	23.85 ± 1.42	27.78 ± 1.12	< 0.001
sPAP (mmHg)	27.80 ± 3.13	20.25 ± 2.89	< 0.001
PAS (KHz/sec)	8.80 ± 1.11	7.09 ± 0.71	< 0.001

Table 7. The relationship between PAS and right ventricular function markers in the patient group

Parameters associated with PAS	**r value**	**p value**
RV MPI	0.063	0.703
TAPSE (mm)	-0.018	0.912

Discussion

In our study, the relationship between PAS and RV functions, which may be an indicator of subclinical cardiovascular involvement, was evaluated by transthoracic echocardiography in patients with asymptomatic BD without cardiovascular risk factors. In the literature, pericarditis, myocarditis, endocarditis with valvular insufficiency, intracardiac thrombus, endomyocardial fibrosis, coronary arteritis presenting with or without myocardial infarction, and coronary artery and sinus of valsalva aneurysms have been reported related to cardiac involvement in patients with BD. In a study of 807 patients, cardiac involvement was detected in 6%, pericarditis in 38%, endocarditis often accompanied by aortic valve insufficiency in 27%, intracardiac thrombus in 20%, myocardial infarction in 17%, endomyocardial fibrosis in 8%, and myocardial aneurysm in 2% of the patients [12].

Historically, our knowledge of RV function in healthy individuals and in those with diseases has been limited compared to that of LV function. Quantitative evaluations of RV in pathological events affecting the cardiovascular system are neglected because RV has less muscle mass, is limited in its function to pump blood only to the pulmonary system, and less frequently affected by diseases such as myocardial ischemia, cardiomyopathy, or valvulopathy. Therefore, less attention has been paid on detecting or measuring RV dysfunction. Similar to other diseases, this is also the case in the echocardiographic evaluation of RV in patients with BD. Thus, our study aimed to perform a separate and detailed echocardiographic evaluation of the right ventricle in patients with BD.

PAS is a novel echocardiographic parameter used for noninvasive assessment of the elastic properties of the pulmonary vascular bed [13]. Although it is known that aortic stiffness has an important role in predicting cardiovascular mortality and morbidity, it is believed that PAS may also indicate the status of the pulmonary vascular bed. In some studies, a correlation was found between PAS and pulmonary artery pressure and elasticity. However, most of the studies have been conducted using invasive methods. Invasive techniques complicate the use of this new parameter in clinical studies. In our study, PAS formulated based on the calculation of aortic stiffness was assessed via echocardiography. Although it has been previously reported that decreased pulmonary artery compliance may cause

deterioration in RV myocardial functions [14], our study is the first to evaluate the relationship between RV functions and PAS in patients with BD.

PAS can be calculated by dividing the maximal systolic shift frequency by the acceleration time obtained from pulmonary artery Doppler flow tracing. The validity of this noninvasive method in determining PAS was previously demonstrated by Görgülü et al. [15,16].

Duman et al.[17] investigated the relationship between PAS and RV functions in patients with cardiovascular asymptomatic systemic lupus erythematosus and showed increased RV MPI, which reflects global RV function, as well as increased PAS and sPAP in the group of patients with systemic lupus erythematosus. In addition, they suggested that PAS was significantly associated with decreased RV functions and independent of variables such as age and disease activity index.

In our study, the relationship between PAS and RV functions in patients with BD was evaluated using transthoracic echocardiography. It was observed that PAS was significantly increased in patients with BD compared to healthy controls. Although MPI was found to be significantly higher and TAPSE was lower in the patient group than in the control group, no significant correlation was found in the correlation analyses evaluating the relationship of these parameters with PAS. The lack of statistical significance between them may be due to the small number of patients included in our study. On the other hand, correlation analysis between sPAP and PAS and disease duration and PAS demonstrated that sPAP was strongly correlated with PAS ($r = 0.682$; $p < 0.001$), whereas disease duration was moderately correlated ($r = 0.316$; $p = 0.047$).

Studies support that PAS is the major determinant of ventricular loading and the compliance of the pulmonary artery is a significant factor in the transmission of RV load to the left heart [18]. It has been reported that the increase in stiffness in the central veins increases the energy required for each contraction of the right ventricle since it affects arterial mechanics (pulsatile driving pressure) and flow dynamics and, consequently, worsens the ventricular performance [11]. In light of this information and based on the results of this and other studies mentioned above, it was concluded that PAS increase may be a strong predictor of the development of RV dysfunction.

Limitations Of The Study

The most important limitation of our study is the small number of patients. The small sample size is mainly due to the exclusion of all patients with a history or diagnosis of diseases that may cause impaired RV function, making it difficult to enroll more patients. Another limitation of the study is the lack of use of right heart catheterization, which is the gold standard for evaluating RV functions, and the use of Doppler echocardiography, which is a noninvasive method, instead. However, as shown in previous studies, Doppler parameters used to evaluate cardiac functions show good correlation with invasive test parameters. Thus, considering the potential risks and cost of right heart catheterization as an invasive procedure, echocardiography, a non-invasive method, was preferred for use in patients with asymptomatic cardiovascular disease.

Conclusion And Recommendations

In conclusion, it was determined that asymptomatic BD caused a decrease in RV functions. The obtained data suggested that BD affected global RV functions by causing subclinical myocardial involvement on the background of endothelial dysfunction. Our study is valuable since it shows subclinical cardiac involvement in patients with asymptomatic BD through comparison with healthy individuals and supports the results of the literature.

Another important finding is that pulmonary hypertension is more common in patients with BD than in healthy individuals. Since there is no other underlying cause that can explain pulmonary hypertension, it has been proposed that patients with BD without remarkable symptoms may have subclinical pulmonary involvement. To better elucidate these findings, it would be more beneficial to evaluate these parameters using a larger sample size and with two different groups including patients with BD in the exacerbation and remission periods.

Considering the effects of dysfunction on the clinical course and outcomes of the disease, it has been suggested that the assessment of RV functions, sPAP, and PAS are of great importance in the evaluation of prognosis in patients with BD. Accordingly, it is thought that routine cardiology examination and further evaluation of the aorta, valvular pathologies, and left as well as RV functions by conventional and tissue Doppler echocardiography examinations will be considerably helpful in patients with BD even if there are no active complaints.

In line with the findings of our study, it was considered that increased PAS that is likely to be caused by subclinical vascular involvement in the pulmonary artery of patients with BD may lead to the development of subclinical RV dysfunction. Nevertheless, prospective-controlled studies with larger numbers of patients and long-term clinical follow-up are needed to reveal the relationship between PAS and RV function and the impact of this relationship on prognosis.

Conflict Of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1 .Dilsen, N., History and development of Behcet's disease. Rev Rhum Engl Ed, 1996. 63 (7-8): p. 512-9.

2. James, D.G. and A. Thomson, Recognition of the diverse cardiovascular manifestation in Behcet's disease. Am Heart J, 1982. 103 (3): p. 457-8.

3. Tunc, R., et al., Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis, 2004. 63 (12): p. 1693-4.

4. Koc, Y., et al., Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol, 1992. 19 (3): p. 402-10.

5. Sarica-Kucukoglu, R., et al., Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Int J Dermatol, 2006. 45 (8): p. 919-21.

6. Melikoglu M, U.S., Tascilar K et al Large vessel involvement in Behçet's syndrome: a retrospective survey. An Rheum Dis, 2008. (Suppl II):67.

7. Fukuda, Y., et al., Pathological studies on Behcet's disease. Ryumachi, 1980. 20 (4): p. 268-75.

8. Matsumoto, T., T. Uekusa, and Y. Fukuda, Vasculo-Behcet's disease: a pathologic study of eight cases. Hum Pathol, 1991. 22 (1): p. 45-51.

9. Nagel, E., M. Stuber, and O.M. Hess, Importance of the right ventricle in valvular heart disease. Eur Heart J, 1996. 17 (6): p. 829-36.

10. Vural MG, Ş.H., Evaluation of pulmonary artery stiffness by transthoracic echocardiography, and its role in the early diagnosis of pulmonary artery aneurysm in patients with Behçet's disease. Archives of the Turkish Society of Cardiology, 2011.

11. JK., L., The arterial circulation: physical principles and clinical applications.. Totowa, NJ: Humana Press, 2000.

12. Geri G, Wechsler B, Thi Huong D Le, Isnard R, Piette J-C, Amoura Z, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. Medicine. 2012 Jan;91 (1):25–34.

13 Pasiersky TJ, S.R., Binkley PF,Pearson AC., Echocardiografic evaluation of pulmonary artery distensibility. Chest, 1993. 1080 (3): p. 103.

14. Fourie PR, Coetzee AR, Bolliger CT. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. Cardiovasc Res 1992;26;839-44

15. Görgülü S, Eren M, Yildirim A, Ozer O, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Nurkalem Z, Bağirtan B, Tezel T. A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness. The Anatolian Journal of Cardiology. 2003 Jun;3 (2):92-7.

16.Gorgulu S, Eren M, Uslu N, Ozer O, Nurkalem Z. The determinants of right ventricular function in patients with atrial septal defect. Int J Cardiol. 2006 Jul 28;111 (1):127-30.

17. Dr.Dursun Duman,D.S.M.,Dr. Refik Demirtunç Dr. Bilgehan Karadağ. Increased pulmonary artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus. Archives of the Turkish Society of Cardiology, 2008. 36: p.82-89

18. Kass DA. Ventricular arterial stiffening; integratingthe pathophysiology. Hypertension 2005;46:185-93

Presentation ID / Sunum No= 22

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8036-547X

Ground Glass Nodules Associated With COVID-19 Infection

Dr. Berrin Erok[1]
[1]*University of Health Sciences Prof Dr Cemil Taşçıoğlu City Hospital*
**Corresponding author: Berrin Erok*

Abstract

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a viral infectious disease caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). It is well known that bilateral ground glass opacities (GGOs) with or without accompanying consolidations are the most common and the earliest of these CT findings. However, COVID-19 infection has also been recognized by various chest CT findings sometimes mimicking other disorders that are difficult to be differentiated and needed to be diagnosed by biopsy. Among these mimicker faces of COVID-19 infection, nodular- rounded opacities may give rise to suspicion for preinvasive or cancerous lung lesions, particularly when they are solitary in nature. We would like to share the presentations of COVID-19 infection with ground glass nodules (GGN) and importance of differential diagnosis.

Keywords: Ground Glass Nodule, COVID-19, Chest Ct

Introduction

Covid-19 (coronavirus disease 2019) is a viral infectious disease caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Although extrapulmonary manifestations like cardiac and cerebral involvements were also recognised with the progression of the pandemic, this new novel coronavirus was primarily presented as an outbreak of atypical pneumonia with various chest CT manifestattions. It is well known that bilateral ground glass opacities (GGOs) with or without accompanying consolidations are the most common and the earliest of these CT findings **(1-4)**. GGOs appear as an area of increased attenuation with preserved bronchovascular markings on chest CT. The underlying cause is either partial filling/collapse of airspaces or interstitial thickening. On the other hand, consolidations are manifested as increased attenuation areas with obscuration of underlying bronchovascular markings on chest CT. They are resulted from complete filling of the alveolar airspaces. In most of the patients with Covid-19 pneumonia, GGOs and consolidations are multifocal and patcy in shape. However, Covid-19 infection has also been recognized by various chest CT findings sometimes mimicking other disorders that are difficult to be differentiated and needed to be

diagnosed by biopsy **(5-7).** Among these mimicker faces of Covid-19 infection, nodular- rounded opacities may give rise to suspicion for preinvasive or cancerous lung lesions, particularly when they are solitary in nature. I would like to share such an unusual presentation of Covid-19 infection with a ground glass nodule (GGN) mimicking a precancerous lung lesion at first on chest CT by showing a similar lesion unrelated with Covid-19.

A 26 year old male presented to our hospital with complaints of malaise, anosmia and ageusia 3 days after onset. The rRT-PCR testing for Covid-19 was negative but chest CT showed a solitary GGN located at the periphery of the left lower lobe near the pleura associated with slightly dilated pulmonary vessel within the lesion. Well defined borders and relative roundness of the lesion was nonspecific for a viral infection. Considering an incidentally found precancerous lung lesion, follow-up CT scan after 3 months was scheduled. However, 2 days later he applied to another hospital due to increased complaints and repeated chest CT scan revealed morphological changes with increase in the size of the previously demonstrated GGN showing evolution with addition of irregular consolidations **(figure 1).** Considering the clinical findings and the evolution of the GGN into an irregular consolidation in a very short time interval, he was retested and the second rRT-PCR testing for Covid-19 was positive.

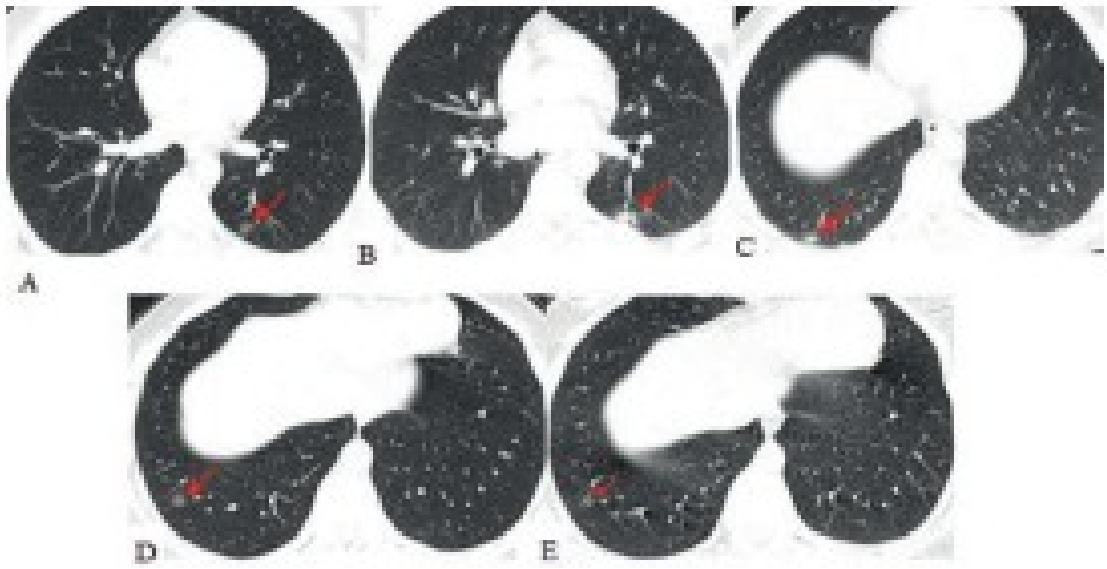


Figure 1: a-e. Axial (a, b, c) chest CT images of a 26 year old male with negative rRT-PCR testing for COVID-19, demonstrate a solitary ground glass nodule in the posterior left lower lobe (a, arrow). Two days later, the re-examination CT scan performed due to ongoing complaints, revealed an increase in the size and opacity of the lesion (b, arrow) with development of new peripheral focal infiltrative areas at the posterior basal segment of the right lower lobe (c, arrow) which led us to retest the patient whose second rRT-PCR testing for COVID-19 was positive.

Axial (d, e) chest CT images of another patient for comparison; 27 year old female show also a solitary ground glass nodule (d, arrow) which is very similar to that shown in the fig. 5a. She did not show any clinical progression and follow up imaging was recommended with consideration of an incidentally found atypical adenomatous hyperplasia or an adenocarcinoma in situ. 3 months later, the re-examination chest CT showed no change in the lesion (e, arrow).

Nodular-rounded opacities, either with solid appearance or ground glass in density give rise to suspicion for neoplastic pulmonary lesions, particularly when they are solitary in nature or they show nonspecific features differing from the other accompanying pneumonic infiltrations on chest CT scans performed for the evaluation of Covid-19 infection. The imaging characteristics of precancerous lung lesions namely atypical adenomatous hyperplasia (AAH) or AIS were demonstrated in the International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma by the International Association for the Study of Lung Cancer, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society in February, 2011 **(8).** These lesions were reported as small GGNs with diameter of usually ≤5 mm for AAH and ≤3.0 cm for AIS. While AAH, which appears as a pure GGN (pGGN) was reported as the earliest preinvasive lesion of lung adenocarcinoma, it was stated that AIS also often presents as pGGN but sometimes it may also occur as a solid nodule with a slightly higher density **(8).** Simalarly**,** in a study both AAH and AIS appeared as pGGNs with AIS having slightly higher mean CT density (15 HU).However, the best diagnostic cut-off value of diameter for differentiation between AAH and AIS was found as 6.99 mm in this study **(9).** The incidence of irregular shaped solid nodules in patients with Covid-19 infection has been reported as 3–12% **(1,2,10).** More rarely than this, ground glass nodules (GGNs) on chest CT scans of patients with suspicion for Covid-19 were also reported in the literature. A 59-year-old man with serologically confirmed Covid-19 infection was reported with multiple patcy GGNs on chest CT. Another GGO with relatively well defined borders and rounded shape was demonstrated in this patient, which remained on follow up chest CT and diagnosed as adenocarcinoma in situ (AIS) histopathologically **(7).** Relative roundness and well defined borders was notified by the authors as differing features of this GGN from other patcy GGOs in this patient. In our patient the GGN showed both of these nonspecific features and it was also solitary in nature making the lesion much more suspicious for a precancerous pulmonary lesion. Our case shows that Covid-19 infection may also present with a solitary GGN at first presentation. This case also shows the possible false negativity of rRT-PCR test in early phases of the infection.

References

1. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B (2020) Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol 30(8):4381–4389.

2. Pan Y, Guan H, Zhou S et al (2020) Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. Eur Radiol 30(6):3306–3309

3. Erok B., Atca A.O. CHEST CT IMAGING FEATURES OF EARLY PHASE COVID-19 PNEUMONIA. Acta Medica Mediterranea, 2021, 37: 501.

4. Erok B.,Atca A.O., Kıbıcı K. CHEST CT IMAGING FEATURES OF PROGRESSIVE PHASE COVID-19 PNEUMONIA AND EVOLUTION OF FINDINGS. Acta Medica Mediterranea, 2021, 37: 487

5. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpinar MG, Ariyurek OM (2020) COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. Insights Imaging 11(1):1–15.

6. Arslan, S., Ünal, E. One of the many faces of COVID-19 infection: an irregularly shaped pulmonary nodule. Insights Imaging 12, 48 (2021).

7. Yamanaka S, Ota S, Yoshida Y, Shinkai M. COVID-19 pneumonia and an indelible ground-glass nodule. Respirol Case Rep. 2021 Apr 8;9(5):e00751.

8. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-85.

9. Pan X, Yang X, Li J, Dong X, He J, Guan Y. Is a 5-mm diameter an appropriate cut-off value for the diagnosis of atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma in situ on chest computed tomography and pathological examination? J Thorac Dis 2018;10(Suppl 7):S790-S796.

10. Ai T, Yang Z, Hou H et al (2020) Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology 296(2):E32–E40

Presentation ID / Sunum No= 27

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0642-6793

Pediatrik Kardiyak Mr Görüntüleme

Derya Bako [1], Tayfun Uçar [2], Ercan Tutar [2], Suat Fitoz [3]

[1] *Department of Pediatric Radiology, Van Training and Research Hospital, Van, Turkey*
[2] *Department of Pediatric Cardiology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey*
[3] *Department of Pediatric Cardiology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey*

Özet

Amaç: Çalışmamızın temel amaçları çocuklarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümü ve anomali tespitinde M-Mode ekokardiyografi ve MR'ın karşılaştırılması; tam düzeltme operasyonu geçirmiş Fallot Tetralojisi alt grubumuzda postoperatif komplikasyonlar, biventriküler hacimler ve pulmoner kapak dinamiklerinin değerlendirilmesidir. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kardiyak MR incelemesi yapılan 25 olgu (10 kız, 15 erkek) dahil edildi. MR incelemede tüm olguların biventriküler hacimleri, ventrikül fonksiyonları ve Fallot Tetralojisi olgularında pulmoner kapak dinamikleri ile postoperatif komplikasyon varlığı değerlendirildi. MR ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları, M mode sonuçları ile karşılaştırıldı. Bulgular: Ekokardiyografi ve MR ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları arasında orta düzeyde (ICC 0.54) korelasyon bulundu. Fallot Tetralojisi alt grubumuzda RVEDVI, RVESVI, RVSVI, LVEF değerleri kontrol grubundan yüksek bulunurken, LVESVI değeri kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Sonuç: Kardiyak MR pediatrik olgularda kompleks konjenital kalp hastalıklarının tanı ve takibinde, postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesi ve kapak patolojilerinin ölçümünde ekokardiyografiye üstün bir modalitedir. Sol ventrikül ejeksiyon faksiyonu ölçümünde MR ve ekokardiyografi arasında mevcut farklılıklar nedeniyle ekokardiyografi kardiyak MR'ın alternatifi olarak kullanılmamalıdır. Fallot tetralojisi olgularında erken disfonksiyonu saptamak üzere alışılanın aksine sadece sağ ya da sol ventrikül değerlendirmesi değil; biventriküler değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fallot Tetralojisi, Kardiyak Mr, Pediatrik

Paediatric Cardiac MRI

Abstract

Introduction: The main aim of this study was to compare M-Mode Echocardiography, and MRI, in paediatric patients in therms of left ventricular ejection fraction measurement. Also, we focused on our repaired Tetralogy of Fallot (TOF) patients group; evaluated biventricular volumes, pulmonary valve dynamics and presence of postoperative complications. Materials and Methods: 25 children and adolescents (10 girls and 15 boys) were evaluated. Biventricular volumes and ventricular functions in all patients; pulmonary valve dynamics, and the presence of postoperative complications on repaired Tetralogy of Fallot group were evaluated with MRI. Left ventricle ejection fraction measurements of MRI and M-mode echocardiography compared. Results: A moderate correlation found between the cardiac MRI and echocardiographic measurements [ICC 0.547, p=0.003 (<0.05)]. Right ventricle end-diastolic volume index (RVEDVI), right ventricle end-systolic volume index (RVESVI), right ventricle stroke volume index (RVSVI), and were higher in the Tetralogy of Fallot group; while left ventricle end-systolic volume index (LVESVI) was higher in the control group. Conclusion: Cardiac MRI is superior to echocardiography in evaluation and follow-up of complex congenital heart diseases, quantifying valve flows, and assessing complications in pediatric patients. Our results suggest that MRI and echocardiography cannot be used interchangeably in the evaluation of the left ventricular ejection fraction measurements. The other important point is the fact that the Tetralogy of Fallot is a biventricular disorder, and an increase in left ventricle ejection fraction in repaired Tetralogy of Fallot patients, could serve as an important and very early predictor of the compensated phase of biventricular dysfunction when other findings are very subtle.

Keywords: Tetralogy of Fallot, cardiac MRI, paediatric

Introduction

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is a gold standard for the evaluation of ventricular volumes (1). It has been increasingly used in paediatric patients as a problem-solving method. Excellent assessment of cardiac function and morphology and fast quantification of vascular and valve flows are the main advantages associated with MRI. Moreover, MRI provides the best way of evaluating the right ventricle (RV), especially in postoperative patients and patients with congenital heart disease in whom echocardiography does not offer a sufficient window (2).

Despite all the advantages and progresses in cardiac MRI, it has never been used as initial modality. Echocardiography is easily accessible, portable and cheap and, consequently, is still the standard first line imaging modality for suspected heart disease. Recently developed 2D and 3D echocardiography has solved some of the problems associated with M Mode Echocardiography, so most of the studies to date have focused on 2D and 3D echocardiography and MRI correlation, where the results were more satisfying as compared to M mode. However, in clinical practice, M-Mode echocardiography is still largely the preferred method, mainly because it is less time-consuming and more familiar. In addition, most practitioners still base treatment strategies on M-Mode echocardiography results.

Therefore, one of our main purposes was to compare head-to-head the most frequently used modality, M-Mode Echocardiography, and the gold standard imaging tool, MRI, and to estimate if they are really interchangeable as many believe and use in clinical practice.

In addition, we also aimed to focus on repaired Tetralogy of Fallot (TOF) patients. Thanks to progress in surgery, late survival after repair of TOF is excellent and approximately 85% successful over a period of 35 years (3). The most common indication for re-intervention in these patients is chronic and severe pulmonary regurgitation. Delay in treatment patients with pulmonary regurgitation results in progressive right ventricle volume overload, dilatation, dysfunction and, finally, heart

insufficiency. Therefore, most of the published studies have focused on evaluation of the right ventricle function and early recognition of dysfunction development. Generally, there is a long period of a compensated state, during which RV function is preserved. In some patients, after a variable and unpredictable time, all compensatory mechanisms fail, leading to progressive RV dysfunction. Thus, probably the most critical role of CMR in patients with repaired TOF is determining when to replace or insert a pulmonary valve (4) to prevent early ventricular dysfunction.

The important point that should be taken into account is that dilatation and dysfunction of one ventricle impacts seriously on the functions of the other ventricle. This phenomenon is called the Bernheim effect (5). Ventricles sharing myofibrils, septum, pericardium and coronary flow are interdependent. Therefore, the onset of ventricular dysfunction in one ventricle should affect the other ventricle. Thus, we believe that establishing left ventricle function is as important as the evaluation of the right ventricle and subtle changes in left ventricular functions and volumes should also be considered in right ventricle dysfunction assessment. There are very few studies evaluating biventricular function and the effects of ventricles on each other in the paediatric population. Despite the small number of patients, our results may offer another important parameter for the assessment of very early right ventricle dysfunction in the compensatory phase, i.e., an increase in left ventricular ejection fraction (LVEF).

Materials and Methods

A total of 25 children and adolescents (10 girls and 15 boys; mean age 13 years; median age 11.9 years; age range 4-20 years), referred to Ankara University Faculty of Medicine for cardiac MRI were evaluated. Written informed consent was obtained from the children's parents or legal guardians. Body weight and height were measured and body surface area (BSA) was calculated.

MRI Technique

All examinations were performed on a 1.5-T whole-body MR scanner (Optima MR 450 W, GE). For signal acquisition, a phased-array cardiac coil was used. MR-compatible electrocardiographic leads were placed on the anterior chest wall and attached to the MR imaging unit for electrocardiographic gating. R wave was used as a trigger, except for one patient in whom a peripheral pulse was used because of arrhythmias. Scans were performed generally using "stop ventilation -breath holding" techniques, with few cases (4) undergoing general anaesthesia. All studies were obtained and analyzed by a single experienced operator.

Velocity mapping was performed with the use of a velocity-encoded phase contrast sequence. A section thickness of 8 mm was used. Pulmonary and aorta flow measurements were performed perpendicular to the orientation of the blood vessels, 1 cm below the valve plane. The sequence was encoded for the through plane and retrospective gating was used. Twenty-time frames, that were distributed over the cardiac cycle, were constructed. For aorta, 150 cm/s, and for pulmonary artery, 120 cm/s, limits were encoded. In the presence of aliasing artifact, limits were increased for 20 cm/s and repeated until the artifact free images were acquired. The mean examination time was 65 minutes.

MRI Analysis

The MR studies were analyzed on a workstation (General Electric Medical Systems) by a single experienced operator. The ventricular volumetric dataset was quantitatively analysed using the AW 5.1 version of the MR Analytical Software System (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands). Volumetric datasets were obtained in short axis plane, perpendicular to interventricular septum. End-diastole and end-systole were visually defined. If interventricular dyssynchrony (conduction delay) was present, end diastole and end systole were defined separately for each ventricle. Endocardial and epicardial borders were traced semi-automatically and manually corrected for each phase. Papillary muscles were excluded from ventricular volumes. In the basal slices, when the cavity was partially surrounded by ventricular myocardium, only the part closed to atrial tissue was included in the ventricular volume. Stroke volume was calculated as the difference between the

diastolic and systolic volumes. Ejection fraction, expressed as a percentage, was calculated as the ratio of stroke volume to end-diastolic volume. The volumes were indexed by dividing them by BSA.

Flow data were analyzed by the same software. Aorta and pulmonary artery wall contours were traced and corrected on magnitude images and projected on the corresponding phase images. Flow data were calculated and displayed as a flow curve. Forward pulmonary flow volume (FPF), pulmonary regurgitation (PR) and net pulmonary flow (NPF) volume were calculated. Net pulmonary flow volume was defined as the forward pulmonary flow volume minus PR. Forward and net pulmonary flow volumes were expressed as indexes, corrected for heart rate and body surface area. PR was also corrected for body surface area.

Echocardiography

The clinical reports of patients who had undergone echocardiography within 2 months of cardiac MRI were examined. End-systolic, end-diastolic volumes, stoke volume and EF were recorded by M mode echocardiography. Additionally, ventricular wall movements, anatomic defects, valvular functions and degrees were evaluated.

Statistical Analysis

Statistical Analysis was performed by SPSS 15.0. The agreement between echocardiographic and MRI measurements was evaluated by the ICC coefficient. Bland-Altman limits of agreement were calculated to provide a consistent measure of the difference in ejection fraction between techniques. For comparison of the groups, the Mann-Whitney U test was used. The relationships between measurements were evaluated by the Spearman rho coefficient. $p < 0.05$ was regarded as statistically significant.

Results

25 children aged 4-20 years (mean age 13) were evaluated; 15 were boys and 10 girls. BSA was between 0.6 and 2 m^2. 4 patients underwent general anaesthesia, and the mean examination time was 65 minutes.

The information that was obtained with MRI and not obtained with echocardiography were as follows: right sided arcus aorta (n=2), supravalvular pulmonary stenosis and right ventricle dyskinesia (n=1), partial pulmonary venous return anomaly (PPVRA, n=1), ectasia of ascendant aorta (n=1), abnormal focal contraction of left ventricle walls (n=1), aneurysmatic dilatation of main pulmonary artery and branches (n=1), mitral insufficiency (n=2), fibrofatty ARVD (n=2).

The left and right ventricular volumes and function of 25 patients were evaluated by MRI, while echocardiographic measurements of functions were performed on 22 patients only; 3 patients were excluded because of an inappropriate imaging window. The correlation between cardiac MRI and echocardiographic measurements was evaluated by ICC and results were given in Table 1. The interclass correlation coefficient, Cronbach's alpha, was found to be 0.809, and the ICC was 0.547. The 95% lower limit was 0.18 and the upper limit 0.782. A moderate correlation was found between the two modalities [p=0.003 (<0.05)].

Table 1. Comparison of Left ventricle ejection fraction (%) measurements by M-Mode Echocardiography and MRI

Intraclass Correlation, r	0.547
Sig.	0.003
Cronobach's Alpha	0.809
Bland-Altman Limits of agreement	From -15 to 7.55
Bland-Altman Range	22

7 patients, who underwent surgical correction for TOF in infancy, were evaluated. The main postoperative complications were pulmonary insufficiency and right ventricle dilatation. No residual ventricular septal defects (VSD), tricuspid regurgitations (TR) or aneurismal dilatations of right ventricle outflow tract were recorded.

All TOF patients had mild or severe pulmonary insufficiency (n=7). Evaluation of pulmonary regurgitation volumes was performed by two methods: tomographic calculation (from short axis images) and VEC-PC flow measurements. The results of the two methods were compared (Table 2). Pulmonary regurgitation was measured by the tomographic method (PRt), and the (PRt)=RVSVI-LVSVI calculation was used. Forward pulmonary flow (FPF), regurgitant pulmonary flow (RPF) and net pulmonary flow (NPF) were measured by the VEC-PC method. Flow volumes were expressed as indexes corrected for heart rate and body surface area. The correlation was evaluated using the Spearman correlation. Pulmonary regurgitation volume indexes were closely correlated in the two methods (r=0.81, p=0.026).

Table 2. Comparison of pulmonary regurgitation measurements by tomographic calculation and velocity encoded-phase contrast methods

	PRtI	
RPFI	Correlation Coefficient	0,81
	Sig. (2-tailed)	***0,026***
	N	7

RPFI, Regurgitant pulmonary flow index (measured by velocity encoded-phase contrast method); *PRtI*, pulmonary regurgitation index calculated by tomographic method. Pulmonary flow volumes were expressed as indexes corrected for heart rate and body surface area.

The ventricular functions and volumes of repaired TOF patients (n=7) and healthy subjects (n=4) were compared by the Mann-Whitney U Test. The results were given in Table 3. There was no statistical difference between BSA and years of age in the two groups [TOF p=0.927(p>0.05) and healthy p=0.16 (p>0.05)]. Ventricular volumes were expressed as indexes corrected for body surface area.

Table 3. Comparison of ventricular volumes of Tetralogy of Fallot patients and control subjects

	LV EF (%)	RVEDVI (ml/m2)	RVESVI (ml/m2)	RVEF (%)	RVSVI (ml/m2)	LVEDVI (ml/m2)	LVESVI (ml/m2)	LVSVI (ml/m2)
TOF patients (mean)	67.7	149.1	78.2	47.7	70.42	69.2	19	47.14
Control subjects (mean)	58	86.2	45.7	47	40.25	70.75	29.25	41.5
Sig.	***.024***	***.006***	***.024***	.927	***.006***	.648	***.042***	.527

TOF, Tetralogy of Fallot*; LVEF*, left ventricle ejection fraction; *RVEDVI*, right ventricle end diastolic volume index, *RVESVI*, right ventricle end systolic volume index; *RVEF*, right ventricle ejection fraction; *RVSVI*, right ventricle stroke volume index; *LVEDVI*, left ventricle end diastolic volume index; *LVESVI*, left ventricle end systolic volume index; *LVSVI,* left ventricle stroke volume index. Flow volumes were expressed as indexes corrected for heart rate and body surface area.

Left ventricle ejection fraction (LVEF), left ventricle end systolic volume index (LVESVI), right ventricle end diastolic volume index (RVEDVI), right ventricle end systolic volume index (RVESVI), right ventricle stroke volume index (RVSVI), were statistically different in the two groups ($p<0.05$). RVEDVI, RVESVI, RVSVI, LVEF were significantly increased in patients as compared to healthy subjects ($p<0.05$). LVESVI was higher in the healthy group ($p<0.05$).

Right ventricle ejection fraction (RVEF), left ventricle stroke volume index (LVSVI) and left ventricle end diastolic volume index (LVEDVI) were not statistically different in the two groups.

Discussion

Magnetic resonance imaging is the gold standard for the evaluation of ventricular volumes and cardiac function (1) (Fig.1) . It serves as a problem-solving method for quantifying valve flows, evaluating cardiac function and is also the best imaging method in postoperative patients and patients with congenital heart disease, whom echocardiography does not offer a sufficient imaging window (2).

Despite all these advantages and progress in cardiac MRI, echocardiography remains the standard first-line imaging modality for suspected heart disease. In addition, despite its many disadvantages, M-Mode (MM) echocardiography is still largely the preferred and most frequently used method in clinical practice, mainly because it is less time-consuming and easily performed.

We demonstrated that M-mode echocardiography only moderately correlates with MRI in the evaluation of left ventricular ejection fraction measurements in children (ICC 0.60). We could not find a similar study performed in a pediatric population, and there have also been very few studies performed in adults (6,7). Bellenger et al. reported similar results in adult patients with heart failure, where left ventricle EF and MM echocardiography results were compared (ICC 0.60) (6). Another study which compared left ventricle EF and volumes using MM echo, 2D Echo, radionuclide ventriculography and MRI in patients with chronic stable heart failure, also carried on by Bellenger et al., suggested that the correlation (ICC) between MM Echo and MRI is just 0.21(7).

The correlation coefficient was calculated to assess the strength of the relationship, but because the correlation does not necessarily represent agreement, the percentage variability (equal to the absolute value of the difference between two measurements over the mean of the two measurements) of Bland-Altman limits were also calculated, as in previous studies (6,7).

Our Bland-Altman limits of agreement were -15 and 7.55 %, and the range was 22. Bellenger et al. reported that the Bland-Altman limit range was 66 (6) and 43.9 (7) in their studies. This means that, according to our study, left ventricular EF measured as 50% with MRI could be estimated as 35% or some other value up to 57.5% by echocardiography. While an EF of 57.5% is an acceptable normal value, an EF of 35% is not normal and needs treatment (despite being better than in other studies). Therefore, this leads to the very important question of whether or not echocardiography values are true or even close to real? These findings strongly suggest that, in patients with heart disease, echocardiography may not serve as a guide for prognosis and treatment strategies. Although our limits of agreement were narrower and the ICC was higher than in cited studies, it is still far from being acceptable.

We think that the main reason affecting the difference in limits of agreements between ours and the cited studies is the difference in study group construction. We carried out our study in a pediatric group where the left ventricle shape was relative spared (not deformed) and contraction was not strongly affected. However, Bellenger et al.'s study groups consisted of adult patients with chronic heart failure; thus, ventricle shape was deformed, and contraction mostly affected. As we know, as the left ventricle (LV) volume increases, the LV becomes more spherical and the relationship between length and diameter is altered. This means that the confidence interval for prediction of LV volume from the diameter by MM echocardiography increases (8). In addition, we know that echocardiography relies on the assumption that the area where the echo measurements are taken is representative of the entire LV, but in the presence of asynergy and/or any left ventricular segmental dysfunction these assumptions no longer exist (9).

In the presence of any heart disease, changes in ventricular volumes or a lowering of EF are both correlated with increasing mortality. In addition, in the context of deterioration in performance and prognosis caused by negative remodeling and decline in EF, treatment protocols and strategies change; the need for valve replacements or even transplantation are considered. Therefore, as mentioned in previous studies (6,7) and above, M-Mode echocardiography may be suitable for measurements of normal ventricles but it is less reliable in remodelled hearts and is not interchangeable with gold standard MRI.

On the other hand, some studies contend that Simpson's 2D echocardiography method is superior to MM and a few of these suggest that correlation with MRI is higher with this method (10-12). But the range limits are still too large, and the correlation between 2D echo and MRI seems to be moderate at best. In addition, this method is not sufficient for patients in whom endocardial borders are not finely visualised, and it is also more time consuming.

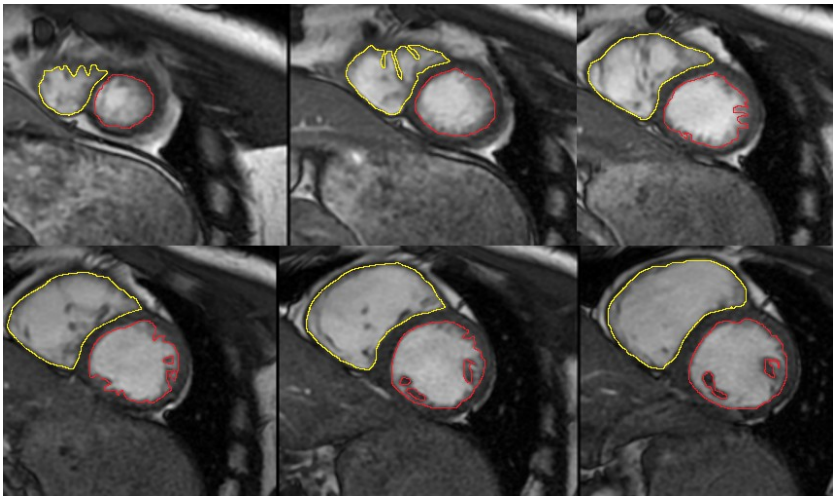


Figure 1. Continuous short axis SSFP images used for volumetric analysis of right and left ventricle. Endocardial contours of right ventricle are traced with yellow, endocardial contours of left ventricle and papillary muscles are traced with red colour.

The second goal of our study focused on repaired TOF patients in particular. TOF is the most common type of cyanotic congenital heart disease and has an incidence of 0.34 per 1000 live births (13). Thanks to progress in surgery, nowadays late survival after repair of TOF is excellent (ranging from 68% to 90.5% over a 30-year period). Despite the success of surgical correction, residual problems such as PR, TR, outflow tract obstruction or dilatation or residual shunts usually occur and require re-intervention. The most common need for re-intervention is chronic and severe pulmonary regurgitation, which is a major factor increasing mortality and morbidity (4, 14-16) (Figure 2). PR is very common at medium- to long-term follow-up. Five to ten years after repair, 40% to 85% of patients have moderate to severe PR (17-21). When these are not treated on time, pulmonary regurgitation leads to progressive right ventricle volume overload, dilatation, dysfunction and finally heart insufficiency. Therefore, most of the published studies have focused on the evaluation of pulmonary regurgitation, right ventricle functions and early recognition of ventricular dysfunction development.

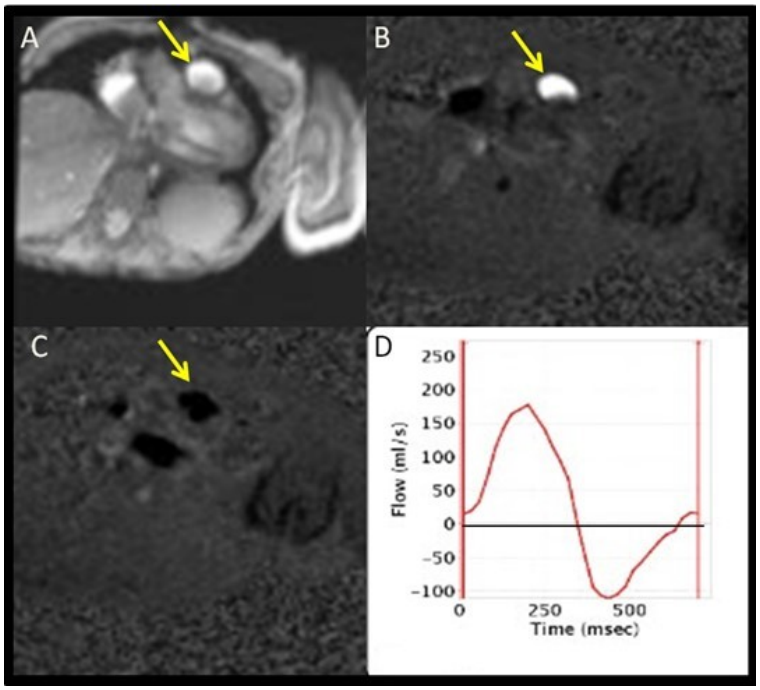


Figure 2. Pulmonary regurgitation measured by through-plane velocity mapping in a 10 years old patient with complete repair of Tetralogy of Fallot. (A) PC magnitude image of pulmonary artery (arrow). PC systolic (B) and diastolic phase (C) images of pulmonary artery; forward flow encoded with white (B), reversed flow encoded with black (C). Pulmonary flow curve map (D) in main pulmonary artery shows severe pulmonary regurgitation.

Generally, there is a long period of a compensated state during which RV function is preserved. After a variable and unpredictable time, in some patients, all compensatory mechanisms fail, leading to progressive RV dysfunction (22-23). Despite this, debates still persist on the optimal timing and operation methods of pulmonary valve replacement (PVR); it is clearly documented that pulmonary valve replacement impairs ventricular function, decreases EDV and ESV's and impairs tricuspid regurgitation, even without surgical intervention. So, probably the most critical role of CMR in patients with repaired TOF is determining when to replace or insert a pulmonary valve to prevent irreversible ventricular insufficiency.

The important point that should be taken into account when evaluating TOF patients and also other heart diseases is that dilatation and dysfunction of one ventricle impacts seriously on the functions of the other ventricle. The impact of left ventricular dysfunction on right ventricle functions is called the Barnheim effect, and this was discovered in the last century [4]. Reverse Barnheim effect is the term used for right ventricle dysfunction affecting left ventricles, and this is also common entity (24). Ventricles sharing myofibrils, septum, pericardium and the same coronary flow are interdependent. The onset of ventricular dysfunction in one ventricle should affect the other. Thus, we think that establishing the left ventricle function is as important as the evaluation of the right ventricle in repaired TOF patients. Subtle changes in left ventricular functions and volumes should also be considered in right ventricle dysfunction assessment. During the compensated phase, in which changes in right ventricle function are very tiny and function is mostly maintained, changes in left ventricle function could serve as warning parameters. There are very few studies evaluating biventricular function and the effects of ventricles on each other in the paediatric population. Despite the small number of patients, our results may offer another important parameter for assessment of initial right ventricle dysfunction in the compensatory phase, i.e. an increase in LVEF.

Two methods are largely used for the evaluation of pulmonary valve dynamics. In the absence of shunts or regurgitations through the other valves, pulmonary regurgitation should equal stroke volume

differences of ventricles measured on short axis slices, and this is called the tomographic method (PRt). The second method is VEC-PC imaging. The VEC-PC pulse sequence produces two sets of images: magnitude images that provide anatomic information and phase images in which velocity information is encoded (25).

We used both of methods for pulmonary regurgitation quantification and for internal validation of our study. In our study group, pulmonary regurgitation was either of moderate or severe degree. Our results suggest that pulmonary regurgitation measurements by the VEC-PC method closely corresponded (r=0.81) with the results of the tomographic method. Moreover, the findings of the current study confirm those of Rebergen et al (26), who also declared close correlation between the two methods (r=0.93) in 18 postoperative TOF patients.

We compared ventricular measurements with healthy subjects when studying biventricular volumes of repaired TOF patients. We found that LVEF, RVEDVI, RVESVI, RVSVI and LVESVI were statistically different in the two groups ($p<0.05$). RVEDVI, RVESVI and RVSVI were significantly higher in patients compared to healthy subjects. Our finding suggests that despite very good results and progresses in surgery, in the presence of chronic pulmonary insufficiency, volume overload still persists. In our patients, RVEF was still within normal limits and no statistically significant differences were found between the two groups. These findings were compatible with previous studies carried out on adults (27-31) and paediatric (28) patients. Despite an increase in ventricular volumes, the perseverance of normal RVEF is probably to the compensatory phase of right ventricle insufficiency.

From previous studies, we are familiar with the concept that the left ventricle responds to volume overload by remodelling, and this remodelling firstly depends on concentric hypertrophy. Adapting this knowledge to right ventricle volume overload, concentric hypertrophy, which was noted in all our patients, might explain the increase in right ventricle stroke volume and normal RVEF. The other important finding is that while RVEF was not statistically different between the two groups, LVEF was higher and LVESVI was lower in the patient group. We think that the lower LVESVI could be explained by the so-called reverse Barnheim effect, which claims that dilatation and hypertrophy of the right ventricle shifts the interventricular septum leftward, causing a decreased left ventricular cavity size and SV (24). This finding was also noted in previous studies (28,32,33). The increase in LVEF could be explained by hypercontractility. In addition, Niezen et al. reported that they noticed that apical myocardial thickness was increased by 20% in repaired TOF patients, while basal and mid ventricular myocardial thickness stayed the same (31). Moreover, Nakasato et al. reported hypercontractility the in apical segment of the left ventricle in postoperative TOF patients (34). Taking into account previous studies and our results, we think that the increase in LVEF is due to a latent compensatory phase of left ventricle dysfunction and remodelling conditions and could serve as a predictor for the compensated phase of biventricular dysfunction.

The main limitation of our study is small number of patients.

Conclusion

In patients with heart disease, echocardiography does not serve as a guide for prognosis and treatment strategies. Our results (which are even more acceptable than previous studies), suggest that left ventricular EF measured as 50% with MRI could be estimated as 35%, or some other value up to 57.5%, by echocardiography. While an EF of 57.5% is an acceptable normal value, and EF of 35% is not normal and needs treatment. This supports a very important conclusion that MRI and echocardiography cannot be used interchangeably.

The other important suggestion is that TOF is a biventricular disorder, and in determining the optimal timing for pulmonary valve replacement it is not only right ventricle functions, but also left ventricle functions, that should be precisely evaluated. Besides the decrease in LVEF, which is an important indicator for the need for pulmonary valve replacement and usually indicates advanced

phases of disease, an increase in LVEF could also be an important and very early predictor of the compensated phase of biventricular dysfunction when other findings are very subtle.

References

1. Salerno M, Sharif B, Arheden H, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance: Techniques and Applications. Circ Cardiovasc Imaging 2017;10(6):e003951.

2. Geva T. Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease?: MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7(1):190–197.

3. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). J Am Coll Cardiol 2008; 52(23): e143– e263.

4. Geva T: Indications and timing of pulmonary valve replacement after tetralogy of fallot repair. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2006; 11-22.

5. Adams C. Bernheim effect (produced by an interventricular septal aneurysm following septal infarction). Diseases of the chest 1967; 50. 641-2.

6. Bellenger NG, Francis JM, Davies CL, Coats AJ, Pennell DJ. Establishment and performance of a magnetic resonance cardiac function clinic. Cardiovasc Magn Reson 2000; 2(1): 15–22.

7. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by Echocardiographic Correlation in Patients With echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable?. Eur Heart J 2000 Aug; 21(16): 1387–1396. doi: 10.1053/euhj.2000.2011

8. Boudoulas H, Ruff PD, Fulkerson PK, Lewis RP. Relationship of angiographic and echographic dimensions in chronic left ventricular dilatation. Am Heart J 1983;106(2):356–362.

9. Morrison CA, Bodenheimer MM, Feldman MS, Banka VS, Helfant RH. Ventriculographic-Echocardiographic Correlation in Patients With Asynergy. JAMA. 1978;239(18):1855–1859.

10. Møgelvang J, Stokholm KH, Saunamäki K et al. Assesment of left ventricular volumes by magnetic resonance in comparison with radionuclide angiography, contrast angiography and echocardiography. Eur Heart J 1992 Dec;13(12):1677-83.

11. Lee M, Byeon K, Young KE et al. Comparison of Left Ventricular Function and Mass Assessment on Everyday Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging Circulation 2010; 122: A19684.

12. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 2004; Aug 18; 44(4): 878-86.

13. Van der Ven JPG, Van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. 2019;8: F1000 Faculty Rev-1530. Published 2019 Aug 29. doi:10.12688/f1000research.17174.1

14. Kuehne T, Saeed M, Reddy G et al. Sequential magnetic resonance monitoring of pulmonary flow with endovascular stents placed across the pulmonary valve in growing Swine. Circulation 2001; 104: 2363-8.

15. Kuehne T, Saeed M, Gleason K et al. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. Circulation 2003; 108: 2007-13.

16. Siwek LG, Applebaum RE, Jones M, Clark RE. Acute control of pulmonary regurgitation with a balloon "valve". An experimental investigation. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 404-9.

17. Kim H, Sung SC, Kim SHet al. Early and late outcomes of total repair of tetralogy of Fallot: risk factors for late right ventricular dilatation. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; Dec; 17(6):956-62.

18.Mouws EMJP, de Groot NMS, van de Woestijne PC et al. Tetralogy of Fallot in the Current Era. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019; Autumn; 31(3):496-504.

19. Hoashi T, Kagisaki K, Meng Y et al: Long-term outcomes after definitive repair for tetralogy of Fallot with preservation of the pulmonary valve annulus. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(3):802–8.

20. Sfyridis PG, Kirvassilis GV, Papagiannis JK et al. Preservation of right ventricular structure and function following transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43(2):336–42.

21. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S et al: Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of Fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5(5):637–43.

22. Redington AN. Physiopathology of right ventricular failure. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2006;9(1):3–10. 10.1053/j.pcsu.2006.02.005

23. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. Eur Heart J 2005;26(5):433–9. 10.

24. Alpert Joseph S. The effect of Right Ventricular Dysfunction on Left Ventricular Form and Function, CHEST, Volume 119, Issue 6, 1632 – 1633.

25. Fratz, S, Chung T, Greil GF et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. J Cardiovasc Magn Reson 2013; 15, 51.

26. Rebergen SA, Chin JG, Ottenkamp J, van der Wall EE, de Roos A. Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping. Circulation 1993; Nov; 88(5 Pt 1): 2257-66.

27. Helbing WA, Rebergen SA, Maliepaard C et al. Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease. Am Heart J 1995; Oct; 130(4): 828-37.

28. Niezen RA, Helbing WA, van der Wall EE et al. Biventricular systolic function and mass studied with MR imaging in children with pulmonary regurgitation after repair for tetralogy of Fallot. Radiology 1996; Oct; 201(1): 135-40.

29. Bodhey NK, Beerbaum P, Sarikouch S et al. Functional analysis of the components of the right ventricle in the setting of tetralogy of Fallot. Circ Cardiovasc Imaging 2008; Sep; 1(2): 141-7.

30. Van der Hulst AE, Roest AA, Delgado V et al. Relationship between temporal sequence of right ventricular deformation and right ventricular performance in patients with corrected tetralogy of Fallot. Heart 2011; Feb; 97(3): 231-6.

31. Niezen RA, Helbing WA, van Der Wall EE, van Der Geest RJ, Vliegen HW, de Roos A. Left ventricular function in adults with mild pulmonary insufficiency late after Fallot repair. Heart 1999;82(6):697–703. doi:10.1136/hrt.82.6.697

32. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left Ventricular Dysfunction on Exercise Long Term After Total Repair of Tetralogy of Fallot. Circulation 1995; 92: 250-255.

33. Oku H, Shirotani H, Sunakawa A, Yokoyama T. Postoperative Long-Term Results in Total Correction of Tetalogy of Fallot: Hemodynamics and Cardiac Function. Jpn Circ J 1986; Sep; 50(9): 845-9.

34. Nakasato M, Akiba T, Sato S, Suzuki H, Hayasaka K. Right and left ventricular function assessed by regional wall motion analysis in patients with tetralogy of Fallot. International journal of cardiology 1997; 127-134.

Presentation ID / Sunum No= 28

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1958-7617

Böbrek Transplantasyon Poliklinik Verilerinde Son On Yıl, Tek Merkez Deneyimi

Asst. Prof. Dr. Onur Tunca[1]
[1]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Özet

Giriş: Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) glomerüler filtrasyon hızının <15 ml/dk/1.73 m2 olmasıdır ve SDBH olan bir kronik böbrek hastasında (KBH) periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavileri (RRT) gündeme gelmektedir. Böbrek nakli alıcılarının nakil olduktan sonra yaşamları boyunca düzenli olarak nefroloji uzman hekim takibinde olmaları hem greft sağkalımı hem de hasta sağkalımı açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmamızda böbrek nakil alıcısı olan ve son 10 yıldır polikliniğimizden takipli olan hastaları değerlendirmeyi amaçladık. Gereç-yöntem: Hasta kayıtlarına ulaşılması için Ocak 2012-Ocak 2022 tarihleri arasında hastanemizin nefroloji polikliniğine kaydı olan tüm hastaların dosyaları retrospektif tarandı ve ‘’böbrek nakli’’ tanısı girilmiş olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, nakil tarihleri, donör tipleri, primer etyolojileri, kullandıkları immünosupresif tedavi protokolleri, rejeksiyon durumları ve komorbiditeleri kayıt altına alındı. Bulgular: Çalışma %54.8’i erkek (n= 69) ve %45.2’si kadın (n= 57) toplam 126 hasta ile yapılmıştır. Ortanca nakil süresi 7 yıl olarak bulundu (IQR 1-3= 5-12 yıl). Hastalarımızın %89.7’sinde (n= 113) böbrek donörü canlı verici iken %10.3’inde (n= 13) ise kadaverik nakil yapılmıştı. Hastalarımızın %11.9’unda (n= 15) kronik rejeksiyon gelişmişken %88.1’i (n= 111) ise stabil greft böbrek nedeniyle takip edilmekteydi. Sonuç: Çalışmamızda polikliniğimizden takipli böbrek nakilli her 10 hastanın 9’unda naklin canlı vericiden yapıldığı göze çarpmaktadır. Hastalarımızda diyabet ve hipertansiyon, KBH etyolojisinin yaklaşık %55’lik kısmını oluşturmaktadır. Böbrek nakilli hasta yönetiminde KBH’ye neden olan primer hastalığın iyi kontrol altında tutulması hastalık nüksünü önleyebilmenin temel taşını oluşturmaktadır. Diyabet ve hipertansiyon, KBH etyolojisi olarak hastalarımızda zaten bulunması ve nakil sonrası immünosupresif tedavilere bağlı da yeni tanı diyabet ve HT gelişme riskinde artış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak böbrek nakli alıcıları düzenli olarak nefroloji polikliniklerine takiplere gelseler de bu hastaların poliklinik koşullarındaki verilerini içeren daha geniş kapsamlı çalışmalar, bu hastaların poliklinikte daha rahat yönetilebilmelerine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Transplantasyonu, Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Organ Donorü

Giriş-Amaç: Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) glomerüler filtrasyon hızının (GFH) <15 ml/dk/1.73 m^2 olmasıdır ve SDBH olan bir kronik böbrek hastasında (KBH) periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD) ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavileri (RRT) gündeme gelmektedir. Bu üç RRT seçeneğinden hasta yaşam kalitesinin ve mortalitesinin en iyi olduğu tedavi seçeneği böbrek naklidir. Böbrek nakli alıcılarının nakil olduktan sonra yaşamları boyunca düzenli olarak nefroloji uzman hekim takibinde olmaları hem greft sağkalımı hem de hasta sağkalımı açısından önem taşımaktadır. Polikliniklere başvuru yapan böbrek nakilli hastaların demografik ve klinik özelliklerinin bilinmesi ile bu hasta grubunun poliklinikteki yönetimi daha da kolaylaştırılabilir. Bu çalışmamızda böbrek nakil alıcısı olan ve son 10 yıldır polikliniğimizden takipli olan hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Hasta kayıtlarına ulaşılması için Ocak 2012-Ocak 2022 tarihleri arasında hastanemizin nefroloji polikliniğine kaydı olan tüm hastaların dosyaları retrospektif tarandı. ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı kodu olarak ‘’böbrek nakli’’ tanısı girilmiş olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, nakil tarihleri, donör tipleri, primer etyolojileri, kullandıkları immünosupresif tedavi protokolleri, rejeksiyon durumları ve komorbiditeleri kayıt altına alındı. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu. Sürekli değişkenler normal dağılıyor ise ortalama ve standart sapma, normal dağılmıyor ise ortanca ve çeyrekler-arası aralık 1-3 (IQR) olarak sunuldu. Veriler SPSS 26.0 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışma %54.8’i erkek (n= 69) ve %45.2’si kadın (n= 57) toplam 126 hasta ile yapılmıştır. Çalışma grubunun ortanca yaşı 45 yıl olarak saptandı (IQR 1-3= 35-54 yıl). Ortanca nakil süresi 7 yıl olarak bulundu (IQR 1-3= 5-12 yıl). Hastalarımızın %89.7’sinde (n= 113) böbrek donörü canlı verici iken %10.3’inde (n= 13) ise kadaverik nakil yapılmıştı. KBH etyolojilerine bakıldığında %30.2 (n= 38) ile ilk sırada diyabetes mellitus (DM) gelmekteydi. Şekil 1 hastalarımızın primer hastalık etyolojilerinin dağılımını göstermektedir. Hastalarımızın %92.1 (n= 116) ile büyük çoğunluğu takrolimus+mikofenolat mofetil+steroid tedavi protokolü ile takip edilmekteydi. Şekil 2 hastalarımızın kullandıkları immünosupresif tedavi protokollerini göstermektedir. Hastalarımızın %11.9’unda (n= 15) kronik rejeksiyon gelişmişken %88.1’i (n= 111) ise stabil greft böbrek nedeniyle takip edilmekteydi. Komorbidite açısından bakıldığında ise hastalarımızda en sık eşlik eden komorbid durumun %54 (n= 68) ile hipertansiyon (HT) ve %40.5 (n= 51) ile DM olduğu tespit edildi. Tablo 1 hastaların komorbiditelerini göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç:

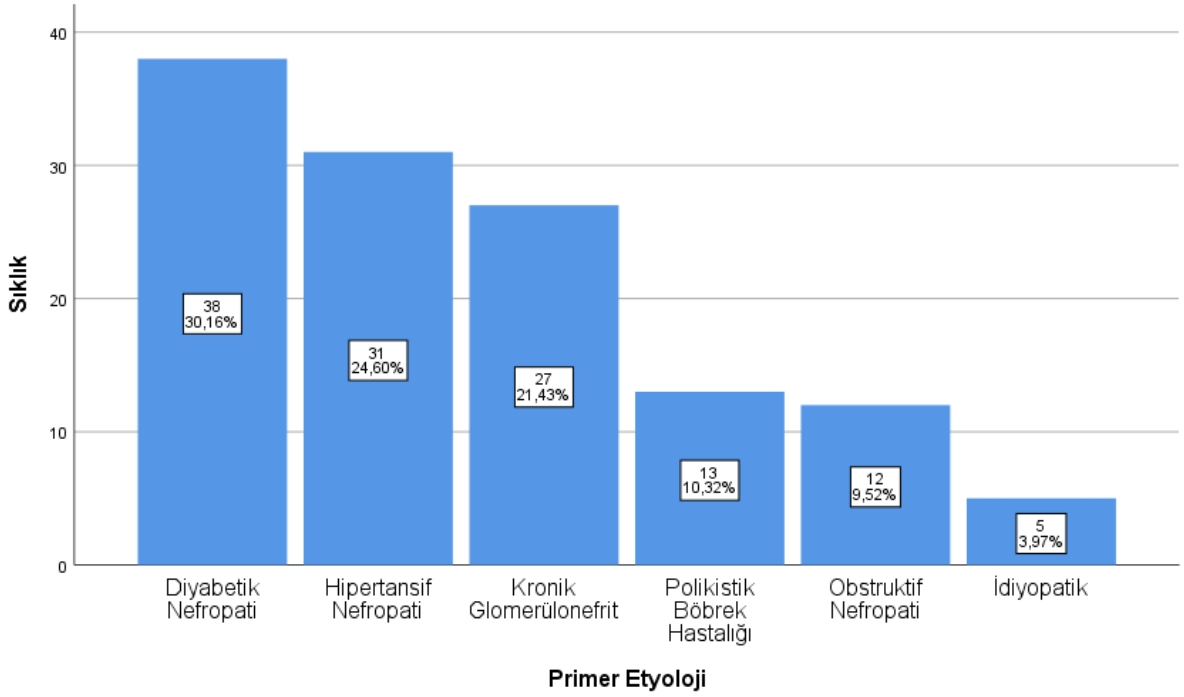
Çalışmamızda polikliniğimizden takipli böbrek nakilli her 10 hastanın 9’unda naklin canlı vericiden yapıldığı göze çarpmaktadır. Bu bulgumuz Türk Nefroloji Derneğinin (TND) yıllık yayınladığı kayıt raporları ile benzerlik göstermektedir. Ülkemizde organ bağışçılığının da oldukça düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda organ nakil alıcıları çok önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu anlamda bu hasta grubunun poliklinik başvuruları ile ilgili tanımlayıcı çalışmaların sayısının artması ile polikliniğe başvuran nakil hastalarının yönetiminde kolaylıklar sağlanabilir.

Hastalarımızda DM ve HT, KBH etyolojisinin yaklaşık %55’lik kısmını oluşturmaktadır. KBH etyolojileri açısından hastalarımızda saptanan bulgular yine TND’nin verileri ile uyuşmaktadır. Böbrek nakilli hasta yönetiminde KBH’ye neden olan primer hastalığın iyi kontrol altında tutulması hastalık nüksünü önleyebilmenin temel taşını oluşturmaktadır. Nakil hastalarında sıkı kan basıncı kontrolü ve glisemik regülasyon ile hastalık nüksünün önüne geçilebilir.

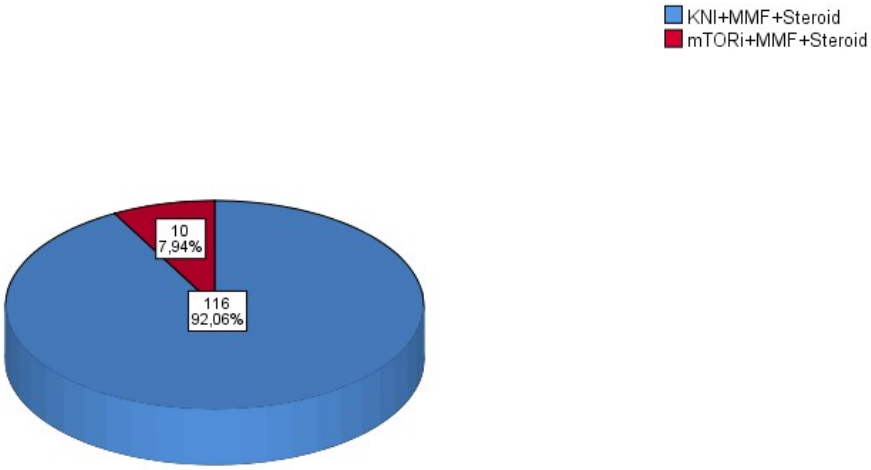
Nakil sonrası idame immünosupresif tedavi seçiminde nakil öncesi verilen indüksiyon rejimi, alıcı-verici arasındaki uyum ve alıcıdaki panel-reaktif antikor düzeyleri kritik rol oynasa da nakil merkezlerinin verilen idame immünosupresif tedaviler konusundaki deneyimleri de önem taşımaktadır. Çalışmamıza alınan hastalarda takrolimus+mikofenolat mofetil ve steroidden oluşan üçlü immünosupresif tedavinin oldukça yoğun bir şekilde kullanıldığı tespit edildi.

Komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde ise hastalarımızın büyük çoğunda diyabet ve HT bulunurken, küçük bir kısmında koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğu tespit edilmiştir. Diyabet ve HT, KBH etyolojisi olarak hastalarımızda zaten bulunması ve nakil sonrası immünosupresif tedavilere bağlı da yeni tanı diyabet ve HT gelişme riskinde artış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hiperlipidemi (HL), KAH, KKY, astım ve KOAH'ın oldukça düşük oranlarda saptanmasının hasta grubumuzun genç olması ve nakil öncesi dönemde alıcıların detaylı kontrollerden geçmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak böbrek nakli alıcıları düzenli olarak nefroloji polikliniklerine takiplere gelseler de bu hastaların poliklinik koşullarındaki verilerini içeren daha geniş kapsamlı çalışmalar, bu hastaların poliklinikte daha rahat yönetilebilmelerine katkı sağlayabilir.



Şekil 1 Hastalarımızın son dönem böbrek hastalığı etyolojileri



Şekil 2 Hastalarımızın kullandıkları immünosupresif ilaçlara göre dağılımları

KNI; Kalsinörin inhibitörü, MMF; Mikofenolat mofetil, mTORi; mammalian target of rapamycin inhibitör.

Tablo 1 Hastalarımızın komorbid durumlarının değerlendirilmesi

Komorbidite	Var	Yok
HT, %-n	54-68	46-58
DM, %-n	40.5-51	59.5-75
KAH, %-n	6.3-8	93.7-118
KKY, %-n	4-5	96-121
Astım/KOAH, %-n	2.4-3	97.6-123
HL, %-n	5.6-7	94.4-119

DM; Diyabetes mellutus, HL; Hiperlipidemi, HT; Hipertansiyon, KAH; Koroner arter hastalığı, KKY; Konjestif kalp yetmezliği, KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Over Kanserli Hastalarda Endoglin (CD105)'in Prognostik Önemi

Giriş-Amaç

Over kanseri tüm kanserler içerisinde en sık görülen beşinci kanser türüdür. Jinekolojik maligniteler arasında mortalitesi en yüksek olan kanser over kanseridir ve tüm maligniteler arasında ise mortalite açısından da beşinci sıradadır. Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktör hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusunun hacmidir. Endoglin aktive damar endotelyal hücrelerinden eksprese edilen bir transmembran glikoproteinidir. Endoglin 40 kb uzunluğundadır ve insan kromozomunun 9q34 bölgesinde lokalizedir. Herbiri 3,4 kb uzunluğunda 14

ekzon zincire sahiptir. Bu ekzonlardan 1-12 olan zincir bölgesi hücrenin dış yüzünde, 13. ekzon zincir bölgesi hücre transmembran bölgesinde, 14.ekzon zincir bölgesi hücrenin sitoplazmik yüzünde bulunur. Endoglin Fifth International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens tarafından 105 numaralı cluster of differentiation (CD) olarak isimlendirilmiştir ve genellikle CD 105 olarak bilinir. Endoglin, TGF-B reseptör ailesinin aksesuar bir proteini olduğu için birtakım gelişimsel, fizyolojik ve patolojik hücresel süreçleri kapsayan kompleks bir sinyal sistemi oluşturur. Endoglinin hücre proliferasyonu ve migrasyonunda önemli bir görevi mevcuttur. Biz de çalışmamızda endoglin'in (CD 105) over kanserindeki prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod

Bu çalışmaya Aralık 2010 ve Mayıs 2012 yılları arasında, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takip ve tedavisi yapılan, over kanseri tanısı almış, klinik ve takip bilgileri tam olan ardışık 45 hasta dahil edildi ve bu hastaların patoloji numuneleri değerlendirilmek üzere diğerlerinden ayrıldı. Demografik veriler, histopatolojik ve klinik özellikler, kullanılan tedavi yöntemleri ve tedaviye yanıt durumlarını içeren hastalara ait bilgiler, hastane otomasyon sistemi ve hasta dosya kayıtları kullanılarak toplandı. Genel ve hastalıksız sağkalım oranlarını değerlendirmek amacıyla hastaların ilk tanı tarihleri, remisyon ve relaps tarihleri, hastaneye son başvuru tarihleri ve yaşamını yitiren hastaların ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları yardımıyla elde edildi. Kayıtları yetersiz olan ve bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara uygulanan tedavi, hastalıksız sağkalım incelenerek bunun patoloji numunesindeki Endoglin (CD105) ekspresyonu ile olan ilişkisi araştırıldı. Işık mikroskobu kullanılarak, anti-CD105 antikoru ile boyanan tümör kesitleri orta büyütmelerde (200x) tarandı, neovaskülarizasyonun en yoğun olduğu (hot spot) 3 farklı alan seçildi. Damar sayısı x200 lük büyütmede sayılan 3 alanın ortalama damar sayısı hesaplandı ve bu sayı, mikrodamar yoğunluğu (MDY) olarak kaydedildi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için %95 güvenlik aralığında ve ortalama + SE (standart hata oranı) biçiminde ifade edildi. Over kanseri hastaları ve bunların kontrol grubu ile arasındaki farklılıkları Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Ortalama serum CD-105 değerlerinin klinikopatolojik faktörler ile ilişkisi ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizi ve eğrisi Kaplan-Meier metodu kullanılarak log-rank testi ile karşılaştırıldı. Tüm p değerleri 2 yönlü olup, 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 45 over kanserli hasta ve kontrol grubu olarak da 22 folikül kisti rüptürü nedeniyle ooferektomi yapılmış olan hasta dahil edildi. Hasta grubunun median yaşı 51 (aralık 29-76), kontrol grubunun ise 41 (aralık 21-56) idi. Hastaların tanı anındaki evreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların tanı anındaki evreleri

Tanı anında evre	n	%
Evre 1	14	31,1
Evre 2	3	6,7
Evre 3	16	35,6
Evre 4	12	26,7

Hasta grubunda ortalama endoglin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Tablo 2 hasta ve kontrol gruplarının endoglin seviyelerini göstermektedir.

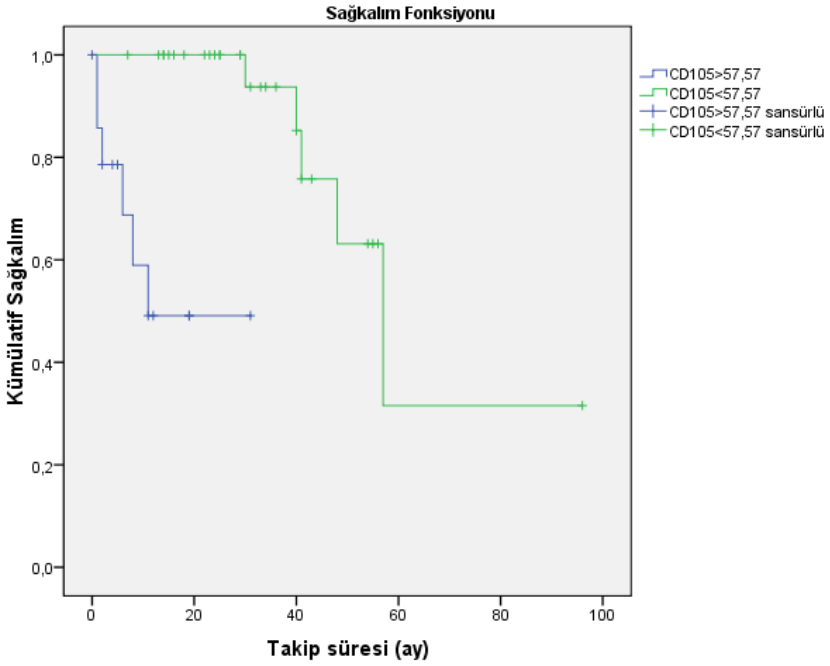
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının endoglin seviyeleri

	Hasta grubu Ortalama±SS	**Kontrol grubu Ortalama±SS**
Endoglin	57,57±59,6	8,45±3,7
Bağımsız örneklem t testi **p:0,000**		

Hastalar endoglin seviyesi ortalamanın üzerinde olan (>57,57) ve ortalamanın altında olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde aralarında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ortalama endoglin seviyelerine göre hastaların değerlendirilmesi Tablo 3'te verilmiştir. Şekil 1 endoglin seviyelerine göre genel sağkalımı göstermektedir.

Tablo 3. Ortalama endoglin seviyesine göre hastaların değerlendirilmesi

	Ortalama genel sağkalım (ay)±SS
Endoglin≥57,57	21,73±16,4
Endoglin<57,57	33,43±18,8
Mann Whitney u test	p:0,000



Şekil 1 Endoglin seviyelerine göre sağkalım analizi

Tartışma ve Sonuç

Kanser tedavisinde her geçen gün yeni gelişmeler olmaktadır ve kansere bağlı morbidite ile mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır. Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki tümörün hem büyümesi hem de metastaz yapabilmesi için yeni damar oluşumu (anjiogenez) zorunludur. Herhangi bir dokuda anjiogenezin gösterilebilmesi için o dokudaki damar sayısının, yani mikrodamar yoğunluğunun belirlenmesi gerekmektedir. Birçok hücre tipinde Endoglin eksprese edilebilir ancak daha çok kan damarları için spesifiktir. Anjiogenez kanser metastazlarındaki en kritik nokta olduğundan anjiogenez belirteçleri üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda belirgin artış göstermiştir. Anjiogenezin inhibe edilmesi ile kanser metastazlarının önlenebileceği ve böylece kansere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Endoglin diğer anjiogenez belirteçlerine göre yeni damar oluşumunu göstermede daha duyarlı bulunmuştur. Endoglin yoğun boyanması ile meme kanseri, hepatoselüler kanser, küçük hücre dışı akciğer kanserleri, prostat kanseri, primer beyin kanseri ve endometriyal kanserler gibi kanser türlerinde sağkalımın anlamlı oranda düştüğü gösterilmiştir ve sonuç olarak da endoglinin solid tümörlerde prognostik öneme sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız over kanserinde Endoglinin prognostik öneminin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Yine de over kanserinde hastalarında Endoglinin prognostik önemini gösteren daha geniş ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Presentation ID / Sunum No= 37

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3550-0964

Periton Diyalizi Modalitelerine Göre Uyku Kalitesi ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Asst. Prof. Dr. Elif Dizen Kazan[1]
[1]*Afyonkarahisar Health Sciences University*

Özet

Giriş-Amaç Periton Diyalizi(PD) ile renal replasman tedavisi alan hastalar sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapanlar ve aletli periton diyalizi (APD) yapanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Gece aralıklı PD'de bazen makinenin alarmları sonucunda hastaların uyku kalitesi bozulabilmekte ve bu da yaşam kalitesinde bozulmayı beraberinde getirmektedir. Bu çalışmamızda APD ve SAPD yapan hastalarda uyku kalitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Materyal-Metod Hastanemizde PD ile renal replasman tedavisi alan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara Hastalar APD ve SAPD hastaları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Uyku kalitesi anketi olarak hastalara Richard-Campell Uyku Ölçeği uygulandı. Yaşam kalitesi anketi olarak hastalığa spesifik olan Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi (KDQOL) formu kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 26.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bulgular Çalışma toplam 23 PD hastası ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %56.5'i (n= 13) APD ve %43.5'i (n= 10) ise SAPD hastasıydı. APD hastalarının tamamı gece aralıklı PD rejimi ile tedavi almaktaydı. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları birbirine benzer bulundu ($p>0.05$). Gruplar Richard Campell Uyku Ölçeği ve Böbrek Hastalıkları Yaşam Kalitesi ölçeği açısından karşılaştırıldığında APD hastalarında Richard Campell Uyku Ölçeği puan ortalamaları SAPD hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p<0.001$). Yapılan korelasyon analizinde uyku ölçeği ile yaşam kalitesi ölçeği arasında SAPD hastalarında bir korelasyon saptanmazken ($p= 0.265$ ve $r= -0.390$), APD hastalarında ise orta derecede güçlü ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon vardı ($p= 0.04$ ve $r= 0.575$). Lineer regresyon analizi APD hastalarında uyku ölçeğindeki her bir birim artışın yaşam kalitesinde artışın %33.1'lik kısmını açıklayabileceğini gösterdi. Tartışma Çalışmamızda hastalar tarafından da sıklıkla tercih edilen APD rejiminin SAPD rejimine göre uyku ölçeğinde düşüş ile birlikte olduğu tespit edilmiştir. APD hastalarında uyku ölçeğinin düşük saptanmasında gece aralıklı PD rejiminin kullanılmasının ve bu rejimde meydana gelebilecek teknik problemlerin rol oynadığını düşünüyoruz. Sonuçta hastalara eğitim verilirken gece aralıklı PD rejimi için PD tercihinde bulunurlarken uyku ve yaşam kalitesinde bozulmalar yaşanabileceği hatırlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Periton Diyalizi, Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi

Giriş-Amaç

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de böbrek nakli için donör sayıları düşük olduğundan SDBY gelişen bir kronik böbrek yetmezliği hastasında hemodiyaliz ve periton diyalizi (PD) gibi yöntemlerden birine başlanması gerekmektedir. PD ile renal replasman tedavisi alan hastalar sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapanlar ve aletli periton diyalizi (APD) yapanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. SAPD'de hastalar tipik olarak gün içerisinde 3-4 kez elle PD solüsyonlarını periton boşluğuna doldurup boşaltarak diyaliz tedavisini yaparlar. APD'de ise dolum ve boşaltım işlemi bir makine aracılığı ile yapılır. APD hastalarında uygulanabilecek PD rejimleri; aralıklı PD, sürekli siklik PD, tidal PD ve gece aralıklı PD'den oluşmaktadır. Gece aralıklı PD'de gündüz boyunca hastaların karnında sıvı olmadığından hastalar günlük aktivitelerini serbestçe yapabilmektedir. APD yapan hastalarda bu nedenle en çok tercih edilen diyaliz rejimi gece aralıklı PD yöntemidir. Gece aralıklı PD'de bazen makinenin alarmları sonucunda hastaların uyku kalitesi bozulabilmekte ve bu da yaşam kalitesinde bozulmayı beraberinde getirmektedir.

Bu çalışmamızda APD ve SAPD yapan hastalarda uyku kalitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod

Hastanemizde PD ile renal replasman tedavisi alan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara Hastalar APD ve SAPD hastaları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Uyku kalitesi anketi olarak hastalara Richard-Campell Uyku Ölçeği uygulandı. Bu ankete göre hastalara gece uykusunun derinliği, uykuya dalma süresi, uyanma sıklığı, uyandığında uyanık kalma süresi, uyku kalitesi ve ortamdaki gürültü düzeyi ile ilgili sorular soruldu. Anketin her bir maddesi görsel skala tekniği ile 0-100 arasında yer alan çizelge üzerine doldurularak değerlendirildi. İlk 5 soru üzerinden değerlendirildi ve bu 5 soruya verilen cevapların ortalama değerleri alındı. Yaşam kalitesi anketi olarak hastalığa spesifik olan Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi (KDQOL) formu kullanıldı. Bu ankette 5 boyutta 36 madde bulunmaktadır. Her boyutta puanlar 0-100 arasında değişmektedir. Toplam yaşam kalitesi skorunun belirlenmesinde 5 boyutun ortalama puanı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler ise normal dağılımın varlığına göre median (IQR1-3) veya ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler Mann-Whitney- U testi veya independent samples t testi ile karşılaştırılmıştır. Uyku kalitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiye Pearson korelasyon analizi ile bakılmıştır. Yapılan lineer regresyon analizi ile uyku kalitesinin yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirme SPSS 26.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışma toplam 23 PD hastası ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %56.5'i (n= 13) APD ve %43.5'i (n= 10) ise SAPD hastasıydı. APD hastalarının tamamı gece aralıklı PD rejimi ile tedavi almaktaydı. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları birbirine benzer bulundu (p>0.05)(Tablo 1).

Tablo 2 SAPD ve APD gruplarının yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılmaları

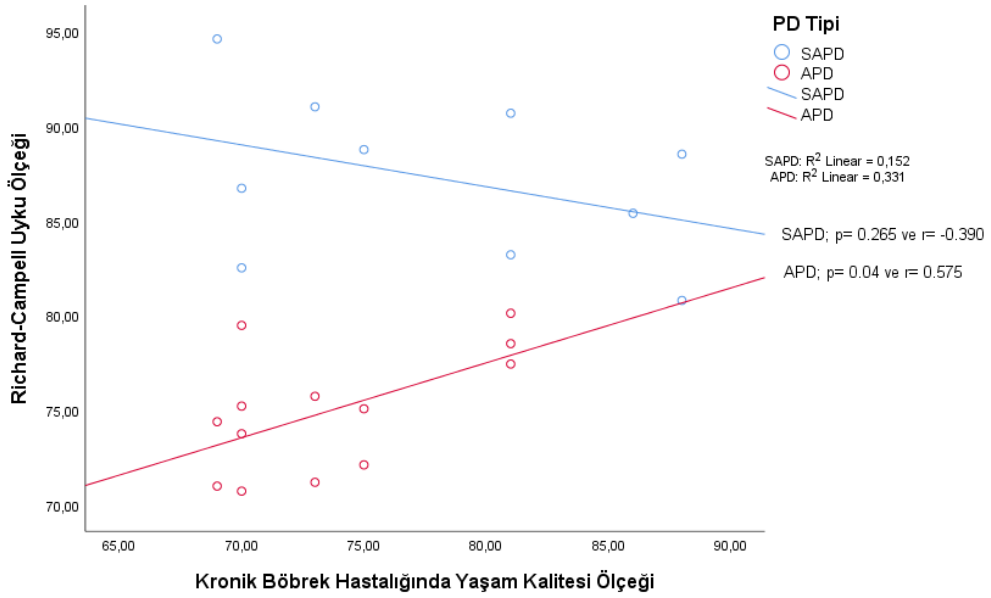
Parametre	Toplam	APD	SAPD	p
Yaş (yıl)	62 (55-67)	60 (51.5-65.5)	62 (55.75-69.25)	0.494
Cinsiyet (%-n)				
Kadın	39.1-9	53.8-7	20-2	0.197
Erkek	60.9-14	46.2-6	80-8	

Gruplar Richard Campell Uyku Ölçeği ve Böbrek Hastalıkları Yaşam Kalitesi ölçeği açısından karşılaştırıldığında APD hastalarında Richard Campell Uyku Ölçeği puan ortalamaları SAPD hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük saptandı (p<0.001)(Tablo 2).

Tablo 3 Grupların uyku ve yaşam kalitesi ölçeklerinin karşılaştırılması

Ölçek	APD	SAPD	p
Richard Campell Uyku Ölçeği	74.98±3.2	87.22±4.3	<0.001
Böbrek Hastalıkları Yaşam Kalitesi Ölçeği	73.62±4.7	78.1±7.6	0.096

Yapılan korelasyon analizinde uyku ölçeği ile yaşam kalitesi ölçeği arasında SAPD hastalarında bir korelasyon saptanmazken (p= 0.265 ve r= -0.390), APD hastalarında ise orta derecede güçlü ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon vardı (p= 0.04 ve r= 0.575) (Şekil 1).



Şekil 3 Grupların uyku ölçeği ile yaşam kalitesi ölçekleri arasındaki korelasyon

Lineer regresyon analizi APD hastalarında uyku ölçeğindeki her bir birim artışın yaşam kalitesinde artışın %33.1'lik kısmını açıklayabileceğini gösterdi (Tablo 3).

Tablo 4 Kronik Böbrek Hastalığında Yaşam Kalitesi Ölçeği için yapılan regresyon analizi

Parametre	R	R^2	t	p
Richard-Campell Uyku Ölçeği	0.575	0.331	2.334	0.04

Tartışma

Çalışmamızda hastalar tarafından da sıklıkla tercih edilen APD rejiminin SAPD rejimine göre uyku ölçeğinde düşüş ile birlikte olduğu tespit edilmiştir. APD hastalarında uyku ölçeğinin düşük saptanmasında gece aralıklı PD rejiminin kullanılmasının ve bu rejimde meydana gelebilecek teknik problemlerin rol oynadığını düşünüyoruz.

Gruplar yaşam kalitesi ölçeği açısından birbirlerine benzer bulunsa da APD hastalarında uyku ölçeğinin yaşam kalitesi ölçeği ile korele olduğu tespit edilmiştir. Daha önce son dönem böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında uyku kalitesinin yaşam kalitesi üzerine etkili

olduğu gösterilmiş olsa da yaptığımız literatür taramasına göre çalışmamız farklı PD rejimleri arasında uyku kalitesi ve uyku kalitesinin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Sonuç olarak hastalara günlük aktivitelerinin kısıtlanmadığı gece aralıklı PD rejimi için PD tercihinde bulunurken bunun bazı teknik sorunlar ile karşılaşıldığında uyku kalitesinde azalmalara yol açabileceği ve yaşam kalitesinin buna bağlı da etkilenebileceği bilgisi verilmelidir.

Presentation ID / Sunum No= 56

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2100-3035

COVID-19 Enfeksiyonunun Eşlik Ettiği Bir Akut Hepatit B Vakası

Exp. Dr. Abdurrahman Kaya[1]
[1]*İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul*

Özet

COVID-19 enfeksiyonunda karaciğer en çok etkilenen organlardan biridir. Konuyla ilgili ilk çalışmalar, altta yatan karaciğer hastalığı olanların daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda COVID-19 prognozu farklı çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmaların çoğu kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda yapılmıştır. Şu ana kadar akut hepatit B ve COVID-19 ile ilgili herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Literatürde sadece iki vaka bildirilmiştir. Her iki hasta da fulminan karaciğer yetmezliğinden ölmüştür. Bu yazıda akut hepatit B nedeniyle takip edildiği sırada SARS-COV-2 ile enfekte olan bir vakayı sunduk. Hastanın kliniği stabil seyretti, kötüleşme olmadı ve tam iyileşme sağlandı. Bu vaka COVID-19'un eşlik ettiği akut hepatit B olgularında prognozun her zaman kötü olmayacağını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Akut hepatit B, Karaciğer, COVID-19

A case of acute Hepatitis B accompanied by COVID-19 infection

Abstract

In COVID-19 infection, the liver is one of the most affected organs. Preliminary data have suggested that patients with pre-existing liver disease have worse outcomes. Therefore, The prognosis of COVID-19 in patients with chronic liver disease has been examine in many studies. Most studies have been conducted in patients with chronic HBV infection. However, there is no research in acute hepatitis B and COVID-19 to date. In the literature, only two cases were reported. Both patients died from fulminant liver failure. Herein, we described a case with acute hepatitis B that was later infected with SARS COV 2. The patient's clinical course was stable, there was no worsening and full recovery was achieved. This case showed that the prognosis is not always unfavorable in cases of acute hepatitis B accompanied by COVID-19.

Keywords: Acute hepatitis B, Liver, COVID-19

Giriş

COVID-19 viral bir enfeksiyondur ve aminotransferazların yükseldiği karaciğer hastalığına neden olabilir. Bu yükselmeler hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %14 ila %58'inde rapor edilmiştir[1]. Aminotransferaz yüksekliği genellikle hafif olmakla beraber şiddetli akut hepatit gelişen olgular da bildirilmiştir[2]. Karaciğer hasarına sekonder gelişen aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği sıklıkla alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinden daha fazladır. Bugüne kadar eş zamanlı COVID-19 ve akut hepatit B enfeksiyonu olan iki hasta bildirilmiştir[3,4]. Her iki hastanın da klinik seyri kötü sonuçlanmıştır. Burada, COVID-19 enfeksiyonunun eşlik ettiği akut hepatit B vakasını sunuyoruz.

Olgu

48 yaşında kadın hasta 3 gündür halsizlik, sarılık ve idrarda koyulaşma şikâyetleri ile başvurdu. Genel durumu orta, bilinç açık, koopere ve oryante idi. Vücut sıcaklığı 36,5°C, tansiyon arteriyel 100/70 mm/Hg, nabız sayısı 80/dakika, solunum sayısı 16/dakika idi. Fizik muayenede gözlerde ve deride sararma ve idrar renginin koyulaşmış olduğu görüldü. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Özgeçmişinde, dört ay önce villöz adenom nedeniyle cerrahi girişim yapılmış ve ameliyat öncesi tetkiklerde HBsAg negatif saptanmıştır. Başvuruda, yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı 10500/mm^3, trombosit sayısı 270000/mm^3 idi. Biyokimyasal tetkiklerinde ALT 1192 U/L, AST 1050 U/L, gama glutamil transferaz 251 U/L (0-38), alkalen fosfataz 522 IU/L (normal 30–120), total bilirubin:13 mg/dl ve direkt bilirubin: 11 mg/dl idi. C-reaktif protein, sedimantasyon hızı ve prokalsitonin normaldi. Koagulasyon testlerinde bir anormallik saptanmadı ve tam idrar tetkiklerinde bir özellik yoktu. Hasta karaciğer enzim yüksekliğinin araştırılması için servise yatırıldı. Hastanın alkol kullanımı ve bitkisel ilaç kullanım hikâyesi yoktu. Kan tahlilinde HBsAg, HBeAg ve anti-HBc IgM pozitif bulundu. Hastanın Epstein-Barr Virüsü, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HİV), hepatit A, C, D ve E serolojilerin tümü negatifti. Ultrasonda hepato-splenomegali saptanmadı. Hasta yatışının 5. gününde öksürük, boğaz ağrısı olması nedeniyle, nazofarenksten sürüntü örneği alındı. Sonuç PCR cihazında negatif raporlandı. Hastadan 2 gün sonra test tekrar edildi pozitif saptandı. Aynı zamanda diğer aile bireylerin SARS-CoV 2 PCR test sonuçları pozitif olduğu öğrenildi. Hasta hem kendisinin ve hem de diğer aile bireylerin 2 doz Pfizer-BioNTech aşısı yaptırmış olduğunu belirtti. Akciğer tomografisinde herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. COVID-19'a yönelik herhangi bir tedavi verilmeyen hastada takipte klinik kötüleşme görülmedi. Hasta klinik düzelmenin ardından hastaneden taburcu edildi. Bir ayın sonunda serum HBV-DNA 65 IU/L olarak rapor edildi. Karaciğer fonksiyon testleri 2 ay içinde normal değerlere indi. Hastanın takiplerinde HbsAg negatifleşti ve Anti-Hbs pozitifleşti. Altı aylık takipte nüks görülmedi.

Tartışma

Hepatit B virüs enfeksiyonu tüm dünya nüfusunu ilgilendiren bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Virüs öncelikli olarak karaciğeri etkiler ve hepatit (akut/kronik), siroz ve hepatosellüler karsinom gibi çeşitli hastalıklara yol açar. Viral hepatit virüslerle süper ve ko enfeksiyonlar görülebilir. Özellikle HCV ve delta virüsün HBV replikasyonunu baskıladığı bilinmektedir. HİV ve SARS COV 1 gibi diğer virüslerle etkileşebilir. Bu ko-enfeksiyonlar karaciğer hasarını şiddetlendirebilir ve kötü klinik sonuçlara neden olabilir[5,6].

SARS COV-2 karaciğer hasarına neden olabilse de, diğer virüslerle etkileşimi tam olarak anlaşılamamıştır. COVID-19 enfeksiyonunda birçok çalışma kronik HBV enfeksiyonu ile sınırlıdır. Guan ve arkadaşları kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %32,1'inin ciddi COVID-19 enfeksiyonu geçirdiğini, önceden hepatit B'si olmayan hastaların ise bu oran %15,7 olarak bildirmiştir[7]. Başka bir çalışma, COVID-19 ve kronik HBV ko-enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hasarının, hastalığın şiddeti ve kötü prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir[8]. Lin ve arkadaşları ise hastalar arasında taburcu olma oranı veya hastanede kalış süresi için anlamlı bir fark olmadığını ancak HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olanlarda anormal karaciğer fonksiyon testleri açısından daha yüksek risk altında olduğunu bulmuştur[9]. Mevcut çalışmalardan kesin bir sonuca ulaşılamamış ve kronik HBV

enfeksiyonu olan hastalarda SARS-CoV-2 ko-enfeksiyonunun karaciğer hasarını hızlandırıp hızlandırmayacağı hala belirsizliğini korumaktadır.

Literatürde şuana kadar akut hepatit B ve COVID-19 ile ilgili herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Sadece iki vaka bildirilmiştir[3,4]. Yiğit ve arkadaşları ilk akut HBV ve COVID-19 ko-enfeksiyonu vakasını bildirmiştir[3]. Hasta fulminan karaciğer yetmezliği ile başvurmuş ve aynı zamanda akciğer tutulumu olmaksızın COVID-19 enfeksiyonu tanısı almıştır. İkinci vaka ise, fulminan karaciğer yetmezliği gelişen 24 yaşında bir erkektir[4]. Her iki hastanın da COVID-19 aşısı yoktur ve hastalar ağır ve hızlı bir hastalık seyri nedeniyle yitirilmiştir. Yazarlar hastanın fulminan hepatite ilerlemesinin COVID-19'un kolaylaştırmış olduğunu düşünmüşlerdir. Bu iki vakanın aksine hastamızda ko-enfeksiyon hastalığın seyrini kötüleştirmemiş ve koruyucu antikor oluşmasıyla sonuçlanmıştır.

COVID 19 ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalıktan korunmak için çeşitli aşılar geliştirilmiş ve insanlara uygulanmıştır. Bazı yan etkiler gözlemlenmiş olmasına rağmen, tüm popülasyonlarda yüksek düzeyde etkinlik ve güvenlik göstermişlerdir[10]. Bizim olguda hasta iki doz COVID-19 aşısı almasına rağmen virüs bulaşmış ancak hafif enfeksiyon seyri göstermiştir. Önceki iki hastanın aksine, klinik olarak hafif seyretmiştir. Olgumuzda bunun aşıdan kaynaklanabileceğini düşündük.

HBV enfeksiyonunun patogenezinde, HBV'ye özgü T lenfositler, karaciğer iltihabı ve viral klirenste önemli bir rol oynamaktadır. SARS CoV-2 esas olarak lenfositler, özellikle T lenfositler üzerinde etki gösterse de, COVID-19'un HBV enfeksiyonunu nasıl etkileyebileceği belirsizdir[11,12]. Birçok çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu sırasında immünosupresyon tedavisi verilen ko-enfekte hastalarda HBV reaktivasyonu riskine ilişkin bazı kanıtlar vardır[13].

Sonuç olarak, akut hepatit B diğer virüslerle ko-enfekte olduğunda daha şiddetli olabilir. Bulgumuz, COVID-19'un hastalığın ilerlemesini kötüleştirmeyebileceği yönündedir. Ancak, bu konuyu netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020 ;5: 428–30.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Jieming Q, Fengyun G, Yang H et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395: 507–13.
3. Yigit Y, Haddad M, Elmoheen A, Rabee T, Khatib M,Waleed S et al. Can COVID-19 Cause Flare-Ups of Acute Hepatitis B? An Atypical Presentation of COVID-19 with Acute Hepatitis B. Case Rep Infect Dis 2021 ;2021: 1–5.
4. Elrazi A, Hisham Z, Samah K, Mohanad A, Mohamed Y.A Case of Fulminant Liver Failure in a 24-Year-Old Man with Coinfection with Hepatitis B Virus and SARS-CoV-2. Am J Case Rep 2020 ;13; 21:e925932.
5. Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, Natalia AO. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. World J Gastroenterol 2019 ;25: 398–410.
6. Huang Y, Gao Z. Study of relationship SARS and hepatitis virüs B (2003). Chin J Clin Hepatol 2003 ;19: 342–3.
7. Guan W, Liang W, Zhao Y, Heng-Rui L, Zi-Sheng C, Yi-Min L et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J 2020 ;55: 640.
8. Zou X, Fang M, Li S, Wu L, Gao B, Gao H et al. Characteristics of Liver Function in Patients With SARS-CoV-2 and Chronic HBV Coinfection. Clin Gastroenterol Hepatol 2021 ;19:597–603.
9. Lin Y, Yuan J, Long Q, Hu J, Deng H, Zhao Z et al. Patients with SARS-CoV-2 and HBV co-infection are at risk of greater liver injury. Genes Dis 2021 ;8: 484–92.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of

the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 ;383: 2603-15.
11. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020 ;71: 762–8.
12. Lv X, Yang J, Deng K. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection Still Need To Be Explored. Clin Gastroenterol Hepatol 2020 ;18: 3055–6.
13. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa Jet, López-Suñé E, Laguno M, Pocurull A et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. J Viral Hepat 2021; 28: 89–94.

Presentation ID / Sunum No= 58

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000158903622

Primer Enürezis Nokturnada, Deri Prick Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Adem Durmaz[1], Prof. Dr. İlknur Bostancı[2]

[1]KSBÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı,
[2]Çocuk Alerjisi ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı
**Corresponding author: Adem DURMAZ*

Özet

Giriş: Beş yaşından büyük çocukların, tekrarlayan tarzda, istemsiz bir şekilde ve herhangi bir nedene bağlı olmaksızın, geceleri uykuda idrar kaçırması Enürezis nokturna olarak bilinir. Bu durum doğumdan itibaren gözleniyorsa Primer Enürezis Nokturna (PEN) adını alır. Bu çalışma, idrar kaçırma şikâyeti olan PEN'li çocuklarda, deri prick testi (DPT) sonuçlarının değerlendirilmesi ve atopi ile bağlantısının araştırılması amacıyla yapılmıştır. Materyal ve metot: Çalışmamız Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğine PEN nedeniyle müracaat eden 50 çocuk çalışma grubu olarak alınmıştır. Ayrıca sağlıklı 25 çocuk da kontrol grubu olarak alınmıştır. Kendilerine çeşitli alerjen maddeleri içeren DPT uygulanmıştır. Yakın zamanda histamin salınımını engelleyen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bulgular: Enüretik çocukların, %42 (n:21)'i kız ve %58 (n:29)'u erkek, yaş ortalaması 8,5±2,4 yıldı. Kontrol grubu ise %25 (n:10)'u kız, %60 (n:15)'i erkekti ve yaş ortalaması da 10±1,9 yıldı. Aile öyküsü, enüretik çocuklarda %70 olduğu ve yaş büyüdükçe bu şikâyetin azaldığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise aile öyküsü %16'ydı. PEN'li çocuklarda Deri Prick Testi (DPT) yapılması sonucu 5 çocukta atopi tespit edildi. Bu çocuklarda ev tozuna (n:2), depo akarına (n:1), ağaç polenlerine (n:1) ve her üç maddeye (n:1) karşı atopi bulundu. Atopisi bulunan PEN'li çocuklarda yeni bir DPT ile gıda alerjisi araştırıldı ve bu grupta gıda alerjisi saptanmadı. Kontrol grubunda ise herhangi bir maddeye karşı alerji tespit edilmedi. Sonuç: Çalışmamızda, PEN'li çocuklarda, DPT uygulanması sonucu ev tozu, depo akarı ve ağaç polenlerine karşı atopi tespit edilmiş ama gıda alerjisi tespit edilememiştir. İstatiksel açıdan değerlendirildiğinde ise sonuçlar anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu konuda daha çok sayıda katılımcının olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Primer Enürezis nokturna, etiyoloji, atopi. Deri Prick Testi.

Evaluation of Skin Prick Test Results in Primary Enuresis Nocturna

Abstract

Introduction: Recurrent, involuntary, and unexplained night-time urinary incontinence in children older than five years of age is known as Enuresis nocturna. If this is present from birth, it is called Primary Enuresis Nocturna (PEN). The aim of this study was to examine the results of the skin prick test and to investigate its relationship with atopy in children with PEN with urinary incontinence. Materials and Methods: Our study 50 children with PEN complaints were recruited as the study group and 25 healthy children were included in the control group, and SPT containing various allergens was applied to the Ankara Training and Research Hospital Pediatric Nephrology Outpatient Clinic. Those who have recently used drug that inhibit histamine release were excluded from the study. Results: Of the enuretic children, 42% (n:21) were girls and 58% (n:29) were boys, and the mean age was 8.5±2.4 years. The control group was 25% (n:10) girls, 60% (n:15) boys, and the mean age was 10±1.9 years. Family history was 70% in enuretic children, and it was found that this complaint decreased with increasing age. Family history was 16% in the control group. Atopy was detected in 5 children with Skin Prick Test (DPT) in children with PEN. Atopy was found against house dust (n:2), warehouse mite (n:1), tree pollen (n:1) and all three substances (n:1) in those with atopy. In these, food allergy was investigated with a new DPT and was not found. In the control group, no allergy was detected against any substance. Conclusion: In our study, atopy was detected against house dust, warehouse mites and tree pollen in children with PEN due to DPT application, but no food allergy was detected. When evaluated statistically, it was found that there was no significant relationship ($p>0.05$). There is a need for new studies with more participants on this subject.

Key words: Primary Enuresis nocturna, etiology, atopy, skin prıck test.

1.Giriş:

Genellikle çocuklar gündüz idrar tutma kabiliyetlerini 2-3 yaşlarında, gece idrar tutma kabiliyetlerini de 4-5 yaşlarında kazanmış olurlar. Enürezis Nokturna, özellikle beş yaş ve daha büyük çocuklarda istemsiz olarak geceleri yatağa ya da giysilerine idrar boşalmasının devam etmesidir (1) ve genellikle altta herhangi bir organik neden bulunmamaktadır. ICCS (International Children's Continence Society)'ye göre PEN, 2005 yılında çocuklarda işeme ve idrar kaçırma bozuklukları sınıflandırmasında yer almıştur ve gündüz hiçbir şikâyeti olmaksızın sadece uykudayken geceleri altını ıslatma olarak da tarif edilmiştir (2). Enürezis nokturna primer ve sekonder olarak iki grupta incelenir. Primer enüreziste (PEN) çocuk doğumdan itibaren mesane kontrolünü hiçbir zaman kazanmamıştır. Enürezis nokturnalı çocukların, %80'ini bu grup oluşturmaktadır. Sekonder enürezis nokturna ise bir süre kuru kaldıktan sonra (en az 6 ay), tekrar idrar kaçırma şikayetinin başlanmasıdır (3). PEN çocukluk çağının önemli ve sık rastlanılan işeme sorunlarından biridir (4). Etyolojisi multifaktöriyeldir. Merkezi sinir sistemi matürasyonunun tam olmaması, aile öyküsü pozitifliği, mesane kapasitesinin azlığı, ADH eksikliği, cinsiyet (özellikle erkek cinsiyet), sosyoekonomik durum, uyku bozuklukları ve alerji ile ilişkilendirilmiştir (5). PEN beş yaşında %15-20 (bu vakaların %15'i spondan iyileştiği bilinmektedir), okul çağındaki çocuklar da %10,6-21,6 arasında ve adolesan çağda %2 oranında gözlenmektedir. Gözlendiği cinsiyet araştırıldığında ise, erkek cinsiyette %11,7-16,9, kız cinsiyette ise %6,8-10,6 oranlarında saptanmıştır (4). PEN tedavisinde sıvı kısıtlaması, gece belli aralıklarla uyandırma ve tuvalete götürme, takvim yöntemi, ödüllendirme, mesane jimnastiği, alarm tedavisi ve farmakolojik tedaviler denenmektedir (5).

Vücudumuzun yabancı bir madde ile karşılaştığında verdiği tepkiye alerji, karşılaşılan bu maddeye de alerjen ve bu alerjik olaya yatkın olmaya da atopi denir. Günümüzde alerjik hastalıklardaki artan prevalans, bu tür rahatsızlıkların tüm toplum için önemli bir sağlık problemi ve küresel sağlık hizmetleri için de bir yük halini almasına sebep olmuştur (6). PEN ile alerji arasındaki mekanizma

ilişkisi tam olarak çözülememiştir. Ama alerjen madde ile temastan sonra salınan mediatörlere bağlı olarak, mesane kaslarının kasılması ile enüzerisin geliştiği konusunda bazı görüşler mevcuttur (7). Deri prick testi (DPT), ciltte alerjenlere karşı spesifik IgE cevabını gösteren sık kullanılmakta olan, hızlı, kolay ve ucuz bir testtir (8). DPT ile in vitro yapılan testler arasında %85-95 oranlarında korelasyon bulunmuştur. DPT'ler inhalanlara, gıdalara, bazı ilaçlara, mesleki alerjenlere, hymenoptera zehirine ve latekse duyarlılığı tanımlayabilir. Bununla birlikte, bu duyarlılığın alerjenlerle ilgisi her zaman klinik öykü ışığında dikkatlice yorumlanmalıdır, çünkü duyarlılık ve klinik alerji çakışmayabilir (9). Bazen histaminin etkisini engelleyen ilaçların kullanılması, bebeklerde ve yaşlılarda ve kronik güneş hasarına maruz kalma durumlarında yanlış negatif sonuçlar verebilir. Negatif deri prick testi sonuçları, IgE aracılı duyarlılığın varlığını gözden kaçırabilir o nedenle şüpheli vakalarda IgE düzeyleri de incelenmelidir. Ayrıca çocuklarda DPT'nin negatif olması, gelecekte bu çocuklarda alerjik hastalıkların gelişme olasılığını dışlamaz (10). Çalışmamız; PEN'li çocuklarda, alerjen maddelerin tespitinde kullanılan DPT sonuçlarının incelenmesi ve alerji ile PEN arasında bir bağlantı var mı araştırılması amacıyla yapılmıştır.

2.Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk nefroloji polikliniğine PEN nedeniyle başvuran yedi yaş üstü elli çocuk çalışma grubu olarak seçilmiştir. Ayrıca herhangi bir şikâyeti olmayan çeşitli nedenlerle başvurmuş yirmi beş adet aynı yaş grubu çocukta kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma grubuna dahil olma şartları; PEN teşhisi konulmuş olması, enkoprezis olmaması, altta organik bir rahatsızlığın bulunmaması, diurnal semptomların gözlenmesi, fizik muayene bulgularının normal olması ve herhangi bir tedavi için ilaç almamış olması, yakın zamanda antihistaminik ve mide ilacı (özellikle H2 bloker) kullanmamış olması gibi şartlar istenmiştir. Daha sonra çocukların, her iki ön kolunun iç yüzeyine DPT uygulanmıştır. Deri uygun aparat ile delinerek, alerjen maddeler damlatılmıştır. 1/10 000 histamin pozitif kontrol testi, %4 fenol de negatif kontrol testi olarak kullanılmıştır. On beş dakika sonra meydana gelen endurasyonlar ölçüldü. Endurasyon 3mm'den büyük olanlar pozitif ve oraya damlatılan alerjene duyarlı kabul edildi. Standardizasyonu yapılmış 13 aeroalerjen (Hall/ Thr Netherlands; Stallergenes/ France; ALK A/S Denmark) kullanıldı. Alerjenlerden en az birine karşı pozitif yanıt atopi olarak kabul edildi. DPT'de ev tozu, Lepidoglyphus (depo akarı Dermatophagoides ferine), Dactylis glomerosa (yabani ot, domuz ayrığı), cereals (tahıl polen karışımı; arpa, mısır, buğday, yulaf), dörtlü grasses (ot karışımı; domuz ayrığı, çayır kelp kuyruğu, İngiliz çimi, tatlı ilkbahar otu), tüm yumurta, Blatella germenica (hamam böceği), Aspergillus mixture (Aspergillus fumigatus, niger, nidulans), köpek tüyü (dog hair) ve kedi tüyü (cat fur), latex, süt (milk), tree mixture (ağaç poleni karışımı; akçaağaç, at kestanesi, çınar, akasya, ıhlamur) yer aldı. İkinci aşama olarak, yapılan bu DPT'nde endurasyon 3 mm'den büyük ölçülen atopik çocuklara ayrıca gıda alerjisi var mı araştırıldı. Bunun için de soya, fasulye (beans), fındık (hazelhut), ceviz (walnut), şeftali (peach), buğday (wheat), badem (almond), sarımsak (garlic), soğan (onion), ve patatesten (patoto) ile hazırlanmış yeni bir DPT uygulandı. Tüm sonuçlar toplandıktan sonra SPSS programında Logistik regresyon modeli uygulanarak analiz edildi. $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

3.Bulgular

Çalışmamıza katılan PEN'li çocukların yaş ortalaması 8,5±2,4 yıl (min:7; max:15), kontrol grubunun ise 10±1,9 yıl (min:7; max:14) idi Ayrıca PEN'li çocukların %58'i erkek, %42'si kızlardan, kontrol grubunun ise %60'ı erkek, %40'ı da kızlardan oluşmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, aile öyküsünün olup olmamasına göre dağılımları.

	PEN'li Grup*	Kontrol grubu*
Cinsiyet		
Erkek	%58 (n:29)	%60 (n:15)
Kız	%42 (n:21)	%40 (n:10)
Yaş (yıl)	8,5±2,4	10±1,9
Aile öyküsü		
VAR	%70 (n:35)	%16 (n:4)
YOK	%30 (n:15)	%84 (n:21)
Toplam	**%100(n:50)**	**%100 (25)**

** %: yüzde; n: sayı frekans.*

Yaş dağılımı incelendiğinde, yaş arttıkça enürezisi sikayetlerinin azaldığı gözlendi. Ayrıca cinsiyet her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,868).

Aile öyküsü sorgulandığında PEN'li çocuklarda daha yüksek bulundu (%70), kontrol grubunda ise düşüktü (%16) (Tablo 1). İstatiksel olarak incelendiğinde ise aile öyküsünün, çocuklarda PEN gelişmesinde önemli olduğu (p<0,001) hatta PEN gelişme riskini 13,08 kat arttırdığı saptandı (Tablo 2). Anamnez alma esnasında, PEN'li çocukların aileleri, çocuklarının çok derin uyuduklarını, hatta ıslak elbiselerini değiştirirken bile uyandıramadıklarını bildirmişlerdi.

Deri testi yapılan PEN'li çocukların beşinde (%10) atopi bulundu. Bu çocuklarda ev tozu alerjisi (%4; n:2), ağaç (%2; n:1), depo akarı (%2; n:1) ve her üç maddeye karşı atopi (%2; n:1) tespit edilmiştir (Tablo 2). Atopi saptanan bu PEN'li çocuklara, daha sonra gıda alerjenlerini içeren DPT uygulandı. Bu çocuklarda herhangi bir gıda alerjisi saptanmadı. PEN ile (özellikle gıda maddelerinin bulunduğu DPT'ye göre) atopinin ilişkisi bulunamadı (p= 0,160) (Tablo 3).

Tablo 2: PEN'li çocuklarda DPT sonuçları

	DPT sonucu-1	
	PEN'li Çalışma Grubu	**Kontrol Grubu**
Negatif DPT	%90 (n:45)	%100 (n:25)
Pozitif DPT	%10 (n:5)	%0 (n:0)
Ev tozu alerjisi	%4 (n:2)	-
Ağaç poleni	%2 (n:1)	-
Depo akarı	%2 (n:1)	-
Ev Tozu-Depo akarı-Ağaç	%2 (n:1)	-

**n: sayı frekans; %: yüzde*

***DPT: Deri Prick Testi*

Tablo 3: PEN ile ilişkili olabilecek yaş, cinsiyet ve DPT sonuçlarının karşılaştırılması.

	PEN'li Grup*	**Kontrol Grubu***	**P değeri**
Cinsiyet			
Erkek	%58 (n:29)	%60 (n:15)	0,868
Kız	%42 (n:21)	%40 (n:10)	
Ailede PEN öyküsü olması	%70	%16	**<0,001**
DPT ** ile alerjenlere duyarlılık	%10 (n:10)	0	0,160
Toplam	**%100 (n:50)**	**%100 (25)**	

**n: sayı frekans; %: yüzde*

***DPT: Deri Prick Testi, pozitif saptanan grupta ikinci defa (gıda allerjisi varlığının araştırılması için) DPT uygulanmıştır ve hiçbir gıda allerjenine atopi tespit edilmemiştir.*

4.Tartışma

PEN ailelerin ve hekimlerin sık karşılaştığı ve bazen tedavisinde de zorlandığı bir işeme bozukluğudur. Etyolojisi de tam bilinmemektedir. Toplumda da beş yaşında neredeyse %15-20 gözlendiği bilinmektedir (2,7,11). Yapılan çalışmalarda PEN erkek cinsiyette, daha fazla oranda gözlenmektedir. Çalışmamızda hastaların %58'i erkek idi. İstatiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamasına rağmen yüzde bazında PEN'in erkeklerde daha fazla görüldüğü tespit edildi (12,13,14).

Yaptığımız çalışmada yaş arttıkça PEN azaldığı saptandı. Hatta literatürlerde PEN, beş yaşındaki çocuklarda %20, altı yaşındaki çocuklarda %10 civarı gözlendiği ve yaş arttıkça enürezisin azaldığı bildirilmektedir (15,16,17).

Hansakunachi ve ark.larının yaptığı çalışmada aile öyküsü varlığının, PEN etyolojisinde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (17). Bizde yaptığımız bu çalışmada aile öyküsü olan çocuklarda, PEN'in daha sık gözlendiğini saptadık ve istatiksel olarak incelendiğinde de aile öyküsü varlığının anlamlı olduğunu saptadık (p>0,001). Hatta Loeys ve ark.ları 22q11, 13q13-14 ve 12.kromozonlarıyla PEN arasında ilişki olduğunu göstermiştir. PEN'lilerde bu genetik anomalilerin sık gözlenmesi, enüreziste aile öyküsünün önemini göstermektedir (18).

Enürezis ile atopi ilişkisini düşündüren literatür yayınları mevcuttur. Zaleski ve ark.ları gıda alerjisinin, mesane kaslarında aktivite artışına bunun da fonksiyonel mesane kapasitesinde azalmaya sebep olduğunu saptamıştır ve atopi ile PEN arasında bir ilişki olabileceği bildirmiştir (19). Tsai ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, alerjik hastalıkları olan çocuklarda, uykuda solunum bozukluklarının daha sık gözlendiği ve bu çocuklarda daha yüksek gece işeme oranlarının saptandığının bildirmiştir. Hatta alerjik rinit, atopik dermatit, alerjik konjonktivit ve obstrüktif uyku apnesi olan çocuklar, hiç teşhis edilmemiş diğer çocuklara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek gece idrar kaçırma oranına sahipti (20). Lai ve ark.larının Tayvan'da yaptığı başka bir çalışmada 2000-2012 yılları arasında Alerjik Riniti (AR) olan atopik çocuklarda PEN'in 1,7 kat daha fazla gözlendiğini saptamışlardır. Lai çalışmasında erkeklerde, 6 yaşından küçük çocuklarda, astım, atopik dermatit ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) komorbiditeleri olanlarda ve yılda beşten fazla AR ile ilgili poliklinik ziyaretinde bulunanlarda, hipertrofik tonsillit ve adenoidi olan çocuklarda, obesitesi olan çocuklarda PEN için riskin daha yüksek olduğunu bulmuştur (21). Aydın ve ark.larının yaptığı başka bir çalışmada astım ve AR'le enürezis arasında ilişki saptanmasına rağmen (p<0,05), egzema ve alerjik rinokonjuktivitle (ARK) PEN arasında bir ilişkisinin olmadığını (p>0,05) saptamışlar ve sonuç olarak atopinin enürezis ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Egzema ve ARK'da atopi olduğu halde enürezis ile istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (22). Bu durum atopiye bağlı olarak, solunum yolu şikayetlerinin tetiklemesi ile öksürük ve hapşırık ataklarının meydana getirdiği intraabdominal basıncın artmasından dolayı enürezisin kaynaklanabileceğini de akla getirmektedir. Ayrıca günümüzde alerji ve atopik rahatsızlıkların prevelansının arttığı da bilinmektedir. Bunun sonucu olarak da PEN ile astım-AR birlikteliğinin artan prevelansa bağlı olarak da sık gözleneceği de tahmin edilmektedir. Çalışmamızda PEN'li beş çocukta atopi saptanmıştır, daha sonra bu çocuklarda DPT ile gıda alerjisi araştırılmıştır ve gıda alerjisi saptanmamıştır. Bu sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark olmadığı bulunmuştur (p=0,160). Mungan ve ark.larının 37 enüretik çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada enürezis ile soya fasulyesi ve fındık alerjisinin ilişkili olabileceğini göstermiştir (7).

Ayrıca PEN'li çocukların ebeveynleri, çocuklarının uykularının ağır olduğunu, beyan etmekteydiler. Tsai ve ark.ları ve Lai ve ark.larıda bu konuda, aynı bulguları çalışmalarında rapor etmişlerdir. Literatürde de uyku bozukluğu ve PEN birlikteliği ile ilgili yayınlar mevcuttur (20,23,24,25,26).

Sonuç olarak literatürde atopi ile PEN arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Biz PEN'li çocuklarda belirli alerjenlere karşı atopi tespit etmiş olmamamıza rağmen, istatiksel açıdan anlamlı bir fark bulamadık. Bu durum, çalışmamızın yapılmış olduğu örneklem sayısının az olmasından kaynaklanabilir, bu çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Ayrıca tüm PEN'li çocuklarda gıda alerjisi var mı bakılmamış olması da araştırmamızın diğer kısıtlılıklarından biridir. Bu konuda daha geniş vaka sayılarıyla ve daha geniş alerji panellerinin yer aldığı testler ile yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

5-Teşekkürler: Bu çalışmanın üretildiği tezin, hazırlanmasında ve tam metin bildiri olarak sunulmasında vermiş olduğu desteklerden dolayı sayın Prof. Dr. İlknur Bostancı'ya teşekkürler.

6.Kaynaklar

1. Metin Ş., Özlü S. G. Enürezis Nokturna İle İlgili Ailelerin Bilgi Düzeyi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. Pam Med J. 2021; 14(1): 243-252. doi.org/10.31362/patd.819023

2. Alaygut D., Kavukçu S. Büyüme Sürecinde İşeme Fizyolojisinin Klinik Önemi Nedir?.Türkiye Çocuk Hast Derg. 2013; 7(1): 53-56. doi: 10.12956/tjpd.2013.1.12

3. Gündüz O, Demirdağ H, Güleç C. Primer Enürezis Nokturnada Hipnoterapi ve Psikoterapi: Olgu sunumu, J Tradit Complem Med. 2018;1(1):35-8. doi: 10.5336/jtracom.2017-58397.

4. Unal F. Enürezis Nokturna. Katkı Pediatri Dergisi Çocuk Ruh Sağlığı. 1996;5:789-802.

5. Forstphe WL, Redman A. Enuresis and spontaneous cure rate: Study of 1129 enuretics. Arch Dis Child 1974;49:259-63. doi.org/10.1136/adc.49.4.259.

6. Barker S, Daniels L, Chang YS, et al. Allergy education and training for physicians. World Allergy Organ J. 2021;14(10):100589. Published 2021 Nov 10. doi:10.1016/j.waojou.2021.100589

7. Mungan NA, Seckiner I, Yesilli C, Akduman B, Tekin IO. Nocturnal enuresis and allergy. Scand J Urol Nephrol. 2005;39(3):237-241. doi:10.1080/00365590510007739

8. Torun E., Şeremet S. Alerjik Hastalığı Olan Hastalarımızda Deri Prick Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2010; 24(2): 87-92.

9. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, et al. The skin prick test. J Biol Regul Homeost Agents. 2018;32(1 Suppl. 1):19-24. PMID: 29552869

10. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper [published correction appears in World Allergy Organ J. 2021 Jun 17;14(7):100557]. World Allergy Organ J. 2020;13(2):100080. Published 2020 Feb 25. doi:10.1016/j.waojou.2019.100080

11. Naçar N, Işık P. Enürezis Nokturna. Katkı Pediatri Dergisi. Adolesan 2000;21(6): 895-912.

12. Rushton HG. Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation, and currently available treatment options. J Pediatr. 1989;114(4 Pt 2):691-696. doi:10.1016/s0022-3476(89)80883-2

13. Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. J Urol. 1985;134(5):1029-1031. doi:10.1016/s0022-5347(17)47581-1

14. Wang QW, Wen JG, Zhang RL, et al. Family and segregation studies: 411 Chinese children with primary nocturnal enuresis. Pediatr Int. 2007;49(5):618-622. doi:10.1111/j.1442-200X.2007.02406.x

15. Vulliamy DThe Day and Night Output of Urine in EnuresisArchives of Disease in Childhood 1956;31:439-443.

16. Brock WA, Kaplan GW. Voiding dysfunction in children. Curr Probl Pediatr. 1980;10(8):1-63. doi:10.1016/s0045-9380(80)80013-2

17. Hansakunachai T, Ruangdaraganon N, Udomsubpayakul U, Sombuntham T, Kotchabhakdi N. Epidemiology of enuresis among school-age children in Thailand. J Dev Behav Pediatr. 2005;26(5):356-360. doi:10.1097/00004703-200510000-00003

18. Loeys B, Hoebeke P, Raes A, Messiaen L, De Paepe A, Vande Walle J. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. BJU Int. 2002;90(1):76-83. doi:10.1046/j.1464-410x.2002.02775.x

19. Zaleski, A., Shokeir, M.K., & Gerrard, J.W. (1972). Enuresis: familial incidence and relationship to allergic disorders. Canadian Medical Association journal, 106 1, 30-1.

20. Tsai JD, Chen HJ, Ku MS, et al. Association between allergic disease, sleep-disordered breathing, and childhood nocturnal enuresis: a population-based case-control study. Pediatr Nephrol. 2017;32(12):2293-2301. doi:10.1007/s00467-017-3750-0

21. Lai PH, Yang PS, Lai WY, Lin CL, Hsu CY, Wei CC. Allergic rhinitis and the associated risk of nocturnal enuresis in children: a population-based cohort study. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(11):1260-1266. doi:10.1002/alr.22219

22. Aydın G., Nemmezi Karaca S., Sarı S. A. Çocuklarda Primer Enürezis Nokturna ile Alerjik ve Solunumsal Hastalıkların Birlikteliği. KSU Medical Journal. 2021; 16(1): 79-88.

23. Wada H, Kimura M, Tajima T, et al. Nocturnal enuresis and sleep disordered breathing in primary school children: Potential implications. Pediatr Pulmonol. 2018;53(11):1541-1548. doi:10.1002/ppul.24156

24. Su MS, Xu L, Pan WF, Li CC. Current perspectives on the correlation of nocturnal enuresis with obstructive sleep apnea in children. World J Pediatr. 2019;15(2):109-116. doi:10.1007/s12519-018-0199-6

25. Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(6):504-509. doi:10.1002/alr.21123

26. Aydın G, Nemmezi Karaca S, Sarı S. A. Çocuklarda Primer Enürezis Nokturna ile Alerjik ve Solunumsal Hastalıkların Birlikteliği. KSU Medical Journal. 2021; 16(1): 79-88.).

Presentation ID / Sunum No= 60

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2209-5437

COVID-19 ve Mods

Uzm. Dr. Adil Furkan Kılıç[1]
[1]*Mareşal Çakmak Devlet Hastanesi*

Özet

Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multiple Organ Dysfunction Score: MODS) solunum sistemi, kardiyo-vasküler sistem, karaciğer fonksiyonları, hematolojik sistem, glasgow koma skalası ve renal fonksiyon olmak üzere toplam altı organ sistemini değerlendirmektedir. Çalışmamızda COVID-19 tanılı hastalarda organ disfonksiyonunu gösteren bir skorlama sistemi olan MODS'un hastalığın seyrini ve mortaliteyi tahmin etme potansiyelini araştırmayı amaçladık. Sonuç olarak çalışmamızda COVİD-19 da MODS skoru yüksek olan hastaların hastalığı daha şiddetli geçirdiğini ayrıca MODS skoru yüksek olan hastalarda hastalığın daha ölümcül seyrettiğini tespit ettik. Çalışmamız COVİD-19 da mortaliteyi ve prognozu gösteren bir skorlama sistemi olarak MODS skorlamasının kullanılabileceğini ve geliştirilebilecek yeni skorlama sistemleri için yol gösterici olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19,mods

Giriş

Yeni ortaya çıkan virüs hastalıkları, son yıllarda dünya çapında büyük bir halk sağlığı tehdidi haline geldi. 2002'de şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), 2009'da H1N1 influenza ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), 2012'de, Ebola virüsü hastalığı (EVH), 2015'te Zika virüsü görülmüştür (1,2,3).

Yeni koronavirüsün neden olduğu en yeni ve devam eden viral hastalık, dünya çapında halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etti. Yeni koronavirüs salgını ilk olarak 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bildirildi. 12 Ocak 2020'de DSÖ bu virüsü yeni koronavirüs "2019-nCoV" olarak tanımladı. Önceki SARS-CoV ile benzerliği nedeniyle Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır. 30 Ocak 2020'de DSÖ, bu viral salgını uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durum olarak ilan etti. Daha sonra 11 Şubat 2020'de DSÖ, bu hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı ve ardından 11 Mart 2020'de DSÖ, COVID-19'u SARS-CoV-2 viral enfeksiyonundan bu yana küresel bir pandemi olarak ilan etti (4). Başta akciğerler olmak üzere neredeyse bütün sistemleri etkileyen COVID-19 hastanelerde ve yoğun bakımlarda önemli ölçüde

hasta yatışına neden oldu (5). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde zaman zaman yer sıkıntıları yaşandı. Ölümcül seyreden bu viral hastalık için özellikle yoğun bakım ünitelerinde prognozu öngörmeyi sağlayabilecek belirteçler ya da skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multiple Organ Dysfunction Score: MODS): Marshall ve arkadaşları tarafından 1995 yılında geliştirildi. MODS; solunum sistemi, kardiyo-vasküler sistem, karaciğer fonksiyonları, hematolojik sistem, glasgow koma skalası ve renal fonksiyon olmak üzere toplam altı organ sistemini değerlendirmektedir (6). SOFA'dan farklı olarak kardiyo-vasküler sistem değerlendirmesi vasopressör ilaç infüzyonu yerine kalp hızı x santral venöz basınç/ortalama arter basıncı ile hesaplanmakta; böbrek yetmezliği ise sadece kreatin ile değerlendirilmektedir. Hasta parametrelerine göre; normal fonksiyon varlığı sıfır (0) ve en ciddi fonksiyon bozukluğu dört (4) olarak puanlanmaktadır. MODS ile her gün yapılan değerlendirmede 24 saatte ölçülen en kötü değer puanlamaya alınır, ölçülmeyen değer sıfır kabul edilir. Toplam maksimum skor en fazla 24'dür (7,8).

Amaç

Çalışmamızda COVID-19 tanılı hastalarda organ disfonksiyonunu gösteren bir skorlama sistemi olan MODS'un hastalığın seyrini ve mortaliteyi tahmin etme potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Şubat 2021 – Haziran 2021 tarihleri arasında nazaofaringeal sürüntü alınarak real time PCR metoduyla COVİD-19 tanısı alan 18 yaş üstü 90 hasta ile yapılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 90 hasta hastalığın şiddetine göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların ağırlıklarına göre sınıflandırılması güncel Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid-19 güncel erişkin tanı ve tedavi rehberine göre yapıldı.

Hasta Grupları

Grup 1; hafif şiddette hastalık, akciğer grafileri normal olan ve hastaneye yatırılmamış, ayaktan tedavi gören hastalar (n:30), Grup 2; orta şiddette hastalık, şiddetli pnömoni belirtisi olmayan klinik yatışı gerektiren pnömoni bulguları olan hastalar (şiddetli pnömoni: Aşağıdaki durumlardan herhangi birine uyan pnömoni: solunum hızı $\geq$ 30 nefes/dk; SpO2 $\leq$ %92; akciğer tutulum oranı >%50 olan hastalar) (n:30), Grup 3: ağır şiddette hastalık, ağır pnömoni tablosu ile yatırılan ve takiplerinde makrofaj aktivasyon sendromu gelişen ve yoğun bakım yatış gerektiren hastalar (n:30).

MODS skorlama sisteminde; solunum, renal, hepatik, kardiyovasküler, hematolojik sistem ve santral sinir sistemi değerlendirilir. Her parametre 0-4 arasında puanlandırılır (Tablo 1). 24 saat içindeki en anormal değerler seçilir, ölçülmeyen değer 0 olarak puanlanır. Toplam 24 olan skor 20'yi aştığında yoğun bakım mortalite oranının %100'e ulaştığı tahmin edilir.

Çalışmamızda hastalar başvurunun ilk 24 saatindeki MODS skorlarına göre değerlendirildi.

Değişken	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
PaO_2: FiO_2 (mmHg)	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Serum kreatinin (mg/dL)	≤ 1.1	1.2-2.3	2.4-4	4.1-5.7	> 5.7
Serum bilirubin (mg/dL)	≤ 1.2	21-60	61-120	121-240	> 240
Basınç ayarlı kalp hızı: Kalp hızı X (SVB/OAB)	≤ 10	1.3-3.5	3.6-7.0	7.1-14	> 14
Trombosit sayısı (µL)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Glasgow koma skoru*	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

* Sedasyon yokken.
SVB:Santral venöz basınç, OAB: Ortalama arter basıncı.

Tablo 1. MODS Hesaplanırken Kullanılan Parametreler (9)

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) her üç grupta da istatistiksel olarak benzerdi (p=0,77). Yapılan istatistiksel analizde MODS değerleri gruplar arasında kıyaslandığında , hafif ve orta grup, orta ve ağır grup, hafif ve ağır grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (p<0,001). Ayrıca MODS skorlaması 20 puan üstü olan hastalarda entübasyon ve ex olma oranı 20 puan altında olan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). MODS puanının mortalite üzerindeki etkisini incelemek için yaptığımız çalışmamızda bağımlı değişken olarak ex durumunu, bağımsız değişken olarak MODS puanını kullandığımız ikili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; Bağımsız değişken MODS puanının bağımlı değişkendeki (eski durum) varyansın %95'ini açıklayabildiği ve bu değerin anlamlı olduğu (p<0,001) görüldü.

Tartışma ve Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda COVİD-19 da MODS skoru yüksek olan hastaların hastalığı daha şiddetli geçirdiğini ayrıca MODS skoru yüksek olan hastalarda hastalığın daha ölümcül seyrettiğini tespit ettik.

Çalışmamız COVİD-19 da mortaliteyi ve prognozu gösteren bir skorlama sistemi olarak MODS skorlamasının kullanılabileceğini ve geliştirilebilecek yeni skorlama sistemleri için yol gösterici olabileceğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. J Virol. 2013;87(14):7790-7792. doi:10.1128/JVI.01244-13
2. Qu G, Li X, Hu L, Jiang G. An Imperative Need for Research on the Role of Environmental Factors in Transmission of Novel Coronavirus (COVID-19). Environ Sci Technol. 2020;54(7):3730-3732. doi:10.1021/acs.est.0c01102
3. Weber DJ, Rutala WA, Fischer WA, Kanamori H, Sickbert-Bennett EE. Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9). Am J Infect Control. 2016;44(5 Suppl): e91-e100.doi:10.1016/j.ajic.2015.11.018
4. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health, Organization (WHO); 2020.
5. Altman D, Machin D, Gardner M, et al. BMJ Books, ISBN: 978-0-727-91375-3. London: BMJ Books; 2000. Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines.

6. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23(10):1638-1652.
7. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9(3):129-143.
8. Kılıç YA. Yoğun bakım skorlama sistemleri: Neden, nasıl, biz nerdeyiz? Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(1):26-31.
9. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The logistic organ dysfunction system: a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. JAMA 1996;276:802-10.

Presentation ID / Sunum No= 61

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6883-3314

COVID-19'da Nadir Bir Komplikasyon 'Hıçkırık'

Asst. Prof. Dr. Alperen Aksakal[1]
[1]*Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi*

Özet

COVID-19 tanısı alan hastalarda; hastalığın seyri değişkenlik göstermektedir. Hastalık gribal enfeksiyon belirtileri ile başlayabilir ve enfeksiyon seyrinde ciddi viral pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Hastalar genellikle halsizlik, ateş ve öksürük şikayetleri ile başvurmasına rağmen hıçkırık gibi atipik semptomlarda bu şikayetlere eşlik edebilir. Hıçkırık, diyaframın tekrarlayan istemsiz kasılmalarıdır. Diyafram ve inspiratuar kaslar, diyaframı aşağı kaydırmak için kontrolsüz güçlü bir kasılma yaparak ani bir şekilde havanın inspirasyonuna neden olur. Sonuç olarak glottisin kapanmasıyla dengelenen ani bir basınç artışı hıçkırık sesine neden olur. Sunumumuzda COVID-19 tanılı yoğun bakım yatışı verdiğimiz persistan hıçkırık gelişen iki vakamızın oksijen ihtiyacının azalması ve inflamatuvar parametrelerin düşmeye başlaması sonrasında hıçkırığın düzeldiğinden bahsedilmektedir. Sunumumuz mevcut literatüre katkıda bulunacak ve COVID-19'un hıçkırık ile potansiyel ilişkisini vurgulayacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Hıçkırık, Hipoksi

Giriş

Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen akut solunum yolu sendromunun ilk vaka raporları yayınlandıktan sonra (31 Aralık 2019), Çinli uzmanlar yeni bir koronavirüs (SARS-CoV-2) alt tipi tanımladılar. SARS-CoV-2'nin neden olduğu bu enfeksiyon hastalığını da COVID-19 olarak adlandırdılar. Bu virüs salgını hızla yayıldı, milyonlarca insanın enfekte olduğu bu salgında bütün dünyada milyonlarca ölüm meydana geldi (1, 2). Ayrıca etkili tedavilerin veya önleme stratejilerinin olmaması, vaka sayısındaki artışa, hastaneye yatışlar ve palyatif tedavilerle sağlık harcamalarının artmasına katkıda bulunmuştur. Sonuç olarak bütün dünyada sağlık kuruluşlarının iş yükü önemli oranda artmıştır (2,3).

COVID-19 tanısı alan hastalarda; hastalığın seyri değişkenlik göstermektedir. Hastalık gribal enfeksiyon belirtileri ile başlayabilir ve enfeksiyon seyrinde ciddi viral pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir (4). Hastalar genellikle sağlık kuruluşlarına halsizlik, ateş ve öksürük şikayetleri ile başvurmasına rağmen nefes darlığı da bu

semptomlara eşlik edebilir. Hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda genellikle akciğer tutulumu meydana gelir (5, 6). Ancak virüs genel olarak solunum sistemini etkilemesine rağmen kardiyak, renal, hepatik ve nörolojik sistemler gibi birçok hayati sistemi ve organı da etkileyebilir. Bu sistemlerin etkilenmesine bağlı beklenmeyen semptomlar ve komplikasyonlarda gelişebilir.

Nörolojik tutulum gelişen COVID-19 hastalarında en sık görülen nörolojik semptomlar tat ve koku kaybı olmasına rağmen literatürde hıçkırık görülen hastalarda mevcuttur.

Hıçkırığın tıbbi literatürdeki ismi hıçkırarak nefes alma eylemi anlamına gelen Latince "Singult" kelimesinden türetilen singultus'tur (7,8). Hıçkırık, diyaframın tekrarlayan istemsiz kasılmalarıdır. Diyafram ve inspiratuar kaslar, diyaframı aşağı kaydırmak için kontrolsüz güçlü bir kasılma yaparak ani bir şekilde havanın inspirasyonuna neden olur (9). Sonuç olarak glottisin kapanmasıyla dengelenen ani bir basınç artışı hıçkırık sesine neden olur (9). Hıçkırık; akut (<48 saat), persistan (48 saatten bir aya kadar) veya inatçı (> 1 ay) olarak sınıflandırılabilir. Akut hıçkırıkların çoğu geçici, iyi huylu ve kendi kendini sınırlar. Bununla birlikte, kalıcı ve inatçı hıçkırıklar altta yatan patolojinin bir işareti olarak kabul edilebilir ve en yaygın neden gastroözofageal reflü hastalığı (GÖR) olmasına rağmen, artık literatürde nadir olarak COVID-19 gibi atipik nedenler de tanımlanmaktadır (10,11).

Yoğun bakım kliniğimizde takip ettiğimiz COVID-19 tanılı hıçkırık gelişen hasta sayısı azımsanmayacak kadar fazla olup 2 vakamızı paylaştığımız sunumumuzda hıçkırığın COVID-19'un spesifik bir belirtisi olabileceğini veya takip sırasında akciğer tutulumundaki artışa bağlı olarak ortaya çıkıp artabileceğini varsayıyoruz.

Vaka-1

Bilinen astım dışında ek hastalığı olmayan 36 yaşındaki erkek hasta son bir haftadır artan nefes darlığı ve sırta yayılan keskin orta sternal göğüs ağrısı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Ayrıca son iki gün boyunca devam eden hıçkırık şikayeti de mevcuttu. Bilinen, hiatal herni, histeri veya herhangi bir gastrointestinal patoloji öyküsü yoktu. Günde bir paket sigara kullanımı mevcuttu. Düzenli kullandığı herhangi bir ilaç öyküsü mevcut değildi.

Hastanın hastaneye başvursunda bakılan vital değerleri; ateş 37,7 °C', kalp hızı 98/dk , solunum hızı 29/dk , kan basıncı 123/77 mmHg ve oda havasında parmak ucu oksijen saturasyonu %71'di. Fizik muayenede mukozalar da siyanoz mevcuttu. Hastanın nörolojik muayenesinde özellik yoktu. Akciğer muayenesinde yaygın bilateral ral saptandı. Kardiyak muayene de ve batın muayesinde özellik yoktu. Elektrokardiyogram (EKG) sinüs ritmindeydi. Laboratuvar sonuçlarına bakıldığında; lenfosit yüzdesi %6.2, toplam lenfosit sayısı 450 x 103 hücre/uL, trombositler 145x 103 hücre/uL, C-reaktif protein (CRP) 109 mg/L, BUN 15.2 mg/dL, serum kreatinin (Cr) 1,12 mg/dL, D-dimer 1893 ng/mL, laktat dehidrojenaz (LDH) 290 U/L, ferritin 770 ng/mL, troponin 2.4 pg/mL olarak tespit edildi. Arter kan gazı analizi şu şekildeydi: pH 7.42, pCO2 26 mmHg, p02 54 mmHg, oksijen doygunluğu %70; HC03 21,1 mEq/L. Diğer laboratuvar parametrelerinde belirgin patoloji izlenmedi. Hastanın akciğer röntgeninde, bilateral yaygın pnomonik infiltrasyon izlendi. Hastanın nazofaringeal SARS-CoV-2 RT-PCR (ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu) testi pozitifti. Hastaya 2.düzey yoğun bakım ünitesinde yatış verildi.

Yüksek akımlı oksijen tedavisi başlanan hastanın takiplerinde hastaya T.C Sağlık Bakanlığı tedavi rehberine uygun olarak medikal tedavi düzenlendi. Yoğun bakım takiplerinde hipoksisi derinleşen hastanın steroid dozu arttırıldı ve hasta aralıklı noninvaziv ile takip edildi. Başvurunun ikinci gününde hastanın hıçkırıkları o kadar arttı ki oksijen satürasyonu yetmişin altına düştü, yüzü kızardı, yemek yeme ve nefes almada ciddi güçlük çekti. Hıçkırık verilen metoklopramid ile kısmen rahatladı. Takiplerinde oksijen ihtiyacı azalan hastanın inflamatuvar belirteçleri düşüş eğilimindeydi. Takibinde hastanın hıçkırık semptomu düzeldi.

Vaka-2

Bilinen ek hastalığı olmayan 44 yaşındaki erkek hasta son iki gündür artan nefes darlığı, halsizlik, öksürük şikayleri ile hastanemize başvurdu. Günde yarım paket sigara kullanımı mevcuttu. Düzenli kullandığı herhangi bir ilaç öyküsü mevcut değildi.

Hastanın hastaneye başvursunda bakılan vital değerleri; ateş 37,9 °C', kalp hızı 113/dk, solunum hızı 26/dk , kan basıncı 110/78 mmHg ve oda havasında parmak ucu oksijen saturasyonu %75'di. Fizik muayenede mukozalar da siyanoz mevcuttu. Hastanın nörolojik muayenesinde özellik yoktu. Akciğer muayenesinde yaygın bilateral inspriyum sonunda ral saptandı. Kardiyak muayene de ve batın muayesinde özellik yoktu. Elektrokardiyogram (EKG) sinüs taşikardisi mevcuttu. Laboratuvar sonuçlarına bakıldığında; beyaz kan hücreleri 11.56 x 103 hücre/uL, nötrofiller %86.9, lenfosit yüzdesi %10.2, toplam lenfosit sayısı 680 x 103 hücre/uL, trombositler 266 x 103 hücre/uL, C-reaktif protein (CRP) 188 mg/L, potasyum 3.6 mEq/L, sodyum139 mEq/L, BUN 17.9 mg/dL, serum kreatinin (Cr) 1,38 mg/dL, D-dimer 893 ng/mL, laktat dehidrojenaz (LDH) 340 U/L, ferritin 650 ng/mL, troponin 1.9 pg/mL olarak tespit edildi. Arter kan gazı analizi şu şekildeydi: pH 7.44; pCO2 29 mmHg; p02 58 mmHg; oksijen doygunluğu %76; HC03 19,9 mEq/L. Diğer laboratuvar parametrelerinde belirgin patoloji izlenmedi. Hastaya göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi ve akciğer parankiminin %50'sinden fazlasını etkileyen küçük subplevral buzlu cam opasiteleri gözlendi. Bu radylojik görünüm viral bir pnömoninin varlığını düşündürdü. Hastanın nazofaringeal SARS-CoV-2 RT-PCR (ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu) testi pozitifti. Hastaya 2.düzey yoğun bakım ünitesinde yatış verildi.

Yüksek akımlı oksijen tedavisi başlanan hastanın takiplerinde hastaya T.C Sağlık Bakanlığı tedavi rehberine uygun olarak medikal tedavi düzenlendi. Yoğun bakım takiplerinde yatışın ikinci gününde hipoksisi derinleşen hastada hıçkırık başladı. Yatışın üçüncü gününde hastanın hıçkırıkları o kadar arttı ki oksijen satürasyonu yetmişin altına düştü, yemek yeme ve nefes almada ciddi güçlük çekti. Hıçkırık metoklopramid verilmesine rağmen azalmadı. Takiplerinde antiinflamatuvar tedavi verilen hastanın tedaviyi takiben 24 saat içerisinde inflamatuvar belirteçlerinde düşüş sağlandı. Sonrasında oksijen ihtiyacı azaldı. Ve bir gün sonra hastanın hıçkırık semptomu tamamen düzeldi.

Tartışma

COVID-19 da çoğu vakada gözlenen klinik belirtiler; ateş, prodüktif olmayan öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, yorgunluk olarak tanımlanmıştır. Şiddetli vakalarda şok, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut kardiyak yaralanma, akut böbrek hasarı gözlenebilir. Bununla birlikte, dünya çapında artan COVID-19 verileriyle, bu hastalığın klinik heterojenliğini vurgulayan farklı semptomları olduğu bildirilmiştir. Vakalarımızda atipik bir semptom olan hıçkırıktan bahsettik.

COVID-19 ve hıçkırık arasındaki ilişki hala belirsizliğini koruyor, ancak grip, herpes zoster, nörosifiliz ve tüberküloz gibi diğer bulaşıcı durumlar hıçkırık ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (12).

Hıçkırıkların şiddeti ve tedavisi, zamansal sınıflandırmalarına bağlıdır. Akut hıçkırıklar genellikle iyi huyludur ve kendi kendini sınırlar, vakaların çoğunda müdahale veya etiyolojik araştırma gerektirmez. Bununla birlikte, hıçkırıkları yaşam kalitelerini bozan hastalar semptomlarını hafifletmek için fiziksel manevralar yapabilirler. Bu manevralar hastaya zararsızdır ve vagal uyarıyı artırarak, normal solunum ritmini ve nazofarenks uyarısını kesintiye uğratarak çalışırlar. Bu manevraların bazıları; nefes tutma, valsalva manevrası, göz küresi sıkıştırma, soğuk su içme, dili dışarı çekmedir (13).

Persistan ve inatçı hıçkırıklar ise genellikle hastanın günlük aktivitelerini etkiler ve sıklıkla patolojik bir etiyolojiyi gizler, bu nedenle altta yatan neden araştırılmalıdır. Bazı yaygın nedenler arasında GÖR, miyokard enfarktüsü, maligniteler, serebrovasküler hastalıklar, ilaçlar sayılabilir. Başlangıçta semptomları hafifletmek için fiziksel manevralar denenebilir, ancak akut hıçkırıkların aksine, kalıcı ve

inatçı hıçkırıkların fizik tedavi ile sonlandırılma olasılığı daha düşüktür. Tedavi altta yatan nedene odaklanmalıdır, ancak etiyoloji araştırılırken ampirik tedavi kullanılabilir. Persistan ve inatçı hıçkırıkların en yaygın nedeni GÖR olduğundan, ilk ampirik tedavi seçeneği olarak proton pompası inhibitörleri kullanılabilir. Tedaviye yanıt alınamayan veya ciddi bir etiyolojinin tespit edilemediği durumlarda en çok tercih edilen ilaçlar baklofen, gabapentin, metoklopramid ve klorpromazindir (12). Olgularımızda ilaç bulunabilirliği nedeniyle ilk seçenek metoklopramid tercih edildi.

Olgularımızda literatür ile uyumlu olarak hıçkırığın COVID-19'a bağlı akciğer tutulumunun azalmasını takiben ortadan kalktığını gözlemledik (14,15). COVID-19'daki hıçkırığın fizyolojisini ve patogenezini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Persistan ve inatçı hıçkırıklar, COVID-19'un atipik bir semptomu olabilir. Olgu sunumumuz da bu nadir semptomu vurgulamak istedik. Hekimler arasında bu nadir semptomla ilgili farkındalık yaratmayı amaçladık.

Kaynaklar

1. Patel U, Malik P, Mehta D, et al. Early epidemiological indicators, outcomes, and interventions of COVID-19 pandemic: A systematic review. *J Glob Health*. 2020;10(2):020506. doi:10.7189/jogh.10.020506
2. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313-324. doi:10.4014/jmb.2003.03011
3. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. Published 2020 Mar 17. doi:10.1186/s40249-020-00646-x
4. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-331. doi:10.23812/CONTI-E
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
6. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-4389. doi:10.1007/s00330-020-06801-0
7. Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP. Hiccup in adults: an overview. *Eur Respir J*. 1993;6(4):563-575.
8. Federspil PA, Zenk J. Singultus [Hiccup]. *HNO*. 1999;47(10):867-875. doi:10.1007/s001060050527
9. Chang FY, Lu CL. Hiccup: mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):123-130. doi:10.5056/jnm.2012.18.2.123
10. Woelk CJ. Managing hiccups [published correction appears in Can Fam Physician. 2021 Feb;67(2):84]. *Can Fam Physician*. 2011;57(6):672-e201.
11. Reichenbach ZW, Piech GM, Malik Z. Chronic Hiccups [published online ahead of print, 2020 Jan 23]. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020;10.1007/s11938-020-00273-3. doi:10.1007/s11938-020-00273-3
12. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(1):1-6. doi:10.1136/bmjspcare-2016-001264
13. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1037-1050. doi:10.1111/apt.13374

14. Atiyat R, Veeraballi S, Al-Atiyat N, Chan KH, Slim J. A Rare Case Report of Persistent Hiccups as an Atypical Presentation of COVID-19. *Cureus*. 2021;13(3):e13625. Published 2021 Mar 1. doi:10.7759/cureus.13625

15. Sene DR, Watashi DM, Bilitardo IO, Moreno CEC, Moreno MFF. COVID-19 presenting as persistent hiccups: a case report [published correction appears in Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2021 Dec 06;63:e62err]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63:e62. Published 2021 Aug 6. doi:10.1590/S1678-9946202163062

Presentation ID / Sunum No= 81

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0792-9042

Klinik ve Radyolojik Bulgularıyla Os Trigonum Sendromu

Asst. Prof. Dr. Demet Doğan[1]
[1] *Okan Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul / Türkiye*

Özet

Klinik ve Radyolojik Bulgularıyla Os Trigonum Sendromu Os trigonum; os talusun posteriorunda bulunan, nadiren görülen aksesuar kemiktir. Bu kemik doku, 7-13 yaşlarında talusun posteriorunda sekonder ossifikasyon merkezi olarak gelişir, sonraki bir yıl içinde talusla sinkondroz yoluyla birleşir. Bu birleşme gerçekleşmezse os trigonum adlı aksesuar kemik dokusu oluşmaktadır. Genellikle asemptomatiktir. Os trigonum ayak bileğinin zorlu plantar fleksiyonu sırasında, tibianın posterior malleosu ve tuber kalkaneus arasında sıkışarak, Os Trigonum Sendromu (OTS) adı verilen ayağın arkasında hissedilen ağrı ile karakterize klinik tablodur. Toplumda %7-25 oranında görülür. Hastanın anamnezi, muayenesi ve radyolojik bulguları ile tanı konulur. Bu çalışmada zorlu spor sonrası ayak bileği burkulması öyküsü olan ve Magnetik Rezonans (MR) incelemede OTS tanısı alan olgunun klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde sunulması amaçlanmıştır. 18 yaşındaki erkek hasta; spor yaparken zorlanma sonrası gelişen ayak bileğindeki burkulmaya bağlı sağ ayak bileğinde ağrı ve şişlik şikayetleriyle ortopedi polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede; ayak arkasında ağrı, ödem ve ekimoz görüldü. MR incelemede; T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda, talus posteriorunda os trigonum ile uyumlu aksesuar kemik dokusu ve medüller ödem, komşuluğunda sıvı artışı görüldü. Feksör hallusis longus kasında T2 ağırlıklı sekanslarda tenosinovit ile uyumlu sinyal artışı ve ayak bileği posteriorunda cilt altı dokuda ödem ve hiperintensite görüldü. OTS' nun tedavisi öncelikle konservatiftir. İmmobilizasyon ve fizik tedavi uygulamalarını öneren yayınlar mevcuttur. Konservatif tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen olgulara ultrason veya floroskopi eşliğinde lokal anestetik ve steroid enjeksiyonu tedavisi de uygulanabilmektedir. Konservatif tedaviden fayda görmeyen, balerin, futbolcu gibi tekrarlayan ayak bileği plantar fleksiyonu yapan olgularda cerrahi tedavi düşünülebileceği literatürde bildirilmiştir. Sunulan vakaya 3 hafta spora ara verilmesi önerilmiş ve medikal konservatif tedavi düzenlenmiştir. Sonuç olarak; özellikle zorlu plantar fleksiyon hareketi ile artan ayak ağrısı kliniği bildirilen olgularda OTS olabileceği hatırlanmalı ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Os Trigonum Sendromu, Os Trigonum, Magnetik Rezonans

Os Trigonum Syndrome With Clinical and Radiological Findings

Abstract

Os trigonum is a rare accessory bone located posterior to os talus. This bone tissue develops as a secondary ossification center in posterior of talus at 7-13 years, fuses with talus via synchondrosis. If synchondrosis doesn't occur, an accessory bone; os trigonum is formed. It's usually asymptomatic. Os trigonum is compressed between posterior malleois of tibia and tuber calcaneus during forced plantar flexion of ankle and causes pain. It's a clinical picture characterized by pain felt at back of foot called Os Trigonum Syndrome (OTS). It occurs at a rate of 7-25% in general population. Diagnosis is made with patient's anamnesis, examination and radiological findings. It was aimed to present a 18-year-old male patient with a history of ankle sprain after strenuous sports and diagnosed OTS in Magnetic Resonance (MR), accompanied by clinical and radiological findings. Physical examination revealed pain, edema and ecchymosis on back of foot. In MR examination T1 and T2-weighted sequences, accessory bone tissue compatible with os trigonum and medullary edema in posterior talus and increased fluid in adjacent tissue were observed. Signal increase consistent with tenosynovitis and edema and hyperintensity in subcutaneous tissue of the posterior ankle were observed on T2-weighted sequences in fexor hallucis longus. Treatment of OTS is primarily conservative. There are publications recommending immobilization and physical therapy. Local anesthetic and steroid injection treatment with ultrasound or fluoroscopy can be applied to patients who don't benefit from conservative treatment. It has been reported in literature that surgical treatment can be considered in cases with recurrent ankle plantar flexion such as ballerinas and football players who don't benefit from conservative treatment. In our case, a 3-week break from sports was recommended and medical treatment was given. OTS should be remembered and considered in diagnosis, especially in cases with increased foot pain with forced plantar flexion.

Keywords: Os Trigonum Syndrome, Os Trigonum, Magnetic Resonance

Giriş ve Amaç

Os trigonum; os talusun posteriorunda bulunan, nadiren görülen aksesuar kemiktir. Genellikle asemptomatiktir. Os trigonum ayak bileğinin zorlu plantar fleksiyonu sırasında, tibianın posterior malleosu ve tuber kalkaneus arasında sıkışarak, Os Trigonum Sendromu (OTS) adı verilen ayağın arkasında hissedilen ağrı ile karakterize klinik tablodur. Hastanın anamnezi, muayenesi ve radyolojik bulguları ile tanı koyulur. Bu çalışmada zorlu spor sonrası ayak bileği burkulması öyküsü olan ve Magnetik Rezonans (MR) incelemede OTS tanısı alan olgunun klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Radyolojik görüntüleme; GE marka (signa Explorer-60 cm) 1.5 tesla MR cihazında multiplanar T1,T2 ve yağ baskılı görüntüler alınarak yapılmıştır.

Bulgular

18 yaşındaki erkek hasta; spor yaparken zorlanma sonrası gelişen ayak bileğindeki burkulmaya bağlı sağ ayak bileğinde ağrı ve şişlik şikayeti ile ortopedi polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede; ayak arkasında ağrı, ödem ve ekimoz görüldü. MR incelemede; T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda, talus posteriorunda os trigonum ile uyumlu aksesuar kemik dokusu ve medüller ödem, komşuluğunda sıvı artışı görüldü. Feksör hallusis longusta T2 ağırlıklı sekanslarda tenosinovit ile uyumlu sinyal artışı ve ayak bileği posteriorunda cilt altı dokuda ödem ve hiperintensite görüldü. Radyolojik bulgular OTS ile uyumlu değerlendirildi.

Tartışma

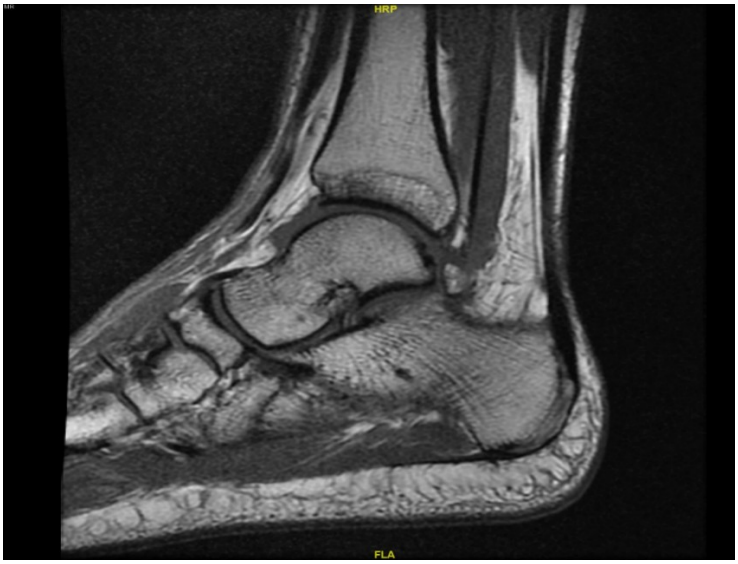
Os trigonum, talusun arkasında üçgen veya oval şekilli, düzgün konturlu aksesuar bir kemiktir (1,2). İlk kez 1824 yılında Rosenmüller tarafından anatomik bir varyant olarak tanımlanmıştır (3). Toplumda %7-25 oranında görülür (2,4). Bu kemik doku, 7-13 yaşlarında talusun posteriorunda sekonder ossifikasyon merkezi olarak gelişir, sonraki bir yıl içinde talusla sinkondroz yoluyla birleşir. Bu birleşme gerçekleşmezse os trigonum adlı aksesuar kemik dokusu oluşmaktadır (2,4,5). Os trigonum genellikle asemptomatiktir. Zorlu sportif faaliyetlerde aşırı plantar fleksiyona bağlı, tibianın posterior malleolu ve kalkaneus arasında sıkışarak, ayak bileğinin arkasında ağrıya neden olabilir. Bu klinik tablo OTS olarak adlandırılır (2,4,5).

Tanı fizik muayene ve radyolojik görüntülemeler ile koyulur. Fizik muayenede; palpasyon ile talus posterior kısmında hassasiyet ve ayak bileğinin zorlu plantar fleksiyonu ile ağrıda artış görülür. Radyolojik olarak; ayak bileğine yönelik lateral grafide; talus posterior kesiminde os trigonum görülebilir. MR incelemede; os trigonum varlığı, os trigonumdaki medüller kemik iliği ödemi, eşlik eden fleksör hallusis longus tenosinoviti ve komşu yumuşak dokuda enflamasyon ile uyumlu sinyal değişiklikleri görülmektedir (5,6,7).

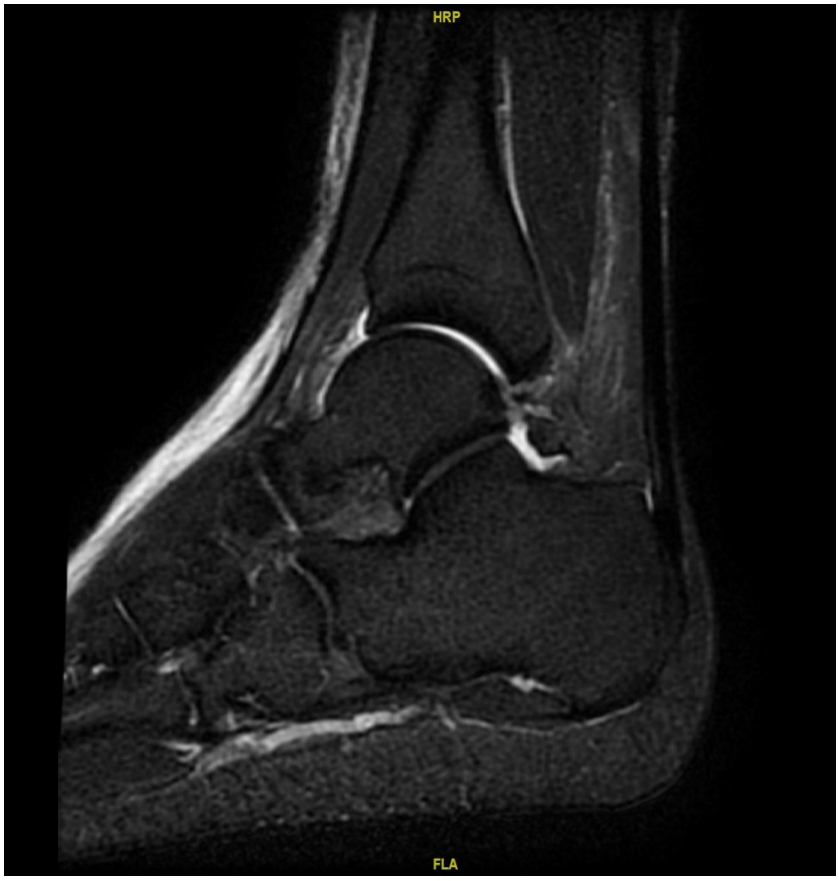
Tedavisi öncelikle konservatiftir. İlk olarak non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar uygulanmaktadır. Hastanın tekrarlayan plantar fleksiyon hareketinden kaçınılması önerilmektedir. İmmobilizasyon ve fizik tedavi uygulamalarını öneren yayınlar mevcuttur (7). Konservatif tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen olgulara ultrason veya floroskopi eşliğinde lokal anestetik ve steroid enjeksiyonu tedavisi de uygulanabilmektedir (7,8,9).

Literatürde bu sendromla ilgili hangi hastalara cerrahi girişim yapılacağı konusunda bir fikir birliği saptanmamıştır. Ancak konservatif tedaviden fayda görmeyen, balerin, futbolcu gibi tekrarlayan ayak bileği plantar fleksiyonu yapan olgularda cerrahi tedavi düşünülebileceği bildirilmiştir (7,10). Bizim olgumuzda 3 hafta spora ara verilmesi önerilmiş ve medikal tedavi düzenlenmiştir.

Sonuç olarak; özellikle zorlu plantar fleksiyon hareketi ile artan ayak ağrısı kliniği bildirilen olgularda os trigonum sendromu olabileceği hatırlanmalı ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

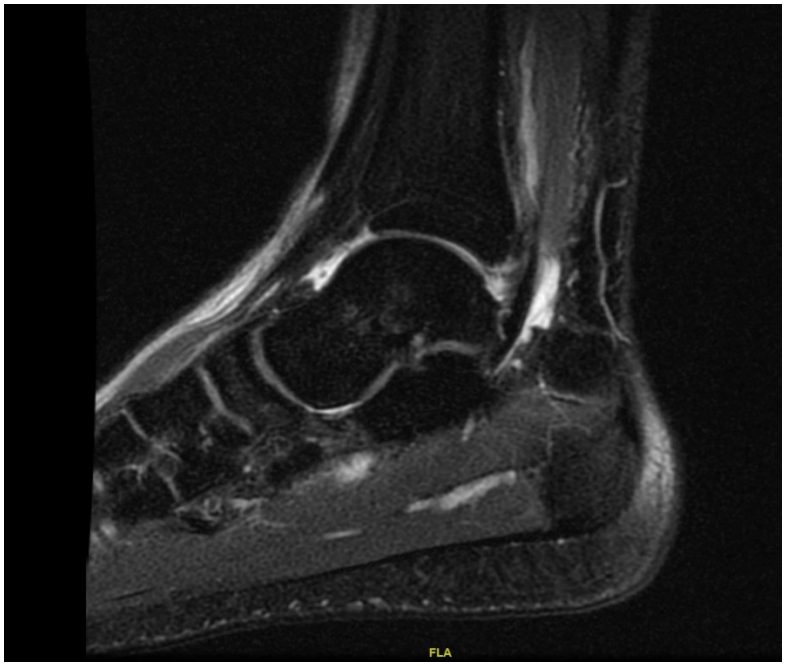


Resim 1-Sagital T1-Ağırlıklı MR incelemede; talus posteriorunda os trigonum ile uyumlu aksesuar kemik dokusu



Resim 2-Sagital yağ baskılı T2-Ağırlıklı MR incelemede; os trigonum çevresinde sıvı artışı

Resim 3-Sagital yağ baskılı T2-Ağırlıklı MR incelemede; talus ve kalkaneus posterolaterinde ödematöz sinyal artışı



Resim 4-Yağ baskılı T2-A MR incelemede; fleksör hallusis longus tendonunda tenosinovit ile uyumlu sinyal artışı

Kaynaklar

1. Lee JC, Calder JD, Healy JC. Posterior impingement syndromes of the ankle. Semin Musculoskelet Radiol 2008;12:154-69. 2.
2. Terzi R, Duygulu G, Özer T. Ayak Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Os Trigonum Sendromu. Turk J Osteoporos 2015;21:145-8.
3. Akpınar F, Tosun N, Aydınlıoğlu A, Alış T, İslam C. Ağrılı bilateral posteromedial os trigonum olgusu. Acta Orthop Traumatol Turc 1996;30:437-440
4. Karasick D, Schweitzer ME. The Os trigonum syndrome: Imaging features. AJR Am J Roentgenol 1996;166:125-9.
5. Şaş S , Erdem H.R, Tuncay F, Tokmak T.T. Os Trigonum Sendromu: Muhtemel Risk Faktörlerine Odaklanan İki Olgu Sunumu. Dicle Tıp Dergisi 2016; 43 (3): 468-471
6. Reddy VK. Os trigonum syndrome. International Journal of Biomedical and Advance Research 2015;6:60-3.
7. Turan Y, K.B.Işıl, Kahvecioğlu F, Şendur Ö.M. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2013;59:161-4.
8. Robinson P, Bollen SR. Posterior ankle impingement in professional soccer players: effectiveness of sonographically guided therapy. AJR Am J Roentgenol 2006;187:53- 8.
9. Lee JC, Calder JD, Healy JC. Posterior impingement syndromes of the ankle. Semin Musculoskelet Radiol 2008;12:154-69
10. LeVan Dijk CN. Anterior and posterior ankle impingement. Foot Ankle Clin 2006;11:663-83.

Presentation ID / Sunum No= 83

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1185-1535

Uykuda Solunum Bozuklukları

Exp. Dr. Dursun Erol Afşin[1]
[1]*Erzurum Şehir Hastanesi*

Özet

Uykuda solunum bozuklukları son yıllarda çoğu hastalığın etiyolojisinde sıkça görülmeye başlandı. Bu bozuklukların arasında en sık görülen Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)'dır. OSAS uyku esnasında yineleyen üst solunum yolu tıkanıklığı atakları ve genellikle kanın oksijen saturasyonunda düşüle karakterize bir uyku bozukluğu sendromudur. Obezite, yaş, erkek cinsiyet, ırk, sigara, alkol ve sedatif kullanım öyküsü, birlikte görülen hastalıklar, yüz ve çene anormaliteleri ve kalıtımsal faktörler OSAS'ın ortaya çıkmasındaki temel risk faktörlerini oluştururlar. OSAS'ta meydana gelen üst hava yolunun kollaps mekanizması çok değişkenlidir ve obezite, kraniyofasiyal değişiklikler, üst hava yolu kas fonksiyonunda değişiklik, faringeal nöropatiyi içerir. Oluşan bu kollaps sunucu olarak; aralıklı hipoksi ve hiperkapni, tekrarlayan uyarılmalar ve solunum çabalarında artış, sekonder sempatik aktivasyon, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon ortaya çıkabilir. OSAS'ın major bulguları; horlama tanıklı apne gündüz görülen uykulu olma halidir. Tanıda en önemli standart polisomnografi dir. OSAS'da hastalığın ağırlık derecesinden bağımsız olarak, tedavide ilk adım genel tedbirlerin (Zayıflama, yatak yatış pozisyonu, alkol kullanımı ve sedatif etkili ilaçlardan kaçınma, komorbid hastalıkların iyileştirilmesi vb.) tatbik edilmesidir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda en üstün tedavi Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) 'dır. Sunumumuzda OSAS'ın fizyopatolojik mekanizmasından, kliniğinden, risk faktörlerinden güncel tanı ve tedavisinden bahsettik.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Polisomnografi, Pozitif Havayolu Basıncı

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Kısa Tanımlamalar

Apne: Hava akımının ağızda ve burunda 10 saniye veya daha fazla süre boyunca gerçekleşmemesidir (1).

Hipopne: Nazal kanül ile verilen hava akımının 10 saniyeden az olmamak şartıyla bazal değerinden % 30 veya daha fazla oranda azalması (mevcut sürenin minimum %90 ı bu koşula uymalıdır) ve en az % 4 lük desaturasyon gelişmesidir. Diğer bir tanımı ise; hava akımının 10 saniyeden az olmamak şartıyla bazal değerinden %50 ve daha fazla düşmesi (sürenin minimum %90 ı bu koşula uymalıdır) ve %3 lük desaturasyon gelişmesi veya arousalın beraber görülmesidir (1).

Arousal (nörolojik uyanma): Uyku esnasında, uykunun daha yüzeysel evresine ya da uyanık olma durumuna ani intikalidir. Arousal ile apne veya hipopne sonlanır (1).

Apne indeksi (Aİ): Uykuda bir saatte görülen apne sayısıdır.

Apne hipopne indeksi (AHİ): Uykuda bir saatte görülen apne ve hipopne sayılarının toplamı ile hesaplanır.

Solunumsal arousal indeks: Uyku esnasında bir saatte tesbit edilen arousal sayısıdır (1).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Uyuma sırasında yineleyen üst solunum yolu tıkanıklığı atakları ve genellikle kanın oksijen saturasyonunda azalmayla karakterize bir uyku bozukluğu sendromudur.

Epidemiyolojik olarak; OSAS %1-5 oranında görülür. OSAS' ın orta yaş erkeklerde (40-60 yaş) daha sık görülmektedir. Dünyadaki prevalansı %4-8 arasındadır. Türkiye'de prevalansın yapılan çalışmalarda %1-2 dolayında olduğu bildirilmiştir. Avrupa Birliğinde 30-65 yaş arasında yaklaşık 12 milyon kişinin OSAS tanısı aldığı ve bu kişilerin yaklaşık dörtte birinin orta ve ağır derecede OSAS a sahip olduğu tahmin edilmektedir (2,3,4).

Obezite, yaş, erkek cinsiyet, ırk, sigara, alkol ve sedatif etkili ilaç kullanımı öyküsü, birlikte görülen hastalıklar, yüz ve çene anormaliteleri ve kalıtımsal faktörler OSAS'ın ortaya çıkmasındaki temel risk faktörlerini oluştururlar. Ayrıca vucüt kitle indeksinin 25 üzerinde olması, erkeklerde 43, kadında ise 38 cm'den fazla ölçülen boyun çevresi OSAS için önde gelen risk faktörleridir. OSAS 40 yaş üstü erkeklerde iki kat daha fazla görülür. Ayrıca siyahilerde de risk artmıştır. Hipotiroidi ve akromegali de OSAS'a zemin hazırlar. Mikro ve / veya retrognati, iri tonsiller, iri dil kökü gibi üst solunum yolunun daralmasına yol açan anatomik sorunlar da her yaş grubunda OSAS'a yol açarlar. Ülkemizde ve dünyada yapılan araştırmalar OSAS'ın ailesel geçişi olduğunu göstermiştir (5,6).

OSAS'ta meydana gelen üst hava yolunun kollaps mekanizması birçok faktörü içermektedir ve obezite, kraniyofasiyal değişiklikler, üst hava yolu kas fonksiyonunda değişiklik, faringeal nöropatiyi içerir. Oluşan bu kollaps sunucu olarak; aralıklı hipoksi ve hiperkapni, tekrarlayan uyarılmalar ve solunum çabalarında artış, sekonder sempatik aktivasyon, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon ortaya çıkabilir (7,8).

OSAS hipertansiyon, aritmiler, stroke, koroner kalp hastalığı ve genel olarak artan kardiyovasküler mortalitenin yanı sıra metabolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler komorbiditelerle de ilişkilidir (7,8).

Tanısal Yaklaşım

Klinik Tanı:

OSAS'ın major bulguları; horlama tanıklı apne gündüz görülen uykululuk halidir (9). Minör bulgular ise genellikle sabahları olan, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk, noktüri, enüresiz, baş ve boyun bölgesinde terleme, cinsel istekte azalma, konsantrasyon eksikliği, depresyon ve kişilik değişiklikleridir. Bazı hastalarda gastroözefagial reflü de gözlenebilir. Ayrıca OSAS ta diğer organ ve sistemlerde etkilenebilir. Kardiyopulmoner bulgular uykuda boğuluyormuş hissi, atipik başlayan göğüs ağrısı, nokturnal aritmilerdir. Nöropskiyatrik bulgular; uyanınca görülen baş ağrısı, yetersiz uyunan uyku, uykusuzluk, karar verme yetisinde düşüş, unutkanlık,kişilik ve karekterde meydana gelen değişiklikler, sosyal çevreye adapte olmakta zorlanma, depresyon, anksiyete, psikoz, uyku

esnasında görülen anormal motor eylemlerdir. Ayrıca OSAS tanılı hastalarda; ağızda kuruluk, gece terlemeleri, nokturnal öksürük, noktüri, enürezis, cinsel istek kaybı, empotans, işitmede azalma da görülebilir (10,11,12).

Radyolojik Tanı:

Sefalometri; ucuzdur, kolay uygulanır ve kemik anormalisi değerlendirilmesinde kullanılır. Bilgisayarlı tomografide (BT); yaygın olarak supin görüntüleme kullanılır. Üst solunum yolu alanlarını havayolunu ve anatomik yapıların 3 boyutlu değerlendirmesinde kullanılır. MR da ise BT'ye ilaveten yumuşak dokular daha iyi görüntülenir.

Polisomnografi (PSG):

Altın standart tanı yöntemi polisomnografi dir. Hastalığın tanımı aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (1). A+B+D veya C+D nin olması tanı için gereklidir.

A. Aşağıdakilerden en az birtanesinin olması:
i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk hali
ii. Hastanın uyanma sırasında soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
iii. Eşinin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de şahit olması ve bildirmesi

B. PSG:

i. Skorlama yapılmış olan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥5/sa

ii. Solunumsal hadiselerin bir kısmında veya tümünde solunumsal çabası olması (RERA: özofagus manometresi) veya

C. PSG:
i. Skorlama yapılmış olan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥15/sa
ii. Solunumsal hadiselerin bir bölümünde veya tamamında solunumsal çabasının olması (RERA: özofagus manometresi)

D. Açıklayıcı başka bir nedenin olmamasıdır.

Tedavi:

OSAS'ın ağırlık derecesine göre tedavi planı yapılır (1).

OSAS SINIFLAMASI: (AHİ göre yapılır)

1. AHİ <5 Basit horlama
2. AHİ 5-15 Hafif Derecede OSAS
3. AHİ 16-30 Orta Derecede OSAS
4. AHİ >30 Ağır Derecede OSAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda hastalığın ağırlık derecesinden bağımsız olarak, tedavide ilk adım genel tedbirlerin (Zayıflama, yatak yatış pozisyonu, alkol kullanımı ve sedatif etkili ilaçlardan uzak durma, komorbit diğer hastalıkların iyileştirilmesi vb.) tatbik edilmesidir. İkinci adım; kulak burun boğaz kliniğinden konsültasyon istenerek, hastanın üst solunum yolunda tıkanıklığa neden olabilecek hastalıkların ve eğer varsa cerrahi ile tedavi edilme endikasyonlarının saptanmasıdır.

Altın stardart tedavi yöntemi de Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) tedavisidir. Ülkemizdeki Sosyal Güvenlik Kurumu CPAP/BPAP makinelerinin ödenebilmesi için "Apne indeksinin en az 15 veya apne-hipopne indeksinin en az 30 olması veya solunum bozukluğu indeksinin en az 30 olması" şartlarını sağlamasını istemektedir. Solunum Bozukluğu İndeksinin 5-30 arasında olursa OSAS'a eşlik

eden birtakım faktörlerin (Gündüz uyuklaması, hipertansiyon, kognitif bozukluk vb.) raporlanması durumunda bu cihazlar kurumca karşılanmaktadır.

Basit horlaması veya hafif derecede OSAS'ı olan hastalar ağıziçi araç ile tedavi veya cerrahi için en uygun gruplardır. Orta veya ağır derecede olsalar dahi PAP tedavisine tolerasyonu olmayan veya bu tedaviyi kabul etmeyen hastalarda da bu yöntemler uygulanabilir. Kür sağlanamasa da hastalığın oluşturduğu zararın minimuma indirgenmesi amaçlanmalıdır.

Pozisyon ve REM bağımlı OSAS'lı hastaların bu dönemlerin haricinde luzumsuz basınca maruz kalmamaları adına genellikle APAP tedavisi almaları önerilmektedir.

OSAS 'lı tüm hastalar tedavi yönteminden bağımsız olarak mutlaka takibe alınmalıdır. Böylelikle hem tedaviye yanıt izlenebilmekte hem de OSAS sonuçları oluşmadan olgunun hayat idamesi desteklenmektedir (13,14,15).

Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, 2005.

2. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.

3. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:136-43.

4. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-13.

5. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995;50:683-9

6. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. J Appl Physiol 1986;61:1403-9.

7. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15015. Published 2015 Jun 25. doi:10.1038/nrdp.2015.15

8. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342

9. Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;589-93.

10. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. Disease a month 1994;40:199-252.

11. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. JAMA 1993;269:1548-50.

12. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. J Sleep Res 2000;9:5-11.

13. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2011;37:1000-28.

14. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstruc- tive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-76.

15. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). 73: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults; A national clinical guideline. Edinburgh: S16N, 2003.

Presentation ID / Sunum No= 101

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6331-3632

Metastatik Kolorektal Kanserli Hatalarda Tedavi Seçenekleri (15 Yıl Önce Neredeydik?)

Dr. Rıza Umar Gürsu[1]
[1]*Acıbadem Bakırköy Hastanesi*

Özet

Kolorektal kanser (KRK) dünyada üçüncü, kansere bağlı ölümlerde ise dördüncü sıradadır. Günümüzde KRK hakkında ilerlemeler kaydedilmiştir. Hedefe yönelik ilaçlar, ve immünoterapi gibi yeni tedavi seçenekleriyle yaklaşım değişmiştir. Bundan onbeş yıl önce ise tedavi seçeneği olarak standart kemoterapi ve yeni kullanıma giren Vasküler endotelyal büyüme faktörüne yönelik bir antikor olan Bevacizumab dışında seçenek bulunmamaktaydı. KRK tanısı alanların yaklaşık %19'u tanı anında metastatik hastalık durumundadır. Hastaların yarısı hayatlarının bir döneminde uzak organa metastaz gelişme riski altındadır. Karaciğer en sık metastaz gelişen organdır. Diğer bölgeler akciğerler, lenf bezleri ve peritondur. Karaciğer ve akciğer metastazlı hastaların yaşam süreleri uzadığı için beyin ve kemik metastazları daha sıklıkla görülmektedir. Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında 1998-2007 yılları arasında takip edilen ve tam dosya bilgilerine ulaşılan 172 mKRK'li hastanın demografik özellikleri, kullanılan tedavi seçeneklerinin genel sağkalıma etkileri karşılaştırılmıştır. Hastaların 110'unda tanı anında metastaz saptanırken(%64); 62'sinde(%36) daha sonra metastaz gelişmiştir. Metastaz lokalizasyonu incelendiğinde karaciğer ilk sıradadır(107(%62,2)). Hastaların 16'sına(%9,3) metastazektomi uygulanmıştır. 104'ü bir(%59,3); 49'u iki(%28,5) ve 21'i(%12,2) üç seri kemoterapi almıştır. Metastazektomili olguların 2 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları %52,77±14,35 ve %37,69±16,35'dir. Metastazektomi durumuna göre genel sağ kalım süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Hastaların aldıkları kür sayısı arttıkça sağkalım süresi uzamaktadır. Uygulanan rejimler incelendiğinde; 44'üne(% 25,6) oksaliplatinli tedavi rejimleri (FOLFOX), 52'sine irinotekanlı rejim (IFL)(%30,2), 39'una bevacizumab ve FOLFİRİ kombinasyonu(% 22,7) ve 37'sine(%21,5) kapesitabinli rejimler (XELOX) uygulanmıştır. Tedavi şekline göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 6,668; p: 0,083; p>0,05). Sonuç olarak günümüzde mKRK tedavisinde birçok seçenek mevcuttur. Seçenekler ne olursa olsun hastaların sağkalım süreleri artmıştır. Oysa on beş yıl önce seçenekler çok sınırlı idi. Bununla birlikte tedavi seçiminde en önemli faktör hastanın tedaviyi kaldırabilecek performans düzeyinde olması idi. Çalışmamızda da performansı iyi olanlarda ikinci, üçüncü seri rejimlerin verilmesiyle sağkalımlarda anlamlı artış görülmesi bunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik Korektal Kanser, Kemoterapi

Abstract

Colorectal cancer, the third most common cancer is the fourth cause among cancer deaths. Approach to patients has changed due to appearance of new treatment modalities. 19% of patients have metastatic disease at the time of diagnosis. Half of the patients have risk of distant metastasis during their lives. Liver's the most common site. Lungs, lymph nodes are other sites involved. Demographic parameters, treatment options, effects on overall survival of 172 patients with mCRC followed by Medical Oncology Department were examined. 110 patients(64%) had metastasis at diagnosis, 62(36%) had metastasis thereafter. Liver was the most common site(107 patients %62,2). 16 patients(9,3%) had metastasectomy. 104 patients(59,3%) had one; 49(28,5%) had two and 21(12,2%) had three lines of chemotherapy. Two and four-year survival rates of patients having metastasectomy were 52,77±14,35% and 37,69±16,35%. Overall survival rates with or wihout metastasectomy showed no significant difference. Life expectancy was found to be increased as the number of line of chemotherapy increased. 44 patients(25,6%) had FOLFOX therapy, 52(30,2%) had IFL, 39 patients(22,7%) had a combination of bevacizumab and FOLFIRI and 37(%21,5) had XELOX. Overall survival rates were not different when treatment regimes were considered(Log rank:6,668; p:0,083;p>0,05). Metastasectomy should be considered; the medical treatment planned thereafter. If the patient can't have metastasectomy; then one of the chemotherapy regimes should be combined with targeted therapies. Most important factor at choosing the chemotherapy regime's the evaluation of possible side effects. This hypothesis is supported with our study in which patients with higher performance status had second and third line treatments.

Giriş

Kolorektal kanser (KRK) dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek ve kadınlarda görülme sıklığında ikinci, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır. KRK en sık altıncı dekatta görülse de her yaşta da saptanabilmektedir. 40 yaşına kadar KRK'e yakalanma oranı kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmekle birlikte, 40 yaşından sonra erkeklerde risk hafif olarak artar.[1] Çevresel faktörler, diyet ve genetik faktörler hastalığın sıklığının belirlenmesinde önemli faktörlerdir. Özellikle batı tipi beslenme ile (yağdan zengin, kırmızı et ağırlıklı) fiziksel aktivitede azalma ve obezitenin varlığı KRK gelişme riskini arttırmaktadır. Vücut kitle indeksinde artış KRK gelişme riskini iki kat arttırır. Kırmızı et kullanımı ile KRK riski artmakla birlikte kırmızı et alımının kesilmesi ile riskin azaldığını gösterir bir çalışma bulunmamaktadır. Sedanter yaşam KRK gelişme riskini arttırmaktadır ama mekanizması tam anlaşılamamaktadır.

KRK'de en sık karşılaşılan semptomlar alt gastrointestinal sistem kanaması, barsak hareketlerinde değişiklik, karın ağrısı, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve tıkanıklık belirtileridir. Yine de tıkanıklık belirtileri dışındaki semptomlar KRK tanısı konmasına veya evrelemeye yarayacak kesinlikte değillerdir. Fizik muayenede karında ele gelen kitle, hematokeziya (sol kolon ya da rektum kaynaklı), dışkıda gizli kanama (sağ kolon kanserleri) saptanabilir. Adenopati, hepatomegali, sarılık, akciğer semptomları metastatik hastalık semptomları olarak karşımıza çıkabilir. Kolon kanserine bağlı tıkanıklık genellikle sol kolon kaynaklı kanserlerden oluşur. Sağ kolon kaynaklı kanserler genellikle anemi semptomlarıyla seyrederler.[7] KRK'de birçok prognostik faktör tanımlanmışsa da; hiçbiri tanı anındaki evre kadar etkili olamamıştır.

KRK'lerin %95'i adenokarsinomdur. Makroskopik olarak KRK'ler ülseratif, polipoid, anüler ya da infiltratif olarak tanımlanırlar. Mikroskopik olarak; iyi, orta ve az differansiye diye ayrılırlar. İyi ve orta differansiye adenokarsinomlarda az differansiyelere göre daha fazla glandüler yapılar mevcuttur. Bir hücre membran glikoproteini olan CEA KRK'li hastaların prognoz tayini ve takibinde faydalıdır. Serum CEA düzeyleri over, meme, akciğer, pankreas ve diğer gastrointestinal kaynaklı malignitelerde de yükselebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında, hidronefrozda, sigara içenlerde, peptik ülser hastalığı olanlarda, safra yollarında ya da barsak tıkanıklığı olan hastalarda da serum CEA düzeylerinde yükselme saptanabilir. Özgüllük ve duyarlılığı düşük olsa da CEA KRK'de yine de

tümörün kinetiğini izlemede faydalı bir belirteçtir.[7] Bir diğer belirteç olan CA 19–9 KRK'li hastaların %20-40'ında yükselmekte ve özellikle metastatik hastalıkta duyarlılığı artmaktadır. Başka organ kökenli adenokarsinomlarda da (mide, pankreas, akciğer, over ve safra kesesi) serum CA 19–9 düzeyleri yükselebilmektedir.

Mikrosatelit düzensizlik ve kromozom 18q'da heterozigosite kaybı en iyi gösterilebilen iki moleküler prognostik belirteçlerdir.[3] Yüksek derecede mikrosatelit düzensizliği saptanan hastaların prognozu diğer hastalara göre daha iyidir. 18q kromozomunda heterozigosite kaybı kolon kanserli hastaların %50'sinde saptanmakta ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.[3,4] Mikrosatelitler DNA içerisinde defalarca tekrar edilen küçük nükleotid sekanslarıdır. Mikrosatelit düzensizlik, bir mikrosatelitin tekrar ünitelerinden birini kaybetmesi ya da yeni kazanması sonucu uzunluğunda değişiklik olmasıyla mutasyona girmesidir. KRK'lerin yaklaşık %15'i bu tür mutasyonlara sahiptir. Ribic ve arkadaşları mikrosatelit düzeni ile tedavi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 5-FU bazlı tedavi alan hastalarda mikrosatelit düzensizliği saptananlarda prognozun daha iyi olduğunu göstermişlerdir.[5] Kromozom 18q'da heterozigosite (allelik) kayıp KRK'li hastaların yarısında saptanabilmektedir. 18q'da allelik kayıp kolon kanserinde silinmiş gen (DCC) ile ilişkilidir. DCC kaybı metastaz gelişmesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Watanabe ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrası heterozigosite kaybının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[6] Tümörün sınırları da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. İnfiltre eden sınır (fokal dediferansiasyon da denir) düzensiz, çevre dokulara uzanım gösteren bir sınır şeklindedir ve bu tür sınır yapısı olan tümörlerin prognozu diğer tümörlere göre daha kötüdür.

Yıllar içinde kolorektal kanserin görülme sıklığında ve ölüm oranlarında düzenli olarak bir düşme mevcuttur. Bu sonuca ulaşmada birçok değişik faktör yardımcı olmuştur: Hastalığın erken tanınabilmesi, lokalize hastalık tedavisinde cerrahi tekniklerde gelişme, kolon kanserinde postoperatif kemoterapi uygulanması, rektum kanserinde postoperatif kemoradyoterapi uygulanması ve metastatik hastalık tedavisinde yeni ilaçların kullanılması.[7] Hastaların %19'u tanı anında metastatik hastalık olarak saptanmaktadır ve bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %10 civarındadır.[8] Daha önemlisi KRK'li hastaların yarısında daha ileri bir dönemde herhangi bir organa metastaz gelişmektedir. Günümüz tedavi seçneklerinde ilerlemeler ve daha agresif cerrahi metotlarının uygulanması ile metastatik hastaların bir kısmında da kür sağlanabilmekte ve bu hastalarda medyan sağkalım süreleri 2 yılı bulmaktadır.

Karaciğer en sık metastaz gelişen organdır. Diğer sık tutulan bölgeler akciğerler, lenf bezleri ve peritondur. Kemik ve beyin metastazları nadir görülmekle birlikte, karaciğer ve akciğer metastazlarına müdahale arttığı ve bu hastaların yaşam süreleri uzadığı için seyrek gelişen metastazların sıklığı artmaktadır. KRK'li bayan hastaların %5-8'inde over metastazı da saptanmaktadır. Tutulan organların belirlenmesi tedavi stratejilerinin düzenlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sadece destek tedavisi uygulanan hastalarda medyan sağkalım 6–9 aydır. Son yıllar içinde KRK'in tedavisinde belirgin bir ilerleme sağlandı. Özellikle yeni terapötik ajanların tedavi seçeneği olarak eklenmesi rezektable ve metastatik hastaların prognozunda anlamlı bir düzelme sağlamıştır.[3] Ayrıca izole solid organ metastazlarında metastazektomi uygulaması da hastaların sağkalımını olumlu yönde etkilemiştir.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda 1998–2007 yılları arasında izlenen ve tam verilerine ulaşılabilmiş metastatik Kolorektal kanser (mKRK) tanılı 173 hasta incelenmiş; demografik özellikleri, aldıkları tedavi şekilleri, tedaviye yanıtları ve sağkalım verileri araştırılmıştır.

Materyal ve metod

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 1998–2007 tarihleri arasında takip edilen 473 metastatik Kolorektal Kanser tanılı hastanın tam dosya kayıtları bulunan 172'si değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri incelendi. Tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarla, ilk tanı anında metastazı olmayıp daha

sonra metastaz geliştiren hastalar sağkalımları açısından karşılaştırıldı. Hastalar metastaz bölgelerine göre karaciğer, akciğer ve diğer bölgeler olarak ayrılarak sağkalımları karşılaştırıldı. Metastatik KRK hastalarında uygulanan metastazektomi tedavisi alan hastalar ile almayan hastalar hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından değerlendirildi. O yıllarda metastatik KRK tedavisinde kullanılmakta olan değişik ilaçlar sayesinde hastalara birden fazla değişik kemoterapi rejimi uygulanabilmekteydi. Bu nedenle hastalar bir, iki ya da üç değişik rejim alan hastalar olarak ayrılarak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından incelendi. Ayrıca kullanılan tedavi şekillerine göre de (oksaliplatin içeren, irinotekan içeren, bevacizumab içeren ve oral 5-FU içeren olmak üzere) hastalar karşılaştırılarak hastalıksız sağkalımları ve genel sağkalımları değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra sağkalım analizleri için Life table, Kaplan Meier Survi analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular ve sonuçlar

Çalışmamızda Medikal Onkoloji Bilim Dalında 1998–2007 tarihleri arasında takip edilen 473 metastatik kolorektal kanserli hastanın tam dosya kayıtları bulunan 172'si değerlendirildi. Hastaların yaşları 26 ile 91 yaş arasında değişmekte olup medyan yaş 56,38-12,55'dir. Olguların 93'ü (%54,1) kadın; 79'u (%45,9) erkektir. Olguların hastalıksız sağkalım süreleri 3 gün ile 74 ay arasında değişmekte olup ortalama 18,13-15,78 aydır. Genel sağkalım ise 10 gün ile 92,17 ay arasında değişmekte olup ortalama 24,24-19,16 aydır.

Hastaların 36'sı sigmoid kolonda (%20,9), 27'si sağ kolonda (%15,7), 7'si çekumda (%4,1) , 57'si rektum (%33,1), 24'ü Sol kolon (%13,9) 18'i rektosigmoid bileşke (%10,5) ve 3'ü transvers kolonda (%1,7) lokalize idi. Değerlendirilen 172 hastanın 110'u (%64) tanı anında evre 4 hastalık olarak başvurmuştu. Metastazların lokalizasyonlarına bakıldığında 107'si karaciğerde (%62.2), 31'i akciğerde (%18.0) ve 34'ü diğer organlarda (perton, over, vs) (%19.8) olarak saptandı. Hastaların sadece 15'ine (%9.3) metastazektomi uygulanabilmişken; 156 hastaya (%90.7) metastazektomi uygulanamamıştır. Hastalara uygulanan sistemik tedaviler incelendiğinde 44 hastaya Oxaliplatin içeren FOLFOX tedavisi (%25.6), 52 hastaya irinotekan içeren IFL tedavisi (%30.2), 39 hastaya Bevacizumab FOLFIRI kombinasyonu (%22.7) ve 37 hastaya Kapesitabin içeren XELOX rejimi (%21.5) uygulanmıştır. 104 hasta bir seri (%59,3); 49 hasta iki seri kemoterapi (%28,5) ve 21 hasta (%12,2) üç seri kemoterapi almıştır. Çalışma tamamlandığında değerlendirilen hastaların 46'sı (%26.7) hayatta iken, 126'sı (%73.3) hayatlarını kaybetmişti.

İncelenen 172 hasta 10 gün ile 92 ay arası takip edilmiştir. Takip süresinin medyanı 17,6 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık genel sağkalım oranı % 58,72+4,14; iki yıllık genel sağkalım oranı % 40,65+4,42, üç yıllık sağkalım oranı %32,64+4,46'dır. Dört yıllık sağkalım oranı %25,76+4,66 ve beş yıllık sağkalım oranı ise %17,17+5,10 olarak saptanmıştır. 77 hastanın (%44,8) yaşadığı, 95 ex gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 38,32+2,92 ay olduğu anlaşıldı.

Alınan kemoterapi kür sayısına göre sağkalım incelendiğinde hastaların hastalığın ilerlemesi, performans durumları ve takip sırasında kaybedilmelerine göre 1, 2 ya da 3 seri kemoterapi aldıkları gözlemlenmiştir. Bir basamak kemoterapi alan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %36,64+6,22; 5 yıllık genel sağkalım %10,42+6,24'dür, bu grupta 102 olgu bulunmakta bunlardan 49 hastanın (% 48) yaşadığı, 53 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 31,40+3,17 ay olduğu anlaşıldı. İki basamak kemoterapi alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %37,323+7,50; 5 yıllık sağkalım oranı ise %22,52+8,23 olarak saptanmıştır. Bu grupta 49 olgu bulunmakta, bunlardan 18 hastanın (%36,7) yaşadığı, 31 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 41,02+5,12 ay olduğu anlaşıldı. Üç basamak kemoterapi alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %65,54+10,57; 5 yıllık sağkalım oranı ise %34,41+13,42 olarak saptanmıştır. Bu grupta 21 olgu bulunmakta, bunlardan 10 hastanın (%47,6) yaşadığı, 11 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 54,38+7,20 ay

olduğu anlaşıldı. Kemoterapi tedavi sayılarına göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmektedir (Log rank: 8,80; p: 0,032; p<0,05). Kür sayısı arttıkça sağkalım süresi uzamaktadır.

Metastaz lokalizasyonuna göre genel sağkalım incelendiğinde; karaciğer metastazı olan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %40,93+5,67; 5 yıllık genel sağkalım %14,82+6,16'dır, bu grupta 107 olgu bulunmakta bunlardan 48 hastanın (%44,9) yaşadığı, 59 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,40+3,66 ay olduğu anlaşıldı. Akciğer metastazı olan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %51,63+10,24; 5 yıllık sağkalım oranı ise %36,14+10,3 olarak saptanmıştır. Bu grupta 31 olgu bulunmakta, bunlardan 15 hastanın (%48,4) yaşadığı, 16 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,71+5,25 ay olduğu anlaşıldı. Diğer organ metastazı bulunan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %29,70+9,31; 5 yıllık sağkalım oranı ise %23,76+9,15 olarak saptanmıştır. Bu grupta 34 olgu bulunmakta, bunlardan 14 hastanın (%41,2) yaşadığı, 20 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 33,03[illegible]4,91ay olduğu anlaşıldı. Metastaz lokalizasyonlarına göre genel sağ kalım süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır(Log rank: 0,974; p: 0,614; p>0,05).

Metastazektomiye göre genel sağkalımı değerlendirilen 172 hastanın 16'sına metastazektomi uygulanmıştır. Bu hastaların 13'ü karaciğerden (%81.25), 2'si overden (%12,5) ve 1'i akciğerden (%6.25) metastazektomi geçirmiştir. Metastazektomi geçiren olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %52,77+14,35; 4 yıllık genel sağkalım %37,69+16,35'dır. Bu grupta 16 olgu bulunmakta bunlardan 8 hastanın (%50,0) yaşadığı, 8 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,83+6,02 ay olduğu anlaşıldı. Metastazektomi geçirmeyen olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %39,29+4,63; 5 yıllık sağkalım oranı ise %18,62+5,22 olarak saptanmıştır. Bu grupta 156 olgu bulunmakta, bunlardan 69 hastanın (%44,2) yaşadığı, 87 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,79+3,09 ay olduğu anlaşıldı. Metastazektomi durumuna göre genel sağ kalım süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır(Log rank: 0,984; p: 0,321; p>0,05). 2

Uygulanan tedavi şekline göre değerlendirme yapıldığında; 44 hastaya (% 25,6) oksaliplatin içeren tedavi rejimleri (FOLFOX), 52 hastaya irinotekan (hedefe yönelik tedavi verilmeden) içeren rejim(IFL) (%30,2), 39 hastaya bevacizumab ve FOLFİRİ kombinasyonu (% 22,7) ve 37 hastaya ise (%21,5) kapesitabinli rejimler (XELOX) uygulanmıştır. Birinci basamak tedavisinde oksaliplatin bazlı tedavi (FOLFOX) alan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %49,79+9,49; 5 yıllık genel sağkalım %49,79+9,49'dur, bu grupta 44 olgu bulunmakta bunlardan 27 hastanın (% 61,4) yaşadığı, 17 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 55,13+7,22 ay olduğu anlaşıldı. İrinotekan içeren tedavi (IFL) alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %33,85+6,73; 5 yıllık sağkalım oranı ise %9,57+6,16 olarak saptanmıştır. Bu grupta 52 olgu bulunmakta, bunlardan 12 hastanın (%23,1) yaşadığı, 40 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 32,53+3,90 ay olduğu anlaşıldı. Bevacizumab ve FOLFİRİ kombinasyonunu alan 39 olguda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %30,15+10,7; 5 yıllık sağkalım oranı ise %7,17+9,0 olarak saptanmıştır. Bu grupta 39 olgu bulunmakta, bunlardan 20 hastanın (%51,3) yaşadığı, 19 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 27,30+4,39 ay olduğu anlaşıldı. Kapesitabin içeren tedavi (XELOX) alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %50,7+9,66; 5 yıllık sağkalım oranı ise %23,43[illegible]9,98 olarak saptanmıştır. Bu grupta 37 olgu bulunmakta, bunlardan 18 hastanın (%48,6) yaşadığı, 19 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,76+4,86 ay olduğu anlaşıldı. 24 Tedavi şekline göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 6,668; p: 0,083; p>0,05).

Nüks görülen 74 hastanın 72'sine ikinci basamak tedavi verilmiştir. Bu hastalara verilen tedaviler irdelendiğinde 20'si (%27,8) FOLFOX, 8 hasta IFL (%11,1); 20'si bevacizumab FOLFİRİ kombinasyonu (% 27,8) ve 24'ü (% 33,3) XELOX tedavisi almıştır. İncelenen 75 hasta 40 gün ile 31 ay arası takip edilmiştir. İlk progresyon görülme tarihi ile ikinci progresyon tarihi arasında kalan sürenin medyanı 8,2 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık genel sağkalım oranı %12,78[illegible]4,66; iki yıllık genel sağkalım oranı ise % 6,39[illegible]5,08 olduğu görülmektedir. 18 hastanın (%24,3) yaşadığı, 56 ex gözlendiği, ortalama progresyon süresi 11,52[illegible]1,01 ay olduğu anlaşıldı.

Progresyon görülen 24 hastaya üçüncü basamak tedavi verilmiştir. 8 hasta (%33,3) FOLFOX rejimi, 3'ü (%12,5) IFL; 11'i (% 45,8) Bevacizumab FOLFİRİ kombinasyonu; 2 hasta (% 8,3) XELOX tedavisi almıştır. İncelenen 24 hasta 25 gün ile 25 ay arası takip edilmiştir. Bir yıllık genel sağkalım oranı %8,44+6,5 olduğu görülmektedir. 5 hastanın (%20,8) yaşadığı, 19 ex gözlendiği, ortalama progresyon süresi 11,66+1,43 ay olduğu anlaşıldı.

Tartışma

Kolorektal kanser Batı toplumlarında karşılaşılan en sık üçüncü kanser tipi olup, kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır.[9] Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu KRK gelişme riski %6'ya yakın olarak saptanmıştır. Bu oran erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır. (%5.88 vs %5.49)[1] KRK en sık hayatın altıncı dekatında görülmekle birlikte her yaşta saptanabilmektedir. Her ne kadar çalışmamızda sadece metastatik KRK'li hastaları incelediysek de bizim hastalarımızın da tanı anında medyan yaşı 56,38±12,55 idi. (Erkek: 58,88±11,08, Kadın: 53,44±13,57) Hastalarımızın kadın erkek oranı (K/E) ise 1,18 (93/79)idi. Literatürde 40 yaşına kadar kadın erkek oranı eşit olarak görülmekte iken, ileri yaşlarda hafif bir erkek üstünlüğü mevcuttur. Bizim serimizde ise 40 yaş ve altı 17 hastada kadın erkek oranı 3,25 (13/4) iken, 40 yaşın üzerindeki 155 hastada bu oran 0,74'e inmiştir(66/89).

KRK birçok bölgeye yayılabilmekte ve bir ya da daha çok organı tutabilmektedir. En sık metastaz gelişen organlar karaciğer ve akciğerdir. KRK'li 1500 hastanın otopsi materyalleri üzerinden yapılan çalışmada vakaların yüzde 44'ünde karaciğer, yüzde 21'inde akciğer metastazı saptandı.[10] Diğer metastaz gelişen organlar adrenal bezler (%7), kemik iliği (%6), dalak (%3,4), plevra (%2,8) ve beyindi(%2.5). Materyalmizde ise metastatik KRK'li hastalarımızın 108'inde (%62.79) karaciğer, 31'inde (%18.02) akciğer metastazı mevcuttu. 21 hastamızda (%12,2) periton tutulumu mevcuttu. Over metastazı olan hasta sayısı ise 5 (%2.91) idi. İncelenen hastaların metastaz lokalizasyonlarına göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 0,974; p: 0,614; p>0,05). Literatürde de metastaz lokalizasyonu ile sağkalım arasında herhangi bir bağlantı gösterilmemiştir. Materyalimizdeki sonuçlar da mevcut literatür ile uyuşmaktadır.

Literatürde KRK'li hastaların %15-30'unda tanı anında karaciğer metastazının mevcut olduğu,, yine benzer oranda bir hasta grubunda da tanı sonrası ilk 2–5 yıl içinde karaciğerde metastaz geliştiği belirtilmiştir. Diğer solid tümörlerin aksine KRK'in karaciğer metastazlarının cerrahi olarak çıkarılmasının sağkalıma katkısı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.[11] Sadece karaciğer metastazı olan KRK'li hastalarda metastazektomi sonrası 5 yıllık iyileşme oranı değişik çalışmalarda %40 ve üstü olarak bulunmuştur.[12.13] Cerrahi tekniklerde gelişme ve tedaviye cevap oranlarında yükselme daha fazla hastanın cerrahi rezeksiyon için aday olabilmesini sağlamıştır. İzole akciğer metastazlarında da cerrahi girişimi kaldırabilecek yapıda olan hastalar metastazektomi ile tedavi edilmektedir. Bu hastalarda cerrahi mortalite %1, 5 yıllık sağkalım da yaklaşık olarak %27 bulunmuştur.[14] McAfee ve arkadaşlarının serisinde metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları tek akciğer metastazı olan hastalarda %36,9, iki adet metastazı olanlarda %19,3 ve ikiden fazla metastazı olanlarda %7,7 bulunmuştur.[15] Literatüre göre; karaciğer ve akciğer metastazı olan KRK'li hastalarda anatomik açıdan ve hastalığın yaygınlığı açısından tam rezeksiyon yeterli karaciğer ya da akciğer işlevinin devam ettirilebilmesi durumunda gerçekleştirilmelidir. R0 dışı bir rezeksiyon önerilmemektedir. Karaciğer veya akciğer dışında hastalık bulunan ve bu lezyonları rezektable olmayan hastalara ise metastazektomi önerilmemelidir. Rezektable olmayan hastalarda sistemik tedaviden sonra rezeksiyon için yeniden değerlendirilme yapılması düşünülmelidir. Çalışmamızda mevcut 172 hastanın sadece 16'sına (%9.30) metastazektomi uygulanmıştır. Bu 16 hastanın 13'ünde (%81.25) karaciğer, 2'sinde (%1.25) over ve sadece 1'inde (%0.62) akciğer metastazektomisi gerçekleştirilebilmiştir. 16 hastanın hiçbiri ameliyat öncesi sistemik tedavi almamıştı. Metastazektomi yapılan hastalar ile yapılmayanlar karşılaştırıldığında; metastazektomi uygulanan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %52,77+14,35; 4 yıllık genel sağkalım %37,69+16,35'dır. Bu grupta 16 olgu bulunmakta bunlardan 8 hastanın (%50,0) yaşadığı, 8 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,83+6,02 ay olduğu görülmüştür. Metastazektomi uygulanmayan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %39,29+4,63;

5 yıllık sağkalım oranı ise %18,62+5,22 olarak saptanmıştır. Bu grupta 156 olgu bulunmakta, bunlardan 69 hastanın (%44,2) yaşadığı, 87 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,79+3,09 ay olduğu saptanmıştır. Metastazektomi uygulanan ve uygulanmayan hastaların genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir (Log rank: 0,984; p: 0,321; p>0,05). Her ne kadar metastazektomi sonrası yaşayan hasta sayısı fazla ve oranı yüksek ise de bu sonuç istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermemiştir. Az sayıda bir hasta grubuna metastazektomi uygulanmış olmasından dolayı bu sonucun ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Kemoterapi yılarca metastatik KRK tedavisinin temel taşı olarak kabul edilmiştir. Uzun süre boyunca tedavide kullanılan esas ilaç bir fluoroprimidin olan 5-fluorouracil'di. (5-FU) Ancak yıllar içinde sayısız çalışma ile hem sitotoksik, hem hedefe yönelik hem de immün sistemi uyaran yeni ilaçlar tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmıştır. 5-FU yirminci yüzyılın ikinci yarısında metastatik KRK'in tedavisinde kullanılan temel ilaçtır. Hücre siklusu sırasında nükleik asit metabolizmasını etkileyerek bir antimetabolit gibi etki gösterirler. Hücre içerisinde 5-FU fluorodeoksiüridin monofosfata (FdUMP) metabolize olarak timidilat sentaz enzimini inhibe eden bir kompleks oluşturur. Bu kompleks de timidilat oluşumunu dolayısıyla DNA yapımını azaltır.[9] Lökovorin ya da folinik asit FdUMP/timidilat sentaz kompleksini stabilize ederek 5-FU'in etkisini arttıran bir modülatör olarak kullanılmaktadır.[16]

Kapesitabin 5-FU'in prekürsörü olan bir ilaçtır. Oral olarak uygulandığında sürekli infüzyonel 5-FU'ya benzer etki gösterir.[9] Kapesitabin 5-FU'e üç basamaklı enzimatik bir yol ile metabolize olur. Bu yolun son aşaması timidin fosforilaz enzimince katalizlenir. Bu enzim özellikle tümör hücrelerinde yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Bu da tümör hücreleri içinde 5-FU konsantrasyonunda artışa neden olur. Böylece aktif ilaca sistemik maruz kalma azalır ve potansiyel olarak etkinliği ve güvenliği artar. İlerlemiş KRK'li hastalarda yapılan faz II bir çalışmada kapesitabinle cevap oranının %25 olduğu gösterilmiştir.[17] İlaç iyi tolere edilebilmişti. Başlıca gözlemlenen yan etkiler diyare, bulantı ve el-ayak sendromu idi. Kemik iliğinin baskılanması nadirdi. İlginç olarak ABD'nde Kapesitabin kullanan hastalarda dünyanın geri kalanına göre daha fazla yan etki görülmüştür.[18] Çalışmamızda metastatik KRK tedavisinde takip ettiğimiz 172 hastadan 37'sine (%21,51) birinci basamakta kapesitabin tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalar genellikle kapesitabin ile birlikte oksaliplatin tedavisi de almışlardı. Yine de oral fluoropirimidinlerin etkinliklerinin de değerlendirilebilmesi için bu ilacı kullanan hastalar ayrı bir grup olarak ayrılmışlardır. Bu hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranı %50,7+9,66; 5 yıllık sağkalım oranı ise %23,43+9,98 olarak saptanmıştır. Bu 37 hastanın 18'inin (%48,6) yaşadığı, 19 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,76+4,86 ay olduğu görülmüştür.

1980'lerde bulunan irinotekan, karboksilesteraz enzimince SN-38'e dönüştürülen doğal alkaloid kamptotekinin yarı sentetik ürünüdür.[19] İrinotekan DNA heliks yapısını düzenleyen topoizomeraz-I enzimini inaktive eder. Enzimin inaktivasyonu ile DNA replikasyonu sırasında DNA'nın açılma ve tekrar birleşmesi engellenir, bu da hücreyi programlanmış hücre ölümüne götürür. Yapılan faz II çalışmalarda irinotekanın metastatik KRK'li hastalarda hem ilk seçenek olarak, hem de 5-FU tedavisi sonrası uygulandığında %25'e kadar cevap oranı gösterdiği belirtilmiştir.[20] Yapılan iki faz II çalışmada 5-FU'e dirençli metastatik KRK'li hastalarda tek ajan irinotekan kullanımı destek tedavisi ve salvage 5-FU tedavisine göre daha uzun sağkalım sağlamıştır.[21,22] Bu verilerin ışığında 1998 yılında irinotekan metastatik KRK'in ikinci basamak tedavisinde FDA'den onay almıştır. Üç büyük faz III çalışma metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide irinotekanın 5-FU ile kombinasyonunu araştırmıştır. Saltz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 683 hastayı irinotekan ve 5-FU/lökovorin kombinasyonu (IFL) ya da bolus 5-FU (Mayo) tedavilerine randomize etmişlerdi.[23] İrinotekanlı kombinasyon koluna düşen hastaların belirgin olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım süreleri (medyan 7,0 vs 4,3 ay, p=0.004), daha yüksek cevap oranları (%39vs %21, p<0.001) ve daha uzun genel sağkalım süreleri (medyan 14,8 vs 12,6, ay p=0.04) vardı. IFL kolunda daha fazla grade III diyare gözlemlenmişti. 387 hastalık ikinci çalışmada haftalık ya da iki haftada bir infüzyonel tedavisi alan hastaların bir kısmına irinotekan eklenmiş, diğerlerine eklenmemişti.[24] İrinotekan alan hastalarda cevap oranı (%49'a karşı %31, p<0.001), progresyona kadar geçen süre (medyan 6,7'ye karşı 4,4 ay, p<0,0001) ve genel sağkalım (medyan 17,4'e karşı 14,1 ay, p=0.031) anlamlı olarak diğer gruptan iyi sonuçlar vermişti. Kombinasyon kolunda monoterapi koluna göre daha fazla diyare ve kemik iliği

baskılanması gözlemlenmiştir.Bu iki faz III çalışmanın sonuçları baz alınarak FDA tarafından metastatik KRK'li hastaların birinci basamak tedavilerinde irinotekan ile 5-FU/lökovorin kombinasyonunun kullanımına onay çıkmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki bolus (IFL) ya da infüzyonel 5-FU (FOLFIRI)tedavisi ile irinotekan kullanımının metastatik KRK'li hastaların tedavisinde anlamlı bir yararı mevcuttur. Çok yakın zamanda IFL alan hastalarla FOLFIRI kullanan hastaları ve irinotekan Kapesitabin kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır.[25] Çalışmanın sonuçlarına göre FOLFIRI tedavisini alan hastalar diğer gruplara göre daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım sonuçları elde etmektedir. Bu sonuçlar da infüzyonel tedavinin diğer tedavilere üstünlüğünü desteklemektedir.

Çalışmamızda izlediğimiz metastatik KRK'li hastaların birinci basamak tedavilerinde irinotekan bazlı kemoterapi 91 (%52,90) hastada kullanılmıştır. Ancak bu hastaların bazılarında irinotekan ile bevacizumabın kombine kullanılması ve bevacizumabın etkinliğinin de değerlendirilmesi için bu hastalar bevacizumab alan grup ve almayan grup olarak ayrılmışlardır. Tedavisinde bevacizumab kullanılmayan, irinotekanlı kemoterapi kolunda (IFL, FOLFİRİ) 52 (%30,23) hasta mevcuttur. Bu olgularda 2 yıllık genel sağkalım oranı %33,85+6,73; 5 yıllık sağkalım oranı ise %9,57+6,16 olarak saptanmıştır. Bu gruptaki 36 hastalardan 12'sinin (%23,1) yaşadığı, 40 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 32,53+3,90 ay olduğu görülmüştür.

Oksaliplatin DNA sentezini inhibe eden bir platin bileşiğidir. Majör etkisi platin ile spesifik baz sırasının birleşmesi ile DNA uzantılarının oluşmasıdır.[9] Oksaliplatinin metastatik KRK tedavisinde birici ya da ikinci basamakta monoterapi olarak uygulanması sonrası %24'lük bir cevap oranı sağlamıştır.[26] Yine de çalışmaların büyük çoğunluğu oksaliplatinin 5-FU bazlı tedavilerle kombinasyonunu incelemektedir. Faz III bir çalışmada oksaliplatin infüzyonel 5-FU tedavisi ile birlikte (FOLFOX rejimi) metastatik KRK tedavisinde birinci basamakta denenmiştir.[27] Tek başına infüzyonel 5-FU tedavisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinde daha iyi cevap oranları (%50,7'e karşı %22,3, p=0,0001) ve anlamlı olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım sağladığı saptanmıştır. (medyan 9'a karşı 6,2 ay, p=0,0003) Ancak genel sağkalımda anlamlı bir üstünlük gözlenememiştir. Doğal olarak oksaliplatin bolus 5-FU rejimleri ile karşılaştırıldığında cevap oranında ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı düzelmeler sağlar. Tedavide üstünlüğün araştırılması için oksaliplatin içeren rejimle irinotekan içeren rejimleri karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde yeni tanı konulmuş metastatik KRK'li hastalarda birinci basamak tedavide FOLFOX ile IFL karşılaştırılmıştır.[28] Bu çalışma sonucunda FOLFOX tedavisinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda IFL tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak infüzyonel 5-FU tedavisinin bolus tedaviye üstünlüğü zaten bilindiği için, çalışmanın sonucuna etkisi olduğunu reddetmek mümkün değildir. Bu nedenle oksaliplatin ve irinotekanın infüzyonel tedavi ile birlikte verilerek karşılaştırıldıkları iki ayrı çalışma yapılmıştır. Her iki çalışmada da her iki kolda da tümör cevap oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir.[11] Oksaliplatin Kapesitabin ile kombine olarak kullanılabilir. (XELOX). Yapılan faz III çalışmada 2000'den fazla yeni tanı almış metastatik hastalarda tedavide FOLFOX4 ile XELOX karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında herhangi bir fark gösterilememiştir ve beklenmedik herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir.[28] Birinci basamak tedavide olduğu gibi ikinci basamak tedavide de FOLFOX kullanımının infüzyonel 5-FU ya da sadece tek ajan oksaliplatin kullanımına göre tümör cevap oranı ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı şekilde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.[9] Çalışmamızda birinci basamak tedavide oksaliplatin içeren rejim kullanılan 44 (%25,58) hasta mevcuttur. Bu hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı %49,79+9,49; 5 yıllık genel sağkalım %49,79+9,49'dur, bu gruptaki 27 hastanın (% 61,4) yaşadığı, 17 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 55,13+7,22 ay olduğu saptandı.

Kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavinin önem kazanmasıyla KRK'in bundan etkilenmemesi düşünülemezdi. Kanserli hücrelerin büyüme mekanizmalarının anlaşılması, özellikle de kanserli hücrenin damarlanma mekanizmasının öğrenilmesi kanser tedavisinde potansiyel hedeflerin saptanmasına yol açmıştır. Bevacizumab, damarsal endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden insan monoklonal antikorudur. Normal dokularda VEGF anjiyogenezde önemli bir rol oynayan

potansiyel bir proangiyojenetik faktördür. VEGF başta KRK olmak üzere birçok kanser tipinde tümör invazyonu ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir.[29] Daha önce tedavi görmemiş metastatik KRK'li hastalarda birinci basamakta IFL tedavisine bevacizumabın eklendiği ve eklenmediği bir faz III çalışma cevap oranı, progresyonsuz sağkalım ve en önemlisi genel sağkalımda (medyan 20,3'e karşı 15,6 ay, p<0.001) bevacizumab kolunda anlamlı bir üstünlük gösterilmiştir.[30] Bu çalışmada saptanan majör yan etki hipertansiyon idi. Alt grup analizinde bevacizumab grubunda ikinci basamak tedavisinde oksaliplatin içeren rejim alan hastalarda genel sağkalımda sadece 5-FU alan hastalara göre anlamlı bir üstünlük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları baz alınarak bevacizumab metastatik KRK birinci basamak tedavisinde FDA'den onay almıştır. Çalışmamızın uygulandığı zaman diliminde ülkemizde bevacizumabın oksaliplatin içeren rejimlerle kullanımının geri ödemesi olmadığından sadece irinotekan içeren rejimlerle kombinasyonu mümkün idi. Bu nedenle çalışmamızda Bevacizumab'ın sadece irinotekan ile kombinasyonun sonuçları değerlendirilmiştir. 2 yıllık genel sağkalım oranı %30,15+10,7; 5 yıllık sağkalım oranı ise %7,17+9,0 olarak saptanmıştır. Bu grupta 39 olgu bulunmakta, bunlardan 20 hastanın (%51,3) yaşadığı, 19 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 27,30+4,39 ay olduğu anlaşıldı.

Birinci basamak metastatik KRK tedavisinde kullanılan bu dört farklı kombinasyon karşılaştırıldığında ise genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 6,668; p: 0,083; p>0,05). Yine de oksaliplatinli rejim alan hastalarda 2 yıl, 5 yıl yaşam oranı ve sağkalım süresinin daha uzun olduğu dikkat çekmektedir.

Metastatik KRK tedavisinin optimal süresi kesin olarak belirtilememiştir. İngiltere kökenli yapılan bir çalışmada floropirimidin tedavisi sonrası tedaviye cevap vermiş veya stabil kalmış hastaların bir grubu progresyona kadar tedaviye devam etmiş, diğerleri ise tedaviye ara verip progresyon gelişince aynı tedaviye başlanmıştır. Hastaların sadece %37'si verilen ara sonrası kemoterapiye tekrar başlamıştır. Yine de iki grup arasında genel sağkalımda anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak aralıklı kemoterapi alan grupta sürekli tedavi alan gruba göre daha az yan etki görülmüştür ve bu grubun yaşam kalitesi diğer gruba göre daha iyi bulunmuştur.[9]

Sonuç olarak hem oksaliplatin hem de irinotekan 5-FU ile kombine edildiğinde etkilidirler. İki ilaç arasındaki majör fark yan etki profilleridir. Bu nedenle ilk basamak tedavide seçimi buna göre yapmak daha uygun olacaktır. Bizim protokol seçimi alma kararımızı hastaların bulguları, yan etkiye toleransları ve ilaçların piyasada bulunup bulunmamaları belirlemiştir. Tournigand ve arkadaşları birinci basamak tedavisinde FOLFIRI alıp progresyon sonrası ikinci basamakta FOLFOX alan hastalarla, birinci basamak tedavisinde FOLFOX alıp progresyon geliştikten sonra FOLFIRI alan hastaları karşılaştırmıştır.[31] İlk basamak tedavisine cevaplar incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenememiştir. FOLFIRI alan hastaların %74'ü ikinci basamak tedavide FOLFOX tedavisi almıştır. Birinci basamakta FOLFOX alan hastalarda ikinci basamakta FOLFIRI alma oranı %62 olmuştur. İkinci basamak tedavisinde FOLFIRI alan hastalarda %4 bir cevap oranı medyan progresyonsuz sağkalım süresi 2,5 ay bulunurken, FOLFOX alanlarda cevap oranı %15, medyan progresyonsuz sağkalım ise 4,2 ay bulunmuştur. Beklendiği gibi her iki grupta gelişen yan etki profilleri farklılık göstermekteydi. Çoklu kemoterapi alan hastalarda ikinci basamak tedavi seçiminde ilk basamak tedavisinde kullanılan tedaviden değişik, farklı yan etki profili olan ilaçların tercihi uygundur.

Birinci ve ikinci basamak tedavinin bu kadar sıklıkla uygulanması ve hastaların bu tedavilere yanıtları metastatik KRK tedavisinde üçüncü basamak tedavinin de gündeme gelmesini sağlamıştır. Elimizdeki tedavi seçenekleri arttıkça hastalara üçüncü hatta dördüncü basamak tedaviler bile uygulanabilmektedir. Ancak buradaki en önemli kural hastanın performans durumunun yeni tedaviyi kaldırabilecek durumda olmasıdır.

Sonuç olarak günümüzde artık metastatik KRK tedavisinde kullanılmak üzere elimizde birçok seçenek mevcuttur. Mevcut tedavi seçenekleri ne olursa olsun hastaların sağkalım süreleri dramatik olarak artmıştır. Öncelikli olarak opere edilebilecek olan hastalarda metastazektomi düşünülmeli, ardından uygun tedavi planlanmalıdır. Metastazektomi şansını bulamayan hastalarda ise mevcut tedavi

şekillerinden biri kullanılmalıdır. Bu gün artık dördüncü seriye kadar uygulanabilen tedavi seçenekleri metastatik Kolorektal kanserli hastalarda hem yaşam kalitesini hem de yaşam süresini arttıran bir katkı sağlamaktadır. Nitekim çalışmamızda da performans durumu iyi olan hastalarda ikinci ve üçüncü seri tedavi rejimlerinin verilmesi ile hastaların sağkalımlarındaki istatistiksel açıdan da anlamlı düzeyde artış görülmesi bunu desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin. 2004; 54: 8–29

2. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenomas. J Natl. Cancer Inst. 1998; 90: 57–62

3. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. Gastroenterology 2008; 134: 1296–1310

4. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J. Clin. Oncol. 2006; 24 (22): 3527–34

5. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349 (3): 247–57

6. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemoterapy for colon cancer. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (16): 1196–206

7. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, et al. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a Meta analysis. Lancet Oncology. 2007; (8): 898–911

8. Ries LAG, Harkins D, Krapacho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2003. National Cancer Institute. Bethesda MD.

9. Board RE, Vale JW. Metastatic colorectal cancer. Current systemic treatment options. Drugs. 2007; 13: 1851–67

10. Toms J. CancerStats monograph. 2004. London: Cancer research UK. 2004 36.) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J. Pathol 1986; 150: 195-203

11. Hutchins R, Krissat J, Bhattacharya S. Colorectal liver metastases. 81-9 in Frontiers in Colorectal Surgery. tfm publishing 2005 51

12. Taylor I, Mullee MA, Campell MJ. Prognostic index for the developement of liver metastases in patients with colorectal cancer. Br. J. Surg. 1990; 77: 499-501

13. Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. World J Gastroenterol. 2007; 13 (28): 3806-15

14. Girard P, Baldeyrou P, Grunenwald D. Lung metastases from colorectal cancer: results of surgery. Presse Med 1995; 24: 1028-32

15. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann. Thorac. Surg. 1992; 53: 780-6

16. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J. Clin. Oncol. 1992; 10 (6): 896-903

17. Van Cutsem, Findlay M, Osterwalder B, et al. Preferential activation of capacitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2000; 45 (4): 291-7

18. Haller D, Cassidy J, Clarke S, et al. Tolerability of fluoroprymidines appears to differ by region. J Clin Oncol. 2000; 18 (6): 1337-45

19. Mathijssen RH, van Alphen, Verweij, et al. Clinical pharmokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res. 2001; 7: 2182-94

20. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1997; 15 (8): 2910-9

21. Cunnigham D, Pyrohen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet. 1998; 352 (9138): 1413-8

22. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet. 1998; 352 (9138): 1407-12 52 53

23. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan study group. N. Engl. J. Med. 2000; 343 (13): 905–14

24. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Multicenter randomised trial. Lancet. 2000; 355 (9209): 1041–7 50

25. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomised, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. J Clin Oncol 2007; 25: 4779-86

26. Becouarn Y, Yehou M, Ducreux M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as firstline chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. J Clin Oncol. 1998; 16 (8): 2739-44 60.) Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorestal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol. 1999; 17 (11): 3560-8

27. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 2000; 18 (16): 2938–47

28. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. First efficacy and safety resuls from XELOX-1/NO16966, a randomized 2x2 factorial phase III trial of XELOX versus FOLFOX4 and bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC) Ann Oncol. 2006; 17 Suppl 9: LBA3

29. Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, et al. Determination of molecular marker expression can predict clinical outcome in colon carcinomas. Clin Cancer Res 2004; 10 (10): 3490-9

30. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350 (23): 2335-42

31. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22 (2): 229-37

Presentation ID / Sunum No= 112

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4309-5436

Bir Sağlık Kuruluşuna Ait Helikobakteri Pilori Seroprevelansı

Dr. Gülhan İpek Deniz[1], Dr. Mehmet Mehdi Deniz[2], Dr. Betül Börkü Uysal[3], Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa[4]

[1]Özel Tansan Onkoloji Polikliniği
[2]Şişli Kolan Hastanesi
[3]Biruni Üniversitesi
[4]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve dispeptik şikayetler nedeniyle gastroskopi yapılan hastalarda Helikobakter pilori seroprevelensını tayin etmektir. Materyal ve metod: Bu çalışma retrospektif olgu-kontrol çalışmasıdır. Olgular endoskopik biyopsi sonucunda göre helikobakter pilori pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve Helikobakter pilori seroprevelansına bakıldı. Bulgular: Çalışmamıza 1082'si erkek (%59) ve 752'si kadın (%41) olan toplam 1834 olgu alındı. Cinsiyet ile gruplar arasında istatistiksel önemde anlamlı fark saptanmadı (p=0.319). Helikobakter pilori negatif olgu grubunda ortalama yaş 67.5±15.1, pozitif hasta grubunda ise 63.4±16.9 saptandı. Yaş ile gruplar arasında istatistiksel önemde anlamlı (Helikobakter pilori pozitif olguların yaşı daha düşüktü, ($p<0.001$)) fark saptandı. Helikobakter pilori seroprevelansı %68,3 olarak saptandı. Sonuç: Bizim çalışmamızda dispeptik şikayetlerle başvurup gastroskopi yapılan olgularda mevcut hastalıklarına bakılmaksızın Helikobakter pilori seroprevelansı yüksek saptandı. Helikobakter pilori yüksek seroprevelans ile önemli sağlık sorunudur ve erken yaşlarda edinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter Pilori, Seroprevelans,yaş

Giriş

Helikobakter pilori (H.P.) gastrik dokuda, epitelle mukus arasında yaşayan, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, flagellalı, spiral görünümde, mikroaerofilik, gram-negatif bir bakteridir (1). H.P.'nin asıl bulaşma yolunun ne olduğunu henüz hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Endüstrileşmiş ülkelerde başlıca bulaşma yolu kişiden kişiye kusmuk, tükürük veya feçes yoluyla bunlarla beraber iyatrojenik olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde sular gibi diğer bulaşma yolları da önemli olabilmektedir. Batı toplumlarında H.P. prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalans ile sorun olmaya devam etmektedir (2). H.P. kronik bir enfeksiyon hastalığının etiyolojik ajanı olup tüm dünyada yaygın olarak bulunmasına rağmen görülme sıklığı

bölgeler arasında ve aynı bölgede yaşayan değişik gruplar arasında farklılıklar gösterir. H.P. çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyon olmasına rağmen enfeksiyonun görülme yaşı ile toplumun sosyoekonomik durumu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteriye yakalanma oranı sıfıra yaklaşmışken yine gelişmekte olan ülkelerin aksine erişkinlerde bu oran sadece % 20-60 dolayındadır (3). Yaşla birlikte enfeksiyonun görülme sıklığı da artmaktadır. Bunun nedeni ise muhtemelen yetişkinlerin çocukluk döneminde aldıkları H.P.' yi halen taşıyor olmaları olabilir. Geri kalmış ülkelerde çocuklar bakteriyi 2-8 yaşında almakta ve yaşamın ilk dekadının sonunda %75'i enfeksiyonu kazanmış hale gelmektedir (4,5). Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde orta yaşlı bireylerde görülme sıklığı %80-90 arasında iken, aynı yaş grubunda gelişmiş ülkelerde bu oran %20-50 arasında değişmektedir. H.P. sıklığı yönünden Türkiye'de yapılmış ilk çalışma, Özden A ve ark.'ı tarafından asemptomatik bireylerde serolojik olarak H.P.'nin sıklığının araştırıldığı epidemiyolojik çalışmadır (6).

H.P.'nin şimdiye kadar gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı birçok hastalıkla ilişkili olduğu ve olabileceği ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (2). Asid baskılayıcı ve antibiyotik tedavisi ile eradike edilebilir ve yol açacağı komplikasyonlar önlenebilir olan H.P. enfeksiyonunda, tedaviye direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır ve tüm dünyada H.P. eradikasyon tedavisine cevap oranlarının azaldığı yönünde görüşbirliği mevcuttur (7). H.P.'nin keşfedildiği ilk yıllarda tedavi yönünden yapılan çalışmalarda, bir antibiyotiğin tek başına kullanılmasının yeterli eradikasyon oranı sağlayamadığı, ancak iki farklı antibiyotiğin birlikte kullanılması durumunda eradikasyon başarı oranı artarken dirençli suşların meydana gelme olasılığının da azaldığı görülmüştür.

Bu çalışmanın amacı: herhangi bir nedenle gastroskopi yapılan hasta grubunda H.P. prevelansının saptanması ve gastroskopik biyopsi ile H.P. varlığının veya yokluğunun gösterilmesinin yaş ile cinsiyet arasında farklılık olup olmamasının saptanmasıdır.

Materyal ve metod

Çalışmamıza retrospektif olarak İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2005-2012 yılları arasında başvurmuş ve dahiliye servisinde herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve endoskopik biyopsi sonucuna göre H.P. bakılan; pozitif veya negatif saptanan hastaların hepsi dahil edildi. 6000 hasta dosyası tarandı ancak 1834 hastanın dosyasına eksiksiz olarak ulaşıldı. 1834 dosyada hastanın yaşı, cinsiyeti, endoskopik biyopsi sonuçları kaydedildi.

İstatistik

Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiştir. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı (p) 0.05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPPS ver 12.0 programı ile yapılmıştır. Karşılaştırmalarda değişkenin normal dağılıp dağılmamasına göre parametrik veya non parametrik istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Normal dışı dağılan sayısal parametreler için iki grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Sonuç

Bu çalışmamızda; üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 1834 olgunun yaş, cinsiyet, endoskopik biyopsi bulguları sonucunda helikobakter pilorinin '+' veya '–' olması incelendi. Olgular endoskopik biyopsi sonucuna göre H.P. '+' ve H.P. '–' olarak iki gruba ayrıldı.

Helicobakter pilori pozitif olan 1253 ve negatif olan 581 olgu ile toplam 1834 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. H.P. pozitifliğinin prevelansı %68.3 olarak saptandı. Bu oran gelişmekte olan

ülkelerdeki H.P prevelansi ile uyumlu idi. 1834 olgu çalışmamıza katıldı. 1082'si (%59) erkek, 752'si (%41) kadındı.H.P. '+' kadın olgu sayısı 504 (%67), H.P. '–' kadın olgu 248 (%33); H.P. '+' erkek olgu 749 (%69.2), H.P. '–' erkek olgu sayısı 333 (%30.8) idi. Ki-kare testine göre cinsiyetler arasında Helikobakter pilori açısından fark saptanmadı (p=0.319). Cinsiyet Helikobakter pilori için bir risk faktörü değildir. Çalışmamıza alınan olguların tüm grup yaş aralığı 20 ile 102 yıl arasında idi. (ortalama 64.7±16.5) H.P. '–' hasta grubunda yaş aralığı 20 ile 96 yıl (ortalama 67.5±15.1), H.P. '+' hasta grubunda yaş aralığı 20 ile 102 yıl idi (ortalama 63.4±16.9). Helikobakter pilori ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) fark saptandı. H.P. + olanların yaşları daha düşük saptandı.

Tartışma

Helikobakter pilori enfeksiyonu dünyada sık rastlanılan kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve her yaş grubunda karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde H.P. enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu enfeksiyon, erken çocukluk yaşlarında kazanılmakta olup enfeksiyon tedavi edilmezse yıllarca hatta hayat boyu devam edebilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun önlenmesinde pediatrik yaş grubunun hedef alınması gerekmektedir. H.P.'nin patogenezinde rol aldığı kesin olarak gösterilmiş olan veya henüz kesinleşmemiş, ancak kuvvetli ilişkili olabileceği düşünülen birçok gastrointestinal ve ekstra intestinal hastalık söz konusudur. Bu çalışmamızın amacı da; herhangi bir nedenle İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne başvurup üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile biyopsi sonucunda H.P. seroprevelansını saptamaktır. Bizim çalışmamızda H.P. pozitifliğinin prevelansı %68.3 olarak saptandı ve cinsiyet ile ilişkisiz ancak yaş ile ilişkili olduğu görüldü. H.P. pozitif hasta grubunda yaş daha düşüktü.

Sonuç olarak H.P. çeşitli coğrafik bölgelerde farklı prevelanslarda yaygın olarak bulunan önemli sağlık problemlerinden biridir. Bu sebeple eradikasyon başarısı ve re-enfeksiyon riskinin önlenmesi çok önemlidir.

Kaynak

1. Windsor HM, O'Rouke J. Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29(3):633-48.

2. Suerbaum S., Michetti P. Medical Progress: Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med 2002; 347(15):1175-1186.

3. Logan, R. P. and Walker, M. M. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. Bmj, *323:* 920-922, 2001.

4. Megraud, F. Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route. Aliment Pharmacol Ther, *9 Suppl 2:* 85-91, 1995.

5. Everhart, J. E. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am, *29:* 559-578, 2000.

6. Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö ve ark. Helicobacter Pylori infeksiyonun ülkemizde seroepidemiyolojisi. Gastroenteroloji 1992; 4:665-8.

7. Kearney DJ. Retraetment of Helicobacter Pylori infection after initial treatment failure. Am J Gastroenterol 2001; 96(5): 1335-39.

Presentation ID / Sunum No= 127

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5277-9111

Karaciğer Patolojilerinde Elastografi Değerlerinin Nicelleştirilmesinde Shear Wave Ultrasonografinin Değeri

Mustafa Orhan NALBANT[1], Ercan INCI[1]

[1]Istanbul Bakirkoy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Radiology

Özet

Giriş ve Amaç: Karaciğer patolojileri bening ve malign çok sayıda hastalıktan oluşmakta olup; shear wave elastografi değerleri lezyonlara göre değişkenlik göstermektedir. Biz çalışmamızda karaciğerin farklı lezyonlarında kantitatif olarak ortalama shear-wave elastografi değerlerini belirlemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Kliniğimize 2016 yılında başvuran herhangi bir nedenle batın incelemesi istenen (US, BT, MRG) ve karaciğerlerinde patoloji saptadığımız 112 hastada 17 FNH, 41 hemanjiom, 25 kist ve 45 malign lezyon değerlendirildi. Hastaların 20'sinde hepatosteatoz ve 26' sında ise fibrozis mevcuttu. Tanımlanan patolojilere Toshiba Aplio 500 PREMIUM cihazında B-mod ve shear wave ultrasonografi incelemesi yapıldı. Malign olan lezyonların histopatolojik olarak tanısı konmuş olup bening lezyonlar kesitsel inceleme (BT, MR) yöntemlerine göre değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmamızda ortalama elastografi değerleri FNH lezyonlarında 50,38 kPa ve 3,69 m/s; hemanjiomlarda 12,54 kPa ve 1,97 m/s; malign lezyonlarda 116,47 kPa ve 6,34 m/s; kistlerde 8,97 kPa ve 1,57 m/s; hepatosteatozu olan olgularda 16,54 kPa ve 2,30 m/s; karaciğer fibrozisi bulunan olgularda 90,98 kPa ve 5,44 m/s olarak belirlendi. Kistlerde, hepatosteatozda ve hemanjiomlarda ortalama değerlerin normale yakın; malign lezyonlarda karaciğer fibrozisinde ve FNH lezyonlarında ise normale oranla yüksek olduğunu saptadık. Sonuç: Shear wave elastografinin kantitatif değerler hesaplayarak, karaciğer lezyonlarında biyopsisiz tanının ön planda tercih edildiği günümüzde benign- malign lezyonların ayrımında umut verici bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Karaciğer Hastalıkları, Fnh, Hemanjiom, Shear Wave Ultrason

The Value of Shear Wave Ultrasonography in Calculating Elastographic Values in Liver Pathologies

Abstract

Background: Liver pathologies consist of multiple benign and malignant diseases; shear-wave elastography values vary according to the lesions. In our study, we tried to figure out how to measure the mean shear-wave elastography values in different liver lesions. Materials and methods: 17 focal nodular hyperplasia (FNH), 41 hemangiomas, 25 cysts, and 45 malignant lesions were evaluated in 112 patients who had liver pathology. Twenty patients had hepatosteatosis, and fibrosis was present in 26 patients. B-mode and shear wave ultrasonography examinations were performed on defined pathologies. Malignant lesions were histopathologically diagnosed and benign lesions were evaluated according to cross-sectional examination (Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging) methods. Results: In our study, the average elastography values were determined as 50.38 kilopascals (kPa) and 3.69 meters per second (m/s) in FNH; 12.54 kPa and 1.97 m/s in hemangiomas; 116.47 kPa and 6.34 m/s in malignant lesions; 8.97 kPa and 1.57 m/s in cysts; 16.54 kPa and 2.30 m/s in cases with hepatosteatosis; and 90.98 kPa and 5.44 m/s in cases with liver fibrosis. Mean values in cysts, hepatosteatosis, and hemangiomas were close to normal; in liver fibrosis, malignant lesions, and FNH, they were higher than normal. Conclusion: We think that shear wave elastography is a promising method for distinguishing benign from malign liver lesions by calculating quantitative values where a biopsy-free diagnosis is preferred in the present day.

Keywords: Diffuse Liver Diseases, Fnh, Hemangioma, Shear Wave Ultrasound

Introduction:

Many patients are referred to radiology clinics with the diagnosis of a liver mass every year. The majority of the malignant masses are metastases. But benign lesions of the liver are also frequently seen. The right use of radiological diagnostic methods is very important for catching cancer early, figuring out the best way to treat it, and reducing disease-related deaths.

Elastography is a new technique that contributes to ultrasonography in the characterization of liver lesions (1,2). This technique gives information about the stiffness of the lesion, as in clinical palpation. There are two methods, strain elastography and shear-wave elastography, in clinical use (1,2,3,4). Shear-wave elastography provides a quantitative measurement of lesion stiffness (in kilopascals).

Liver pathologies consist of many diseases, benign and malignant; shear-wave elastography values vary according to lesions. In our study, we aimed to determine the mean shear-wave elastography values in different lesions of the liver. In clinical use, we think that these values may be helpful in the diagnosis of lesions that are unidentified with imaging modalities without a biopsy.

Materials and methods:

The study received the Human Subject Ethics Committee's approval and informed written consent was obtained from all subjects. We evaluated 17 FNH, 41 hemangiomas, 25 cysts, and 45 malignant lesions in 112 patients aged between 22 and 76 years who had liver pathology and were referred to our clinic for abdominal examination, and mean kPa and m/s values were calculated. Hepatosteatosis was present in 20 patients, and fibrosis was present in 26 patients.

The Toshiba Aplio 500 PREMIUM (Tokyo, Japan) device was subjected to a B-mode and shear wave ultrasonography examination for defined pathologies. All individuals were lying in a supine position. Pathologies were evaluated with a 10 megahertz linear probe while patients were holding their breath with shear wave elastography. The region of interest (ROI) was at its minimum size in our

study. At least 4-5 measurements were taken from the hardest sections of each pathology after elastographic mapping and average values were obtained. Malignant lesions were histopathologically diagnosed and benign lesions were evaluated according to cross-sectional examination (Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging) methods. Patients with indeterminate lesions were not included in the study.

Statistical Analysis:

IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 20 program was used for statistical analysis. The Independent Samples T-test and F Test (ANOVA) were used, as well as descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, minimum, maximum) to determine whether the difference between two groups of variables with normal distribution compared to quantitative data is coincidental or statistically significant. Significance was evaluated at $p < 0.05$. The Matlab (matrix laboratory) R2007b program was used to plot the data. A column graph was drawn using the IBM SPSS Statistics 20 program.

Results:

The average elastography values in FNH lesions were 50.38 kPa and 3.69 m/s; 12.54 kPa and 1.97 m/s in hemangiomas; 116,47 kPa and 6,34 m/s in malignant lesions; 8.97 kPa and 1.57 m/s in cysts; 16.54 kPa and 2.30 m/s in cases with hepatosteatosis; and 90.98 kPa and 5.44 m / s in liver fibrosis (Table 1-2).

	kPa	**m/s**
FNH	50,3765	3,6947
Hemangioma	12,5439	1,9685
Hepatosteatosis	16,545	2,306
Liver fibrosis	90,9808	5,4431
Cyst	8,9708	1,5744
Malignant lesions	116,4756	6,3398

Table 1: Mean elastography values of liver lesions

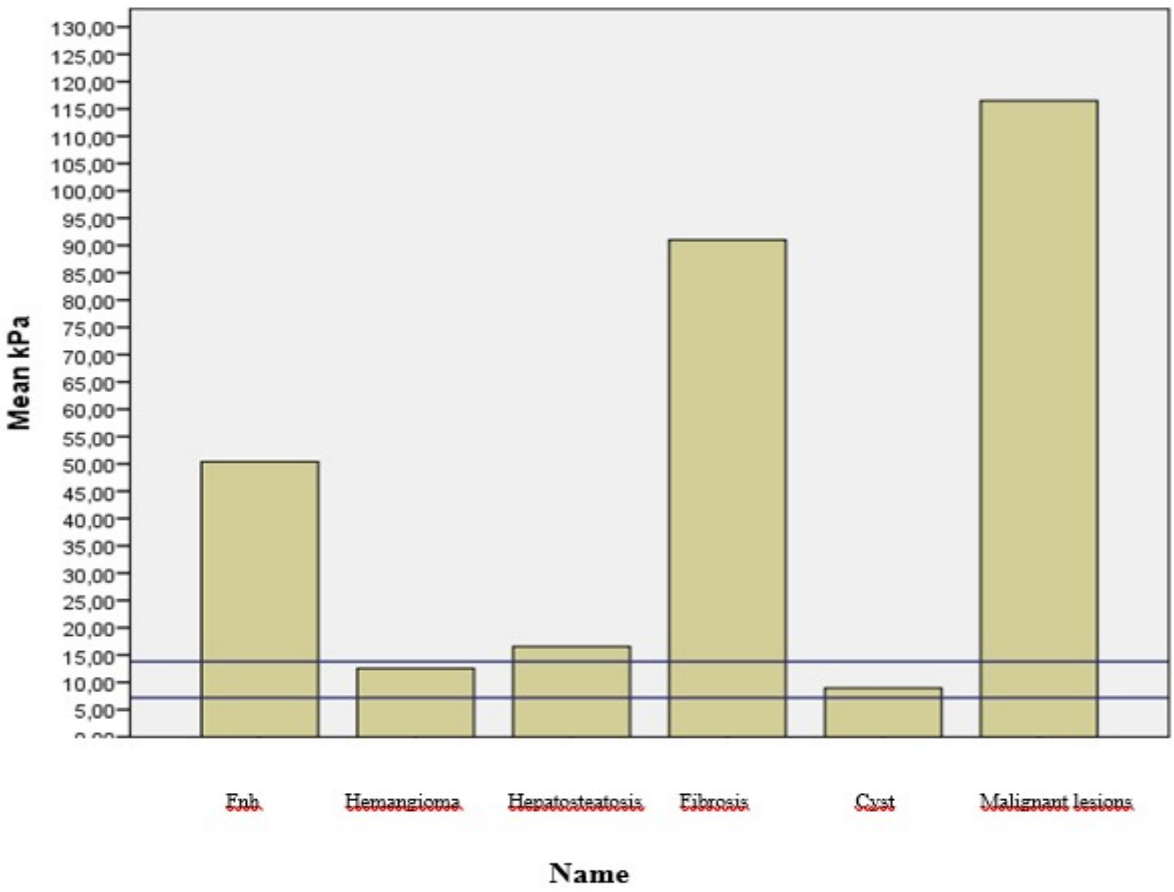


Table 2: Comparison of mean elastography values

In our clinic, we found the mean elastography value of 10.49 in the shear wave elastography measurements in healthy subjects with normal laboratory and liver USG findings (Table 3).

Liver Right Lobe					
ave t1(m/s)	31	2.20	1.75	1.36	11.48
SD t1(m/s)	31	0.27	0.51	0.08	3.00
kPa	34	10.49	3.30	5.40	17.70
SD T1 kPa	34	2.01	1.05	0.50	5.00

Table 3: Normal liver elastography values

In our study, we found that elastography values were low in lesions with lower stiffness. Mean values in cysts, hepatosteatosis, and hemangiomas were close to normal liver parenchyma (slightly lower in cysts, slightly higher in hemangiomas, and hepatosteatosis). The values were higher in liver fibrosis and FNH lesions and were significantly higher in malignant lesions than normal.

Discussion:

Liver diseases are an important worldwide health problem. Diseases like fatty liver disease, autoimmune and chronic viral hepatitis, and primary biliary cirrhosis cause fibrosis that leads to portal hypertension, liver failure, and hepatocellular carcinoma development.

Correct classification of the degree of fibrosis is critical for treatment planning and for predicting response to treatment and the likelihood of malignancy. Liver biopsy is an invasive procedure that includes complications like severe pain and bleeding, despite having been the gold standard method for diagnosis (5,6). However, due to the small sample size from a heterogeneous organ, sampling error is an inherent problem (7), and diagnostic consistency can be affected by interobserver variability (8–10). Therefore, non-invasive techniques to evaluate liver fibrosis have attracted great attention. There are many studies in the literature on the use of serum markers such as transaminase/platelet ratio index, hyaluronic acid, platelets, and collagen type IV (11). However, they may also be affected by non-hepatic causes.

Elastography can be used to noninvasively assess liver stiffness. When mechanical stress is applied by magnetic resonance imaging or ultrasound, it evaluates tissue response. The optimal conditions in the examination cover the patient being hungry, the decubitus position where the right hand is above the head to provide an optimum intercostal approach, resting breathing, placing ROI approximately 1.5–2.0 cm underneath the Glisson capsule to prevent increased subcapsular stiffness and reverberation artifacts, and taking at least 4 measurements.

Point Shear Wave Velocity Measurement (PSWVM) and Slip Wave Velocity (SWSI) are the major shear wave methods. The two basic methods used in the PSWSM method are the Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) method, which shows the results in m/s, and the ElastPQ technique, which shows the results in m/s or kPa. There are countless studies using the VTTQ technique available, but there are very few studies using ElastPQ. The repeatability of the VTTQ method is great, with correlation coefficients ranging from 0.84 to 0.87 (12-15). Training the operator is not required (13). In the same way, the interobserver values for the ElastPQ technique range from 0.83 to 0.93 (16), which shows that it is easy to repeat.

In healthy volunteers, PSWSM values with VTTQ can be found in various publications (17–19). In all of these studies, the values were lower than those of chronic hepatitis patients (<1.2 m/s). Liver stiffness increases with food intake significantly (20). The average PSWSM value obtained with ElastPQ is 3.5 kilopascals in healthy volunteers (21).

The cut-off range for each fibrosis stage is quite wide. The values of early-stage fibrosis ranged from 1.13 to 1.55 m/s, whereas it was 1.36-2.13 at the advanced stage. The largest series included more than 600 patients with chronic liver disease of various etiologies (22). The cut-off values for fibrosis, severe fibrosis, and cirrhosis in patients with chronic liver disease due to different causes were 1.34, 1.55, and 1.80 m/s, respectively; according to the PSWSM method, TE showed higher diagnostic accuracy for fibrosis and liver cirrhosis, whereas PSWSM and TE sensitivity were similar for the diagnosis of severe fibrosis.

In a meta-analysis (12), Bota et al. showed that the PSWSM method had a similar predictive value for liver fibrosis and cirrhosis. In our study, mean elastography values were found to be 90.98 kPa and 5.44 m/s in patients with liver fibrosis. In an international multicentre study (181 patients with chronic hepatitis B and 914 chronic hepatitis C patients) with 1095 patients, the correlation of PSWSM with histological fibrosis was found to be significantly higher in patients with chronic hepatitis C than in patients with chronic hepatitis B ($r = 0.653$ vs. $r = 0.511$, $p = 0.007$). Similar PSWSM values were determined for each fibrosis stage in both groups (23).

Rizzo et al. showed that PSWSM cut-off values were 1.3 m/s for fibrosis, 1.7 m/sec for severe fibrosis, and 2.0 m/s for cirrhosis (24). In patients with severe hepatic inflammation, TE may

exaggerate fibrosis (25). The same limitations were observed in several studies using PSWSM. It was observed that the degree of hepatosteatosis did not affect PSWSM values (24). Likewise, we found similar values for hepatosteatosis to normal liver parenchyma in our study.

SWSI shows results in m/s and kPa. Ferraioli et al. determined that the correlation between the expert and novice operators was to be 0.95 and 0.93 on the same day and 0.84 and 0.65 on different days by comparing the measurements (26). These results were confirmed by Hudson et al. in the study they published (27).

Poynard et al. (28) found that the feasibility of SWSI was lower than TE in the cohort study of 442 patients in whom liver fibrosis was evaluated in which no gold standard method was used, although the performance of the two methods is similar. Stiffness values were reported not to be associated with hepatosteatosis or necro-inflammation (29). In our study, we evaluated the mean elastography values in patients with hepatosteatosis as 16.54 kPa and 2.30 m/s.

PSWSM and SWSI can be used to evaluate the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis, best demonstrated in patients with hepatitis C. However, the available studies are limited to SWSI. In PSWSM and SWSI as TE, the results are accurate when figuring out if someone has mild fibrosis or cirrhosis.

The mean shear wave values were evaluated as 57.91 kPa for malignant tumors and 23.87 kPa for hemangiomas, and the cut-off value was 23.62 kPa in a study on the stiffness of malignant masses and hemangiomas of 20 patients (30). Similarly, in our study, we found that the elastography values of malignant tumors were significantly higher than hemangiomas.

Average values were found to be 1.80 ± 0.57 m/s for hemangiomas, 2.66 ± 0.94 m/s for hepatocellular carcinomas, 3.27 ± 0.64 m/s for cholangiocarcinomas, 3.70 ± 0.61 m/s for colon cancer metastases, and 2.82 ± 0.96 m/s for other metastases with the analysis using the ARFI method in the study on 74 patients with 101 benign and malignant tumors (31). According to these results, mean SW values were significantly higher in malignant hepatic tumor groups than in hemangiomas.

Brunel T. et al. determined the mean elastography values as 46.99 ± 31.15 kPa for FNH and 12.08 ± 10.68 kPa for adenomas in a study of 76 liver lesions of FNH and adenoma, which were confirmed by MRI imaging and contrast-enhanced USG or histologically in 56 patients (32). In this study, the cut-off value of 18.8 kPa was determined for the differentiation of FNH and adenoma.

Benign liver tumors that develop in healthy livers continue to be important problems in diagnosis and treatment. Conservative treatment is performed most often in patients with FNH. In contrast, treatment of hepatic adenomas is more invasive due to the risk of bleeding and malignant transformation.

There are studies using the ARFI or SWE method in a variety of malignant and benign multiple liver lesions, and some have reported differences between the degrees of hardness of FNH and hepatic adenomas.

Gallotti et al. (33) did not find a significant difference between the elasticity values measured in adenoma and surrounding healthy liver tissue using the ARFI method. They also reported that FNH was the second most severe lesion after metastases, irrespective of the presence or extent of the central scar. Frulio et al. (34) found that FNHs were the stiffest lesions in benign liver lesions. In their study with SWE on FNH and adenomas, Guibal et al. (35) found similar results. In our study, we determined that the elastography values in FNH were higher than those in other benign lesions.

Although SWE and ARFI methods are based on the principle of measuring local shear wave velocities from the liver, the former has the advantage of providing real-time imaging and adding mapping of lesion stiffness to B-mode images. This mapping method can help you see the differences

in elasticity between the lesion and the surrounding tissue and figure out how different the tumoral parenchyma is.

To our knowledge, there isn't any study that evaluated liver masses with kPa and m/s at the same time. There are some limitations in studies, as in ours. SWSI accuracy was evaluated only on the right lobe by intercostal. Interlobar variations were reported with PSWSM at liver stiffness levels. Body structures, such as obesity and narrow intercostal space, may hinder the results from being obtained. Because the elastic properties of the tissue show frequency dependence, techniques should be used with care and caution when comparing the quantitative results obtained from these techniques. Results determined in kPa are not comparable between TE, PSWSM, and SWSI. Since most studies were performed in patients with chronic hepatitis C, cut-off values may not apply to nonalcoholic fatty liver disease and other viral etiologies. Nonalcoholic fatty liver diseases were examined only in a small series of patients, and cut-off values in these patients require further studies. Values may be higher in patients whose hepatic enzyme levels are 5 times the upper limit. For this reason, the influence of inflammation should be considered, and results should always be assessed in the presence of clinical information. As with TE, congestive heart failure is likely to be associated with more severe liver tissue.

Although pathological diagnosis is the gold standard, histological diagnosis is not possible in all benign liver lesions. The error rates have increased in the elastographic evaluation, especially in the left lobe lesions, depending on the localization and depth of the tumor, the patient's breathlessness, and heart rate. These conditions make an elastography examination difficult for patients.

Conclusion:

We found that shear wave elastography could be helpful in the differential diagnosis of liver lesions by calculating quantitative values in accordance with previous studies We observed that it could be useful in the differentiation of malignant hepatic tumors from hemangiomas due to their high elastography values. In patients with liver fibrosis, we found that the elastography values increased in parallel with the increased stiffness of the tissue secondary to fibrosis. We calculated lower shear wave values in the cystic lesions of the liver due to the liquid content. Although we didn't have and couldn't include enough patients with hepatic adenomas diagnosed histopathologically, the average elastography values we found for FNH were high and compared to the studies in the literature about hepatic adenomas with relatively low stiffness, this suggests that shear wave elastography may be helpful in differentiating these two benign liver lesions. In conclusion, shear wave elastography is a promising method in the differentiation of benign and malignant lesions in our study as well as in the literature where a biopsy-free diagnosis is preferred.

REFERENCES

1. Wells, P. N. T. (June 2011). "Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity". Journal of the Royal Society, Interface. 8 (64): 1521–1549.

2. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. Overview of elastography-an emerging branch of medical imaging. Current Medical Imaging Reviews, 2011, 7(4):255-282.

3. Ophir, J.; Céspides, I.; Ponnekanti, H.; Li, X. (April 1991). "Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues". Ultrasonic Imaging. 13 (2): 111–134.

4. Parker, K J; Doyley, M M; Rubens, D J (February 2011). "Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective". Physics in Medicine and Biology. 56 (2): 513

5. Bravo A.A., Sheth S.G., and Chopra S.: Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344: pp. 495-500

6. Cadranel J.F., Rufat P., and Degos F.: Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). Hepatology 2000; 32: pp. 477-481

7. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R., Marelli L., Quaglia A., Patch D., Dhillon A.P., and Burroughs A.K.: A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. Am J Clin Pathol 2006; 125: pp. 710-721

8. Maharaj B., Maharaji R.J., Leary W.P., Cooppan R.M., Naran A.D., Pirie D., and Pudifin D.J.: Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. Lancet 1986; 1: pp. 523-525

9. Bedossa P., Dargère D., and Paradis V.: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: pp. 1449-1457

10. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z.Z., Reddy K.R., and Schiff E.R.: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002; 97: pp. 2614-2618

11. Martinez S., Crespo G., Navasa M., and Forns X.: Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 2011; 53: pp. 325-335

12. 47. Bota S., Sporea I., Sirli R., Popescu A., Danila M., and Costachescu D.: Intra and inter-operator reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography – preliminary results. Ultrasound Med Biol 2012; 38: pp. 1103-1108

13. Boursier J., Isselin G., Fouchard-Hubert I., Oberti F., Dib N., Lebigot J., Bertrais S., Gallois Y., Calès P., and Aubé C.: Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: pp. 1074-1084

14. D'Onofrio M., Gallotti A., and Mucelli R.P.: Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. AJR Am J Roentgenol 2010; 195: pp. 132-136

15. Guzmán-Aroca F., Reus M., Berná-Serna J.D., Serrano L., Serrano C., Gilabert A., and Cepero A.: Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers. J Ultrasound Med 2011; 30: pp. 975-979

16. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, at al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. Radiographics 2004; 24:3-17.

17. Goertz R.S., Egger C., Neurath M.F., and Strobel D.: Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. Ultraschall 2012; 33: pp. 380-385

18. Grgurevic I., Cikara I., Horvat J., Lukic I.K., Heinzl R., Banic M., Kujundzic M., and Brkljacic B.: Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. Ultraschall Med 2011; 32: pp. 160-166

19. Kaminuma C., Tsushima Y., Matsumoto N., Kurabayashi T., Taketomi-Takahashi A., and Endo K.: Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. J Ultrasound Med 2011; 30: pp. 745-751

20. Popescu A., Bota S., Sporea I., Sirli R., Danila M., Racean S., Suseanu D., Gradinaru O.: The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. Ultrasound Med Biol 2013; 39: pp. 579-584

21. Ling W., Lu Q., Quan J., Ma L., and Luo Y.: Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. Eur J Radiol 2013; 82: pp. 335-341

22. Kircheis G., Sagir A., Vogt C., Vom Dahl S., Kubitz R., and Häussinger D.: Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. World J Gastroenterol 2012; 18: pp. 1077-1084

23. Sporea et al., 2012. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M., Sirli R., Tanaka H., Iijima H., Badea R., Lupsor M., Fierbinteanu-Braticevici C., Petrisor A., Saito H., Ebinuma H., Friedrich-Rust M., Sarrazin C., Takahashi H., Ono N., Piscaglia F., Borghi A., D'Onofrio M., Gallotti A., Ferlitsch A., Popescu A., and Danila M.: Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. Eur J Radiol 2012; 81: pp. 4112-4118

24. Rizzo et al., 2011. Rizzo L., Calvaruso V., Cacopardo B., Alessi N., Attanasio M., Petta S., Fatuzzo F., Montineri A., Mazzola A., L'abbate L., Nunnari G., Bronte F., Di Marco V., Craxì A., and Cammà C.: Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. C Am J Gastroenterol 2011; 106: pp. 2112-2120

25. Sagir et al., 2008. Sagir A., Erhardt A., Schmitt M., Sagir A., Erhardt A., and Schmitt M.: Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. Hepatology 2008; 47: pp. 592-595

26. Ferraioli G., Tinelli C., Zicchetti M., Above E., Poma G., Di Gregorio M., and Filice C.: Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. Eur J Radiol 2012; 81: pp. 3102-3106

27. Hudson J.M., Milot L., Parry C., Williams R., and Burns P.N.: Inter- and intra-operator reliability and repeatability of shear wave elastography in the liver: a study in healthy volunteers. Ultrasound Med Biol 2013; 39: pp. 950-955

28. Poynard T., Munteanu M., Luckina E., Perazzo H., Ngo Y., Royer L., Fedchuk L., Sattonnet F., Pais R., Lebray P., Rudler M., Thabut D., and Ratziu V.: Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. J Hepatol 2013; 58: pp. 928-935

29. Suh C.H., Kim S.Y., Kim K.W., Lim Y.S., Lee S.J., Lee M.G., Lee J., Lee S.G., and Yu E.: Determination of normal hepatic elasticity by using real-time shear wave elastography. Radiology 2014 Feb 20; undefined: pp. 131251

30. Özmen E., Adaletli I., Kayadibi Y., Emre Ş., Kiliç F., Dervişoğlu S., Kuruğoğlu S., Şenyüz OF.: The impact of share wave elastography in differentiation of hepatic hemangioma from malignant liver tumors in pediatric population. Eur J Radiol September 1, 2014; 83 (9); 1691-7

31. Kim JE, Lee JY, Bae KS, Han JK, Choi BI. Acoustic radiation force impulse elastography for focal hepatic tumors: usefulness for differentiating hemangiomas from malignant tumors. Korean J Radiol. September 1, 2013; 14 (5); 743-53

32. Brunel T, Guibal A, Boularan C, Ducerf C, Mabrut JY, Bancel B,Boussel L, Rode A. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: The value of shear wave elastography for differential diagnosis. Eur J Radiol November 1, 2015; 84(11); 2059-64

33.Gallotti A., D'Onofrio M., Romanini L., and Pozzi Mucelli R.: Acoustic radiation force impulse ultrasound imaging of solid focal liver lesions. Eur. J. Radiol. 2012; 81: pp. 451-455

34. Frulio N., Laumonier H., Carteret T., Laurent C., Maire F., Balabaud C., et al: Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. J. Ultrasound Med. 2013; 32: pp. 121-13

35. Guibal A., Boularan C., Bruce M., Vallin M., Pilleul F., Walter T., et al: Evaluation of shear wave elastography for the characterization of focal liver lesions on ultrasound. Eur. J. Radiol. 2013; 23: pp. 1138-1149

Presentation ID / Sunum No= 140

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1506-9110 / 0000-0002-6336-6398

Yenidoğan Yoğun Bakıma Yatan Bebeklerin Taburculuk Sonrasındaki 1 Yılda Yeniden Hastaneye Yatış Nedenlerinin Araştırılması

Exp. Dr. Berker Okay[1], Exp. Dr. Tahir Aydın[1]
[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Kliniği, Sultangazi/İstanbul, Türkiye*

Özet

Amaç: Yenidoğan döneminde yoğun bakıma alınan bebekler, sağlıklı olarak anne yanında takip edilen bebeklere göre hastaneye yatış açısından daha fazla risk taşımaktadır. Biz bu çalışmamızda Yenidoğan Yoğun Bakımımızda yatan bebeklerin taburculuk sonrasında ilk 1 yılda yeniden hastaneye yatış nedenlerinin araştırmayı amaçladık. Yöntem: Çalışmamızda 2019 Mart ve 2021 Eylül ayları arasında SBÜ Haseki EAH'de doğan tüm bebekler hastane sisteminden retrospektif olarak tarandı. Yenidoğan Yoğun Bakıma yatan bebeklerin taburculuk sonrası ilk bir yıl içinde olan hastane başvuruları incelendi. Yeniden yatış yapılan bebeklerin doğum haftası, doğum tartısı, yoğun bakım yatış düzeyi, yoğun bakım ve servis yatış nedenleri ve yatış günleri ile demografik verileri kaydedildi. Bulgular: Çalışmamızda 1356 bebek tarandı ve tekrar yatışı olan 44 (%3.2) bebek çalışmaya alındı. Aynı dönemde hastanemizde doğup yoğun bakım ihtiyacı olmayan 4349 bebeğin yatış oranları (%0.7) ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Bebeklerin üçte ikisi erkekti. Ortalama tartı 2587 ± 675 gr, ortanca yatış süresi 41 (13-117) gündü. Servis yatış ihtiyacı olan bebeklerin yarısından fazlasının 3.düzey yoğun bakım yatışı olduğu saptandı. Bir bebek 1000 gram altı, 9 bebek 1000-1500 gram arasında görüldü. On iki bebek prematürite (%27), dokuz bebek (%20) solunum sıkıntısı ve dokuz bebek sarılık sebebiyle yatmıştı. Yirmi iki hasta (%50) servislere ASYE-AGE gibi enfeksiyon sebepleriyle yatmıştı, bunların sekizi RSV pnömonisiydi. Yedi hasta çocuk yoğun bakım, 5 hasta ise çeşitli cerrahi sebepler ile servis yatışına gerek duymuştu. 3. düzeye yatan bebeklerin tekrar hastaneye yatış nedenleri arasında ilk sırayı yoğun bakım ve servis takibinin devamı almaktadır. 2. düzeye yatan bebeklerin tekrar hastaneye yatış nedenleri arasında ise ilk sırayı bronşiolit ve bronkopnömoni almaktadır. Beş hastanın birden fazla servis yatışı olduğunu gördük. Sonuç: Yenidoğan yoğun bakımdan taburcu edilen bebeklerin, enfeksiyöz hastalıkları ilk 1 yılda en sık yatış nedenini oluşturmaktadır. Taburculuktan sonraki ilk bir yılda özellikle solunum yolu hastalıkları ile ilgili olası koruyucu önlemlerin alınması yeniden yatış oranlarını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Yeniden Hastaneye Yatış, Yoğun Bakım

Investigation of the Reasons for Re-hospitalization in the One Year after Discharge of Infants Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit

Abstract

Aim: Infants admitted to the Intensive Care Unit during the neonatal period are at higher risk of hospitalization than infants followed up with their mothers. These are conditions such as preterm birth, feeding with formula, taking antibiotics, losing weight more than normal and being separated from the mother in the early period. In this study, we aimed to investigate the reasons for re-hospitalization in the first year after discharge of infants hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit. Material and Method: In our study, all babies born in SBU Haseki EAH between March 2019 and September 2021 were scanned retrospectively from the hospital registry system. The hospital admissions of infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit within the first year after discharge were analyzed. The week of birth, birth weight, level of intensive care hospitalization, reasons for hospitalization in intensive care or service, hospitalization days and demographic data of the babies who were hospitalized again were recorded. Results: In our study, 1356 infants were screened and 44 (3.2%) infants who were readmitted were included in the study. The hospitalization rates of 4349 babies born in our hospital during the same period who did not need intensive care were compared (0.7%) and a significant difference was found ($p<0.001$). Two-thirds of the babies were boys. Mean weight was 2587 ± 675 g, median length of stay was 41 (13-117) days. It was determined that more than half of the babies who needed ward hospitalization were admitted to the 3rd level intensive care unit. One baby was less than 1000 grams, 9 babies were between 1000-1500 grams. Twelve babies (27%) were hospitalized for prematurity, nine (20%) for respiratory distress, and nine for jaundice. Twenty-two patients (50%) were admitted to the wards due to infections such as LRTI-AGE, eight of whom were RSV pneumonia. Seven patients required hospitalization in the pediatric intensive care unit, and five patients required hospitalization for various surgical reasons. Continuation of intensive care and service follow-up takes the first place among the reasons for re-hospitalization of babies admitted to level 3. Bronchiolitis and bronchopneumonia take the first place among the reasons for re-hospitalization of infants admitted to the 2nd level. We observed that five patients had more than one ward admission. Conclusion: Infectious diseases are the most common reason for hospitalization in the first year of infants discharged from the neonatal intensive care unit. In the first year after discharge, taking possible preventive measures, especially for respiratory diseases, may reduce the rate of readmission.

Keywords: Newborn, Re-hospitalization, Intensive Care

GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakımda yatan bebekler, ilerleyen dönemlerde tekrarlayan hastane yatışlarına ihtiyaç duyabilir. Özellikle prematürite, respiratuvar distres sendromu ve cerrahi operasyon geçirmiş olan yenidoğanların, taburculuk sonrası hastaneye yatış ihtimali daha yüksektir (1-3). 3. düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YDYBÜ) yatan bebeklerin, 2. düzey YDYBÜ yatışına göre daha yüksek risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Biz de çalışmamızda YDYBÜ'de yatan bebeklerin taburculuk sonrasındaki ilk bir yılda yeniden hastaneye yatış nedenlerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 01.03.2019 – 01.09.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğan tüm bebekler, hastane bilişim sisteminden retrospektif olarak tarandı. YDYBÜ yatışı olan bebekler çalışmaya dahil edilerek, bebeklerin taburcu olduktan sonraki ilk bir yıl içerisinde oluşturulan hastane başvuruları incelendi. Yeniden yatış yapılan

bebeklerin YDYBÜ düzeyi, doğum haftası, doğum tartısı, hangi servise veya yoğun bakıma yattıkları, yatış endikasyonları, yatış süreleri ve demografik verileri kaydedildi. Tekrarlayan yatışları başka hastanede olan hastaları bulmak için e-Nabız sisteminden yararlanıldı. Doğumdan sonraki bir yıllık süreçte takip edilemeyen (e-Nabız kısıtlaması, hatalı veya eksik veri girişi nedenleriyle verilerine ulaşılamayan), son bir yıl içinde doğmuş olan bebekler ile YDYBÜ yatışı sırasında exitus olanlar çalışma dışı bırakıldı. YDYBÜ'ne doğumdan sonraki ilk gün içerisinde sevkle kabul edilen bebekler ile hastanemizin doğumhanesinde doğan bebekler bir yıllık takip sürecini doldurup, tıbbi kayıtlarına ulaşılabildiyse çalışmaya alındı.

İstatistiksel Verilerin Analizi

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows (IBM Corp, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve median (alt ve üst sınır) olarak verildi. Gruplarda normal dağılım olup olmadığına Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Belirlenen grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, sağlanmadığında Mann Whitney U test ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılması ise Ki-Kare testleri ile değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri ifade etmek için sayılar ve yüzdeler kullanıldı. Ortalama ± standart sapma veya 25. ve 75. yüzdelik dilimlere sahip ortanca, parametrik veya parametrik olmayan dağılım gösterip göstermemelerine bağlı olarak sürekli değişkenleri ifade etmek için kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Örnek dağılımına bağlı olarak iki grup arasındaki ortalama veya ortanca değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve Student t testi kullanıldı. 0,05'ten küçük bir p değeri, alfa (α) anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda dahil olma kriterlerini karşılayan 1356 bebek tarandı ve tekrar yatışı olan 44 (%3.2) bebek çalışmaya alındı. Aynı dönemde hastanemizde doğup yoğun bakım ihtiyacı olmayan 4349 bebeğin yatış oranları (%0.7) ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Tekrarlayan yatışı olan bebeklerin üçte ikisi erkekti (n:27) ($p<0.05$). Ortalama tartı 2587 ± 675 gr, ortanca yatış süresi 41 (13-117) gündü, tartı ve yatış süresi ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (p:0.78). Servis yatış ihtiyacı olan bebeklerin üçte ikisinin 3.düzey yoğun bakım yatışı olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). 3.düzey ile 2.düzey YDYBÜ arasında servis yatış süresi bakımından anlamlı bir fark bulundu (p:0.033). YDYBÜ'nde kalınan süre ile tekrarlayan yatışlardaki yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). Hastaların doğum haftaları, düzeylere göre doğum tartıları, yatış günleri ve yattıkları servisler Tablo-1, Tablo-2 ve Tablo-3'te özetlenmiştir.

Bir bebek 1000 gram altı, dokuz bebek 1000-1500 gram arasında görüldü. On iki bebek prematürite (%27), dokuz bebek solunum sıkıntısı (%20) ve dokuz bebek sarılık (%20) sebebiyle yatmıştı. Yirmi iki hasta (%50) servislere Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu ve Akut Gastroenterit gibi enfeksiyon sebepleriyle yatmıştı. Bunların sekizi Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV) pnömonisiydi. Yedi hasta çocuk yoğun bakım, 5 hasta ise çeşitli cerrahi sebepler ile servis yatışına gerek duymuştu. 3. düzeye yatan bebeklerin tekrar hastaneye yatış nedenleri arasında ilk sırayı yoğun bakım ve servis takibinin devamı almaktadır. 2. düzeye yatan bebeklerin tekrar hastaneye yatış nedenleri arasında ise ilk sırayı bronşiolit ve bronkopnömoni almaktadır. Beş hastamızın birden fazla servis yatışı olduğunu gördük. YDYBÜ ve servis yatışları Tablo-4 ve Tablo-5'te özetlenmiştir.

En sık yatış sebeplerine göre hastaların karşılaştırılması Tablo-6'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğanların yoğun bakım ünitesine yatması hem aile hem de bebek açısından zorlu bir süreçtir. Özellikle 3.düzey YDYBÜ'nde prematürite nedeniyle yatan bebeklerin yatış süresi uzun olduğu için, eşlik edebilen komorbid durumlar nedeniyle taburculuk sonrası tekrar hastane yatış ihtimalleri de artmaktadır. Prematüre bebeklerin üniteden taburcu olduktan sonraki ilk bir yıl içinde yatışıyla ilgili yapılan çalışmalarda hastaların %20-50 oranında tekrar yatış ihtiyacı olduğu görülmüştür (5-6).

Çalışmamızdan edindiğimiz ilk çıkarım 3. düzey YDYBÜ'nde uzun süre yatışı olan, özellikle prematüre bebeklerin tekrar hastaneye yatış oranlarının daha yüksek saptanmasıydı. Bu hastaların sıklıkla Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları nedeniyle servislere yatış ihtiyacı oldu.

Çalışmamızda YDYBÜ'nde yatış sonrası tekrarlayan servis yatışı ihtiyacı olan bebeklerin sayısı, hiç YDYBÜ'de yatmamış olanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca bu bebeklerin üçte ikisi 3. düzey YDYBÜ yatışına sahipti ve 2. düzey ile karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu. Yine yatış süresi uzadıkça, tekrar yatış ihtimalinin arttığı saptandı. Bu hastaların servis yatışlarının da istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu görüldü. Bu sebeple özellikle 3. düzey YDYBÜ'nde uzun süre yatan hastaları, taburculuk sonrası ilk bir yılda yakın takip etmek gerektiğini düşünmekteyiz.

Yoğun bakım yatışları incelendiğinde 2. düzey için sarılık ve sepsis en sık sebeplerdi ve daha önce yapılmış çalışmalara benzerdi (4). 3.düzey YDYBÜ yatışlarında ise prematürite en sık sebepti ve prematürite sebebiyle yatış süreleri ile tekrar yatış oranları diğer gruplara göre yüksek saptandı. Servis yatışlarına bakıldığında ise özellikle RSV'e bağlı solunum sistemi enfeksiyonlarının en sık sebep olduğu görüldü. Yapılan farklı çalışmalar solunum yolu hastalıkları sebebiyle tekrar yatış oranlarını %40 civarında saptamıştır (7-8). RSV profilaksisi için endikasyonu olmayan bebeklerin RSV'e karşı dirençsiz oluşu sebebiyle bu sonucun ortaya çıktığını düşünmekteyiz (9). Palivizumab ile RSV profilaksi endikasyonlarının daha geniş çaplı prospektif çalışmalar sonrası kapsamının arttırılması ve aile eğitimleri ile bu yatışların bir kısmının önüne geçilebilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı tek merkezli ve retrospektif olmasıydı. Ayrıca başka hastanelere yatışlar e-nabız uygulaması üzerinden tarandığı için yeterli verilere ulaşmakta sorunlar yaşandı. Bu sebeple prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Tekrarlayan yatış sebepleri arasında solunum yolu hastalıkları ilk sırayı oluşturdu ve en sık prematürite gibi 3. düzey YDYBÜ'nde uzun süre yatış ihtiyacı olan hastaların etkilendiği saptandı. Taburculuktan sonraki ilk bir yılda bebeklerin yakın takibi, ailelere bebek bakımında ortaya çıkabilecek sağlık sorunları hakkında bilgi verilmesi ve özellikle solunum yolu hastalıkları ile ilgili koruyucu uygulamaların sağlanması tekrarlayan yatışları azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, et al. Type of Re-Hospitalization and Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight. Neonatology. 2019;115(4):292-300.
2. Koivisto M, Marttila R, Saarela T, Pokela ML, Valkama AM, Hallman M. Wheezing illness and re-hospitalization in the first two years of life after neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2005;147(4):486-492. doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.036
3. Aykanat Girgin B, Cimete G. Rehospitalization of preterm infants according to the discharge risk level. J Spec Pediatr Nurs. 2017;22(1).

4. Okay B, Aydın T. Doğuma hazırlık eğitimi alan annelerin bebeklerinde sarılık, sepsis ve patolojik tartı kaybı sıklığının eğitim almayan annelerin bebekleri ile karşılaştırılması. 2.Uluslararası Emzirme Gerçeği Kongresi Bildiri Kitapçığı, 20-22 Mayıs 2022: 92-100.
5. Hong T, Bolisetty S, Bajuk B, Abdel-Latif M, Oei J, et al. A population study of respiratory rehospitalisation in very preterm infants in the first 3 years of life. J Paediatr Child Health. 2016;52(7):715-721.
6. Aykanat Girgin B, Cimete G. Rehospitalization of preterm infants according to the discharge risk level. J Spec Pediatr Nurs. 2017;22(1).
7. Laugier O, Garcia P, Boucékine M, Daguzan A, Tardieu S, et al. Influence of Socioeconomic Context on the Rehospitalization Rates of Infants Born Preterm. J Pediatr. 2017;190:174179.e171.
8. Ralser E, Mueller W, Haberland C, Fink FM, Gutenberger KH, et al. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm. Acta Paediatr. 2012;101(1):e1-5.
9. Türk Neonatoloji Derneği. Pavilizumab ile RSV Profilaksisi Önerileri. 2018. Erişim Tarihi:01.10.2022
https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/TND-PalivizumabileRSVProflaksisiOnerileri-2018.pdf

Tablo-1: 3.düzey ve 2.düzey YDYBÜ yatışı olan bebeklerin karşılaştırılması (tartı, hafta, gün)

	2.düzey	3.düzey	p
Doğum tartısı (/gr)	3150 ± 950	2050 ± 450	<0.05
Doğum haftası	35 ± 7	33 ± 4	0.067
YDYBÜ yatış süresi (/gün)	4.3 ± 1.2	60 (15-120)	<0.001
Servis yatış süresi (/gün)	7.3 ± 2.4	53 (5-240)	<0.001

Tablo-2: Düzeylere göre gestasyon haftaları

Gestasyonel Hafta	2.düzey (n, %)	3.düzey (n, %)
26		4 (%14.8)
28		1 (%3.7)
29		2 (%7.4)
30		3 (%11.1)
31		1 (%3.7)
32		2 (%7.4)
33	1 (%5.9)	1 (%3.7)
34		2 (%7.4)
35	1 (%5.9)	
36	4 (%23.5)	1 (%3.7)
37	2 (%11.8)	3 (%11.1)
38	4 (%23.5)	6 (%22.2)
39	1 (%5.9)	1 (%3.7)
40	4 (%23.5)	

Tablo-3: Düzeylere göre servis yatış yerleri

Servisler	2.düzey (n, %)	3.düzey (n, %)
Çocuk Dahiliye	3 (%17.6)	6 (%22.2)
Çocuk İntaniye	3 (%17.6)	2 (%7.4)
Çocuk Pandemi	1 (%5.9)	
Çocuk Pandemi + Çocuk İntaniye	1 (%5.9)	1 (%3.7)
Çocuk Süt	1 (%5.9)	2 (%7.4)
Çocuk Süt + Çocuk Dahiliye	1 (%5.9)	
Çocuk Yandal	4 (%23.5)	3 (%11.1)
Kulak Burun Boğaz	1 (%5.9)	3 (%11.1)
Nöroşirürji		1 (%3.7)

Tablo-4: Düzeylere göre servis yatış sebepleri

Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış Sebepleri	2.düzey (n; %)	3.düzey (n; %)
COVID-19 (+)*	1 (5.9)	
Hipoglisemi + TTN†	1 (5.9)	
Sarılık	7 (41.2)	6 (22.2)
Sarılık + Sepsis	1 (5.9)	
Sepsis	2 (11.8)	
Sepsis + Tartı Kaybı	2 (11.8)	
Solunum Sıkıntısı	1 (5.9)	2 (7.4)
Ürosepsis	1 (5.9)	
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	1 (5.9)	
Ambigius Genitale + İkiz Eşi		
Down Sendromu + Solunum Sıkıntısı + Hipoglisemi		2 (7.4)
Epidermolizis Bülloza		1 (3.7)
Hidrosefali + Epilepsi		1 (3.7)
Hipoglisemi		1 (3.7)
Hipokalsemi		1 (3.7)
İskelet Displazisi		1 (3.7)
Kistik Adenoid Malformasyon		1 (3.7)
Post-CPR‡		1 (3.7)
Prematürite		1 (3.7)
Prematürite + Solunum Sıkıntısı		10 (37)
Prematürite + COVID-19 (+)*		1 (3.7)
Sepsis + TTN†		1 (3.7)
TTN†		1 (3.7)

*COVID-19: Yeni Coronavirus 2019

†TTN: Yenidoğanın Geçici Taşipnesi

‡CPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

Tablo-5: Düzeylere göre servis yatış sebepleri

Servis Yatış Sebepleri	2.düzey (n; %)	3.düzey (n; %)
Abse	1 (5.9)	
Akut Gastroenterit	1 (5.9)	2 (7.4)
Ateş + Pansitopeni	1 (5.9)	
Bronkopnomoni	1 (5.9)	8 (29.6)
Bronkopnomoni; Covid -19 (+) *	1 (5.9)	
Bronşiolit	4 (23.6)	
Çengelli İğne Yutma	1 (5.9)	
Düşme Sonrası Frontal Bölgede Fraktür	1 (5.9)	
Düşme Sonrası Parietal Bölgede Fraktür	1 (5.9)	
İdrar Yolu Enfeksiyonu	1 (5.9)	
Kawasaki Hastalığı	1 (5.9)	
Nöbet	1 (5.9)	1 (3.7)
Sepsis	1 (5.9)	1 (3.7)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	1 (5.9)	
Aşilotomi + Bilateral Kısa Bacak Alçılama		1 (3.7)
Hipokalsemi		2 (7.4)
Düşme Sonrası Humerus Kırığı		1 (3.7)
Epidermolizis Bülloza		1 (3.7)
HİDROSEFALİ + Operasyon Sonrası ÇYBÜ TAKİP		1 (3.7)
Şant Enfeksiyonu		1 (3.7)
Yoğun Bakım Takip Devamı		9 (33.3)

*COVID-19: Yeni Coronavirus 2019

Tablo-6: Yatış sebeplerine göre hastaların doğum haftası, doğum tartısı ve yatış süreleri

	Prematürite	Sarılık	Sepsis	Solunum Sıkıntısı	p
Gestasyonel Haftası	28.6 ± 1.2	37.8 ± 2	37.3 ± 2.4	36.3 ± 2.7	<0.001
Doğum Tartısı	1277 ± 240	3213 ± 307	3161 ± 762	3185 ± 912	<0.001
Yenidoğan Yoğunbakım Yatış Süresi	86.8 ± 18.2	4.2 ± 1.1	7.8 ± 3	27 ± 9.4	<0.001
Servis Yatış Süresi	38.5 ± 17.6	5 ± 1.5	7.5 ± 3.3	22 ± 8.8	<0.001

Presentation ID / Sunum No= 142

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8882-0692

COVID-19 Pandemi Döneminde Romatizmal Hastalığı Olan Hastaların Algılanan Stres Düzeyi ve Sağlık Anksiyetesiyle İlaç Tedavisine Uyumunun Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Adem Ertürk[1]

[1] *Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*

Özet

Giriş: Romatizmal hastalığı olan hastalar kullandığı ilaçlar ve romatizmal hastalığı nedeniyle daha kolay COVID-19 enfeksiyonuna yakalanabileceği ve daha ağır enfeksiyon geçirebileceklerini düşündüklerinden dolayı endişe duyabilmektedir. Bu çalışmada romatizmal hastalığı olan hastaların algılanan stres düzeyi, sağlık kaygısı, anksiyete ve depresyonla ilaç kullanım alışkanlıklarını değerlendirmesi amaçlandı. Yöntem: Kasım 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında iç Hastalıkları/romatoloji polikliniğine gelen daha önceden romatizmal hastalık tanısı konulmuş 18 yaş üstü çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 120 hasta çalışmaya dahil edildi. COVID-19 pandemisinin romatizmal hastalığı olan hastaların algılanan stres düzeyi, sağlık anksiyetesi, genel anskiyete ve depresyon durumlarıyla ilaç kullanımına yönelik tutum ve davranışları değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya 120 hasta dahil edildi. Hastaların 74'ü kadın (%61,7), 46'sı (%38,3) erkekti. Hastaların medyan yaşı 41'di (IQR25-75= 17-90). Hastaların 44'ü (%36.7) romatoid artrit (RA), 26'sı (%21,7) ailevi akdeniz ateşi (AAA), 14'ü ankilozan spondilit (AS) tanısı vardı (Şekil 1). Hastaların 14'ünün (%11,7) özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Hastaların 41'de (%34,2) romatizmal hastalık dışında komorbid hastalık öyküsü vardı. Hastaların medikal tedavilerini düzenli kullanıp kullanmama açısından cinsiyet, hastalık süresi, hastalık aktivitesi (VAS), algılanan stres ölçeği (ASÖ), beck anksiyete ölçeği (BAÖ) açısından anlamli bir fark yoktu. Daha yaşlılarda, beck depresyon ölçeği (BDÖ) ve sağlık anksiyetesi Ölçeği (SAÖ) yüksek olan hastalarda tedavilerini aksatma oranları anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 1). Sonuçlar: COVID-19 pandemisi sırasında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık sisteminde birtakım değişiklikler yaşanırken, hastaların tedaviye uyumunda sorublar yaşanmıştır. Pandemi ortamında hastalar ilaçlarını kullanma konusunda farklı nedenlerle endişe duymuşlardır. Yaşlı hastalarda, depresyonu ve sağlık anksiyetesi olan hastalarda tedavilerini düzenli kullanmaları açısından yüksek motivasyon gerekebilmektedir. Anksiyete, depresyonu veya sağlık anksiyetesi olan romatizmal hastalığı olan hastalarda psikiyatrik değerlendirme tedaviye uyumu artırılabilir

Anahtar Kelimeler: Romatizmal Hastalıklar, COVID-19 Pandemisi, Tedaviye Uyum

GİRİŞ

2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu hızla dünya geneline yayılarak bir pandemiye neden olmuştur. Altta yatan immün disregülasyon, tedavide kullanılan immunsüpresifler, kardiyovasküler ve pulmoner komorbiditelerin artmış sıklıkla eşlik etmesi inflamatuar romatolojik hastalığı olan bireylerde COVID-19 seyrinin daha ağır olabileceği konusunda endişelere yol açmıştır. Romatizmal hastalığı olan hastalar kullandığı ilaçlar ve romatizmal hastalığı nedeniyle daha kolay COVID-19 enfeksiyonuna yakalanabileceği ve daha ağır enfeksiyon geçirebileceklerini düşündüklerinden dolayı endişe duyabilmektedir. Bu çalışmada romatizmal hastalığı olan hastaların algılanan stres düzeyi, sağlık kaygısı, anksiyete ve depresyonla ilaç kullanım alışkanlıklarının değerlendirmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Kasım 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında iç Hastalıkları/romatoloji polikliniğine gelen daha önceden romatizmal hastalık tanısı konulmuş 18 yaş üstü çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 120 hasta çalışmaya dahil edildi. COVID-19 pandemisinin romatizmal hastalığı olan hastaların algılanan stres düzeyi, sağlık anksiyetesi, genel anskiyete ve depresyon durumlarıyla ilaç kullanımına yönelik tutum ve davranışları değerlendirildi.

Sosyodemografik form: Araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla araştırmacılar tarafından oluşturulmuş bir formdur. Formda yaş, cinsiyet, ikamet ettiği bölge, eğitim düzeyi, yaşam biçimi, çalışma durumu, medeni durumu, maddi gelir güzeyi ve gelir kaybı, romatolojik hastalığının tanısı ve süresi, romatizmal hastalık dışında komorbiditeleri, sosyal medya kullanımı, özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü gibi bilgiler yer aldı. Hastalara mevcut tedavilerini düzenli kullanıp kullanmadıkları, düzenli kullanmayan hastaların neden düzenli kullanmadıkları soruldu.

Beck Depresyon Ölçeği: Depresyonda görülen bilişsel, fiziksel ve duygusal belirtilere yönelik 21 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür.

Beck Anksiyete Ölçeği: Bireylerin yaşadıkları anksiyete belirtilerinin sıklığını belirlemek için geliştirilmiş kendini değerlendirme ölçeğidir. Herbir maddenin 0-3 puan arasında olduğu, toplam puanın 0-63 arasında değiştiği likert tipi 21 maddelik bir ölçektir.

Algılanan Stres Ölçeği: Bireyin karşılaştığı durumları ne kadar stresli algıladığını değerlendiren 5 seçenekli likert tipi bir ölçektir. Çalışmamızda ölçeğin 8 soruluk formu kullanılmıştır. Toplam puan 0 ile 32 arasında değişmektedir.

Sağlık Anksiyetesi Ölçeği: Sağlık anksiyetesini ölçmek için sıkça kullanılmaktadır. 18 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. İlk 14 madde hastaların son 6 ay içinde sağlık ve hastalıkla ilgili duygu ve düşüncelerini sorgulayan dörtlü sıralı yanıtlardan oluşan ifadelerden oluşmaktadır. Son dört soru ise hastaların ciddi bir hastalığa sahip olmaları durumunda ruhsal durumlarının nasıl olabileceğine dair tahmin yürütmelerine dair sorgulama yapmaktadır. Ölçeğin puanlaması her bir maddede 0-3 arasındadır ve yüksek puan yüksek düzeyde sağlık anksiyetesini göstermektedir. Ölçeğin toplam puanı 0 ile 54 arasında değişmektedir.

İstatiksel analiz: Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 istatistik programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin değerlendirildiği ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları medyan, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin prevalansını karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi kullanılırken, sonuç verileri frekans ve yüzdelerle ifade edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve <0.05'lik bir P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

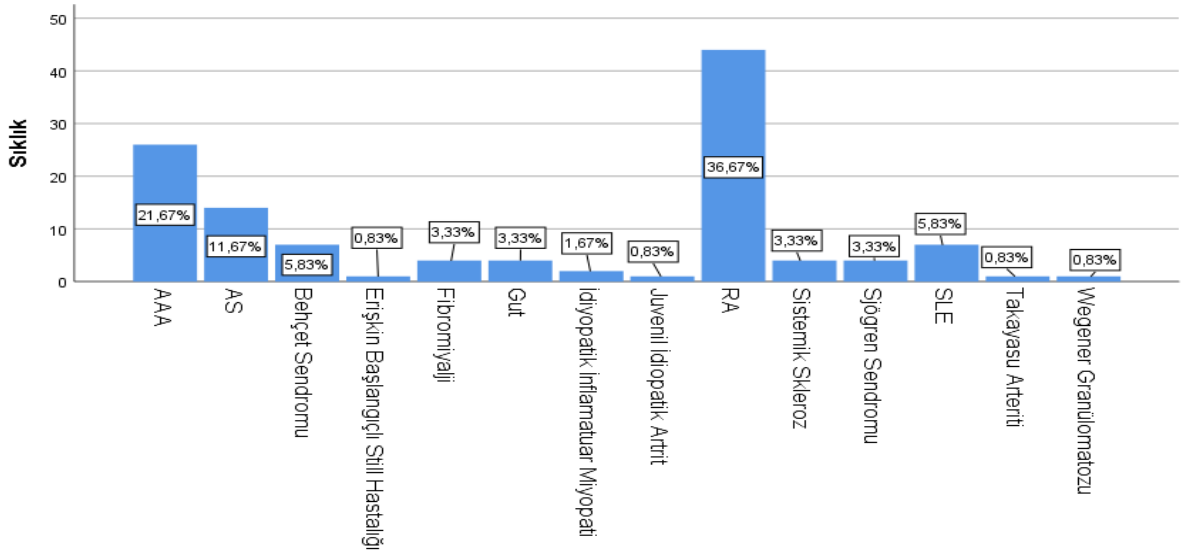
BULGULAR

Çalışmaya 120 hasta dahil edildi. Hastaların 74'ü kadın (%61,7), 46'sı (%38,3) erkekti. Hastaların medyan yaşı 41'di (IQR25-75= 17-90). Hastaların 44'ü (%36.7) romatoid artrit (RA), 26'sı (%21,7) ailevi akdeniz ateşi (AAA), 14'ü ankilozan spondilit (AS) tanısı vardı (Şekil 1). Hastaların 14'ünün (%11,7) özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Hastaların 41'de (%34,2) romatizmal hastalık dışında komorbid hastalık öyküsü vardı. Hastaların medikal tedavilerini düzenli kullanıp kullanmama açısından cinsiyet, hastalık süresi, hastalık aktivitesi (VAS), algılanan stres ölçeği (ASÖ), beck anksiyete ölçeği (BAÖ) açısından anlamli bir fark yoktu. Daha yaşlılarda, beck depresyon ölçeği (BDÖ) ve sağlık anksiyetesi Ölçeği (SAÖ) yüksek olan hastalarda tedavilerini aksatma oranları anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 1).

SONUÇLAR

COVID-19 pandemisi sırasında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık sisteminde birtakım değişiklikler yaşanırken, hastaların tedaviye uyumunda değişiklikler görülmüştür. Pandemi ortamında hastalar ilaçlarını kullanma ve hastaneye gelme konusunda farklı nedenlerle endişe duymuşlardır. Yaşlı hastaların, depresyon ve sağlık anksiyete skorları yüksek olan hastaların tedavilerini düzenli kullanmadığı görülmüştür, bu hastalarda tedavilerini düzenli kullanmaları açısından yüksek motivasyon gerekebilmektedir ve psikiyatrik değerlendirme tedaviye uyumu artırılabilir.

Şekil-1: Hastaların tanılarına göre dağılımı



Tablo-1: Tedavisini düzenli kullanan ve düzenli kullanmayan hastaların karşılaştırılması

		Düzenli kullananlar (n=112)	Tedavisini aksatanlar (n=8)	p
Yaş		41,76 ± 16,794	58,5 ± 15,91	**0.011**
Cinsiyet	Kadın	70 (%94,6)	4 (%5,4)	0,481
	Erkek	42 (%91,3)	4 (%8,7)	
Hastalık süresi		93,37 ± 92,54	88,6 ± 120,2	0,524
Hastalık aktivite (VAS)		5,44 ± 2,55	6 ± 0,75	0,55
Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)		14 ± 3,46	13,5 ± 1,92	0,882
Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)		8,87 ± 8,09	12 ± 7,81	0,196
Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)		7,97 ± 6,3	14 ± 7,65	**0,022**
Sağlık Anksiyetesi Ölçeği (SAÖ)		14,22 ± 6,68	20,63 ± 7,13	**0,015**

Presentation ID / Sunum No= 144

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8033-4208

Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Hastalığı Olan Nadir Bir Vaka

Uzm. Dr. Nurmuhammet Taş[1]
[1]*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye*

Özet

Kalsiyum pirofosfat dihidrat hastalığı (CPPD), aynı zamanda pirofosfat artropatisi veya psödogout olarak da bilinir, artritin eklem kıkırdağında CPPD birikimi kanıtı ile birlikte ortaya çıkması ile tanımlanır. CPPD hastalığına ilişkin terminoloji, kondrokalsinoz, CPPD ve psödogout sıklıkla eş anlamlı olarak kullanıldığından kafa karıştırıcı olmuştur. Erkekler ve kadınlar eşit olarak etkilenir. CPPD görüntüleme bulguları olan hastaların çoğu klinik olarak asemptomatiktir. Akut CPPD kristal artriti (psödogut), bir veya daha fazla eklemde şiddetli akut veya subakut ağrı, şişlik, eritem ve sıcaklık ile kendini gösterir ve genellikle kendi kendini sınırlar. Sunum klasik olarak akut gut atağını andırır. Guttan farklı olarak, en sık diz ve üst eklemleri (omuz, dirsek, bilek) tutar. Diğer bir yaygın eklem, kasık simfizidir. Kronik CPPD kristal inflamatuar artriti, üst ve alt ekstremitelerin periferik eklemlerinde kronik, aralıklı ağrılı şişlik ile kendini gösterir. Radyografik özellikler patellofemoral eklem, omuz eklemi, dirsek eklemi kondrokalsinoz birçok yerde ortaya çıkabilir. Ekojenik monosodyum ürat kristallerinin eklem kıkırdağının yüzeyini kapladığı, buna karşın ekojenik CPPD kalsifikasyonlarının kıkırdağın kendisinde yer alır. Dizdeki CPPD, patella seviyesinde anterior femoral korteksin taraklanması ile ilişkilidir. Ayırıcı tanı olası görüntüleme farklılıklarıyla ilgili hususlar şunları içerir: osteoartrit genellikle tipik ağırlık taşıma dağılımına sahiptir, dev hücreli tümör (GCT): CPPD'nin subkondral kistleri büyük olabilir ve subkondral GCT'yi simüle edebilir. Bizim vakamızda da radyografi de dizde kalsinozis ile uyumlu bir görünüm mevcuttu. Laboratuvar değerleri normaldi. Özellikle yaşlı hastalarda cppd tanısı unutulmamalıdır. Hastaya tedavi olarak non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve fizik tedavi verildi. Bu yazıda, nadir bir vaka olan CPPD tanılı olgu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Hastalığı, Kondrokalsinozis,diz Ağrısı

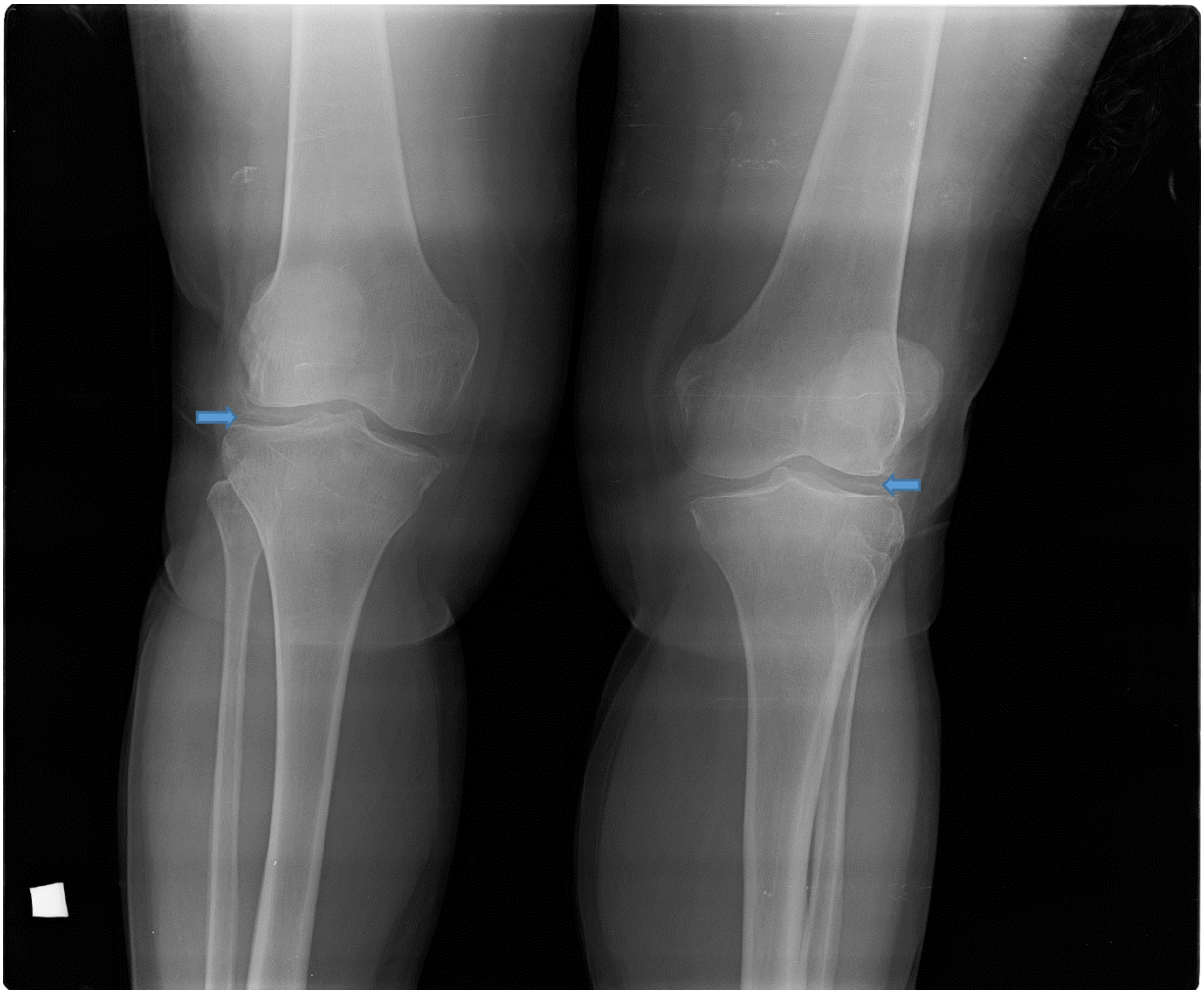
Giriş

Kalsiyum pirofosfat dihidrat hastalığı (CPPD); fibröz ve hyalin kıkırdak, eklem kapsülü ve yumuşak dokuda kalsiyum pirofosfat kristali depolanmasıyla karakterize, birden fazla klinik görünümde olabilen, inflamatuar, dejeneratif ve kimi zaman destrüktif eklem ve vertebra tutulumuyla (buna bağlı

nörolojik komplikasyonlar olabilir) görülebilen, nadir olarak tofüs-tümöral yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilen bir depo hastalığıdır.(1,5) CPPD riski yaşla birlikte büyük ölçüde artar, ancak gençlerde de ortaya çıkabilir. CPPD'yi teşhis etmek zor olabilir çünkü eklem ağrısı ve diğer semptomlar gut ve diğer artrit tiplerini taklit edebilir. Anti-inflamatuar ilaçlar ağrıyı ve şişmeyi azaltır ve CPPD semptomlarını önleyebilir veya hafifletmeye yardımcı olabilir, ancak kristallerden kurtulmanın bir yolu yoktur. Pirofosfat adı verilen bir kalsiyum tuzunun kristallerinin neden olduğu eklem sorunları, artritin en yanlış anlaşılan biçimlerinden biri olabilir. Bu kristallerde görülen eklem sorunları genellikle gut ve diğer durumlarla karıştırılır. Doğru teşhis (tespit) önemlidir. Tedavi edilmeyen kalsiyum pirofosfat birikimi (CPPD) şiddetli, ağrılı ataklara veya kronik (uzun süreli) ağrı ve iltihaplanmaya neden olabilir. Zamanla, eklemler dejenere olabilir veya bozulabilir, bu da uzun süreli sakatlığa neden olabilir.

Olgu

Yetmiş dokuz yaşında bir bayan hasta diz ekleminde akut olarak ortaya çıkan şiddetli ağrı, yürüyememe nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın daha önceden de dizinde ara ara ağrı oluyormuş. Fizik muayenede her iki dizde hassasiyet saptandı. Her iki dizde eklem hareket açıklığı tam ama ağrılıydı. Kan sayımında lökosit sayısı, CRP, eritrosit sedimantasyon hızı ve diğer kan değerleri normal sınırlardaydı. Radyografilerde her iki dizde kalsifikasyon odakları görüldü (Şekil 1). Hastaya CPPD tanısı konuldu. Hastaya non steroid antiinflamatuar ilaçlar(NSAİİ) başlandı. Analjezik tedaviden sonra hastanın ağrısı azaldı. Vizüel analog skalası(VAS)na göre ağrısı başlangıçta 8 iken tedaviden sonra 3 e düştü. Hasta uygulanan rehabilitasyon programını takiben mobilize olabilmeye başladı.



Şekil 4: Her iki dizde lineer kalsifiye görünüm (oklar) gösteren radyografi

Tartışma

Psödogut ataklarının tipik olarak yaşlı hastalarda görüldüğü ve ortalama ortaya çıkış yaşının 71 olduğu bildirilmiştir.(6) Semptomatik CPPD hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.(7) CPPD hastalığı riskinin yaşla arttığı ve hipofosfatazya,hipomagnezemi ve hiperparatiroidi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak hipotiroidi ile ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir.(8,9) Anormal pirofosfat ve kalsiyum metabolizması hastalığa zemin hazırlayabilir. CPPD hastalığının patogenezinde ürikaza dirençli CPPD kristallerinin çökerek kıkırdak dokusu ve sinoviyal sıvılarda birikmesi söz konusudur. Travma kristallerin sinoviyal sıvıda çözünmesini kolaylaştırarak akut atakları tetikleyebilir. Kristaller hem fibröz kıkırdak, hem de hiyalin kıkırdak dokusuna çökebilir. Kesin etyopatogenez henüz bilinmemektedir. Yaşlanan kıkırdak dokusunun kristallerin çökmesi için daha uygun bir ortam sağlayıp sağlamadığı da bilinmemektedir.(10) Radyografide saptanan kondrokalsinozis CPPD hastalığı ile ilişkili olabilir. Diz ve el bileği kondrokalsinozisin sık görüldüğü eklemlerdir. Bizimde hastanın her iki diz ekleminde kondrokalsinozis mevcuttu. Hastalığın ileri evrelerinde eklem aralığı daralması ve subkondral kist oluşumu gibi radyografik değişiklikler de görülebilir. Artrit ağrısı için bazı tedavi seçenekleri mevcuttur, ancak bunlar altta yatan kristal birikintilerini tedavi etmez. Altta yatan nedenlerden bazıları tedavi edilebilir. CPPD, psödogout'un eski adından da anlaşılacağı gibi, gut benzeri semptomlara neden olabilen bir artrit türüdür. Yine de CPPD'de kalsiyum pirofosfat adı verilen farklı bir kristal türü reaksiyonu tetikler. CPPD, bir veya daha

fazla eklemde şiddetli ağrı ve şişme nöbetlerine neden olabilir ve bu da aktiviteyi günler veya haftalar boyunca sınırlayabilir. Aynı zamanda osteoartrit veya romatoid artriti taklit eden daha kalıcı bir artrite de neden olabilir. Bu durum çoğunlukla dizleri etkiler, ancak bilekleri, omuzları, ayak bileklerini, dirsekleri, elleri veya diğer eklemleri etkileyebilir. Kristaller kıkırdakta (eklemlerin içinde yastık yapan doku) birikir ve kıkırdağa zarar verebilir. Kristaller ayrıca eklem ağrısına, sıcaklığa ve şişmeye neden olan iltihaplanmaya neden olabilir. Çoğu durumda, kristal tortuları yaşla birlikte açıkça artmasına rağmen, kristallerin neden oluştuğu açık değildir. Durum bazen ailesel geçtiğinden, genler muhtemel bir rol oynayabilir. Bu kristallerin birikiminin nasıl önleneceği bilinmiyor. CPPD başka bir tıbbi sorundan kaynaklanıyorsa, bu durumun tedavisi bazen CPPD'nin kötüleşmesini önleyebilir. CPPD'ye katkıda bulunabilecek diğer faktörler şunlardır: hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, hipomagnezemi, hemokromatoz ve hipotiroidizmdir. Kalsiyum pirofosfat kristallerinin eklem sıvısına salınması, beyaz kan hücrelerini çekerek ağrılı bir saldırıya neden olabilir. Akut (kısa süreli) artrit atakları, eklem yaralanmasından sonra, ameliyattan sonra veya açık bir sebep olmaksızın ortaya çıkabilir. Kalsiyum pirofosfat kristalleri genellikle hiçbir semptomu olmayan yaşlı insanların kıkırdağında ve hatta eklem sıvılarında bulunur. Bu kristal birikintilerine sahip birçok insan asla akut gut benzeri ataklara veya kronik artrite sahip olmayacaktır. Bu kristaller ayrıca genellikle osteoartritli kişilerde veya tesadüfen gut veya eklem enfeksiyonları gibi diğer artrit türlerinde bulunur. Teşhis semptomlara ve tıbbi test sonuçlarına bağlıdır. Ultrason, röntgen, BT veya MRI dahil olmak üzere eklemin görüntülenmesi, kıkırdakta kalsiyum içeren tortuların tespit edilmesine yardımcı olabilir. X-ışını görüntüleri, kondrokalsinoz olarak bilinen bir durum olan kıkırdakta kalsiyum içeren kristal birikintilerini ortaya çıkarabilir. Semptomların diğer olası nedenleri ekarte edilmelidir. Bunlar gut, romatoid artrit, spondiloartrit ve eklem enfeksiyonunu içerir. Kristal birikintilerini çözmek için herhangi bir tedavi mevcut değildir. Akut atakları olan hastalar için yaygın olarak olarak NSAİİ reçete edebilir. İndometasin (Indocin) ve naproksen (Naprosyn) gibi NSAİİ'ler, şiddetli ataklar sırasında ağrı ve şişliği tedavi eder. Kötü böbrek fonksiyonu olan, mide ülseri öyküsü olan ve/veya kan sulandırıcı ilaç kullanan kişiler genellikle NSAİİ alamazlar. Bu hastalar için doktorunuzun eklem sıvısını boşaltması ve etkilenen ekleme bir kortikosteroid enjekte etmesi yardımcı olabilir. Daha ileri atakları önlemeye çalışmak için düşük dozlarda kolşisin (gut için daha sık kullanılan bir ilaç) veya NSAİİ'ler etkili olabilir. Diğer ilaçlar, bazı hastalara ciddi kalsiyum pirofosfat kristal artriti atakları sırasında veya bu kristallerin neden olabileceği daha az yaygın kronik inflamasyonda yardımcı olabilir. Bu ilaçlar arasında hidroksiklorokin (Plaquenil), metotreksat (Rheumatrex, Trexall, Otrexup, Rasuvo) veya biyolojik ilaç anakinra (Kineret) gibi iltihabı azaltabilen bir "interlökin 1 beta antagonisti" bulunur. Ağır vakalarda hasarlı eklemleri onarmak ve değiştirmek için ameliyat bir seçenektir. CPPD'yi saptamada ve altta yatan koşulların teşhisine, tedaviye ve bu kristallerin bazen neden olabileceği olası eklem hasarını önlemeye yardımcı olmaya yönelik çabalara ekip yaklaşımını yönlendirmek önemlidir. Bunlara fiziksel ve mesleki terapistler ve hemşireler dahildir. Sonuç olarak; bu tür vakalar eklem ağrısı ve şişlik bulguları ile inflamatuar hastalıklarla karışabilir, yanlış tanı alarak yanlış tedavi verilebilir ve bu da gereksiz ilaç toksisitesine neden olabilir. Bizim hastamızda NSAİİ kullanılması semptomatik rahatlama sağlamıştır. Klinik şikayetleri kademeli olarak gerileyen hasta mobilize olmuştur. Olgumuz diz eklemi ağrısı ayırıcı tanısında CPPD ninde akla getirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Hammoudeh M., Siam A.R. Pseudogout in a Young Patient. Clin Rheumatol 1998; 17: 242-5.
2. Schneider P, Shneider I. Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)- Kristallarthropathie. Z Rheumatol 2004; 63: 10-21.
3. Doherty M, Hamilton E, Henderson J, Mısra H, Dixey J. Familial Chondrocalcinosis due to Calcium Pyrophospate Dihydrate Crystal Deposition in English Families. B J Rheumatol 1991; 30: 10-1
4. Neame RL, Carr A.J, Muir K, Doherty M.UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. Ann Rheum Dis 2003;62: 513-8.

5. Hayashi M, Matsunaga T, Tanikawa H. Idiopathic widespread calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease in a young patient. Skeletal Radiol 2002; 31: 246-50.
6. Rosenthal, AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. In: WJ Koopman, editor. Arthritis and Allied Conditions. 14th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 2001.p. 2348-71.
7. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. J Rheumatol 1989;16:1241-5.
8. Mitrovic DR, Stankovic A, Iriarte-Borda O, Uzan M, Quintero M, Miravet L, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the human knee joint. An autopsy survey. J Rheumatol 1988;15:633-41.
9. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. Semin Arthritis Rheum 1992;22:188-202.
10. Crawford R, Puddle B, Hunt N, Athanasou NA. Deposition of calcium pyrophosphate in tissue after revision arthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg Br 1999;81:552-4.

Presentation ID / Sunum No= 168

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4460-8598

Egzofitik Nodüllerde Tiroid Oto-Antikorlarının Malignite Üzerine Olan Etkileri

Dr. İsmail Emre Arslan[1]
[1]*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara*

Özet

Giriş: Tiroid nodüllerinde malignite sıklığında artış gözlenmektedir. Genel kabul gören nodüllerde malignite riskini arttıran kriterlere ek olarak son yıllarda egzofitik nodüllerin malignite riskini arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, egzofitik özelliklere sahip tiroid nodüllerinde tiroid oto-antikorlarının malignite üzerine olan etkisini incelemek amaçlandı. Materyal ve Metod: Çalışmaya egzofitik nodülü bulunan 175 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri incelenerek ekojenite, kalsifikasyon ve kenar düzenlilikleri kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid anti-tiroglobulin (Anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) testleri yapılarak karşılaştırıldı. Egzofitik nodüllerden yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi ve cerrahi uygulanan hastalarda patoloji raporları değerlendirildi. Bulgular: Tiroid oto-antikorları pozitif ve negatif olan gruplar arasında hipoekojenite, kenar düzensizliği ve mikrokalsifikasyon oranları arasında fark saptanmadı. Antikor pozitif grupta malignite riskinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artış saptandı (p=0,01). Hipoekojenite, kenar düzensizliği ve mikrokalsifikasyon özelliklerinin de egzofitik özellik göstermeyen nodüllerde olduğu gibi egzofitik nodüllerde de malignite riskini arttırdığını saptadık. Sonuç: Egzofitik nodüllerde tiroid oto-antikor pozitifliği malignite riskini arttırmaktadır. Tiroid oto-antikor pozitifliği hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve kenar düzensizliği gibi özelliklerden bağımsız olarak bu etkiyi göstermektedir. Egzofitik nodül gözlenen hastalarda tiroid oto-antikorlarının incelenmesi nodül ile ilgili verilecek kararlarda fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Egzofitik Nodül, Tiroid Oto-Antikor, Tiroid Kanseri

Effects of Thyroid Auto-Antibodies On Malignancy in Exophytic Nodules

Abstract

Introduction: An increase in the incidence of malignancy is observed in thyroid nodules. In addition to the generally accepted criteria that increase the risk of malignancy in nodules, there have

been studies in recent years that exophytic nodules also increase the risk of malignancy. In this study, we aimed to investigate the effect of thyroid auto-antibodies on malignancy in exophytic thyroid nodules. Materials and Methods: The study included 175 patients with exophytic nodules. Ultrasonographic features of thyroid nodules were examined in all patients and echogenicity, calcification and edge regularities were recorded. Thyroid anti-thyroglobulin (Anti-TG) and anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) tests were performed. Cyto-pathology and histo-pathology reports were evaluated in patients with thyroid fine needle aspiration biopsy results and who underwent surgery. Results: There was no difference between hypoechogenicity, edge irregularity and microcalcification rates between the groups with positive and negative thyroid auto-antibodies. There was a statistically significant increase in the risk of malignancy in the antibody positive group (p=0.01). We found that hypoechogenicity, edge irregularity and microcalcification properties increase the risk of malignancy in exophytic nodules as well as in nodules that do not show exophytic features. Conclusion: Thyroid auto-antibody positivity in exophytic nodules increases the risk of malignancy. Thyroid auto-antibody positivity shows this effect regardless of features such as hypoechogenicity, microcalcification and edge irregularity. In patients with exophytic nodules, examination of thyroid auto-antibodies may be useful in the decisions to be made about the nodule.

Keywords: Exophytic Nodule, Thyroid Auto-Antibodies, Thyroid Cancer

Giriş

Kronik inflamasyon malignite oluşmasının altında yatan önemli nedenlerden bir tanesidir [1]. Bu süreçte kronik inflamasyon sırasında artış gösteren lökosit, sitokin ve fagositik hücrelerin oluşturduğu serbest radikallerin düzenli rejenerasyon gösteren epitel hücrelerinin DNA'sıyla etkileşerek mutasyonlara sebep olması etkilidir [2]. Hashimoto tiroiditi (HT) tiroid bezinin en sık görülen kronik inflamatuvar hastalığıdır ve çok yüksek oranda tiroid oto-antikorlarının pozitifliğiyle beraber görülmektedir [3]. HT'nin malignite gelişimi üzerindeki etkisi konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmı HT'nin malignite gelişimi üzerine etkili olduğunu savunurken [4, 5], bir kısmı da etkili olmadığına dair sonuçlar elde etmişlerdir [6, 7].

Bir tiroid nodülünde malignite bulgusu olarak kabul edilen ultrasonografik bulgular arasında mikrokalsifikasyon, kesik marj kalsifikasyonu, hipoekojenite, düzensiz marj, geniş şekle göre daha uzun ve intranodüler vaskülarizasyon varlığı sayılabilir[8]. Son yıllarda malignite riskini artıran ultrasonografik bulgular üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Tiroid kapsülünü dışa doğru ekspanse ederek tiroid kapsül konturunu bozan nodüller egzofitik nodüller olarak tanımlanmaktadır. Egzofitik nodüllerde malignite riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur[9, 10].

Bu çalışmada tiroid egzofitik nodüllerinde tiroid oto-antikor varlığının malignite gelişimi üzerine olan etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya egzofitik nodülü bulunan 175 hasta dahil edildi. Tüm hastalar Ocak 2017-Mayıs 2022 tarihleri arasında Diskapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Daha önce tiroidektomi öyküsü olan ve baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri incelenerek ekojenite, kalsifikasyon ve kenar düzenlilikleri kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid anti-tiroglobulin (Anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) testleri yapılarak karşılaştırıldı.

Tiroid kapsülünü dışa doğru ekspanse ederek kapsülün doğal seyir ve konturunu bozan nodüller ekzofitik nodüller olarak tanımlandı. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) USG rehberliğinde

deneyimli endokrinoloji uzmanları tarafından yapıldı. Biyopsi yapılacak nodüllere Avrupa Tiroid Derneği (ATD) ve Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) biyopsi kriterleri kılavuz alınarak karar verildi. Malignite veya malignite patolojisi şüphesi olan hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Egzofitik nodüllerden yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi ve cerrahi uygulanan hastalarda patoloji rapor sonuçları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılımı görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) belirlendi. Mann-Whitney U testi, normal olarak dağılmamış sayısal değişkenleri karşılaştırmak için yapıldı. Ki-kare testi veya Fisher'ın kesin testi (Ki-kare testi varsayımları düşük beklenen hücre sayıları nedeniyle geçerli olmadığında), farklı gruplardaki oranları karşılaştırmak için kullanıldı. Süreklilik düzeltmesi, beklenen sayı 5 ile 25 arasında olduğunda kullanıldı. Non-parametrik değerler için medyanlar ve %25-75 çeyrek aralıkları verildi. Kategorik değişkenler için sayılar ve yüzdeler verildi. 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tiroid oto-antikorları pozitif ve negatif olan gruplar arasında yaş, cinsiyet, TSH seviyeleri, hipoekojenite, kenar düzensizliği ve mikrokalsifikasyon oranları arasındaki karşılaştırmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Gruplar arasında demografik özellikler ve tiroid oto-antikor varlığına göre ultrasonografik özelliklerin dağılımı

	Tiroid Oto-Ab Negatif (n=115)	Tiroid Oto – Ab Pozitif (n=60)	P değeri
Yaş	50,12 (47,58-52,66)	51,39 (48,10-54,68)	0,23
Kadın, n (%)	102 (87,1)	49 (81,6)	0,13
TSH, mIU/L	1,81 (1,01 – 2,72)	1,92 (1,11 – 2,58)	0,16
Ultrasonografik Özellikler			
Çevre (mm)	17 (12-21)	15 (11-21)	0,09
Hipoekoik Nodül n (%)	24 (20,8)	13 (21,6)	0,77
Düzensiz Sınır n (%)	5 (4,3)	5 (8,33)	0,17
Mikfrokalsifikasyon n (%)	6 (5,2)	4 (6,6)	0,56

Antikor pozitif grupta malignite riskinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artış saptandı (p=0,01), aynı grupta cerrahi tedavi oranı yüzde olarak daha yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel olaran anlamlı değildi.

Table 2. Hasta gruplarında cerrahi ve malignite oranları

	Tiroid Oto-Ab Negatif (n=115)	**Tiroid Oto – Ab Pozitif (n=60)**	**P değeri**
Cerrahi n (%)	13 (11,3)	16 (26,6)	0,05
Malignite (+) n (%)	**7 (6,08)**	**12 (20)**	**0,01**

Tartışma

Çalışmamızda tiroidin egzofitik nodüllerinde tiroid oto-antikor pozitifliği eşlik ettiği durumlarda malignite riskinin arttığını saptadık. Tiroid oto antikorları hashimoto tiroiditi ile yüksek oranda birliktelik göstermektedir. Hashimoto tiroidit kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyonun malignite oluşumu riskinde rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte hashimoto tiroiditi (HT) ile malignite gelişimi arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamış durumdadır. HT'nin malignite artışına neden olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu durumun izlenmediği çalışmalar da bulunmaktadır. Tiroid oto-antikorlarının genellikle tiroid malignite riskini arttırdığı öne sürülmekle beraber bunun tersini gösteren veriler de mevcuttur ve bu konu bir kesinlik kazanmamış durumdadır.

Tiroid kanserinde ultrasonografik malignite kriterleri üzerinde bir konsensus oluşmuş ve uygulanmaktadır. Hipoekoik solid nodül, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon varlığı bunlar arasında ön plana çıkan özelliklerdir. Bununla birlikte son yıllarda bu kriterlerin genişlemesi yönünde çalışmalar devam etmektedir. Potansiyel yeni kriterlerden birisi de nodülün egzofitik özelliklere sahip olmasıdır. Bu yönde yapılan çalışmalar egzofitik nodüllerde malignite riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu konudaki çalışmaların artmasıyla birlikte bu kriter önem kazanmaya aday bir konumdadır.

Egzofitik nodül ve tiroid oto-antikor birlikteliğini konu eden çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu konudaki yapılmış az sayıda çalışmadan biri olarak bu birlikteliğin cerrahi müdahelede artış ve malignite riskinde artışı beraberinde getirdiği saptadık. İleride bu konuda daha fazla çalışmanın gün ışığına çıkmasıyla birlikte bu konuda ilerleme sağlanacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, Egzofitik nodüllerde tiroid oto-antikor pozitifliği malignite riskini arttırmaktadır. Tiroid oto-antikor pozitifliği hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve kenar düzensizliği gibi özelliklerden bağımsız olarak bu etkiyi göstermektedir. Egzofitik nodül gözlenen hastalarda tiroid oto-antikorlarının incelenmesi nodül ile ilgili verilecek kararlarda fayda sağlayabilir.

REFERANSLAR

1. Balkwill, F. and A. Mantovani, *Inflammation and cancer: back to Virchow?* Lancet, 2001. **357**(9255): p. 539-45.

2. Guarino, V., et al., *Thyroid cancer and inflammation.* Mol Cell Endocrinol, 2010. **321**(1): p. 94-102.

3. Ahmed, R., S. Al-Shaikh, and M. Akhtar, *Hashimoto thyroiditis: a century later.* Adv Anat Pathol, 2012. **19**(3): p. 181-6.

4. Lee, J.H., et al., *The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis.* Eur J Endocrinol, 2013. **168**(3): p. 343-9.

5. Ahn, D., et al., *Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer.* Acta Oncol, 2011. **50**(8): p. 1228-34.

6. Anil, C., S. Goksel, and A. Gursoy, *Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study.* Thyroid, 2010. **20**(6): p. 601-6.

7. Matesa-Anic, D., et al., *Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis.* Acta Clin Croat, 2009. **48**(1): p. 9-12.

8. Iannuccilli, J.D., J.J. Cronan, and J.M. Monchik, *Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy.* J Ultrasound Med, 2004. **23**(11): p. 1455-64.

9. Koike, E., et al., *Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy.* Arch Surg, 2001. **136**(3): p. 334-7.

10. Russ, G., et al., *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS.* Eur Thyroid J, 2017. **6**(5): p. 225-237.

Presentation ID / Sunum No= 177

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3738-547X

Alerji Polikliniğinde Saptanan Hidatik Kist Olguları

Dr. Ebru Özdemir[1]
[1] *Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Polikliniği*

Özet

Ürtiker ve pruritus etyolojisinde birçok faktör olmakla birlikte paraziter hastalıklar da mevcuttur. Hidatik kist hastalığı ekinokok cinsi helmintlerin neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Hastaların şikayetleri, kistin yerleştiği yere ve boyutuna göre değişebilmektedir. Rüptüre kist nedeniyle hafiften ağır dereceye kadar olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Ayrıca periferik eozinofili ve total IgE yüksekliği paraziter hastalıklarda saptanabilmektedir. Bu olgu sunumunda ürtiker ve pruritus şikayetleri ile erişkin alerji ve immünoloji polikliniğine başvuran ve hidatik kist hastalığı tanısı koyulan iki ayrı erişkin olgu sunulmuştur. Özellikle eozinofili ve total IgE yüksekliğinin de eşlik ettiği ürtiker veya pruritus hastalarında, hidatik kist hastalığının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker, Pruritus, Hidatik Kist Hastalığı

Olgu 1

29 yaşında kadın hasta 1 aydır olan iz bırakmadan geçen kaşıntı ve kızarma şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Başka aktif şikayeti mevcut değildi. Hayvancılık yaptığı ve Elazığ'da yaşadığı öğrenildi. Ek hastalığı yoktu. Genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere, diğer fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar bulgularında lökosit: 12.110/mm^3, CRP: 0.99 mg/dL, son 1 ayda bakılan periferik eozinofili: 2500-3500-5800-4540/mm^3 ve total IgE: 979 IU/mL olarak saptandı. Ürtiker etyolojisi açısından inhalan spesifik IgE, triptaz, TFT, ANA, vitamin B12, rutin biyokimya, idrar analiz, parazit analiz, ELİSA tetkikleri de yapıldı. Bu testlerinde bir özellik saptanmadı. Dış merkezde çekilen toraks BT'de akciğerde parankim bulgusu mevcut değildi. Periferik eozinofili olması ve total IgE değerinin yüksek olması nedeniyle hastanın indirekt hemaglutinasyon (İHA) testi istendi. Ürtiker tedavisi için hastaya antihistaminik tablet tedavisi başlandı. İHA sonucu 1/160 titrede pozitif saptanan hastaya telefon yoluyla (hasta Elazığ'da ikamet ettiği için) test sonucu hakkında bilgi verildi ve hasta enfeksiyon hastalıkları bölümüne yönlendirildi. Dış merkezde enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilen hastada karaciğerde kist saptanarak ve tedavisi başlandı. Tedaviden 5 ay sonra bakılan tam kan sayımında eozinofil: 460/ mm^3, total IgE:479'a gerilediği görüldü.

Olgu 2

65 yaşında erkek hasta 2 yıldır olan yaygın kaşıntı şikayeti nedeniyle cildiye bölümü tarafından değerlendirilmiş ve total IgE:1005 IU/mL saptanması nedeniyle alerji polikliniğimize yönlendirilmiş. Hastanın kaşıntı dışında başka aktif şikayeti mevcut değildi. Genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere, fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar bulgularında total IgE yüksekliği beraberinde eozinofili de 610/mm^3 saptandı. Kaşıntı etyolojisi açısından gıda spesifik IgE, TFT, vitamin B12, rutin biyokimya, idrar analiz, parazit analiz, ELİSA, CRP tetkikleri de yapıldı. Bu testlerinde bir özellik saptanmadı. Toraks BT'de parankim bulgusu mevcut değildi. Periferik eozinofili olması ve total IgE değerinin yüksek olması nedeniyle hastanın İHA testi istendi. Pruritus tedavisi için hastaya antihistaminik tablet tedavisi başlandı. İHA sonucu 1/160 titrede pozitif saptanan hasta enfeksiyon hastalıkları bölümüne yönlendirildi. Enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilen hastaya hidatik kist için tedavi başlandı ancak hastanın pandemi nedeniyle daha sonra takipten çıktığı öğrenildi.

Tartışma

Ürtiker ani başlayan, pembe-kırmızı renkte, sınırları belirgin, ciltten kabarık, farklı şekil ve büyüklükte olan kaşıntılı deri lezyonlarıdır. Ürtikere sebep olan birçok etiyolojik faktör mevcuttur. Spontan olabildiği gibi ilaçlar, gıda ve gıda katkı maddeleri ve enfeksiyonlar ürtikere sebep olabilir. Bakteri, viral, parazit ve mantar hastalıkları ürtiker ataklarına neden olabilir (1,2). Kaşıntı (pruritus) da toplumda sık görülen ve yaşın ilerlemesiyle daha yaygın şikayete neden olan bir durumdur. Etyolojide çok sayıda sebep olmakla birlikte çeşitli viral, mantar ve parazit hastalıklarının da pruritusa neden olduğu bildirilmiştir (3).

Hidatik kist hastalığı tenya ailesinden ve sestod sınıfından olan, ekinokok cinsi helmintlerin neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Kistik hidatidoza sebep olan *Echinococcus granulosus*, alveoler hidatidoza sebep olan *Echinococcus multilocularis*'tir (4). Türkiye'nin her bölgesinde tespit edilebilir, ancak Doğu Anadolu, İç Anadolu, Marmara ve Trakya bölgelerinde daha yaygın görülmektedir. Genel olarak hidatik kist hastalığının tespit edilme oranının %0.8-11 olduğu bildirilmiştir (5,6).

Hidatik kistler hastaların %60'ında karaciğerde, %30'unda akciğerde yerleşim göstermektedir. Hastaların şikayetleri, kistin yerleştiği yere ve boyutuna göre değişebilmektedir. Rüptüre kist nedeniyle hafiften ağır dereceye kadar olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir (7,8).

Hidatik kist hastalığının tanısında anamnez, laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapılır. Hastalarda eozinofili ve total IgE yüksekliği saptanabilir. Serolojik testler arasında olan İHA testi de aktif hastalığın tespitinde yararlıdır (7).

Olgularımızın şikayetleri doğrultusunda ayırıcı tanı için etyolojik sebepler araştırıldı. Ancak her iki olgumuzda da eozinofili ve total IgE yüksekliği dikkat çekici düzeydeydi. Bu yüzden bu hastalarda hidatik kist hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülerek İHA testi istendi. Enfeksiyonlar, maligniteler ve alerjik hastalıklar gibi çeşitli durumlar periferik eozinofiliye neden olabilir. Hidatik kist hastalığı da strongyloidosis, schistosomiasis gibi eozinofiliye neden olan en sık paraziter hastalıklar arasındadır (9,10). Eozinofili saptanan ve alerjik şikayeti olan hastalarda hidatik kist gibi parazitlerin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği ve bu hastaların hidatik kist açısından tetkik edilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir (11,12). Ayrıca total IgE yüksekliği de alerjik hastalıklar (alerjik astım, alerjik rinit, atopik egzema), immün yetmezlikler, malignite (IgE myelomu, Hodgkin lenfoma) gibi durumlarda saptanabildiği gibi enfeksiyon hastalıklarında da (parazitik, HIV, CMV, EBV) saptanabilir (13,14).

Sonuç olarak bu iki olgu ile, kaşıntı veya ürtiker ile polikliniğe başvuran, özellikle de eozinofili ve total IgE yüksekliğinin de eşlik ettiği hastalarda hidatik kist hastalığının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Kocatürk GE, Aktan Ş, Atakan N, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2016;50: 82-98.

2.Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4:387-396.

3. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: A review. Acta Derm Venereol. 2003;213 Suppl: 5-32.

4. Jenkins DJ, Romig T, Thompson RC. Emergence/re-emergence of Echinococcus spp. - a global update. Int J Parasitol. 2005; 35:1205-1219.

5. Altintas N. Past to present: Echinococcosis in Turkey. Acta Tropica. 2003; 85:105-112

6. Cobanoğlu U, Sayır F, Mergan D. The results of radiological and serological screening in individuals sharing the same living space as patients with hydatid cysts. Turkiye Parazitol Derg. 2012;36:65-70.

7. Kokturk O, Guruz Y, Akay H, Akhan O, Biber C, Cağırıcı U, ve ark. Toraks Derneği Paraziter Akciğer Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi. 2002;3:1-16.

8. Kuzucu A, Soysal O, Ozgül M, Yoloğlu S. Complicated hydatid cysts of the lung: clinical and therapeutic issues. Ann Thorac Surg. 2004;77:1200-1204.

9. Chusid MJ. Pediatric allergy and immunology. Imm All Clin of North America. 19(2): 327-346.

10. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med. 1998; 28;338(22):1592-1600.

11. Ertabaklar H, Bayram Delibaş S, Turgay N, Üstün S, Altıntaş N. Alerji yakınması olan hastaların helmint enfeksiyonları yönünden araştırılması. Türkiye Parazitol Derg. 2002;26(2):201-204.

12. Atambay M, Aycan O, Karaman U, Daldal N. Eozinofilili hastalarda hidatik kist seroprevalansı. Türkiye Parazitol Derg. 2002; 26(4): 400-402.

13. Ahmed I, Nasreen S. Frequency of raised serum IgE level in childhood atopic dermatitis. J Pak Med Assoc. 2007;57:431-434.

14. Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. Annu Rev Immunol. 1999;17:931-972.

Presentation ID / Sunum No= 188

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0028-0394

Magnetic Resonance Imaging of the Synovial and Ligamentous Portion of the Sacroiliac Joint in Patients With Axial Spa - Ultrasound Fusion-Guided Corticosteroid Injection: Preliminary Results

Exp. Dr. Kemal Sarı[1], Prof.Dr. İlknur Aktaş[1], Prof.Dr. Feyza Ünlü Özkan[1], Exp. Dr. Ahmet Nedim Kahraman[1], Assoc. Prof. Dr. Ahmet Vural[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Abstract

Local glucocorticoid treatment is recommended in patients with spondyloarthritis with isolated sacroiliitis. Sacroiliac joint injections can be done intra-articular or peri-articular. There are studies showing the efficacy of intra-articular injections, but conflicting results have been found regarding the efficacy of peri-articular injections. Fluoroscopy, computed tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasonography are used for the guidance of injections. Recently, image fusion methods have been used in sacroiliac joint injections. In this article, we present our first experiences with magnetic resonance imaging- ultrasound fusion-guided sacroiliac joint injections in 10 patients with active sacroiliitis. Injections were successful in treating pain in all patients. Clinical responses were similar between synovial or ligamentous injection groups. The ultrasonography-MRI fusion method is an effective and reliable option for sacroiliac joint injection guidance.

Keywords: Image fusion technique; Intra-articular injection; Peri-articular injection; Sacroiliitis; Spondyloarthritis; Ultrasonography

1. Introduction

In patients with axial spondyloarthritis (AxSpA) local glucocorticoid (GC) injections are recommended in case of isolated active sacroiliitis [1]. SIJ injections can be done intra-articularly (synovial) or peri-articularly (ligamentous). Results in studies comparing the effectiveness of intra-articular and peri-articular injections are contradictory. Despite the studies stating that intra-articular placement of the needle is necessary for a successful sacroiliac joint (SIJ) injection, there are also studies showing that peri-articular injections provide adequate treatment [2].

Since the accuracy of unguided injections is low, fluoroscopy (FL), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasonography (US) guidance are used for more accurate injections [3]. Also, with the development of fusion imaging methods, it has been possible to

use cross-sectional imaging methods such as MRI and CT together with US systems. Successful results have been found in SIJ injections performed under the guidance of fusion of MRI or CT images with US [4, 5].

In this article, our initial experience with SIJ injections guided by US-MRI fusion is presented. Successful clinical results have been obtained with both intra-articular and peri-articular injections.

2. Methods

Among the patients followed up with spondyloarthritis (SpA) in our clinic, 10 patients who underwent US-MRI guided SIJ GC injection between March and December 2020 were retrospectively evaluated. 8 of 10 patients had AxSpA and 2 had psoriatic arthritis (PsA). There were 8 female and 2 male patients, mean age was 37.6 years. All AxSpA patients were receiving NSAID treatment, 2 of them were additionally using sulfasalazine. One of the PsA patients was on metotrexate and the other was on secukinumab treatment.

Research Ethics Committee approval was received from our institution for this study. An informed consent form was obtained from all patients. Before the injection, the patient's pain was evaluated with visual analog scale (VAS), and it was recorded whether the synovial or ligamentous part was targeted for the injection. The part where bone marrow edema is prominent in sacroiliac MRI was selected as the compartment to be injected. VAS scores were re-evaluated at 2 weeks and 3 months after the injection by face-to-face or phone calls.

Procedures were performed using 1-6 MHz curved array transducer (ARIETTA 850, Hitachi, Tokyo, Japan). The patients were placed in the prone position with a pillow under the abdomen, the injection area was sterilized and a sterile cover placed over the probe. A sensor was attached to the probe and a magnetic field generator was placed near the injection site (Fig 1A). Thus, it was ensured that the movements of the ultrasound transducer in the spatial plane were followed within the magnetic field provided by the generator. MRI images previously taken at the aforementioned position were uploaded to the US system via CD-ROM in DICOM format. After that, the matching of MRI and real-time US images was started. First of all, the US image at the same level with the MRI section selected for plane registration was displayed (Fig 1B).

For synovial injections the section at the level of the second sacral foramen was chosen, as stated by Klauser et al, to increase the possibility of the needle tip being in the joint [6]. Ligamentous injections were done at the level between the S1-S2 spinous processes as described by Saunders et al. [7]. The MRI and US images were then displayed in a split screen, and the anatomical structures that could be easily identified on both the MRI section and the US screen were matched for point registration (Figs 2,3). After the registration was completed, it was ensured that the MRI and US images displayed on the split screen were moving synchronously. MRI and US images were then superimposed and this image was used to guide the injection.

3. Results

A total of 10 patients, all unilateral, received SIJ GC injections. The mean age was 37.6 years. Patient characteristics, target SIJ portion and pain scores are presented in Table 1. All patients benefited significantly from SIJ GC injections. The improvement in pain scores continued for 3 months.

4. Discussion

SIJ has a complex anatomy with an anteroinferiorly synovial and posterosuperiorly ligamentous structure. This complexity raised the question of which part of the SIJ should the injectate be given. SIJ injections can be performed intra-articularly or peri-articularly. There are conflicting results regarding the necessity for intra-articular injections for good response to SIJ GC treatment [2]. Althoff et al. evaluated intra-articular (n = 22) and peri-articular (n = 7) GC injections of SIJ in 29

SpA patients with active sacroiliitis, there was a statistically significant improvement in pain scores in the intra-articular group during the 6-month follow-up, while there was no significant reduction in pain in the peri-articular group, but they stated that peri-articular injections may be beneficial in ankylosed joints or enthesitis in posterior ligamentous structures [8]. Conversely, similar clinical results were observed between the two groups in 20 SIJ GC injections performed intra-articularly (n = 8) or peri-articularly (n = 12) in the study by Hartung et al. [9]. Also, in another study evaluating 39 SIJ GC injections in 34 patients, no significant difference was found between the intra-articular and peri-articular injection groups [10]. Likewise, we found similar results for the ligamentous and synovial injection groups in terms of change in VAS. Although the results regarding the superiority of intra-articular injections over periarticular injections are conflicting, peri-articular SIJ GC injections seem to be sufficient in the treatment of sacroiliitis.

FL, CT, MRI, and US are used to guide SIJ injections to increase accuracy. All these imaging modalities used for guiding injections have some advantages and disadvantages. All of them have high success in accessing the SIJ [3]. Radiation exposure with FL and CT, and time and cost issues with CT and MRI limit their use. US is a cheap, safe and easily accessible method but, as the tip of the needle goes through the hypoechoic cleft between the sacrum and the ilium, it cannot be followed further due to the acoustic shadowing caused by the ilium. All these disadvantages can be eliminated by using multiple imaging methods together. Imaging fusion technologies are used in soft tissue biopsies because they provide good navigation for the target tissue. There are also studies showing that SIJ injections can also be successfully performed with the guidance of US and MRI or CT fusion method in terms of both clinical response and accuracy of injection. [4, 5]. In our study, in accordance with the results of other fusion studies, SIJ injections in all patients were successful in terms of change in VAS scores.

As a conclusion, there is no difference in the effectiveness of GC injections into the synovial or ligamentous compartment in the management of sacroiliitis in SpA patients. Both methods are reliable. US-MRI fusion guidance can be used successfully in SIJ injections. Comparative studies with a large number of patients are necessary to evaluate the feasibility of the fusion method.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(10):1285-99.

[2] Wendling D. Local sacroiliac injections in the treatment of spondyloarthritis. What is the evidence? Joint Bone Spine 2020;87(3):209-13.

[3] Zheng P, Schneider BJ, Yang A, McCormick ZL. Image-Guided Sacroiliac Joint Injections: an Evidence-based Review of Best Practices and Clinical Outcomes. Pm r 2019;11 Suppl 1:S98-s104.

[4] Klauser AS, De Zordo T, Feuchtner GM, Djedovic G, Weiler RB, Faschingbauer R, et al. Fusion of real-time US with CT images to guide sacroiliac joint injection in vitro and in vivo. Radiology 2010;256(2):547-53.

[5] Zacchino M, Almolla J, Canepari E, Merico V, Calliada F. Use of ultrasound-magnetic resonance image fusion to guide sacroiliac joint injections: a preliminary assessment. J Ultrasound 2013;16(3):111-8.

[6] Klauser A, De Zordo T, Feuchtner G, Sögner P, Schirmer M, Gruber J, et al. Feasibility of ultrasound-guided sacroiliac joint injection considering sonoanatomic landmarks at two different levels in cadavers and patients. Arthritis Rheum 2008;59(11):1618-24.

[7] Saunders J, Cusí M, Hackett L, Der HV, Wall. An Exploration of Ultrasound-Guided Therapeutic Injection of the Dorsal Interosseous Ligaments of the Sacroiliac Joint for Mechanical Dysfunction of the Joint. 2016.

[8] Althoff CE, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. Clin Rheumatol 2015;34(6):1079-84.

[9] Hartung W, Ross CJ, Straub R, Feuerbach S, Schölmerich J, Fleck M, et al. Ultrasound-guided sacroiliac joint injection in patients with established sacroiliitis: precise IA injection verified by MRI scanning does not predict clinical outcome. Rheumatology (Oxford) 2010;49(8):1479-82.

[10] Fouad AZ, Ayad AE, Tawfik KAW, Ayman Mohamed E, Mansour MA. The Success Rate of Ultrasound Guided Sacroiliac Joint Steroid Injections in Sacroiliitis. Are We Getting Better? Pain Pract 2020.

Tables

Table 1: Patient characteristics and pain scores

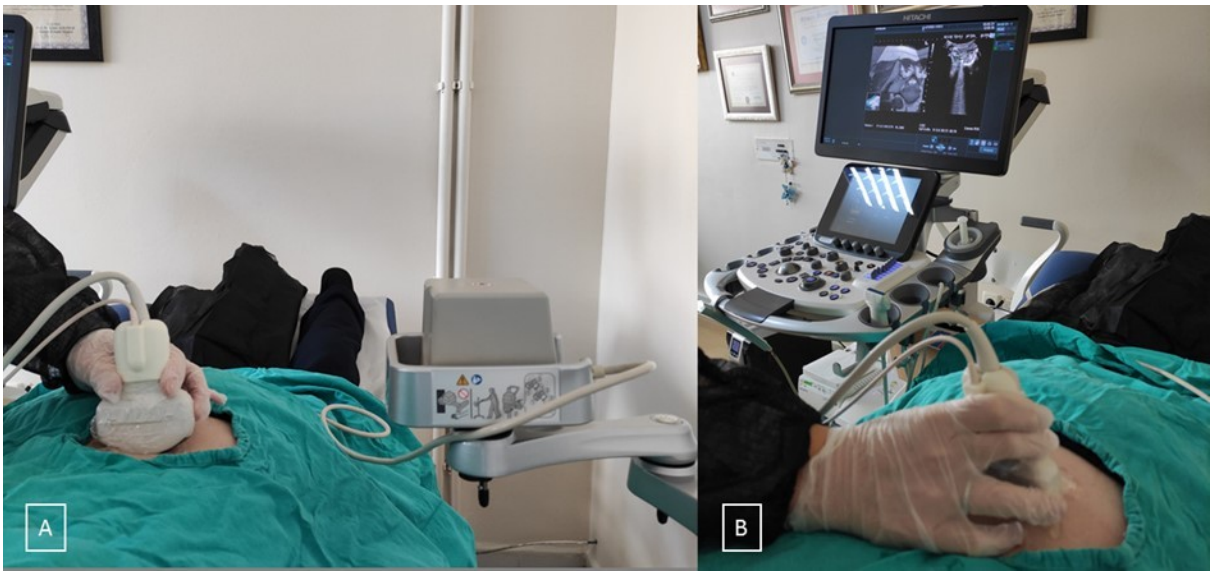
Patient	Sex/Age/ Disease	Pre-inj VAS	Post-inj 2nd week VAS	Post-inj 3rd month VAS	Injection target
1	F/40/AxSpA	9	2	2	Synovial
2	F/45/AxSpA	10	2	5	Ligamentous
3	F/46/PsA	10	2	2	Synovial
4	M/38/AxSpA	9	3	4	Synovial
5	F/32/AxSpA	10	2	1	Synovial
6	M/22/AxSpA	9	1	0	Ligamentous
7	F/35/AxSpA	10	1	1	Ligamentous
8	F/38/AxSpA	10	2	3	Synovial
9	F/40/PsA	8	2	1	Ligamentous
10	F/40/AxSpA	10	1	1	Ligamentous

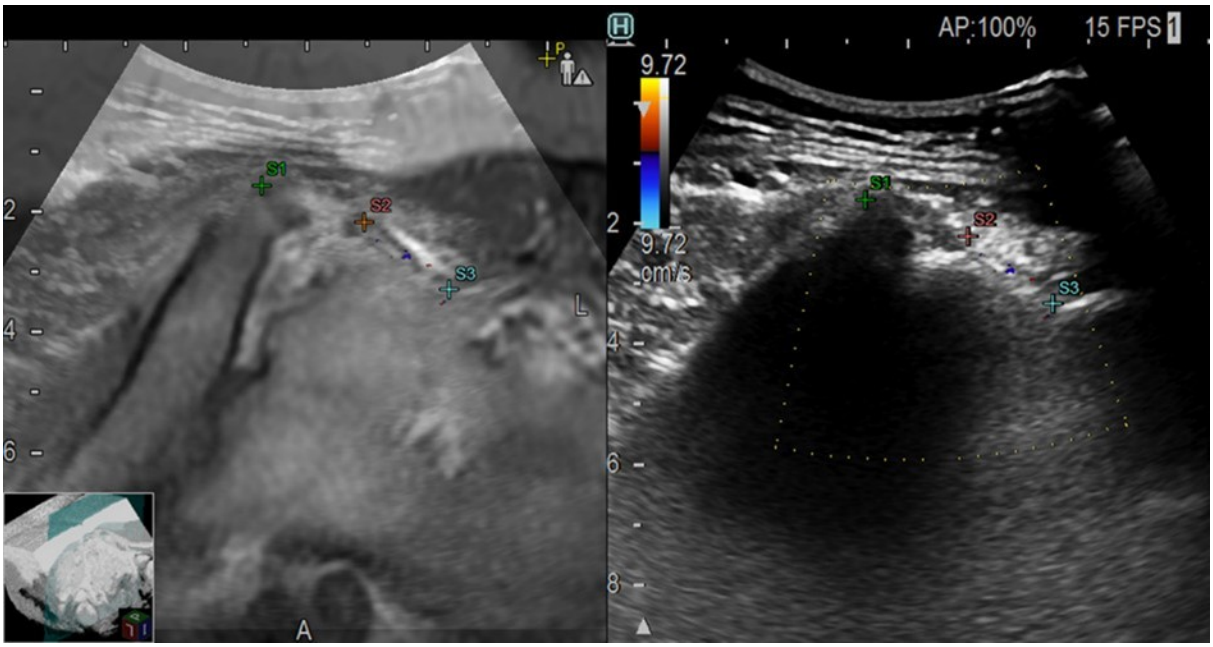
Figure Legends

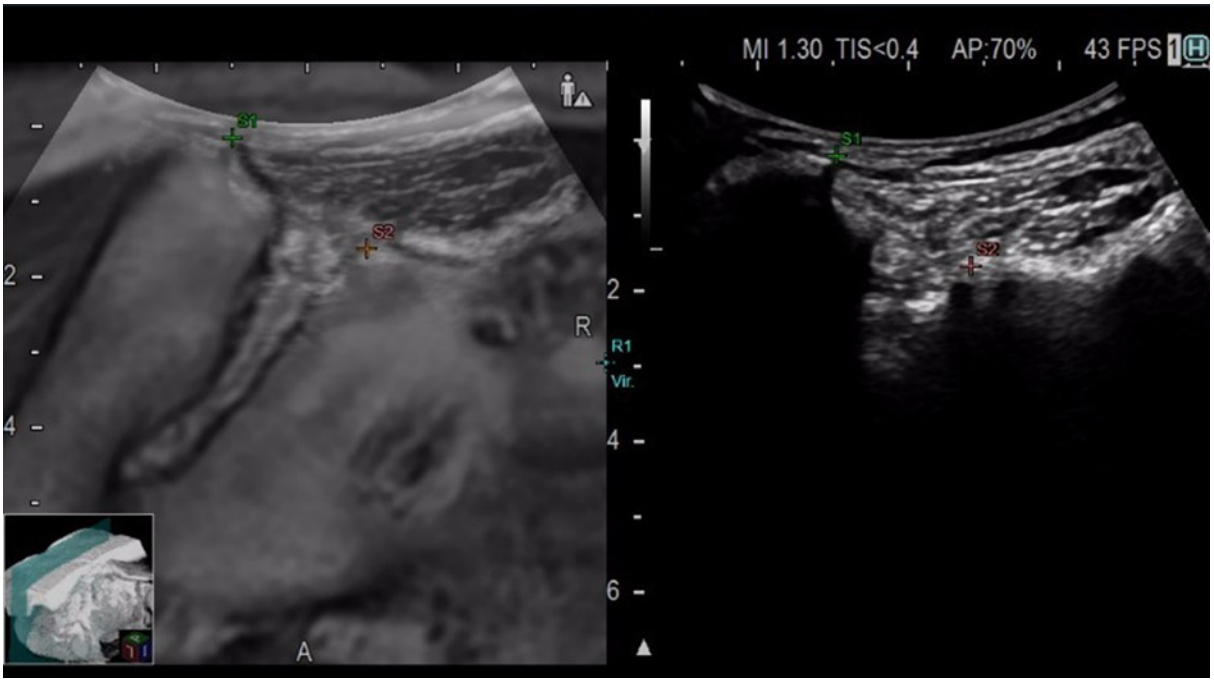
Figure 1. Real-time virtual sonography system. (A) The sensor (asterisk) linked to the US transducer, the magnetic field generator (MFG) placed close to injection site. (B) View of MRI and real-time US on split screen for plane registration

Figure 2. Plane and point registration. Plane registration is completed by finding a real-time US image at the same level as the axial MRI section containing the joint area to be injected. For point registration, anatomical landmarks are marked (S1 and S2 points) that are easily visible on MRI (left) and real-time US images (right).

Figure 3. Injection in the superimposed image. After synchronized movement of the US and MRI images is achieved, the real-time US imaging is superimposed on the MRI image (left). The dashed lines show the trajectory of the needle during the procedure.






MI 1.30 TIS<0.4 AP:70% 43 FPS
S1
S2
R
R1
Vir.
A

Presentation ID / Sunum No= 196

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5864-9054

5 Yaş Altı Astımlı Çocuklarda Tüketilen Besinler ve Kontrollü ve Kontrolsüz Astımda Beslenmenin Değerlendirilmesi

Dr. Murat Çapanoğlu[1]
[1]*Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Uzmanı-Mersin*

Özet

GİRİŞ : Yeme alışkanlıklarımızdaki değişimler (taze meyve, sebze veya tüketilen fast-food tarzı yiyecekler) ve D vitaminindeki yetersizlik astım hastalığının görülme sıklığını ve kontrolünü etkileyebilmektedir. Çalışmamızda 5 yaş altı astımlı çocuklarda tüketilen besinler ve astım kontrolü sorgulanmıştır. Tüketilen besinler ile astım kontrolü arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. YÖNTEM-GEREÇLER: Çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi alerji kliniğinde astım tanılı hastalar alınmıştır. Çocuk alerji hekimi tarafından hastalara astım risk faktörleri, klinik ve demografik özelikleri anket ile sorgulanmıştır. Hastalık kontrolünün tespiti için astım kontrol testi kullanıldı. Besin tüketim sıklığı için bakım veren kişilere anket verilmiştir. Astım kontrol düzeyleri Global İnitiative For Asthma göre değerlendirilmiştir. BULGULAR: Çalışma süresince 150 astımlı çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları 4.08 ± 1.17 (2-5.9) yıl olup %66'sı erkekti. TRACK ve GİNA kriterlerine göre sırasıyla % 46.5 (n=60) ve %59.3 (n=89) kontrolsüz astımlı hasta bulundu. Sağlıklı ve dengeli beslenmek için tüketilmesi gereken besin gruplarının haftada 4 gün ve üzerinde tüketilme sıklıkları sırasıyla; ekmek grubu (%97.8), sebze–meyve (%97.1), süt ve süt ürünleri (%94.2) ve et-balık-baklagil grubu (%93.5) olarak bulunmuştur. Hastalar; GINA kriterleri ve TRACK astım kontrol testine göre kontrollü ve kontrolsüz olarak gruplandırıldığında ekmek grubu, sebze–meyve, süt ve süt ürünleri ve et-balık-baklagil grubu tüketim sıklıkları her iki grupta benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Fakat taze meyve tüketimi ayrı değerlendirildiğinde ise GINA kriterlerine göre kontrollü hastalığı olanlarda tüketim sıklığı kontrolsüz hastalığı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%94.3 vs %81.4, $p=0.031$). Ekmek grubu besinlerden en sık tüketilen %93.6 sıklıkla ekmek, taze sebze–meyve grubudan en sık tüketilen %87.6 sıklıkla taze meyve, süt ve süt ürünleri grubundan en sık tüketilen %90.6 sıklıkla süt-yoğurt-ayran ve et-balık-baklagil grubundan en sık tüketin %85.5 sıklıkla yumurta saptanmıştır. SONUÇ: Astımlı hastalarda kontrollü hastalarda antioksidanı yüksek taze meyve tüketimi daha sıktır. Et-balık-baklagil besin grubundan gerekli besin tüketimlerinin çoğu yumurta ile karşılanmaktadır. Yeterli et ve balık tüketimi düşük sıklıkta bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Astım, Beslenme, Astım Kontrolü

GİRİŞ – AMAÇ:

Astım sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Yeme alışkanlıklarımızdaki değişimler (taze meyve, sebze veya tüketilen fast-food tarzı yiyecekler) ve D vitamini seviyelerindeki yetersizlik astım hastalığının görülme sıklığını ve kontrolünü etkileyebilmektedir. Bu çalışmada 5 yaş altı astımlı çocuklarda tüketilen besinler ve astım kontrolü sorgulanmıştır. Tüketilen besinler ile astım kontrolü arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM-GEREÇLER:

Çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi alerji kliniğinde 5 yaş altında astım tanısı ile izlenen hastalar alınmıştır. En az 3 hasta vizitinde astım tanısı ile muayene edilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çocuk alerji hekimi tarafından değerlendirilen hastalara astım risk faktörleri, astım klinik ve demografik özelikleri standart bir anket ile hekim tarafından sorgulanmıştır. Hastalarda hastalık kontrolünün tespiti için astım kontrol testi (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids, TRACK) kullanıldı. Besin tüketim sıklığının belirlenmesi için ise bakım veren kişilere doldurmaları için anket verilmiştir. Hastaların astım kontrol düzeyleri Global İnitiative For Asthma (GINA) ya göre de değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

Çalışma süresince 150 okul öncesi astımlı çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 4.08 ± 1.17 (2-5.9) yıl olup %66'sı erkekti. Örneklemin TRACK ve GİNA kriterlerine göre sırasıyla % 46.5 (n=60) ve %59.3 (n=89) kontrolsüz astım grubunda yer aldığı saptanmıştır. Tüm grupta sağlıklı ve dengeli beslenmek için tüketilmesi gereken besin gruplarının haftada 4 gün ve üzerinde tüketilme sıklıkları sırasıyla; ekmek grubu (%97.8), taze sebze–meyve (%97.1), süt ve süt ürünleri (%94.2) ve et-balık-baklagil grubu (%93.5) olarak bulunmuştur. Hastalar; GINA kriterleri ve TRACK astım kontrol testine göre kontrollü ve kontrolsüz hastalığa sahip olarak gruplandırıldığında ekmek grubu, taze sebze–meyve, süt ve süt ürünleri ve et-balık-baklagil grubu tüketim sıklıkları her iki grupta benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Fakat taze meyve tüketimi ayrı değerlendirildiğinde ise GINA kriterlerine göre kontrollü hastalığı olanlarda tüketim sıklığı kontrolsüz hastalığı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%94.3 vs %81.4, $p=0.031$). Ekmek grubu besinlerden en sık tüketilen %93.6 sıklıkla ekmek, taze sebze–meyve grubu besinlerden en sık tüketilen %87.6 sıklıkla taze meyve, süt ve süt ürünleri besin grubundan en sık tüketin %90.6 sıklıkla süt-yoğurt-ayran ve et-balık-baklagil besin grubundan en sık tüketin %85.5 sıklıkla yumurta olarak saptanmıştır. Et-balık-baklagil besin grubundan kırmızı et tüketimi hastaların %17.3'ünde ve balık tüketimi ise sadece %4.9'unda; taze sebze–meyve grubu besinlerden sebze tüketimi %43.1'inde bulunmuştur.

TARTIŞMA:

Epidemiyolojik çalışmalarda, diyetin astım gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Batılı beslenme düzeninin çocuklarda astım riskini arttırdığı ve artan astım alevlenmesi sıklığı ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da astımlı hastalardaki beslenme incelendiğinde hastaların %97.8'i ekmek grubunu, %97.1'i taze sebze–meyve, %94.2'si süt ve süt ürünleri ve %93.5'i et-balık-baklagil grubu besinleri haftada 4 günden fazla tükettiği tespit edildi. GINA kriterleri ve TRACK astım kontrol testine göre kontrollü ve kontrolsüz hastalığa sahip olarak gruplandırıldığında her iki grupta besinlerin tüketim sıklıkları benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Fakat taze meyve tüketim sıklığı ise GINA kriterlerine göre kontrollü hastalığı olanlarda kontrolsüz hastalığı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%94.3 vs %81.4, $p=0.031$).

Astımlı bireyler, alerjenler ve virüsler gibi tetikleyicilere karşı abartılı bir bağışıklık tepkisine sahiptir, bu durum da inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna ve ROS salınımına yol açar. Hücresel bileşenler ROS tarafından zarar görmektedir. Meyve, sebze ve kepekli tahıllardan düşük diyette antioksidanlar da düşüktür. Antioksidan düşük diyet oksidatif hasara duyarlılığı artırır. En iyi tanımlanmış diyet

antioksidanlarından birisi de C vitaminidir. C vitamini NF-kB aktivitesini baskıladığı gösterilen güçlü bir serbest radikal süpürücüdür. Nötrofil akışını ve işlevini azaltarak ve dolaşımdaki sitokin seviyelerini azaltarak iltihabı azalttığı gösterilmiştir. Vitamin E, lipidleri otooksidasyondan koruyan anahtar antioksidandır ve vitroROS üretimini ve immün hücrelerden sitokin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, E vitamini takviyesi denemeleri, fagositik hücre fonksiyonunda bir gelişme ve immün hücrelerden sitokin salınımının azaldığını göstermiştir. Karotenoidler (a- ve b-karoten, likopen, b-kriptoksantin ve lutein dahil) güçlü ROS söndürme özelliklerine sahip olan ve NF-kB aktivasyonunun güçlü inhibitörleri olan antioksidanların alan ailesi. Klinik takviye çalışmaları göstermiştir ki doğal öldürücü hücre fonksiyonu β-karoten tarafından arttırılır ve likopen ve lutein kullanılarak fagosit fonksiyonunda iyileşmeler gözlemlenmiştir. Epidemiyolojik veriler, diyetle alınan C vitamini, vitamin E ve karotenoidlerin diyet alımı veya serum düzeylerinin akciğer fonksiyonu ile pozitif veya astımla ilişkili sonuçlarla negatif ilişkili olduğunu gösteren birçok gözlemsel çalışma ile diyetantioksidan durumu ile akciğer sağlığı arasında bağlantı kurmuştur. Artan kanıtlar, artan meyve ve sebze alımının astım için faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Kesinlikle, meyve ve sebze alımının sistemik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bunun astımla ilgili olması muhtemeldir çünkü astımda sistemik ve hava yolu inflamasyonu arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir. Epidemiyolojik araştırmalar meyve ve sebze alımının daha iyi astım sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Meyve alımı hırıltı ve kronik akciğer hastalığı ile ters orantılıdır ve FEV1 ile pozitif ilişkilidir. Az meyve ve sebze tüketen grupta astım alevlenmesi riski 2,3 kat arttı. Bu çalışmada da kontrollü astımlı hasta grubunda tazer meyve tüketimi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

SONUÇ:

Beş yaş altı astımlı hastalarda süt-yoğurt-ayran, yumurta, ekmek ve taze meyve en sık tüketilen besinlerdir. Kontrollü hasta grubunda antioksidan kapasitesi yüksek olan taze meyve tüketimi daha sıktır. Bu yaş grubu astımlı çocukların et-balık-baklagil besin grubundan gerekli besin tüketimlerinin çoğu yumurta ile karşılanmaktadır. Yeterli et ve balık tüketimi düşük sıklıkta bulunmuştur. Besin grupları ile kontrol arasındaki ilişkinin daha net araştırılması için daha geniş ölçekli ve 1 haftalık besin kaydı kullanılarak yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

TABLO 1: Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri	
Özellik	Sonuç
Yaş (yıl), ort ± SD	4.08 ±1.17 (2-5,9)
Cinsiyet (erkek), n (%)	99 (%66)
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%)	8 (%5.4)
Şikayet başlama yaşı (ay), ort ± SD	10.4 ±10.8 (0-48)
Tanı yaşı (ay), ort ± SD	21.4 ±14.1 (3-60)
Anne-baba akrabalığı varlığı, n (%)	22 (%15.9)
Koruyucu ilaç kullanan hasta sıklığı, n (%)	68 (%45.3)
Kontrolsüz hasta sayısı (GINA), n (%)	89 (%59.3)
Kontrolsüz hasta sayısı (TRACK), n (%)	60 (%46.5)
Allerjik rinitli hasta sıklığı, n (%)	36 (%31)
Atopi sıklığı, n (%)	10 (%6.7)
Eozinofil (%) (ortalama+ss)	3.1 ±2.9 (0-17.5)

TABLO 2: Hastaların Kontrol Durumuna Göre Tüketilen Besin Sıklıklarının Karşılaştırılması

Besinler	Tüm Grup	TRACK - Kontrollü	TRACK - Kontrolsüz	P	GINA-Kontrollü	GINA-Kontrolsüz	p
Ekmek grubu	%97.8	%100	%94.8	0.097	%98.1	%97.7	0.676
Taze-sebze meyve grubu	%97.1	%98.5	%94.8	0.257	%100	%95.3	0.143
Süt ürünleri grubu	%94.2	%91	%96.6	0.189	%96.2	%93.0	0.350
Et-balık-baklagil grubu	%93.5	%92.4	%93.1	0.582	%92.3	%94.2	0.459
En Sık Tüketilen Besinler							
Ekmek	%97	%97	%87.9	0.053	%88.7	%96.5	0.073
Taze meyve	%86.6	%86.6	%89.7	0.596	%94.3	%81.4	**0.031**
Süt-yoğurt-ayran	%84.8	%84.8	%94.8	0.070	%92.3	%89.5	0.414
Yumurta	%83.3	%83.3	%84.5	0.862	%82.7	%87.2	0.465

Referanslar:

1. Lisa G. Wood. Diet, Obesity, and Asthma. Ann Am Thorac Soc Nov 2017; Vol 14, Supplement 5, pp S332–S338,
2. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Dietary patterns and asthma in the E3N study. Eur Respir J 2009;33:33–41.
3. Bai SK, Lee SJ, Na HJ, Ha KS, Han JA, Lee H, Kwon YG, Chung CK, Kim YM. b-Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redoxbased NF-kB activation. Exp Mol Med 2005;37:323–334.
4. Walrand S, Farges MC, Dehaese O, Cardinault N, Minet-Quinard R, Grolier P, Bouteloup-Demange C, Ribalta J, Winklhofer-Roob BM, Rock E, et al. In vivo and in vitro evidences that carotenoids could modulate the neutrophil respiratory burst during dietary manipulation. Eur J Nutr 2005;44:114–120.
5. Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. Thorax 2004;59:652–656.
6. Romieu I, Meneses F, Ramirez M, Ruiz S, Perez Padilla R, Sienra JJ, Gerber M, Grievink L, Dekker R, Walda I, et al. Antioxidant supplementation and respiratory functions among workers exposed to high levels of ozone. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 226–232.

Presentation ID / Sunum No= 198

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5496-7397

Primer Baş Ağrılı Hastalarda Büyük Oksipital Sinir Blokaj Uygulaması ve Erken Dönem Sonuçları

Dr. Hasan Hüseyin Kır[1]
[1]*Elbistan Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kahramanmaraş/Türkiye*

Özet

Amaç: Baş ağrısı yaşam kalitesini düşüren ve sosyoekonomik yük getiren sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Büyük oksipital sinir [greater occipital nerve (GON)] blokajı son yıllarda baş ağrılı hastalarda en sık tercih edilen periferik sinir blokajlarındandır. Bu çalışmada primer baş ağrılı hastalarda GON blokajının etkinliği değerlendirilmiştir. Yöntem: Nisan 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında nöroloji polikliniğinde primer baş ağrısı tanısı ile GON blokajı uygulanan 121 hastanın atak süresi, atak sıklığı, ağrı şiddeti ve ilaç kullanımları tedavi öncesi ile 1 ve 3. ay takip değerleri kıyaslanmıştır. Bulgular: 121 hastanın 86'sı migren baş ağrısı, 33'ü gerilim tipi baş ağrısı(GTB), bir tanesi küme tipi baş ağrısı ve bir tanesi trigeminal nevralji tanılı idi. Hem migren hem GTB grubunda atak sayısı, kullanılan analjezik sayısı, atak süresi ve ağrı şiddetinde 1 ve 3. aylarda tedavi öncesine göre anlamlı oranda azalma gözlendi($p<0.001$). Bir hastada işlem sonrası gelişen hipotansyon ve pre-senkop tablosu dışında hastalarımızda işleme bağlı belirgin bir komplikasyon gözlenmedi. Sonuç: GON blokajı kolay uygulanabilen, hızlı etkili, düşük yan etki profilli, ucuz ve minimal invaziv bir yöntemdir. Tüm bu veriler tekrarlayan GON blokajının medikal tedavi alamayan ya da medikal tedaviye dirençli migren ve GTB hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer Baş Ağrısı, Periferik Sinir Blokajı, Büyük Oksipital Sinir Blokajı

GİRİŞ

Baş ağrısı yaşam kalitesini düşüren ve sosyoekonomik yük getiren sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Nöroloji kliniklerine başvuru nedenleri incelendiğinde de baş ağrısı en sık görülen yakınmadır. Genel populasyonda baş ağrısının 1 yıllık prevelansı %46, yaşam boyu prevelansı ise %64 olarak bildirilmiştir(1). Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2018 baş ağrısı sınıflandırması, baş ağrılarını birincil baş ağrıları, ikincil baş ağrıları ve ağrılı kraniyal nöropatiler olmak üzere 3 ana kategoriye ayırır. Bu sınıflamada tüm baş ağrılarının %90'ı migren, gerilim tipi baş ağrısı (GTB) ve trigeminal otonomik sefaljileri içeren primer baş ağrılarından oluşmaktadır(2).

Primer baş ağrılarında tedaviyi akut, profilaktik ve ilaç dışı tedavi olarak yapmak mümkündür(3). İlaç dışı tedavilerin başında da periferal sinir blokajları gelmektedir. Günümüzde medikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, medikal tedavinin kontrendike olduğu çeşitli sistemik hastalıkları olanlarda, kabul edilen diğer yöntemlerle tatmin edici sonuçlar alamayanlarda ve gebelerde periferik sinir blokajının etkili olduğu kabul edilmekte ve bildirilmektedir(4). Greater occipital nerve(GON) blokajı son yıllarda baş ağrılı hastalarda en sık tercih edilen periferik sinir blokajlarının başında gelmektedir. GON blokajının etkisinin trigeminovasküler sistem üzerinden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, kaudal trigeminal çekirdek ile üst servikal segmentler arasında işlevsel bir bağlantı olduğunu vurgulamıştır(5,6). GON bloğu yapıldığında enjekte edilen anestezik madde sinirin innerve ettiği alanda afferent uyaranları bloke ederek ve C2-3 dorsal horn konverjans nöronlarında sensitizasyonu önleyerek modülasyon oluşturur(7).

Bu çalışmada primer baş ağrısı tanısı ile medikal tedaviden yeterli yanıt alınamayarak GON blokajı uygulanan olguların 3 aylık izlemlerinde baş ağrısı atak sıklığı, analjezik kullanımı ve Visual Analog Scale (VAS) skorları gibi paremetrelerden yararlanılarak ağrı seyrindeki değişikliklerin sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmada nöroloji polikliniğine nisan 2021 ile nisan 2022 tarihleri arasında başvurarak anamnez, nörolojik muayene ve kranial görüntülemelerle primer baş ağrısı tanısı alan ve medikal tedaviden yeterli yanıt alınamadığı ya da medikal tedavinin kontraendike olduğu için GON blokajı uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tedaviye başlanan 196 hastadan tedaviyi tamamlayan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 121 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada, migren, GTB, küme baş ağrısı, trigeminal nevralji ve aşırı ilaç kullanımı baş ağrısının teşhisi için Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3 beta tanı kriterleri kullanılmıştır.

Hastalarımıza uyguladığımız sinir blokajı işleminin prosedüründen bahsedecek olursak ilk olarak tüm hastalara işlem hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve hepsinin yazılı onamları alındı. Lokal anestezik alerjisi olanlar, kanama diyatezi olan ya da antikoagülan tedavi alanlar, servikal ve kranial cerrahi geçirenler ile işlem bölgesinde enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar için sterilizasyon ve acil durum müdahe koşulları sağlandı. Girişim bölgesi alkol ile temizlendikten sonra protuberentia oksipitalis externa ile mastoid çıkıntı arasında çizilen hayali çizginin 1/3 mediyalinden girilerek iğne kemiğe ulaşınca geri çekilip, aspire edilip arter de olup olmadığımız kontrol edildikten sonra 2 ml %2 lidokain enjekte edildi. İşlem hastalara bilateral olarak uygulandı. Uygulama için 26 Gauge 13 mm iğne kullanıldı. Hastalar yarım saat kadar gözlem altında tutularak takip edildi.

Blokaj işlemi ilk 1 ay haftada 1 kez olmak üzere 4 kez, 2.ve 3. aylarda ayda 1 kez olarak toplam 6 seans olarak uygulandı. Hastaların hangi tip primer baş ağrısına sahip olduğu, profilaksi tedavisi alıp almadığı, profilaksi tedavisinde hangi medikal ajanın kullanıldığı, hastaların işlem öncesindeki 1 aylık ve işlem sonraki birinci ve üçüncü aylara ait ağrı şiddetini ölçen VAS skorları, atak sıklıkları, ağrı süreleri ve analjezik kullanım sayıları kaydedildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 106'sı (%87,6) kadın, 15'i(%12,4) erkek olmak üzere toplam 121 hasta dahil edildi. Yaş aralığı 18-75 olup ortalaması 41,47±10,8 idi. Hastalar baş ağrısı sınıflamalarına göre değerlendirildiğinde 86'sı migren baş ağrısı, 33'ü GTB, 1 tanesi küme tipi baş ağrısı ve 1 tanesi trigeminal nevralji tanılı idi. 86 migren hastasının yaş ortalaması 39,86±10,5 iken %94,2 si kadındı. 33 GTB hastasının ise erkek oranı daha yüksek olup yaş ortalaması daha yüksekti(tablo-1).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Değişkenler	**GTB (n=33)**	**Migren (n=86)**
Yaş, *ortalama±SS*	46,12±10,51	39,86±10,5
Cinsiyet, *n(%)*		
Kadın	24(72,7)	81(94,2)
Erkek	9(27,3)	5(5,8)

86 migren hastasının 27'si kronik migren 59'u epizodik migrendi. 33 GTB hastasının ise 24 ü kronik 9 u epizodik GTB hastasıydı. 86 migren hastasının 70 (%81,4) tanesinde ve 33 GTB hastasının 26(%78,8) sında aşırı analjezik kullanımı mevcuttu. Hastaların aldıkları profilaksi tedavileri açısından değerlendirildiğinde 86 migren hastasının 33 tanesi trisiklik antidepresan(TCA), 15 tanesi beta bloker, 12 tanesi kalsiyum kanal blokörü, 5 tanesi antiepileptik ve 5 tanesi serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü(SNRI) kullanmaktaydı. Migren hastalarının 16 tanesi herhangi bir profilaksi tedavisi almıyordu. Proflaksi tedavisi almayan 16 hastadan 2 si gebelik, 4 ü de laktasyon döneminde olduğu için profilaksi tedavisi almıyordu. 33 GTB hastasının ise 17 tanesi TCA ve 3 tanesi SNRI alırken 13 tanesi profilaksi tedavisi almıyordu. Küme baş ağrısı hastası profilaksi olarak verapamil kullanırken trigeminal nevralji hastası karbamazepin tedavisi almaktaydı.

Migren ve GTB hastalarının GON blokajı öncesi ağrı özellikleri incelendiğinde en yüksek ağrı skorları ve ağrı süresi migren ba grubunda iken en fazla atak sayısı ve analjezik kullanımı GTB grubunda idi. Aylık atak sayısı, kullanılan analjezik sayısı, atak süresi ve VAS skoru gibi parametreler hem migren hem GTB grubunda tedavi öncesi ve sonrası şeklinde karşılaştırıldı. Küme baş ağrısı ve trigeminal nevralji tanılı hastalar birer hasta olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Hem migren hem gtb grubunda atak sayısı, kullanılan analjezik sayısı, atak süresi ve VAS skorunda 1 ve 3. aylarda tedavi öncesine göre anlamlı oranda azalma gözlendi($p<0.001$)(tablo2-3). Aynı parametreler 1 ve 3. aylar arasında karşılaştırıldığında migren grubunda atak sıklığında belirgin değişiklik bulunmazken, kullanılan analjezik sayısı, atak süresi ve VAS skorunda 3. ay verileri 1. aya göre anlamlı oranda daha iyiydi (tablo 3). GTB grubunda ise sadece VAS skorunda 3. ayda 1. aya göre anlamlı azalma varken atak sayısı, kullanılan analjezik sayısı ve atak süresinde 1. ve 3. ay verileri arasında anlamlı fark gözlenmedi. İşleme bağlı komplikasyonlar incelendiğinde sadece bir hastamızda işlem sonrası hipotansyon ve pre-senkop gözlendi. Hızlıca ilk müdahelesi yapılan 32 yaş migren tanılı kadın hasta kısa süre sonra normotansif, bilinci açık ve genel durumunun iyi olduğu gözlendi. Aynı hastamızın tekrarlayan enjeksiyonlarda işlem sonrası 30 dakikalık takibi supin pozisyonunda gerçekleştirildi ve benzer bir komplikasyon yaşanmadı. Diğer hastalarda herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tablo 2. Migren grubu klinik takip verileri

					Post hoc comparison		
Değişkenler	**Tedavi öncesi Median(IQR)**	**1. ay Median(IQR)**	**3. ay Median(IQR)**	**p**	**1. ay vs. Tedavi öncesi**	**3. ay vs. Tedavi öncesi**	**3. ay vs. 1. ay**
Atak sayısı	13(11-15)	6(4-7)	5(3-6)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	0.081
Analjezik sayısı	17(13-21)	7(6-8)	6(5-8)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Atak süresi	20(18-27)	9(7-11)	8(6-10)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.001**
VAS skoru	9(8-9)	5(4-6)	5(4-5)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.014**

Tablo 3. GTB grubu klinik takip verileri

Değişkenler	Tedavi öncesi Median(IQR)	1. ay Median(IQR)	3. ay Median(IQR)	p	Post hoc comparison: 1. ay vs. Tedavi öncesi	3. ay vs. Tedavi öncesi	3. ay vs. 1. ay
Atak sayısı	17(14-19)	7(5-9)	7(5-8)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	0.999
Analjezik sayısı	18(15-24)	8(6-10)	6(5-9)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	0.058
Atak süresi	18(15-27)	8(6-11)	6(4-8)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	0.147
VAS skoru	8(7-9)	5(4-5)	4(4-4)	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.003**

TARTIŞMA

Farmasötik ajanlar birincil baş ağrıları için yaygın bir tedavi olmakla birlikte, eşlik eden böbrek veya karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik damar hastalıkları, hamilelik, emzirme veya psikiyatrik durumlar gibi birçok faktör nedeniyle zaman zaman kullanılması mümkün olmayabilir. Profilaksi tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, antidepresanlar gibi ilaçlar etkilerini farklı nörotransmitter sistemleri aracılığıyla göstermekte, bu da çeşitli yan etkilere neden olmakta, hasta uyumunu azaltmakta ve optimal dozlara ulaşmayı engellemektedir(8,9). Bu gibi durumlarda sinir bloğu veya stimülasyonu gibi periferik sinir prosedürleri oldukça etkili olabilmektedir(4).

Ağrılı durumlarda periferik sinir blokajı düşük konsantrasyonlu lokal anesteziklerin selektif olarak duysal sinir liflerini bloke edebilme temeline dayanır. Lokal anestezikler, sinir liflerinin sodyum kanallarında geri dönüşümlü blokaj oluşturur ve ağrı sinyali iletiminde rol oynayan demiyelinizan C liflerinde ve miyelinli A liflerinde depolarizasyona neden olarak etkin kontrol sağlar. Periferik sinir blokajlarının etkinlik süresi doza ve kullanılan anesteziklerin farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. Klinik pratikte tahmin edilenden daha uzun etki gösterirler. Anestezik ajanın etkisinden daha uzun süreli olarak hastalarda haftalar veya aylar sürebilen iyilik hali sağlanabilmektedir. Sinir blokajı sonrasında oluşan uzamış analjezik etkinin santral ağrı modülasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Baş ve boyun sinirlerinin blokajı, aynı zamanda bu sinirlerin innerve ettiği alan dışında kalan bölgelerdeki ağrılı sendromlarda da etki gösterebilir. Bu sonuç sıklıkla baş ve boyun nosiseptif sisteminde 'convergence' konsepti ile (özellikle trigeminal ve üst servikal duysal aferentler arasında) açıklanmaktadır(10).

Periferik sinir blokajları en sık GON ve dallarına yapılır. Primer baş ağrılarında GON blokajı 1980'lerde James Lance ve Peter Goadsby gibi bilim adamları ile başlamıştır(11). Günlük pratikte en sık yapılan blokajlardan olan GON blokajı son zamanlarda kronik migren başta olmak üzere primer baş ağrılarında sıklıkla tercih edilen bir yöntem haline gelmiş ve etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir(12). Bu yazımızda migren, GTB, küme ve trigeminal nevralji tanılı hastalarımızda uyguladığımız GON blokajı uygulamamızı ve sonuçlarını literatür eşliğinde tartıştık.

Migren, insanları en üretken dönemlerinde etkileyerek dünyada yeti yitimine ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olan hastalıklar arasında altıncı sıradadır(13). Migren hastalarında atak sıklığının ve ağrılı günlerin sayısının artması, hastalığın ilerleyip kronikleşme sürecine girildiğinin habercisidir. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) son sınıflamasına göre; Kronik migren, ayda 15 gün veya

daha fazla ortaya çıkan, en az 8'i migren özelliği gösteren veya migrene özgü tedaviye yanıt veren baş ağrısı olarak tanımlanır(2). Çalışmaya dahil edilen 86 migren hastasının 27 si kronik migren kriterlerini karşılar iken 59 u epizodik migrendi. 33 GTB hastasının ise 24 ü kronik 9 u epizodik GTB idi. Primer baş ağrısı nedeniyle triptan, ergotamin, opioid ve kombine analjeziklerin ayda 10 dan fazla, basit analjeziklerin ayda 15 günden fazla 3 ay süreyle kullanılması ilaç aşırı kullanımı olarak tanımlanmaktadır(2). Migren hastalarımızın %81,4 ünde ilaç aşırı kullanımı mevcuttu. GTB grubunda ise bu oran %78.8 di. Migren hastaları üzerinde yedi randomize, kontrollü çalışmayı değerlendiren bir meta-analiz, GON bloğunun ağrı şiddetini ve analjezik kullanımını önemli ölçüde azalttığını bildirdi; ancak ağrı süresini önemli ölçüde değiştirmedi(14). Migren tanılı hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası verileri incelendiğinde 1 ve 3. ayın sonunda metanalizle uyumlu olarak ağrı şiddeti ve analjezik kullanımında anlamlı azalma olduğu, bununla birlikte metanalizin aksine ağrı sürelerinde de tedavi öncesine göre anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. 3. aydaki atak sıklığı ile 1. ay arasında anlamlı fark bulunmazken, kullanılan analjezik sayısı, atak süresi ve VAS skoru 3. ayda 1. aya göre anlamlı derecede düşüktü.

GTB tanılı hastalarda GON blokajı uygulaması ile ilgili literatür incelendiğinde migren hastalarına göre hem daha az sayıda çalışma olduğu hem de bu çalışmaların çelişkili sonuçları olduğu gözlenmiştir. Leinisch-Dahlke ve arkadaşlarının 15 GTB hastası ile yaptığı bir çalışmada sadece 1 hastada iyileşme, 3 hastada ağrıda kötüleşme ve 11 hastada değişiklik olmadığı bildirilmiş ve GON bloğunun GTB'li hastalarda etkili olmadığı sonucuna varılmıştır(15). Terzi ve arkadaşlarının yapmış olduğu 20 GTB hastasını içeren bir başka çalışmada, blok işlemi sonrası 30. dakikadaki ağrı şiddeti ile bazal ağrı şiddeti kıyaslanmış ve prilokain enjeksiyon grubunda salin enjeksiyon grubuna göre ağrıda %54.82 azalma saptanmıştır(16). 33 GTB hastamızın verilerine baktığımızda tıpkı migren grubunda olduğu gibi 1 ve 3. Ayın sonunda ağrı şiddeti, analjezik kullanımı ve ağrı sürelerinde tedavi öncesi döneme göre anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. Atak sayısı, kullanılan analjezik sayısı ve atak süresinde 1. ve 3. ay arasında anlamlı fark gözlenmezken sadece VAS skorunda 3. ayda 1. aya göre anlamlı bir azalma vardı.

Literatürde az sayıda da olsa küme baş ağrısında GON blokajının etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Peres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küme hastalarının %64 ünde orta ila iyi yanıt elde ettikleri belirtilmiştir(17). Biz de bir küme hastamızda GON blokajı uyguladık. 28 yaş erkek hastanın şikayetleri başlayalı yaklaşık 3 ay olmuştu. Hastaya verapamil profilaksisi ile beraber enjeksiyon tedavisi başlandı. Hastanın ağrılı gün sayısında %56,6, ağrı süresinde %70 azalma sağlandı. Trigeminal nevralji hastalarında GON blokajı ile başarılı sonuçlar elde edilen vaka sunumları ve çalışmalar mevcuttur(18). Biz de 40 yaşında bir kadın hastaya karbamazepin profilaksisi ile beraber GON blokajı uyguladık ancak hastanın şikayetlerinde belirgin bir gerileme görülmedi. Bunun üzerine hasta gabapentin tedavisi başlanarak ganglion blokajı açısından değerlendirilmek üzere algoloji bölümüne yönlendirildi.

Yukarıda da bahsedildiği gibi GON blokajının etkinliğini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, kullanılacak ilaç, ilacın dozu, uygulama yöntemi ve sıklığı açısından henüz bir standardizasyon sağlanamamıştır. Konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların olmamasına rağmen Amerikan Baş Ağrısı Derneği GON blokajları için uygulama önerilerini bildirmiştir(19). GON blokajının uygulama yöntemi ile ilgili çalışmalara bakacak olursak Dilli ve arkadaşları migrenli hastalarda lidokain, bupivakain ve metilprednizolonun etkinliğini karşılaştırmışlar ve migren ağrısı süresi ve analjezik tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir(20). Lokal anesteziklerin etkilerini karşılaştıran diğer çalışmalar da lokal anesteziklerin birbirlerine herhangi bir üstünlüklerinin olmadığını ortaya koymuştur(21). Hastanemizde lidokainin temini daha kolay olduğu için prosedürümüzde lidokain kullanıldı.

Steroidlerin tedaviye eklenmesi ile ilgili çalışmalar steroidlerin ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir(20–22). Klinik pratikte GON blokajının hem tek taraflı hem de çift taraflı olarak uygulandığı bilinmektedir. Ünal ve arkadaşlarının yapmış olduğu tek taraflı ve iki taraflı GON bloklarının etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma, her iki uygulama şeklinin sonuçları arasında anlamlı

bir fark olmadığını ortaya koymuştur(23). Biz yöntemimizde GON blokajını bilateral olarak uyguladık. GON blokajı yöntemi ile alakalı bir diğer soru da blokajın tek seans mı yoksa tekrarlayan seanslarla mı yapılması gerektiğidir. Tekrarlayan sinir bloklarının tek enjeksiyonlara göre daha etkili olduğu çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur(20,23,24).

Çalışmamız lokal anesteziklerle tekrarlayan GON bloğunun migren ve GTB hastalarında etkili olduğunu göstermiştir ve sonuçlarımız literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur. Küme baş ağrısı hastamız GON blokajından fayda görürken trigeminal nevraljı hastamız tedaviye yanıt vermemiştir. GON bloğunun küme baş ağrısı ve trigeminal nevraljı hastalarında etkinliğinin gösterilebilmesi için daha fazla hasta sayısıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Kısa süreli hipotansiyon ve presenkop atağı geçiren bir hastamız dışında GON blokajı uyguladığımız hiçbir hastada lokal veya sistemik yan etki gözlenmedi. Bu düşük yan etki profilinin hastalarımızın GON blokajına medikal tedaviye göre daha yüksek oranda uyum göstermesini sağladığı kanaatindeyiz. Sonuç olarak GON blokajı kolay uygulanabilen, hızlı etkili, ucuz ve minimal invaziv bir yöntemdir. Tüm bu veriler bu yöntemin baş ağrısı sayı, sıklık ve şiddetin azaltarak medikal tedaviye dirençli migren ve GTB hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olabileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tai MLS, Jivanadham JS, Tan CT, Sharma VK. Primary headache in the elderly in South-East Asia. J Headache Pain. 2012;13(4):291–7.
2. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
3. Zarifoğlu M, Güldoğuş F, Güleç S, N. Uçkunkaya. Baş ve Yüz Ağrıları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. 13–31 p.
4. Levin M. Nerve blocks in the treatment of headache. Neurotherapeutics. 2010;7(2):197–203.
5. Kerr FW, Olafson RA. Trigeminal and cervical volleys. Convergence on single units in the spinal gray at C-1 and C-2. Arch Neurol. 1961;5:171–8.
6. Bartsch, T., & Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. Brain. 2002;125(7):1496–509.
7. Inan, L. E., Inan, N., Unal-Artık, H. A., Atac, C., & Babaoglu G. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. Cephalalgia. 2019;39(7):908–20.
8. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurol. 2010;9(3):285–98.
9. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;78(17):1337–45.
10. Özge A, Uludüz D, Yalın OÖ, Uygunoğlu U. Kronik migren: hastalık yükü, komorbidite ve tedavi. Turk Noroloji Derg. 2018;24(2):117.
11. Selekler MH. Büyük oksipital sinir blokajı: Trigeminoservikal sistem ve primer başağrılarındaki klinik uygulamalar. Ağrı. 2008;20(3):6–13.
12. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes–prolonged effects from a single injection. Pain. 2006;122(1–2):126–9.
13. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa, A. B, S., Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic

diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(9995):743–800.

14. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2018;165:129–33.

15. Leinisch-Dahlke, E., Jürgens T, Bogdahn U, Jakob W, May A. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. Cephalalgia. 2005;25(9):704–8.

16. Terzi T, Karakurum B, Üçler S, İnan LE, Tulunay C. Greater occipital nerve blockade in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. he J Headache Pain. 2002;3(3):137–41.

17. Peres MFP, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. Cephalalgia. 2002;22(7):520–2.

18. Weatherall MW. Idiopathic trigeminal neuropathy may respond to greater occipital nerve injection. Cephalalgia. 2008;28(6):664–6.

19. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches–a narrative review. Headache J Head Face Pain. 2013;53(3):437–46.

20. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2015;35(11):959–68.

21. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, Bahadoram M, Zandifar S, Tarahomi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. Glob J Health Sci. 2014;6(6):209.

22. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. ournal Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):415–7.

23. Ünal-Artık HA, İnan LE, Ataç-Uçar C, Yoldaş TK. Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients?. Neurol Sci. 2017;38(6):949–54.

24. Piñero MR, Carrillo PM, Hueso MP, de la Cruz Rodríguez C, Mesonero LL, Peral AG. Pericranial nerve blockade as a preventive treatment for migraine: Experience in 60 patients. Neurol (English Ed. 2016;31(7):445–51.

Presentation ID / Sunum No= 200

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1939-2636

Wheat-dependent Exercise-induced Anaphylaxis: A case

Özge Öztürk Aktas[1]

Allergy and Clinical Immunology Department, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA) is a not common but potentially severe. Allergic symptoms are elicited when triggering factors such as exercise are added after ingestion of wheat. Here we present a cases of WDEIA especially positive to omega-5 gliadin specific IgE in a 37-year old female. A 37-year-old woman admitted to allergy department with the history of generalized urticaria and angioedema and loss of consciousness after 15 minutes starting exercise. She had a history of eating wheat based bread 30 minutes before exercise. The serum specific IgE to wheat, omega-5 gliadin were 2.38 kU/L and 22.3 kU/L (< 0.10) respectively. Patient didn't accept the exercise challenge test. The precise mechanisms of WDEIA remain unclear; exercise and other cofactors might increase gastrointestinal allergen permeability and osmolality resulting in increased amounts of food antigens in the ciculating blood or lower the threshold for IgE-mediated mast cell degranulation. Among wheat proteins, ω5-gliadin and high-molecular-weight glutenin subunits have been reported to be the major allergens Acute treatment includes application of adrenaline or antihistamines. The most reliable prophylaxis of WDEIA is a gluten-free diet.

Background

Anaphylaxis is an acute, potentially life-threatening systemic hypersensitivity reaction. Classically, anaphylaxis is an immunoglobulin (Ig) E-mediated reaction; however, IgG or immune complex complement-related immunologic reactions that lead to degranulation of mast cells can also cause anaphylaxis. [1]

Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA) is a not common but potentially severe.[2] Allergic symptoms are elicited when triggering factors such as exercise are added after ingestion of wheat.. Cofactors such as aspirin, alcohol intake, infections, stress or female sex hormones/menstruation can substitute for or synergize with exercise to instigate the immediate-type hypersensitivity reaction after the ingestion of wheat[3].Here we present a cases of WDEIA especially positive to omega-5 gliadin specific IgE in a 37-year old female

Case

A 37-year-old woman admitted to allergy department with the history of generalized urticaria and

angioedema and loss of consciousness after 15 minutes starting exercise. She had a history of eating wheat based bread 30 minutes before exercise. Also she has a history of anaphylaxis accompanied by loss of consciousness 3 more times. It started about 4 years ago, but she did not know the exact triggering factor. When the history was detailed, it was learned that the patient frequently used non steroidal anti inflammatory drugs such dexketoprofen due to migraine. The onset of symptoms was consistent with drug intake. We suspected wheat-dependent exercise induced anaphylaxis because she had a history of taking causative food with exercise and non steroidal anti inflammatory drugs that are common co-trigger of WDEIA. The serum specific IgE to wheat, omega-5 gliadin were 2.38 kU/L and 22.3 kU/L (< 0.10) respectively. Patient didn't accept the exercise challenge test. She had no symptoms in the oral provocation test with nimesulide, meloxicam and paracetamol. We advised the patient to avoid foods containing wheat and suspected drugs.

Discussion

The precise mechanisms of WDEIA remain unclear; exercise and other cofactors might increase gastrointestinal allergen permeability and osmolality resulting in increased amounts of food antigens in the ciculating blood or lower the threshold for IgE-mediated mast cell degranulation. Additionally, exercise may increase immunogenicity of ω-5 gliadin, and NSAIDs may affect mast cell degranulation.[4] Among wheat proteins, ω5-gliadin and high-molecular-weight glutenin subunits have been reported to be the major allergens. Diagnosis is made based on the patient's history in combination with allergy skin testing, determination of wheat-specific IgE serum antibodies, basophil activation test, histamine release test, and/or exercise challenge test. Acute treatment includes application of adrenaline or antihistamines.

In recent study that evaluate WDEIA patient showed that among the 197 WDEIA patients exercise (83.8%), alcohol (12.2%), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (7.1%) were the most common cofactors. The most common clinical features were urticaria (100%), loss of consciousness (82.7%), dyspnea (50.8%), and hypotension (47.2%).[5] A wheat-free diet yielded the largest reductions in future anaphylaxis (91.7%), followed by the avoidance of wheat combined with exercise (87.2%) and reduced wheat combined with exercise avoidance (80.5%)[5]

In most cases, anaphylactic reactions occur 1 to 4 hours after wheat ingestion and exercise because food ingredients are usually absorbed into blood within 4 hours after ingestion. Due to ethical reasons, evaluating the changes of wheat tolerance in these patients was impossible.

A wheat-free diet or avoiding wheat combined with exercise or reduced wheat combined with exercise avoidance helps to significantly reduce the onset of future anaphylaxis. These patients must always carry epinephrine autoinjectors.

1. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9. doi:10.1186/1939-4551-7-9

2. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. Jan 2016;46(1):10-20. doi:10.1111/cea.12640

3. Fischer J, Schuck E, Biedermann T. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis exclusively during menstruation. *Allergy*. Oct 2010;65(10):1347-8. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02356.x

4. Scherf KA, Lindenau A-C, Valentini L, et al. Cofactors of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis do not increase highly individual gliadin absorption in healthy volunteers. *Clinical and Translational Allergy*. 2019/03/25 2019;9(1):19. doi:10.1186/s13601-019-0260-0

5. Du Z, Gao X, Li J, Li L, Liu J, Yin J. Clinical features and outcomes of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: a retrospective study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2022/07/05 2022;18(1):61. doi:10.1186/s13223-022-00702-1

Presentation ID / Sunum No= 204

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000182891086

Psöriazisli Olgularda Asitretin Tedavisinin Etkinliğinin Klinik Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Nalan Saraç[1]
[1] *Liv Hospital Samsun Dermatoloji, dr.nalan.10@hotmail.com*

Özet

Amaç. kliniğimize başvuran orta ve şiddetli psoriazisli hastalarda kullanılan oral retinoidlerin klinik etkinliğini, karaciğer, böbrek, hematolojik ve klinik yan etkilerini değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem; dermatoloji polikiliniğine başvuran topikal tedavilere cevap vermeyen 14 kadın, 16 erkek toplam 30 orta ve şiddetli psoriazisli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara 0,5-1mg/kg/gün asitretin oral olarak başlandı. 6 hasta çalışmayı tamamlayamadığından 24 hasta ile çalışma tamamlandı. İlacın klinik olarak etkisi, karaciğer, böbrek, hematolojik ve klinik yan etkileri tedavi öncesi ve tedavinin 1., 4., 8., 12. haftalarında tek bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Bulgular; Oral asitretin tedavisi başlamadan önce Psoriazis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriazis Area Severity Index=PASI) ortalaması 13,21±1,96 olarak tespit edildi. PASI skorundaki azalmanın ortalama oranı 1. hafta sonunda %12,58±2,43, 4. hafta sonunda %46,58±4,82, 8. hafta sonunda %68,43±3,74, 12. hafta sonunda %75,34±6,88 olarak bulundu. Asitretin tedavisinin 4. haftasında 2 hastada karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi, 1 hastada ise serum trigliserid seviyesinin artışından dolayı ilaç tedavisi durduruldu. 3 hasta düzenli kontrole gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Sonuçlar; Oral asitretin tedavisi yatış gerektirmemesi, maliyetinin düşük olması, tedavinin hastaların günlük aktivitelerini kısıtlamaması, hematolojik ve klinik yan etkilerin tolere edilebilir olması sebebi ile orta ve şiddetli psöriazis tedavisinde tercih edilebilecek tedavi seçeneklerindendir.

Anahtar Kelimeler: Asitretin, Psoriazis, Retinoid, a Vitamini

Clinical Evaluation of the Effectiveness of Acitretin Treatment in Patients With Psoriasis

Abstract

Objectıve, To evaluate the clinical efficacy, liver, kidney, hematological and clinical side effects of oral retinoids used in patients with moderate and severe psoriasis who applied to our clinic. Methods,

A total of 30 patients with moderate and severe psoriasis, 14 women and 16 men, who applied to the dermatology outpatient clinic and did not respond to topical treatments were included in the study. The patients were started with 0.5-1 mg/kg/day acitretin orally. Since 6 patients could not complete the study, the study was completed with 24 patients. The clinical effect of the drug, liver, kidney, hematological and clinical side effects were evaluated by a single investigator before the treatment and at the 1st, 4th, 8th and 12th weeks of the treatment. Results The mean Psoriasis Area and Severity Index (PASI) before the start of oral acitretin treatment was 13.21±1.96. The mean rate of decrease in PASI score was 12.58±2.43 at the end of the 1st week, 46.58±4.82% at the end of the 4th week, 68.43±3.74% at the end of the 8th week, and 75% at the end of the 12th week. It was found to be .34±6.88. In the 4th week of acitretin treatment, drug treatment was stopped due to elevated liver function tests in 2 patients and increased serum triglyceride levels in 1 patient. 3 patients were excluded from the study because they did not come for regular controls. Conclusions Since oral acitretin treatment does not require hospitalization, is cost effective, does not limit the daily activities of the patients, and has less hematological and clinical side effects, success can be achieved in the treatment of patients with moderate and severe psoriasis.

Keywords: Acitretin, Psoriasis, Retinoid, Vitamin A

Giriş

Psoriazis; nedeni tam olarak bilinmeyen, deri lezyonlarının dağılım ve şiddetinde çok çeşitlilik gösteren, sıklıkla keskin sınırlı, eritemli plak ve papüller üzerinde yerleşmiş tipik sedef rengi skuamlarla karakterize lezyonlar, remisyon ve ataklarla seyreden, kronik, inflamatuar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstensör yüzlerinde simetrik yerleşimlidir (1). Hastalık sıklıkla 3. dekatta başlangıç göstermesine rağmen her yaş grubunda görülebilir. Erken başlangıç yaşı hastalığın yaygınlığını ve tedaviye cevabını etkilemektedir (2). Psöriazis hayat boyu remisyon ve ataklarla seyreden bir hastalık olduğundan tedavi yöntemini belirlerken hastalığın tipine, hasta için tahmini terapotik indekse, varsa daha önce uygulanan tedavilere, tedavi yönteminin süresine, tedavi ajanının akut ve kronik toksisitesinin en az olmasına, ekonomik faktörlere, hastanın tercihine dikkat edilmelidir (3). Tedavi seçiminde dikkat edilmesi gereken diğer nokta lezyonların süresidir. Çünkü yeni oluşmuş lezyonlar tedaviye daha hassas iken kronik olgularda direnç görülebilir (4). Tedavide topikal ajanlar, sistemik ilaçlar (oral retinoidler, metotraxate, siklosporin), fototerapi, PUVA+retinoid, PUVA+topikal ajanlar gibi çeşitli kombine tedavi yöntemleri mevcuttur (3). Sistemik tedavilerden olan oral retinoidler dermatolojik hastalıkların tedavisinde 1980'li yıllardan itibaren sık kullanılan ilaçlardır (5). Asitretin, şiddetli dirençli psoriasis tedavisinde kullanılan bir oral retinoiddir. Olası yan etki potansiyeli nedeniyle genellikle diğer tedavilere yanıt vermeyen, şiddetli psoriazis vakalarında tek başına veya kombine tedavilerle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (3).

Amacımız, kliniğimizde orta ve şiddetli psoriazisli hastalarda kullanılan oral retinoidlerin klinik etkinliğini, karaciğer, böbrek, hematolojik ve klinik yan etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Dermatoloji polikliniğine başvuran 14 kadın, 16 erkek toplam 30 orta ve şiddetli psoriazisli hasta çalışmaya alındı. Toplam 30 hastanın 3'ü kadın, 2'si erkek toplam 5 tanesi çocuk yaş grubundaydı. Hasta ve yakınlarına hastalık ve verilen ilaç ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılıp onamları alındıktan sonra öz ve soy geçmişleri öğrenildi. Organ sistemlerini içeren kapsamlı fizik muayeneleri ve laboratuar tetkikleri yapıldı. Topikal tedavilere cevap vermeyen orta ve şiddetli vakalara 0,5-1 mg/kg/gün asitretin oral olarak başlandı. İlacın klinik olarak etkisi tedavi öncesi ve tedavinin 1., 4., 8., 12. haftalarında lezyonlar tek bir araştırmacı tarafından Psoriazis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriazis

Area Severity Index=PASI) ile gövde, üst ekstremite ve alt ekstremitedeki eritem (E), skuam(S) ve indurasyon (I) şiddeti skorlandı. Hastaların çalışmamızda PASI skoru gövde (g), üst ekstremite (ü) ve alt ekstremite (a) deki lezyonların şiddeti ve yaygınlık alanına (A) göre şu şekilde hesaplandı. Lezyon %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90'ın üzerinde ise 6 olarak skorlandı. Şiddet; Eritem(E), Skuam(S), İnfiltrasyon (I) ise 0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli olarak değerlendirildi. Vücuttaki oranları dikkate alınınca bu skorlar üst ekstremite için 0,2 ile, gövde için 0,3 ile ve alt ekstremite için 0,4 ile çarpıldı. Retinoid tedavisi sırasında lezyonlar üzerine yalnızca nemlendirici kremlerin uygulanmasına izin verildi.

Hastalar aynı zamanlarda ilacın yan etkileri açısından klinik ve laboratuar olarak da değerlendirildi. 3 hastanın 4. Haftada labaratuar değerlerinde yükselme olduğundan, 3 hasta da 4. Haftadan sonra kontrollere gelmediğinden çalışma dışında bırakıldı ve toplam 24 hasta ile çalışmaya devam edildi.

İstatistiksel analiz: Klinik inceleme sonuçları Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Olgularımız 12 erkek, 12 kadın olmak üzere toplam 24 hastadan oluşmaktaydı. Olgularımızın 16'sında yaygın plak tip, 4'ünde guttat tip, 1'inde eritrodermik tip, 1'inde püstüler tip ve 2'sinde palmo-planter tip psoriazis mevcuttu. Vakalarımız 10-64 yaş dağılımında olup genel yaş ortalaması 38,17±4,09 idi. Hastalık süresi 1,5 ay-50 yıl arasında değişmekte olup ortalama 12,4±2,67 idi. Hastaların tamamı daha önce topikal steroid tedavisi almıştı. 5 hasta daha önce metotraxate (MTX) tedavisi, 2 hasta PUVA tedavisi, 1 hasta ise farklı zamanlarda hem MTX hemde PUVA tedavisi almıştı.

Oral asitretin tedavisi başlamadan önce PASI ortalaması 13,21±1,96 olarak tespit edildi. PASI skorundaki azalmanın ortalama oranı 1. hafta sonunda %12,58±2,43, 4. hafta sonunda %46,584,82, 8. hafta sonunda %68,43±3,74, 12. hafta sonunda %75,34±6,88 olarak bulundu.

Tedavi öncesi PASI skoruna göre 12. hafta sonunda PASI skorunda azalma 7 hastada %100 idi, bu hastaların ilaca cevabı çok iyi olarak kabul edildi. 11 hastada %75 ve üzerinde idi, bu hastaların ilaca cevabı iyi olarak kabul edildi. 3 hastada %50-75 arasında idi, bu hastaların ilaca cevabı orta derecede olarak kabul edildi. 2 hastada ise %50'nin altında idi ve ilaca cevap zayıf olarak değerlendirildi. 1 hastada ilaca yanıt alınamadı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların asitretin dozu, tedavi öncesi-tedavi sırasındaki haftalık ve tedavi sonrası PASI skorları.

Hasta no	Doz (mg/kg)	Tedavi Öncesi (%)	1.Hafta	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta	Tedavi Sonrası Azalma (%)
1	0,7	39,2	32,8	15,6	10,8	5,0	87,3
2	0,7	25,2	16,8	12,8	8,7	4,1	83,8
3	0,5	8,6	8,9	5,2	4,1	1,3	84,9
4	1	32	22,8	7,4	6,0	0	98,7
5	0,5	12,3	11,4	6,2	4,1	2,0	83,8
6	0,7	14,2	12,9	7,2	2,2	1,3	90,9
7	1	5,1	5,0	3,4	2,4	1,1	78,5
8	0,7	5,6	5,4	2,7	1,9	1,3	76,8
9	0,7	16,8	16,2	8,3	6,2	5,4	67,9

10	0,7	6,2	5,9	1,7	0	0	100
11	0,5	7,8	7,2	1,3	0	0	100
12	0,5	4,1	3,5	0,9	2,7	3,5	14,7
13	0,7	7,2	7,0	6,5	1,8	2,1	70,9
14	0,7	15,6	15,0	12,9	6,2	1,5	90,4
15	0,7	5,6	3,6	2,8	1,2	0	100
16	0,7	5,2	5,1	4,2	2,1	0	82,7
17	0,7	6,8	6,4	2,8	1,2	0	100
18	0,7	12,1	9,4	9,7	4,2	1,2	91
19	0,7	11,8	10,1	9,8	6,2	16,2*	0*(37,2 artış)
20	0,7	28	25,3	15,2	11,1	3,2	88,6
21	0,7	20,4	17,4	5,8	4,4	5,9	71,1
22	0,7	17,4	17,5	18,3	12,2	16,3	16,4
23	0,7	5,6	3,9	2,1	1,9	1,2	78,6
24	0,7	4,2	2,8	1,8	0	0	100

Asitretin kullanan hastalardan 1 tanesinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görüldüğünden tedaviye 1 hafta ara verildi akabinde kontrol testi normale döndü ve tedaviye devam edildi. Hastaların serum trigliserid ve serum kolesterol düzeyleri takip amacıyla tedavi başlangıcında, 1., 4., 8. ve 12. haftalarda bakıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmedi. Hastaların böbrek fonksiyonlarının takibi açısından tedavi öncesi ve kontrollerde kan üre, kreatinin değerleri tetkiki yapılmış tüm hastalarda normal sınırlarda bulunmuştur. Hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hemoglobin, beyazküre ve trombosit değerlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda şiddeti değişmekle birlikte keilitis tespit edildi, 11 hastada alopesi, 2 hastada ise hafif miyalji tespit edildi. Hastaların sistemik yan etkileri tablo II de gösterildi.

Tablo II. Retinoidlerin sistemik yan etkileri

Hasta No	Keilitis	Burun kanaması	Onikoliz	Alopesi	Foto sensitivite	Myalji	Artralji	Konjonktivit	Baş ağrısı	Bulantı
1	++	_	_	++	+	_	_	+	_	_
2	++	_	+	+	_	_	_	_	_	_
3	+	_	++	_	_	_	_	_	_	—
4	++	_	+	++	_	_	_	_	_	_
5	+	_	_	_	_	_	_	_	_	_
6	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
7	++	_	+	+	_	+	_	_	_	_
8	++	_	++	++	+	_	_	_	_	_
9	++	_	+	+	_	_	_	_	_	_
10	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
11	++	_	_	+	—	_	_	_	_	_
12	+	_	_	+	_	_	_	_	_	_
13	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
14	+	_	_	_	_	_	_	_	_	_
15	++	_	_	+	_	_	_	_	_	_
16	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
17	+	_	+	++	_	+	_	_	_	_
18	+++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
19	+	_	_	+	_	_	_	+	_	_
20	+	_	_	_	_	_	_	_	_	_
21	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
22	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
23	++	_	_	_	_	_	_	_	_	_
24	+	_	_	_	_	_	_	_	_	_

(+);hafif, (++); orta, (+++);şiddetli (-) ;yok

Tartışma

Psoriazis toplumun %1-3'ünü etkileyen etyolojisi bilinmeyen epidermal proliferasyon artışı ile karakterize olan kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır (6). Tedavi için başvuran hastaların yaklaşık %70-80'inde topikal tedavi ajanlarına olumlu sonuçlar alınabilmesine rağmen olguların yaklaşık %20-30'unda sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (3). Ancak mevcut tedavilerin hiçbiri ile tam kür

sağlanamadığından tedavide esas amaç en uzun remisyon süresini ve en az yan etkiyi elde edebilmektir. Psoriazis tedavisinin amacı; DNA sentezini dolayısıyla mitotik aktiviteyi azaltarak epidermal proliferasyon hızını azaltmak ve altta yatan inflamasyonu önlemektir. Sentetik vitamin A analogları hemen hemen 20 yıldır psoriazisi de içine alan birçok dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (6). Retinoidlerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte hücre diferansiyasyonu ve keratinosit proliferasyonu üzerine önemli etkilerle normal hücre maturasyonu yeniden sağlarlar (7). Gerritsen MJP ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada asitretinin epidermal proliferasyon ve anormal keratinizasyonu direk modüle ettiği gösterilmiştir (8). Hücresel ve humoral immünomodülatuar etkileri de vardır. Ayrıca nötrofil kemoreaktanların üretiminde supresyon, araşidonik asit yolu bloku ile antienflamatuar etkileri de vardır. Dolayısıyla psoriatik lezyonlara inflamatuar hücrelerin migrasyonunu da azaltırlar. Ayrıca hücre proliferasyonunu düzenleyen poliaminlerin formasyonunda hız sınırlayıcı bir enzim olan ornitin dekarboksilazı inhibe ederek de hücre proliferasyonunu azaltabilirler (7).

Saurat tarafından yapılan çalışmada tek tedavi ajanı olarak retinoid kullanıldığında maximal cevabın 3 aydan önce oluşmadığı hastaların %30'unda tamamen iyileşme, %50'sinde belirgin iyileşme ve %20'sinde de tedavinin yetersiz olduğu görülmüştür (9). Çalışmamızda 12 haftalık tedavi sonrası hastaların yaklaşık %30'unda çok iyi, %45'inde iyi, %12,5'inde orta, %8,5'inde zayıf cevap alındı ve sadece %4'ünde cevap alınamadı.

Olsen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada orta ya da şiddetli psoriazisli 15 hastada 25-50 mg/gün dozda asitretin kullanımı sonucunda 20 hafta ya da daha uzun süreli tedavi sonucunda anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (10). Torok ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 30-50 mg/gün asitretin ile tedavi edilen 14 hastanın 12 haftalık tedavi sonunda 6'sında remisyon, 7'sinde belirgin düzelme ile PASI skorundaki ortalama azalmanın %90'dan daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda hastaların kliniğine göre asitretin 0,5-1mg/kg/gün bölünmüş dozlarda başlandı. Lezyonlardaki belirgin düzelme 8. haftada görüldü. Hastaların yaklaşık %85'inin 8. haftadaki PASI skoru %50 oranında azalmış olarak bulundu. 8. haftada toplam 3, 12. haftada toplam 7 hastada PASI skorunda %100 azalma yani lezyonların tamamen silindiği görüldü. 12. haftadaki PASI skoruna göre hastaların %40'ında doz düşürülerek, %45'inde aynı dozda tedaviye devam edildi. %12,5'unda başka tedaviye geçildi, %2,5'una PUVA tedavisi eklendi.

Oral retinoidlerin kısa dönemde toksik etkileri doza bağımlı olup 1 mg/kg/gün dozdan yüksek kullanılırsa görülür. Bu yan etkiler iyi tolere edilir ve yaşamı tehdit etmezler, tedavi kesildiğinde de zamanla ortadan kalkar, en sık yan etkiler deri ve mukoz membranlarda görülür (12). En sık ve en erken belirti keilitistir. Ayrıca nazal mukozanın kuruluğuna ve frajilite artmasına bağlı burun kanaması, göz kuruluğu ve fotosensitivite, tırnaklarda incelme, dökülme, deri frajilitesinde artma görülmektedir (13). Çalışmamızdaki tüm hastaların %100 ünde keilitis, %45,8'inde difüz alopesi, %29,2'sinde onikoliz ve %8,3'ünde miyalji görüldü. Bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar etkili değildi.

Gupto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada asitretin ile tedavi edilen hastaların serum trigliserit seviyelerinin 300mg/dl'den daha yüksek seviyelere yükselebildiği bildirmişlerdir (7). Golnick H tarafından yapılan çalışmada ise hem asitretinin hem de etretinatın 50mg/gün doz ile serum trigliserit seviyelerinde anlamlı yükselme görüldüğünü ancak 10 ya da 20 mg/gün 8 haftalık asitretin tedavisi süresince bunun görülmediği bildirilmiştir (14). Çalışmamız boyunca hastaların karaciğer fonksiyon testleri, serum trigliserit değerleri ve hematopoetik fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi.

Nadiren retinoidler santral sinir sistemine de yan etkileri gelişebilir. İntrakranyal basınç artması bulguları olan bulantı, kusma, baş ağrısı gibi bulgular görülebilir (15). Çalışmamızda hiçbir hastada santral sinir sistemi yan etkisi belirtileri görülmedi.

Sonuçlar ve Öneriler

Sentetik bir A vitamini olan etretinatın asıl metaboliti olan asitretin ile orta ve şiddetli psöriazisli hastalarda sistemik kullanım ile başarı sağlanabilir. Asitretin özellikle eritrodermik tip, püstüler tip, palmo-planter tip ve topikal tedaviye dirençli yaygın plak tip psöriaziste tercih edilebilecek bir seçenektir. Oral asitretin tedavisi yatış gerektirmemesi, maliyet uygun olması, hastaların günlük aktivitelerini kısıtlamaması, hematolojik ve klinik yan etkilerin az olması sebebiyle psoriazis tedavisinde önermekteyiz. Ancak geniş katılımlı prospektif çalışmaların daha çok yol gösterebileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Cristophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Freedbere IM; et all eds. Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York, Mc Graw- Hill;1999;495-521.

2.Menter A. Barker JNWN. Psoriasis in practice. The Lancet 1991; 338: 231-234.

3. Kundakçı N. Psoriasisde kombine tedavi yöntemleri. XIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Ana Konular Kitabı. Ankara 1997; 1-11.

4. Neal H. Shear. Great progress has been made lately in clarifying the disease process involved in psoriasis. Odyssey 1998; 4: 30-36.

5. Gibson LE, Perry HO. Papulosquamous eruptions and exfoliative dermatitis. In: Moschella SM, Hurley HJ eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia, Pensylvania, W.B. Saunders Company, 1992; 605-652.

6. Aydemir EH. Psoriazis ve benzeri dermatozlar. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tip Kitabevleri; 1994; 315-328.

7. Gollnick HPM. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. Br J Dermatol 1996; 135(Suppl.49): 6-17. 15

8. Gerritsen MJP. Response of the clinically uninvolved skin of psoriatic patients to tape stripping during acitretin treatment. Acta Derm Venereol(stockh) 1996; 76: 6-9.

9. Saurat J-H. Systemic retinoids. Dermatogic Clinics 1998; 16: 331-340.

10. Olsen EA, Weed WW. A double-blind, plasebo-controled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1989; 21(4 Pt 1): 681-6.

11. Török L, Kadar L, Geiger JM. Asitretin treatment of severe psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; Suppl.146: 104-106.

12. Eken A, Can SP, Soyuer Ü. Dermatolojide klinik ve laboratuvar takip gerektiren sistemik ilaçlar. Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri 1993; 5-24.

13. Cleach L, Bocquet H. Reactions and interactions of some commonly used systemic drugs in dermatology. Dermatol Clin 1998; 16: 421-429.

14. Golnick H, Bauer R. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical multicenter study. J Am Acad Dermatol 1988; 19(3): 458-68.

15. Wolverton SE. Retinoids. Wolverton SE, Wilkin JK. et al eds In: Systemic Drugs for Skin Diseases. Philadelphia. WB. Saunders Company 1991; 187-211.

Presentation ID / Sunum No= 207

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1387-9563

Beyin Ölümünün Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Naciye Kış[1]
[1]*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul- Türkiye,*
naciyekis81@gmail.com

Özet

Amaç: Beyin ölümü, beyin sapı dahil olmak üzere beynin bütün fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümsüz bir şekilde kaybı olarak tanımlanmaktadır. Beyin ölümü temel olarak koma, beyin sapı reflekslerinin yokluğu ve apne testi kullanılarak belirlenir. Klinik testlerin yapılamadığı durumlarda yardımcı testlerden olan radyolojik görüntüleme çalışmaları faydalı olabilir. Bu çalışmada bilgisayarlı tomografi anjiyografinin (BTA) beyin ölümü tanısındaki etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve yöntem: Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında klinik olarak beyin ölümü tanısı alan 18 hastanın BTA bulguları retrospektif olarak yeniden değerlendirilmiştir. Tüm incelemeler 128 dedektör sıralı tarayıcı ile gerçekleştirildi. BTA bulguları 4 puanlı skala (her iki taraf orta serebral arterin distal dalları ile internal serebral ven) üzerinden değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil olan 18 hastanın ölüm nedenleri olarak 12 hastada intrakranyal hemoraji (5 travmatik olan ve 7 travmatik olmayan), % hastada iskemik serebrovasküler olay ve 1 hastada kardiyak arrest olarak bildirilmiştir. Toplam 18 hastada da her iki taraflı orta serebral arterin distal dalları ile internal serebral venler lümeninde opasifikasyon kaybına 1 puan verilmiştir. Buna göre 18 hastanın her biri toplam 4 puan almıştır. Sonuç: 4 puan skala üzerinden yapılan BTA bulguları beyin ölümü tanısını desteklemekte oldukça duyarlı bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Ölümü, Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, 4 Puanlı Skala

Giriş

Beyin ölümü terimi dünya çapında yaygın bir şekilde benimsenmeden önce, tıbbi ölüm dolaşım ve solunum durması olarak tanımlanıyordu. Ventilasyon ve kardiyopulmoner alanlardaki gelişmelerin ardından bu tanım farklılaşmış ve "Beyin Ölümü" terimi kullanılmaya başlanmıştır (1). Beyin ölümü, beyin sapı da dahil olmak üzere beynin tüm fonksiyonlarının tam ve geri döndürülemez şekilde kaybı olarak tanımlanır. Beyin ölümü tanısında kullanılan üç esas bulgu koma, beyin sapı reflekslerinin yokluğu ve apnedir (2). Ancak tanı süreci karmaşıktır ve apne testinin yönetimi, test öncesi bekleme süresi, sedatif ilaç etkileri, hekimlerin deneyimi ve yardımcı testlerin gerekliliği gibi birçok parametreye bağlıdır (3). Özellikle organ bağışı durumu mümkün olduğunda hızlı ve kesin tanı koymak büyük önem taşır.

Test sonuçları güvenilir olmadığında veya apne testi yapılamadığında destekleyici testlerle sürece devam edilir. Beyin ölümü tanısında görüntüleme tekniklerinin kullanılmasındaki amaç, beyinde herhangi bir elektriksel aktivite olup olmadığını belirlemektir. Dijital serebral anjiyografi, BT/MRI anjiyografi, perfüzyon sintigrafisi, transkraniyal Doppler sonografi, perfüzyon BT, MRG spektroskopisi, difüzyon ağırlıklı MRG ve fonksiyonel MRG dahil olmak üzere çok sayıda kan akımını değerlendiren test yöntemi geliştirilmiştir. Günümüzde beyin ölümü tanısında dijital substraksiyon anjiyografi tekniği (DSA) altın standart olarak kullanılsa da, DSA'nın invaziv bir yöntem olması ve yatak başında uygulanamaması nedeniyle yeni alternatif teknikler üzerine araştırmalar devam etmektedir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) invaziv olmaması, erişim kolaylığı, operatör bağımlılığının düşük olması ve daha hızlı olması nedeniyle diğer testlere uygun bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır (4). BTA değerlendirmesinde hangi damarların ve kaç sayıda damarın değerlendirileceği ile ilgili kriterler konusunda uluslararası bir fikir birliği olmamasına rağmen, Frampas ve ark. tanımladığı 4 puanlı skorlama sistemi beyin ölümü tanısında en etkili ve güvenilir yöntem olarak görünmektedir (4,5). Referans skorlama sistemi olarak kabul edilen bu skorlama sistemi, intravenöz kontrast madde uygulamasını takiben 60 saniye sonra elde olunan venöz faz görüntülerde her iki orta serebral arterlerin (MCA'lar) distal segmentleri ve internal serebral venlerin (ICV'ler) opasifikasyonunun olmadığını dikkate alır (4). Ancak Nunes ve ark. (6) arteriyel fazda (20 sn'de) MCA'ları ve venöz fazda (60 sn'de) ICV'leri değerlendirmek için revize edilmiş 4 puanlı skorlama sisteminin kullanılmasını destekledi; bunun daha iyi bir duyarlılığa sahip olduğu gösterildi. Ayrıca kraniektomili hastalarda, her iki taraflı ICV'lerin ve süperior petrozal venlerin opaklaşmamasını içeren revize edilmiş 4 puanlı venöz BTA skorlaması da önerildi (7).

Bu çalışmanın amacı bilgisayarlı tomografi anjiyografinin (BTA) beyin ölümü tanısındaki etkinliğini literatür ışığında tartışarak belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesine yatırılan ve klinik olarak beyin ölümü tanısı alan toplam 18 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, iki klinisyen tarafından bir fikir birliği içinde doğrulanan klinik beyin ölümü tanısı ve destekleyici test olarak BTA'nın varlığıydı. Klinik tanı uygunsuzluğu ve teknik olarak yetersiz radyolojik incelemenin olması, metabolik ve endokrin bozukluklar, hipotermi, intoksikasyon gibi geri dönüşlü patolojileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm incelemeler 128 dedektör sıralı tarayıcı eşliğinde kontrastsız ve sonrasında intravenöz kontrast madde uygulamasını takip ederek arteryel ve venöz fazlar elde olunarak gerçekleştirildi. Tarama parametreleri 100 kVp, 200 mAs, 0,6 mm kesit kalınlığı, 0,55 aralık, 220 mm görüş alanı ve 512 x 512 matrix idi. Tüm hastalar inceleme esnasında hemodinamik olarak stabildi ve sistolik basıncı 80 mm Hg'nin üzerindeydi. Klinik muayene ile BTA çekimi arasındaki ortalama süre 6 ile 24 saatti.

Çalışmada her iki taraflı orta serebral arterlerin distal (MCA- M4) dalları ve internal serebral venlerin opaklaşması değerlendirilerek her bir damara 1 puan verilmek kaydı ile skorlama yapılmıştır.

İstatistiksel analiz, SPSS 27. sürümü (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesine yatırılan ve klinik olarak beyin ölümü tanısı alan 11 (%61,1) erkek, 7 (%38,9) kadın olmak üzere toplam 18 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 44,7±8,36 idi. Beyin ölümü sebebi 12 hastada intrakranyal hemoraji (7'si travma ile ilişkili olmayan ve 5'i travmatik orjinli) diğerleri ise 5 hastada iskemik serebrovasküler olay ve 1 hastada kardiak arrest olarak belirlendi (tablo 1).

Tablo 1: Hastaların bildirilen beyin ölümü sebepleri

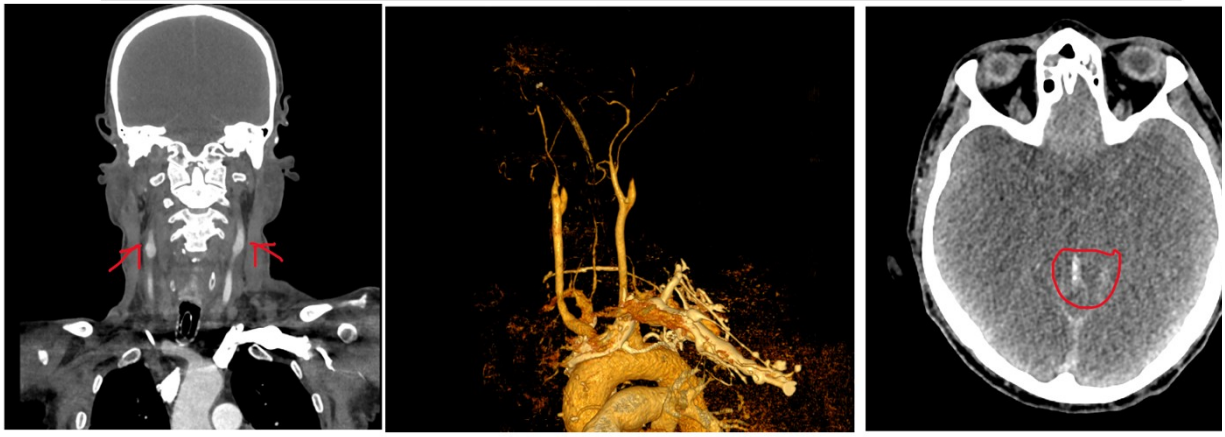
Koma etyolojisi	Sayı (%)
Travmatik olmayan hemoraji	7 (%38,8)
Travmatik hemoraji	5 (%27,7)
İskemik serebrovasküler olay	5 (%27,7)
Kardiak arrest	1 (%5,5)

Hastaların 6'sında açık kafa defekti (3 kalvaryum fraktürü, 2 dekompressif kraniektomi ve 1 şant defekti) vardı.

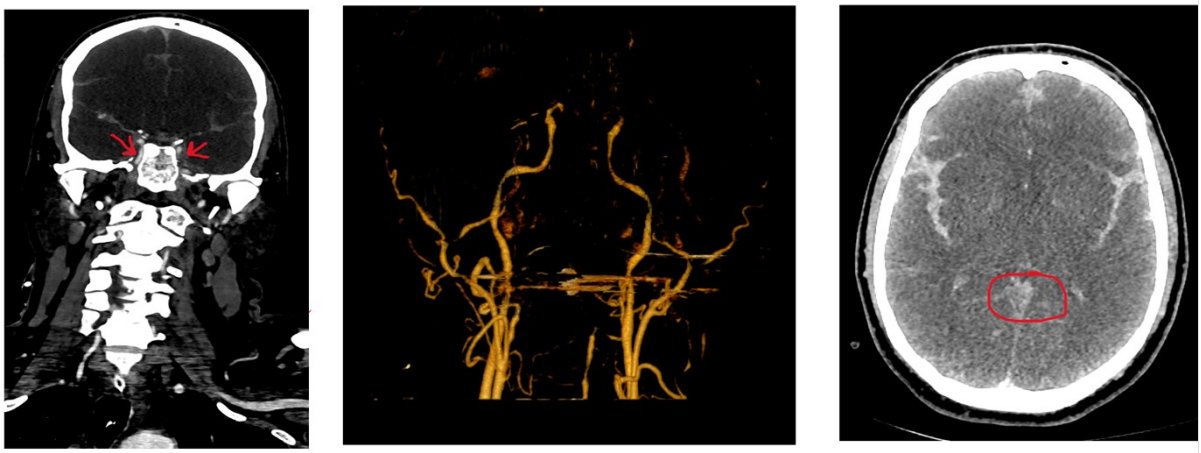
Toplam 18 hastanın tümünde her iki taraflı orta serebral arterin distal dalları (MCA-M4) ile internal serebral venlerin lümeninde opasifikasyon kaybı izlendi. Tanımlanan 4 vasküler yapı için 1'er puan verilmesi sonucunda her bir hasta toplam 4 puan almış oldu. Beyin ölümü tanısında BTA'nın duyarlılığı tanımlanan 4 vasküler yapının tümünde opasifikasyon kaybolması nedeniyle %100 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların BTA örnekleri figür 1 ve 2'de verilmiştir.

Figür 1: Bulbustan kısa bir segment sonra her iki internal karotid arterde akımın izlenmediği 49 yaşında erkek hasta; tüm intrakranyal arterlerde ve venlerde opasifikasyon izlenmedi.



Figür 2: Her iki internal karotid arterlerde kavernöz segment distaline dek akımın izlendiği, MCA ve ICV'lerde akımın izlenmediği 50 yaş erkek hasta; aksiyel kesitte yaygın subaraknoid kanaması da mevcut.



Tartışma

Beyin ölümü tanısı temel olarak klinik testler ile konulmasına rağmen gerekli durumlarda yardımcı testlere başvurulur. DSA destekleyici testler arasında altın standart olarak kabul edilse de dezavantajları nedeniyle literatürde bu teknikle ilgili tartışmalar devam etmektedir. DSA invaziv ve zaman alıcı bir tekniktir, deneyimli nöroradyologlar gerektirir ve serebral anjiyografi ünitelerinin

sayısı sınırlıdır. Bu nedenle kateter anjiyografinin MRA ve CTA gibi daha yeni tekniklerle değiştirilmesi önerilmiştir.

Bu çalışmada 4 puan skorlama üzerinden yapılan BTA bulguları beyin ölümü tanısını desteklemekte oldukça duyarlı bir yöntem olarak bulundu. BTA ilk kez Dupas ve ark. 1998 yılında beyin ölümü tanısında kullanılmış ve 14 hastalık bir seride duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (8). O zamandan beri birçok çalışmada doğrulayıcı test olarak BTA kullanılmıştır. Literatürde 4, 7 ve 10 puan skorlama sistemleri kullanılmış ve beyin ölümü tanısında BTA duyarlılık oranının tekniklere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir.

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Şahin ve Pekçevik tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada 25 hastanın BTA sonuçları yeniden değerlendirilmiş ve bu yöntemin beyin ölümünü belirlemedeki duyarlılık değerleri 10 puan, 7 puan ve 4 puan skorlama sistemine göre %52, %64 ve %88 olarak bulunmuştur (9). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Karakuş ve ark. 2014 yılında klinik beyin ölümü tanısı ile yoğun bakım ünitesinden sevk edilen 14 hastanın BTA sonuçlarını 4 puanlı skorlamaya göre yeniden değerlendirdi. (10) Tüm hastalarda BTA bulgularının klinik tanı ile uyumlu olduğu bildirildi.

Sawicki ve ark. Polonya'dan 2014 yılında BTA ile 82 hasta incelemiş ve duyarlılık %96 olarak bildirmiştir (11). Frampas ve ark. 2009 yılında yayınlanan çalışmasında, 6 merkezde bir yıl boyunca klinik beyin ölümü tanısı konan toplam 105 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada beyin ölümü tanısında BTA'nın duyarlılığı %86, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir (12). Brasil ve ark. 2015 yılında beyin ölümü tanısında BTA kullanımını değerlendiren ve 322 hastayı içeren 122 çalışmanın sonuçlarını gözden geçirmişler (13). BTA'nın ortalama duyarlılığı %87,5 olarak rapor edilmiştir. Yazarlar, klinik kriterlere göre daha önce beyin ölümü tanısı almış hastalarda BTA'nın yüksek duyarlılık gösterdiğini ve BTA kullanımını destekleyen güncel kanıtların dünya çapında kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırılabilir olduğunu bildirmiştir.

Literatürdeki BTA duyarlılık oranının değişkenliğine paralel olarak BTA'nın beyin ölümü tanısında doğrulayıcı bir test olarak kullanılmasına ilişkin görüşler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Taylor ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada, beyin ölümü tanısının doğrulanmasında BTA kullanımını değerlendiren büyük vaka serileri ve kohort çalışmaları değerlendirilmiştir (14). Bu çalışmada, 366 hastanın BTA sonuçlarının, beyin ölümü şüphesi olan hastaların yönetiminde BTA'nın zorunlu bir test olarak kullanılmasını desteklemediği yönünde bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda BTA yönteminin çeşitli avantaj ve dezavantajları bildirilmektedir. BTA'nın serebral dolaşım arrestinin teşhisinde sayısız avantajı vardır. Birçok merkezde bulunan daha az invaziv bir yöntemdir, daha az operatör bağımlılığı gerektirir ve hızlı sonuç verir. Öte yandan, BTA sonuçlarının değerlendirilmesi kolay değildir. Arteryel faz görüntülerden sonra alınan geç venöz faz görüntülerde, kontrast maddenin yavaş difüzyonuna bağlı yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Ancak distal arteryel dalların ve venöz yapıların değerlendirmesinde kontrast opasifikasyonu olmaması ile bu sorun ortadan kalkar. Bu sebepten çalışmamızda diğer skorlama sistemleri değil de 4 puan skorlama kullandı.

Mevcut çalışmada bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak; retrospektif, tek merkezli ve göreceli olarak az sayıda hasta olması sayılabilir. Ayrıca sonuçlar başka bir noninvaziv veya invaziv doğrulama testi ile karşılaştırılmadı.

Ülkemizde beyin ölümünün doğrulanmasında karşılaşılan sorunlar ve özellikle BTA'nın beyin ölümünün doğrulanmasındaki etkinliğine ilişkin yayınlanmış çalışmaların azlığı göz önüne alındığında, bu çalışma yüksek duyarlılık oranı ile literatüre katkı sağlayacaktır.

Referanslar

1. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. A definition of irreversible coma: JAMA. 205(6), 337–340 (1968)
2. Wijdicks EFM. Determining brain death in adults. Neurology 1995;45:1003–1011.
3. Manara AR. All human death is brain death: the legacy of the Harvard criteria. Resuscitation 2019;138:210–212.
4. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death di- agnosis. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:1566–1570.
5. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, Strecker G, Savage J, Gauvrit JY, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. J Neuroradiol 2006;33:90–95.
6. Nunes DM, Maia ACM Jr, Boni RC, da Rocha AJ. Impact of skull defects on the role of CTA for brain death confirmation. AJNR Am J Neuroradiol 2019;40:1177–1183
7. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, Taleb M, Raoult H, Gauvrit JY. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. Ann Intensive Care 2016;6:88
8. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19(4):641-7.
9. Hilal S, Yeliz P. CT angiography as a confirmatory test in diagnosis of brain death: Comparison between three scoring systems. Diagn Interv Radiol 2015;21:177-83.
10. Kayhan K, Seden D, Aysun Y C, et al. Confirming the brain death diagnosis using brain CT angiography: Experience in Tokat State Hospital. Int J Clin Exp Med 2014;7(7):1747-51.
11. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, et al. CTA in the diagnosis of brain death. Pol J Raiol 2014;78:417-21.
12. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30:1566-70.
13. Brasil S, Bor-Seng-Shu E, de-Lima-Oliveira M, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. J Neuroradiol 2016;43:133-40.
14. Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, et al. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 31(3):CD009694.

Presentation ID / Sunum No= 220

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7367-7336

Sağlıklı Hayat Merkezine Beslenme Danışmanlığı Almak İçin Başvuran Yetişkin Bireylerde Depresyon Durumu ve Obezite İle İlişkisi

Exp. Dr. Pınar Ersoy[1]
[1]*Halk Sağlığı Uzmanı, Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü, Afyonkarahisar, Türkiye*

Özet

Giriş ve Amaç: Günümüzde obezite yaygın bir sağlık sorunu olarak görülmekte ve sosyal, psikolojik sorunlara yol açmaktadır. Obezite ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu nedenle fazla kilolu/obez hastaların depresyon riski açısından taranması ve depresyonu olan hastaların da obezite için değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda Sağlıklı Hayat Merkezine (SHM) beslenme danışmanlığı almak için başvuran bireylerin depresyon durumlarını ve obezite ile ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Kesitsel tip araştırmamız, 01.07.2021-30.09.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar SHM'ne beslenme danışmanlığı almak için başvuran bireylere (n=116) anket uygulanarak yapıldı. Kişilerin sosyodemografik özellikleri ile depresyonla ilişkili olabilecek bazı faktörler sorgulandı. Araştırmanın bağımlı değişkeni depresyon olma durumudur. Bunu belirlemek için 21 sorudan oluşan Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılmıştır. Değerlendirmede her madde 0 ile 3 arasında puan almakta ve her maddeden alınan puanların toplanması ile depresyon puanı elde edilmektedir. Ölçeğin kesim noktası 17 olup 17 puan ve üzeri depresyon var olarak kabul edildi. Veriler SPSS 22 paket programı ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine bakıldı. Çalışmamız tanımlayıcı istatistik analizleri (ortalama, standart sapma), ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Araştırma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (2021/185) izin alındı. Bulgular: Araştırma grubunun yaş ortalaması [±SD (standart deviasyon)] 34.2±9.7 idi. Kişilerin %87,9'u kadın, %74,1'i evli, %71,6'sı bir işte çalışmakta ve %23,3'ünün kronik bir hastalığı bulunmaktaydı. BKİ ortalamaları (±SD) 31.3±6.0 olup %87,9'u preobez/obezdi. Bireylerin %70,7'si yeterli düzeyde fiziksel aktivite yapmamaktaydı. Katılımcıların BDÖ puan ortalaması (±SD) 9,2±8,4 idi. BDÖ puanlamasına göre kişilerin %17,2'sinde depresyon vardı. BDÖ puanı; kadınlarda, çalışmayanlarda, yeterli fiziksel aktivite yapmayanlarda, kronik hastalığı olanlarda, bekar/dullarda yüksek olmasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bağımsız değişkenler depresyon olma durumu üzerinde etkili değildi (p>0,05). Sonuç ve Öneriler: Araştırmamız sonucunda kişilerin %17,2'inde depresyon saptandı.

Beslenme danışmanlığı almak için başvuran bireyler psikososyal açıdan da değerlendirilmeli, gerekli olduğu durumlarda psikiyatrik değerlendirme için ikinci basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sağlıklı Hayat Merkezi, Depresyon, Obezite

Depression Status And Its Relationship With Obesity In Adult Individuals Who Apply To A Healthy Life Center For Nutritional Counseling

Abstract

Background: Today, obesity is a common health problem that causes social and psychological issues. It is known that there is a bidirectional relationship between obesity and depression. Therefore, it is important to screen overweight/obese patients for depression risk and to evaluate patients with depression for obesity. Aim: Our study aimed to determine the depression status of individuals who applied to the Healthy Life Center (HLC) for nutritional counseling and its relationship with obesity. Methods: Our cross-sectional type study was conducted by applying a questionnaire to individuals (n=116) who used Afyonkarahisar HLC for nutritional counseling between 01.07.2021 and 30.09.2021. The sociodemographic characteristics of the individuals and some factors related to depression were questioned. The dependent variable of the study is depression. The Beck Depression Scale (BDS), consisting of 21 questions, was used to determine this. In the evaluation, each item gets a score between 0 and 3, and the depression score is obtained by adding the scores from each item. The cut-off point of the scale was 17, and a score of 17 and above was accepted as having depression. The data were evaluated with the SPSS 22 package program. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for the normal distribution. Our study used descriptive statistical analyses (mean, standard deviation), chi-square, independent samples t test, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test and pearson correlation test. Permission for the study was obtained from the Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee (2021/185). Results: The study group's mean age [±SD (standard deviation)] was 34.2±9.7. Of the individuals, 87.9% were women, 74.1% were married, 71.6% were employed, and 23.3% had a chronic disease. The mean BMI (±SD) was 31.3±6.0, and 87.9% were preobese/obese. 70.7% of the individuals were not doing enough physical activity. The mean BDS score (±SD) of the participants was 9.2±8.4. According to the BDS scoring, 17.2% of the individuals had depression. BDS score; although it was high in women, unemployed, in smokers, not doing enough physical activity, having chronic diseases, single/widows, preobese/obese no significant relationship was found. Independent variables were not effective on depression ($p>0.05$). Conclusions: As a result of our research, depression was found in 17.2% of the individuals. Individuals who apply for nutritional counseling should also be evaluated psychosocially and, if necessary, be referred to secondary health institutions for psychiatric evaluation.

Keywords: Healthy Life Center, Depression, Obesity

GİRİŞ

Obezite ve depresyon, yalnızca prevalansları nedeniyle değil, aynı zamanda yüksek morbidite mortalite oranları nedeniyle de önemli sağlık sorunları olarak kabul edilir. Dünya genelinde 2015 yılındaki son verilerine göre, her yıl 650 milyondan fazla kişinin obeziteden etkilendiği ve en az 2,8 milyon kişinin obeziteden öldüğü tahmin edilmektedir [1]. Artmış beden kitle indeksi (BKİ) kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, kanserler gibi bulaşıcı olmayan

hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu bulaşıcı olmayan hastalıklar için risk, BKİ'deki artışla birlikte artar [2].

Depresyon söz konusu olduğunda, rakamlar daha az endişe verici değildir, depresyonun dünyada 280 milyon insanı etkilediği ve bu da onu dünya çapında engellilik ve morbiditenin ana nedenlerinden biri haline getirdiği tahmin edilmektedir. Buna ek olarak, depresyon da özellikle intihara bağlı erken ölümlerin önemli bir nedenidir [3].

Obezite ve depresyon arasındaki olası ilişki, bilimsel literatürde zaman içinde tekrar tekrar incelenmiştir. Bunun temel nedeni, her ikisinin de yüksek prevalans ve artmış kardiyovasküler hastalık riski taşımasıdır. Birçok kesitsel çalışma bu ilişkiyi belgelemiş olsa da, önemi hala belirsizliğini korumaktadır [4].

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında obezite ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır [5]. Obezitesi olan kişilerin zamanla depresyon geliştirme riskinin %55, depresyondaki kişilerin ise obezite riskinin %58 arttığı belirlendi [6]. Ancak sağlığının gelişimi için çaba gösteren insanlarda depresyon eğiliminin daha az olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda; Sağlıklı Hayat Merkezine (SHM) beslenme ve sağlığın gelişimi için danışmanlık almaya başvuran kişilerin depresyon riski açısından taranması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Kesitsel tip araştırmamız, Afyonkarahisar Sağlıklı Hayat Merkezine 01.07.2021 ile 30.09.2021 tarihleri arasında başvuran ardışık toplam 124 yetişkin bireyi değerlendirdik. Katılımcıların demografik özellikleri, boy, kilo, kronik hastalıkları ve psikiyatrik tanılarını sorgulayıp kaydettik. İlk değerlendirmeye alınan 124 danışandan; 5'i psikiyatrik tedavi aldığından, 3'ü çalışmaya dahil olmak istemediğinden çalışmamızdan dışladık. Kalan 116 hastaya, sözel katılım onamı alınarak yapılandırılmış anket uyguladık.

Veri Toplama Araçları

Çalışmamızda, öz-bildirim anket temelli olarak, kişilerin sosyodemografik özellikleri ile depresyonla ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulan düzenli fiziksel aktivite yapmak, çalışma durumu gibi bazı faktörler sorgulandı. Araştırmanın bağımlı değişkeni depresyon olma durumudur. Bunu belirlemek için 21 sorudan oluşan Beck Depresyon Ölçeği kullanılmıştır. Değerlendirmede her madde 0 ile 3 arasında puan almakta ve her maddeden alınan puanların toplanması ile depresyon puanı elde edilmektedir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Ölçekte kesim noktası olarak 17 alındı ve 17 ve üzeri depresyon var olarak değerlendirildi [7,8]. Bağımsız değişkenlerimiz cinsiyet, yaş, eğitim durumu, medeni durum, çocuk sahibi olma durumu, çalışma durumu, sigara kullanma durumu, kronik hastalık varlığı, beden kitle indeksi (BKİ), yeterli düzeyde fiziksel aktivite yapma idi.

İstatiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS versiyon 22 paket programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine bakıldı. Çalışmamız tanımlayıcı istatistik analizleri (ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımı), ki-kare testi, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma İzni ve Etik Kurul Onayı

Araştırma için Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğünden ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (2021/185) izinler alındı.

BULGULAR

Araştırma grubunun yaş ortalaması [±SD (standart deviasyon)] 34.2±9.7 idi. Kişilerin %87,9'u kadın, %74,1'i evli, %39,7'si ilkokul/ortaokul mezunu, %64,7'si çocuk sahibi ve %71,6'sı bir işte çalışmaktaydı. Grubun %23,3'ünün kronik bir hastalığı bulunmaktaydı. BKİ ortalamaları (±SD) 31.3±6.0 idi. Grubun %59,5'i obez, %28,4'ü ise preobezdi. Bireylerin %70,7'si yeterli düzeyde fiziksel aktivite yapmamaktaydı. Katılımcıların Beck Depresyon Ölçek puan ortalaması (±SD) 9,2±8,4, ortancası 7 (min:0 max:37) idi. Beck Depresyon Ölçeği puanlamasına göre kişilerin %17,2'sinde depresyon vardı. Beck Depresyon Ölçek puanı; kadınlarda (6,9±6,8'e karşı 9,5±8,5, p=0,286), herhangi bir işte çalışmayanlarda (7,7±8,9'a karşı 9,8±8,1, p=0,226), yeterli fiziksel aktivite yapmayanlarda (8,8±9,2'ye karşı 9,3±8,0, p=0,742), kronik hastalığı olanlarda (8,9±8,0'a karşı 10,1±9,5, p=0,635), bekar/dullarda (8,7±8,1'e karşı 10,6±9,2, p=0,277), sigara kullananlarda (8,5±7,7'e karşı 12,2±10,4, p=0,111), preobez/obezlerde (8,9±8,1'e karşı 10,6±10,3, p=0,659) yüksek olmasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yaş bağımsız değişkeninin BDÖ puanına etkisi yoktu (r=-0,105, p=0,264). Bağımsız değişkenler depresyon olma durumu üzerinde etkili değildi (p>0,05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız SHM'ne beslenme danışmanlığı almak için başvuran kişilerde depresyon durumunu saptamak ve obezite ile ilişkisini belirlemek için yapıldı. Araştırmamız sonucunda SHM'ne başvuranların %17,2'inde depresyon saptadık. Katılımcıların Beck Depresyon Ölçek puan ortalaması (±SD) 9,2±8,4, ortancası 7 (min:0 max:37) idi. Bu durum ülkemizde yürütülen önceki çalışmalardan düşüktü [9,10]. Bunun nedeni çalışmanın sağlıklı hayat merkezine kendi sağlıklarının gelişimi için danışmanlık almaya gelen bireylerde yapılmış olması olabilir. Fazla kilolu ve obezlerde yapılan çalışmalarda ise BDÖ puan ortalaması (sırasıyla 16,39±9,24, 16,26±9,11) çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksekti [11,12]. Çalışmamız sadece obez bireylerde yapılmadığı için BDÖ puan ortalamamız daha düşük bulunmuştur.

Araştırmamızda Beck Depresyon Ölçek puan ortalaması; kadınlarda ve kronik hastalığı olanlarda daha yüksekti. Medeni ve ark'ın 15 yaş ve üzeri kişilerde yaptıkları çalışmada da BDÖ puan ortalaması çalışmamıza benzer şekilde kadınlarda ve kronik hastalığı olanlarda daha yüksekti [9]. Obezite kronik hastalıkların en büyük risk faktörlerinden biridir. Obezite görülme sıklığı kadınlarda daha yüksek olduğu için sonuç beklendik ve literatür ile uyumluydu. Ayrıca kadınlar biyolojik yapıları, ruhsal özellikleri, toplumsal ve kültürel konumları gereği depresyona daha yatkınlardır.

Normal vücut ağırlığındaki bireyler ile obezlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda BDÖ puan ortalaması obez grupta daha yüksek bulunmuştur [13,14]. Çalışmamızda da BDÖ puan ortalaması preobez/obez grupta daha fazlaydı fakat anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu sonuç çalışma grubumuzun çoğunluğunun preobez/obezlerden oluşmasından kaynaklanıyor olabilir. Medeni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada depresyon en sık eşi ölmüş/boşanmışlarda, sonra bekarlarda en az da evlilerde görülmekteydi. Çalışma durumuna baktığımızda ise en az emekliler, en fazla ise bir işte çalışmayanlar depresyona yakalanmaktaydı [9]. İşsizlik, boşanma, yalnız yaşama depresyon için risk faktörlerindendir. Sonuçlar çalışmamıza benzerdir.

Araştırmamızda düzenli fiziksel aktivite yapmayanlarda BDÖ puanı daha yüksekti. Lök ve arkadaşlarının aile sağlığı merkezinde 286 kişide yaptıkları çalışmada fiziksel aktivite düzeyleri ile depresyon düzeyi arasında negatif yönde yüksek düzey bir ilişki saptamışlardır [15]. Bizim çalışmamızda da düzenli fiziksel aktivite yapanların BDÖ puanı daha düşüktü. Düzenli fiziksel aktivite yapmak kişiyi depresyondan korumaktadır.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi grupların non homojen dağılmasıydı. İkinci olarak çalışma tasarımı gözlemsel olduğundan bias olasılığı her zaman düşünülmelidir. Üçüncü olarak depresyon tanısı, psikiyatrik detaylı bir muayene ile değil ölçek vasıtasıyla yapılmıştır. Bu durum da bias olasılığını arttırabilir. Son olarak çalışmamız pandemi döneminde yapıldığından katılımcı sayısı düşük kalmıştır. Ancak çalışmamız gerçek yaşam örneği olması dolasıyla literatüre katkı sağlayacak veriler sağlamaktadır.

Sonuç olarak beslenme danışmanlığı için başvuran kişilerin %17,2'inde depresyon saptadık. Depresyon eğilimi açısından; cinsiyet, yaş, çalışma durumu, medeni durum, çocuk sahibi olma, kronik hastalık varlığı, yeterli düzeyde fiziksel aktivite yapma, sigara kullanımı ve BKI'nin anlamlı etkisi yoktu.Sağlıklı hayat merkezlerine başvuran kişilerin psikososyal açıdan da değerlendirilmesi, gerekli durumlarda ikinci basamak sağlık kuruluşuna sevk edilmesi kişilerin aldığı sağlık hizmetinin kalitesini artıracaktır.

Çıkar çatışması

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek

Çalışma için ayni katkı veya parasal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Obesity and overweight 9 June 2021. Available at: Accessed October 05, 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

2. Afshin, A., Forouzanfar, M.H., Reitsma, M.B. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. The New England Journal of Medicine, 377(1), 13-27.

3. WHO. Depression 13 September 2021. Available at: Accessed October 05, 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression.

4. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(3):221-227.

5. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):220-229.

6. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and depression: Its prevalence and influence as a prognostic factor: A systematic review. Psychiatry Investig. 2020;17(8):715.

7. Hisli N. Beck depresyon envanterinin universite ogrencileri icin gecerliligi, guvenilirligi.(A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). J Psychol. 1989;7:3-13.

8. Bostanci M, Özdel O, Oguzhanoglu NK, et al. Depressive symptomatology among university students in Denizli, Turkey: prevalence and sociodemographic correlates. Published online 2005.

9. Medeni İ, İlhan MN, Medeni V. Bir İlçede Yaşayan 15 Yaş ve Üzeri Kişilerde Depresyon Sıklığı ve İlişkili Risk Etmenleri. Kriz Dergisi. 2020;28(3):125-134.

10. Özgür G, Gümüş AB, Palaz C. Obez bireylerin depresif belirti düzeylerinin ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2008;11(3):77-85.

11. Hayden MJ, Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in obese individuals seeking surgery. Obes Surg. 2010;20(4):432-439.

12. Özkan İ, Devrim A, Bilgiç P. Hafif şişman ve obez kadınlarda yeme bağımlılığı ile beslenme durumu ve depresyon ilişkisinin değerlendirilmesi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2017;45(3):242-249.

13. Askari J, Hassanbeigi A, Khosravi HM, et al. The relationship between obesity and depression. Procedia-social and behavioral sciences. 2013;84:796-800.

14. Bertakis KD, Azari R. The impact of obesity on primary care visits. Obes Res. 2005;13(9):1615-1623.

15. Lök N, Bademli K. Yetişkin Bireylerde Fiziksel Aktivite Ve Depresyon Arasındaki İlişkisinin Belirlenmesi. Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2017;14(40):101-110.

TABLOLAR - Tablo **1.** Araştırmaya katılanların sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Özellikler	**n**	**%**
Yaş (SD)	34.2±9.7	
Cinsiyet (E/K)	14/102	12.1/87.9
BKİ (SD)	31.3±6.0	
Eğitim Durumu		
İlkokul/ortaokul	46	39.7
Lise	27	23.3
Yüksekokul/üniversite	43	37.1
Çalışma durumu		
Çalışıyor	83	71.6
Çalışmıyor	33	28.4
Medeni Durum		
Evli	86	74.1
Bekar/dul	30	25.9
Çocuk sahibi olma durumu		
Var	75	64.7
Yok	41	35.3
BKI		
Düşük kilolu/normal	14	12.1
Preobez	33	28.4
Obez	69	59.5
Kronik hastalık		
Var	27	23.3
Yok	89	76.7
Yeterli düzeyde fiziksel aktivite		
Evet	34	29.3
Hayır	82	70.7
Sigara kullanma durumu		
Evet	21	18.1
Hayır	95	81.9
Toplam	**116**	**100.0**

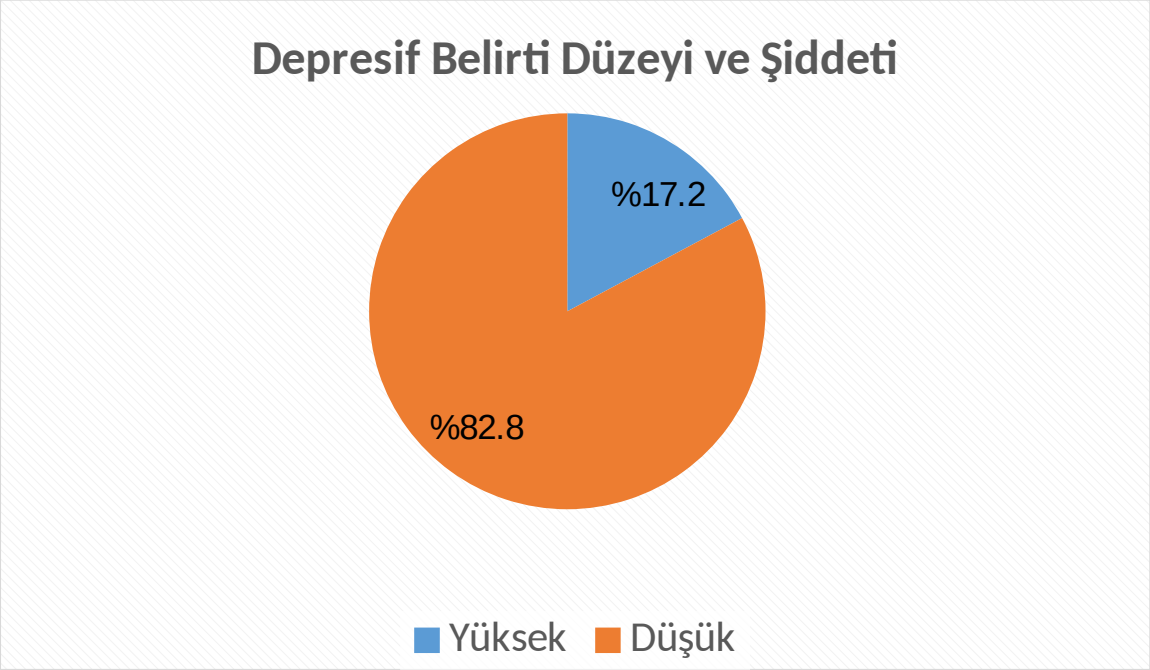
Kısaltmalar: E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, SD: Standart deviasyon

Tablo ***2.*** Araştırmaya katılanların bazı tanımlayıcı özelliklere göre BDÖ puanları

Özellikler	**BDÖ puanı**	**p**
Cinsiyet*		
Erkek	6,9±6,8	0,286
Kadın	9,5±8,5	
Eğitim Durumu**		
İlkokul/ortaokul	9,2±8,6	0,718
Lise	8,7±8,2	
Yüksekokul/üniversite	9,4±8,5	
Çalışma durumuβ		
Çalışıyor	7,7±8,9	0,226
Çalışmıyor	9,8±8,1	
Medeni Durumβ		
Evli	8,7±8,1	0,277
Bekar/dul	10,6±9,2	
BKI*		
Düşük kilolu/normal	8,9±8,1	0,659
Preobez/obez	10,6±10,3	
Kronik hastalık*		
Var	10,1±9,5	0,635
Yok	8,9±8,0	
Yeterli düzeyde fiziksel aktiviteβ		
Evet	8,8±9,2	0,742
Hayır	9,3±8,0	
Sigara kullanma durumu*		
Evet	12,2±10,4	0,111
Hayır	8,5±7,7	
Toplam	**116**	**100.0**

*Mann Whitney U testi ** Kruskal Wallis testi βBağımsız gruplarda t testi

Şekil 1. Çalışma grubunun depresif belirti düzeyi ve şiddetini gösteren grafik



Presentation ID / Sunum No= 244

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0561-3343

Farklı Klinik Fenotipler ile Başvuran İki *ZAP70* Olgusu

Dr. Sevgi Bilgiç Eltan[1]
[1]*Marmara Üniversitesi Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Giriş:Zeta Zinciri İlişkili Protein Kinaz 70 kDa (ZAP-70) eksikliği, ZAP-70 genindeki resesif homozigot/bileşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonlarının neden olduğu nadir bir kombine immün yetmezliktir(KİY).ZAP-70 eksikliği olan hastalar, özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve kutanöz tutulumlar olmak üzere çeşitli klinik belirtilerle başvururlar.Bu sunuda farklı klinik bulgular ile başvuran ve ZAP 70 eksikliği tanısı alan 2 olgu bildiriyoruz. Olgu 1:17 aylık kız hasta, 6 aylıkken başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvurdu.Yedinci ayda ishal ve 8 aylıkken solunum sıkıntısı nedeniyle 28 gün çocuk yoğun bakım ünitesinde yattığı öğrenildi.Yatışı sırasında trakeostomi açılmıştı.Çocuk göğüs hastalıkları bölümünden immün yetmezlik araştırması için konsülte edilen hastanın aile öyküsünde, anne babanın birinci derecede kuzen evliliği olduğu ve annenin iki kardeşinin 4 ve 8 aylıkken bilinmeyen nedenlerle öldüğü öğrenildi.Fizik muayenede; solunum seslerinde kabalaşma ve yaygın sekretuar raller mevcuttu.Laboratuar bulgularında;IgG, IgA ve IgM düşük, izohemaglütinin antikor titresi düşük, lenfosit alt grupları analizinde naif CD4, CD8 ve RTE (recent timic emigrant) düşük, CMV pcr pozitif saptandı.Toraks BT incelemesinde; atelektazi ve yaygın konsolide alanlar tespit edildi.Bronkoskopik incelemede normal bronkoalveolar lavaj ve ARB negatif saptandı. Genetik analizde ZAP-70 geninde c.1569G>C, p.Trp523Cys homozigot mutasyonu bulundu. Olgu 2:7 aylık kız hasta, 2.5 ay önce başlayan büllöz deri lezyonları ile başvurdu, ebeveynleri arasında birinci derece akrabalık olduğu ve erkek kardeşinin bir yaşında immün yetmezlik şüphesiyle öldüğü öğrenildi.Hemogramda, normal lenfosit sayısı ancak lenfosit alt gruplarında CD8+T hücre mutlak sayılarında azalma tespit edildi.Hastada ayrıca büllöz cilt lezyonları vardı.Deri biyopsisi lineer IgA eksikliği ile uyumlu saptandı.Genetik analizde ZAP-70 geninde homozigot(c.1193T> G (p.1398Ser) mutasyonu saptandı.IVIG, antibiotik profilaksisi ve büllöz deri lezyonları açısından metilprednizolon tedavisi başlanan hastanın izlemde deri lezyonları geriledi, ağır enfeksiyon ile hastaneye yatışı olmadı. Sonuç:ZAP-70 eksikliği, geniş bir klinik prezentasyon yelpazesi ile karakterizedir, silik klinik bulguları olan hastalarda bile CD8+T hücre sayılarındaki ilerleyici azalma, ZAP-70 eksikliği olasılığı akla gelmeli ve erken tanı ve daha iyi bir sağkalım sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, İmmün Yetmezlik, *ZAP-70*

Giriş: Zeta Zinciri İlişkili Protein Kinaz 70 kDa (ZAP-70) eksikliği, ZAP-70 genindeki resesif homozigot/bileşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonlarının neden olduğu nadir bir kombine immün yetmezliktir (KİY). ZAP-70 eksikliği olan hastalar, özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve kutanöz tutulumlar olmak üzere çeşitli klinik belirtilerle başvururlar.(1) Protein-tirozin kinazlar (PTK'ler), T hücresi aktivasyonunda ayrılmaz bir role sahip oldukları bilinmektedir. T-hücresi antijen reseptörünün (TCR) aktivasyonu, Syk ailesinin (reseptör olmayan protein tirozin kinaz ailesi) bir üyesi olan Zeta(ζ)-Zinciri İlişkili Protein Kinaz 70 kDa (ZAP-70) dahil olmak üzere bir dizi hücresel proteinin tirozin fosforilasyonuna yol açar.(2) ZAP70 geni, kinaz alanından, Src homoloji 2 (SH2)-kinaz bağlayıcıdan, SH2 arası bağlayıcıdan ve iki SH2 domainden oluşur. Aktive edilmiş ZAP70, başlıca γδT hücreleri, bellek CD8+ T hücreleri, NK hücreleri, MAIT T hücreleri, naif CD8+, naif CD4+ , düzenleyici T hücreleri, bellek CD4+ T hücreleri olmak üzere spesifik lenfositlerin hareketliliğini, yapışmasını ve sitokin ekspresyonunu düzenler. Bu protein dolaylı olarak B hücrelerinin gelişimine ve aktivasyonuna da katkıda bulunur. ZAP70 genindeki bialelik mutasyonlar, kararsız veya anormal protein ekspresyonu ile sonuçlanır. ZAP-70 eksikliği, resesif şiddetli KİY (AKİY) formlarına göre biraz daha hafif, tekrarlayan enfeksiyonlarla ortaya çıkan kombine bir immün yetmezliğe (KİY) neden olur. (3) AKİY'li hastalar genellikle yaşamın ilk 2-7 ayında gelişme geriliği, kalıcı ishal, solunum semptomları ve/veya pamukçuk geliştirir. Pneumocystis pnömonisi, önemli bakteriyel enfeksiyonlar ve yaygın Bacillus Calmette-Guerin (BCG) enfeksiyonu yaygın görülen hastalıklardır. Nadiren, gelişme geriliği göstermeyen ve bu nedenle yaşamın ilk yılının sonlarına kadar immün yetmezliklerinin tanınmadığı AKİY hastaları vardır.

ZAP70'deki mutasyonlar başlangıçta Mennonit kökenli hastalarda ve daha sonra Hispanikler, Japonlar, Kürtler, Türkler, Portekizler, Kafkaslar, Meksikalılar, Madagaskarlılar ve İranlı hastalar dahil olmak üzere diğer etnik kökenlerde tanımlanmıştır. (4-10)

Bu sunuda farklı klinik bulgular ile başvuran ve ZAP 70 eksikliği tanısı alan 2 olgu bildiriyoruz.

Olgu 1:17 aylık kız hasta, 6 aylıkken başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvurdu.Yedinci ayda ishal ve 8 aylıkken solunum sıkıntısı nedeniyle 28 gün çocuk yoğun bakım ünitesinde yattığı ve 20 gün entübe edildikten sonra trakeostomi açıldığı öğrenildi.Yatışı sırasında trakeostomi açılmıştı. Çocuk göğüs hastalıkları bölümünden immün yetmezlik araştırması için konsülte edilen hastanın aile öyküsünde, anne babanın birinci derecede kuzen evliliği olduğu ve annenin iki kardeşinin 4 ve 8 aylıkken bilinmeyen nedenlerle öldüğü öğrenildi. Fizik muayenede; trakeostomisi mevcut, solunum seslerinde kabalaşma ve yaygın sekretuar raller mevcuttu. Laboratuar bulgularında; IgG, IgA ve IgM düşük, izohemaglütinin antikor titresi düşük, lenfosit alt grupları analizinde naif CD4, CD8 ve RTE (recent timic emigrant) düşük, CMV pcr pozitif saptandı. (Tablo 1) Toraks BT incelemesinde, her iki akciğerin alt loblarında atelektazi, her iki akciğerin üst loblarında yaygın konsolide alanlar, hava bronkogramları tespit edildi. Bronkoskopi incelemesinde, normal bronkoalveolar lavaj ve ARB negatif saptandı. Bronkoskopik incelemede normal bronkoalveolar lavaj ve ARB negatif saptandı. Genetik analizde ZAP-70 geninde c.1569G>C, p.Trp523Cys homozigot mutasyon saptandı.

Laboratuvar Bulguları	
WBC	10800/mm3
ANS	2100/mm3
ALS	8000/mm3
Eos	90
Hb	12,4 gr/dl
Plt	383000/mm3
Anti Hbs	pozitif
IgE	3 IU/ml
IgG	593 (605-1430)
IgA	29 (30-307)
IgM	33 (66-228)
CD3	%76 (51-81)
CD4	%44 (27-55)
CD8	%8 (13-31)
CD19	%16 (11-34)
CD16/56	%7 (2-26)
RTE	%32 (42-82)
CMV PCR	7923/kopya

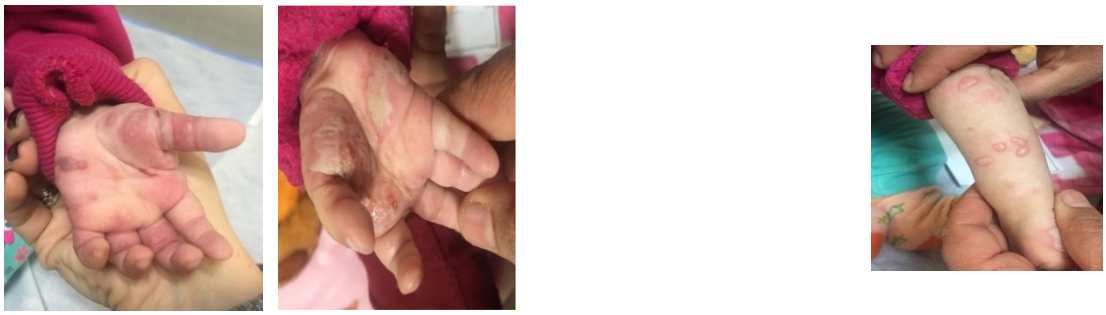
Tablo 1: Olgu 1-Laboratuvar Bulguları

Resim 1: Olgu 1

Olgu 2: 7 aylık kız hasta 2.5 ay önce başlayan büllöz deri lezyonları ile başvurdu, normal büyüme ve gelişmesi olan hastanın ebeveynleri arasında birinci derece akrabalık olduğu ve erkek kardeşinin bir yaşında immün yetmezlik şüphesiyle öldüğü öğrenildi. Tam kan sayımında normal lenfosit sayısı ancak periferik kan lenfosit altgruplarında CD8 + T hücre mutlak sayılarında azalma tespit edildi. Hastada ayrıca büllöz cilt lezyonu gibi otoimmünitenin klinik bulguları vardı, (Resim 1) bu da T hücre tolerogenik fonksiyonlarının bozulmasına işaret ediyordu. Deri biyopsisi lineer IgA eksikliği ile uyumlu saptandı. İmmunolojik analizde, periferde CD8+ T hücrelerinin selektif yokluğu ve fitohemaglutinin yanıtı vermeyen CD4+ T hücrelerinin varlığı saptandı.Viral tetkiklerinde CMV pcr pozitif saptandı. CMV ye bağlı organ tutulumu olmayan antiviral tedavi başlanmadı. Seri takiplerde CMV pcr gerilediği gözlendi. Yapılan genetik analizde ZAP 70 geninde homozigot (c.1193T> G (p.1398Ser) mutasyon tespit edildi. İntravenöz immunoglobulin (IVIG) replasman tedavisi, antibiotik profilaksisi ve büllöz deri lezyonları açısından metilprednizolon tedavisi başlanan hastanın izlemde deri lezyonları geriledi, ağır enfeksiyon ile hastaneye yatışı olmadı. Bir yaşında iken, 10/10 uyumlu babadan hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastanın takibine sorunsuz devam edilmektedir.

Laboratuvar Bulguları	
ANS	4230 mm3
ALS	7130 mm3
Eos	970
Hb	10.6
Anti Hbs	negatif
IgE	330
IgG	200 (499-638)
IgA	132 (21-37)
IgM	101 (67-94)
CD3	%43 (49-83)
CD4	%36 (28-59)
CD8	%3 (9-31)
CD19	%42 (5,4-39)
CD16/56	%7 (0,3-13,5)
CMV PCR	832/kopya

Tablo 2: Olgu 2-Laboratuvar Bulguları



Resim 2: Olgu 2-Yüz, el ve kollarda belirgin olan büllöz deri döküntüleri

Tartışma:

Zeta zinciri ile ilişkili protein kinaz 70 (ZAP-70) proteini eksikliği olan hastalar, genellikle yaşamın ilk yıllarında şiddetli tekrarlayan enfeksiyonlar ve dermatolojik bulgular ile kombine immün yetmezlik (KİY) fenotipinde başvururlar. Esas olarak viral enfeksiyonlardan kaynaklanan solunum yolu enfeksiyonları ve ishal en sık başvuru bulgularıdır. En çarpıcı immünolojik bulgular, proliferasyonun azalmasıyla birlikte, belirgin olarak azalmış CD3+CD8+ T hücre sayılarıdır. ZAP-70 eksikliğinin mevcut kesin tedavisi hematopoietik kök hücre naklidir (HSCT). (1)

Bugüne kadar literatürde ZAP70 geninde bialelik mutasyonlu 52 hasta tanımlanmıştır.(1,11) Literatürde ZAP70 eksikliğinde tanımlanan üç tip mutasyon vardır.(1) En yaygın olanı, genellikle kinaz alanını hedef alan tam bir işlev kaybı mutasyonudur. Diğer hastalarda tanımlanan mutasyon tipi hipomorfik mutasyondur. Bu hastalar, tam kaybı olan hastalara kıyasla daha az şiddetli semptomlara sahip fakat düşük seviyelerde CD8+ T hücrelerine sahipti. (1,12)

ZAP70 mutasyonlarına sahip bildirilen hastaların çoğunda klinik KİY tanısı bildirilse de, bazı hastalarda EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalık, otoimmünite (çoğunlukla otoimmün sitopeni ve cilt tutulumu), hemofagositik lenfohistiyositoz ve lenfoma olduğu bildirilmiştir. (1,5,13) Bildirilen hastaların kutanöz lezyonları eritematöz ürtiker rash, büllöz pemfigoid, egzama, perineal ülserler ve yaygın kserozdan oluşmaktadır. Özellikle, bu dermatolojik sorunlara solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlar gibi daha belirgin klinik bulgular eşlik etmiştir. (1)

İmmünoglobulin seviyeleri, çoğu vakada normal aralıkta olmak üzere bireysel olarak değişkenlik göstermektedir. ZAP-70 eksikliği olan hastalarda PHA yanıtında (%95), spesifik antikor üretiminde (%57; zayıf antipolisakkarid yanıtlı) ve TREC'lerde (%50) önceki çalışmalarla uyumlu olarak kayda değer düşüklükler saptanmıştır. (3,14) Bu nedenle, düşük TREC, CD8+ T hücre sayıları, veya akraba ebeveynleri ve pozitif aile KİY öyküsü olan yenidoğanlarda ZAP-70 eksikliği taraması yapmak mantıklı olacaktır.

Sonuç: ZAP-70 eksikliği, geniş bir klinik prezentasyon yelpazesi ile karakterizedir ve silik klinik bulguları olan hastalarda bile CD8+T hücre sayılarındaki ilerleyici azalma, ZAP-70 eksikliği olasılığını akla getirmelidir ve bu şekilde erken tanı ve daha iyi bir prognoz mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, immün yetmezlik, ZAP-70

Kaynaklar:

1. *Sharifinejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Shaghaghi M, Mohammadi H, Jadidi-Niaragh F, Shaghaghi S, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Azizi G. Clinical, Immunological, and Genetic Features in 49 Patients With ZAP-70 Deficiency: A Systematic Review. Front*

Immunol. 2020 May 5;11:831. doi: 10.3389/fimmu.2020.00831. PMID: 32431715; PMCID: PMC7214800.

2. *Kaur M, Singh M, Silakari O. Insight into the therapeutic aspects of 'ZetaChain associated protein kinase 70 kDa' inhibitors: a review. Cell Signal. (2014) 26:2481–92. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.06.017*
3. *Elder ME, Lin D, Clever J, Chan AC, Hope TJ, Weiss A, et al. Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase. Science. (1994) 264:1596–9. doi: 10.1126/science.8202712*
4. *Santos A, Dias A, Cordeiro A, Cordinha C, Lemos S, Rocha G, et al. Severe axillary lymphadenitis after BCG vaccination: alert for primary immunodeficiencies. J Microbiol Immunol Infect. (2010) 43:530– 7. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60082-5*
5. *Chan AY, Punwani D, Kadlecek TA, Cowan MJ, Olson JL, Mathes EF, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. J Exp Med. (2016) 213:155–65. doi: 10.1084/jem.20150888*
6. *Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. J Clin Immunol. (2016) 36:713–24. doi: 10.1007/s10875-016-0316-z*
7. *Llamas-Guillén BA, Pastor N, López-Herrera G, González-Serrano ME, Valenzuela-Vázquez L, Bravo-Adame ME, et al. Two novel mutations in ZAP70 gene that result in human immunodeficiency. Clin Immunol. (2017) 183:278–84. doi: 10.1016/j.clim.2017.09.005*
8. *Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, Morimoto A, Kawahara Y, Yeh TW, et al. Dysregulation of Epstein-Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation. Nat Commun. (2018) 218:825–34. doi: 10.1093/infdis/jiy231*
9. *Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, immunological, and molecular findings in 57 patients with severe combined immunodeficiency (SCID) from India. Front Immunol. (2019) 10:23. doi: 10.3389/fimmu.2019.00023*
10. *Roifman CM. ZAP-70 deficiency. In: Puck JM, editor. (2020)*
11. *Kaman K, Abrams M, Dobbs K, et al. Novel Compound Heterozygous Mutations in ZAP70 Leading to a SCID Phenotype with Normal Downstream In vitro Signaling. J Clin Immunol. 2021;41(2):470-472.*
12. *Picard C, Dogniaux S, Chemin K, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. Eur J Immunol. 2009;39(7):1966-1976.*
13. *Babayeva R, Mongellaz C, Karakus IS, et al. A boy with a novel homozygous ZAP70 mutation presenting with a dermatological phenotype and postnatal decrease in $CD8^+$ T cells. Pediatr Allergy Immunol. 2022 Mar;33(3):e13756. doi: 10.1111/pai.13756. PMID: 35338726.*
14. *Roifman CM, Dadi H, Somech R, Nahum A, Sharfe N. Characterization of zeta-associated protein, 70 kd (ZAP70)-deficient human lymphocytes.J Allergy Clin Immunol. (2010) 126:1226–33.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.*

Presentation ID / Sunum No= 254

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Management of Urological Interventions in Patients With Hemophilia

Veysel SUZAN[1], Zafer BASLAR[2]

[1]*Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa*

[2] *Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa*

Abstract

Introduction-Aim: Management of surgical interventions in patients with hemophilia is an important problem. Surgery performed before reaching the appropriate factor level to provide hemostasis is a cause of serious morbidity and mortality. The aim of our study is to examine the results of urological major surgical interventions (MSI) in hemophilic patients. Methods: The MSIs, performed by urological interventions, of hemophilia patients followed in our outpatient clinic were retrospectively analyzed. Basal factor level measurement before MSI, inhibitor screening and titer measurement when necessary, aPTT, complete blood count, blood group, liver function tests and hemostasis plan were recorded. The patients were also examined in terms of chronic diseases other than hemophilia, the type of surgical interventions they had, complications that developed during and after the operation, and treatment changes Results: Ten patients (6 isolated urology, 3 urology and general surgery association, 1 orthopedics and urology association) were included in the study. All of these patients had Hemophilia A. 8 of them were severe and 2 of them were mild hemophilia. One patient had a high titer inhibitor and no complications were seen. Complications were seen in 2 patients. A 31-year-old patient with mild hemophilia A had drain bleeding, decreased hemoglobin, and aPTZ prolongation on the first day after percutaneous nephrolithotomy (unilateral). Bleeding was controlled by 3 units of erythrocyte suspension (ES), 2 units of fresh frozen plasma (FFP) and additional factor replacement. The other patient who developed complications was a 61-year-old patient who underwent right percutaneous nephrolithotomy and left inguinal hernia operation. In this patient, bleeding from the drain and prolongation of aPTZ were observed on the 1st and 7th postoperative days, and the bleeding was controlled by performing 2 units of ES, 2 units of FFP and additional factor replacements. Conclusion: Today, MSI has become safer with easier access to safe factor concentrates and multidisciplinary work in hemophilia treatment centers.

Keywords: Hemophilia, Hemophilia A, Major Surgery, Inhibitor

1. Introduction- Aim

Hemophilia is an inherited disease that causes bleeding due to the deficiency of FVIII or FIX, two of the coagulation factors in the hemostasis system. The genes of both factors are located on the X chromosome, and the disease characteristic is X-linked recessive (1). FVIII deficiency is defined as hemophilia A and FIX deficiency is defined as hemophilia B. Hemophilia A is more common than hemophilia B and is usually more severe. Hemophilia A occurs in 1 in 5,000 live male births and approximately 2/3 of them have severe hemophilia, while Hemophilia B occurs in 1 in 30,000 live male births and approximately half are severe hemophilia (2). The bleeding clinic is related to the level of factor activity. Factor activity was classified as <1% "severe hemophilia", 1-5% "moderate hemophilia", and between >5% and <40% "mild hemophilia" (3).

The activated partial thromboplastin time (aPTT) is prolonged in hemophilia, but may be normal in mild factor deficiencies where factor activity is greater than 15%. If there is no inhibitor in hemophilia, aPTT improves in mixture test (4). If aPTT improves less than 50% in the mixed test in a patient with hemophilia A or B, the possibility of inhibitor development comes to mind first. The presence of an inhibitor should be suspected, especially if unresponsiveness is observed in a patient who has previously responded clinically to factor therapy. The definitive diagnosis and the titer of the inhibitor are determined by the modified Bethesda test. The inhibitory activity, which reduces the FVIII activity of 100% of the patient by half, is called 1 Bethesda Unit (BU/ml), and titers of ≥ 0.6 BU/ml are considered clinically significant (5).

FVIII concentrates are used in the treatment of patients with hemophilia A, and in the absence of inhibitor, 1 unit of FVIII administered intravenously per kilogram increases the plasma factor level by approximately 2 IU/dL. The half-life of FVIII is approximately 8-12 hours. In the treatment of hemophilia B, FIX concentrates are used, and in the absence of inhibitor, 1 unit of FIX administered intravenously per kilo increases the plasma factor level by approximately 1 IU/dL. The plasma half-life of FIX is 18-24 hours. The blood factor level should be measured 15 minutes after the administration of FVIII and FIX (6). FVIII and FIX infusion should be slow and should not exceed 3 milliliters per minute in adults (7).

Management of surgical interventions in patients with hemophilia is an important problem. Prior to the 1990s, surgical interventions in hemophilia were considered high-risk operations. The most important reasons for this were the inability to perform adequate factor replacement therapy and insufficient control of bleeding, post-operative infections and delays in wound healing, and complications such as the transmission of infectious agents due to the use of plasma-derived factors. In the following years, as a result of the fact that safe and high-purity factor concentrates in terms of viral infection can be reached and given in the required amount, surgical interventions have been easier to perform in hemophilia patients (8).

Surgery performed before reaching the appropriate factor levels to ensure hemostasis is an important cause of morbidity and mortality. However, the success of surgical procedures is not only about replacing the missing factor, but also laboratory monitoring, patient care and rehabilitation in the pre-intervention and post-intervention period. For this reason, surgical procedures of hemophilia patients should be performed in hospitals that have the quality of "Hemophilia Treatment Center" in order to provide the necessary multidisciplinary approach. These centers should have pediatric or adult hematology specialists, relevant surgery specialists, physiotherapists and trained nurses.

After reaching the necessary factor level for hemostasis, the operation should be started. It is recommended that the factor be given as an intravenous bolus at least 5 minutes before the operation. The factor delivery rate should not exceed 3 ml/min in adults. In MSIs, a sufficient factor level for hemostasis should be ensured until 10-14 days after the operations. In orthopedic interventions and in cases where physical therapy exercises are added, the duration may be extended up to 6 weeks. The target factor levels before, during and after the operation in patients with hemophilia A and B are shown in Table 1 (9).

Table 1. Target factor levels, duration and frequency in major surgical interventions for hemophilia A/B patients (9)

	Hemophilia A			Hemophilia B		
	Target level (%)	**Duration (Day)**	**Drug frequency (hour)**	**Target level (%)**	**Duration (Day)**	**Drug frequency (hour)**
Just before the operation	80-100			60-80		
Post-operative	60-80	1-3	8-12	40-60	1-3	12
	40-60	4-6	8-12	30-50	4-6	12
	30-50	7-14	12	20-40	7-14	24

Surgical procedures in patients with inhibitors are high risk for bleeding. In addition to the general approaches in patients with inhibitors, PT, aPTT, fibrinogen level and D-dimer levels should be checked at the beginning and every 24-72 hours. The type and amount of factors to be used in the operation in patients with inhibitors vary from center to center. Activated prothrombin complex concentrate (APCC) is given as an infusion of 50-100 IU/kg every 8-12 hours. Since APCC has thromboembolic side effects, it is recommended not to exceed 200 IU/kg per day. If bleeding control is achieved in the first 48 hours with APCC, the dose is gradually reduced. In patients using rVIIa for bleeding control in patients with inhibitors, 90-180 mcg/kg/dose factor bolus should be administered before the operation, and the same dose should be continued for 5 days at 2-hour intervals for major surgeries. In major surgeries, bypassing agents should be given for 10-14 days (10-12).

The aim of our study is to retrospectively evaluate the results of major surgical intervention (MSI) performed by urology in hemophilia patients followed in our department in terms of hemostasis success, complication rate and factor consumption.

2. Methods

The patient files were reviewed retrospectively, and baseline aPTT and factor level before MSI, inhibitor screening result, and inhibitor titer (if any) were recorded. The MSI type of the patients, the amount of factor concentrates given before, during and after the operation, the factor level and aPTT results after factor replacement, complications developed during or after the operation, and whether they received prophylaxis treatment before MSI were noted. The amount of factor concentrate needed by the patients was determined as units per kilogram.

Ethics committee approval for the study was obtained from the Cerrahpaşa Medical Faculty Ethics Committee (Decision A-31, dated 03.01.2017).

World Hemophilia Federation and Turkish Hematology Society (Table 1) guidelines were taken as reference in the MSI hemostasis plan. In our center, the hemostasis plan was applied for an average of 21 days in orthopedic surgeries and an average of 14 days in non-orthopedic surgeries.

In our center, a hemostasis plan was made by administering high doses of factor concentrates in the MSIs of patients with low-response inhibitors (<5 BU/ml). Bypassing agents (rFVIIa and APCC) were used in MSIs in patients with high-response inhibitors (≥5 BU/ml). In general, an average of 14 days of treatment was given in MSIs, except for orthopedics, and an average of 21 days in orthopedic

interventions. In our center, APCC was given as an infusion of 50-100 IU/kg every 8-12 hours, however, it was not exceeded 200 IU/kg per day due to the risk of thromboembolism. After the control of bleeding was achieved in the first 48 hours with APCC, the dose was gradually reduced. In patients using rVIIa, after a bolus of 90-180 mcg/kg/dose factor was administered before the operation, the same dose was started at 2-hour intervals for MSI and the dose was gradually reduced. If bleeding occurred and could not be controlled with a single agent, it was considered appropriate to use APCC and rVIIa together.

3. Results

3.1.Urological Interventions

Six MSIs were administered to 6 patients. All of them were diagnosed with hemophilia A and 4 had severe and 2 had mild hemophilia. There was no inhibitor in the patients.

One patient had bilateral percutaneous nephrolithotomy, 3 patients had unilateral percutaneous nephrolithotomy, 1 patient had transurethral wide tumor resection (bladder) and 1 patient had left pyeloplasty (due to ureteropelvic junction stenosis) (Table 2).

Table 2. Urological interventions

Type of operation	Number of operations	Complication	Hemophilia A	
			Severe	Mild
Percutaneous nephrolithotomy, (bilateral)	1	-	1	-
Percutaneous nephrolithotomy,(unilateral)	3	1	2	1
Transurethral wide tumor resection (bladder)	1	-	1	-
Laparoscopic pyeloplasty (left)	1	-	-	1

A 31-year-old patient with mild hemophilia A had drain bleeding, decreased hemoglobin, and aPTZ prolongation on the first day after percutaneous nephrolithotomy (unilateral). Bleeding was controlled by 3 units of erythrocyte suspension (ES), 2 units of fresh frozen plasma (FFP) and additional factor replacement. This patient also had an appendectomy operation in our center and had no complications.

Before MSI, only one patient was receiving prophylaxis treatment. Factor replacement was given as a bolus in all patients. Of the 5 MSIs for which factor type data were available, plasma was administered in 4, and plasma and recombinant factor concentrates were administered alternately in 1. Considering the previous MSIs of the patients, 1 patient had inguinal hernia, 1 patient had appendectomy, 1 patient had cholecystectomy, and these were included in the relevant branches. 1 of our patients had a history of pyelotomy, but the data could not be accessed.

Post-operative hemostasis plan in urology interventions was made for an average of 14 days. The median value of the factor used in 5 patients whose hemostasis plan could be reached was 375 IU/kg, and the mean value was 431 IU/kg.

3.2.General Surgery and Urology Interventions

Three MSIs were performed in 3 patients. All of them were diagnosed with severe hemophilia A and none of them had inhibitors. 2 of the patients were infected with HCV.

A factor of 445 IU/kg was used in a 56-year-old patient who had circumcision and right inguinal hernia operation, and no complications were observed. Another 35-year-old patient had a right percutaneous nephrolithotomy and pilonidal sinus operation, and there were no perioperative complications in this patient.

The third patient had a right percutaneous nephrolithotomy and left inguinal hernia operation at the age of 61. In this patient, bleeding from the drain and prolongation of aPTT were observed on the 1st and 7th post-operative days, and the bleeding was controlled by 2 units of ES, 2 units of FFP and additional factor replacement. A total of 645 IU/kg FVIII was used in this patient. This patient had a previous nephrolithotomy and ureteral stent operation in our center, and no complications were observed.

Two patients were receiving prophylaxis treatment before MSI. Factor replacement was given as a bolus in all patients. Of the 2 MSIs for which factor type data were available, plasma was administered in one and recombinant factor concentrates were administered in the other.

3.3.Orthopedics and Urology Intervention

A 22-year-old patient with a diagnosis of severe hemophilia A with high inhibitory titer (78 BU/ml) had bilateral ankle joint deformity (ilizarov application) and circumcision operation. A total of 2560 IU/kg activated prothrombin complex concentrate (APCC) was used and no complications were observed.

4.Discussion

In the replacement therapy of MSIs of patients with hemophilia with factor concentrate, the target factor level and duration have not been determined precisely. Although hemophilia centers have published specific recommendations and factor replacement protocols for their centers, a protocol that will completely prevent bleeding complications has not been determined yet.

Considering the urological interventions, six isolated urological interventions were performed in our center, and complications were observed in one patient. In this patient (mild hemophilia A), bleeding from the drain, decreased hemoglobin, and aPTZ prolongation were observed on the first day after percutaneous nephrolithotomy (unilateral). The number of urological operations in the literature is limited and usually in the form of case reports. Rogenhavur et al. compared surgical interventions performed in 37 hemophilia patients between 1983 and 2009 and in healthy individuals with the same demographic characteristics. It was determined that the hospital stay in the hemophilia group was significantly longer and complications developed at similar rates in the two groups, with a non-pain complication rate of 32%. In this study, the mean hospital stay was 8.6 days, and when transrectal prostate biopsies were excluded (some of the patients were not hospitalized), the length of stay was 11.5 days (13). Robotic prostatectomy was performed on a patient with mild hemophilia A by Lavery et al. Hemorrhage was observed at the urethrovesical anastomosis site in the cystourethroscopy performed when hematuria occurred, and bleeding was not observed when cauterized (14). In the 73-year-old mild hemophilia B case report published by Gajda et al. in 2016, laparoscopic left nephrectomy was performed due to a mass in the left kidney and no complication developed (15). In our study, all six patients who underwent urological MSI were hemophilia A, four of them were severe and two of them mild.

In our study, the complication rate in urological operations was 16%, the average hospital stay was 11 days, and the average hospital stay was similar to the study of Rogenhavur et al.

5.Conclusion

Today, MSIs have become easier to do with the ease of access to safe factor concentrates in patients with or without inhibitors, and the multidisciplinary work in hemophilia treatment centers. Although the number of MSIs with inhibitors was small, the complication rate was similar to MSIs without inhibitors. No patient died from bleeding in MSIs with inhibitors. For this reason, today MSIs can be performed more easily with bypassing agents in patients with inhibitors. In our study, we also found that multiple MSIs, although small in number, did not increase the complication rate when compared to only one MSI. From our study, we can conclude that performing more than one MSI at the same time reduces both factor consumption and the risk of inhibitor development, and increases patient comfort.

Conflict of Interest: No conflict of interest has been declared by the authors.

Ethical Statement: Ethics committee approval for the study was obtained from the Cerrahpaşa Medical Faculty Ethics Committee (Decision A-31, dated 03.01.2017).

Financial Disclosure: The authors declare this study to have received no financial support

References

1. Shetty S. Haemophilia - diagnosis and management challenges. Mol Cytogenet 2014; 7:I44.

2. Carcar MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost 2012; 38:727.

3. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostas

4. W Keith Hoots, Amy D Shapiro, Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia, up to date, may 2016

5. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemos 1995; 73:247-251.

6. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clin Pharmacokinet 2001;40(11):815-32.

7. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012 http://www.hog.org/publications/page/ protocols-forthe-treatment-of-hemophilia-and-vonwillebrand-disease-2

8. White GC, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. Thromb Haemost 1997; 77: 660-7.

9. Türk Hematoloji Derneği, hemofili tanı ve tedavi klavuzu temmuz 2011

10. Economou M, Teli A, Tzantzaroudi A, Tsatra I, Zavitsanakis A, thanassiouMetaxa M. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) and recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A, inhibitor presence and refr.

11. Miranda GG, Rodgers GM. Treatment of an acquired factor VIII inhibitor with sequential recombinant factor VIIa and FEIBA. Haemophilia 2009; 15: 383-5

12. NovoSeven RT [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc., 2010

13. Rogenhofer S1, Hauser S, Breuer A, et al. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. World J Urol. 2013 Jun;31(3):703-7.

14. Lavery HJ1, Senaratne P, Gainsburg DM, Samadi DB. Robotic prostatectomy in a patient with hemophilia. JSLS. 2010 Jul-Sep;14(3):439-41.

15. Gajda S1, Szopiński T2, Szczepanik AB1 et al. Laparoscopic nephrectomy in a hemophilia B patient. Cent European J Urol. 2016;69(3):271-273

Presentation ID / Sunum No= 277

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0342-571X

Plevral Efüzyonlu Hastalarda Transtorasik Ultrasonografinin Light Kriterleri İle Uyumluluğu

Exp. Dr. Mustafa Çalışkan[1], Prof.Dr. Hakan Cinemre[2]
[1]*Atatürk Devlet Hastanesi,Düzce,Türkiye*
[2]*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,Sakarya,Türkiye*

Özet

Giriş ve Amaç: Plevral efüzyonların etiyolojik tanısı için yapılan incelemelerde ilk işlem plevra aralığından alınan efüzyonun transüda eksüda ayrımının yapılmasıdır; bu ayırımda Light kriterlerinin yanında toraks ultrasonografiside efüzyonun transüda eksüda ayırımında gittikçe artan biçimde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, light kriterleri ile yapılan transüda eksüda ayırımının, efüzyonun toraks ultrasonografisiyle belirlenen transüda eksüda niteliği arasındaki uyumun ve transüda eksüda ayırıcı tanısında ilk basamak olarak ultrasonun kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmaktadır. Metod: Plevral efüzyon saptanan 62 hastada eş zamanlı olarak torasentez ve toraks ultrasonografisi yapıldı. Ultrasonografide efüzyonun ekojenitesi, septasyon varlığı ve plevral kalınlaşma dikkate alınarak hastalar üç gruba ayrıldı. Torasentez mayi ve serum incelenerek Light kriterleri'ne göre transüda ve eksüda ayrımı yapıldı. Bulgular: Çalışmaya 30'u kadın, 44'ü erkek 74 hasta alındı. Light kriterlerine göre, torasentez yapılan 62 hastanın 42'sinde eksüda ve 20'sinde transüda saptandı. Ultrasona göre plevral efüzyon, 36 hastada eksüda, 26 hastada transüda karakterindeydi. Eksüda saptanmasında ultrasonun duyarlılığı % 85, özgüllüğü %77, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %77 olarak bulundu. Fischer exact testiyle değerlendirildiğinde, grup-1'in transüda, grup-2'nin eksüdayı saptamada istatiksel olarak anlamlı derecede başarılı olduğu sapatandı (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,0031$). Grup-3'teki hastaların tamamı Light kriteleri ile %100 uyumlu olarak eksüda saptandı. Sadece toraks ultrasonografisi yapılan 12 hastanın, 10'unda transüda, 2'sinde eksüda karakteriyle uyumlu ultrasonografik görünümler saptandı. Sonuç: Plevral efüzyonlu hastalarda toraks ultrasonografisinin gereksiz invaziv girişimleri azaltması, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında hızlı bir tanı yöntemi olması sebebiyle, transüda eksüda ayırıcı tanısında ilk basamak olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Plevral Efüzyon, Toraks Ultrasonografisi, Light Kriterleri, Torosentez, Eksüda-Transüda.

Giriş

Plevral hastalıklar, akciğer hastalıklarının yanında çok çeşitli sistemik hastalıkların tutulumunun sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. En sık görünüm plevral efüzyondur. Plevral efüzyonların etiyolojik tanısı için yapılan incelemelerde ilk işlem plevra aralığından alınan efüzyon örneğinin transüda veya eksüda ayırımıdır (1, 2).

Transüda, artmış kapiller hidrostatik basınç veya azalmış kolloid ozmatik basıç sonucu meydana gelir ve genellikle bilateral olup konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Eksüda, mikrovasküler yapıdaki artmış permeablite nedeniyle meydana gelir ve başlıca inflamasyon veya neoplastik durumlarda izlenir (3, 4, 5, 6, 7). Transüdada ileri tetkiklere gerek yoktur. Bu nedenle plevral efüzyonların tanısında ilk basamak efüzyonun transüda ve eksüda olarak ayırımı olmalıdır (8).

Plevral efüzyonlarda transüda ile eksüdanın ayrımında ilk kez 1972 yılında tanımlanan Light kriterlerinin kullanımı halen yaygın bir şekilde devam etmektedir. Light kriterleri ilk tanımlandığında %99 oranında duyarlılık ve özgüllük bildirilmiştir. Ancak zaman içinde Light kriterlerinin duyarlılığının yeterli fakat özgüllüğünün kısmen de olsa düşük olduğu gözlenmiştir. Özellikle de transüda vasfında plevral efüzyon olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında, diüretik tedavi sonucunda plevral efüzyonun protein içeriğinin arttığı ve eksüda gibi yanlış sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Son yıllarda yayınlanan birkaç rapor Light kriterlerinin transüdalı hastaların %20-30 kadarında gereksiz invaziv müdahalelere yol açabileceğini göstermiştir (9, 10, 11).

Ayırıcı tanının daha doğru yapılması ve gereksiz invaziv girişimleri engellemek için yeni yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Toraks ultrasonografi az miktarda veya loküle efüzyonların saptanmasında direkt akciğer grafisinden daha duyarlıdır ve efüzyon ile plevral kalınlaşmanın ayırımında faydalı bir yöntem olması dışında efüzyonun niteliği (transüda, eksüda) hakkında da yardımcıdır. Ayrıca solid/plevral efüzyon ayırımı, periferik akciğer lezyonu/plevral efüzyon ayırımı ve yaygınlık derecesinin belirlenmesinde, subpulmonik efüzyon varlığının gösterilmesi ile tanısal ve tedavi amaçlı aspirasyonda kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılması diğer faydalarıdır (12).

Bu çalışmada, light kriterleri ile yapılan transüda eksüda ayırımının, efüzyonun toraks ultrasonografisiyle belirlenen transüda eksüda niteliği arasındaki uyumun ve transüda eksüda ayırıcı tanısında ilk basamak olarak ultrasonun kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod

Düzce Üniversitesi dahiliye poliklinikleri, servisi ve acil birimde plevral efüzyon düşündüren şikayet, muayene, nonspesifik laboratuvar bulguları, direkt grafi ve ultrasonografi ile tesbit edilen toplam 74 hasta (30 kadın, 44 erkek) çalışmaya alınarak prospektif olgu serisi oluşturuldu. Bu olgulardan transüda ile eksüda ayırımı için torasentez endikasyonu olan 62 kişi değerlendirilmeye alındı. Torasentez endikasyonu olmadığı için 12 hastada sadece toraks ultrasonografi yapıldı. Bu 12 hastadada ileri derece kalp yetersizliği ve akciğer ödemi tablosu olan dokuz olgu üniversitemiz acil birimine müracaat etti, plevral efüzyon tipik kalp yetersizliğine bağlı gelişen plevral efüzyonla uyumlu idi, diğer üç kişide ise toraks ultrasonografisinde 10 mm'nin altında efüzyon tesbit edildiği için torasentez yapılmadı.

Toraksın ultrasonografik incelemesi, yüksek rezolüsyonlu, 64 gri skalalı, real-time, 3.5 MH'lik UF 500, HİTACHİ cihazı ile hasta yatar ya da oturur pozisyonda iken interkostal aralıktan radyolog tarafından yapıldı. Plevral efüzyonun ultrasonografik incelemede, anekoik görünüm, ekojenite artışı, septa ve plevral kalınlaşma içeren özellikler ile eksüda, transüda ayırıcı kriterleri oluşturuldu. Anekojenite kriteri olarak safra kesesi dikkate alındı. Karaciğer ekojenitesiyle benzer görünüm ekojenite artışı olarak değerlendirildi; karaciğer parankim hastalığı olanlara renal parankim dikkate alındı. Bütün hastalarda önce ultrasonografi ile plevral efüzyonun ultrasonografik özellikleri ve

miktarına bakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar ultrasonografik olarak değerlendirildiğinde anekoik görünüm grup-1, ekojenite artışı olanlar grup-2, septa ve plevral kalınlaşma izlenenler grup-3 olarak sınıflandırıldı. Parietal plevra ölçülerek 3 mm üzerindeki olgular patolojik olarak kabul edildi.

Tanı ve/veya tedavi için torosentez endikasyonu olan 62 kişiden toraks ultrasonografisi ile eş zamanlı olarak torasentez yapıldı. Elde edilen plevral efüzyondan laktad dehidrogenaz, protein çalışıldı; ayrıca eş zamanlı kan örneği de alındı. Transüda eksüda ayırımında aşağıdaki light kriterleri kullanıldı:

1. Plevral efzüyon protein miktarı/ serum protein miktarı>0.5 ise – eksüda–
2. Plevral efzüyon LDH miktarı / serum LDH miktarı >0.6 ise – eksüda –
3. Plevral efzüyon LDH miktarı >200 İÜ ise veya normal serum üst sınırının 2/3'ü – eksüda–

Bu kriterlerden birine veya daha fazlasına sahip olan pevral efzüyon eksüda, bu kriterleri sağlamayanlar ise transüda olarak kabul edildi.

İstatiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterdiğinden ortalama ve standard sapma ile bildirildi. Grupların karşılaştırılmasında Fischer exact testi kullanıldı. Testlerin kullanılabilirliğini araştırmak için testlerin duyarlılığı (sensitivitesi), özgüllüğü (spesifitesi), pozitif prediktif (pozitif öngörü) ve negatif prediktif (negatif öngörü) değerleri hesaplandı. İstatiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. İstatistik hesaplamalarda SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 74 hasta alındı. Hastalardan 12 tanesinde plevral mayi az miktarda olduğu için torasentez yapılamayarak çalışma dışında bırakıldı. Hastalardan 25'i kadın (%40,3), 44'ü erkek (%59,7) idi. Vakalar 30-87 yaşları arasındaydı (ortalama 63±10,8).

Hastaların 30'unda (%48) efüzyon sağda, 22 sinde (%35) solda ve kalan 10'unda (%17) bilateral efüzyon mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri tablo-1'da verilmiştir.

Tablo-1. Tanımlayıcı ve temel veriler

	n	Mean	Std. Sapma
Yaş	62	63	10,8
Kadın	25 (%40,3)		
Erkek	37 (%59,7)		
Transuda	36		
Eksuda	26		
Lök (10^3/uL)	62	12,500	4,000
Hgb (g/dl)	62	11,4	1,69
Plt (10^3 /uL)	62	340,000	60,000
Krea (mg/dl)	62	1,6	0,38
Alb (mg/dl)	62	3,8	0,54
Na (mEq/l)	62	130	28
K (mEq/l)	62	4,5	0,65

Torasentez yapılan 62 hastanın plevral efüzyonu Light kriterlerine göre değerlendirildiğinde, efüzyon 42'sinde (%67,74) eksüda, 20'sinde (%32,25) transüda niteliğindeydi.

Hastaların etyolojik sınıflaması incelendiğinde, 16 hasta malignite (primer, metastaz, multiple myeloma), 12 hasta tüberküloz, 12 hasta parapnömonik efüzyon, 12 hasta kalp yetmezliği, beş hasta KBY, üç hasta siroz, iki hasta romatolojik hastalık (RA, SLE) olarak saptandı.

Ultrasonografik değerlendirme sonucunda hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup-1: Anekoik efüzyon görünümü (Kriter olarak safra kesesi alındı).

Grup-2: Ekojenite artışı (Karaciğere göre benzer ekojenite, karaciğer parankim hastalığı olanlarda renal parankime göre değerlendirme yapıldı).

Grup-3: Ultrasonografide septasyon ve/veya plevral kalınlaşma.

Gruplara göre hastalıkların dağılımı tablo-2'te verilmiştir.

Tablo-2. Gruplara göre plevral efüzyon etyolojilerinin dağılımı.

Grup	Malignite	Tüberküloz	Parapnömik	Kalp yet.	Siroz	KBY	Diğer
1	2 (%8)	0	4 (%17)	12(%50)	3(%12,5)	3(%12,5)	0
2	8 (%31)	8 (%31)	6 (%23)	0	0	2 (%7,5)	2(%7,5)
3	6 (%50)	4 (%33)	2 (%17)	0	0	0	0

Grupların değerlendirmesinde:

1. grup Fischer exact testiyle değerlendirildiğinde, toraks ultrasonografisinin transüdayı saptamada eksüdayı saptamaya göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı olduğu saptandı (p<0,0001) (Tablo-3).

Tablo-3. Grup 1'nin ultrasonografi ile değerlendirilmesi.

Grup-1	Eksüda	Transüda
Ultrasonografi +	0	18
Ultrasonografi -	6	0

2. grup Fischer exact testiyle değelendirildiğinde, toraks ultrasonografisinin eksüdayı saptamada transüdayı saptamaya göre istatiksel olarak anlamlı derecede başarılı olduğu saptandı (p<0,0031) (Tablo-4).

Tablo-4. Grup 2'nin ultrasonografi ile değerlendirilmesi.

Grup-2	Eksüda	Transüda
Ultrasonografi +	24	0
Ultrasonografi -	0	2

Ultrasonografide efüzyonun septasyonlar içermesi ve/veya plevral kalınlaşma nedeniyle 3. grup olarak değerlendirdiğimiz 12 hastanın tamamı Light kriterlerine göre eksüda olarak belirlendi. Bu grupta ultrasonografinin Light kriterleri ile %100 uyumluluğu nedeniyle istatiksel değerlendirilme yapılmadı.

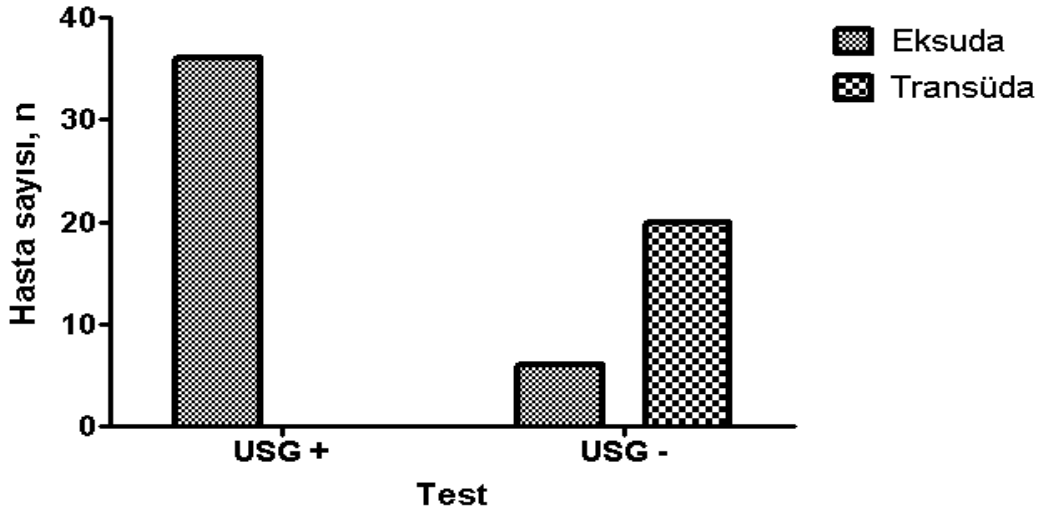
Tüm grupların toraks ultrasonografi sonuçlarının, light kirterlerine göre değerlendirilmesi tablo-5'de sunulmuş; Fischer exact testiyle istatiksel değerlendirilmesi yapılmıştır.

Tablo-5. Torasentez yapılan hastaların toraks ultrasonografi sonuçlarının karşılaştırılması.

Tüm gruplar	Hastalık +(eksüda)	Hastalık – (transüda)
Ultrasonografi +	36	0
Ultrasonografi -	6	20
Toplam Hasta	42	20

Ultrasonografinin tanıdaki değerini anlayabilmek için, eksudayı saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü yanında, klinik pratik kullanımda ki pozitif prediktif değeri ile negatif prediktif değeri hesaplanarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Duyarlılık: %85,7 (CI= 0.71-0.95), özgüllük: %100 (CI= 0.83-1), pozitif testin prediktif değeri (PPD) : %100 (CI= 0.9-1), negatif testin prediktif değeri (NPD) : %77 (CI= 0.56-091)



Torasentez endikasyonu olmadığı için efüzyonun toraks ultrasonografisi yapılan incelemesinde, 12 hastanın 10'unda transüda, 2'sinde eksüda karakteriyle uyumlu görünümler saptandı. Anekoik görünüm saptanan 10 olgunun 9'unun KKY, 1'inin KBY tanısı mevcut iken; diğer 2 hastanın kollejen doku hastalığı tanısı mevcuttu (SLE, ailevi akdeniz ateşi).

Tartışma

Toraks ultrasonografisi kolay uygulanabilirliği ve noninvaziv oluşu ile değerli bir tetkiktir. Loküle efüzyonarın gösterilmesi, anekoik ve solid kitle ayrımını kolayca yapabilmesi en önemli avantajlarındandır. Torasentez işleminde de kullanılabilmektedir. Transüda eksüda ayırımında fikir vermektedir. Plevral efüzyonun anekojen görünümü transüda veya eksüda olabilirken, plevral septasyon eksüda için yüksek oranda özgüldür (13).

Çalışmamız sonucunda toraks ultrasonografisinin plevral efüzyonda eksüdayı saptamadaki sensitivitesi % 85,7, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri % 77 olarak belirledik. Bulgularımız doğrultusunda toraks ultrasonografisinin, plevral efüzyonlu hastaların değerlendirilmesinde, efüzyonun miktarı belirlendikten sonra endikasyon halinde yapılması gereken ilk basamak işlem olan torasentezin yerini alıp, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında hızlı bir tanı aracı olarak kullanılabileceği, ayrıca transüdalı vakalarda yapılabilecek gereksiz invazif girişimleri azaltacağını düşünmekteyiz. İlk basamak olarak yapılmasını düşündüğümüz toraks ultrasonografisinin invazif olmaması, efüzyonun miktarından etkilenmemesi, torosentez riski yüksek olan veya yapılamayan hastalarda daha da ön plana çıkmaktadır.

Literatürde plevral efzüyonların etyolojilerine yönelik yapılan araştırmalarda karşılaşılan tanısal zorluklardan bahsedilmekte ve birçok vaka idiopatik olarak yorumlanmaktadır (14). Plevra efüzyonun varlığını klinik ve radyolojik olarak saptamak kolay olmakla birlikte etyolojisini saptamak o kadar kolay değildir. Görüntüleme yöntemleri, efüzyonun hücresel, mikrobiyolojik ve biyokimyasal analizi, sitolojik muayene, kapalı veya açık biyopsi gibi tüm tanısal adımlar yerine getirilse bile tanı alamayan hastalar olabilmektedir. Bazı hastalarda plevral efüzyon tanı işlemleri sırasında kendiliğinden kaybolabilmekte ve bu nedenle geriye dönük olarak bakteriyel olmayan etyolojiyi düşündürmektedir. Karşılaşılan tanısal zorluklar plevral efüzyonlarda çeşitli yeni markerların araştırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Ultrasonografi, efüzyon toplanmasının tam yerini gösterebilir ve ultrasonografi rehberliğinde tanısal aspirasyon yapılabilir (15). Transüda genellikle anekoik sonografik görünüme sahiptir. Eksüdaların ultrasonografik görünümü anekoik, septasyon, plevral kalınlaşma ve ekojenite artışı şeklinde olabilir (16). Ultrasonografi ile plevral efüzyonun, septasyon ve lokülasyonların varlığı, plevral kabuğun kalınlığı gösterilebilmektedir. Terapötik torasentez en yaygın uygulanan medikal işlemlerden biridir. Taşınabilir ultrason cihazları, radyasyon yaymama, kolay kullanım, taşınabilme ve gerçek zamanlı dinamik görüntüleme avantajları ile plevral efüzyonlu hastaların değerlendirme ve yönetiminde önemli gelişmeler sağlamışlardır. Son bulgular ultrason kullanımı, plevral efüzyon teşhisinde yüksek duyarlılık ve torasentez için daha düsük pnömotoraks oranı ile ilişkili bulunmuştur. Ultrason kılavuzluğu plevral efüzyonlu hastaların tanı ve tedaviye yardımcı olmak amacıyla göğüs hastalıkları ve yoğun bakım hekimleri arasında göğüs ultrasonu kulanımı giderek artmaktadır. Ultrason küçük efüzyonları dahi teşhis edebilir ve verimliliği arttırdığı ve terapötik torasentez riskini azalttığı gösterilmiştir (17-18-19).

Yapılan çalışmalarda plevral lezyonların tanımlanmasında USG'nin yeri hakkında farklı görüşler bildirilmektedir. Plevral efüzyonların araştırılmasında plevral kitlelerin ve loküle plevral efüzyonların lokalizasyonunun belirlenmesinde USG kullanılmaktadır (20,21,6). Bazı çalışmalarda plevral efüzyonun natürünün belirlenmesinde USG kullanımının sınırlı olduğu belirtilmektedir (21, 3, 4,22, 5). Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise plevral efüzyon natürünün belirlenmesinde USG kullanımının yararlı olduğunu, efüzyon içerisindeki internal ekojenitelerin, plevral kalınlaşma ve eşlik eden parankimal akciğer lezyonlarının varlığı ile transüda eksüda ayırımının yapılabileceğini ve transüdanın anekoik izlendiğini göstermişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise grup-1 düzeyindeki anekoik efüzyon görünümü olan 24 hastada, plevral efüzyon karakterinin olguların 6'sı dışında transüda olarak bulunması bu çalışmalarla uyumluydu.

Ekojenik natür muhtemelen plevral kavitedeki yüksek miktarda pü-debris ve kan ile uyumludur. Plevral kalınlaşma ve parankimal lezyonlar eksüda ile birliktelik göstermektedir (21). Bizim çalışmamızda ise grup-2, grup-3 düzeyinde parapnömonik efüzyonlu 12 hastanın 8'i, maliğniteli 16 hastanın 14'ü eksüda ile uyumlu idi. Parapnömonik efüzyonlu 4 olgu, maligniteli 2 olguda anekoik görünüm tesbit edildi ve bu nedenle grup-1 hastalar olarak değerlendirildi. Ultrasonografik olarak plevral efüzyonun anekoik görünümü hastalık sürecinin değişik evrelerini temsil eder. Başlangıçtaki anekoik veya hipoekoik septasız efüzyonu, hiperekoik efüzyon izler ve daha sonra septasyonlar ve lokülasyonlar gelişir. Bu durum, ampiyemin eksüdatif evreden, plevral efüzyonda lokülasyonlara,

septasyonlara ve plevral yüzeylerde bir kabuk oluşumuna neden olan fibrin depolanmasının artmasıyla fibrinopürülan evreye ilerlemesine bağlıdır (23).

Fibrin iplikçikleri, proteinden zengin plevral efüzyonlarda görülmeye meyillidir. Sarmal bantlar ve fibrin iplikçikleri tüberkülozdaki plevral efüzyonlarda bildirilmiştir (24). Çalışmamızda incelediğimiz 12 tüberküloz plevral efüzyonlu olguların hepsinde grup-2, grup-3 düzeyinde internal ekojenite artışı ve/veya septasyon, plavral kalınlaşma izlendi.

Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) plevral efüzyonun saptanmasında oldukça etkindir. Jimenez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BT'de loküle plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, plevral nodül ve artmış ekstraplevral yağ dansitesinin her zaman eksüdada görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu bulguların kesin tanıdaki sensivitesi değişkendir (25). Ekstraplevral yağ dokusu kalınlığının 2 mm'den fazla olması ve atenüasyonunun artışının daha çok eksüda ile uyumlu olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur (26 27 28). Bilgisayarlı tomografi plevral sıvının ve kalınlaşmanın, toraks duvarı, plevrayı tutan fokal kitlelerin tanımlanmasında daha duyarlı olmakla birlikte USG; ucuz, tekrarlanabilir, mobil olması ve yatamayan hastalara uygulanabilmesi ve gerektiğinde floroskopi ile kombine edilebilmesi nedeni ile BT'den daha avantajlı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (29).

Plevral efüzyonlarda tanısal yaklaşım olarak Light kriterleri ile transüda eksüda ayrımına alternatif olarak yapılan onlarca çalışmada bu kriterlere alternatif arayışı sonuçsuz kalmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda USG'nin özellikle torasentezin kontrendike olduğu vakalarda kullanılması, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında etkili olduğu bildirilmiş ve avantaj olarak gösterilmiştir (16,30). Yine erişkin yoğun bakım hastalarında plevral efüzyonların değerlendirildiği yeni bir çalışmada; 94 hastada ultrasonografik görünüm beş evreye ayrılarak değerlendirilmiş; plevral efüzyonun ultrasonografik görünümünün kompleks septalı ve relatif olarak hiperekojen, homojen olarak ekojen olduğu hastaların daha hızlı torasentez ve girişim gerektirdiği saptanmasına yardımcı olmuştur (16).

Plevral efüzyonların gerek intratorasik gerekse ekstratorasik birçok sebebe bağlı olarak oluşması, efüzyon varlığının rahatlıkla gösterilmesine rağmen, etyolojik sebebin birçok invazif ve non-invazif tanı yöntemlerine rağmen aydınlatılamaması yeni tanı yöntemlerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. USG; plevral kitlelerin karakterinin belirlenmesinde, torasentez yerinin saptanmasında (özellikle minimal veya loküle efüzyonlarda), son derece faydalıdır. Kolay uygulanabilir olması, düşük maliyetli, non-invaziv bir yöntem olması ve hastanın uygulama sırasında radyasyon almaması değerini artırmaktadır. USG, plevraya ve periferik akciğer parankimine ait lezyonların değerlendirilmesinde ve bu alanlara uygulanacak girişimsel işlemlerde rehber olarakta başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca plevral efüzyonun internal ekojenitesinin değerlendirilmesi yanında efüzyona eşlik eden plevral ve parankimal değişiklikler de değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, plevral efüzyonlu hastalarda toraks ultrasonografisinin torosentez endikasyonlarını ve gereksiz invaziv girişimleri azaltması, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında hızlı bir tanı yöntemi olması sebebiyle, transüda eksüda ayırıcı tanısında ilk basamak olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. İmecik O, Özer F. Diagnostik value of sialic acid in malignant pleural effusions. Chest 1992;102: 1819-22.

2. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJF: Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transüdates and exudates. Chest 1995;107:1604-09.

3. Heffner JE, Brawn LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between excudative and transüdative pleural effusions. Chest 1997; 111: 970-80.

4. Doust BD, Baum JK, Maklad NF, Doust VL. Ultrasonic evaluation of pleural opacities. Radiology 1975; 114: 134-40.

5. Henschke CL. The pathogenesis radiologic evaluation and threapy of pleural effusion. Radiol Clin North Am 1989; 27: 1241-55.

6. Donnelly LF, Klostermen LA. CT appearance of parapneumonic effusions in children: findings are not spesific for empyema. AJR 1997; 163: 179-82.

7. Waite RJ, Carbonneau RJ, Bolihian JP, Umeli CB, Pezzelle AT, Nosh G. Parietal pleura changes in empyema: appearances at CT. Radiology 1990; 175: 145-50.

8. Peterman TA, Speicher CE. Evaluating pleural effusions. A two stage laboratory approach. JAMA 1984;252:1051-53.

9. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusion:the diagnostic separation of transüdates and exudates. Ann Intern Med 1972;77:507-13.

10. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure: its effect on pleural fluid chemistry. Chest 1989;95:798-02.

11. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. Chest 1990;98:546-49.

12. Zamini A, Plevra sıvılarına tanısal yaklaşım. Göğüs Hastalıkları Serisi 2005:3;91-01.

13. TTD Plevra Bülteni 2008 sayı 3, cilt 2.

14. Erk M, Demir T, Gemicioğlu B, Utku B. Plörezide tanı zorlukları 1992;16:503-09.

15. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. Thorax 2003; 58: (suppl 2): ii18-ii28.

16. Tu CY, Hsu WH, Hsia TC, et al. Pleural effusions in febrile medical ICU patients: chest ultrasound study. Chest 2004; 126: 1274-80.

17. Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, Doelken P. Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2004; 125:1059-62.

18. Feller-Kopman D. Ultrasound-guided thoracentesis. Chest 2006; 129:1709-14.

19. Rozycki GS, Pennington SD, Feliciano DV. Surgeon- performed ultrasound in the critical care setting: its use as an extension of the physical examination to detect pleural effusion. J Trauma 2001; 50:636-42.

20. Yang PC, Sheu JC, Luh KT, Kuo SH, Yang SP. Clinical application of real-time ultrasonography in pleural and subpleural lesions. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih 1984; 83(7): 646-57.

21. Martinez OC, Serrano BV, Romero RR. Real-time ultrasound evaluation of tuberculous pleural effusions. J Clin Ultrasound 1989;17: 407-10.

22. Mc Load TC, Flower CDR. İmaging the pleura: Sonography, CT and MR imaging. AJR 1991; 156: 1145-53.

23. King S, Thomson A. Radiological perspectives in empyema. Br Med Bull 2002; 61: 203-14.

24. Stark DD, Fedele MP, Goodmen PC, Podrosky AE, Webb WR. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. AJR 1983; 141: 163-67.

25. Yang PC, Luh KT, Change BD. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: Analysis of 320 cases. AJR 1992; 159: 29-32.

26. Jimenez JA, Charterina SA, Sanchez PJ. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. Eur Radiol 2000; 10 (4): 681-90.

27. Light RW. Pleural disease, 3 rd edn. Williams & Wilkins 1985, Baltimore.

28. Hirsh JH, Rogers JV, Mack LA. Real-time sonography of pleural opacities. AJR 1981; 136: 295-01.

29. Özkur A, Dikensoy Ö, Şirikçi A, Kervancıoğlu S, İkidağ B. Anadolu Tıp Dergisi Mayıs 2001; 3(2): 95-99.

30. Shankar KR, Kenny SE, Okoye BO, Lloyd DA, Losty PD. Evolving experience in the management of empyema thoracis. Acta Paediatr 2000; 89: 417-20.

Presentation ID / Sunum No= 280

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7749-7735

Biyoelektrik İmpedans Analiz Yöntemi ile Kadın ve Erkek Genç Erişkinlerde İç Yağlanma ve Yağ Yüzdesi Dağılımının Belirlenmesi

Asst. Prof. Dr. Erdem Atalay[1], Assoc. Prof. Dr. Ebru Turan Kızıldoğan[2]
[1]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı*
[2]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü*

Özet

Vücuttaki yağ dokusu dağılımının genel sağlık durumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Vücut yağ dokusunun bileşenlerinden biri olan karın içi yağlanma, genç erişkinlerde en önemli metabolik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmada, genç erişkinlerde iç yağlanmanın ve yağ yüzdesi dağılımının cinsiyete göre farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 61 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların yaşları 19 ile 25 arasında değişmekte olup, 33'ü kadın (ortalama yaş: 20.36 ± 1.36, vücut kitle indeksi: 21.20±3.26), 28'i ise erkektir (ortalama yaş: 20.50 ± 1.00, vücut kitle indeksi: 22.55±4.03). Katılımcıların vücut kompozisyonları, Tanita MC 750 Black biyoelektrik impedans analiz cihazı kullanılarak değerlendirildi. Kadın ve erkek katılımcılar arasında vücut kitle indeksi, iç yağlanma, iç yağlanma alanı ve gövde yağ yüzdesi değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p< 0.05$). Yağsız vücut kitlesi yüzdesi ve kas yüzdesi erkek katılımcılarda daha yüksek olarak bulunurken ($p<0,001$), yağ yüzdesi, sağ ve sol kol yağ yüzdesi ile sağ ve sol bacak yağ yüzdesi değerleri ise kadın katılımcılarda daha yüksek olarak ölçüldü ($p<0,001$). Genç erişkinlerde, kadın ve erkek bireyler arasında iç yağlanma değerleri açısından belirgin bir farklılık görülmezken, kadınlarda periferik yağlanmanın daha yüksek olduğu bulundu. Genç erişkinlerde, karın içi yağlanmaya bağlı olarak gelişebilen metabolik risk faktörleri açısından, her iki cinsiyet arasında belirgin farklılık olmadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Genç Erişkinler, İç Yağlanma, Yağ Yüzdesi

Determination of Intra- Abdominal Adiposity and Fat Percentage Distribution in Female and Male Young Adults by Bioelectrical Impedance Analysis Method

Abstract

It is known that the distribution of adipose tissue in the body is related to the general health status. Intra-abdominal adipose tissue, which is one of the components of body adipose tissue, is accepted as the most important metabolic risk factor in young adults. In this study, it was aimed to determine the gender differences in the distribution of intra-abdominal adiposity and fat percentage in young adults. 61 participants were included in the study. Ages of the participants ranged from 19 to 25, of which 33 were female (mean age: 20.36 ± 1.36, body mass index: 21.20±3.26) and 28 were male (mean age: 20.50 ± 1.00, body mass index: 22.55±4.03). The body compositions of the participants were evaluated by using the Tanita MC 750 Black bioelectrical impedance analyzer. There was no significant difference between male and female participants in body mass index, intra-abdominal adiposity, intra-abdominal adiposity area and body fat percentage ($p< 0.05$). While lean body mass percentage and muscle percentage were higher in male participants ($p<0.001$), fat percentage, right and left arm fat percentage, and right and left leg fat percentage were higher in female participants ($p<0.001$). In young adults, there was no significant difference between male and female individuals in terms of intra-abdominal adiposity values, while peripheral adiposity was found to be higher in females. It can be said that there is no significant difference between the two gender in terms of metabolic risk factors that may develop due to intra-abdominal adiposity in young adults.

Keywords: Young Adults, Intra-Abdominal Adiposity, Fat Percentage

Giriş

Günümüzde dünyada 1 milyardan fazla obez insan bulunurken, 2025 yılında yaklaşık 167 milyondan fazla kilolu veya obez insanın bu sayıya ekleneceği tahmin edilmektedir (1). Türkiye'de vücut kitle indeksi verileri ile yapılan değerlendirmede ise 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı 2016 yılında %19,6 iken, 2019 yılında %21,1 olarak ölçülmüştür (2). Obezite prevelansıdaki artış, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi obezite ile ilişkili komplikasyonlarda artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, hastalık riski daha yüksek olan bireylerin belirlenerek önleyici tedbirler alınması, obezite ile ilişkili komorbiditelerin bireylere ve sağlık sistemi için maliyetin önlenmesi giderek daha da önem kazanmaktadır (3). Çalışmalar, yağ dokusu disfonksiyonunun, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların hangi bireylerde daha sık görülebileceği konusunda önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (4). Yağ dokusunun vücuttaki anatomik dağılımında ve obezite ve komplikasyonlarının gelişme risk açısından kadın ve erkek bireyler önemli farklılıklar göstermektedir. Yağ dokusu, kadınlarda daha çok subkutan (deri altı) yağ dokusunda (SYD) dağılım gösterirken, erkeklerde ise ağırlıklı olarak karın iç organları etrafındaki viseral yağ dokusunda (VYD) görülmektedir (5). Merkezi özellikle abdominal cilt altı ve viseral yağ birikimi (iç organ yağlanması), metabolik komplikasyonlara karşı riski arttırırken, gluteal-femoral (alt vücut) yağ dokusu dağılımı, metabolik riskin azalmasıyla ilişkilidir ve obezitenin olumsuz sağlık etkilerine karşı koruyuculuk göstermektedir (6). İç organ yağlanması özellikle yüksek sistolik kan basıncı, artan serum trigliserit ve düşük HDL kolesterol, glukoz intoleransı ve pıhtılaşma sistemindeki anormallikler ile aterojenik dislipidemi gibi metabolik risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir (7).

İç organ yağlanmasının gençler erişkinlerde ve çocuklarda, dislipidemi ve glukoz intoleransı dahil olmak üzere pek çok olumsuz sağlık sorununa neden olduğu gösterilmiştir (8). İç organ yağlanması, erkek ve kadınlarda abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve düşük HDL gibi metabolik sendrom bileşenleriyle ile ilişki olduğu ve sağlıklı genç erişkinler arasında bile metabolik sendrom

bileşenlerinin iyi bir göstergesi olduğu kanıtlamıştır (9). Bununla birlikte, genç erişkinlerde iç yağlanma ve yağ yüzdesi dağılımının cinsiyet farklılıklarına ilişkin çalışmalar az sayıdadır ve tutarsız sonuçlar bulunmaktadır (10). Bu çalışmada, kadın ve erkek genç erişkinlerde iç yağlanma ve vücut yağ yüzdesi dağılımının belirlenerek, içi yağlanmaya bağlı olarak gelişebilen metabolik risk faktörleri açısından iki cinsiyet arasındaki farklılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Katılımcılar

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 18-25 yaş aralığında olmak, kronik hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü ve daha önce profesyonel bir sporculuk geçmişi olmamak şeklinde belirlendi. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalında, gönüllü 61 üniversite öğrencisi ile gerçekleştirilen kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmanın amacı anlatıldıktan sonra çalışmayı kabul edenlerden yazılı onamları alındı.

Protokol

Katılımcılardan ölçümlerden 3 saat önce yemek yememeleri, 12 saat önce egzersiz yapmamaları ve testten 1 saat önce kahve, çay ve su tüketmemeleri istendi. Katılımcılardan ayrıca ölçümden hemen önce mesanelerini boşaltmaları istendi (11).

Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların boy ölçümü ölçüm hassasiyeti 0.1 santimetre olan Seca stadiometre (Seca, Birmingham, United Kingdam) ile yapılırken, kilo ölçümleri ise 0,1 kilogram hassasiyet ile ölçüm yapan Tanita MC 750 Black (Tanita MC 750 Black Body Composition Analyzer, Tanita Corparation Tokyo, Japan.) biyoelektrik impedans analiz cihazı ile yapıldı.

Biyoelektrik İmpedans Analizi

Vücut kompozisyonunun doğru ölçülmesi, popülasyonlar içindeki ve arasındaki obezite durumunun ve metabolik sendrom riskinin belirlenmesinde, önemli bir teşhis ve değerlendirme aracıdır. Biyoelektrik impedans analizi yaygın olarak kullanılan, ucuz ve geçerli bir vücut kompozisyonu analizi yöntemidir (11).

Biyoelektrik impedans analizi için "normal" (atletik olmayan) özel algoritmayı kullanmak üzere ayarlanmış çok frekanslı biyoelektrik empedans analizörü Tanita MC 750 Black (Tanita MC 750 Black Body Composition Analyzer, Tanita Corparation Tokyo, Japan.) kullanıldı. Denekler, cihaz platformu üzerine çıkarak platformundaki metalik elektrotlarla temas halinde olacak şekilde ayakta durdu. Ağırlık kaydedildikten sonra, üreticinin talimatlarına göre deneklerden el tutamaçlarını kavramaları ve avuç içi ve başparmak ile temas halinde metalik elektrotlarla yanlarından tutmaları ve kollar vücuttan yana doğru kaldırmaları istendi. Vücut kompozisyonlarından yağsız vücut kütle yüzdesi, kas yüzdesi, yağ yüzdesi, iç organ yağlanması, iç yağlanma alanı, gövde yağ yüzdesi, sağ ve sol kol yağ yüzdesi ve sağ ve sol bacak yağ yüzdeleri kayıt edildi.

İstatistiksel analiz

Veri girişi ve istatistiksel analizlerde IBM SPSS (Versiyon 16.0) paket programı kullanıldı. Verilerin analizinde Mann Whitney U istatistiksel anlizi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık değeri olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan genç erişkinlerin yaşları 19 ile 25 arasında değişmekte olup, 33'ü kadın (ortalama yaş: 20.36 ± 1.36, vücut kitle indeksi: 21.20±3.26), 28'i ise erkektir (ortalama yaş: 20.50 ± 1.00, vücut kitle indeksi: 22.55±4.03). Genç erişkinlerin iç yağlanma ve vücut yağ yüzdeleri ortalamaları **Tablo 1**'de verildi.

Tablo 1. Genç erişkinlerin iç organ yağlanması ve vücut yağ yüzdeleri ortalamaları

Değişkenler	Kadın Ortalama (±SS)	Erkek Ortalama (±SS)
Yaş	20.36 (± 1.36)	20.50 (± 1.00)
Boy	161.51 (±5.81)	176.21 (±6.11)
Kilo	55.26 (± 8.70)	70.36 (±14.95)
Vücut Kitle İndeksi	21.20 (±3.26)	22.55 (±4.03)
Yağsız Vücut Kütle yüzdesi	77.95 (±6.36)	85.55 /±6.85)
Kas Yüzdesi	73.98 (±6.04)	81.25 (± 6.49)
Yağ Yüzdesi	22.04 (± 6.36)	14.44 (±6.85)
İç Yağlanma	1.45 (±0.93)	2.57 ±2.54)
İç Yağlanma Alanı	23.54 (±7.45)	32.07 (±18.59)
Gövde Yağ Yüzdesi	16.66 (±8.05)	17.02 (±8.49)
Sol Kol Yağ Yüzdesi	25.84 (±7.52)	14.56 (±5.83)
Sağ Kol Yağ Yüzdesi	25.14 (±7.71)	14.09 (±5.11)
Sol Bacak Yağ Yüzdesi	28.72(±5.27)	10.73 (±4.92)
Sağ Bacak Yağ Yüzdesi	28.73 (±5.53)	10.00 (±5.39)

SS=Standart Sapma

Kadın ve erkek katılımcılar arasında vücut kitle indeksi, iç yağlanma, iç yağlanma alanı ve gövde yağ yüzdesi değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p< 0.05$). Yağsız vücut kitle yüzdesi ve kas yüzdesi erkek katılımcılarda daha yüksek olarak bulunurken ($p<0,001$), yağ yüzdesi, sağ ve sol kol yağ yüzdesi ile sağ ve sol bacak yağ yüzdesi değerleri ise kadın katılımcılarda daha yüksek olarak ölçüldü ($p<0,001$). Kadın ve erkek genç erişkinlerde iç yağlanma ve vücut yağ yüzdesi dağılım farklılığı **Tablo 2**'de verildi.

Tablo 2. Kadın ve erkek genç erişkinlerde iç yağlanma ve vücut yağ yüzdesi dağılım farklılığı

Değişkenler	Kadın Median (Minimum –Maksimum)	Erkek Median (Minimum –Maksimum)	p değeri
Vücut Kitle İndeksi	20.40 (15.20- 28.10)	21.45 (15.90- 53.00)	0,244
Yağsız Vücut Kütle yüzdesi	78,59 (67.06- 89.02)	85.70 (67.72- 96.92)	**<0,001**
Kas Yüzdesi	74.52 (63.70-84.49)	81.30 (64.39-91.87)	**<0,001**
Yağ Yüzdesi	21.41 (10.98- 32.94)	14.30 (3.08- 32.28)	**<0,001**
İç Yağlanma	1.00 (1.00-5.00)	1.00 (1.00- 12.00)	0,057
İç Yağlanma Alanı	20.00 (20.00- 52.00)	20.00 (20.00- 94.00)	0,057
Gövde Yağ Yüzdesi	15.70 (3.00 -31.10)	17.70 (3.00- 36.00)	0,902
Sol Kol Yağ Yüzdesi	25.10 (12.70- 39.40)	13.50 (5.90- 31.40)	**<0,001**
Sağ Kol Yağ Yüzdesi	24.50 (12.00- 39.70)	13.30 (5.90 -29.80)	**<0,001**
Sol Bacak Yağ Yüzdesi	27.60 (16.90- 38.20)	9.80 (2.10- 26.70)	**<0,001**
Sağ Bacak Yağ Yüzdesi	28.00 (16.20- 38.50)	9.20 (1.10- 27.00)	**<0,001**

Tartışma

Erkekler ve kadınlar, yağ dokusunun vücutta dağılımı ve obezite ve komplikasyonlarının gelişme risk açısından anatomik farklılıklar göstermektedir (3). Genç erişkinlerde, iç organ yağlanması metabolik risk faktörleri açısından yağ dokusunun en önemli bileşeni olarak kabul edilmektedir (12). Gençler erişkinlerde iç organ yağlanması, dislipidemi ve glukoz intoleransı dahil olmak üzere pek çok olumsuz sağlık sorununa neden olduğu gösterilmiş olsa da iç yağlanma ve yağ yüzdesi dağılımının cinsiyet farklılıklarına ilişkin çalışmalar az sayıdadır ve tutarsız sonuçlar bulunmaktadır (10). Bu çalışmada, 19- 25 yaş arası kadın ve erkek genç erişkinlerde iç yağlanma ve vücut yağ yüzdesi dağılımı incelenmiş ve her iki cinsiyet arasında içi yağlanma açısından farklılık görülmezken, yağsız vücut kitle yüzdesi ve kas yüzdesi erkek katılımcılarda daha yüksek, yağ yüzdesi, sağ ve sol kol yağ yüzdesi ile sağ ve sol bacak yağ yüzdesi değerleri ise kadın katılımcılarda daha yüksek olarak bulunmuştur.

Geleneksel olarak lipidler için bir depolama alanı olarak düşünülen yağ dokusu, günümüzde metabolik homeostazı düzenleyen sinyal moleküllerini ve hormonları salgılayan bir endokrin organ olarak kabul edilmeye başlanmıştır (13). Aynı vücut kitle indeksi için, kadınlar tipik olarak erkeklere kıyasla yaklaşık %10 daha yüksek vücut yağına sahiptir (14). Yaşlanma, her iki cinsiyette de yağlanmayı artırır, ancak yine, kadınlar tüm yaşam süresi boyunca daha yüksek vücut yağ yüzdesi ile karakterizedirler (15). Erkeklerle karşılaştırıldığında yağ dağılımı açısından kadınlarda hem abdominal (16) hem de gluteofemoral alanda (17) daha fazla SYD 'si vardır. Bunun yanında kadınlar daha düşük viseral yağ kütlesine sahiptirler (16). Fakat yaş ile birlikte, visseral yağ kütlesindeki farklılık zamanla azalır ve daha büyük yaş gruplarında bu farklılık görülmez (18). Çalışmamızda genel literatür ile benzer olarak yağ yüzdesi, sağ ve sol kol yağ yüzdesi ile sağ ve sol bacak yağ yüzdesi değerlerinin genç erişkin kadın katılımcılarda erkeklere oranla daha yüksek olarak bulunurken yağsız vücut kitle yüzdesi ve kas yüzdesi erkeklere göre daha düşük olarak ölçülmüştür. Ülkemizde, Düz ve ark.'nın (19) 18- 26 yaş genç erişkinlerde yaptığı ölçümlerde vücut yağ yüzdesi kadınlarda %19.29 ve erkeklerde %13.79 değerlendirilmişlerdir. Benzer olarak çalışmamızda vücut yağ yüzdesi oranını kadınlarda %21.41 ve erkeklerde %14.30 olarak bulundu. Çalışmamızda ölçülen yağ yüzdesi

değerlerinin Düz ve ark.'nın (19) ölçtüğü değerden kısmen yüksek olması, obezitenin ülkemizde 2009 yılından günümüze artması ile ilişkili olabilir.

Vücut yağının bölgesel dağılımın pek çok hastalığın morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). İç organ yağlanmasının, genç yaşta akut miyokard enfarktüslü hastaların çoğunun erkek olmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (12). Erkeklerde gözlenen daha yüksek iç organ yağlanmasının, yüksek tokluk insülin düzeyi, serbest yağ asitleri ve trigliserit düzeyi ile ilişkisi gösterilmiştir (3). Literatüre bakıldığında 2014 yılında Schuster ve ark.'nın (9) ortalama yaşı 25 olan genç erişkinlerde yaptığı çalışmada kadınlarda iç organ yağlanmasını 1,18 bulurken erkeklerde bu oranı 1.05 olarak ölçmüşlerdir. Yapılan bu çalışmamamızda da benzer olarak kadın ve erkek bireylerde bu değer 1.00 olarak literatürle uyumlu bulunmuştur. Sonal ve ark.'nın (21) 19-21 yaş sedanter genç erkeklerde yaptıkları çalışmalarında iç organ yağlanma oranını 2.30 olarak ölçmüşlerdir. Çalışmamızda genç erkeklerde iç organ yağlanma oranını ise Sonal ve ark.'nın (21) ölçüm değerinden kısmen daha düşük olarak 1.00 olarak bulunmuştur. Bu farklılık çalışma gruplarının sedanter olma oranlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. İç organ yağlanması, abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve düşük HDL gibi metabolik sendrom bileşenleriyle ile ilişki olduğu ve sağlıklı genç erişkinler arasında metabolik sendrom bileşenlerinin iyi bir göstergesi olduğu bilinmektedir. (9). İç organ yağlanmasının genç erişkinlerde metabolik sendrom bileşenlerinin iyi bir göstergesi olduğu düşünüldüğünde, 19- 25 yaş arası genç erişkinlerde, karın içi yağlanmanın çok düşük olmasına bağlı olarak metabolik sendromun gelişme riskinin bu yaş gurubunda düşük olduğu ve metabolik risk faktörleri açısından genç erişkinlerde her iki cinsiyet arasında belirgin bir farklılık olmadığı söylenebilir. Lieratür değerlendirildiğinde, benzer olarak yirmili yaşlardaki bireylerin metabolik sendom oranının yetişkinlerde olduğundan daha az görüldüğü bildirilmiştir (22) ve çalışmamız bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Metabolik sendromun oluşmasına esas olarak karın içi yağ birikiminin neden olmaktadır. Karın içi yağ birikimi kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve görülme sıklığı her yıl artmaktadır (23). Karın içi yağ birikimi genç erişkinlerde metabolik sendromun ile ilişkili metabolik bozukluklarla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuş ve karın içi yağ birikiminin değerlendirilmesinin, gelecekte metabolik sendromun geliştirme riskinin erken tahminine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (22). Literatüre bakıldığında Japonya'da Kobayashi ve ark.'nın ortalama yaşın 21 olduğu genç erişkinlerde dual-impedans ölçüm cihazı ile yaptıkları değerlendirmede iç yağlanma alanını kadınlarda 47.0 erkeklerde ise 33.1 olarak ölçmüşlerdir (22). Multi-impedans yöntemi ile yaptığımız çalışmamamızda ise kadın ve erkek bireylerde iç yağlanma alanını 20.00 olarak bulundu. Çalışmalarda farklı olarak dual ve multi-impedans yöntemlerinin kullanılmış olması ve değerlendirilen toplumların farklı beslenme alışkanlıklarının olması sonuçların farklılığına etki ediyor olabilir. Fakat her iki çalışmada da benzer olarak yirmili yaşlardaki bireylerin iç yağlanma alanı yetişkinlere oranla daha az ölçülmüştür. Genç erişkinlerdeki bu sonuçlara bakılarak metabolik sendom gelişme riskinin yetişkinlere göre daha az olduğu söylenebilir.

Sonuç

İç organ yağlanmasının metabolik sendrom bileşenleriyle ile ilişki olduğu ve sağlıklı genç erişkinlerde metabolik sendrom riskinin iyi bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Yapılan bu çalışmada 19- 25 yaş arası kadın ve erkek genç erişkinlerde, biyoelektrik impedans analizi ile yapılan ölçümlerde içi organ yağlanması ve iç yağlanma alanları her iki cinsiyette de düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuca bağlı olarak metabolik sendrom gelişme riskinin bu yaş gurubunda düşük olduğu ve metabolik risk faktörleri açısından genç erişkinlerde her iki cinsiyet arasında belirgin bir farklılık olmadığı söylenebilir. Genç erişkinlerde vücut kompozisyonu ve kronik hastalıkların ilişkisini inceleyen daha fazla sayıda ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. 2022. https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity (Son erişim tarihi: 08.10.2022).

2. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661 (Son erişim tarihi: 08.10.2022).

3. Chang E, Varghese M, Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9):69.

4. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. doi:10.1172/JCI92035

5. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(7):1345-1352.

6. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism*. 2001;50(4):425-435.

7. Despres JP, Marette A. Obesity and insulin resistance. Epidemiologic, metabolic, and molecular aspects. In: Reaven GM, Laws A (eds). Insulin resistance. The metabolic syndrome X. *Humana Press: Totowa, NJ*; 1999. pp 51–81.

8. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(1):12-17.

9. Schuster J, Vogel P, Eckhardt C, Morelo SD. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults. *Nutr Hosp*. 2014;30(4):806-812.

10. Chung SA, Dorey F, Mittelman S, Gilsanz V. Effect of gender on intra-abdominal fat in teenagers and young adults. *Pediatr Radiol*. 2011;41(4):469-475.

11. Leahy S, O'Neill C, Sohun R, Jakeman P. A comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis to measure total and segmental body composition in healthy young adults. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(2):589-595

12. von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, et al. Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(8):941-949

13. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;402:113-119.

14. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(6):789-796.

15. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?. *Am J Epidemiol*. 1996;143(3):228-239.

16. Demerath EW, Sun SS, Rogers N, et al. Anatomical patterning of visceral adipose tissue: race, sex, and age variation. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(12):2984-2993.

17. Yim JE, Heshka S, Albu JB, Heymsfield S, Gallagher D. Femoral-gluteal subcutaneous and intermuscular adipose tissues have independent and opposing relationships with CVD risk. *J Appl Physiol*. 2008;104(3):700-707.

18. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):402-408.

19. Duz S, Kocak M. Korkusuz F. Evaluation of body composition using three different methods compared to dual-energy X-ray absorptiometry, *European Journal of Sport Science*. 2009;9(3):181-190.

20. Onat A. Türkiyede obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyoloji Dergisi*. 2003;31(5):279-289.

21. Sonal ÇE, Toksöz İ. 19-21 yaş arası üniversitede okuyan erkek öğrencilerin fiziksel karakteristikleri ve motorik test sonuçlarının değerlendirilmesi. MS thesis. *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 2006.

22. Kobayashi M, Ogawa S, Tayama J, et al. Intra-abdominal fat accumulation is an important predictor of metabolic syndrome in young adults. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(37):e22202.

23. Fernandes J, Lofgren IE. Prevalence of metabolic syndrome and individual criteria in college students. *J Am Coll Health*. 2011;59(4):313-321.

Presentation ID / Sunum No= 290

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Genç Hastalarda COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Görülen Tromboembolik Olaylar

Dr. Şencay Yıldız[1], Exp. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu[2]
[1]*İstanbul Onkoloji Hastanesi*
[2]*Haseki Eğitim Araştırma*

Özet

Amaç: COVID-19, hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olay riskini artırabilir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında tromboembolik komplikasyonların ortaya çıktığı bilinmesine rağmen, uzun vadeli komplikasyonlar hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. COVID-19 enfeksiyonlarından sonra genç hastalarda ortaya çıkan tromboembolik olayları bildirmeyi amaçladık. Yöntemler: COVID-19 enfeksiyonu sonrası tromboembolik olay gelişen 7 hasta hematoloji polikliniğinde değerlendirildi. Bu amaçla tıbbi öykü, yaş, cinsiyet, komorbidite, SARS-CoV PCR test sonucu, vasküler olay, pozitif seroloji ile tromboz arasında geçen gün sayısı, görüntüleme bulguları ve trombofili testleri retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Değerlendirilen 7 hastanın 4'ünde tromboemboli paneli negatif olarak tespit edildi. Dört vakada (7/4) trombofili testleri negatifti ve bu hastalarda trombotik olayların gelişimi COVID-19 enfeksiyonuna bağlandı. Emboli tanısı alan hastaların 3'ünde kalıtsal trombofili tespit edildi. Bu olgularda ise COVID-19 enfeksiyonundan önce tromboz öyküsü yoktu. Sonuç: Hastalar ayrıca COVID-19 enfeksiyonunun iyileşmesinden haftalar sonra öngörülemeyen bir şekilde trombotik olaylar yaşayabilir. COVID-19 enfeksiyonu sonrası hastalarda genişletilmiş tromboprofilaksi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Post COVID-19, Tromboembolik Olay, Tromboproflaksi

Thromboembolic Events in Young Patients After COVID-19 Infection

Abstract

Background: Few data are available on the occurrence of thromboembolic complications after Coronavirus disease (COVID-19) infection. Objectives: COVID-19 may increase the risk of both venous and arterial thromboembolic events . Although it is known that thrombotic complications occur during COVID-19 infection, little is known about long-term complications. We aim to report various thrombotic events that occur in young patients after COVID-19 infections. Methods: Seven patients

suffering from thromboembolic events after COVID-19 infection were admitted to the hematology outpatient clinic and related etiology was investigated in the patients. For this purpose, medical history, age, gender, comorbidity, SARS-CoV PCR test result, vascular event, number of days between positive serology and thrombosis, imaging of vascular event were evaluated retrospectively and thrombophilia tests were requested. Results: In four cases, thrombophilia tests were negative, and the development of thrombotic events in these patients was attributed to the COVID-19 infection. In other cases, hereditary thrombophilia was found, but these cases did not have a history of thrombosis before COVID-19 infection. Hence, it was thought that COVID-19 played a triggering role in the development of thrombosis in these patients. Conclusions: Patients may also unpredictably experience thrombotic events weeks after recovery of COVID-19 infection. Extended thromboprophylaxis should be administered in patients after COVID-19 infection.

Keywords: Post COVID-19, Thromboembolic Events, Thromboprophylaxis

Giriş

Coronavirus hastalığı (COVID-19); inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve kan akımında staz gibi birkaç risk faktörünün pıhtılaşma sistemini aktive etmesi ile hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboz gelişimine eğilim yaratmaktadır (1-3). Her ne kadar COVID-19 enfeksiyonu sırasında trombotik komplikasyonların meydana geldiği bilinse de uzun dönem komplikasyonlar hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu olgularla COVID-19 enfeksiyonu geçirdikten bir süre sonra genç hastalarda meydana gelen çeşitli tromboembolik olayları bildirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

COVID-19 enfeksiyonu sonrası tromboembolik olay gelişen 7 hasta hematoloji polikliniğinde değerlendirildi. Bu amaçla tıbbi öykü, yaş, cinsiyet, komorbidite, SARS-CoV PCR test sonucu, vasküler olay, pozitif seroloji ile tromboz arasında geçen gün sayısı, görüntüleme bulguları ve trombofili testleri [MTHFR mutasyon analizi (C677T, A1298C), Faktör 13, Faktör 2 Protrombin gen mutasyonu (G20210A), Faktör 5 Leiden, Protein C, Protein S, Antitrombin-3, AntiKardiyolipin IgG, Homosistein düzeyi)] retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

Olgu 1; 39 yaş erkek hasta, kronik hastalık öyküsü olmayan hasta nefes darlığı şikayeti olması nedeni ile acil servise başvurdu. Yapılan değerlendirme sonucunda pulmoner emboli tespit edildi. Hastanın yaklaşık üç ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu.

Olgu 2; Kronik hastalık öyküsü olmayan 19 yaş erkek hasta görme keskinliğinde azalma olması üzerine göz hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hastada sağ siliyoretinal arter tıkanıklığı tespit edildi. Hastanın öyküsünden yaklaşık 4,5 ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi.

Olgu 3; 37 yaş kadın hasta, kronik hastalık öyküsü olmayan hastanın gözünde ağrı ve görme keskinliğinde azalma şikayeti olması nedeni ile acil servise başvurdu. Yapılan değerlendirme sonucunda retinal arter embolisi tespit edildi. Hastanın yaklaşık 3,5 ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttur.

Olgu 4; Özgeçmişinde diyabet ve hipertansiyon öyküsü olan ve 20 gün önce COVID-19 enfeksiyonu geçiren 49 yaşında bir erkekti. Acil servise sol taraflı güç kaybı olması nedeniyle başvurdu ve hastada serebral arter enfarktüsü tespit edildi.

Olgu 5; 30 yaş kadın hasta, kronik hastalık öyküsü olmayan hastanın sağ kolunda ağrı ve şişlik şikayeti olması nedeni ile acil servise başvurdu. Yapılan değerlendirme sonucunda sağ üst ekstremite trombozu tespit edildi. Hastanın yaklaşık 7 ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu.

Olgu 6; 25 yaş kadın hasta kronik hastalık öyküsü olmayan hasta karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu. Yapılan değerlendirme sonucunda ovaryan venöz tromboz tespit edildi. Hastanın 50 gün önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttur.

Olgu 7; Kronik hastalık öyküsü olmayan 40 yaşında kadın hasta baş ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu ve serebral venöz sinüs trombozu tespit edildi. Hastanın 20 gün önce COVID-19 enfeksiyonu vardı (Tablo 1).

Tedavileri yapıldıktan sonra hastalar tromboemboli etyolojisi araştırılması amacı ile hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 34.1 olarak tespit edildi. Hastaların SARS-CoV PCR sonucu pozitif geldikten sonra tromboz oluşumuna kadar geçen gün sayısı ortalama 75 gündü [median 50(20-210)]. Hastalardan trombofili testleri istendi. Değerlendirilen 7 vakadan 4'ünde tromboemboli paneli negatif olarak tespit edildi. Emboli tanısı alan hastaların 3'ünde kalıtsal trombofili tespit edildi. Bu olgularda ise COVID-19 enfeksiyonundan önce tromboz öyküsü yoktu.

Tartışma:

İlk dört olguda testler negatif olarak sonuçlandı ve bu hastalarda trombotik olaylarının gelişiminin COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Diğer olgularda herediter trombofili olduğu saptandı ancak bu olgularında öykülerinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmeden önce tromboz gözlenmemişti. Bu nedenle bu hastalarda da COVİD-19'un tromboz gelişiminde tetikleyici bir rol aldığı düşünüldü. Vaka sayımız az olmasına rağmen, çalışmamız COVID-19 enfeksiyonu sonrası genç yaşta olan ve komorbiditeleri olmayan (1 hastada diyabetes mellitus ve hipertansiyon) hastalarda da haftalar sonra beklenmedik bir şekilde trombotik olayların meydana gelebileceğini gösterdi. SARS-CoV-2 virüsünün akut enfeksiyon sırasında endotel hasarına (endotelit) neden olduğu bilinmektedir (4, 5) ve aort trombozundan kaynaklanan emboliye sekonder COVID-19 ile ilişkili akut emboli vakaları bildirilmiştir (6, 7). Ancak hastalığın iyileşme aşamasında endotelitin kalıcılığı hakkında çok az veri mevcuttur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası, düşük dereceli inflamasyon ve koagülasyon sisteminin aktivasyonunun devamı ile endotel aktivasyonunun devam edebiliceği düşünülmektedir (8). Yapılan çok merkezli, randomize bir çalışmada (MICHELLA); COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılıp taburculuk sonrası tromboprofilaksi verilenlerde,verilmeyenlere göre trombotik olayların azaldığı gösterilmiştir (9). Bu çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan 320 kişi, hastaneden taburcu olduktan sonraki 35 gün boyunca günde 10 mg rivoraksaban verilen ve antikoagülan almayan hastalar olarak retgele atandı. Semptomatik arteryal tromboemboli veya herhangi bir ölümcül kardiyovasküler olay veya venöz tromboemboli (VTE); rivoraksaban kolundaki hastaların%3'ünde ve antikoagülan almayan hastaların %9'unda meydana gelmiş ve istatiksel olarak anlamlı (RR, 0.33, %95 CI 0.12-0.90; p=0.0293) bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada taburculuk sonrası VTE'nin genel riski, COVID-19 dışındaki akut tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerinkine benzer görünmektedir (10). Bu nedenle iyileşme dönemindeki hastalar için; genç yaşta olmalarına ve komorbiditelerin yokluğuna bakılmaksızın, klinisyenler post-enfektif trombotik olaylar açısından tetikte olmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu sonrası hastalarda genişletilmiş tromboprofilaksi uygulanması düşünülmelidir.

Tablo 1 : COVID-19 enfeksiyonu sonrası vasküler tromboembolik olay geçiren 7 vaka

	Olgu #1 E 39 y	Olgu #2 E 19 y	Olgu #3 K 37 y	Olgu #4 E 49 y	Olgu #5 K 30 y	Olgu #6 K 25 y	Olgu #7 K 40 y
Vasküler olaylar	Pulmoner arter embolisi	Sağ silioretinal arter tıkanıklığı	Retinal arter embolisi	Serebral arter enfarktüsü	Sağ üst ekstremite trombozu	Ovaryan ven trombozu	Serebral venöz sinüs trombozu
SARS-CoV PCR	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Pozitif serolojiden tromboza geçen gün sayısı	90 gün	28 gün	107 gün	20 gün	210 gün	50 gün	20 gün
Komorbiditeler	-	-	-	DM, HT	-	-	-
Görüntüleme	Pulmoner BT: Sol alt lob posterobazal ve laterobazal sağ alt lob posterobazal ve dallarında emboli	FFA: Sağ silioretinal arter tıkanıklığı	Retina anjiyografisi: Retinal arter dal tıkanıklığı	MRG beyin: Talamusun sağ yarısında sınırlı difüzyon kaydedilmiştir.	Üst ekstremite venöz doppler ultrasonografi: Sol subklavyen ven trombozu	MRG abdomen: sol over akut tromboz	MRG venografi: Sol transvers sinüs ve sinüs rektus tıkanıklığı
MTHFR mutasyon analizi (C677T)	Heterozigot	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
MTHFR mutasyon analizi (A1298C)	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
Faktor 13	Normal	Normal	Normal	Normal	Heterozigot	Normal	Normal
Faktor 2 Protrombin mutasyonu (G20210A)	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Heterozigot
Faktör 5 Leiden	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Heterozigot	Normal
Protein C Aktivitesi	% 60 (antikoagülan tedavi ile)	% 118	% 86	% 119	% 98	% 92	% 106
Protein S Aktivitesi	% 46 (antikoagülan tedavi ile)	% 87	% 106	% 157	% 89	81%	% 98
Antitrombin 3 Aktivitesi	% 95	% 99	% 96	124%	% 113	86%	% 102
Antikardiyolipin IgG	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Homosistein	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
PT	14,4	13,2	12,4	12,6	14,9	15,4	12,9
APTT	28,3	26,4	28,4	26,8	30,9	39,1	27,2

D-dimer	2,4	3,2	0,8	0,42	1,2	5,47	0,42
Fibrinojen	820	425	363	671	626	806	226
Trombositler	180	263	290	247	287	335	281

BT bilgisayarlı tomografi, DM diabetes mellitus, HT hipertansiyon MRG manyetik rezonans görüntüleme, FFA Fundus Floresein Anjiyografi. Protrombin Süresi (PT): 12–16,5s. Aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi (aPTT): 24-36 sn. Fibrinojen: 200-400 mg/dl. D-Dimer: < 0.55 mg/L. Trombositler: 142–424 x 10∧3/uL. Protein C: % 70-130, Protein S: % 60-140, Anti Trombin 3 Aktivitesi % 80-120

Kaynaklar

1.Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

2.Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. Res Pract Thromb Haemost 2020 April 20. doi:10.1002/rth2.12350.

3.Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000.

4.Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 395(10234):1417–1418

5.Becker RC (2020b) COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thrombolysis 50(3):499–511. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4

6.Goh SSN, Yong EM, Hong QT et al (2020) Acute aortic thrombosis presenting as acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients. Br J Surg 107:e565–e566

7.Fan BE, Chia YW, Sum CLL et al (2020) Global haemostatic tests in rapid diagnosis and management of COVID-19 associated coagulopathy in acute limb ischaemia. J Thromb Thrombolysis 50(2):292–297. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02165-w

8.Dalan R, Boehm BO (2020) The implications of COVID-19 infection on the endothelium: a metabolic vascular perspective. Diabetes Metab Res Rev. https://doi.org/10.1002/dmrr.3402

9.Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet 2022; 399:50.

10. Zuin M, Engelen MM, Barco S, et al. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2022; 209:94.

Presentation ID / Sunum No= 298

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4077-7258

Causes of Hyponatremia in Hospitalized Patients in a Tertiary Hospital

Asst. Prof. Dr Melisa Sahin Tekin[1]

[1] *Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Eskisehir, Turkey*

Abstract

Hyponatremia is a frequently encountered laboratory finding and is the most common electrolyte disorder in hospitalized patients. This retrospective cross-sectional study aimed to evaluate the causes of hyponatremia in hospitalized patients. The records of 32 patients hospitalized in the Internal Diseases General Internal Medicine intensive care and service between June and September 2021 were reviewed. The mean age of the patients was 75.03±8.5, and there were 27 women (84.4%) and 5 men (15.6%) in the patient group. Nausea and vomiting were the most common complaints with a rate of 46.9% (n=15), followed by altered consciousness with 37.5% (n=12) and dizziness with 18.7% (n=6),. The complaint at presentation was poor general condition and oral intake in 3 patients, muscle weakness in 2, and seizures in 2 (Some patients had more than one complaint). The mean serum sodium of patients at admission was 116.06±5.66 mEq/L. In terms of volume status, 15 patients were hypovolemic (46.9%), 11 were euvolemic (34.3%), and 6 (18.8%) were hypervolemic. Hydrochlorothiazide (HCTZ) use was the first among the etiological causes with 68.7% (n=22). In 5 of the patients (15.6%), the cause of hyponatremia was found to be the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Five patients (15.6%) had hyponatremia associated with endocrine causes. While 2 of them had uncontrolled primary hypothyroidism, three patients had newly diagnosed pathologies (panhypopituitarism, central adrenal insufficiency, and empty sella syndrome). Malignancies were detected in four patients (12.5%). This study showed that hyponatremia requiring hospitalization was more common in geriatric patients, and the use of HCTZ is significantly important in the patients. It was observed that hyponatremia due to endocrine reasons was also common. Also, considering the increase in malignancies in this age group, it is obvious that patients with hyponatremia need a detailed medical evaluation, not just correction of the electrolyte disorder.

Keywords: Hyponatremia, Hydrochlorothiazide, Syndrome of İnappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, Geriatric Patients

Introduction

Hyponatremia is a frequently encountered laboratory finding and is the most common electrolyte disorder in hospitalized patients. The number of patients with hyponatremia admitted to the emergency department and after being hospitalized in the internal diseases intensive care and clinics is quite high

and creates a serious economic burden on the health systems. Hyponatremia is the most common electrolyte and water homeostasis disorder worldwide.[1] It is defined as a serum sodium concentration below 135 mEq/L.[2] The low sodium concentration is mostly due to changes in the water balance. Therefore, it is important to evaluate the volume status well when treating patients in order to avoid morbidity and mortality both due to the primary electrolyte disorder itself and the negative outcomes of inappropriate treatment.[3]

The signs and symptoms of hyponatremia can be listed as nausea and vomiting, headache, confusion, loss of energy, drowsiness, fatigue, restlessness, irritability, muscle weakness, spasms or cramps, seizures, and coma. Central nervous system-related symptoms are usually seen in acute and severe hyponatremia[3]. The most common causes of hyponatremia are hypovolemia, diuretic use, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), polydipsia, adrenal insufficiency, heart failure, and liver cirrhosis.[4,5] While some patients with hyponatremia have a single cause, multiple factors contribute to the fall in plasma sodium in others. This study aimed to evaluate the causes of hyponatremia in hospitalized patients.

Materials and Methods

In this retrospective cross-sectional study, the records of 35 patients hospitalized in the Internal Diseases General Internal Medicine intensive care and service between June 2021 and September 2021 were reviewed. Two patients who ended up with exitus and one patient who refused the treatment, and was discharged voluntarily were excluded. A total of 32 patients were included in the study. Demographic data of the patients, complaints at admission, serum sodium levels at admission, renal function tests and other electrolyte levels, and volume statuses were analyzed from the file records. Conditions that contributed to the etiology of hyponatremia, times to the recovery of hyponatremia and total hospital stay were recorded. Statistical analyses were performed with the IBM SPSS Statistics 21.0 package program. Descriptive continuous data are given as mean ± standard deviation, and categorical data are given as a percentage (%).

Results

Patients with hyponatremia constituted 40.2% of those hospitalized in the general internal medicine service during the study period. When the demographic data of 32 patients with hyponatremia included in the study were evaluated, the mean age was 75.03±8.5 and there were 27 women (84.4%) and 5 men (15.6%) in the patient group.

Nausea and vomiting were the most common complaints with a rate of 46.9% (n=15), followed by altered consciousness with 37.5% (n=12) and dizziness with 18.7% (n=6). The complaint at presentation was poor general condition and oral intake in 3 patients (9.3%), muscle weakness in 2 (6.2%), seizures in 2 (6.2%), abdominal pain in one (3.1%), and diarrhea in one patient (3.1%). (Some patients had more than one complaint).

The mean serum sodium of the patients at admission was 116.06±5.66 mEq/L (min 104, max 126 mEq/L). In terms of volume status, 15 patients were hypovolemic (46.9%), 11 were euvolemic (34.3%), and 6 (18.8%) were hypervolemic. Ten patients (31.2%) had renal dysfunction at the time of admission, four of these patients had chronic kidney diseases and were in acute on chronic renal failure conditions. Four patients had hyperkalemia (12.5%) and one patient (3.1%) had hypokalemia on admission.

Hydrochlorothiazide (HCTZ) use was the first among the etiological causes with a rate of 68.7% (n=22). Some patients had more than one etiological factor, but the use of HCTZ was observed as the sole cause of hyponatremia in 14 patients. Of the 22 patients using HCTZ, 13 were in the hypovolemic (59%), 5 in the euvolemic (22.8%) and 4 hypervolemic (18.2%) hyponatremia group. Tolvaptan was used in the management of two of the four patients with hypervolemic hyponatremia using HCTZ.

In 5 of the patients (15.6%), the cause of hyponatremia was found to be the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Isolated fluid loss-related hyponatremia was

detected in two patients (6.2%). In the hypervolemic hyponatremia group (n=6) while other etiological factors (drugs, endocrine causes) were also present in 5 patients, hypervolemia was observed as the isolated cause of hyponatremia in one.

When pharmacological agents were evaluated as the etiological causes, HCTZ was in the first place in drug-related hyponatremia. Two patients (6.2%) were using sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors, and the treatment was discontinued because of its potential to contribute to hyponatremia. In one patient, hyponatremia was found to be related to antiepileptic therapy (oxcarbazepine), and a treatment change was made.

Five patients (15.6%) had hyponatremia associated with endocrine causes. While 2 (6.2%) had uncontrolled severe primary hypothyroidism, 3 patients had newly diagnosed endocrine pathologies. Panhypopituitarism was detected in one of them (74 years old), central adrenal insufficiency in one (78 years old), and empty sella syndrome and associated central hypothyroidism, hypogonadotropic hypogonadism, and growth hormone deficiency in one (71 years old).

Malignancies were diagnosed in four patients (12.5%). Two of them had metastatic neuroendocrine tumors (65 and 73 years old male patients), one had metastatic pancreatic cancer (72 years old female), and one had a newly diagnosed metastasis in the iliac bone who had breast cancer followed up with complete remission (62 years old female).

The mean recovery time of hyponatremia with treatment was 4.9±2.1 days, while the mean total hospital stay was 8.6±4.8 days.

Discussion

This study showed that hyponatremia requiring hospitalization was more common in geriatric patients, and the use of thiazides played a role in the etiology of a significant part of the patients. An increased incidence of hyponatremia has been reported in this age group, both in hospitalized patients and in the general population.[6,7] Since geriatric patients are sensitive to volume status, it can be concluded that thiazides and other diuretic drugs should be used with caution in these patients. Serum sodium concentration should be monitored closely if needed, and clinicians should be aware of neurological signs indicating reduced sodium levels in patients using thiazides. Also, clinicians should avoid prescribing thiazides to patients with a history of thiazide-induced hyponatremia.[8]

It was observed that hyponatremia due to endocrine reasons was also common in the patients included in the study. SIADH was detected in 5 of the patients, uncontrolled severe primary hypothyroidism in 2, pituitary insufficiency in 3 (panhypopituitarism in one, central adrenal insufficiency in one, and empty sella syndrome in one). The frequency of hypopituitarism in patients over 65 years of age should not be underestimated.[9] It is important to exclude endocrinopathies before making a diagnosis of SIADH and conducting research on its etiology in elderly patients.[10]

Four patients included in the study were diagnosed with malignancy during their hospitalization for hyponatremia. The increase in the incidence of malignancy in geriatric patients should also be considered when evaluating elderly patients with hyponatremia.

The less often causes were observed as hyponatremia associated with extrarenal fluid loss only (vomiting, diarrhea, etc.) in 2 patients, and hyponatremia associated with oxcarbazepine, an antiepileptic drug, only in 1 patient. Carbamazepine and oxcarbazepine are the most common antiepileptic drugs that induce hyponatremia in patients with epilepsy.[11] Particular attention should be paid to hyponatremia in the follow-up of elderly patients with epilepsy.

The mean recovery time of hyponatremia with treatment was 4.9±2.1 days in the current study. United States (US) and European guidelines recommend treating severely symptomatic hyponatremia with bolus hypertonic saline to reverse hyponatremic encephalopathy by increasing the serum sodium level by 4 mEq/L to 6 mEq/L within 1 to 2 hours but by no more than 10 mEq/L

(correction limit) within the first 24 hours.[12] In this study, the correction time in sodium concentrations was in parallel with the guideline recommendations.

In conclusion, the findings of this study can be summarized as follows: hyponatremia requiring hospitalization was more common in geriatric patients, and the main cause is the use of thiazides in the majority of patients. It was observed that hyponatremia due to endocrinopathies was also common. Also, considering the increase in malignancies in this age group, it is obvious that patients with hyponatremia need a detailed medical evaluation, not just correction of the electrolyte disorder.

References

1. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. Front Horm Res. 2019;52:24-35. doi:10.1159/000493234.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342(21):1581-1589. doi:10.1056/NEJM200005253422107.
3. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020;75(2):272-286. doi:10.1053/j.ajkd.2019.07.014.
4. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. Front Horm Res. 2019;52:24-35. doi:10.1159/000493234.
5. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1340-1349. doi:10.1681/ASN.2016101139.
6. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. Curr Med Res Opin. 2008;24(6):1601-1608. doi:10.1185/03007990802081675.
7. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. Am J Med. 2013;126(3):256-263. doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.037.
8. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol. 2016;13(2):175-182. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001.
9. Foppiani L, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Del Monte P. Hypopituitarism in the elderly: multifaceted clinical and biochemical presentation. Curr Aging Sci. 2008;1(1):42-50. doi:10.2174/1874609810801010042.
10. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. Clin Interv Aging. 2017;12:1957-1965. Published 2017 Nov 14. doi:10.2147/CIA.S138535.
11. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. Expert Opin Drug Saf. 2017;16(1):77-87. doi:10.1080/14740338.2017.1248399.
12. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. JAMA. 2022;328(3):280-291. doi:10.1001/jama.2022.11176.

Presentation ID / Sunum No= 311

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7247-8164

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Caused by Empagliflozin: A Case Report

Assoc. Prof. Dr. Hasan Açık[1]
[1] *Okan Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

Abstract

DKA is a life-threatening complication of DM. Hyperglycemia, ketonemia, and acidosis are the triad of DKA. Ketoacidosis is present in euglycemic DKA; but blood sugar is below 200 mg/dl. Patients mostly have nausea, vomiting and fatigue. Although it is mostly seen in Type-1 DM patients, it can rarely be seen in Type-2 DM. The incidence of euglycemic DKA is increasing with the use of SGLT-2 inhibitors, which are new generation antidiabetic drugs. Prolonged fasting, pregnancy and low carbohydrate diet are other causes of euglycemic DKA. We reported that a case of euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient using empagliflozin, an SGLT-2 inhibitor. In our patient, the diagnosis of euglycemic DKA due to SGLT-2 inhibitor use was made by making the differential diagnosis of ketoacidosis, upon detection of ketone positivity in the urine, acute metabolic acidosis with high anion gap, and normal blood glucose.

Keywords: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis, Empagliflozin

Introduction

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a life-threatening complication of diabetes mellitus (DM). Hyperglycemia, ketonemia, and acidosis are the triad of diabetic ketoacidosis. In euglycemic diabetic ketoacidosis, ketoacidosis is present, but blood glucose is below 200 mg/dl. Normal or slightly elevated blood glucose levels may delay the diagnosis of ketoacidosis. Patients have nausea, vomiting and fatigue due to ketonemia and acidosis. It is mostly seen in type 1 DM patients. Although the exact incidence of euglycemic diabetic ketoacidosis is not known, case series have begun to increase with the use of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors. Other causes of euglycemic diabetic ketoacidosis include prolonged fasting, low-carbohydrate diet, and pregnancy.(1,2)

SGLT-2 inhibitors show their effect by blocking the protein called SGLT-2 in the kidneys and blocking the reabsorption of glucose in the proximal renal tubules. (2) In a study by Musso et al., insulin resistance calculated by estimated glucose disposal rate < 8.3 mg/kg/min, and the ratio of total insulin dose reduction-tobaseline insulin sensitivity; and identified degree of volume depletion as a risk factor for euglycemic diabetic ketoacidosis. (3)

In this case report, we planned to report that the follow-up and treatment process of our patient who was diagnosed with euglycemic DKA due to the use of empagliflozin, an SGLT-2 inhibitor.

Case Report

A 21-year-old male patient with no comorbidities was admitted to our emergency department with nausea and vomiting. Upon detection of 362 mg/dl blood sugar in the patient's examinations, acute increased anion gap metabolic acidosis in venous blood gas (pH 7.11, PCO2 29 mmHg, HCO3 9.2 mmol/l, lactate 1.65 mmol/l and anion gap 29,4 mmol/l) and ketone positivity in the urine (3+), a diagnosis of diabetic ketoacidosis was made. The patient had a large amount of folliculitis on examination. Insulin therapy and antibiotherapy were initiated, and the patient was diagnosed with DM and C-peptide level was requested in order to differentiate between type 1 and 2. After the C-peptide level was found to be normal (3.02 ng/ml), anti-glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) antibody negative, islet antibody (ICA) normal (5,522 U/ml), Type-2 DM was considered, and SGLT-2 inhibitors were used. Treatment was started with a combination of empagliflozin and metformin. About 1 month later, the patient presented to the emergency department with the complaint of nausea and vomiting again. Meanwhile, ketone positivity in urine (2+) and acute increased anion gap metabolic acidosis in venous blood gas (pH 7.047, PCO2 22 mmHg, HCO3 6.1 mmol/l, lactate 1.49 mmol/l and anion gap 30.5 mmol/l) was detected. However, after the patient's blood sugar was detected as 148 mg/dl, the patient was hospitalized with the diagnosis of non-diabetic ketoacidosis for further examination and treatment. The laboratory results of the patient are shown in Table-1. Oral antidiabetic drugs were discontinued due to acidosis. Ceftriaxone and clindamycin treatment was started due to elevated C-reactive protein (CRP). Intravenous (iv) ringer lactate solution 1lt/hour hydration was provided. However, when ketonuria and acidosis persisted, ketolysis defect was considered, and organic acid in the urine and amino acid and acyl carnitine profile in the blood were requested from the patient. Meanwhile, 5% dextrose solution and iv insulin infusion were given together at a dose of 0.05 u/kg/h in order to prevent ketosis. A low-fat diet was given. In the follow-up, the patient whose urine ketone became negative and metabolic acidosis improved, was discharged with insulin therapy. The patient, who applied to our internal medicine outpatient clinic 2 weeks later with the results, was found to have normal organic acid in the urine and amino acid and acyl carnitine profile in the blood. Thereupon, euglycemic diabetic ketoacidosis due to SGLT-2 inhibitors was considered in the patient.

Discussion

Although the exact mechanism of development of euglycemic DKA due to SGLT-2 inhibitors is not known, the increased glucagon/insulin ratio, increased lipolysis and increased free fatty acids, and therefore increased ketoacidosis, together with the decrease in carbohydrate intake. (4) In addition, decreased gluconeogenesis by the liver occurs during fasting when liver glycogen is depleted, or increased glucosuria by the kidneys due to SGLT-2 inhibitors causes the development of euglycemic DKA. (5) Our patient was also using empagliflozin, one of the SGLT-2 inhibitors.

Although ketonemia and increased anion gap metabolic acidosis are present in euglycemic DKA, blood glucose is below 200 mg/dl. The most common symptoms are nausea and vomiting. (1,2) Our patient was also hospitalized to investigate the cause of ketoacidosis because of his blood glucose level of 148 mg/dl despite the presence of increased anion gap metabolic acidosis and ketonemia. First, other causes of increased anion gap metabolic acidosis were investigated. There was no drug use or alcohol use other than oral antidiabetic drugs. Our patient also had the use of empagliflozin and metformin. Although metformin-induced lactic acidosis is also the cause of metabolic acidosis, our patient's normal lactate level (1.49 mmol/l) excluded the diagnosis. (6) After excluding ketolysis defect in the patient who did not have a long fasting period in his anamnesis, he was diagnosed with SGLT-2 inhibitors-induced euglycemic DKA.

The priority in treatment is to fix dehydration. Then, an insulin infusion at a dose of 0.05-0.1 u/kg/hour and potassium replacement should be done if necessary. Unlike DKA, 5% dextrose infusion

should be added to the treatment so that blood glucose is below 250 mg/dl. (7) As in the classical DKA treatment of the patient, hourly blood glucose and electrolyte monitoring every four hours is recommended. In addition, the SGLT-2 inhibitor used by the patient should be discontinued as soon as the diagnosis is made. (8) Since this patient had ketoacidosis, we first stopped the SGLT-2 inhibitor he was using. Then, we provided hydration with iv Ringer lactate solution to fix dehydration. In addition, iv 0.05 u/kg/hour insulin infusion was started due to ketoacidosis and 5% dextrose infusion was started due to normal blood sugar (148 mg/dl). Improvement of acidosis, negative urine ketone and improvement of anion gap are indicators of response to treatment. (9)

Conclusion

As a result; SGLT-2 inhibitors, one of the new generation oral antidiabetic drug groups, may cause the development of euglycemic DKA. It should be kept in mind that ketoacidosis may be present even if the blood sugar is within normal limits in patients with diabetes and complaints of nausea and vomiting, and the drugs used by the patient should be questioned thoroughly.

Table-1: Patient's Laboratory Results

	1st day	3rd day	6th day	8th day
pH	7,047	7,1	7,24	7,38
PCO2	22	13,4	24,1	32,8
HCO3	6,1	4,1	10,2	19
Lactate	1,49	0,96	0,99	1,05
Anyon gap	30,5	32,1	25,9	18,3
Sodium	141	143	138	138
Potassium	4,2	3,1	3,4	2,9
CRP	25	12,2	5,6	5,3
Ketone in urine	2+	3+	2+	Negative

References

1. Nasa P., Chaudhary S., Shrivastava P. et all. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. World J Diabetes 2021 May 15; 12(5): 514-523

2. Ogawa W., Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. J Diabetes Investig 2016 Mar;7(2):135-8

3. Musso G, Sircana A, Saba F. et all. Assessing the risk of ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis and meta-regression. PLoS Med 2020; 17: e1003461

4. Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer Perspectives of Mechanisms for Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. Int J Endocrinol

5. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017;2017

6. Moioli A, Maresca B, Manzione A, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. J Nephrol. 2016;29(6):783-789

7. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. Br Med J. 1973 Jun 09;2(5866):578-80.

8. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, Yale JF. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. Clin Ther. 2016 Dec;38(12)

9. Karabacak P., Çelik S., Kösem A. Ve ark. Empagliflozine bağlı gelişen öglisemik diyabetik ketoasidoz; Olgu sunumu. Acta Med Nicomedia. 2021; 4(3): 87-89

Presentation ID / Sunum No= 318

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8377-7637

Erişkin Yaşta Tanı Alan TNFRSF13B/TACI Mutasyonu ve Klinik Özellikleri

Exp. Dr. Esra Karabiber[1]
[1]*Marmara Üniveristesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün hastalıklar, granülomatoz hastalıklar, poliklonal lenfoproliferasyon ve artmış malignite riski gibi heterojen bir tabloyla karşımıza gelebilir. Erişkin dönemde tanı koyduğumuz TACI mutasyonu olan üç CVID hastamızın klinik özelliklerini özetledik.Vaka1: 62 kadın, 12 yıldır Sistemik Lupus Eritematozis, Ailevi akdeniz ateşi ve amiloidoz tanısı ile takip edilirken hipogamaglobulinemisi saptanması üzerine yönlendirilmişti. Öyküsünde sık enfeksiyon ve ailede immün yetmezlik yoktu.Lenfosit alt gruplarında, CD19+ hücre oranı %1.7 düşük, T ve B hücre alt grupları normal ölçüldü.IgG:396, IgA:71, IgM:27 düşük saptandı. ANA 1/320 pozitif, ENA panelinde CenpB pozitifliği vardı.İzohemaglutinin 1/8 pozitif, kabakulak negatifdi.İmmün yetmezlik genetik panelinde TNFRSF13B geninde heterozigot mutasyon saptandı.Vaka 2: 31 yaşında kadın, çocukluktan beri sık akciğer enfeksiyonu, ishal ve bronşiektazi öyküsü ile polikliniğimizde değerlendirildi.IgG:200, IgM:11 ve IgA:6 düşük saptandı. Lenfosit alt gruplarında: CD19+ hücreleri oranı normal fakat sınıf çevrimi yapmış hafıza B hücreleri oranı düşük, CD4/CD8 oranı ters dönmüş saptandı.İzohemaglutinin anti-B-IgM negatif saptandı. ANA negatfi ve ENA panelinde Anti-Ro-52 zayıf pozitif saptandı. Dalak 154mm boyutunda ve normalde büyüktü.Toraks CT'de sol akciğer alt lob ve lingulada bronşiektazik alanları vardı.Antikor eksikliği genetik panelinde TACI mutasyonu saptandı.Vaka3:38 yaşında kadın, oğlunda immün yetmezlik araştırılırken tetkik için yönlendirilmişti. 1 yaşındaki oğlunda kronik granülomatöz hastalık tanısı konulması üzerine, gönderilen genetik test sonucunda CYBB ve TACI geninde heterozigot mutasyon saptanmış. Öyküsünde kasıktaki lenf nodlarından tüberküloz tanısı aldığı, genital gölgede tekrarlayan apselerinin olduğu öğrenildi.IgG, IgM, IgA ve lenfosit sayısı normal aralıkta, izohemaglutinin antikorları ve aşı yanıtı pozitif olarak saptandı.Lenfosit alt gruplarında: CD4/CD8 oranı ters dönmüş, sınıf çevrimi yapmamış hafıza B hücreleri düşük olarak saptandı.TNFRSF13B/TACI mutasyonu CVID hastalarının %10'unda görülür.T hücre bağımsız immün yanıttta rolü olan bir proteindir. TACI lenfoproliferasyon ve otoimmünitenin kontrolünde de rol almaktadır. Hastalarımızda otoimmünite ve enfeksiyon fenotipi ile seyreden TACI mutasyonu saptanmıştır. İmmün yetmezliklerin klinik spektrumunun geniş olması erişkin dönemde tanı almalarını zorlaştırmaktadır.Tanıda genetik testlerden destek alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, Cvıd, Tnfrsf13b,

Primer immün yetmezlikler, germline genetik mutasyona bağlı gelişen immün sistemin doğuştan gelen kusurları (IEI) olarak kabul edilen heterojen bir hastalık grubudur. Güncel verilere göre hastalık yapıcı olarak tanımlanmış 485 mutasyon bildirilmiştir. (1)IEI klinik olarak artmış enfeksiyona yatkınlık, otoimmünite, otoinflamatuar hastalıklar, alerji, kemik iliği yetmezlikleri ve maligniteler ile karşımıza gelebilir. Erişkin dönemde en sık görülen primer immün yetmezlikler baskın antikor eksikliklerinin görüldüğü yaygın değişken immün yetmezliklerdir. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ilk olarak 1954 yılında tanımlanmış olup, IgG ve IgA düşüklüğü ve/veya IgM düşüklüğü ve aşı yanıtlarının bozuk olduğu klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Yaygın değişken immün yetmezlik enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün hastalıklar, granülomatoz hastalıklar ve poliklonal lenfoproliferasyon ve artmış malignite riski gibi heterojen bir tabloyla karşımıza gelebilir. Otoimmün klinik %25-30 oranında görülebilir. (2) Otoimmünite kliniği organ spesifik otoimmünite olarak tiroid hastalıkları, diyabet, karaciğer hastalıkları ve inflamatuar barsak hastalıkları şeklinde olabilir.

CVID prevelansı tahmini 25000 de bir olarak belirtilmiştir. (3,4,5) CVID heterojen klinik bir tablo olup, %25 hastada genetik neden bulunabilmektedir. Hastaların çoğunda altta yatan genetik defekt saptanamamaktadır. CVID tanısı sıklıkla puberte sonrası konulmakta ve hastaların çoğunluğu 20-45 yaş arasında tanı almaktadır. (6,7) Heterojen klinik ile karşımıza geldiği için uzmanlar tarafından tanı gecikebiliyor ve bildirilen ortalama tanı gecikmesi semptom başladıktan sonra 4 yıldır. (8)

CVID hastalarını değerlendiren ve 902 hastayı kapsayan bir çalışmada en sık semptomlar %32 oranında pnömoni, %29 oranında otoimmünite, %26 oranında splenomegali ve %23 oranında bronşiektazi olarak belirtilmiş. (5) Tam olarak nedeni açıklanamasada otoimmünitesi baskın olan kişilerde tekrarlayan enfeksiyon sıklığı oranı olaslığı daha düşüktür. (9) Tablo 1'de CVID hastalarında gelişen otoimmüniteler sınıflandırılmıştır.

Dermatolojik
Alopesi
Vitiligo
Psöriasis
Hematolojik
İmmün Trombositopeni
Otoimmün Nötropeni
Otoimmün Hemolitik Anemi
Tiroid hastalıkları
Hipertiroidi
Hipotiroidi
Romatolojik
Romatoid Artit
Sikka sendromu
Sistemik Lupus Eritematozis
Vaskülit
Juvenil romatoid Artit
Gastrointestinal
İnflamatuar barsak hastalıkları
Primer biliyer kolanjit

Otoimmün hepatit
Pernisiyöz anemi
Atrofik gastrit

Daha önce SLE tanısı olan hastalarda CVID tanısı nadir olarak konur. (11) Çoğu vakada SLE tanısı CVID tanısından önce konulur ve immunosupresif ya da glukokorticoid tedaviye sekonder gelişen hipogamaglobulinemi konusu bu hastalarda açıklığa kavuşmamıştır.

İmmunoloji ve Alerji polikliniğimizde erişkin dönemde tanı koyduğumuz yaygın değişken immün yetmezlik tanısı alan ve TNFRSF13B/TACI mutasyonu olan üç hastamızın klinik özelliklerini özetledik.

Vaka 1: Altmış iki yaşında kadın, 12 yıldır Sistemik Lupus Eritematozis (SLE), Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve amiloidoz, nörolupus tanısı ile Romatoloji tarafından takip edilen hasta hipogamaglobulinemisi saptanması üzerine polikliniğimize yönlendirilmişti. Hastanın öyküsünde sık enfeksiyon, akraba evliliği ve ailede immün yetmezlik yoktu. Soygeçmişinde bir kız kardeşi poliodan, diğer kız kardeşi ise çocukken enfeksiyon nedeniyle exitus olmuştu. Hasta SLE ve FMF için mikofenolat mofetil, kolsişin, prednizolon, irbesartan tedavisi almaktaydı. Hastanın özgeçmişinde rektum biyopsisinde lenfoplasmositer hücre artışı ve Amiloid A pozitifliği ve böbrek biyopsisinde amiloidosiz öyküsü vardı. Lenfopenisi olmayan hastanın lenfosit alt grupları değerlendirilmesinde, $CD19^+$ hücre oranı %1.7 (normal: 4.7-17) düşük, T ve B hücre alt grupları normal olarak ölçüldü. Kan biyokimyası tetkiklerinde total protein ve albümin düşüklüğü, IgG: 396, IgA:71, IgM:27 değerlerinde düşüklük saptandı. Otoantikor panelinde ANA 1/320 pozitif ve ENA panelinde Cenp B pozitifliği vardı. Aşı yanıtlarından izohemaglutinin 1/8 pozitif, kabakulak negatif idi. Proteinürisi ve immünsupresif kullanma öyküsü olduğu için hipogamaglobulinemi ve B hücre düşüklüğü açısından primer ve sekonder ayırımı net yapılamadı. Hastanın gönderilen immün yetmezlik genetik panelinde TNFRSF13B geninde exon4 c.406A>T bölgesinde heterozigot, patojenik novel mutasyon saptandı. Takipte hastane yatışı ve oksijen tedavisi gerektiren pnömonisi oldu. Hastaya IgG replasman tedavisi iv olarak başlandı.

Vaka 2: Otuz bir yaşında kadın, çocukluktan beri sık akciğer enfeksiyonu, ishal ve bronşiektazi öyküsü olan polikliniğimizde değerlendirildi. Kan biyokimya tetkiklerinde total protein, IgG:200, IgM:11 ve IgA:6 değerlerinde düşüklük saptandı. Lenfosit alt grupları değerlendirilmesinde $CD19^+$ hücreleri oranı normal fakat sınıf çevrimi yapmış hafıza B hücreleri oranı düşük, CD4/CD8 oranı ters dönmüş olarak saptandı. Antikor yanıtlarından izohemaglutinin anti B IgM negatif olarak saptandı. Otoantikorlarında ANA negatif ve ENA panelinde Anti-Ro-52 zayıf pozitif olarak saptandı. Tekrarlayan ishalleri için yapılan tetkiklerde giardi intestinalis pozitifidi. Hastanın abdomen ultrasonunda dalak 154 mm boyutunda ve normalde büyük olarak ölçüldü. Toraks CT'de sol akciğer alt lob ve lingulada bronşiektazik alanları vardı. Hastanın gönderilen antikor eksikliği genetik panelinde TNFRSF13B geninde mutasyonu saptandı.

Vaka 3: Otuz sekiz yaşında kadın hasta oğlunda immün yetmezlik araştırılırken tetkik edilmek üzere polikliniğimize yönlendirilmiş. 1 yaşındaki oğlunda kronik granülomatöz hastalık tanısı konulması üzerine hastadan gönderilen genetik test sonucunda kronik granülomatoza yol açan CYBB geninde heterozigot mutasyon saptanmış. Hastada ayrıca TNFRSF13B geninde heterozigot mutasyon saptanmış. Hastanın öyküsünde bir kez inguinal lenf nodlarından tüberküloz tanısı aldığı, yine genital gölgede tekrarlayan apse öyküsünün olduğu öğrenildi. Akciğer tomografisi normal ve organomegalisi yoktu. Tetkiklerde IgG, IgM, IgA değerleri ve lenfosit sayısı normal aralıkta, izohemaglutinin antikorları ve aşı yanıtı pozitif olarak saptandı. Lenfosit alt grupları değerlendirilmesinde $CD4^+/CD8^+$ T hücre oranı ters dönmüş, sınıf çevrimi yapmamış hafıza B hücreleri düşük olarak saptandı. Hastanın kliniği kronik granülomatöz hastalık ile uyumlu idi. TNFRSF13B mutasyonun hastada herhangi bir kliniğe yol açmadığı düşünüldü.

Hastaların laboratuar ve klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo2. TACI mutasyonu olan hastaların klinik ve laboratuar özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta3
Yaş (yıl)	62	31	38
Cinsiyet	kadın	kadın	kadın
Şikayet başlama yaşı (yıl)	40	4 yaş	20
Tanı yaşı	62	29	37
Başvuru yakınması	Eklem ağrısı	Sık ateşlenme, kronik ishal	Lenf tüberkülozu, Genital apse
Sık enfeksiyon	yok	var	yok
İmmunglobulin düzeyi IgG IgA IgM IgE			
Lenfosit sayısı $CD3^+$ $CD4^+$ $CD8^+$ $CD4^+/ CD8^+$ $CD19^+$ CD^{16-56}			
Otoantikorlar ANA ENA Tiroid otoantikoru	 1/320 Cenp B	 Negatif Anti-Ro-52	 Negatif Negatif
lenfoproliferasyon	yok	splenomegali	yok

Polikliniğimizde takip ettiğimiz ve üç farklı klinik tablo ile başvuran TNFRSF13B (TACI) mutasyonlu olguları sunduk. TNFRSF13B/TACI mutasyonu CVID hastalarının %10'unda görülen ve T hücre bağımsız immün yanıttta rolü olan bir proteindir. TACI özellikle lenfoproliferasyon ve

otoimmünitenin kontrolünde de rol almaktadır. Toplumun %1-2'sinde sağlıklı kişilerde de bu mutasyona rastlanmıştır. Hastalarımızda otoimmünite, enfeksiyon ve klinik oluşturmayan üç farklı fenotip ile seyreden TACI mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak immün yetmezliklerin klinik spektrumunun geniş olması bu hastalarda özellikler erişkin dönemde tanı almalarını zorlaştırmaktadır. Bizde hastalarımızın tanısında genetik testlerden destek alarak koyduk.

KAYNAKLAR

1. Stuart G.T, Waleed AH, Aziz B, Charlotte CR, Jose LF, Steven MH, Christoph K, Tomohiro M, Eric O, Capucine P, Anne P, Jennifer P, Mikko R. J. S, Raz S, Helen C. S, Kathleen E. S, Troy R. T, Isabelle M. Human Inborn Errors of Immunity:2022 Update on the Classifcation from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Clinical Immunology https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3.
2. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract (2016) 4(1):38–59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
3. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000; 120:225.
4. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. Q J Med 1993; 86:31.
5. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134:116.
6. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. Clin Infect Dis 2008; 46:1547.
7. Gathmann B, Goldacker S, Klima M, et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). Clin Exp Immunol 2013; 173:372.
8. Sullivan KE, Puck JM, Notarangelo LD, et al. USIDNET: a strategy to build a community of clinical immunologists. J Clin Immunol 2014; 34:428.
9. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92:34.
10. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012; 119:1650.
11. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2007; 36:238.

Presentation ID / Sunum No= 324

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8322-846X

Günlük Pratikte Çoklu Alerjisi Olan Hastanın Yönetiminde Komponente Dayalı Alerji Testlerinin Kullanımı

Dr. Reşat Kendirlinan[1]
[1] *İzmir Atatürk Ağitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye*
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Özet

Günlük alerji pratiğinde farklı etyolojik alerjenlere duyarlı olan hastaların tanı ve takibinde zorluk yaşanmaktadır. Komponente dayalı alerjen testlerinin kullanılması daha kesin tanı ve daha etkili tedavi olanağı sağlamaktadır. Çoklu besin alerjisi, arı alerjisi, polen ve ev tozu akarı, lateks ile daha önce duyarlılık saptanmış olan 48 yaşında, kadın hastamız pruritus, anjioödem, yemeklerden sonra reflü, bulantı, kusma, bahar aylarında rinit ve arı venomu alerjisi tarifliyordu. Ürtiker nedeniyle anti IgE tedavi de almaktaydı. Adrenalin otoenjektör taşıyordu. Yemeklerden sonra karın ağrısı kusma, reflü, kaşınma semptomu oluyormuş. İki yıl önce yaban arısı sokması sonrasında anjioödem ve ürtikeri olmuş. Bahar aylarında rinit konjonktivit semptomları, latex teması ile ürtiker tarifliyordu. Spesifik IgE'lerden ceviz, yer fıstığı, fındık, yumurta ve buğday, mercimek, soya fasulyesi, kuruyemiş sepsifik IgE pozitif saptanmış. Çayır ve ev tozu akarı spesifik IgE pozitif saptanmıştı. Arı alerjisine yönelik bal arısı ve yaban arısı spesifik IgE birlikte pozitif saptanmıştı. Deri prick testinde besin grubundan, ceviz, badem, yer fıstığı, fındık, şeftali, domates, patates, elma; inhalan gruptan ev tozu akarları, alternaria, çayır ve tahıl polenleri, zeytin poleni, yabani otlar pozitif saptanmıştı. Bazal triptaz değeri 2.13 ng/ml, Histamin: 58.8 ng/ml, Diamin oksidaz: 17.2 IU/ml, eozinofil %3,7 mutlak sayısı 250, Total IgE 626 KU/L ölçülmüştü. Komponente dayalı alerjen spesifik IgE değerlendirilmesi sonrasında konvansiyonel spesfilk IgE ölçümündeki çok yüksek çıkan kuruyemiş spesifik IgE'lerin daha düşük olduğu saptandı. Konvansiyonel spesifik IgE ölçümünde bal arısı ve yaban arısı pozitifken, komponente dayalı alerji tanısında özellikle yaban arısına karşı duyarlılık olduğu saptandı. Besin alerji semptomlarının bir kısmının polen duyarlığlığına bağlı çapraz reaksiyonlar olduğu düşünüldü. Ev tozu akarları pozitif saptandı. Yumurtai inek sütü, tavuk eti, badem, fındık ve yer fıstığı tüketmeye başladı. Çapraz reaksiyon düşünülen besinler sırayla diyetisyen kontrolünde açılmaya devam ediyor. Ürtiker tedavisinde basamak düşüldü. Alerjik rinit, ürtiker semptomları kontrol altına alındı. Komponente dayalı alerji tanısıyla, daha etkin klinik yönetim sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu Alerjen Duyarlılığı, Komponent, Alerji Testi, Spesifik Ige

Giriş:

- Günlük alerji pratiğinde farklı etyolojik alerjenlere duyarlı olan hastaların tanı ve takibinde zorluk yaşanmaktadır.

Olgu:

- Çoklu besin alerjisi, arı alerjisi, polen, ev tozu akarı, lateks ile daha önce duyarlılık saptanmış olan 48 yaşında kadın hastamız, pruritus, anjioödem, yemeklerden sonra reflü, bulantı, kusma, bahar aylarında rinit ve arı sokması ile ürtiker ve anjioödem tarifliyordu.
- Latex teması ile de kaşıntı ve bazen ürtiker tarifliyordu.
- Ürtiker nedeniyle anti IgE tedavi de almaktaydı. Buna rağmen yemeklerden sonra karın ağrısı, bulantı, kusma, reflü, kaşınma semptomu oluyordu.
- İki yıl önce yaban arısı sokması sonrasında anjioödem ve ürtikeri olmuş. Spesifik IgE testlerinde Apis ve Vespula +2 saptanmış.
- Bahar aylarında rinit konjonktivit semptomları, latex teması ile ürtiker tarifliyordu.
- Süt ve et tüketince karın ağrıları, bulantısı artıyordu. Latex temasıyla kaşıntı, dermatit tarifliyordu.
- Farklı kliniklerde yapılan tetkikleri değerlendirildiğinde;
- Spesifik IgE'lerden ceviz, yer fıstığı, fındık, badem, yumurta ve buğday, mercimek, soya fasulyesi, kuruyemiş sepsifik IgE pozitif saptanmış. Çayır ve ev tozu akarı spesifik IgE pozitif saptanmıştı.
- Arı alerjisine yönelik bal arısı ve yaban arısı spesifik IgE birlikte pozitif saptanmıştı.
- Deri prick testinde besin grubundan, ceviz, badem, yer fıstığı, fındık, şeftali, domates, patates, elma; solunum alerjenlerinden ev tozu akarları, alternaria, çayır ve tahıl polenleri, zeytin poleni, yabani otlar, latex pozitif saptanmıştı.
- Bazal triptaz değeri 2.13 ng/ml
- Eozinofil %3,7, eozinofil mutlak sayısı 250 hücre/mCL
- Total IgE 626 KU/L
- Komponente dayalı (bileşene bağlı) moleküler alerji testinde ev tozu akarı yabani ot poleni ve yaban arısı alerjen duyarlılığı saptandı. Moleküler alerji testi için verdiği örnekte Total IgE 1356 kU/L, ayrıca çapraz reaksiyon veren NPC2 ve CCD (çapraz reaktif karbonhidrat belirleyicileri) alerjen aileleri yüksek ölçüldü.
- Kali Turgida…Sal k…0,38 kU/L
- Ev tozu akarı…Der f2…0,5 kU/L
- Ev tozu akarı…Der p2…0,72 kU/L
- Vespula…V5…3,13 kU/L
- CCD…Hom s Lactoferrin…0,78 kU/L
- Latex…Hev B11…Sınıf B1 kitinaz…0,12 kU/L
- Semrum spesifik IgE ölçümleri erken tip, IgE aracılı, Tip 1 aşırı duyarlılıkta önemlidir.
- CCD alerjenleri çapraz reaktivite gösteririler. CCD'ler sebze-meyve (poleni besini baharat, latex), bunun yanısıra böcek venomlarında ve bazı kabuklu deniz ürünlerinde bulunabilirler. CCD ilgisiz alerjen kaynakları arasındaki çapraz reaksiyonlardan sorumlu olabilir.[1]
- NPC2 alerjenleri sınırlı derecede çapraz reaktivite gösterir. NPC2 ailelerinin üyeleri ev tozu akarlarında bulunurlar.[2]

- Kali Turgida poleni alerjik rinokonjonktivit nedeni olabilir.
- Mevcut sonuçlarla hastaya diyetisyen kontrolünde beslenme düzenlemeleri yapıldı. Hasta yumurta inek sütü, tavuk eti, badem, fındık ve yer fıstığı tüketebiliyor. Çapraz reaksiyon düşünülen besinler diyetisyen kontrolünde kademeli olarak değerlendirilmeye devam ediyor. Ürtiker tedavisinde basamak düşüldü. Alerjik rinit, ürtiker semptomları kontrol altına alındı. Komponente dayalı alerji tanısıyla, daha etkin klinik yönetim sağlanabilir.

Sonuç

Komponentlerin ölçümüne yönelik (bileşene bağlı) alerjen tanısında, geleneksel olarak kullanılan alerjen ekstraktlarına ek olarak, moleküler protein bazlı spesifik IgE saptanması amaçlanmaktadır.[3, 4]

Konvansiyonel alerjik tanı testlerini tamamlayan; kapsayıcı, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek in-vitro tanı testleridir ve optimal tanı, tedavi olanağı sağlamaktadır.[5]

Her hastaya uygun kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yöntemi belirleme imkanı sunmaktadır.

Maruziyetin azaltılmalısı için yol gösterici olacaktır.[6]

Spesifik immünoterapi sonrası toleransın takibinde kullanılabilir.

Yeterli süre ve uygun doz açısından optimize edilmiş bireysel tıbbi tedavi planlarını da kolaylaştırmaktadır.

Kaynakça

1. Ebo, D., et al., *Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy.* Clinical & Experimental Allergy, 2004. **34**(1): p. 137-144.
2. Čelakovská, J., et al., *Sensitisation to molecular components of mites in atopic dermatitis patients.* Food and Agricultural Immunology, 2022. **33**(1): p. 588-603.
3. Ebo, D.G., et al., *In vitro diagnosis of Hymenoptera venom allergy and further development of component resolved diagnostics.* Expert review of clinical immunology, 2014. **10**(3): p. 375-384.
4. Kowal, K., et al. *Serum immunoglobulin E reactivity to cross-reacting panallergen components in north-eastern Poland patients pollen sensitized*. in *Allergy and asthma proceedings*. 2020. OceanSide Publications, Inc.
5. Luengo, O. and V. Cardona, *Component resolved diagnosis: when should it be used?* Clinical and translational allergy, 2014. **4**(1): p. 1-9.
6. Calamelli, E., et al., *Component-resolved diagnosis in food allergies.* Medicina, 2019. **55**(8): p. 498.

Presentation ID / Sunum No= 340

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7450-4453

Bone Mineral Density In Premenopausal Patients With Prolactınoma Receiving Dopamine Agonist Therapy

Meric Oruc[1], Erdinc Erturk[2]
[1] *Department of Nephrology, Kartal Dr. Lütfi Kirdar City Hospital, Istanbul*
[2]*Department of Endocrinology and Metabolism, Uludag University Medical Faculty, Bursa*

Abstract

Introduction: Patients with prolactinoma are prone to develop osteoporosis due to hypogonadism and prolactin (PRL) excess on bone metabolism. In our study we aimed to evaluate bone mineral density (BMD) of premenopausal patients with prolactinoma and to determine the effects of the disease and treatments on BMD. Methods: Patients with prolactinoma, aged over 40 years, receiving dopamine agonist therapy for at least 6 months were included. Age-matched healthy subjects without menstrual irregularity and normal serum PRL levels were included as controls. Data were collected from patient files. Calcium, phosphorus, PRL, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4), cortisol, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-SO_4), parathyroid hormone (PTH), 25-OH-Vit D levelswere studied and BMD measurements were performed by using dual-energy X-ray absorptiometry for all participants. Results: Twenty-one prolactinoma patients (mean age of 44.4 ± 3.4 years) and 22 healthy controls (mean age of 43.1 ± 2.5 years) were included. Mean follow-up time of patients was 118.1 ± 88 months. Body mass index and the measurement of hip circumference were higher in patients than controls (27.0±2.4 vs. 24.7±2.8 kg/m2, *P*=0.009; 106.6±7.9 vs. 100.4±5 cm, *P*=0.003). There were no significant differences in calcium, FSH, LH, E2, TSH, fT4, cortisol, IGF-1, DHEA-SO_4, PTH, 25-OH-Vit D levels between patients and controls. There were no significant differences in BMD values and Z scores between patients and controls. There were also no significant differences in BMD values and Z scores between patients grouped as admitting with and without amenorrhea/oligomenorrhea. Conclusion: Although most of the prolactinoma patients had oligoamenorrhea for a long time, they had similar BMD values compared to controls suggesting that treatment with dopamine agonists may confer a protective effect on bone.

Keywords: hypogonadism, prolactinoma, osteoporosis

Introduction

Prolactin (PRL) is a peptide hormone produced by the lactotroph cells in the anterior pituitary gland and is primarily associated with lactation [1]. Hyperprolactinemia is a common finding in clinical practice and it may be caused by anterior pituitary or parasellar tumuors or by anti-dopaminergic drugs [1-3]. PRL-secreting adenomas are the most common type of secretory pituitary tumors accounting for about 40-60% of all pituitary adenomas [4,5]. Hyperprolactinemia, regardless of its origin, causes oligomenorrhea, infertility and galactorrhea in women. The clinical features mostly result from the negative effects of PRL on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulsatility-inhibition of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) and decreased secretion of estradiol (E_2) and testosterone [1,6].

Previous studies have shown that patients with prolactinoma are susceptible to developing osteopenia and osteoporosis [7-12]. In fact, more than 70% of patients with prolactinomas reach the diagnostic criteria of osteopenia or osteoporosis [13]. PRL-induced hypogonadism is considered as the main mechanism leading to decreased bone mineral density (BMD) in patients with hyperprolactinemia [7-8, 14-16]. Estrogen is known to play a significant role in bone metabolism [7,17,18]. Estrogen can prevent the bone resorptive effect of parathyroid hormone, promotes the production of active vitamin D in the kidneys which facilitates intestinal calcium absorption [19]. Direct effect of PRL excess on bone remodelling and bone metabolism due to PRL receptors on osteoblasts may also be another mechanism [20-24].

In this cross-sectional study we aimed to evaluate BMD measurements of premenopausal patients with prolactinoma especially aged over 40 years, to compare them with age-matched healthy controls using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), and to determine which factors related to patient or disease effect BMD in this study.

Methods

Premenopausal patients with prolactinoma aged over 40 years were enrolled to this cross-sectional study from out-patient endocrine clinics of Uludag University. The study was approved by the Local Ethical Commitee, and subjects provided informed consent.

The diagnosis of prolactinoma was based on the detection of at least two serum samples with elevated PRL levels (≥30 ng/ml) with excluding other possible causes of hyperprolactinemia and neuroradiological evidence of pituitary tumor. All patients were treated with dopamine agonist therapy with increasing doses to achieve normal serum PRL level for at least 6 months. Patients with dopamine agonist resistance were not included. Treatment resistance is defined as a less than 50% reduction in tumour size or a prolactin concentration that does not return to normal with dopamine agonist therapy [1]. Age-matched premenopausal healthy women without menstruel abnormalities and with PRL concentration in the normal range (prolactin values < 30 ng/ml) were enrolled as a control group. All subjects with body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m^2 were excluded. None of the subjects had a clinical history of chronic disease or drug use that could affect bone metabolism.

Data related to presenting complaints, serum PRL and E_2 levels, radiologic imaging and presence of hipopituitarism at diagnosis, dopamin agonist therapy and if present surgery notes were collected from medical records.

A detailed note of menstrual cyclicity after puberty for each subject was recorded. Regular menstrual cycles were considered when menstrual cyclicity was with an interval of 21-35 days. Oligomenorrhea was defined as a menstrual interval of 6-24 weeks with a maximum of four menstruations during a six-month period. Secondary amenorrhea was defined as no menstrual periods for more than six months. Duration of menstrual irregularity was calculated as sum of the months without menstruation after puberty. Pregnancy and lactation periods were not included in this calculation.

All women were questioned for previous fracture history, smoking status, parental history of hip or vertebral fractures. Weight and height were measured, and BMI was calculated (weight/

[height]^2). The waist and hip circumferences were taken in accordance with standardized World Health Organization protocols.

Laboratory data consisted serum concentrations of calcium, phosphorus and selected hormones [prolactin (PRL), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 (FT4), cortisol, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulphate), parathyroid hormone (PTH), 25-OH-Vit D]. All hormonal measurements were performed in the same laboratory using the same assays. Electrochemiluminescenceimmunoassay (ECLIA) was used to measure PRL, FSH, LH, E2, TSH, FT4, cortisol, DHEA-S, PTH and 25-OH-Vit D. On the other hand, IGF-1 was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

For patients and controls BMD was measured at the lumbar spine vertebrae (L1 to L4) and proximal femur (trochanter major, femoral neck and Ward's triangle) by DEXA (Hologic Delphi-w, serial number: 70232, USA). The densitometer was calibrated with a spine phantom before each scanning session. The densitometric results were expressed in measured units (g/cm^2), in standard deviations (SD) with respect to age-matched (Z-score) and in SD with T-scores. The Z-score of -2.0 or lower is used to define a BMD "below the expected range for age" [25]. According to the WHO's 1994 diagnostic categories, the T-score ≤ -2.5 and $-2.5 <$ T-score ≤ -1 were used to declare patients as suffering from osteoporosis or osteopenia respectively [26].

Statistical Analysis

Continuous variables were presented as the means ± SD (min-max). Categorical variables are presented as percentages. Data normality was analyzed with the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were performed with the chi-square test for categorical variables, the t-test for normally distributed, continuous variables and the Mann-Whitney U test for non-normally distributed, continuous variables. Pearson's or Spearman's correlation analyses were performed to evaluate relationships between variables according to whether they were normally or nonnormally distributed, respectively. The SPSS version of 22.0 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for analyses. P value was considered statistically significant at values < 0.05.

Results

Clinical and demographical features of patients with prolactinoma and controls were shown in Table 1. Twenty-one prolactinoma patients with a mean age of 44.4 ± 3.4 years and 22 healthy controls with a mean age 43.1 ± 2.5 were included in the study. Patients with prolactinoma were significantly heavier than controls (P=0.009) and the measurement of hip circumference was higher in patients with prolactinoma than controls (P=0.003). The patients did not differ from the controls regarding previous fracture history, smoking habits, parental history of hip or vertebral fractures.

Patients with prolactinoma admitted with oligomenorrhea/amenorrhea (76.2%), galactorrhea (76.2%), infertility (28.6%), headache (28.5%), loss of libido (23.8%) and visual field loss (4.8%). Mean age of patients' oligomenorrhea/amenorrhea beginning time was 30.8 ± 7.5 (20-41) ages. Mean serum PRL and E_2 of patients at the beginning of disease were 163.3 ± 95.4 (min-max, 40-400) ng/ml and 57.1 ± 49.7 (min-max, 10-199). At admission mean adenoma diameter was 1.4 ± 1.3 (min-max, 0.7-2.5) cm. Five patients had transsphenoidal surgeries. Three patients recovered after operations but two patients needed dopamine-agonist therapies. None of the patients developed hypopituitarism after surgeries.

Mean follow-up time from admission to study entry was 118.1 ± 88 (min-max, 7-288) months. The mean duration of menstrual irregularity of patients after puberty was 73.8 ± 77.3 months. By the time they were enrolled in this study, 71.4% were receiving treatment with dopamine agonists. Mean treatment duration corresponded to 76 ± 71.1 months. The mean daily dose of bromocriptine was 3.5 ± 2.7 mg/day; the mean cabergoline weekly dose was 0.6 ± 0.4 mg/week.

There were no significant differences in serum calcium, FSH, LH, E2, TSH, fT4cortisol, IGF-1, DHEA-SO_4, PTH, 25-OH-Vit D levels between controls and patients at the time of the study. Additionally, none of the subjects had cortisol, growth, or thyroid hormone deficiency. We observed significantly lower phosphorus levels in patients than controls (P=0.032) (Data not shown).

No significant differences were found in Lumbar spine (L_1-L_4) and femur (neck, trochanter major, ward's triangle) BMD values expressed as g/cm^2 and Z-scores (SD) between patients with prolactinoma and controls (Table 2).

We found no significant correlations between BMD values with in both sites at study time and serum PRL, E2 levels, sella MRI adenoma diameters of patients at admission. Additionally, no significant correlations were found between BMD and BMI for patients (Data not shown).

Patients admitting with oligomenorrhea/amenorrhea were compared to patients without admitting with oligomenorrhea/amenorrhea, we found no significant differences in BMD values (Table 3).

None of the patients had Z-scores ≤ -2 SD with in both sites. Osteopenia/osteoporosis was found in 38% of patients. No significant differences in regard of age, BMI, waist circumference, hip circumference, waist/hip ratio, duration of menstrual irregularity, frequency of smoking, parental history of fractures were found between patients grouped according to the presence of osteopenia/osteoporosis (Data not shown).

Discussion

Several studies have demonstrated that variable degrees of bone loss may occur in patients with hyperprolactinemia [6,7,14,15,27-33]. To the best of our knowledge, no investigation focussed on a group of prolactinoma patients in premenopausal period just before the menopause. In our study we showed that although duration of disease of our patients was longer than previous studies, these patients did not have significantly lower BMD results compared to age-matched healthy controls, which may be due to the fact that this study consisted of patients previously treated with dopamine agonists and/or surgeries successfully. Studies investigating bone related results in patients with prolactinoma over the last 20 years were shown in Table 4.

Hypogonadism is thought to be the main mechanism in which patients develop low BMD, which is a result of abnormalities in the normal pulsatile secretion of GnRH due to elevated PRL levels [1]. Some studies have indicated that regularly menstruating women have higher lumbar spine BMD than those with menstrual disturbances regardless of aetiologies [7,15]. This concept has been reinforced by reports on bone loss in amenorrheic hyperprolactinemic women [7,8] but not in non-amenorrheic cohorts [7,8,15,34]. In contrast to our study, Naliato et al. showed lower bone density in women with prolactinoma than in healthy controls in agreement with previous studies. They also showed the main influence on lumbar spine, femoral neck and the total femur bone density was the duration of the hypogonadism [12]. But in some studies correlation between bone loss and duration of hyperprolactinemia and hypogonadism and serum estradiol and prolactin levels was found to be poor [11,16,35]. Maziotti G et al. has shown increased fracture incidence in prolactinoma patients even with normal gonadal function [36]. In another study they also did not find significant difference in the prevalence of vertebral fractures between amenorrheic/eugonadal pre-menopausal females with PRL-secreting adenomas and premenopausal controls. Moreover, in this study the prevalence of vertebral fractures in pre-menopausal patients was not found to be significantly (P = 0.37) correlated with the presence of amenorrhea [6]. In our study, we also did not find significant differences in BMD between prolactinoma patients admitting with and without oligomenorrhea/amenorrhea.

PRL may also have a direct effect on bones regardless of hypogonadism; however the exact mechanism is not well established. Seriwatanachai et al. showed the PRL effect on increase in

RANKL/osteoprotegerin expression in osteoblasts leading to an increase in bone resorption [22,23]. Moreover; they showed the expression of PRL reseptors on osteoblasts and they demonstrated PRL treated osteoblasts with decreased proliferation, an overall increased rate of apoptosis and decreased calcium content suggesting decreased mineralization [24]. Ozer et al. also found an increase in receptor activator of nuclear factor (NF)-kB-ligand/osteoprotegerin(RANKL/OPG) ratio in patients with prolactinoma compared to controls [37].

Some studies showed that the therapy of hyperprolactinemia increases BMD especially after 6-12 months of therapy, but does not restore normal BMD, even several years following normalisation of gonadal function [8,34]. Di Somma et al. demonstrated 18 months therapy does not restore normal BMD and bone turnover, regardless of gonadal function normalisation [10]. Shaarawy et al. detected higher levels of osteocalcin (OC), a biomarker of bone formation, and N-telopeptides of type 1 collagen (Ntx), a biomarker of bone resorption, in newly-diagnosed women with amenorrheic hyperprolactinemia than in controls. These levels dropped after 12 months of bromocriptine treatment [38]. In a previous study; significant increase of serum OC levels together with a significant decrease of urinary cross-linked Ntx levels was observed after 12 and 24 months of treatment ($P< 0.01$) however; slight but not significant increase of BMD values was recorded after 12 and 24 months of treatment [11]. Vestergaard et al. showed a 14% decrease of annual rate of clinical fractures after diagnosis of prolactinoma, suggesting a positive impact of treatment on fracture risk [39].

The clinical implications of hyperprolactinemia regarding bone in menopause are not known. In a recent study Maziotti et al showed a significantly higher prevalence of vertebral fractures in post-menopausal women with PRL-secreting adenoma (32.5% of women diagnosed premenopausal) as compared to pre-menopausal patients and post-menopausal control women. Vertebral fractures were significantly correlated with the duration of hyperprolactinemia but not with the age of onset of hyperprolactinemia [6]. However; since bone mass accumulation during childhood is crucial for the attainment of peak bone mass, which is the major determinant of osteoporosis later in life [40], the age of onset of hyperprolactinemia might produce different effects on BMD. Di Somma et al.showed that young hyperprolactinemic males had more severe impairment of BMD than patients in whom hyperprolactinemia occurred at an older age [10]. Colao et al. also demonstrated that bone impairment in young hyperprolactinemic patients was more severe than in adult patients [11].

Our study had some limitations. Firstly, the number of participants was small. Secondly, the study design was cross-sectional. The cross-sectional design of the study did not permit to investigate the long-term skeletal impact of hyperprolactinemia and we can not clarify especially the influence of disease related factors in premenopausal period on BMD or occurrence of vertebral fractures in post-menopausal period. Another drawback of the study is related to higher values of BMI and hip cicumference of patients than controls which may effect bone mass. Body fat has been shown to be a protective effect on bone mass in women, including those with prolactinomas in recent studies [3,30,36]. Finally, the measurement of BMD may provide only few information on the fracture risk, so a spine X-ray with morphometric analysis should be performed for a complete skeletal assessment in patients with prolactinoma.

Current guidelines recommend the use of dopamine agonists in patients with macroadenomas, enlarging microadenomas, and symptoms of hypogonadism [41]; low BMD and osteoporosis are not currently considered as indications for treatment. Especially, it is not clear if dopamine agonist therapies should be continued on after age of menopause in women with persistently elevated PRL levels. The results of this study suggest that bone protection may warrant further attention as another indication for dopamine agonist treatment in patients with prolactinoma.

In conclusion; although most of the prolactinoma patients had oligomenorrhea/amenorrhea for a long time, they had similar BMD values compared to controls suggesting that treatment with a dopamine agonist may confer a protective effect on bone. However; further prospective investigations

are needed to clarify the factors on low BMD or occurrence of vertebral fractures in especially post-menopausal period.

REFERENCES

1. Chen AX, Burt MG. Hyperprolactinaemia. Aust Prescr 2017;40:220-24.
2. Melmed S. Update in pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:331–8.
3. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37:67–99.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4769–75.
5. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol 2010; 72:377–82.
6. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, Porcelli T, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin secreting pituitary adenomas. Pituitary 2011;14:299-306.
7. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:124–30.
8. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:692–7.
9. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. Braz J Med Biol Res 1993;26:933-41.
10. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Facciolli G, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:807-13.
11. Colao A, Di Somma C, Loche S, Di Sarno A, Klain M, Pivonella R, et al. Prolactinomas inadolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. Clin Endocrinol 2000;52:319-27.
12. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Farias ML, Bussade I, Lamounier Filho A, et al. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. Pituitary 2008;11:21–8.
13. Zhao Y, Gan X, Luo P, He Q, Guo Q, Zhang L, et al. The risk of osteopenia in premenopausal women with various sellar tumors. Gynecol Endocrinol 2012;28:945-8.
14. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. Ann Intern Med 1986;104:777–82.
15. Ciccarelli E, Savino L, Carlevatto V, Bertagna A, Isaia GC, Camanni F. Vertebral bone density in non-amenorrhoeic hyperprolactinaemic women. Clin Endocrinol 1988;28:1–6.
16. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. Ann Intern Med 1989;110:526–31.
17. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. N Engl J Med 1980;25;303:1511-4.
18. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab1992;75:698-703.
19. Cocks Eschler D, Javanmard P, CoxK, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. Endocrine 2018;59:16-29.
20. Schlechte JA, Sherman B, Martin R. Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:1120–23.

21. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, Luben RA, Walker AM. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. American J Physiol Endocrinol Metab 2000;279:E1216–E1225.
22. Seriwatanachai D, Charoenphandhu N, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin decreases the expression ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerinin human fetal osteoblast cells. Cell Biol Intern 2008; 32:1126–35.
23. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpuntakit J, et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. Bone 2008; 42:535–46.
24. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. J Cell Biochem 2009;107:677–85.
25. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry 2013; 16:455-66.
26. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41.
27. Vestergaard P, Jørgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, et al. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas—a case control study. Clin Endocrinol 2002; 56:159–67.
28. Zadrozna-Sliwka B, Bolanowski M, Kałuzny M, Syrycka J. Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinaemia of various origins. Endokrynol Pol 2007; 58:116-22.
29. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1021-6.
30. Koppelman MC, Kurtz DW, Morrish KA, Bou E, Susser JK, Shapiro JR, et al. Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemic women. J Clin Endocrinol Metab1984;59: 1050-3.
31. Bussade I, Naliato EC, Mendonça LM, Violante AH, Farias ML. Decreased bone mineral density in pre-menopause women with prolactinoma. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:1522-7.
32. Ozturk GF, Celik O, Kadioglu A, Kadioglu P. Bone mineral density and bone turnover in premenopausal women with mild hyperprolactinemia. Acta Endocrinologica (Buc) 2012;8:321-9.
33. Arslan MS, Sahin M, Karakose M, Tutal E, Topaloglu O, Ucan B, et al. Serum levels of fibroblast growth factor-23, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in patients with prolactinoma. Endocr Pract. 2017;23:266-70.
34. Klibanski A, Greenspan S. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1986;315:542–6.
35. Caraceni MP, Corghi E, Ortolani S, Casazza S, D'Alberton A, Motta T. Increased forearm bone mineral content after bromocriptine treatment in hyperprolactinemia. Calcif Tissue Int1985;37:687-9.
36. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. Endocrine 2011;39: 288–93.
37. Ozer FF, Dagdelen S, Erbas T. Relation of RANKL and OPGL evels with Bone Resorption in Patients with Acromegaly and Prolactinoma. Horm Metab Res 2018;50:562-7.

38. Shaarawy M, El-Dawakhly A, Mosaad M, El-Sadek MM. Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. Clin Chem Lab Med 1999;37:433–8.
39. Vestergaard P, Jorgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, et al. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. Clinical Endocrinology 2002; 56:159-67.
40. Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996; 81: 2013-6.
41. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96: 273–88.

Table 1. Clinical and demographical features of patients with prolactinoma and controls.

	Patients (n=21)	**Controls (n=22)**	***P***
Age (year)	44.4 ± 3.4	43.1 ± 2.5	NS
Weight (kg)	69.2 ± 7.3	63.8 ± 7.8	NS
BMI (kg/m^2)	27.0 ± 2.4	24.7 ± 2.8	**0.009**
Waist circumference (cm)	85.0 ± 9.4	80.8 ± 6.9	NS
Hip circumference (cm)	106.6 ± 7.9	100.4 ± 5	**0.003**
Waist (cm)/ Hip (cm)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.0	NS
Previous fracture (%)	19	45.5	NS
Smokers (current and/or ex) (%)	38.1	50	NS
Parental history of fracture (%)	33.3	27.3	NS
Low calcium consumption (%)	76.2	54.5	NS

BMI: Body massindex; **NS:** not significant

Table 2. Lumbar spine andfemur (neck, trochanter major, ward's triangle) bone mineral density (BMD) measurements in patients with prolactinoma and controls.

L: Lumbar; **NS:** not significant

	Patients (n=21)	**Controls (n=22)**	***P***	**Patients (n=21)**	**Controls (n=22)**	***P***
L_1 (g/cm^2)	0.89 ± 0.1	0.92 ± 0.1	NS	0.1 ± 1.3	0.3 ± 1.0	NS
L_2 (g/cm^2)	1.01 ± 0.1	1.01 ± 0.1	NS	0.2 ± 1.2	0.3 ± 1.1	NS
L_3 (g/cm^2)	1.04 ±0.1	1.07 ± 0.1	NS	0.0 ± 1.1	0.3 ± 0.9	NS
L_4 (g/cm^2)	1.02 ± 0.1	1.07 ± 0.1	NS	-0.3 ± 1.0	-0.0 ± 1.1	NS
Femur neck (g/cm^2)	0.79 ± 0.1	0.81 ± 0.1	NS	-0.2 ± 1.1	0.1 ± 0.1	NS
Femur trochanter major (g/cm^2)	0.69 ± 0.1	0.68 ± 0.1	NS	0.1 ± 1.0	-0.0 ± 0.9	NS
Femur ward's triangle (g/cm^2)	0.65 ± 0.1	0.69 ± 0.1	NS	0.2 ± 1.2	0.5 ± 1.2	NS

Table 3. Lumbar spine and femur bone mineral density (BMD) results in prolactinoma patients admitting with and without amenorrhea/oligomenorrhea.

	With amenorrhea/ oligomenorrhea (n=16)	**Without amenorrhea/ oligomenorrhea (n=5)**	***P***
L_1 (g/cm^2)	0.893 ± 0.1	0.899 ± 0.2	NS
L_2 (g/cm^2)	1.013 ± 0.1	0.981 ± 0.1	NS
L_3 (g/cm^2)	1.038 ±0.1	1.035 ± 0.1	NS
L_4 (g/cm^2)	1.031 ± 0.1	1.003 ± 0.1	NS
Femur neck (g/cm^2)	0.804 ± 0.1	0.743 ± 0.1	NS
Femur trochanter major (g/cm^2)	0.696 ± 0.1	0.661 ± 0.1	NS
Femur ward's triangle (g/cm^2)	0.675 ± 0.1	0.575 ± 0.1	NS

L: Lumbar; **NS:** not significant

Table 4. Studies investigating bone related results in female patients with prolactinoma over the last 20 years

	n	Age (year)	Disease Duration (months)	DAT at study time (%)	Lomber BMD (g/cm2)	Lomber Z-score (SD)	Osteopenia/ Osteoporosis [β] (%)	Vertebral Fractures (%)
Zadrozna-Sliwka et al, 2007 [28]	32	30.5	NR	NR	1.19 ± 0.10	0.1 ±1.1	NR	NR
Bussade et al, 2007[31]	24	36.6	100.8	NR	[&]	NR	20.83[μ]	NR
Naliato et al, 2008[12]	45	34.5	60	100	NR	- 0.5 ± 1.2	NR	NR
Maziotti et al, 2011[6]	78	45.5	60[♯]	52.6	NR	NR	56.4	32.6
Ozturk et al, 2012[32]	25	30	69.6	NR	1.05 (0.98-1.15)	-1 (-1.75-0)	40[μ]	NR
Zhao et al, 2012[13]	17	26.8	54.7[♯]	NR	1.01 ± 0.16	-1.3± 1.4	70.6	NR
Arslan et al, 2017[33]	26* 20*	38.8 36.4	NR 18.7	0 100	NR	- 0.0 ± 1.1 - 0.1 ± 1.2	56.5 68.4	NR
Our study	21	44.4	118.1	71.4	0.99 ± 0.1	0.0 ± 1.1	38.1	NR

NR: not reported; BMD: bone mineral density; DAT: dopamine agonist therapy. Parameters were mean or median otherwise stated.
*26 patients with newly diagnosed prolactinoma, 20 patients with prolactinoma under dopamine agonist therapy.
[♯]Disease durations were reported as presumed disease duration defined as time fromappearance of symptoms probably related to the pituitary tumors, such as headache, visual field defects, galactorrhea, amenorrhea to study time. The others were defined as time from admission to study time.
[&]L2-L4 (g/cm^2) was reported as 1.14 ± 0.21 for patients with macroprolactinoma, 1.16 ± 0.13 for patients with microadenoma.
[β]Based on T-scores. [μ]Based on Z-scores.

Presentation ID / Sunum No= 33

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0959-9091

Staphylococcus aureus Suşlarında Metisilin Direnci Tanısında Kullanılan Bazı Fenotipik Yöntemlerin Karşılaştırılması

Exp. Dr. Füsun Kırca[1], Prof.Dr. Nedim Sultan[2]

[1]Ankara Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
**Corresponding author: Füsun KIRCA*

Özet

Stafilokoklar, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları, beta laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren, Penisilin Bağlayan Protein 2a (PBP2a) olarak adlandırılan bir protein üretirler. Bu protein, kromozomal bir gen olan *mecA* geni tarafından kodlanır. *mecA* genine sahip MRSA suşları, tüm beta laktam antibiyotiklere direnç gösterirler. *mecA* genine bağlı olarak gelişen metisilin direnci, homojen veya heterojen direnç olarak ortaya çıkabilir. Homojen dirençte tüm hücreler metisiline direnç fenotipini gösterirken heterojen dirençte metisilin direncinin fenotipik ekspresyonu hücrelerin 10^2–10^8'de birinde görülmektedir. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin fenotipik yöntemlerle doğru olarak belirlenmesi, bu direncin heterojen olması nedeniyle her zaman mümkün olmamakta ve de ciddi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Bu çalışmada, Haziran 2006 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen 66 MRSA suşu incelenmiştir. İncelenen bakterilerde, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemiyle *mecA* geni varlığı referans alınarak oksasilin-sefoksitin disk difüzyon, oksasilin agar tarama, oksasilin-sefoksitin E test ve PBP2a lateks aglutinasyon yöntemlerinin metisilin direncini belirlemedeki duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. Kullanılan tüm yöntemlerin MRSA suşlarını tespit etmedeki duyarlılıkları birbirlerine eşit (%98.48) bulunmuştur. Çalışılan 66 suş genotipik olarak *mecA* geni taşıdığı halde, bir suşta test edilen tüm yöntemlerle fenotipik olarak metisilin direnci gösterilememiştir. Moleküler tekniklerin uygulanamaması durumunda oksasilin/sefoksitin disk difüzyon, oksasilin/sefoksitin E-test, oksasilin agar tarama ve PBP2a lateks aglutinasyon yöntemlerinin aynı duyarlılıkla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma sonucunda, kullanılan fenotipik yöntemlerin %100 duyarlılığa sahip olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte eğer *mecA* genini tespit eden PZR yapılamıyorsa uygulama kolaylığı ve iyi performans gösterdiği bildirilen sefoksitin disk difüzyon tekniğinin MRSA tanısında kullanılmasının daha uygun olacağı anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: MRSA, Metisilin Direnci, PBP2a, *mecA*

Giriş

Hem hastane hem de toplum kaynaklı infeksiyonlara neden olan *Staphylococcus aureus*'un antibiyotiklere hızla uyum sağlama yeteneği dikkat çekicidir. 1960 yılında stafilokokların penisilini parçalayan enzimlerine (penisilinaz) dayanıklı, semisentetik bir penisilin olan metisilin geliştirilmiştir. Ancak bu başarının üzerinden henüz bir yıl geçmişken, stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmıştır (1). 'Metisilin Dirençli *S.aureus*'un (MRSA) tüm beta laktam antibiyotiklere intrinsik direnci ve diğer grup antibiyotiklere de direnç geliştirme eğilimi vardır (2). Beta laktam antibiyotikler, stafilokoklarda peptidoglikan tabakanın sentezinde görevli "Penisilin Bağlayan Proteinler"i (PBP) inhibe ederler (2, 3, 4, 5, 6). MRSA izolatlarında bu PBP'lere ek olarak PBP2a olarak adlandırılan farklı bir PBP sentezlenmektedir. PBP2a, beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite gösterir. Dolayısıyla beta-laktam grubu antibiyotiklerin varlığında fonksiyon göstererek peptidoglikan sentezini devam ettirir (7). PBP2a, "staphylococcal casette chromosome mec" (SCC*mec*) olarak isimlendirilen bir direnç adasında bulunan *mecA* geni tarafından kodlanır. *mecA* geninin ekspresyonu *mecR1* ve *mecI* genleri ile kontrol edilir (2, 4, 8).

Metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konması bakteriler arasında değişkenlik göstermektedir. MRSA suşlarının hepsi PBP2a oluşturmalarına rağmen metisilin direnci homojen ve heterojen olmak üzere iki farklı fenotipte görülmektedir. Homojen dirençte, hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği gösterirler. Heterojen dirençte ise, o koloniyi oluşturan tüm bakteriler *mecA* genini taşımalarına rağmen bu topluluğun sadece bir kısmında metisilin direnci görülür. Heterojen direnç gösteren MRSA topluluğunda, hücrelerin çoğu (≥%99.9) düşük metisilin konsantrasyonlarına (1-5 µg) duyarlı iken, hücre topluluğunun 10^2–10^8'de biri olmak üzere bakterilerin bir kısmı yüksek metisilin konsantrasyonlarına (≥50µg) direnç göstermektedir (7, 9).

Metisiline direnç fenotipini etkileyen diğer bir etken, penisilin direncine neden olan beta laktamaz enzimini kodlayan *blaZ* geni'dir. Homojen olarak dirençli bir alıcıya bir beta laktamaz plazmidinin dahil edilmesi, heterojen bir direnç modeline yol açabilir. Sonuç olarak, beta laktamaz düzenleyici genler metisilin direnç ifadesini etkileyebilir (10). Metisilin direncinin düzenlenmesinde mec bölgesi dışında "factors essential for the expression of methicillin resistance" (*fem*) genleri olarak tanımlanmış genler de görev almaktadır. fem faktörleri, *mecA* geninden farklı olarak metisiline duyarlı ve dirençli suşlarda bulunabilmektedir (4, 1). Genotipik faktörler dışında metisiline direnç ifadesini etkileyen dış faktörler de vardır, bunlar içinde tuz konsantrasyonu, pH, besiyeri kompozisyonu, osmolarite ve ısı sayılabilir (2, 4).

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında metisilin direncinin tespiti için disk difüzyon tekniği, dilüsyon yöntemleri, agar tarama testi, E-test yöntemi, çeşitli otomatize sistemler ve moleküler teknikler kullanılmaktadır (11). Metisilin direncinin heterojen ekspresyonundan dolayı, MRSA suşları fenotipik yöntemlerle her zaman doğru olarak tanımlanamamaktadır. Bu nedenle, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile *mecA* geninin gösterilmesi stafilokoklarda metisilin direncinin tespitinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat her laboratuvarın moleküler teknikleri uygulayabilme olanağı bulunmamaktadır. Bu çalışmada, metisilin direncinin saptanmasında referans yöntem kabul edilen PZR ile *mecA* geni varlığı referans alınarak bazı fenotipik yöntemlerin metisilin direncini belirlemedeki duyarlılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

(Bu çalışma 2008 yılında Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında sunulan uzmanlık tezinden üretilmiştir.)

Haziran 2006 ve Aralık 2007 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerde koloni morfolojisi, gram boyama, katalaz, koagülaz ve oksasilin disk difüzyon testleri ile 66 suş MRSA olarak tanımlanmış ve -20°C'de saklanmıştır.

Oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon

Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S16 önerileri doğrultusunda her bir suşa ait bakteri süspansiyonları (0,5 McFarland standartında) Mueller Hinton Agar'a (MHA, Biochemika, İspanya) inoküle edildi (12). Agar yüzeyine oksasilin (OX-1µg Oxoid, İngiltere) ve Sefoksitin (FOX-30 µg Oxoid, İngiltere) diskleri yerleştirilerek plaklar 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanıldı. İnkübasyon süresi sonunda zon çapları ölçüldü ve oksasilin ≤10 mm ve sefoksitin ≤ 21 mm olan suşlar metisiline dirençli kabul edildi.

Oksasilin agar tarama

CLSI önerileri doğrultusunda Mueller Hinton Agara %4 NaCl eklenerek soğuduktan sonra 6 µg/ml oksasilin (Oxoid, İngiltere) olacak şekilde petrilere döküldü. 0,5 Mc Farland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonları agara ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildi (12). Üreme olması durumunda oksasiline dirençli kabul edildi. Kontrol suş olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

Gradient difüzyon testi (Oksasilin ve Sefoksitin E-test)

CLSI ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda %2 NaCl ilave edilmiş MHA yüzeyine 0,5 Mc Farland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonları yayıldı (12). Oksasilin E-test (AB Biodisk, İsveç) ve Sefoksitin E-test (AB Biodisk, İsveç) şeritleri yerleştirildikten sonra 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Oksasilin için ≤2 Minumum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri duyarlı, ≥4 MİK değerleri dirençli; sefoksitin için ise ≤8 MİK değerleri duyarlı, 16 MİK değeri orta duyarlı, ≥32 MİK değerleri ise dirençli kabul edildi. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

PBP2a lateks aglutinasyon testi

Üretici firmanın (Slidex MRSA Detection,BioMerieux, Fransa) önerileri doğrultusunda bakteri kolonileri ekstraksiyon reaktifleri ile muamele edilerek, ısıtma bloğu ve santrifüj işlemlerinden geçirildi. Daha sonra bakteri supernatanı, lateks reaktifi ve negatif kontrol eşliğinde karıştırılarak aglutinasyon reaksiyonu gözlemlendi. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 (aglutinasyon negatif) kullanıldı.

Multipleks PZR ile *mecA* ve *coa* gen bölgelerinin çoğaltılması

DNA'nın elde edilmesi: Kültürden alınan bakterilere kaynatma yöntemi uygulanarak DNA'nın ekstraksiyonu yapıldı. 1000 µl Tris-EDTA pH 8.0 (TE) içine öze dolusu koloniler toplandı. 5 dakika 6500 rpm'de santrifüj yapılarak üstteki sıvı döküldü. Bu yıkama işlemi 3-4 kez tekrar edildi. En son kalan pelletin üzerine 200 µl TE koyularak vortekslendi. 20 dakika 95°C'de bekletilerek bakterilerin parçalanıp, DNA'nın açığa çıkması sağlandı. 6500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip üst sıvı alınarak yeni ependorfa aktarıldı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Hedef Bölgenin çoğaltılması:

Amplifikasyon için kullanılan primerler

GMCAR1 Forward primer	ACTGCTATCCACCCTCAAAC
GMCAR2 Reverse primer	CTGGTGAAGTTGTAATCTGG
Coa1 Forward primer	ATAGAGATGCTGGTACAGG
Coa2 Reverse primer	GCTTCCGATTGTTCGATGC

GMCAR1 ve GMCAR2 primerleri kullanılarak *mecA* bölgesi çoğaltıldı ve metisilin dirençlerine bakıldı. Coa1 ve Coa2 primerleri kullanılarak koagulaz genleri gösterildi. Multipleks PZR yapmak üzere PZR karışımı, 1X Buffer B ($MgCl_2$), 0,2 mM dNTP, 0,3 µM gmcar1 F, gmcar2 R, *coa*1 F ve *coa2* R primerleri ile 0,026 U/µl Taq polimeraz içermektedir. Toplam karışım 18 µl olacak şekilde tüplere dağıtım yapıldı ve her bir örneğe 2 µl DNA eklendi. Tamamlanan ana karışım daha sonra şu şartlarda sıcaklık döngüsüne tabi tutuldu: Sıcaklık döngüleri; Denaturasyon 95°C'de 3 dakika 1 döngü, Denaturasyon 95°C'de 15 saniye, Bağlanma 55°C'de 45 saniye 45 döngü, Uzama 72°C'de 1 dakika,

72°C'de 7 dakika 1 döngü olarak uygulandı. Isı döngü cihazında çoğaltılmış olan PZR ürünlerini görmek için, %2'lik agaroz jele 2 µl yükleme tamponuyla karıştırılarak yüklendi. Elektroforezde yürütüldükten sonra etidyum bromür boyası ile boyanarak ultraviyole ışığı altında görüntülendi.

Bulgular

Çalışılan 66 suşun hepsinde PZR ile *mecA* geni tespit edildi. Genotipik olarak 66 suşun da MRSA olduğu doğrulandı. Oksasilin/Sefoksitin disk difüzyon, Oksasilin agar tarama, Oksasilin/Sefoksitin E-test ve PBP2a Latex Aglutinasyon testi 65 suşta fenotipik olarak MRSA tespit etti. Ancak bir suş disk difüzyon, agar tarama testlerinde duyarlı, E-testte oksasilin MİK: 0,125 µg/ml, sefoksitin MİK: 3µg/ml ile duyarlı ve lateks aglütinasyon testinde PBP2a negatif bulundu. Bu araştırmada çalışılan 66 suş genotipik olarak *mecA* geni taşıdığı halde, bir suşta test edilen tüm fenotipik yöntemlerle metisilin direnci gösterilememiştir. MRSA tanısında incelenen fenotipik yöntemlerin duyarlılıkları %98.48 bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Stafilokoklarda beta laktam antibiyotiklere direnci sağlayan başlıca direnç mekanizması *mecA* geninin taşınmasıyla ilgilidir. Kromozomunda *mecA* geni taşıyan suşlar PBP2a olarak adlandırılan, beta laktam antibiyotiklere zayıf afinite gösteren anormal bir proteinin sentezini yaparlar ve bu yolla tüm beta laktamlara intrinsik direnç gösterirler (13). Metisiline dirençli stafilokokların, hatalı olarak duyarlı saptanması tedavi başarısızlıklarına neden olur. Öte yandan, metisiline duyarlı stafilokokların da dirençli tanımlanması gereksiz glikopeptid antibiyotiklerin kullanılmasına, toksik etkilerine maruz kalınmasına ve tedavi maliyetinin artmasına yol açmaktadır (11, 14).

Metisilin direncinin heterojen ekspresyonu, tanıda kullanılan fenotipik yöntemlerin duyarlılığını düşürmektedir. Bu nedenle, stafilokoklarda metisilin direncini belirleyebilmek için PZR ile *mecA* geninin tespiti altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat her laboratuvarın moleküler teknikleri kullanma imkânı olmadığından, metisilin direncini gösteren fenotipik yöntemlerin duyarlılıklarını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli çalışmalarda PZR yöntemi ile *mecA* geni analizi referans alınarak, oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon yöntemlerinin MRSA tespitindeki duyarlılıkları incelenmiştir. Oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon yönteminin duyarlılığını sırasıyla Valesco %94.1–%100, Boutiba %90.4–%96.5, Zhu %97.5–%96.6, Swenson %91–%99, Felten %96.4–%100, Baddour %84.6–%84.6, Mimica %96–%98, Telli %98.8–%98.3, Koupahi %95.42–%100 olarak bildirmişlerdir (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Bu çalışmalarda metisilin direncini belirlemede sefoksitin disk difüzyon yöntemi, oksasilin disk difüzyon yönteminden daha üstün bulunmuştur. Bu sonuçtan farklı olarak oksasilini üstün ya da her ikisini de eşit duyarlılıkta bulan çalışmalar da vardır (21, 22).

İnkübasyon ısısı, besiyerinin NaCl konsantrasyonu, besiyeri ve inokulum yoğunluğu gibi invitro şartların direncin fenotipik ekspresyonunu etkilediği uzun zamandır bilinmektedir. Metisiline dirençli suşları, duyarlı olanlardan ayırmada MHA ve Columbia Agarın, IsoSensitest Agar ve Diagnostic Sensitivity Test Agar (DSTA) besiyerlerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (23). Direnç ekspresyonunda özellikle heterojen dirençli suşların tespit edilebilmesi için inokulum miktarının arttırılması önerilmiştir. Fakat yoğun inokulum hatalı direnç raporlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle, kullanılan inokulum miktarının standardize edilmesi önem taşımaktadır (23, 24). İnkübasyon ısısı da metisilin direncini belirlemede önemlidir. Cauwelier araştırmasında oksasilin disk difüzyon ile 35°C'de %83.5, 30°C'de %91.7; sefoksitin disk difüzyon ile 35°C'de %99, 30°C'de %100 duyarlılık oranları tespit etmiştir (25). Metisilin direncini göstermede düşük inkübasyon ısıları daha güvenilir sonuçlar vermektedir. 30°C'de inkübasyon, 35°C'de inkübasyon ısısına göre metisilin direncini daha iyi gösterir. Bazı heterojen suşlar yavaş ürediğinden inkübasyonun süresinin 48 saate çıkarılması test güvenilirliğini arttırmaktadır (23, 24, 26).

Bu nedenle, sadece disk difüzyon yönteminde değil, kullanılan tüm fenotipik yöntemlerde sonuçlar arasındaki farklılıkların, anlatılan invitro şartların optimizasyonu ile ilişkili olması muhtemeldir. Bu

çalışmada, klinik örneklerden *S.aureus* suşları izole edildikten sonra disk difüzyon yöntemiyle oksasilin direncine bakılmış ve 66 suş MRSA olarak tanımlandıktan sonra -20°C'de saklanmıştır. Daha sonra tüm suşlarda PZR tekniği ile *mecA* geni gösterilerek MRSA oldukları doğrulanmıştır. Çalışmanın başlangıcında MRSA izolasyonu için uygulanan disk difüzyon testinde oksasiline dirençli olan bir suşun, PZR sonrası fenotipik yöntemlerin duyarlılığını karşılaştırmak için uygulanan tüm fenotipik testlerde duyarlı özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuç inkübasyon ısısı, inkübasyon süresi, besiyeri, inokulum yoğunluğu ve bakteri saklama koşulları gibi invitro şartların metisilin direncinin fenotipe yansımasını etkilemesiyle açıklanabilir. Bu çalışmada, bir suş *mecA* geni taşıdığı halde oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon yöntemleriyle yanlış duyarlılık sonucu verdiğinden oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon yöntemlerinin duyarlılığı %98.48 ve birbirine eşit olarak tespit edilmiştir.

mecA geninin transkripsiyonu homolog düzenleyici genler olan *mecR1-mecI* ve *blaR1-blaI* olarak farklı iki kromozomal bölge tarafından regüle edilir. *mecA*'nın transkripsiyonunu *mecR1* ve *blaR1* uyarırken *mecI* ve *blaI* baskılamaktadır. Genetik baskılayıcı ve uyarıcıların ekspresyonunun kontrolündeki heterojenlikten dolayı metisilin direncinin tanımlanması zordur. Sefoksitin, *mecR1* bölgesini oksasiline göre daha etkili uyardığı için PBP2a'nın daha güçlü uyarıcısı olmaktadır. *mecR1* bölgesinin aktivasyonu, *mecA* geninin baskılayıcısı *mecI* bölgesinin inaktive ederek PBP2a'nin genetik ekspresyona neden olur (8). Günümüzde bu konuda sefoksitinin üstünlüğü kabul edilmiş olup oksasilin yerini sefoksitine bırakmıştır.

Metisilin direncinin tespitinde diğer bir yöntem oksasilin agar tarama yöntemidir. PZR yöntemi referans alınarak yapılan duyarlılık araştırmalarında oksasilin agar tarama testinde %82.5–%100 arasında değişen metisilin direnci belirlemişlerdir (14, 17, 18, 19, 22, 27, 28, 29, 30). Heterojen MRSA populasyonunun tespitinde agar taramanın duyarlılığı düşüktür (26). Sharp, sefoksitin disk difüzyon ve oksasilin agar tarama testlerini karşılaştırmış ve sefoksitin disk difüzyonun daha üstün olduğunu göstermiştir (31). Bu çalışmada, CLSI'nın önerdiği şekilde 6µg/ml oksasilin ve %4 NaCl eklenmiş Mueller Hinton Agar ile tarama testi gerçekleştirilmiş ve MRSA tespitindeki duyarlılığı sefoksitin disk difüzyon yöntemi ile eşit (%98.48) bulunmuştur. Perez ve arkadaşları, PZR yöntemini referans alarak çalıştığı MRSA suşlarında, sefoksitinli agar taramanın, oksasilinli agar tarama yönteminden daha üstün olduğunu ve NaCl ilavesi gerektirmediğini kanıtlamışlardır (8). Sefoksitin agar tarama tekniği ile %100 duyarlılıkta MRSA'ların tespit edilmesi, sefoksitinin PBP2a'yı daha güçlü bir şekilde uyarması ile ilişkili olabilir.

Metisilin direncini MİK tayini ile belirleyen E-test ve oksasilin mikrodilüsyon yöntemleri çalışılmış ve bu yöntemlerin MRSA suşlarını göstermedeki duyarlılık oranları belirlenmiştir. Valesco, oksasilin E-test ve oksasilin mikrodilüsyon duyarlılığını %94.1; Swenson, sefoksitin E-test %99, oksasilin mikrodilüsyon %85; Felten, oksasilin E-test %91.6 ve Mimica, oksasilin E-test duyarlılığını %100 olarak bildirmişlerdir (14, 16, 17, 18). Bu çalışmada, oksasilin ve sefoksitin MİK değerleri E-test ile belirlenmiştir. Her iki yöntemin MRSA tespitindeki duyarlılığı %98.48 olarak birbirine eşit bulunmuştur.

Fenotipik testlerin metisilin direncini belirlemedeki tutarsızlıkları yeni yöntemleri geliştirme ihtiyacını doğurmuş ve *mecA* geninin ürünü olan PBP2a'yı, lateks aglutinasyon yöntemiyle tespit eden ve kısa sürede sonuç veren MRSA tanı testi üretilmiştir. Bu testle yapılan araştırmalarda %92.3–%100 duyarlılık oranları rapor edilmiştir (14, 17, 19, 22, 27, 28, 29, 30, 32, 33). Bu çalışmada, PBP2a lateks aglutinasyon tekniğinin duyarlılığı %98.48 olarak diğer yöntemlerle eşit oranda bulunmuştur. Stafilokoklarda *mecA* geni taşıdığı halde fenotipik olarak oksasiline duyarlı olan heterorezistan suşlar olduğu gibi; *mecA* geni taşımadığı halde PBP genlerinde modifikasyon, PBP'lerin aşırı ekspresyonu ya da stafilokokal beta laktamazların aşırı üretimi sonucu düşük düzeyde oksasilin direnci gösteren "Borderline MRSA" suşları da bulunmaktadır. *mecA* genine bağlı olmayan dirençte yüksek oksasilin MİK değerleri nadir görülmektedir (16, 28). Borderline dirençli-*mecA* geni negatif olan suşlarla, heterorezistan *mecA* geni pozitif suşların ayrımı çok önemlidir, çünkü PBP2a'nın üretimi seçilecek antibiyotiği belirlemektedir. Klinik veriler, yapılan çalışmalar ve hayvan deneyleri, *mecA* geni negatif ve PBP2a üretmeyen borderline dirençli suşların neden olduğu infeksiyonların beta laktam

antibiyotiklerle etkili bir şekilde tedavi edilebildiğini göstermiştir. Bu nedenle, PBP2a'yı tespit eden PBP2a lateks aglütinasyon yöntemi bu suşların tanımlanmasında faydalı olabilmektedir (28). Bu çalışmada bir suş *mecA* geni taşıdığı halde PBP2a lateks aglutinasyon testi ile metisilin direnci tespit edilememiştir. Bunun nedeni PBP2a'nın çok düşük seviyede eksprese edilmesi veya *mecA* genini taşımasına rağmen PBP2a'yı hiç eksprese etmemesiyle açıklanabilir (14). Bu tip suşlarda metisilin direncinin fenotipik yöntemlerle tespit edilememesi tedavide başarısızlığa ve hasta açısından çok ciddi sonuçlara neden olabileceği aşikardır.

Bu araştırmada kullanılan fenotipik yöntemlerin hepsi %1.5 oranında metisilin direnci tanısını koyamamıştır. Bu bulgu, *mecA* geni yanında diğer birçok faktörün metisilin direncinin ekspresyonunu etkilediğini ve metisilin direncinin tanısında PZR tekniğinin neden altın standart olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgular. Bu çalışmaya göre moleküler tekniklerin uygulanamaması durumunda oksasilin/sefoksitin disk difüzyon, oksasilin/sefoksitin E-test, oksasilin agar tarama ve PBP2a lateks aglutinasyon yöntemlerinin aynı duyarlılıkla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın ve diğer araştırmaların sonuçlarından da anlaşılacağı gibi fenotipik yöntemlerin hiçbirisi %100 duyarlılığa sahip değildir. Bununla birlikte, eğer *mecA* genini tespit eden PZR tekniğinin uygulanması mümkün değilse uygulama kolaylığı ve iyi performans gösterdiği bildirilen sefoksitin disk difüzyon yönteminin MRSA tanısında kullanılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Güler İ, Kılıç H, Atalay MA, Perçin D, Erçal BD. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Dicle Tıp Dergisi. 2011; 38(4): 466-470.

2. Berger-Bachi B, Rohrer S. Factor influencing methicillin resistance in staphylococci. Arch Microbiol. 2002; 178: 165-171.

3. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest. 2003; 111: 1265-1273.

4. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Sci Prog. 2002; 85: 57-72.

5. Hardy KJ; Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. Br J Anaesth. 2004; 92: 121-30.

6. Chambers HF. Methicillin-Resistant Staphylococci. Clin Microbiol Rew. 1998; 1: 173-186.

7. Sancak B. MRSA Direnç mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi. ANKEM Derg. 2012; 26(Ek 2): 38-47.

8. Perez L.R.R, Antunes A.L.S, Barth A.L, Azvedo P.A. Variations of agar screen test for detection of methicillin resistance in staphylococci: focus on cefoxitin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007; 26: 267-270.

9. Dündar V. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonları. Klimik Dergisi. 2000; 13: 26- 27.

10. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rew. 1997; 10(4): 781-791.

11. Brown Derek F.J. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 1000-1018.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement M100-S16 CLSI Pennsylvania. USA, 2006.

13. Derbentli Ş. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. ANKEM Derg. 2005; 19(Ek 2): 54-60.

14. Velasco D, Tomas M.M, Cartelle M, Beceiro A, Perez A, Molina F et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 379-382.

15. Boutiba I, Abbes RB, Abdallah HB, Mamlouk K, Mahjoubi F, Kammoun A, Redjeb SB, Hammami A. Evaluation of a cefoksitin disk diffusion test for the routine detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 749-772.

16. Swenson JM, Lonsway D, McAllister S, Thompson A, Jevitt L, Zhu W, Patel JB. Detection of *mecA*-mediated resistance using reference and commercial testing methods in a collection of *Staphylococcus aureus* expressing borderline oxacillin MICs. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 58: 33-39.

17. Felten A, Grandry B, Lagrange PL, Casin I. Evaluation of three tecniques for the detection of low level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a disk diffusion method with cefoxitin and moxolactam, the Vitek-2 system and the MRSA-screen latex agglutination test. J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 2766-2771.

18. Mimica BJ, Berezin EN, Carvalho RLB et al. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from pediatric patients: is the cefoxitin disk diffusion test accurate enough? Braz J Infect Dis. 2007; 11(4): 415-417.

19. Telli M, Sümerkan B, Eşel D. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direncinin belirlenmesinde sefoksitin disk, oksasilin disk, oksasilin agar tarama ve PBP2A lateks testlerinin karşılaştırılması. Infeks Derg. 2006; 20(2): 93-96.

20. Koupahi H, Jahromy SH, Rahbar M. Evaluation of Different Phenotypic and Genotypic Methods for Detection of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. Iran J Pathol. 2016; 11(4): 370-376.

21. Özkalp B, Baybek H. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Genel Tıp Derg. 2003; 12(2): 65-68.

22. Baddour MM, AbuElKheir MM, Fatani AJ. Comparison of *mecA* polymerase chain reaction with phenotypic methods for tthe detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Microbiol. 2007; 55: 473-479.

23. Brown DFJ. Detection of Methicillin/oksacillin resistance in staphylococci. J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 65-70.

24. Brown Derek F.J. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 1000-1018.

25. Pottumarthy S, Fritsche T.R, Jones R.N. Evaluation of alternative disk diffusion methods for detecting *mecA*-mediated oxacillin resistance in an international 76 collection of staphylococci: Validation report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diag Microbiol Infect Dis. 2005; 51: 57-62.

26. Wijaya L, Hsu L-Y, Kurup A. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Overview and local situation. Ann Acad Med. 2006; 35: 479-485.

27. Cauwelier B, Gordts B, Descheemaecker P, Landuyt HV. Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004; 23: 389-392.

28. Griethuysen A, Pouw M, Leeuwen N, Heck M, Wıllemse P, Buiting A, Kluytmans. Rapid slide latex agglutination test for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 1999; 37: 2789-2792.

29. Cavassini M, Wenger A, Jaton K, Blanc DS, Bille J. Evaluation of MRSA-screen, a simple anti PBP2a slide latex agglutination kit for rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 1999; 37: 1591-1594.

30. Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, Degirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison of susceptibility testing mrthods and analysis of *mecA* positive susceptible strains. J Clin Microbiol. 2001; 39: 3946-3951.

31. Sharp SE, Warren JA, Thomson RB. Cefoxitin disk diffusion screen for confirmation of oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates utility in the clinical laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005; 51: 69-71.

32. Mohanasoundaram MK, Lalitha MK. Comparison of phenotypic versus genotypic methods the detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Indian J Med Res. 2008; 127: 78-74.

33. Khawaja A, Arshad F, Khan I. Comparison of phenotypic methods with *mecA* gene based polymerase chain reaction for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* detection. J Pak Med Assoc. 2020; 70: 276.

Presentation ID / Sunum No= 42

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2811-7166 / 0000-0001-6558-2951 / 0000-0002-1340-5985

Changes in The Skeletal Structures and Electromyographic Activity After Functional Therapy

Eroz Dilaver Barcin[1], Gülyurt Muzaffer[2], Deniz Orhan

[1]*Recep Tayyip Erdogan University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, Rize, Turkey, Email: barcindilaver@gmail.com*
[2]*Biruni University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, İstanbul, Turkey*
[3]*Yıldırım Beyazıt Univercity, Faculty of Medicine, Departmen of Neurology*

Abstract

Objective: To detect muscle activity changes in masseter, anterior temporal and orbicularis oris muscles treated with activator. Methods: For this retrospective study, 25 class II cases with retrognathic mandible and normal vertical growth were selected (15 subjects for activator group,10 subjects for control group). The mean age of the activator and control groups were 11.5±1.1 and 11.8±0.8 years respectively. Activator appliance was used to the treatment group. Cephalometric and electromyographic records (anterior temporal, masseter, orbicularis oris muscles) during maximum voluntary clenching(MVC), eating nut (EN), swallowing(S) and whistling(W) were taken from treatment and control groups with one year interval. Control groups, who have insufficient oral hygen, were not treated during this period. A paired-t test was used to assess electromyographic and cephalometric within-group differences ((pre-treatment (T1), post-treatment (T2), precontrol(C1) and postcontrol (C2) An independent t test was applied to ΔT(T2-T1) and ΔC(C2-C1) values in order to assess treatment efficacy. Correlation analysis were performed between cephalometric values; and electromyographic records. Results: All between group the, changes of SNA($p<0.001$) ,OL-Pg($p<0.01$)and OL-A($p<0.05$) were statistically significant.Also there were statistically significant difference,in masseter and temporal muscles during MVC and NE($p<0.001$,$p<0.001$) And significant difference was found ($p<0.01$) in orbicular muscle during whistling. In treatment group positive correlation (r:0.524, r:0.521, r:0.675 r:0.586, r:0.675,r:0.566) was found between SNA and masseter, temporal muscles(MVC, NE,S),orbicularis oris muscles(W). And negative correlation observed between 1-SN and orbicularis oris muscle(r:-0.511). Conclusion: Increased muscle activity were detected with skeletal improvement in retrusive profile.

Keywords: mandibular retrognathia, electromyography, masseter muscle, temporal muscle, orbicular muscle

Fonsiyonel Tedavi Sonrası İskelet Yapısında ve Elektromyografik Aktivitede oluşan Değişiklikler

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, aktivatör tedavisiyle masseter, anterior temporal ve orbicularis oris kaslarında oluşan kas aktivitesi değişimlerini incelemektir. Material ve Metod: Bu retrospektif çalışma için, normal vertikal gelişim paternli ve retrognatik mandibulalı 25 class II vakası seçildi (Aktivatör grubu için15, Kontrol grubu için 10 vaka seçildi). Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama yaşları sırasıyla 11.5±1.1 ve 11.8±0.8 idi. Tedavi grubuna aktivatör uygulandı. Tedavi ve kontrol gruplarından 1 yıl ara ile sefalometrik ve elektromyografik kayıtlar alındı (anterior temporal, masseter ve orbicularis oris kaslarından maksimum sıkma, fındık yeme, yutma ve ıslık çalma fazında).Bu süre zarfında ağız hijyeni iyi olmayan kontrol gruplarına tedavi uygulanmadı. Elektromyografik ve sefalometrik grup içi farklılıklar (tedavi öncesi (T1), tedavi sonrası (T2)), kontrol öncesi (C1) ve kontrol sonrası (C2)) eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildi.Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için ΔT(T2-T1) ve ΔC(C2-C1) değerlerine bağımsız t testi uygulandı. Sefalometrik değerler ile elektromyografik kayıtlar arasında korelasyon analizi yapıldı. Bulgular: Gruplar arasında,SNA($p<0.001$), OL-Pg($p<0.01$)and OL-A($p<0.05$)da anlamlı değişiklikler vardı.Ayrıca maksimum sıkma ve fındık yeme sırasında masseter ve temporal kaslarda ($p<0.001$, $p<0.001$)anlamlı farklılıklar tespit edildi. Islık çalma sırasında orbicularis oris kasında da anlamlı farklılık ($p<0.01$) bulundu. Tedavi grubunda SNA ile masseter, temporal(maksimum sıkma, fındık yeme,yutma) ve orbicularis oris kasları(ıslık çalma) arasında pozitif korelasyon (r:0.524,r:0.521,r:0.675,r:0.586, r:0.675,r:0.566) bulundu. 1-SN ile orbiküleris oris kası arasında negatif korelasyon gözlemlendi (r:-0.511). Sonuç: Retrüziv profilde iskeletsel iyileşme ile kas aktivitesinde artış tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: mandibular retrognati, elektromyografi, masseter kas, Temporal kas, orbikularis oris kası

Introduction:

The global assessment revealed that class II cases constitutes 20.2 % of orthodontic anomalies.[1] Environmental factors such as thumb-sucking, mouth breathing, atypical swallowing cause dento-alveolar discrepancies. In contrast skeletal anomalies are often of genetic origin. Class II division 1 anomalies have dental, skeletal and neuromuscular components.[2] The main reason for the development of this anomalies is disruption of physiological balance between hard and soft tissue. [3] Functional matrix forms the basis of system and consists of the skeletal unit and the muscles surrounding it. Normally no change in bone occurs with normal functional stimulus because of adaptation; when we changed the intensity and direction of stimulus, dimension and architectural structure of the bone also change.[4,5]

The fact that muscle contraction constitutes base of functional appliance treatment has led many researchers to examine muscle function electromyographically.[6-21,26,31-36] Although many studies have been conducted on the activity of the masticatory muscle in adults and its association with morphology; a limited number of studies of muscle activity related to malocclusions have been conducted in children.[14,15,20] Some investigator searched contraction differences of masticatory muscles between the sexes and 6 month treatment efficacy with functional appliance.[21] Some researchers investigating the effects of activator therapy found that it generated dento-alveolar changes, [22,23] the others considered that the effect was both skeletal and dento-alveolar.[24-26] While some researchers indicated maxillary growth inhibition,[22,27,28,30] others presented both mandibular growth activation and maxillary growth inhibition.[25,31]

Whether malformed structure in functional anomalies causes insufficient muscle activity led us to examine the changes in muscle function with the activator treatment.

Material and method

In this retrospective study selected materials were taken from archieves of Orthodontic Department, Atatürk University. Treatment group consisted of 15 cases. Control group comprised of 10 cases The selection criteria were: no subjective neuromuscular or auditory symptoms and temporomandibular joint disorders. All cases had no crowding and previous treatment history. The cases had Class II division 1 malocclusion (retrognathic mandible, distal occlusion) (ANB>5 and 30<SN/GoGn<37). Treatment and control period was one year. Activator (functional appliance)was used 16 hours a day.The posterior segment of appliance was trimmed until interdigitation was achieved. .At the end of functional therapy, records were taken Then fixed appliance was used. Control group who have-insufficient oral hygiene was not treated this period. After providing oral care; cases were treated orthodontically. All the patients and their parents gave informed consent to all clinical and electromyography procedure. Ethic approval was obtained from local Ethics Committee. (Desicion number: 37)

G Power 31094 software package was used in this study. Sample size calculation was based on the ability to detect significant differences at alfa: 0.05 probability (critical t: 2.068, non-centrally parameters: 2.939). We found effect size 1.2, power 0.80, (n1:15, n2:10) Groups were matched for chronological age. The mean age of activator group and control group were 11.5±1.1 years and 11.8±0.8 years respectively.

Cephalometric method

Lateral cephalometric radiographs were taken at the beginning of the study (T1) and 12 months later (T2).Radiographs were taken with Frankfurt Horizontal plane parallel to floor, in intercuspal position. Radiographs were traced and measured by same investigators. 5 angular, 3 linear cephalometric measurements and 7 electromyographic measurement were performed.

Cephalometric Measurements Methods:

Angular measurement

-SNA: The angle amongst S,N and A points (indicates the position of maxilla relative to cranium)

-SNB: The angle amongst S,N and B points (indicates the position of mandible relative to cranium)

-1-SN: The angle shows the inclination of upper incisor relative to upper jaw.

-IMPA: The angle shows the inclination of lower incisors relative to mandible)

-SN/GoGn: The angle indicates vertical growth pattern.

Linear measurements

-OL-A: Occlusal line perpendicular to A point through sella (S).

-OL-B: Occlusal line perpendicular to B point through sella (S).

-OL-Pg: Occlusal line perpendicular to pogonion point through sella (S).

EMG Method

The EMG activities of left anterior temporal, left masseter and left orbicularis oris muscles were recorded before treatment (T1) and, on average 12 months later (T2) (during MVC, NE, swallowing and whistling). Each subject was comfortably seated with the head in natural head posture. The subject were asked to practice clenching nut eating, swallowing and whistling.

Emg measurements

Emg recordings were made with a Disa Neuromatic 2000 electromyograph device (neuromatic 2000). Sweep speed and device sensitivity were 100 mm/sec and 1-10 mV/cm respectively. The recordings of anterior temporal, superficial masseter and orbicularis oris muscles were taken electromyographically. The subjects were asked MVC, NE, swallowing and whistling. Surface

electrodes were applied cleaned with %70 ethyl alcohol, dried and applied electrode jelly. Subject were seated in neutral head position and were relaxed. Active electrode was applied on contracted part of muscle and passive electrode was placed 3 cm away from it.

Tracing process and calculations were done by the same investigator . For linear measurements, occlusal line (OL) and the perpendicular to occlusal line (OL-P) through sella (S) (on radiographs) was used as a references grid.Linear and angular measurement were made to the nearest 0,5 mm and 0,5 degrees respectively.To determine the errors in measurements, 15 radiographs were randomly selected from study group, tracings and measurements were repeated one month after the first procedure. There were no statistically significant differences between first and second sets of measurement (p>0.05).

Statistical method

Shapiro-Wilk test was performed for data normality and parametric approach was used. A paired-t test was applied to determine the within groups changes in cephalometric and electromyographic variables. Independent-t test was used to compare the changes between treatment and control groups. And also, Pearson's correlation analysis was used to detect the associations between the changes in cephalometric and electromyographic. SPSS software program was used for statistical analyses (Statistical Package for Social Sciences, Windows, Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, Ilionis, USA).

Results

Within group comparisons(T2-T1 and C2-C1) revealed that 3 angular, 2 linear and 7 electromyographic measurements were statistically significant in treatment group, however in control group one angular and 5 electromyographic variables were statistically different . (Table 1) The changes in SNA (p<0,001), SNB (p<0,001), 1-SN (p<0,001), OL-B (p<0,001), OL-Pg (p<0,001) were statistically significant in the treatment group. The decrease in SNA and 1-SN were 2.33 and 6.57 respectively OL-B (p<0,001) and OL-Pg (p<0,001) increased significantly in the treatment groups. In control group only SNB increased 4.81 degrees (p<0,001). (Table 1)

The activity of masseter,and temporal during MVC, NE and S increased significantly in both groups, particularly in the treatment group. Orbicularis oris muscle activity during whistling increased significantly in the activator group however, there was no significant increase in masseter muscle during swallowing and orbicularis oris muscle in the control group. There were statistically significant differences between groups regarding the emg activity in masseter and temporal muscles during MVC and NE (p<0.001,p<0.001)) There was no significant difference between groups in masseter and temporal muscle during swallowing.And also significant difference was found (p<0.01).in orbicularis oris muscle during whistling. In treatment group positive correlation (r:0.524, r:0.521, r:0.586, r:0.675, r:0.566,) was found between SNA and masseter, temporal and orbicularis oris muscles (during MVC, NE, Whistling). And negative correlation observed between 1-SN and orbicularis oris muscle (r:-0.511).

Discussion

In order to benefit from the growth potential at maximum and to complete the treatment, as soon as possible, an activator appliance was applied to the individuals who were in the early phases of their pubertal growth spurt. In this study surface electrods were used because they are non-invasive and allow recording over a large area Since they markedly reduce intramuscular crosstalk,. Needle electrodes were not preferred Masseter, anterior temporal and orbicularis oris muscles are the most frequently studied muscles because they are easily attainable for surface electromyographic analysis.[20-21]

The cases were randomly allocated either to a treatment or a control group at the start of the study, which lasted 12 months When we compared treatment and control groups (T2-T1 and C2-C1), 1 angular, 2 linear and 6 electromyographic value were found statistically significant. SNA angle decreased 2.33 degrees in the treatment group. It increased 0.45 mm in the controls possibly due to

the inhibitory effects of appliance on the maxilla ($p<0.001$). And also OL-A measurement changed with treatment significantly ($p<0.05$). This finding support the findings of those who believed that the appliance has an effect on maxilla.[22,27,28,30] OL-Pg increased in the treatment group more than in the control group ($p<0.01$). The significant difference in the control groups may be due to clockwise rotation of mandible.

Emg activity of masseter, temporal (MVC.NE and S) and orbicular muscle (during W) increased more in the treatment group than those in the control group. There are conflicting findings about the change in muscle activity after functional therapy. Several investigators have reported that temporal and masseter muscle activity increased in functional therapy groups [17,18,30-32,35-39] and other investigators demonstrated decreased activity on these muscles with this therapy[19,33,34]. Using different functional appliance, occlusal instability after treatment and performing different electomyographic record methods can cause these disagreements. We observed that some researchers applied needle electrode. [19] These electrodes which have some disadvantges, they are rejected by patients and clinicians due to the difficulty in implementations where as surface electrodes are non invasive and reliable, reduce intramuscular crosstalk and they also allow recording over a large area so we preferred to use surface electrodes. Moreover in the case control study presented by Dellavia et al., the increase of amplitude level after treatment was quite high in functional appliance group that was compared to aligner group then the alteration of muscular activity was normalized. In our study as occlusal stability was established; significant increase was detected at the end of one year treatment.

In treatment group positive correlation (r:0.524, r:0.521,r:0.675, r:0.586, r:0.675, 0.566) was found between SNA and masseter, temporal(during MVC,EN,S), orbicularis oris muscle activity (W). And negative correlation (r:-0.511) observed between 1-SN and orbicularis oris muscle. This findings support the adaptation of muscles to maxiller inhibition

Conclusion:

The analysis of activator treatment showed that maxillary growth inhibition was more evident than mandibular growth activation. Mandibular development increased significantly with growth. And the muscle structure adopted to renovated skeletal structure.

In the treatment group positive correlation (r:0.524, r:0.521, r:0.586, r:0.675,r:0.566) was found between SNA and masseter, temporal (during clenching and nut eating),orbicularis oris activity. And negative correlation (r:-0.511) observed between 1-SN and orbicularis oris muscle.

Increased activity of masseter and temporal muscles can be due to forward growth of face and overjet reduction (retrusion of upper incisor, protrusion of lower incisor). Decreased overjet may have resulted in decreased orbicular muscle activity.

REFERENCES

1. Lombardo G, Vena F, Negri P, Pagano S, Barilotti C, Paglia L, Colombo S, Orso M, Cianetti S. Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition. A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Paediatr. Dent. 2020;21:115–123.

2. Fleming PS, Lee RC. Orthodontic Functional Appliances: Wiley Online Library; 2016.

3. Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial orthopedics with functional appliances. edition n, editor: Mosby; 1997.

4. Roberts WE. Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice. Orthodontics current principles techniques. 2011;5:287-343.

5. Wolff J. The classic: on the inner architecture of bones and its importance for bone growth. Clin Orthop Relat Res 2010;468(4):1056-65.

6. Ahlgren J. Early and late electromyographic response to treatment with activators. Am J Orthod 1978;74(1):88-93.

7. Moss JP. Function-Fact or Friction. Am J Orthod 1975;67.

8. Graber TM. The “three M's”: Muscles, malformation, and malocclusion. Am J Orthod 1963;49(6):418-50.

9. Ahlgren JG, Ingervall BF, Thilander BL. Muscle activity in normal and postnormal occlusion. Am J Orthod 1973;64(5):445-56.

10. Moyers RE. Temporomandibular muscle contraction patterns in Angle Class II, Division 1 malocclusions: An electromyographic analysis. Am J Orthod 1949;35(11):837-57.

11. Moller E. The chewing apparatus. An electromyographic study of the action of the muscles of mastication and its correlation to facial morphology. Acta Physiol Scand Suppl 1966;280:1-229.

12. Ahlgren J. An intercutaneous neddle electrode for kinesiologic EMG studies. Acta Odontol Scand 1967;25:15-9.

13. Ahlgren J, Sonesson B, Blitz M. An electromyographic analysis of the temporalis function of normal occlusion. Am J Orthod 1985;87(3):230-9.

14. Lowe AA, Takada K, Taylor LM. Muscle activity during function and its correlation with craniofacial morphology in a sample of subjects with Class II, Division 1 malocclusions. Am J Orthod 1983;84(3):204-11.

15. Lowe AA, Takada K. Associations between anterior temporal, masseter, and orbicularis oris muscle activity and craniofacial morphology in children. Am J Orthod 1984;86(4):319-30.

16. Vitti M, Basmajian JV. Muscles of mastication in small children: an electromyographic analysis. Am J Orthod 1975;68(4):412-9.

17. Pancherz H. Temporal and masseter muscle activity in children and adults with normal occlusion an electromyographic investigation. Acta Odontol Scand 1980;38(6):343-8.

18. Miralles R, Berger B, Bull R, Manns A, Carvajal R. Influence of the activator on electromyographic activity of mandibular elevator muscles. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1988;94(2):97-103.

19. Ingervall B, Thüer U. Temporal muscle activity during the first year of Class II, division 1 malocclusion treatment with an activator. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1991;99(4):361-8.

20- Eleonora Ortu, Davide Pietropaoli, Fray Adib, Chiara Masci, Mario Giannoni & Annalisa Monaco. Electromyographic evaluation in children orthodontically treated for skeletal Class II malocclusion: Comparison of two treatment techniques. CRANIO® The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice 2017;37(2):129-135

21. Woźniak, K., Piątkowska, D., Szyszka-Sommerfeld, L., & Buczkowska-Radlińska, J. (2015). Impact of functional appliances on muscle activity: A surface Electromyography Study in Children. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015; 21: 246-253

22. Chen JY, Will LA, Niederman R. Analysis of efficacy of functional appliances on mandibular growth. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2002; 122: 470-476.

23. Lux CJ, Rubel J, Starke J, Conradt C, Stellzig PA, Komposch PG. Effects of early activator treatment in patients with class II malocclusion evaluated by thin-plate spline analysis. Angle Orthod 2002; 71: 120-126.

24. Dağsuyu IM, Baydaş B. Sınıf II bölüm 1 maloklüzyonlu bireylerde fonksiyonel ortopedik tedavi etkilerinin aksiyografi ve sefalometrik yöntemlerle incelenmesi. J Dent Fac Atatürk Uni, 2011; 21(3):196-212

25. McNamara Jr JA, Bookstein FL, Shaughnessy TG. Skeletal and dental changes following functional regulator therapy on Class II patients. Am J Orthod 1985;88(2):91-110.

26. McNamara Jr JA. Neuromuscular and skeletal adaptations to altered function in the orofacial region. Am J Orthod 1973;64(6):578-606.

27. Sessle B, Woodside D, Bourque P, et al. Effect of functional appliances on jaw muscle activity. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1990;98(3):222-30.

28. Wieslander L, Lagerström L. The effect of activator treatment on Class II malocclusions. Am J Orthod 1979;75(1):20-6.

29. McNamara Jr JA, Bryan FA. Long-term mandibular adaptations to protrusive function: an experimental study in Macaca mulatta. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1987;92(2):98-108.

30. Pancherz H, Anehus-Pancherz M. Muscle activity in Class II, Division 1 malocclusions treated by bite jumping with the Herbst appliance: an electromyographic study. Am J Orthod 1980;78(3):321-9.

31. Stavridi R, Ahlgren J. Muscle response to the oral-screen activator. An EMG study of the masseter, buccinator, and mentalis muscles. Eur J Orthod 1992;14(5):339-49.

32. Aggarwal P, Kharbanda O, Mathur R, et al. Muscle response to the twin-block appliance: an electromyographic study of the masseter and anterior temporal muscles. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999;116(4):405-14.

33. Simpson MM. An electromyographic investigation of the perioral musculature in Class II division 1 malocclusion. Br J Orthod 1977;4(1):17-22.

34. Tallgren A, Christiansen RL, Ash Jr MM, Miller R.L. Effects of a myofunctional appliance on orofacial muscle activity and structures. Angle Orthod 1998;68(3):249-58.

35. Sankalp Sood, Om P Kharbanda, Ritu Duggal, Mangla Sood, Sheffali Gulati.Neuromusclar adaptation with flexible fixed functional appliance-a 2 year follow-up study.J Orofac Orthop(Fortschritte der Kieferorthopadie) 2011;72:434-445

36. Giampietro Farronato , Lucia Giannini, Guido Galbiati, Elena Grillo and Cinzia Maspero Abstract. Occlus-o-Guide versus Andresen activator appliance: neuromuscular evaluation. Progress in Orthodontics 2013; 14(4):1-6

37. Giuseppe Messina , Valerio Giustino , Francesco Martines , Serena Rizzo , Alessio Pirino , Fabio Scoppa. Orofacial muscles activity in children with swallowing dysfunction and removable functional appliancesSwallowing dysfunction and removable functional appliances. Eur J Transl Myol 2019; 29(3) :xx1-xx5

38. Satygo E A, Silin A V, Ramirez-Yañez G O. Electromyographic Muscular Activity Improvement in Class II Patients Treated with the Pre-Orthodontic Trainer 2014;38(4):380-384

39. Claudia Paola Bruna Dellavia , Giacomo Begnoni , Cristiana Zerosi , Guia Guenza ,

Natalie Khomchyna , Riccardo Rosati , Federica Musto. Gaia Pellegrini..Neuromuscular Stability of Dental Occlusion in Patients Treated with Aligners and Fixed Orthodontic Appliance: A Preliminary Electromyographical Longitudinal Case-Control Study Diagnostics.2022;12(9):2131-43

Table 1. Comparison of the cephalometric changes (T2-T1) in the Treatment and Control groups.

	Treatment Group (N=15)		Within-group comparison	Control group (N=10)		Within-group comparison	Between group	
	Mean change	SD	t	Mean change	SD	t	t	p value
Parameters								
SNA	-2.33	1.78	7.34***	0.45	0.98	1.45	4.4858	0.0002***
SNB	1.20	0,92	5.15***	0.60	0.39	4.81***	1.9387	0.0649
1-SN	-6.57	4.20	6.06***	2.60	4.99	1.64	2.1488	0.0424
IMPA	1.43	3.86	1.44	-0.55	3.06	0.57	1.3592	0.1873
SN/GoGn	0.57	1.77	1.24	-0.10	1.79	0.18	0.9231	0.3655
OL-A	-1,07	2.02	2.05	1.25	2.04	1.93	2.8024	0.0101*
OL-B	3.57	3.23	4.27***	1.45	2.30	1.99	1.7895	0.0867
OL-Pg	2.73	2.08	5.07***	0.25	0.82	0.96	3.5693	0.0016**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Table 2. Comparison of the electromypgraphic differences (T2-T1) in the Treatment and Control groups.

		Treatment Group (N=15)		Within-group comparison	Control group (N=10)		Within-group comparison	Between group	
Muscle	Parameters	Mean	SD	t	Mean	SD	t	t	p value
Masseter	Clenching	323.80	157.34	7.97***	88.00	78.97	3.52***	4.365	0.0002***
	Nut-eating	357.33	153.40	9.02***	50.50	54.98	3.01*	6.052	0.0001***
	Swallowing	64.46	69.61	3.59**	31.70	60.90	1.65	1.209	0.238
Temporal	Clenching	509.40	269.22	7.33***	62.60	86.33	2.29*	5.04	0.0001***

								6	
	Nut-eating	556.93	231.28	9.33***	90.50	97.75	2.29*	5.996	0.0001***
	Swallowing	62.73	72.19	3.37**	24.50	66.82	2.93*	1.335	1.335
Orbicularis-oris	Whistling	389.33	283.45	5.32***	53.80	74.41	1.16	3.636	0.0014**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Table 3. Associations between skeletal measurements and EMG records in the activator group

		SNA	SNB	1-SN	IMPA	SN/ GoGn	OL-A	OL-B	OL-Pg
Masseter	Clenching	0.524*	0.334	0.374	0.139	-0.413	0.280	0.470	0.340
	Nut-eating	0.521*	0.061	0.040	-0.252	-0.173	-0.168	0.390	0.290
	Swallowing	0.675**	0.212	0.020	0.102	-0.104	0.465	0.443	0.095
Temporal	Clenching	0.586*	0.128	0.437	-0.340	0.327	0.130	0.380	0.307
	Nut-eating	0.675**	0.249	0.308	0.203	-0.279	0.226	0.218	0.296
	Swallowing	0.410	0.208	0.273	0.187	0.211	0.050	0.050	0.085
Orbicularis Oris	Whistling	0.566*	0.153	-0.511*	-0.430	-0.052	0.245	0.178	0.172

*p<0.05, **p<0.01

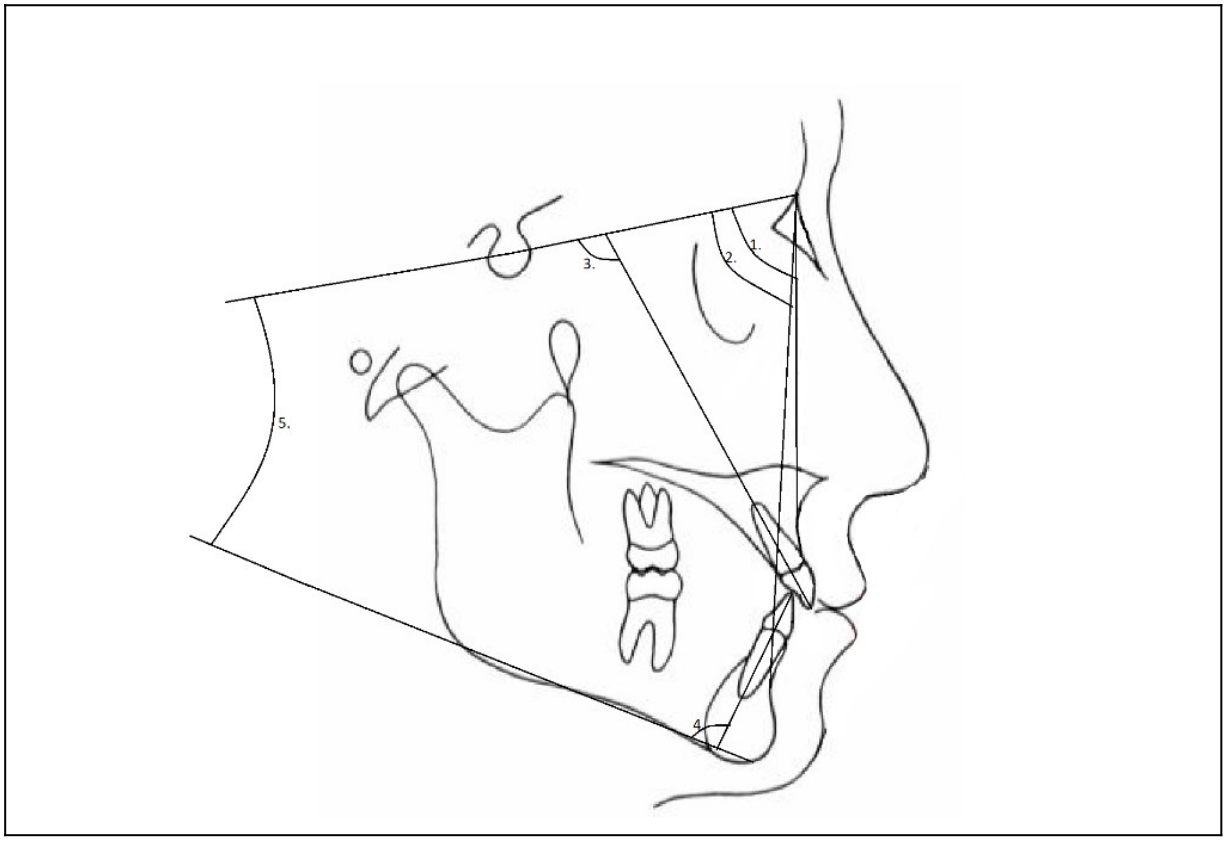


Fig 1: Angular Measurements: 1.SNA, 2.SNB, 3.1-SN, 4.IMPA, 5.SN/GoGn

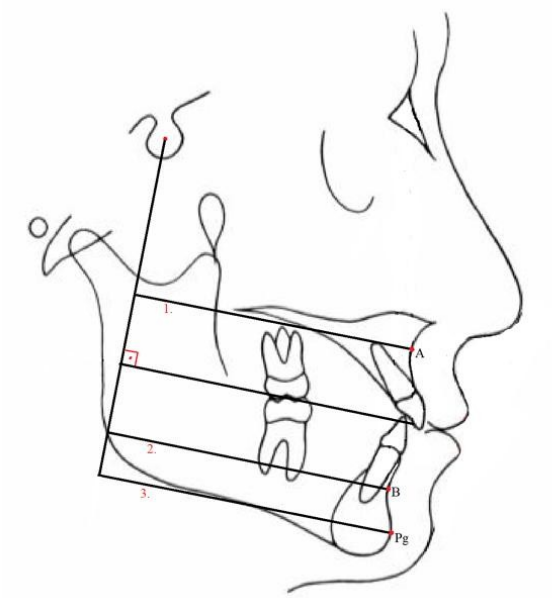


Fig 2: Lineer Measurements: 1.OL-A, 2.OL-B, 3.OL-Pg

(OL-A: Occlusal line perpendicular to A point, OL-B: Occlusal line perpendicular to B point., OL-Pg: Occlusal line perpendicular to pogonion point.)

Fig 3. Electromyographic measurement

Presentation ID / Sunum No= 47

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1577-0289

Is the Plant-Based Diet Bad for the Teeth' Reviewing the Effect of the Plant-Based Diet On the Oral Health of Children

Assist. Prof. Dr. Merve AKSOY[1]

[1]*University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry, Ankara, Türkiye.*

Abstract

Introduction: Plant-based (vegan) diet has been an increasing worldwide trend in recent years among individuals. This type of nutrition excludes all kinds of animal products from daily dietary routine and includes whole grains, vegetables, legumes and soy, nuts, seeds, and fruits. Literature Review: The existing literature knowledge supports the idea of getting all essential amino acids, calcium, and other minerals along with vitamins by consuming animal products. However, recent studies ongoing for nearly 30 years have revealed that the one on a whole plant based-diet can provide all the essential nutritional elements. Recently, it has been evident that a plant-based diet positively correlates with decreased health problems and a better cardiovascular health situation. A plant-based diet also benefits the decreased risk for diabetes and cholesterol problems. Although the effect of vegan nutrition habits on an individual's general health is well studied, there have been limited studies regarding the effect of a whole plant-based diet on individuals' oral and dental health status. No study has detected the relationship between a vegan diet and the dental-oral health of the vegan weaning pediatric population. The results of present studies regarding oral health and a vegan diet are not as pleasant as those on the general health of individuals. The previous oral health-related studies declared that plant-based dietary habits are related to increased enamel hypomineralisation, high risk for acid erosion, and caries development. However, some authors detected the positive effect of a plant-based diet on gingival health and oral hygiene habits. Conclusion: Since the studies assessing the effect of dental-oral health of a plant-based nutrition habit are limited, there has been no consensus among dental professionals regarding the relation between a plant-based diet and oral health status. Future studies are needed on this aspect to find an answer to the question, "Is plant-based nutrition bad for teeth or not?"

Keywords: Vegan, dental health, children's oral health, plant-based diet

INTRODUCTION

Veganism is a life choice that composes nutritional and social habits, including medical and chemical preferences. Plant-based nutrition has recently gained attention, especially in western communities. The interest in veganism in most industrialized countries since around 2011 can be seen considerably (1). Ethical, cultural, and religious reasons with environmental approaches might be reasonable for whom to choose to be a vegan. All animal-based products are excluded from the nutrition of those involved in a vegan diet. Vegetables, whole grains, fruits, seeds, soy, and nuts are the main components of a plant-based nutritional plan (2-4).

For centuries, meat and animal-based proteins with dairy products have been accepted as the essential elements of the description of healthy nutrition. However, recent studies showed that plant-based diets could provide all the essential amino acids, fiber, carbs, and micro nutrition like vitamins and minerals. Plant-based diets were related to lower body mass index, decreased ischemic heart diseases with atherosclerotic problems, and a lower incidence of high blood pressure. The serum cholesterol degrees are lower in those individuals, and the risk for type II diabetes mellitus and cancer decreases (2,5-6).

The Effect of Plant-Based Diet on Metabolism and Development of Children

Previous studies have concluded that a plant-based diet correlated with better general health status and overall life expectancy (2). In the literature review, limited studies were detected assessing the effect of a vegan diet on individuals' oral health status (7-12). These previous studies were held on a limited population considering the frequency of veganism in communities. Since vegan dietary habits have become popular in recent years (1), the number of parents who raised vegan children is far below that of adult vegans. This number has been known to be increased following the enhancement in the number of vegan parents.

In a previous study conducted in Finland (8), a group of vegan children continuing in a daily care home were subjected to a study in which the cholesterol status, vitamin A and D levels, and protein intake with essential amino acid levels were compared to those who are omnivorous. The results revealed that vegan children had lower cholesterol and DHA rates with lower protein and essential amino acid intake. Although the low cholesterol levels detected in blood samples of vegan adults are accepted as a benefit of a plant-based diet, it is questionable whether these cholesterol levels are healthy for children. Cholesterol is essential for cellular growth and physiological development since it synthesizes cell membranes, steroid hormones, and the myelin sheath of nerves. This previous study also detected lower vitamin D status, while the high folate intake and erythrocyte folate concentrations were examined. These outcomes indicate that vegan children revealed significant metabolic differences compared to omnivores. The data showed that a strict vegan diet affects the metabolism of healthy children (8).

Although there is evidence of the benefits of a vegan-based diet versus omnivorous regimes in general health approaches of adult individuals (13), the effect of a vegan diet on a child's general health during the growth and development period is not clarified. A vegan diet can be potentially critical for young children with risks of inadequate essential amino acids, calorie intake, iron, zinc, vitamin D, iodine, calcium, and vitamin B12 (1). Deficiencies in these nutrients can lead to severe developmental disorders. However, a previous study (14) concluded no differences in total energy intake between omnivorous and vegan children. It was detected that omnivorous children's caloric intakes came predominantly through protein, fat, and added sugars, whereas vegan children relied more on carbohydrates including fibre (14).

Authors also suggest that if a vegan diet was preferred to be adopted due to ethical, ecological, and health-related reasons, professional advice should be taken, and a dietary regime should be planned considering the additional supplementation of vitamin B12, vitamin D, iodine, and other micronutrients to ensure a healthy nutrition intake during childhood (1).

The Effect of Plant-Based Diet on the Oral Health of Children

Being vegan might affect the oral conditions of individuals in different ways. Oral health status might be affected by daily social routine, oral hygiene preferences, oral care habits, and nutrition choices of those who adopted a plant-based diet and a vegan lifestyle. The type of nutrition such as carbs, the frequencies of snack time, and the oral hygiene providing preferences such as using a plant-based toothpaste which usually is unfluoridated are among these affectional factors (2,15).

Previous studies have revealed that vegan individuals are more prone to provide the ideal oral hygiene habits (15). By adopting a healthy lifestyle, they care about their eating habits, which means consuming less junk food with more vegetables and fruit. Studies have also shown that the enhanced consumption of fresh fruits and vegetables might cause a decrease in the oral pH (16), thus resulting in tooth erosion and hypomineralisation with visible white spot lesions (2,12,15).The eating frequencies of vegan individuals may also increase due to the need to provide the total daily calories. The teeth might be subjected to more acid attacks that lead to caries progression. However, However, some authors detected the positive effect of a plant-based diet on gingival health and oral hygiene habits (17). These issues were the results of studies held on adult individuals (2,12,15). In the literature review, no previous study was detected assessing the effect of a vegan diet on children and infants' oral health and dental development. Since being vegan is a relatively new issue, the number of vegan individuals is between % 3 and %5 in European countries (2), and the number of the vegan pediatric population is much lesser. Due to the lack of information on the relation of plant-based dietary habits and the oral health status of children, it is not possible to mention the distinct effects of vegan nutrition on children's oral health.

However, it is still possible to guess the results of a probable study on infants and children, considering the similar previous studies carried out on adults. Predictably, the oral cavity may be subjected to acidic attacks more frequently, resulting increased risk for enamel demineralization. Consuming more fresh fruits might also be related to erosive defects reported in studies held on adult individuals. The sticky dried fruits and fermentable carbs are the other dangers that await vegan children.

Although the previous studies proved the superiority of oral hygiene habits of vegan adults (2,15), it is difficult to say that the same behavior model will be seen in the pediatric population. A strong brushing habit might eliminate the undesired effects of a vegan diet on oral health. However, children might not be as determined as conscious adult who, for example, has chosen the vegan diet for health reasons. Fluoridation and brushing twice with fluoride toothpaste are the other central stones of oral hygiene care. Commercial fluoridated toothpaste commonly includes animal-based products like glycerin that keep away the consumer from buying and using these products. Vegans usually use local producers' oral care products, and those named under organic labels have to do nothing with fluoride. This lack of fluoridation also affects oral health status adversely (15).However, advising a professional fluoridation programme might be helpful to reduce the risk of caries development and progression (18).

Maintaining healthy dental development is another essential part of children at growing age. The effect of calcium and phosphate is a well-known phenomenon, and it is always advised by health professionals to give a place to dairy products like milk, yogurt, and cheese to maintain the healthy development of hard tissues, teeth, and bones. Excluding dairy products from the diet might cause a decrease in serum levels of calcium and phosphate, which may adversely affect the development of hard tissues. In a British longitudinal study (19), vegan-raised children showed only 52% (range 28%–85%) of the recommended Ca intake. However, this difference showed no impact on growth (19). A meta-analysis revealed that vegan-raised children (aged 1-18) had Ca^{+2} intakes below the estimated average requirement (20). Plant-based milk producers usually add calcium to soy, almond, and oat milk as a preventive effect. Health professionals may also advise alternative nutrition sources rich in Ca^{+2} to those who follow a vegan diet. No data has been detected assessing the vitamin D levels of vegan children.

CONCLUSION

The number of individuals following a plant-based diet has started to rise due to health, religious and environmental reasons. Though the number of vegan-raised children is in a minimal range, it is expected to increase in the future, parallel to the enhancement of the attendance to the vegan diet. Considering that no study has been detected assessing the oral health of vegan-raised children, according to similar studies conducted on adults, this type of nutrition carries the risks of dental erosion and enamel hypomineralization with caries development. Thus the parents who have adopted a vegan lifestyle should be advised of the risks of eating fresh and dried fruits between the main meals, the frequency of snack times, the fluoride ingredient of the toothpaste they have chosen, and the consumption rate of packaged foods with carbs. Dental professionals have an essential role in planning the daily diet of individuals. The choice of vegan based diet and a vegan life also weaving their children into this approach is in consideration of individuals. However, to help them to lead dental health in all conditions is the responsibility of dental professionals. Therefore dental professionals should be aware of the increased attendance in a plant-based diet, the enhancement in the number of vegan-raised children, and know the essential aspects that should be recommended to the parents and individuals to maintain dental health in this type of nutrition plan.

REFERENCES

1. Sutter DO, Bender N. Nutrient status and growth in vegan children. Nutrition Research. 2021; 91:13-25.
2. Mazur M, Bietolini S, Bellardini D, et al. Oral health in a cohort of individuals on a plant-based diet: a pilot study. La Clinica Terapeutica. 2020;171(2):142-e148.
3. Sue Radd & Kate A Marsh. Practical tips for preparing healthy and delicious plant-based meals. MJAOpen. 2012; 1:41-48
4. Marsh K, Zeuschner C, Saunders A. Health Implications of a Vegetarian Diet: A Review. American Journal Of Lifestyle Medicine. 2012; 6:241-250
5. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Nov 22;57(17):3640-3649.
6. Le LT, Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. Nutrients. 2014;6(6):2131-247.
7. Baldassarre ME, Panza R, Farella I, et al. Vegetarian and Vegan Weaning of the Infant: How Common and How Evidence-Based? A Population-Based Survey and Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(13):4835.
8. Hovinen T, Korkalo L, Freese R, et al.Vegan diet in young children remodels metabolism and challenges the statuses of essential nutrients. EMBO molecular medicine. 2021;13(2):e13492.
9. Mahase E. What does the evidence say about vegan diets in children? 2021. BMJ 2021;375:792
10. Baroni L, Goggi S, Battaglino R, et al.Vegan nutrition for mothers and children: Practical tools for healthcare providers. Nutrients. 2018;11(1):5.
11. Kiely, Mairead E. Risks and benefits of vegan and vegetarian diets in children. Proceedings of the Nutrition Society.2021; 80(2): 159-164.
12. Galchenko AV, Takalloabdali S, Ranjit R. Impact Of Vegetarianism and Veganism On Oral Health. Int J Dentistry Oral Sci. 2021;08(04): 2265-2271.
13. Marrone G, Guerriero C, Palazzetti D, et al. Vegan diet health benefits in metabolic syndrome. Nutrients.2021;13(3):817.
14. Weder S, Hoffmann M, Becker K, et al. Macronutrient Intake, and anthropometrics of vegetarian, vegan, and omnivorous children (1–3 Years) in Germany (VeChi Diet Study). Nutrients. 2019;11:832.

15. Booth J & Hurry J.The impact of a vegan diet on oral health. BDJ Team. 2020:7(7): 18-19.
16. Staufenbiel I, Adam K, Deac A, et al. Influence of fruit consumption and fluoride application on the prevalence of caries and erosion in vegetarians. A controlled clinical trial. Eur J Clin Nutr. 2015; 69:1156-1160
17. Atarbashi-Moghadam F, Moallemi-Pour S, Atarbashi-Moghadam S, et al. Effects of raw vegan diet on periodontal and dental parameters. Tzu-Chi Medical Journal. 2020: 32(4):357.
18. Zotti F, Laffranchi L, Fontana P, et al. Effects of fluorotherapy on oral changes caused by a vegan diet. Minerva Stomatologica. 2014; 63:179-88
19. T A Sanders, Growth and development of British vegan children, *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;48(3):822-825.
20. Mensink G, Fletcher R,Gurinovic M, et al. Mapping low intake of micronutrients across Europe. British Journal of Nutrition.2013:110(4):755-773

Presentation ID / Sunum No= 54

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6084-3710

Mandibular Anterior Dişlerin Kök Kanal Morfolojisinin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kullanılarak Değerlendirilmesi

Ra. Zeynep Tanrıseven[1], Assoc. Prof. Dr. Seval Bayrak[1], Prof.Dr. Handan Ankaralı[2]
[1]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı
**Corresponding author: Zeynep Tanrıseven*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı mandibular anterior dişlerdeki köklerin simetrisini ve kanal morfolojisini KIBT görüntüleri ile araştırmaktır. Materyal ve Metot: 200 hastaya ait CBCT görüntüleri üzerinde mandibular santral, lateral ve kanin dişlerinin kök kanal morfolojisi Vertucci sınıflamasına göre bilateral olarak değerlendirildi. Kök kanal tiplerinin diş grupları ve cinsiyetler arasındaki dağılımı ve sağ-sol simetrisi sırasıyla Pearson ki-kare ve kappa testi ile analiz edildi. Bulgular: Santral ve lateral dişlerde en yaygın ve en az görülen konfigürasyonlar tip I ve tip II idi. Tip VI, VII ve VIII görülmedi. Kaninlerde tip I ve tip IV sırasıyla en fazla ve en az tipti. Tip II, VI, VII ve VIII bu grupta görülmedi. Sonuç: Başarılı bir kanal tedavisi için iki boyutlu görüntüleme tekniklerinin yetersiz kaldığı durumlarda kanal morfolojisi KIBT ile değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kök Kanal Morfolojisi; Vertucci Sınıflandırması; Kıbt; Simetri

Evaluation of the Root Canal Morphology of Mandibular Anterior Teeth Using Cone-Beam Computed Tomography.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to investigate to symmetry and canal morphology of the roots in mandibular anterior teeth via CBCT images. Materials and Methods: Root canal morphology of mandibular central, lateral and canine teeth on CBCT images of 200 patients was evaluated bilaterally according to the Vertucci classification. The distribution of root canal types between tooth groups and genders and right-left symmetry were analyzed by Pearson chi-square and kappa test, respectively. Results: The most common and least common configurations in central and lateral teeth were type I and type II. Types VI,VII and VIII were not seen. In canines type I and type IV were the most and least types respectively.

Type II, VI,VII and VIII were not seen in this group. Conclusion: For a succesful root canal treatment, canal morphology can be evaluated with CBCT in cases where two-dimensional imaging techniques are insufficient.

Keywords: Root Canal Morphology; Vertucci Clasification; Cbct; Symmetry

Giriş

Başarılı ve ideal bir kök kanal tedavisi için dişlerin kök anatomilerinin iyi bilinmesi, tüm kök kanallarının tespit edilmesi, kök kanallarında birleşme ve çatallanmaların olup olmadığının belirlenmesi gereklidir (1, 2). Mandibular santral, lateral ve kanin dişlerin isthmus ve çift kök kanalı gibi anatomik varyasyonlara sahip olduğu literatürde bildirilmiştir (3). Bu varyasyonların göz ardı edilmesi sonucunda, kök kanallarının tespit edilememesi, diş sert dokularında gereksiz madde kaybı, yetersiz dezenfeksiyon ve kanal dolumu, obstrüksiyon ve perforasyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (4).

Literatürde mandibular kesici dişlerin %14,1–27,3'ünde ikinci bir kök kanalının görüldüğü ve bu dişlerde kanal tedavisinin başarısız olmasının en önemli nedenlerinden birinin lingualdeki ikinci kanalın gözden kaçırılması olduğu bildirilmiştir (5, 6). Kök kanalının apikal üçlüsünde iki kanalın birleştiği durumlarda kanallardan birinin doldurulmasının apikal forameni kapatmak için yeterli olduğu varsayılsa da doldurulmamış kanalların potansiyel enfeksiyon nedeni olduğu ve tedavi sonrasında periapikal hastalığa yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle dişin kök kanal sistemindeki tüm kanallarının kemo-mekanik olarak temizlenmesi, şekillendirilmesi ve üç boyutlu tıkama zorunludur (7-9).

Kök kanal sisteminin karmaşık yapısını daha iyi tanımlamak için çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş ve bu sistemler içerisinde yaygın olarak kullanılan Vertucci sınıflandırmasında kök kanal anatomisi; kök kanal sayıları, kök kanallarındaki çatallanmalar ve birleşmeler esas alınarak 1'den 8'e kadar sınıflandırılmıştır (3, 10, 11).

Kök kanal morfolojisinin değerlendirilmesi için panoramik radyografi, periapikal radyografi gibi iki boyutlu görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (12). Ancak panoramik ve periapikal radyografiler, komşu yapıların diş kökleri üzerine süperpozisyonu, açılandırmaya bağlı olarak kanalın net görüntülenememesi ve üç boyutlu yapıların iki boyutlu gösterilmesi nedeniyle bazı durumlarda yetersiz kalabilmektedir (13). Bu limitasyonların önüne geçmek, kök kanal anatomisi ve varyasyonlarını değerlendirmek, kök rezorpsiyonu ve periapikal patolojileri teşhis etmek, olası perforasyonları saptamak ve endodontik cerrahi planlamalarını daha ayrıntılı gerçekleştirebilmek amacıyla üç boyutlu görüntüleme yöntemi olan konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) teknolojisi kullanılmaktadır (14).

Bu çalışmamızda, KIBT kullanarak Türk subpopülasyonunda Vertucci sınıflandırmasına göre mandibular santral, lateral ve kanin dişlerinin kök kanal morfolojisini, morfolojinin cinsiyetten etkilenip etkilenmediğini ve sağ-sol simetrisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metot

Çalışmada, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda 2020-2022 yılları arasında herhangi bir nedenle KIBT çekilmiş hastalara ait görüntüler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu görüntüler üzerinde hastaların mandibular santral, lateral ve kanin dişleri bilateral olarak incelenmiştir. Çalışmaya kök gelişimi tamamlanmış, apikali kapanmış yeterli diagnostik kaliteye sahip görüntüler dahil edilmiştir. Santral, lateral ve kanin dişlerden herhangi biri eksik veya gömülü olan, kök gelişimini tamamlamamış, kök ile ilişkili patolojisi (rezorbsiyon, fraktür, rarefying osteoitis vb.) ve restorasyonu (kök kanal tedavisi, apikal cerrahi vb.) bulunan dişler ile yeterli diagnostik kaliteye sahip olmayan KIBT görüntüleri çalışma dışı tutulmuştur.

KIBT görüntüleri, i-CAT 3D görüntüleme sistemi (Imaging Sciences International, J Hatfield PA, ABD) ile 16x10-13 cm görüntüleme alanı (FOV=field of view); 0.3 mm3 voksel boyutu; 120 kVp, 7 mA, 4,8 sn ışınlama parametreleri ile elde edildi. Tüm görüntüler, üretici firmanın önerileri doğrultusunda hasta oturur pozisyonda iken, sagittal düzlem yere dik, frankfurt düzlemi yere paralel olacak şekilde hasta başı konumlandırılarak elde edildi.

KIBT görüntüleri üzerinde sağ ve sol tarafta mandibular santral, lateral ve kanin dişlerinin kök kanal anatomisi Vertucci sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Bu sınıflandırmaya göre:

Tip I: pulpa odasından apikale kadar tek bir kanal izlenir,

Tip II: pulpa odasından çıkan iki ayrı kanal apikal bölgede birleşerek tek kanal olarak sonlanır,

Tip III: pulpa odasından çıkan tek kanal önce ikiye ayrılır daha sonra apikal bölgede birleşerek tek kanal halinde sonlanır,

Tip IV: pulpa odasından çıkan iki ayrı kanal apekste de iki ayrı kanal olarak sonlanır,

Tip V: pulpa odasından tek bir kanal çıkar daha sonra iki ayrı kanala ayrılır,

Tip VI: pulpa odasını terk eden iki ayrı kanal önce birleşir daha sonra apikal bölgede ikiye ayrılır,

Tip VII: pulpa odasını terk eden tek bir kanal önce ikiye ayrılır, sonra birleşir, daha sonra apikalde yeniden ayrılarak iki kanal halinde sonlanır,

Tip VIII: pulpa odasını ayrı olarak terk eden ve ayrı olarak sonlanan üç kanal şeklinde tanımlanmıştır (Şekil 1).

Dişler 0,3 mm kalınlığında aksiyal kesitler üzerinde bir maksillofasiyal radyolog tarafından değerlendirildi. Hasta görüntüleri I-CAT Vision 1.9 yazılım programı üzerinde, 1920x1080 piksel, 15,6 İnç, 6. nesil Intel(R) Core(TM) i7-6700HQ işlemciye sahip Monster Abra A5 V6.2 dizüstü bilgisayarı kullanılarak doğal ışıkta değerlendirildi. Gözlemci içi güvenilirliği test etmek amacıyla çalışmaya dahil edilen görüntülerin %20'si rastgele seçilerek 1 ay sonra tekrar incelendi.

Değerlendirme yapılırken her hastada sırasıyla sağ ve sol tarafta kanin, lateral ve santral dişler değerlendirildi. Bir hastanın ilgili tüm dişleri değerlendirilmeden diğer hastanın incelemesine başlanmadı. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve dişin Vertucci sınıflandırmasına göre tipi Excel dosyasına kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Santal, lateral ve kanin dişlerin sağ ve sol simetrisi Kappa istatistiği ile değerlendirildi. Vertucci sınıflandırmasına göre kök kanal tiplerinin dağılımı açısından diş grupları ve cinsiyetler arasındaki farklılıklar Pearson ki-kare analizi ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (ver. 23) programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 13 ila 79 yıl arasında değişen (ortalama 39,3±14,9 yıl), 103'ü (%51,5) erkek ve 97'si (%48,5) kadın olmak üzere toplam 200 hasta dahil edildi. 400 kanin diş, 400 lateral diş, 400 santral diş olmak üzere toplamda 1200 diş incelendi.

Vertucci sınıflandırmasına göre kanal tiplerinin dişlere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiş olup tüm dişlerde en fazla tip I'e rastlanıldı.

Sağ ve sol taraftaki dişlerin Vertucci sınıflandırmasına göre simetrisi Tablo 2'de verilmiş olup; sağ ve solda aynı kök kanal anatomisine sahip olmayan diş sayısının kanin dişler için 13; lateral dişler için 23 ve santral dişler için 9 olduğu görüldü.

Tablo 3'te santral, lateral, kanin diş gruplarına göre kanal tiplerinin dağılımı verilmiş olup, kanal tiplerinin dağılımı açısından diş grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0,001). Her üç grupta da en fazla tip I'e rastlanıldı. Tip I'in kanin diş grubunda santral ve lateral diş gruplarından anlamlı düzeyde daha yüksek, tip II'nin üç grupta benzer oranda, tip III'ün lateral ve santral diş gruplarında kanin diş grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek ve tip V' in ise lateral diş grubunda kanin diş grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Cinsiyetlere göre her bir diş için kanal tipi dağılımı Tablo 4'te verilmiş olup sağ ve sol her bir diş ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cinsiyetler arasında sadece 41 numaralı dişte tip I, III ve V'te kanal tipleri açısından anlamlı fark görülürken diğer dişlerde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tartışma

Mandibular anterior dişlerin kök kanal morfolojilerini KIBT görüntüleri üzerinde değerlendirdiğimiz çalışmada, Vertucci sınıflandırmasına göre en yaygın tip I görülmüş olup bunu sırasıyla tip III, V ve IV takip etmiş en az ise tip II görülmüştür. Tip VI, VII ve VIII'e ise hiç rastlanılmamıştır. Haghanifar ve ark. da mandibular anterior dişlerin kök kanal morfolojilerini KIBT ile değerlendirmiş ve en yaygın tip I, ardından sırasıyla tip III, II ve V'in görüldüğünü bildirmişlerdir (15). Bu çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak tip II, tip V'ten daha fazla görülürken, tip IV'e hiç rastlanılmamıştır.

Literatürde mandibular santral dişleri kök kanal morfolojisini KIBT görüntüleri üzerinde inceleyen pek çok araştırma, çalışmamızla benzer şekilde bu dişlerde en yaygın tip I'in görüldüğünü rapor etmiştir (2, 12, 16-19). Bizim çalışmamızda santral dişlerde en az tip II görülürken; literatürde tip IV (2), tip VI (12) ve tip V'in (19) en az görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda mandibular santral dişlerde tip VI, VII, ve VIII hiç görülmezken, Han ve ark. (12) tip VI'ya, Shemesh ve ark. (19) tip VI ve VII'ye hiç rastlamadıklarını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda santral dişlerde olduğu gibi lateral dişlerde de en fazla tip I görülmüş olup, literatürde çalışmamızla benzer şekilde yayınlar mevcuttur (12, 16, 19). Han ve ark. (12) araştırmalarında lateral dişlerde tüm tiplerin görüldüğünü ve en az tip VIII'e rastladıklarını, Shemesh ve ark. (19) ise tip VI ve tip VII'nin görülmediğini ve en az tip V'e rastladıklarını bildirirken bizim sonuçlarımızda en az tip II görülmüş olup, tip VI, VII ve VIII'e ise hiç rastlanmamıştır.

Çalışmamızda mandibular kanin dişlerde de diğer keser dişlerde olduğu gibi en sık tip I görülmüş olup, bu sonuç literatürdeki pek çok çalışma ile uyumludur (12, 15, 20-23). Bizim çalışma popülasyonumuzda kanin dişlerde en az tip IV bulunurken, en az tip II (12, 21) ve tip V (20, 21) görüldüğünü belirten araştırmalar da mevcuttur. Çalışmamızda bu dişlerde tip II, VI, VII ve VIII'e hiç rastlanmazken, Han ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, tip IV, VI ve VII'ye; Haghanifar ve ark. (15) ise IV, VI ve VIII'e hiç rastlanmadığını bildirmiştir.

Mandibular anterior dişleri bilateral olarak KIBT görüntüleri üzerinde değerlendirip, sağ ve sol bölgelerdeki simetriyi araştıran çalışmaların sonucunda, çalışmamızla uyumlu şekilde fark görülmediğini bildiren çalışmaların yanı sıra (23, 24), santral ve lateral dişlerin değerlendirilip simetrik olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (19, 25, 26).

Çalışma popülasyonumuzda kök kanal tiplerinin dağılımı ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde lateral ve kanin dişlerde görülen kök kanal tiplerinin hiçbirinde kadın ve erkekler arasında anlamlı farka rastlanılmadı. Bu sonuçlarla uyumlu olarak Kayaoğlu ve ark. lateral ve kanin dişlerdeki kök kanal morfolojisinin cinsiyetler arasında fark olmadığını bildirirken (27), lateral dişlerde tip I'in erkeklerde (16, 23) veya kadınlarda (24) daha yaygın görüldüğünü rapor eden çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmamızda sadece mandibular sağ santral dişte tip I kadınlarda, III ve V ise erkeklerde daha fazla görülmüştür. Bu sonucun aksine Zhengyan ve ark. (23) lateral dişlerde, Verma ve ark. (16) ise santral dişlerde tip I'in erkeklerde daha fazla görüldüğünü rapor ederken Kayaoğlu ve ark. (27) ile Liu ve ark.

(17) araştırmalarında mandibular santral dişlerde cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığını bildirmiştir.

Sonuç

Çalışmanın sonucunda kök kanal morfolojisi incelenen dişlerin büyük çoğunluğunda tip I yaygın olarak görülmüş ve sağ ve sol bölgede simetri açısından fark görülmemiştir. Başarılı bir kök kanal tedavisi için, iki boyutlu görüntüleme tekniklerinin yetersiz kaldığı durumlarda KIBT ile kök kanal morfolojisi değerlendirilebilir.

Referanslar

1. Santos MC, Souza-Gabriel AE, Cruz-Filho AM, Sousa-Neto MD, Silva RG. Detection of the internal anatomy of lower anterior teeth using cone-beam computed tomography. Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc. 2021;47(3):442-9.

2. Valenti-Obino F, Di Nardo D, Quero L, Miccoli G, Gambarini G, Testarelli L, et al. Symmetry of root and root canal morphology of mandibular incisors: A cone-beam computed tomography study in vivo. Journal of clinical and experimental dentistry. 2019;11(6):e527-e33.

3. Vertucci FJ. Root canal anatomy of the human permanent teeth. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1984;58(5):589-99.

4. Baxter S, Jablonski M, Hülsmann M. Cone-beam-computed-tomography of the symmetry of root canal anatomy in mandibular incisors. Journal of oral science. 2020;62(2):180-3.

5. Jesus SF, Cohenca N, Romualdo PC, Nelson-Filho P, Queiroz AM, Sousa-Neto MD, et al. Radiographic and Immunohistochemical Evaluation of Root Canal Treatment Using Different Irrigation Systems. Brazilian dental journal. 2019;30(2):123-32.

6. Al-Qudah AA, Awawdeh LA. Root canal morphology of mandibular incisors in a Jordanian population. International endodontic journal. 2006;39(11):873-7.

7. Mashyakhy M, Chourasia HR, Halboub E, Almashraqi AA, Khubrani Y, Gambarini G. Anatomical variations and bilateral symmetry of roots and root canal system of mandibular first permanent molars in Saudi Arabian population utilizing cone- beam computed tomography. The Saudi dental journal. 2019;31(4):481-6.

8. Mirhosseini F, Tabrizizadeh M, Nateghi N, Shafiei Rad E, Derafshi A, Ahmadi B, et al. Evaluation of Root Canal Anatomy in Mandibular Incisors Using CBCT Imaging Technique in an Iranian Population. Journal of dentistry (Shiraz, Iran). 2019;20(1):24-9.

9. Vertucci FJ. Root canal morphology and its relationship to endodontic procedures. Endodontic topics. 2005;10(1):3-29.

10. Ahmed HMA, Versiani MA, De-Deus G, Dummer PMH. A new system for classifying root and root canal morphology. International endodontic journal. 2017;50(8):761-70.

11. Kartal N, Yanikoğlu FC. Root canal morphology of mandibular incisors. Journal of endodontics. 1992;18(11):562-4.

12. Han T, Ma Y, Yang L, Chen X, Zhang X, Wang Y. A study of the root canal morphology of mandibular anterior teeth using cone-beam computed tomography in a Chinese subpopulation. Journal of endodontics. 2014;40(9):1309-14.

13. Mazzi-Chaves JF, Silva-Sousa YTC, Leoni GB, Silva-Sousa AC, Estrela L, Estrela C, et al. Micro-computed tomographic assessment of the variability and morphological features of root canal system and their ramifications. Journal of applied oral science : revista FOB. 2020;28:e20190393.

14. Patel S, Brown J, Semper M, Abella F, Mannocci F. European Society of Endodontology position statement: Use of cone beam computed tomography in Endodontics: European Society of Endodontology (ESE) developed by. International endodontic journal. 2019;52(12):1675-8.

15. Haghanifar S, Moudi E, Bijani A, Ghanbarabadi MK. Morphologic assessment of mandibular anterior teeth root canal using CBCT. Acta medica academica. 2017;46(2):85-93.

16. Verma GR, Bhadage C, Bhoosreddy AR, Vedpathak PR, Mehrotra GP, Nerkar AC, et al. Cone Beam Computed Tomography Study of Root Canal Morphology of Permanent Mandibular Incisors in Indian Subpopulation. Polish journal of radiology. 2017;82:371-5.

17. Liu J, Luo J, Dou L, Yang D. CBCT study of root and canal morphology of permanent mandibular incisors in a Chinese population. Acta odontologica Scandinavica. 2014;72(1):26-30.

18. Martins JNR, Ordinola-Zapata R, Marques D, Francisco H, Caramês J. Differences in root canal system configuration in human permanent teeth within different age groups. International endodontic journal. 2018;51(8):931-41.

19. Shemesh A, Kavalerchik E, Levin A, Ben Itzhak J, Levinson O, Lvovsky A, et al. Root Canal Morphology Evaluation of Central and Lateral Mandibular Incisors Using Cone-beam Computed Tomography in an Israeli Population. Journal of endodontics. 2018;44(1):51-5.

20. Aminsobhani M, Sadegh M, Meraji N, Razmi H, Kharazifard MJ. Evaluation of the root and canal morphology of mandibular permanent anterior teeth in an Iranian population by cone-beam computed tomography. Journal of dentistry (Tehran, Iran). 2013;10(4):358-66.

21. Soleymani A, Namaryan N, Moudi E, Gholinia A. Root Canal Morphology of Mandibular Canine in an Iranian Population: A CBCT Assessment. Iranian endodontic journal. 2017;12(1):78-82.

22. Martins JNR, Marques D, Mata A, Caramês J. Root and root canal morphology of the permanent dentition in a Caucasian population: a cone-beam computed tomography study. International endodontic journal. 2017;50(11):1013-26.

23. Zhengyan Y, Keke L, Fei W, Yueheng L, Zhi Z. Cone-beam computed tomography study of the root and canal morphology of mandibular permanent anterior teeth in a Chongqing population. Therapeutics and clinical risk management. 2016;12:19-25.

24. Sroczyk-Jaszczyńska M, Kołecki J, Lipski M, Puciło M, Wilk G, Falkowski A, et al. A study of the symmetry of roots and root canal morphology in mandibular anterior teeth using cone-beam computed tomographic imaging in a Polish population. Folia morphologica. 2020;79(4):835-44.

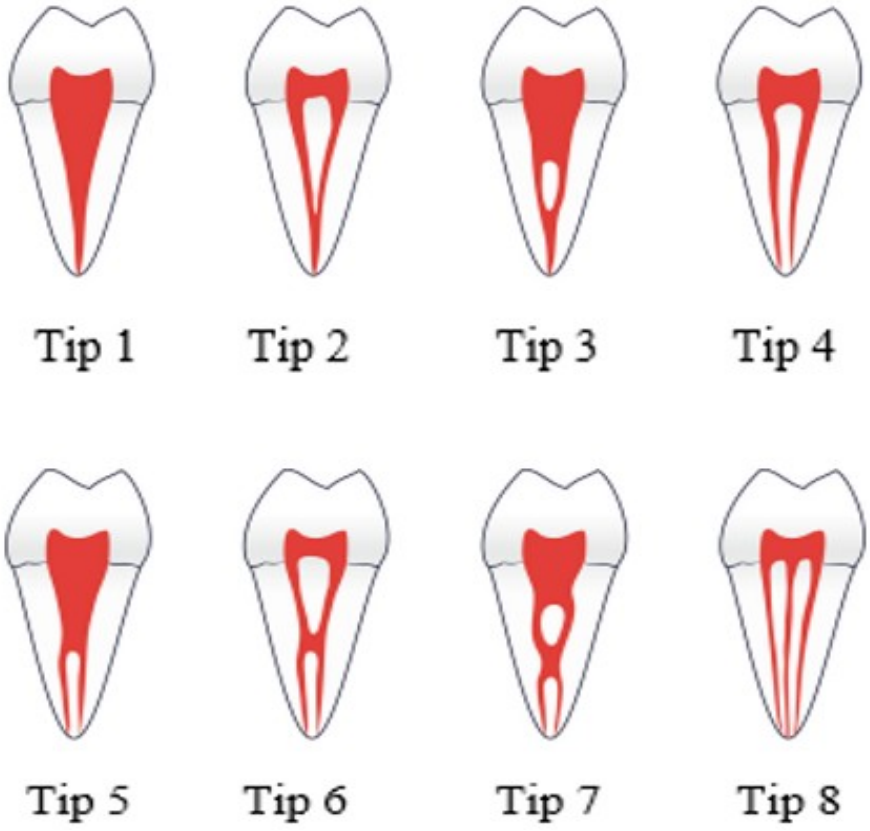
25. Altunsoy M, Ok E, Nur BG, Aglarci OS, Gungor E, Colak M. A cone-beam computed tomography study of the root canal morphology of anterior teeth in a Turkish population. European journal of dentistry. 2014;8(3):302-6.

26. Wu YC, Cheng WC, Weng PW, Chung MP, Su CC, Chiang HS, et al. The Presence of Distolingual Root in Mandibular First Molars Is Correlated with Complicated Root Canal Morphology of Mandibular Central Incisors: A Cone-beam Computed Tomographic Study in a Taiwanese Population. Journal of endodontics. 2018;44(5):711-6.e1.

27. Kayaoglu G, Peker I, Gumusok M, Sarikir C, Kayadugun A, Ucok O. Root and canal symmetry in the mandibular anterior teeth of patients attending a dental clinic: CBCT study. Brazilian oral research. 2015;29.

Şekiller

Şekil 1. Vertucci sınıflandırmasının şematik gösterimi (7)



Tablolar

Tablo 1. Vertucci sınıflandırmasına göre kök kanal tiplerinin dağılımı

		Tip I		Tip II		Tip III		Tip IV		Tip V	
Diş	**Bölge**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kanin	**Sağ**	192	96	0	0	5	2,5	0	0	3	1,5
	Sol	186	93	0	0	3	1,5	1	0,5	10	5
Lateral	**Sağ**	151	75,5	1	0,5	25	12,5	2	1	21	10,5
	Sol	163	81,5	2	1	18	9	2	1	15	7,5
Santral	**Sağ**	169	84,5	0	0	17	8,5	2	1	12	6
	Sol	166	83	2	1	19	9,5	2	1	11	5,5

n: diş sayısı

Tablo 2. Vertucci sınıflandırmasına göre dişlerin sağ ve sol simetrisinin dağılımı

			SOL					
			Santral					
		Kanal Tipi	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**Toplam**
SAĞ	**Santral**	**I**	163	2	4	0	0	169
		III	2	0	15	0	0	17
		IV	0	0	0	2	0	2
		V	1	0	0	0	11	12
		Toplam	166	2	19	2	11	200
			Lateral					
		Kanal Tipi	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**Toplam**
	Lateral	**I**	147	1	1	0	2	151
		II	0	1	0	0	0	1
		III	9	0	15	0	1	25
		IV	0	0	0	2	0	2
		V	7	0	2	0	12	21
		Toplam	163	2	18	2	15	200
			Kanin					
		Kanal Tipi	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**Toplam**
	Kanin	**I**	183	-	1	1	7	192
		III	2	-	2	0	1	5
		V	1	-	0	0	2	3
		Toplam	186	-	3	1	10	200

Tablo 3. Diş gruplarına göre kanal tiplerinin dağılımı

		Kanin		**Lateral**		**Santral**		**Toplam**
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	
Tip	**I**	378_a	94,5	314_b	78,5	335_b	83,8	1027
	II	0_a	0,0	3_a	0,8	2_a	0,5	5
	III	8_a	2,0	43_b	10,8	36_b	9,0	87
	IV	1_a	0,3	4_a	1,0	4_a	1,0	9
	V	13_a	3,3	36_b	9,0	$23_{a,b}$	5,8	72
Toplam		400	100,0	400	100,0	400	100,0	1200

a,b: istatistiksel farklılıkları gösterir ($p<0.05$)

n: diş sayısı

Tablo 4. Cinsiyetlere göre her bir dişin kanal tipleri dağılımı

			Erkek		Kadın		P
Diş	**Bölge**	**Kanal Tipi**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Kanin	**Sağ**	I	101	98,1	91	93,8	0,29
		III	1	1	4	4,1	
		V	1	1	2	2,1	
	Sol	I	99	96,1	87	89,7	0,172
		III	0	0	3	3,1	
		IV	0	0	1	1,0	
		V	4	3,9	6	6,2	
Lateral	**Sağ**	I	76	73,8	75	77,3	0,509
		II	1	1	0	0	
		III	12	11,7	13	13,4	
		IV	2	1,9	0	0	
		V	12	11,7	9	9,3	
	Sol	I	82	79,6	81	83,5	0,39
		II	2	1,9	0	0	
		III	10	9,7	8	8,2	
		IV	2	1,9	0	0	
		V	7	6,8	8	8,2	
Santral	**Sağ**	I	78_a	75,7	91_b	93,8	0,005
		III	13_a	12,6	4_b	4,1	
		IV	2_a	1,9	0_a	0	
		V	10_a	9,7	2_b	2,1	
	Sol	I	79	76,7	87_b	89,7	0,092
		II	1	1	1	1	
		III	12	11,7	7	7,2	
		IV	2	1,9	0	0	
		V	9	8,7	2_b	2,1	

a,b: istatistiksel farklılıkları gösterir ($p<0,05$)

n: diş sayısı

Presentation ID / Sunum No= 57

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7974-1359

Damakta Şüphe Uyandıran Bir Periferal Dev Hücreli Granülom Vakası

Dr. Öğretim Üyesi Özgün Yıldırım[1]
[1]*Çankırı Karatekin Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Çankırı, Türkiye, ozgunyldrm89@gmail.com*

Özet

Amaç: Bu vaka sunumunun amacı, ağız içinde tespit edilen mavi mor renkli lezyonların malignite şüphesi dahilinde değerlendirilerek, en kısa sürede teşhisinin konulup, minimal invaziv cerrahi ile tedavi edilmesi gerektiğini okuyucuya anlatmaktır. Olgu Sunumu: Sol üst premolar bölgenin palatinalindeki renk değişimi ve ağrı sebebi ile kliniğe başvuran hasta radyografik ve klinik olarak muayene edilmiştir. Basit cerrahi eksizyon ile alınan lezyona, patolojik değerlendirme sonucu "Periferal Dev Hücreli Granülom" tanısı konmuştur. Hastanın yapılan kontrollerinde nüks gözlenmemiş ve sağlıklı iyileşme tespit edilmiştir. Sonuç: Sonuç olarak periferal dev hücreli granülom vakalarında en kısa sürede minimal invaziv tedavilerinin yapılması prognoz için daha az bir risk oluşturacaktır. Bu tip lezyonlar, görünüm ve renk itibari ile maligniteleri andırabildiği için seri bir şekilde patolojik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi, Eksizyon, Malignite, Nüks, Periferal Dev Hücreli Granülom

A Suspected Case of Peripheral Giant Cell Granuloma On the Palate

Abstract

Aim: The purpose of this case report is to explain to the reader that the blue-purple colored lesions detected in the mouth should be evaluated within the suspicion of malignancy, diagnosed as soon as possible and treated with minimally invasive surgery. Case Report: The patient, who applied to the clinic because of pain and discoloration in the palatal region of the left upper premolar region, was examined radiographically and clinically. The lesion, which was removed by simple surgical excision, was diagnosed as "Peripheral Giant Cell Granuloma" as a result of pathological evaluation. No

recurrence was observed in the patient's controls and a healthy recovery was detected. Conclusion: In conclusion, performing minimally invasive treatments as soon as possible in peripheral giant cell granuloma cases will pose a less risk for prognosis. Since this type of lesions may resemble malignancies in appearance and color, pathological examination should be performed in a serial manner.

Keywords: Excision, Malignancy, Oral and Maxillofacial Surgery, Peripheral Giant Cell Granuloma, Relapse

Giriş

Dev hücreli granülomlar, ilk defa 1953 yılında Jaffe tarafından tanımlanmış, genellikle mandibula ve maksillada meydana gelen benign, neoplastik olmayan lezyonlardır. Sıklıkla intraossöz santral yerleşimli iken nadir olarak da dişetinde ve alveol krette periferal yerleşimli olarak görülürler.[1] Her iki tip lezyon sıklıkla çocuklarda veya genç erişkinlerde görülür. Vakaların yaklaşık %65'ini kadın hastalar oluşturmaktadır. Lezyonlar mandibulada daha sık meydana gelmektedir.[2]

Periferal dev hücreli granülom (PDHG) ise, gingiva ve alveolar mukozada görülen reaktif, ekzofitik bir lezyondur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte lokal irritasyon ve travmanın sebep olduğu düşünülmektedir, periodontal cepler, travmatik diş çekimleri, periodontal cerrahi, malpoze dişler, hatalı protezler, diştaşı, dental plak, gıda birikimi, ortodontik tedavi, hormonal değişimler ve hiperparatiroidizm gibi faktörler etkili olmaktadır. Yumuşak doku lezyonu olmasına rağmen ilerlemiş olgularda alttaki kemik dokusunda rezorpsiyona yol açabilir.[3] Her iki çenede de izlenebilen lezyon sıklıkla keser dislerle birinci molar disler arasındaki bölgede ve hemen daima diseti ve alveoler krette yer alır. Klinik görünümü oldukça tipiktir; kırmızı, mavi-mor renkli, genis tabanlı, genellikle 2 cm'den küçük lezyondur, travmaya baglı olarak ülsere bir görünüm alabilir.[4]

PDHG'ların tedavisi cerrahi eksizyondur, ancak lokal faktörler ve kronik irritanlar ortadan kalkmadıkça nüks görülebilir.[5]

Olgu Sunumu

12 yaşındaki erkek hasta, sol üst premolar dişlerinin palatinal tarafında meydana gelen renklenme ve ilgili lezyonun sebebiyet verdiği ağrı şikayeti ile Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvurmuştur. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve düzenli ilaç kullanmayan hasta, lezyonun değerlendirilmesi için ilk muayene kliniğinden Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD Kliniği'ne yönlendirilmiştir. Hastanın travma hikâyesinin olmadığı, bölgedeki renk değişikliğinin ve ağrının yaklaşık üç aydır farkında olduğu öğrenilmiştir. Radyografik muayenesinde herhangi bir anomali tespit edilmeyen hastanın intraoral muayenesinde ise 25 ve 26 numaralı dişlerin palatinalinde, yaklaşık 1 cm*1cm boyutlarında, mavi mor renkli, yüzeyden hafif kabarık, palpe edildiğinde lastik kıvamında bir kitle saptanmıştır. Üzerini örten mukoza hiperemiktir ve kitlenin merkezinde palpasyonda hafif bir ağrı mevcuttur (Resim 1).

Resim 1: 24-25 nolu dişlerin palatinalinde mavi-mor renkli lezyon

Lokal anestezi altında ve steril koşullarda, çevresindeki 1-2mmlik sağlıklı doku ile beraber ilgili lezyon eksizyonel olarak alınmıştır (Resim 2,3).

Resim 2: Cerrahi eksizyon sonrası ilgili bölgenin görüntüsü

Resim 3: Eksize edilen lezyonun görüntüsü(Yaklaşık 1cm*1cm*0.5 cm boyutlarında)

Kanama, koter ile kontrol altına alındıktan sonra ilgili bölge periodontal pat yardımı ile kapatılarak sekonder iyileşmeye bırakılmıştır (Resim 4).

Resim 4: Periodontal pat uygulaması

Hasta 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra kontrollere çağrılmış ve ilgili bölgenin sağlıklı bir şekilde iyileşerek, normal damak görünümü aldığı kaydedilmiştir (Resim 5).

Resim 5: 3 ay sonraki kontrol filmi

Sonuç

Sonuç olarak PDHG vakalarında; klinik, radyografik ve histolojik bulgular değerlendirilerek, erken tanısının ve en kısa sürede minimal invaziv tedavilerinin yapılması lezyonla ilgili bölgelerin prognozu için daha az bir risk oluşturacaktır. Bu tip lezyonlar, görünüm ve renk itibari ile maligniteleri andırabildiği için seri bir şekilde patolojik inceleme yapılmalıdır. Geç tespit edilen lezyonlarda PDHG'nin büyük boyutlara ulaşabilme ihtimali vardır. Lezyon eksize edildikten sonra etyolojik ve lokal irritan faktörler uzaklaştırılmalı, ağız bakımı iyi yapılmalı ve nüks ihtimaline karşı hasta periyodik kontrollere çağırılmalıdır. PDHG'nin erken tanısı morbiditeyi azaltmak için önemlidir. Rekürrensi önlemek için cerrahide periostu da içeren geniş eksizyon yapılmalıdır.

Referanslar

1. Aslan M, Şimşek Kaya G, Dayı E, Akkaş İ, Demirci E. Erken Yaşta Görülmüş Periferal Dev Hücreli Granüloma (Vaka Raporu). Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg. 2006;3:61-64.
2. Göller Bulut D, Canger EM, Soylu E. Mandibuler Tutulumlu Santral Dev Hücreli Granülom. Turkiye Klinikleri J Dental Sci Cases. 2015;1(4):281-4.
3. Şeker Ç, Geduk G, İçen M. Mandibulada Periferal Dev Hücreli Granülom: Olgu Sunumu. Journal of International Dental Sciences. 2018; 2:121-123.
4. Barış E, Gültekin SE, Bozkaya S. Periferal Dev Hücreli Granülomların Klinikopatolojik Olarak Degerlendirilmesi. J Dent Fac Atatürk Uni. 2010;2:79-83.
5. Kibar S, Yılmaz H, Atalay Erdoğan B, Şanlı A, Kayahan S. Sert Damakta Periferik Dev Hucreli Granulom. İstanbul Med J 2013;14:136-9.

Presentation ID / Sunum No= 74

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9377-6187

MR Görüntüleri Kullanılarak Patellanın Antropometrik Özelliklerinin Cinsiyet Tahmini Bakımından Değerlendirilmesi

Ra. Fatih Çïçek[1], Asst. Prof. Dr. Selim Çınaroğlu[1], Asst. Prof. Dr. Hacı Keleş[1], Ra. Faruk Gazi Ceranoğlu[1], Ra. Mustafa Tekeli[1]

[1]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Cesetlerin yakıldığı, parçalandığı gibi durumlarda cesedin kimliğinin belirlenmesi imkânsız hale gelmektedir. Cesedin kimliğinin belirlenmesinde cinsiyetin doğru bir şekilde belirlenmesini sağlayacak metotların geliştirilmesi önemlidir. Patella kemiği ölüm sonrasında meydana gelen değişikliklere en dirençli olan kemiklerden biridir ve son zamanlarda cinsiyet tahmini çalışmalarında kullanımı arttırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, patellanın MRI görüntülerinden faydalanılarak yapılan çeşitli ölçümler ile cinsiyetin belirlenip belirlenemeyeceğini değerlendirmek ve patellanın morfometrik özellikleri ile m. quadriceps femoris tendonunun morfometrik özellikleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını incelemektir. Çalışmanın evrenini 18 ile 74 (Ortalama yaş: 49,25) yaş aralığında bulunan 98 hasta (60 erkek, 38 kadın) bireylerin (98 sağ diz, 98 sol diz) MR taramaları oluşturmaktadır. MR görüntülerinde patella, lig. patella ve m. quadriceps femoris'in morfometrik ölçümleri yapıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 paket programında independent t-test ve pearson correlation testleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın bulgularına bakıldığında patella'nın ortalama uzunluğunun ve eninin (çap) erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca m. quadriceps femoris tendonu kalınlığı ile patella kalınlığı, patella uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,05$, r: 0,222, r: 0,239). Sonuç olarak elde edilen bulgular cinsiyet belirlemede patella'nın morfometrik özelliklerinin kullanımını destekler niteliktedir. Ayrıca m. quadriceps femoris'in kuvveti ile patella kalınlığı ve patella uzunluğu arasında pozitif yönlü bir korelasyonun olduğunu görülmektedir. Bu korelasyonun cerrahi uygulamalarda kullanılacak olan protez seçiminde dikkate alınmasının önemli olacağı kanaatindetiz.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet Tahmini, Morfometrik Ölçümler, MR, Patella

Evaluation of Anthropometric Characteristics of the Patella in Terms of Gender Prediction Using MR Images

Abstract

In cases where corpses are burned or dismembered, it becomes impossible to identify the corpse. It is important to develop methods that will enable the correct determination of gender in determining the identity of the corpse. The patella bone is one of the bones most resistant to post-mortem changes, and its use in gender estimation studies has been increased recently. The aim of this study is to evaluate whether gender can be determined with various measurements made by using MRI images of the patella and to examine whether there is a relationship between morphometric features of patella and morphometric features of the quadriceps femoris muscle tendon. The population of the study consists of MRI scans of 98 patients (60 males, 38 females) (98 right knee, 98 left knee) aged between 18 and 74 years (mean age: 49.25 years). Morphometric measurements of the patella, patellar ligament and quadriceps femoris muscle were performed on MR images. Statistical analysis of the obtained data was performed using SPSS 21.0 package program using independent t-test and Pearson correlation tests. Considering the findings of the study, it was found statistically significant that the mean length and width (diameter) of the patella were higher in men than in women ($p<0.05$). In addition, a statistically significant positive correlation was observed between the tendon thickness of the quadriceps femoris muscle and the patella thickness and patella length ($p<0.05$, r: 0.222, r: 0.239). As a result, the obtained findings support the use of morphometric features of the patella in sex determination. In addition, it is seen that there is a positive correlation between the strength of the quadriceps femoris muscle and the thickness and length of the patella. We believe that it will be important to consider this correlation in the selection of prosthesis to be used in surgical applications.

Keywords: Gender Estimation, Morphometric Measurements, MRI, Patella

Giriş

Cesedin parçalandığı, yakıldığı gibi durumlar cesedin kimliğinin belirlenmesini imkânsız hale getirmektedir.[1,2] Cesedin kimliğinin belirlenmesinde en önemli faktör cinsiyettir. Boy ve kilo gibi birçok fiziksel özellik cinsiyete bağlıdır. Cinsiyet belirlendiğinde şüpheli birçok vaka ortadan kaldırılmış olacaktır. Bu nedenle bireylerde cinsiyetin doğru bir şekilde tahmin edilmesini sağlayacak metotların geliştirilmesi önemlidir.[3] Adli tıpta ölümden sonra iskelet kalıntılarının incelenmesi, cesedin kimliğinin belirlenmesinin zor olduğu durumlarda cesedin kimliğinin belirlenmesinde önemli bir faktördür.[4] Cinsiyetin belirlenemediği durumlarda anatomik yapısı zarar görmemiş cesetler üzerinde referans anatomik yapıların morfometrik ölçümleri yapılarak cinsiyet analiz edilebilmektedir.[1,2]

Literatür incelemesinde 19. yüzyıldan 21. yüzyıla kadar yapılan çalışmalarda cinsiyet tayininin yapılmasında ellerin ve ayakların morfometrik ölçümlerinin kullanıldığı görülmektedir.[1,5,6,7] Ayrıca cinsiyet belirlemede güvenilir olarak belirlenmiş kemikler arasında uzun kemikler, os sacrum, clavicula, neurocranium ve viscerocranium kemikleri, vertebralar, os coxae ve sternum bulunmaktadır.[8]

Patella, diz ekleminin önünde bir kalkan gibi yer alan, en büyük sesamoid kemiğidir. Arka yüzeyi femurun alt ucuna bağlıdır ve ön yüzeyi derinin altındadır. Diz eklemini korumanın yanı sıra m. quadriceps femoris tendonu için kasnak rolü de üstlendiği için bu kasın gücünü %33-50 oranında arttırır.[4] Ligamentum (Lig.) patella patellayı tibiaya bağlar. Bununla birlikte, işlevsel olarak lig. patella, m. quadriceps femoris'i tibia kemiğine bağlar ve patella, içinde sesamoid bir kemik olarak bulunur. Lig. patella patellofemoral eklemin lateral stabilitesini %90 oranında sağlayan önemli bir bağ dokudur.[9]

Patella, ölüm sonrası değişikliklere dirençli olan en yoğun kemiklerden biridir ve cinsiyet tahmini çalışmalarında son zamanlarda kullanımı genişlemiştir.[8,10,11] İlk olarak El Najjar ve arkadaşları

tarafından hacimsel bir çalışma yöntemi ile cinsiyet tahmin çalışmasında kullanılmıştır.[12] Daha sonraki cinsiyet belirleme çalışmalarında patella hem doğrudan kemiğin kendisi kullanılarak hem de radyolojik yöntemlerle alınan ölçümlerle tekrar değerlendirilmiştir.[11,13,14]

Yapılan çalışmalarda vücut ölçülerinin morfometrik özellikleri genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ırklara göre ayırt edici özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle bir ırka göre çıkarılan herhangi bir vücut ve vücut bölümü ölçülerinin morfometrik değerleri farklı ırklara uygulanamaz.[2,15]

Bu çalışmanın amacı, patellanın MRI görüntülerinden faydalanılarak elde edilen çeşitli ölçümleri ile cinsiyetin belirlenip belirlenemeyeceğini değerlendirmek ve ayrıca patellanın morfometrik özellikleri ile lig. patella ve m. quadriceps femoris tendonunun morfometrik özellikleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını incelemektir.

Materyal ve Metot

Çalışmanın evrenini 18 ile 74 (Ortalama yaş: 49,25) yaş aralığında bulunan 98 hasta (60 erkek, 38 kadın) bireylerin (98 sağ diz, 98 sol diz) MRI taramaları oluşturmaktadır. Çalışmanın hariç tutulma kriterleri olarak patellada iki taraflı varyasyon, kitle veya enfeksiyon bulguları ve travmadan kaynaklanan patella kırıkları olarak belirlendi.

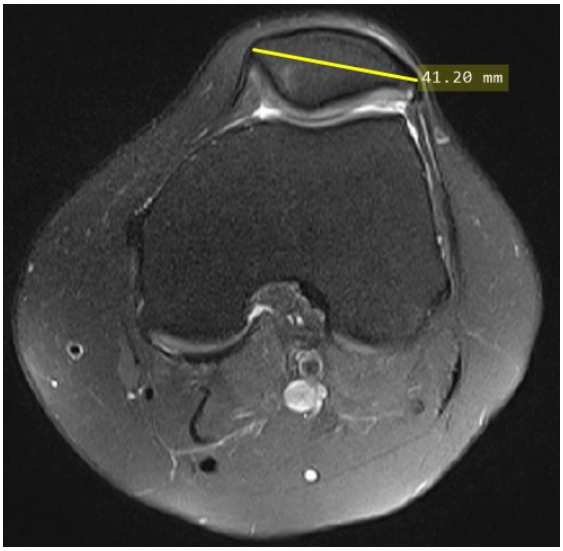
Ölçümleri kontrast madde kullanmadan elde etmek için T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyal kesitler kullanıldı. MR görüntüleri kullanılarak sagittal kesitte patellanın boyu (Kranio-kaudal ölçüm) ve kalınlığı (Antero-posterior ölçüm), m. quadriceps femoris tendonunun kalınlığı ve lig. patellanın kalınlığı, lig. patellanın uzunluğu, aksiyal kesitte ise patellanın enine uzunluğu (patella çapı) ölçüldü. Kranio-kaudal ölçüm patellanın üst ve alt uçları arasında midsagittal kesitten elde edilmiştir (Şekil 1). Patellanın antero-posterior ölçümü ön ve arka orta noktaların birleştirilmesi ile lig. patellanın ve m. quadriceps femoris tendonunun antero-posterior ölçümü ise patellaya tutunma noktalarından 20 mm (2 cm) mesafe olacak şekilde ön ve arka noktaların birleştirilmesi ile ölçülmüştür (Şekil 2). Lig. patellanın uzunluğu sagittal kesitte patella ile tibia'ya bağlandığı noktalar arası mesafe ölçülerek kaydedildi (Şekil 3). Patellanın çapı aksiyal kesitte her iki enine uç noktaların birleştirilmesiyle ölçülmüştür[8] (Şekil 4).

Tüm parametre ölçümleri MicroDicom Viewer programında yapılmıştır.

Şekil 1. Patellanın uzunluğu (Sagittal)

Şekil 2. M. quadriceps femoris tendonunun, patella'nın ve lig. patella'nın kalınlığı

Şekil 3. Lig. patella'nın uzunluğu



Şekil 4. Patella'nın transvers düzlemde enine uzunluğu (Patella çapı)

İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 paket programında yapılmıştır. Her iki cinsiyet arasında parametrelerin anlamlılık derecesini belirlemek için tanımlayıcı istatistik, independent t-test ve pearson correlation testleri kullanıldı.

Bulgular

Çalışmanın evrenini 98 kişi (60 erkek, 38 kadın) oluşturmaktadır. Tablo 1'de yaş, patella, lig. patella ve m. quadriceps femoris tendonu üzerinde yapılan ölçümlerin tanımlayıcı istatistik değerleri verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 Parametrelerin tanımlayıcı istatistik değerleri

Parametreler	N	Min.	Max.	Mean	Std. Deviation
Yaş	90	8,00	74,00	41,2556	13,84388
Patella kalınlığı	98	8,57	20,83	14,5059	2,12228
Patella boyu	98	17,63	40,31	32,4023	3,35078
Patella çapı	98	31,66	51,52	43,1706	4,58714
Lig. patella kalınlğı	98	2,50	6,30	4,1741	,81776
Lig. patella uzunluğu	98	26,58	67,87	47,4531	7,14532
M. quadriceps femoris tendon kalınlığı	98	4,83	10,49	7,4472	1,28874

Cinsiyet bakımından parametrelerin karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 2'ye bakıldığında patella'nın ortalama uzunluğunun ve patellanın ortalama eninin (çap) uzunluğunun erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ortalama patella kalınlığı erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ayrıca lig. patella'nın hem uzunluğunun hem de kalınlığının ortalama değerleri erkeklerde kadınlara göre fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 2 Parametrelerin cinsiyet bakımından değerlendirilmesi

Parametreler	Erkek		Kadın		P
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
Patella uzunluğu	33,28	3,57	31,00	2,40	**,001**
Patella kalınlığı	14,68	2,24	14,22	1,91	,305
Patella çapı	45,02	4,26	40,23	3,42	**,000**
Lig. patella kalınlığı	4,34	,78	3,90	,80	**,000**
Lig. patella uzunluğu	49,40	7,05	44,36	6,20	**,000**
M. quadriceps femoris tendon kalınlığı	7,50	1,40	7,35	1,08	,541

Patella'nın antropometrik değerleri ile lig. patella ve m. quadriceps femoris tendonu arasındaki korelasyon değerleri tablo 3'de verilmiştir. Tablo 3'e bakıldığında patella kalınlığı ile patella uzunluğu ve patella çapı arasında pozitif yönlü bir korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (p<0,05, r: 0,474, r: 0,285). Patella uzunluğu ile patella çapı, lig. patella kalınlığı ve uzunluğu arasında pozitif yönlü bir korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05, r: 0,590, r: 0,331, r: 0,247). Ayrıca tablo 3'e bakıldığında m. quadriceps femoris tendonu kalınlığı ile patella kalınlığı, patella uzunluğu ve lig. patella arasında pozitif yönlü bir korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05, r: 0,222, r: 0,239, r: 0,014). Hem lig. patella kalınlığı hem de lig. patella uzunluğu ile patella uzunluğu ve patella çapı arasında istatistik olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur (p<0,05, r: 0,331, r: 0,247, r: 0,360, r: 0,450).

Tablo 3 Patella'nın antropometrik özellikleri ile diğer parametrelerin korelasyon bakımından değerlendirilmesi

Parametreler		Patella kalınlığı	Patella uzunluğu	Patella çapı	Lig. patella kalınlığı	Lig. patella uzunluğu	M. quadriceps femoris tendon kalınlığı
Patella kalınlığı	r	1	,474	,285	,103	-,024	,222
	p		**,000**	**,004**	,315	,815	**,028**
	N	98	98	98	98	98	98
Patella uzunluğu	r	,474	1	,590	,331	,247	,239
	p	,000		**,000**	**,001**	**,014**	**,018**
	N	98	98	98	98	98	98
Patella çapı	r	,285	,590	1	,360	,450	,043
	p	**,004**	**,000**		**,000**	**,000**	,677
	N	98	98	98	98	98	98

M. quadriceps femoris tendon kalınlığı	r	,222	,239	,043	,247	-,032	1
	p	**,028**	**,018**	,677	**,014**	,752	
	N	98	98	98	98	98	98

Sonuç

Sonuç olarak patella uzunluğu (sagittal) ve patella'nın enine uzunluğunun (çapı) erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum cinsiyet belirlemede patella'nın morfometrik özelliklerinin kullanımını destekler niteliktedir.

Ayrıca m. quadriceps femoris tendonu kalınlığı ve lig. patella ile patella uzunluğu, patella kalınlığı ve patella çapı arasında pozitif yönlü bir korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu durum m. quadriceps femoris'in kuvveti ve lig. patella'nın morfometrik özellikleri ile patella kalınlığı ve patella uzunluğu arasında pozitif yönlü bir korelasyonun olduğunu göstermektedir. Patella protez cerrahilerinde bu tip bir korelasyon varlığının m. quadriceps femoris kuvvetinin ve lig. patella'nın morfometrik özelliklerinin de dikkate alınmasının protez seçiminde önemli olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Kutun H. Kol ve bacak kemiklerindeki cinsiyet kriterleri: Tepecik toplumu üzerinde bir inceleme (Yüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Ayla Sevim Erol). 2008.

2. Kim W, Kim YM, Yun MH. Estimation of stature from hand and foot dimensions in a Korean population. *Journal of forensic and legal medicine.* 2018;55:87-92.

3. Lee UY, Han SH, Park DK, Kim YS, Kim DI, Chung IHet al. Sex determination from the talus of Koreans by discriminant function analysis, *J. Forensic Sci*. 2012;57(1):166–171.

4. Rahmani E, Mohammadi S, Babahajian A, Rahmani K, Yousefinejad V. Anthropometric characteristics of patella for sex estimation using magnetic resonance images. *Forensic Imaging*. 2020;23:200412.

5. Steele DG. The estimation of sex on the basis of the talus and calcaneus. American Journal of Physical Anthropology. 1976;45(3):581–588.

6. Case DT, Ross AH. Sex determination from hand and foot bone lengths. *Journal of Forensic Sciences*. 2007;52(2):264-270.

7. Tellioğlu AM, Karakaş S. Humerus' tan Morfometrik Yöntemlerle Cinsiyet Tayini. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2013;27(2):75-79.

8. Teke HY, Ünlütürk Ö, Günaydin E, Duran S, Özsoy S. Determining gender by taking measurements from magnetic resonance images of the patella. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2018;58:87-92.

9. Felli L, Alessio-Mazzola M, Lovisolo S, Capello AG, Formica M, Maffulli N. Anatomy and biomechanics of the medial patellotibial ligament: a systematic review. *The Surgeon*. 2021;19(5):168-174.

10. Akhlaghi M, Sheikhazadi A, Naghsh A, Dorvashi G. Identification of sex in Iranian population using patella dimensions. *J. Forensic Leg. Med*. 2010;17(3):150–155.

11. Peckmann TR, Fisher B. Sex estimation from the patella in an African American

Population. *J. Forensic Leg. Med*. 2018;54:1–7.

12. El-Najjar, MY, McWilliams KR. Forensic anthropology: the structure, morphology, and variation of human bone and dentition. 1978;40.

13. Introna Jr F, Di Vella G, Campobasso CP. Sex determination by discriminant analysis of patella measurements. *Forensic science international*. 1998;95(1):39-45.

14. Dayal MR, Bidmos AB. Discriminating sex in South African blacks using patella dimensions. Journal of Forensic Science. 2005;50(6):JFS2004306-4.

15. De Souza FG, Kunkel ME. Estimation of stature from hand and handprint dimensions in the Brazilian population. Research on Biomedical Engineering. 2022;38(2):571-579.

Presentation ID / Sunum No= 97

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4696-131X

COVID-19 Aşılı Olan ve Olmayan Bireylerin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Fadime Duran Yücesoy[1], Fatih Okan[2], Arzu Ceren Yiğit[3], Tuğba Nur Karaca[4]

[1]Tokat Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Tokat
[2]Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı,Tokat
[3]Tokat Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği,Tokat
[4]Tokat Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği,Tokat

Özet

Amaç: Çalışmada COVID-19 aşılı olan ve olmayan hastaların klinik parametrelerinin ve bazı demogrofik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Gereç ve Yönteml Kesitsel tipteki çalışma 112 hasta ile gerçekleştirildi (COVID-19 aşısı yaptıran 49 hasta - COVID-19 aşısı yaptırmayan 63 hasta). Çalışmada kişisel özellikler bilgi formu ile veriler elde edildi. PCR test sonuçları, C-Reaktif Protein (CRP), D-dimer, lenfosit ve nötrofil değerleri incelendi. Bulgular: COVID- 19 aşısı yaptıranların ölüm oranı (%28.6), COVID- 19 aşısı yaptırmayanlara göre (%57.1) anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p=0,002). COVID-19 aşısı yaptıran ve yaptırmayan hastaların; hastanede kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, CRP, nötrofil ve lenfosit değerleri benzerdi (p>0,05). COVID-19 aşı türü ve yaptırılan aşı sayısına göre hastanede kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, CRP, nötrofil ve lenfosit değerlerinin benzer olduğu bulundu (p>0,05). Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan bireylerden aşı yaptıranların aşı yaptırmayanlara göre daha yaşlı ve daha fazla komorbiditeleri olmasına rağmen ölüm oranları daha düşüktür. Bu bulgu COVID-19 aşısı yaptırmanın ek hastalık ve ileri yaşa rağmen mortaliteyi azaltabileceğini ve böylece pandemiyi kontrol etmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Sars-Cov-2, Aşı, Mortalite

Comparison of Clinical Features of Individuals With and Without COVID-19 Vaccination

Abstract

Purpose: The aim of the study was to compare the clinical parameters and some demographic characteristics of patients with and without COVID-19 vaccine. Material and Method: The cross-

sectional study was conducted with 112 patients (49 patients vaccinated with COVID-19 vs 63 patients not vaccinated with COVID-19). In this study, data were obtained with the personal characteristics information form. PCR test results, C-Reactive Protein (CRP), D-dimer, lymphocyte and neutrophil values were analyzed. Results: The mortality rate (28.6%) of those who were vaccinated with COVID-19 was significantly lower than those who were not vaccinated with COVID-19 (57.1%) (p=0.002). Results: The mortality rate (28.6%) of those who were vaccinated with COVID-19 was significantly lower than those who were not vaccinated with COVID-19 (57.1%) (p=0.002). Conclusion: Although vaccinated COVID-19 patients are older and have more comorbidities than non-vaccinated patients, mortality rates are lower. This finding suggests that COVID-19 vaccination may reduce mortality despite additional disease and advanced age, and that the pandemic can be controlled with vaccination

Keywords: COVID-19, Sars-Cov-2, Vaccine, Mortality

Giriş

Tanımlanamayan viral pnömoni vakaları ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde rapor edildi (1). İlerleyen haftalarda bu virüs yavaş yavaş tüm dünyaya yayıldı (2). 7 Ocak 2020 de Çin'de bir araştırma merkezi bu viral pnömoninin, sonradan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak da adlandırılan yeni bir coronavirüse (şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2:SARS-CoV-2) bağlı olduğunu duyurdu (3). COVID-19'un mortalitesi Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'na göre daha düşükken, COVID-19 solunum damlacıkları yolu ile bulaşabildiğinden daha bulaşıcıydı; bu nedenle daha hızlı yayılabildi (4). Çoğu COVID-19 hastası, hastalığı hafif geçirmesine karşın kronik akciğer ve kalp hastalıkları olanlarda daha ağır hastalık formları görüldü (5). Bazı bireylerde COVID-19'a verilen yanıtın bir sonucu olarak, orantısız ve aşırı bağışıklık cevabının kontrolsüz bir şekilde ortaya çıktığı sitokin fırtınası durumunda yüksek mortalite ile sonuçlanan bir klinik seyir izlendi (6). Wuhan'da yapılan bir çalışmada 25-64 yaş arasındaki pnömonili 41 hastanın %32'sinin yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gerektiği, %29'unda Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) geliştiği, %12'sinde miyokard hasarı oluştuğu, %10'unda ikincil enfeksiyonlar ortaya çıktığı ve %15'nin öldüğü bulunmuştur (7). Hastalığın ortaya çıkışından sonraki süreçte bir taraftan tedavide kullanılabilecek ilaçlar keşfedilmeye çalışılırken, bir taraftan da aşı çalışmaları yürütülmüştür (8). 11 Ocak 2020'de SARS-CoV-2'nin genetik dizisinin yayınlanmasının ardından birçok ilaç şirketi ve akademik kurum COVID-19 aşısını geliştirmek için çeşitli ülkelerle ortak çalışmalar yürütmüştür. Bazı adaylar başarıyla klinik araştırma değerlendirmesini gerçekleştirmiştir (9). Takip eden aylarda COVID-19' a karşı çeşitli aşılar geliştirilmiştir (mRNA aşıları:BNT16b2, mRNA-1273, CVnCoV; viral vector aşıları:AZD1222, Sputnik V, Sputnik V Light, Ad5-nCoV (Convidecia), Ad26.COV2.S); inaktif aşılar:NVX-COV2373, CoronaVac, BBIBP-CorV, wuhan sinofarm inaktif aşısı, Covaxin, QazVac, KoviVac, COVIran Barekat;protein temelli aşılar:EpiVacCorona, ZF2001, Abdala) (10). Vasileiou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İskoçya'da COVID-19 mRNA aşısı(BNT162b2) ve Astra Zeneca (AZD1222) vektör aşılarının uygulandığı ortalama yaşın 65 olduğu 1.331.993 bireyin aşılamadan 28-34 gün sonra hastaneye yatış oranlarının BNT162b2 ile aşılananlarda %91, AZD1222 ile aşılananlarda ise %88 oranında azalma olduğu saptanmıştır (11). Ülkemizde aşı uygulamaları Sağlık Bakanlığı'mızın onayı ile 14.01.2021 tarihinde öncelikle sağlık çalışanlarına uygulanmak üzere başlatıldı. 19.07.2022 tarih itibari ile toplam yapılan aşı sayısı 148.603.312'dir (12).

Çalışmada COVID-19 aşılı olan ve olmayan hastaların klinik parametrelerinin ve bazı demogrofik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntemler

Kesitsel tipte planlanan çalışmaya 112 hasta dahil edildi. (COVID-19 aşısı yaptıran 49 hasta - COVID-19 aşısı yaptırmayan 63 hasta) 15.12.2021- 01.06.2022 tarihleri arasında ildeki tek pandemi

hastanesine(Tokat Devlet Hastanesi) başvuran 18 yaş ve üzeri hastalardan yatağa bağımlı parkinson tanısı olan 8, alzheimer tanısı olan 9, serebrovasküler hastalığı olan 16 , diyaliz desteği alan kronik böbrek yetmezliği tanısı olan 30, dekompanse kronik kalp yetmezliği tanılı 16 , malignite tanılı 13, karaciğer siroz tanılı 2, trafik kazası sonrası multitravma ile takipli olup rastgele covid tanısı alan 3 , romotoit artrit ve behçet tanılı 6 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada COVID-19 şüphesiyle hastane başvuran transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan hastaneye yatışı yapılan bireyler değerlendirildi. Çalışmada COVID-19 aşısından iki hafta geçmiş olanlar aşılı, son aşılanma tarihi ile COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru tarihi arasındaki süre 6 aydan fazla olanları ise aşısız kabul edildi.

Çalışmada veriler araştırmacılar tarafından oluşturulan; hasta bireylerin yaş, medeni durum, cinsiyet, komorbidite varlığı, COVID-19 aşısı türü ve yaptırma durumu, COVID-19 semptomlarının sorgulandığı 20 soruluk kişisel özellikler bilgi formu ile toplandı. Bireylerin (CRP, d-dimer, lenfosit, nötrofil) laboratuvar bulguları hastane bilgi sisteminden elde edilerek çalışmada değerlendirildi. Çalışmada yazılı ve sözlü onamı alınan bireylerden veriler hastane yatışları sırasında elde edildi. Çalışmanın etik kurul izni Gazi Osman Paşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (02/12/2021, 21-KAEK-2021).

İstatiksel analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, kategorik verilerin frekans dağılımları sayı ve yüzde (%) olarak raporlandı. Normallik dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için bağımsız iki örneklem ortancalarının karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis-H Testi kullanıldı Gruplar arasında kategorik değişkenlerin oran karşılaştırmaları için Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi için $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

COVID-19 hastalarının demogrofik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo I'de sunulmuştur. COVID-19 aşısı yaptıran hastaların %55,6'sının kadın, %50,8'inin ilköğretim mezunu, % 84,1'inin sigara kullanmadığı, %41,3' ünün fazla kilolu olduğu bulundu. Aşı olan hastaların %77,8'inde, olmayanların %55,1'inde en az bir kronik hastalık olduğu, COVID-19 aşısı olanların %71,4'ünün sağ kalırken, aşısı olmayan hastaların % 42,9'unun sağ kaldığı tespit edildi. COVID-19 aşısı yaptıran hastaların yaş ortancası, aşısı olmayan hastaların yaş ortancasına göre daha anlamlı olarak daha yüksek bulundu(sırasıyla 68, 58 $p<0.001$) COVID-19 aşısı yaptıran ve yaptırmayan hastaların eğitim durumunda anlamlı farklılık saptandı($p=0.026$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı farkın aşı yaptırmayan üniversite mezunlarından kaynaklandığı bulundu. COVID-19 aşısı yaptırmayanların %42.9' sağ kalırken COVID-19 aşısı yaptıranların %71.4'ünün sağ kaldığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.002$) COVID-19 aşısı yaptıranlarda kronik hastalık varlığı, COVID-19 aşısı yaptırmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı($p=0.011$).

COVID-19 aşısı yaptıran ve yaptırmayan hastaların cinsiyet dağılımları, sigara içme durumu, BKI, hastanede kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, hastaneye yatış C-Reaktif Protein, hastaneye yatış Nötrofil, hastaneye yatış Lenfosit değeri ortancaları benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo I).

Tablo I. COVID-19 Tanılı Hastalarının Demogrofik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

		COVID-19 Aşısı (-) % (n)	***COVID-19 Aşısı (+) % (n)***	***Test***
Cinsiyet	Kadın	49,0 (24)	55,6 (35)	χ^2= 0,478*
	Erkek	51,0 (25)	44,4 (28)	P= 0,308
Eğitim durumu	Okuryazar değil	12,2 (6)	19,0 (12)	
	İlköğretim	30,6 (15)	50,8 (32)	χ^2 =9,216*
	Lise ve dengi	40,8 (20)	25,4 (16)	p= 0,026
	Üniversite	16,3 (8)	4,8 (3)	
Kronik Hastalık	Var	55,1 (27)	77,8 (49)	χ^2 =6,498*
	Yok	44,9 (22)	22,2 (14)	p= 0,011
Sigara İçme Durumu	Var	12,2(6)	12,7 (8)	χ^2= 5,467*
	Yok	83,7 (41)	84,1 (53)	p= 0,065
	Bırakmış	4,1 (2)	3,2 (2)	
Ölüm	Evet	57,1 (28)	28,6 (18)	χ^2= 9,296*
	Hayır	42,9 (21)	71,4 (45)	p= 0,002
BKI	Normal	16,3 (8)	31,7 (20)	χ^2=5,839*
	Fazla Kilolu	36,7 (18)	41,3 (26)	p= 0,054
	Obez	46,9 (23)	27,0 (17)	
Yaş (median) (min-max)		58 (25-82)	68 (23-81)	U=833,500** p=0,001
Hastanede Kalma Süresi (gün) (median) (min-max)		14 (4-69)	13 (5-97)	U=1405,000** p=0,416
Yoğun Bakımda Kalma Süresi(gün) (median) (min-max)		6 (0-55)	5 (0-72)	U=1489,500** p=0,748
C-Reaktif Protein (mg/L) (median) (min-max)		77 (8-138)	86 (2-150)	U=1425,500** p=0,487
Nötrofil (mcL) (median) (min-max)		5000 (1370-17,050)	6160 (850-27990)	U=1239,500** p=0,075
Lenfosit (mcL) (median) (min-max)		1030 (260-3370)	1000 (250-11,240)	U=1469,000** p=0,662

Kolon yüzdesi verildi. *Pearson Ki Kare testi kullanıldı.**Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaneye yatış esansındaki C-Reaktif Protein, Nötrofil, Lenfosit değerleri kullanıldı.

Tablo II. COVID-19 Aşısı Türü ve Sayısına Göre Hastaların Klinik Parametrelerinin Dağılımı.

COVID-19 Aşı Türü/Sayısı	Hastanede Kalma Süresi (gün) (median) (min-max)	C-Reaktif Protein (mg/L) (median) (min-max	Nötrofil (mcL) (median) (min-max)	Lenfosit (mcL) (median) (min-max)	Yoğun Bakımda Kalma Süresi (gün) (median) (min-max
1 Sinovac	23 (7-39)	29,50 (19-150)	3870 (2000- 17,130)	915 (480-1470)	4 (0-28)
2 Sinovac	9 (5-28)	82 (2-147)	6140 (2730-27990)	1050 (250-1450)	0 (0-22)
3 Sinovac	17 (5-97)	107 (2-140)	7500 (2700-24650)	1050 (540-1740)	12,50 (0-72)
1 Biontec	23 (7-78)	77 (8-129)	4995 (1780-8120)	980 (330-1820)	7,50 (3-48)
2 Biontec	14,50 (5-24)	62,50 (10-118)	6165 (3480-14230)	1270 (570-11240)	5,50 (0-18)
2 Sinovac + 1 Biontec	12 (6-38)	94 (2-123)	8235 (850-12800)	985 (640-22360)	6 (3-19)
Test	χ^2= 8,139 p= 0,139	χ^2= 3,605 p= 0,158	χ^2=5,312 p= 0,379	χ^2= 1,686 p= 0,891	χ^2= 2,154 p= 0,272

Kruskal Wallis-H Testi kullanıldı.

Tartışma

Bu çalışmada COVID-19 aşısı yaptıranların ölüm oranı (%28.6), COVID-19 aşısı yaptırmayanlara göre (%57.1) anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Bulgularımızı destekler şekilde Muthukrishnan ve ark tarafından Hindistan'da yapılan kesitsel çalışmada COVID- 19 aşısı yaptıranların ölüm oranı (%12.5) yaptırmayanlara göre (%31.4) daha düşük bulunmuştur (13). İngiltere'de 70 yaş ve üzeri bireylerde COVID-19 aşılarının hastaneye yatış ve ölüm üzerine etkisinin değerlendirildiği vaka kontrol çalışmasında, tek doz BioNTech aşısı yaptırmanın ölüm oranını %85 azalttığı saptanmıştır (14). 385,853 hastanın değerlendirildiği Katar'da yapılan retrospektif çalışmada BioNTech aşısının (tek veya çift doz) COVID-19'a bağlı ölümleri % 95 oranında azalttığı gösterilmiştir (15). Sahadoff ve ark. tarafından Johnson ve Johnson aşısının kullanıldığı randomize plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada tek doz aşının semptomatik COVID-19 ve asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı ve ölüm oranlarını azalttığı bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda da gösterildiği gibi aşı COVID-19'a bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (16).

COVID-19 hastalığına karşı tüm yaş grupları duyarlıdır. Çalışmada COVID-19 aşısı yaptıranların yaş ortalaması, aşı yaptırmayanlara göre daha yüksek bulunmasına karşın ölüm oranları aşı yaptıran grupta daha düşük bulundu. Bulgularımızla benzer şekilde ortalama yaşın tam aşılı (65 ± 18) ve kısmen aşılı (59 ± 14) gruplarda aşısız gruba (43 ± 15) göre daha yüksek ($p<0.001$) bulunduğu

Lee ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında; mekanik ventilasyon ve hastane içi ölümlerin sadece aşılanmamış grupta meydana geldiği bulunmuştur (17). Bulgularımızın aksine litaratürde artan yaş ile ölüm oranlarının arttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (13,18,19). Bağışıklık fonksiyonunun yaşa bağlı azalması, yaşlı bireyleri ciddi COVID-19 sonuçlarına karşı daha savunmasız bırakmaktadır, buna karşın çalışmamızın sonuçları doğrultusunda yaş faktörüne rağmen COVID-19 aşısı yaptırmanın ölüm oranlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Birçok ülkede yapıldığı gibi ülkemizde de COVID-19 aşılamasına öncelikle sağlık çalışanlarından başlandı ve sonra ileri yaş, komorbid hastalığı olan kişilerle devam edildi. Bu çalışmada COVID-19 aşısı olanların %77'sinde, aşısı olmayanların %55'inde komorbid hastalık bulunmasına rağmen Aşısı olan bireylerde mortalite oranı daha düşük bulundu.. Literatürde bulgularımız destekler şekilde komorbiditesi olan bireylerde COVID-19 aşısının etkinliğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (20,21). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin COVID-19 tanısı olan 44 000 kişiyle ilgili raporunda ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon ve kanserin ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu açıklanmıştır (22). 46.248 COVID-19 hastasını içeren sekiz çalışmanın meta-analizinde ise hipertansiyon, solunum yolu hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı olanların COVID-19'u daha şiddetli geçirdiği bulunmuştur (23). Kronik hastalıklar ile COVID-19 enfeksiyonu arasındaki ilişkinin incelendiği Laires ve ark. tarafından yapılan çalışmada ;solunum sistemi , kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları, diyabet ve kanser ile COVID-19'a bağlı mortalite ve yoğun bakım ünitesine kabulde artış arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (24). Bu çalışmada COVID-19 aşısı olanların daha fazla komorbiditesi olmasına karşın aşısı olmayan gruba göre mortalite oranlarının düşük olması aşının koruyucu etkisinden kaynaklanabilir.

Çalışmada COVID-19 aşısı yaptıran ve yaptırmayanların CRP, nötrofil ve lenfosit değerleri benzer bulundu. Bulgularımızı destekler şekilde Lee ve ark tarafından yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında ve Ersan ve ark tarafından 65 yaş üzeri aşılı ve aşısız bireylerin değerlendirildiği çalışmada CRP değerleri benzer bulunmuştur. Enfeksiyonlar sırasında akut faz reaktanlarının düzeylerinde artışlar izlenebilir ve çalışmamızda da her iki gruptaki CRP değerleri yüksektir. Ancak bu çalışmada COVID-19 aşısı yaptıran ve yaptırmayanların CRP düzeyinin benzer bulunmasının nedeni COVID-19 aşısı yaptırmanın antiinflamatuar etki oluşturmaması nedeni ile CRP düzeyini etkilememesi olabilir (17,25).

Çalışmada COVID-19 aşısı türü ve sayısına göre hastanede kalma süresi, CRP, nötrofil ve lenfosit düzeyi, yoğun bakımda kalma süresi benzer bulundu. Bulgularımızın aksine ; çalışkan ve ark tarafından yapılan farklı aşı kombinasyonlarına sahip hastaların aşılanma durumlarının hastalık prognozuna etkisinin değerlendirildiği kesitsel tanımlayıcı çalışmada üç doz CoronaVac ya da iki doz CoronaVac bir doz Comirnaty aşısı olmanın yoğun bakıma yatış riskini %82 oranınında azalttığı, ikinci modelde üç doz CoronaVac aşısı olmanın yoğun bakım yatış riskini %77 oranında azalttığı, son modelde sadece aşı olmanın (hastalık öncesi 6 ayda en az bir doz) yoğun bakıma yatış riskinde %42'lik bir azalma sağladığı saptanmıştır (26). Frederick ve ark. tarafından yapılan gözlemsel çalışmada iki doz BNT162b2 aşısısının tüm yaş gruplarında semptomatik ve asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının ve COVID-19 ile ilişkili B.1.1.7 SARS-CoV-2 varyantının neden olduğu durumlar da dahil olmak üzere hastaneye yatışların, ağır hastalık ve ölüm oranlarının üzerine etkili olduğu bulunmuştur (27). Hippisley ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada COVID-19 nedeniyle ölen toplam 2031 hastanın %95.86' sının tek doz, %4.14'ünün çift doz aşılı olduğu; hastaneye yatış yapılanların ise %96.3'sinin tek doz aşılı olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmanın yapıldığı tarihlerde ülkemizde varyantların görülmediği veya testlerde değerlendirilemediği dönemdi. Bu nedenle COVID-19 aşı türü ve sayısının net olarak klinik parametlerle ilişkisi ortaya konulamamış olabilir. Fiolet ve arkadaşları tarafından yapılan derleme çalışmasında; mRNA, AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) ve CoronaVac aşılarının varyantlara karşı (Alfa, Beta, Gama veya Delta) karşı semptomatik ve ciddi COVID-19 enfeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu; gözlemsel gerçek yaşam verileriyle ilgili olarak ise mRNA ve AZD1222 aşıları ile tam bağışıklamanın orjinal suş, Alfa ve Beta varyantlarının neden olduğu SARS-CoV-2 enfeksiyonunu etkili bir şekilde önlediği ancak Delta suşuna karşı etkinliğinin azaldığını bildirdiği çalışması bu durumu desteklemektedir (10).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Bu çalışmada tek merkeze başvuran hastaların değerlendirilmesi, aşıların varyantlar üzerindeki etkilerinin belirlenememesi, aşılı ve aşısız bireylerin yaş gruplarına göre eşleştirilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

COVID-19 enfeksiyonu olan ve aşı yaptıran hastaların aşısı olmayan hastalara göre daha yaşlı olmasına ve daha fazla komorbiditesi olmasına karşın ölüm oranı daha düşüktür. Bu bulgu COVID-19 aşısı yaptırmanın kötü prognostik olarak bilinen ileri yaş ve komorbid hastalıklara rağmen mortaliteyi azaltarak pandemiyi kontrol etmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-23. doi:10.1148/radiol.2020200330
2. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020;382(9):872-874. doi:10.1056/NEJMc2001272
3. World Health Organisation (WHO) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 28. *https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2*
4. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(4):420-421. doi:10.1093/ajcp/aqaa029
5. Gardner W, States D, Bagley N. The Coronavirus and the Risks to the Elderly in Long-Term Care. *J Aging Soc Policy*. 2020;32(4-5):310-315. doi:10.1080/08959420.2020.1750543
6. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Remy V, Largeron N, Quilic S, et al. The Economic Value of Vaccination: Why Prevention Is Wealth. *Value in Health 2014;*17:7 A450. https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1211
9. Zhang N, Li C, Hu Y, et al. Current development of COVID-19 diagnostics, vaccines and therapeutics. *Microbes Infect*. 2020;22(6-7):231-235. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.001
10. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202-221. doi:10.1016/j.cmi.2021.10.005
11. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021;397(10285):1646-1657. doi:10.1016/S0140-6736(21)00677-2
12. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. https://covid19.saglik.gov.tr/
13. Muthukrishnan J, Vardhan V, Mangalesh S, et al. Vaccination status and COVID-19 related mortality: A hospital based cross sectional study. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(Suppl 2):S278-S282. doi:10.1016/j.mjafi.2021.06.034
14. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. Published 2021 May 13. doi:10.1136/bmj.n1088

15. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021;385(2):187-189. doi:10.1056/NEJMc2104974
16. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544
17. Lee JE, Hwang M, Kim YH, et al. Imaging and Clinical Features of COVID-19 Breakthrough Infections: A Multicenter Study. *Radiology*. 2022;303(3):682-692. doi:10.1148/radiol.213072
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in JAMA. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
19. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study [published correction appears in BMJ. 2021 Sep 20;374:n2300]. *BMJ*. 2021;374:n2244. Published 2021 Sep 17. doi:10.1136/bmj.n2244
20. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK [published correction appears in Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):98]. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
21. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
23. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
24. Laires PA, Dias S, Gama A, et al. The Association Between Chronic Disease and Serious COVID-19 Outcomes and Its Influence on Risk Perception: Survey Study and Database Analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2021;7(1):e22794. Published 2021 Jan 12. doi:10.2196/22794
25. Ersan G, Rollas K, Atalay S, et al. [Analysis of 65 years old and over patients with full dose vaccination by inactive vaccine and without vaccination admitted to hospital with SARS-Cov-2 PCR positivity]. *Klimik Derg*. 2022;35(2):64-7.
26. Çalışkan D.(2021). Pandemi servisinde yatarak tedavi gören covıd-19 hastalarının aşılanma durumlarının prognoza etkisinin değerlendirilmesi(Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi) Sakarya Üniversitesi. SAKARYA.
27. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data [published correction appears in Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-1829. doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8

Presentation ID / Sunum No= 104

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7276-6919

Melamine

Assoc. Prof. Dr. Hatice Akkaya

University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, 34668, Istanbul, Turkey
Corresponding Author: hatice.akkaya@sbu.edu.tr

Abstract

Melamine (2,4,6-triamino-1,3,5-triazine) is often used in consumer products such as kitchenware and furniture. It is also added to various foodstuffs, causing fatal health effects in children and pets. It has been reported that this organic compound, which has a high nitrogen content added to foods to increase protein content, causes deterioration in kidney functions. As a result of the review of the available literature, it was thought that melamine exposure may be associated not only with renal dysfunction, but also with other health effects. It is thought that this review will benefit future research on melamine-induced toxicity.

Keywords: Melamine, Food Contamination, Toxicity, Health Risks

Introduction:

The synthesis of this nitrogen-rich chemical, which is generally used in the synthesis of melamine formaldehyde resins (1), was made by the chemist Justus von Liebig in 1834 by heating potassium thiocyanate with ammonium chloride (2). Melamine, which is used in the production of many materials such as plastic products and paints and with an annual production of approximately 1.2 million tons, is a chemical widely used in the world (3). China, which has a share of 46%, is followed by other European countries (4).

The high nitrogen content melamine, which has caused many health scandals worldwide, has been identified as an amino acid by analytical techniques (5). Therefore, melamine has been added to foods such as dairy products and wheat gluten to falsely increase the protein content of food products. In 2008, it caused urinary tract stones and kidney failure, which resulted in death in infants and children in China. Six of the babies who consumed the contaminated products died (6,7).

The chromazine insecticide added to animal feed to control flies in manure decomposes into melamine and turns into cyanuric acid when ingested. In this way, melamine inadvertently turned into a food contaminant (8,9). Melamine and cyanuric acid form crystals in the renal tubules and cause the development of obstructive nephropathy by blocking the renal tubules. This situation may induce acute renal failure (10,11). In 2013, Zheng et al., in an in vivo study, stated that the intestinal microbiota was suppressed with antibiotic treatment, reducing melamine toxicity and increasing melamine excretion accordingly (12).

In 2017, An L and Sun W reported that melamine may cause cognitive deficits by disrupting the central nervous system function (13). Although the carcinogenic evidence is not sufficient, melamine

has been accepted as the 3rd carcinogen by the World Health Organization (14). It has been reported that high-dose melamine exposure may cause bladder stones and carcinogenicity in rats (15,16).

When the bioactivity of melamine was examined, it was observed that the drugs were coated with melamine-based dendrimes in order to reduce the hepatotoxicity of anti-cancer drugs, thus reducing the solubility of the molecules (17). Melamine, with a daily tolerance limit of 0,5 mg/kg, is non-toxic in smaller doses. (18). It is known that when melamine is swallowed in animals, most of it is excreted in the urine within the first 24 hours. In animal studies, the half-life has been reported to be approximately 3 hours (19).

It has been reported that melamine excreted through the urine (20), accumulates in the uterus, testicles, stomach, intestine and liver in rodents, and is transferred to the fetus by placenta (21). The purpose of this review is to investigate the health effects of melamine and to reveal other important points to be explored.

Methods:

In this review, English-language articles published retrospectively from 2022 were scanned to determine the relationship between melamine and its health effects. 'Melamine', 'Food Contamination', 'Toxicity', 'Health Risks' were written as keywords.

Discussion and Coclusion:

Among the sources of melamine, foods have the largest share. Breast milk and infant formula are the most important sources of melamine exposure in infants who have not started complementary feeding. Today, it has been reported that melamine exposure resulting from consumption of infant formula is within safe limits (22). Studies conducted in different countries have reported that this exposure decreases as the age of infants increases (23,24). In a study conducted in our country, babies with melamine contact had low birth weight (25), but this relationship could not be shown in a different study conducted in the USA. (26). For this reason, more comprehensive studies should be planned to evaluate the effect of melamine on growth and development.

The contribution of melamine found in animal foods and humans is monitored by various food agencies. Since melamine-induced kidney disease is a health risk, food safety should be considered (27). In recent years, urine analysis has been suggested for the detection of melamine (28). In addition, melamine exposure caused various neurotoxic effects, but more research is needed to determine the mechanism of action.

In conclusion, considering the health risks from melamine, the development of treatment strategies is essential.

References:

1. Meng L, Guijun S, Xiaolan H, et al. Determination of melamine in food by SPE and CZE with UV detection. *Chromatographi.* 2009;70(5):991-994.

2. Tyan YC, Yang MH, Jong SB, et al. Melamine contamination. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2009;395(3):729-735.

3. Swaen GM. Urolithiasis in children and exposure to melamine: A review of the epidemiological literature. *Toxicology Research and Application.* 2019;31-10.

4. Karahalil B. Melamine toxicity and safety issues related to infant formula. *Journal of Translational Toxicology.* 2014:1(1):72-75.

5. Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, et al. Determination and confirmation of melamine residues in catfish, trout, tilapia, salmon, and shrimp by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2008;56(12):4340-4347.

6. Chan JY, Lau CM, Ting TL, et al. Gestational and lactational transfer of melamine following gavage administration of a single dose to rats. *Food Chem Toxicol.* 2011;9(7):1544-1548.

7. Wei Y, Liu D. Review of melamine scandal: still a long way ahead. *Toxicol Ind Health.* 2012;28(7):579-582.

8. EPA, U. Cyromazine: Human Health Risk Assessment for Registration Review of Cyromazine. DP No. D387940; 2013 Jan 31, 2013; p 56 pp.

9. Li X, Hu J, Han H. Determination of cypromazine and its metabolite melamine in milk by cation-selective exhaustive injection and sweeping-capillary micellar electrokinetic chromatography. *J Sep Sci.* 2011;34(3): 323-330.

10. Puschner B, Poppenga RH, Lowenstine LJ, et al. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. *J Vet Diagn Invest*. 2007;19(6):616-624.

11. Filigenzi MS, Puschner B, Aston LS, et al.. Diagnostic determination of melamine and related compounds in kidney tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 2008;56(17):7593-7599.

12. Zheng X, Zhao A, Xie G, et al. Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota [published correction appears in Sci Transl Med. 2013 Apr 3;51(179):179er3]. *Sci Transl Med.* 2013;5(172):172ra22.

13. An L, Sun W. A Brief Review of Neurotoxicity Induced by Melamine. *Neurotox Res*. 2017;32(2):301-309.

14. Preamble. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, World Health Organization, (2006), pp. 20 –22.

15. Interim Melamine and Analogues Safety/ Risk Assessment, US Food and Drug Administration

(2007). Available at: http:// www.cfsan.fda.gov/%7Edms/melamra.html.

16. Hau AK, Kwan TH, Li PK. Melamine toxicity and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):245-250.

17. Neerman MF, Chen HT, Parrish AR, Simanek EE. Reduction of drug toxicity using dendrimers based on melamine. *Mol Pharm.* 2004;1(5):390-393.

18. Buka I, Osornio-Vargas A, Karr C. Melamine food contamination: Relevance to Canadian children. *Paediatr Child Health.* 2009;14(4):222-224.

19. Mast RW, Jeffcoat AR, Sadler BM, Kraska RC, Friedman MA. Metabolism, disposition and excretion of [14C]melamine in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol.* 1983;21(6):807-810.

20. Kong AP, Choi KC, Ho CS, et al. Hong Kong Chinese school children with elevated urine melamine levels: a prospective follow up study. *BMC Public Health*. 2011;11:354.

21. Partanen H, Vähäkangas K, Woo CS, et al. Transplacental transfer of melamine. *Placenta.* 2012;33(1):60-66.

22. Zhu, H, Kannan, K. Continuing occurrence of melamine and its derivatives in infant formula and dairy products from the United States: implications for environmental sources. *Environmental Science and Technology Letters. 2018;*5(11), 641-648.

23. Zhu H, Kannan K. Occurrence of Melamine and Its Derivatives in Breast Milk from the United States and Its Implications for Exposure in Infants. *Environ Sci Technol.* 2019;53(13):7859-7865.

24. Tittlemier SA, Lau BP, Ménard C, et al. Melamine in infant formula sold in Canada: occurrence and risk assessment. *J Agric Food Chem.* 2009;57(12):5340-5344.

25. Yalçin SS, Güneş B, Yalçin S. Presence of melamine in human milk and the evaluation of the effects on mother-infant pairs in a cohort study. *Hum Exp Toxicol.* 2020;39(5):624-633.

26. Zhu H, Kannan K. Occurrence of Melamine and Its Derivatives in Breast Milk from the United States and Its Implications for Exposure in Infants. *Environ Sci Technol.* 2019;53(13):7859-7865.

27. Hsieh TJ, Hsieh PC, Tsai YH, et al. Melamine induces human renal proximal tubular cell injury via transforming growth factor-β and oxidative stress. *Toxicol Sci.* 2012;130(1):17-32.

28. Rai N, Banerjee D, Bhattacharyya R. Urinary melamine: proposed parameter of melamine adulteration of food. *Nutrition.* 2014;30(4):380-385.

Presentation ID / Sunum No= 139

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6542-8161

Ortognatik Cerrahi Tedavisi Hakkında Youtube™'da Yayınlanmış Videoların İncelenmesi

Assod. Prof. Dr. Sanaz Sadry[1], Ph.d. Cand. Farıd Amirfallah[1]
[1]ISTANBUL AYDIN ÜNIVERSITESI ORTODONTI ANABILIM DALI
**Corresponding author: Farid Amirfallah*

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı bir internet bilgi kaynağı olan YouTube™ video platformunda yer alan ortognatik cerrahi ile ilgili videoların hastaları için sağladığı bilginin doğruluğu ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Materyal Metod: YouTube™ video platformunda ortognatik cerrahi anahtar kelimesi kullanılılarak video araması gerçekleştirilmiştir. Toplam 107 video incelenmiş olup, çalismaya dahil edilmeme kriterleri (tekrarlayan içerik olması, İngilizceden farklı bir dilde olması, ses içeriğinin ya da başlık bilgisinin olmaması, konu ile ilgisiz olması, sadece reklam içeriği olması, 20 dakikadan daha uzun sürmesi, 4 dakikadan daha kısa sürmesi ve diğer ortodontik tedaviler ile ilgili olması) gözetilerek, toplam 37 video değerlendirmeye alınmıştır. Videolar ile ilgili olarak videonun yüklendiği tarihten beri geçen gün, izlenme sayısı, beğenilme sayısı, yorum sayısı ve video süresi parametreleri kaydedilmiştir. Video içerik kalitesini sınıflandırmak için 7 parametreden oluşan bir puanlama sistemi ve videoların kalitesini evrensel olarak değerlendirmek için video bilgileri ve kalite indeksi (VBKİ) uygulanmistir. Vıdeolar 3 ana grup altında incelenmiştir bunlar; dişhekimleri, sağlık kuruluşlaır ve diğer kaynaklar. İstatistiksel analizler için NCSS programı ile Shapiro-Wilk, Kruskall-Wallis, Mann-Whitney U Testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nicel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman's korelasyon analizi kullanıldı.İstatiksel anlamlılık değeri $p<0.01$ ve $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Bulgular: Videolar yükleme kaynağına göre değerlendirildiğinde 13 videonun sağlık kuruluşlari, 13 videonun dişhekimleri ve 11 videonun da diğer kaynaklardan yüklendiği ve bu kaynakların abone sayılarının birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Video gruplarına göre görüntülenme sayısı değeri, beğenme sayısı değeri, yorum sayısı değeri, yüklenme tarihi (hafta) ve VİK değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). VBKİ değeri 2 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 3,54±0,69 bulunmuştur. Diş hekimi grubunun VBKI değerinin, diğer gruplara oranla yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,001$;$p<0,05$). Sonuç: YouTube™ videoları, ortognatik cerrahi için bilgi kaynağı olarak yetersiz bulunmuştur. Sağlık profesyonelleri hastaların doğru bilgiye ulaşması için çevrimiçi platformların farkında olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Youtube™, Ortodonti, Ortognatik Cerrahi

An Examination of Videos Published On Youtube™ About Orthognathic Surgery Treatment.

Abstract

Aim : Orthognathic surgical treatment is a subject that patients with severe malocclusion are very curious about. It is known that patients or parents frequently use social media platforms to have information about dental treatments. In this study, it is aimed to evaluate the quality of the information in the content prepared for patients who want to get information about orthognathic surgical treatment through the YouTube® platform. Material and Methods : Videos were searched on YouTube® using the keyword "orthognathic surgery". After removing insufficient videos from 107 videos, 37 videos were selected for analysis and general characteristics such as information content, audiovisual quality were analyzed for the primary purpose. In addition, viewer interaction index and viewership rate formulas were calculated for each video. The video content and quality index (VBMI) was applied to evaluate the quality of the videos universally. Spearman's correlation analysis, Shapiro-Wilk Test, Kruskall Wallis test, Mann-Whitney U Test analysis were used for statistical evaluation. Results : The VBKI value ranged from 2 to 5, with a mean of 3.54±0.69. The VIK value ranged from 1 to 5, with a mean of 3.65±1.01. The vik value does not show a statistically significant difference according to the video groups ($p>0.05$). While 35.1% (n=13) of the videos were shot in the video health institution, 35.1% (n=13) were shot at the dentist and 29.8% (n=11) in the other. Conclusion : The videos about orthognathic surgical treatment on YouTube® are insufficient as a source of information. The quality content expected from the videos uploaded by experts/dentists could not be provided compared to other groups. Clinicians should appreciate the informative nature of social media and YouTube™ and produce videos with higher content.

Keywords: Orthodontics, Orthognathic Surgery, Youtube

Giriş ve Amaç

YouTubeTM, akıllı telefonlar ve diğer kitle iletişim araçlarıyla erişim sağlanabilen sosyal medya platformlarından biridir ve Google'dan sonra en sık ziyaret edilen internet sitesidir [1]. YouTubeTM'un popüleritesinin yanı sıra diğer sosyal medya platformlarına kıyasla görsel ve işitsel bilgi verme özelliğinden dolayı özellikle hastaların anlamakta güçlük çektiği ve hekimlerin de hastalarla iletişimde ihtiyaç duydukları uygulamalı tedavilere dair sıklıkla tercih edilmektedir [2].

YouTubeTM'un diş tedavileri ile ilgili olarak hastalar arasında zamanla daha popüler hale gelmesi, bu videolardaki bilgi içeriklerinin kalitesi ve güvenilirliği kounusunu gündeme getirmiştir. Farklı estetik ve cerrahi tedavilere yönelik YouTubeTM içeriklerinin kalitesini değerlendiren araştırmalar literatürde mevcuttur [3,4,5,6].

Bu bilgiler dahilinde çalışmanın amacı, ortognatik cerrahi tedavi hakkında bilgi almak isteyen hastalara YouTubeTM'un sunduğu video içeriklerinin bilgi kalitesini incelemek ve içerik yükleyicisini demografik özellikler olarak karşılaştırmaktır. İstatistiki hipotezimiz, video içeriklerinin bilgi açısından niteliğinin, içerik yükleyicisinin nitelik verileriyle uyumlu olduğudur. Alternatif hipotezimiz, video içeriklerinin niteliğinin, içerik yükleyecisinin demografik verileriyle ilişkili olmadığıdır.

1. Genel Bilgiler

Ortognatik cerrahi, ortodontik problemi büyüme modifikasyonları ya da kamuflaj ile düzeltilemeyecek derecede şiddetli olan hastalara uygulanan bir tedavi yöntemidir. Aynı zamanda ortognatik cerrahi ortodontik tedavinin bir alternatifi de değildir.

Ortodontik cerrahi ile maksilla ve mandibula uzayın üç yönüne de hareket ettirilebilmektedir, fakat bu hareketler her zaman için uygun olmayabilir.

Mandibula, ileri ve geri alınabilir, aynı zamanda rotasyon yaptırılabilir, bununla birlikte alt yüz yüksekliğini arttırmak amacıyla aşağı konumlandırılabilir fakat alt yüz yüksekliğini azaltmak amacıyla yukarı yönde konumlandırılırsa kasların konum değişikliği çok büyük olacağından stabil olmayan sonuçlar elde edilecektir. Maksilla ise alt yüz yüksekliği azaltılmak isteniyorsa yukarı yönde gömme hareketi ile yer değiştirmesi sağlanır ki bu en stabil cerrahi prosedürdür, maksillanın aşağı yönde konumlandırılması ise kolaydır fakat stabilitesi en zayıf olan iki prosedürden birisidir, maksillanın anteriorda ya da posteriorda konumlandırılması da mümkündür fakat posterior yönde elde edilmek istenen hareket maksillanın hemen arkasında bulunan nörovasküler ve osseöz yapılar sebebiyle kısıtlı oranda gerçekleştirilebilmektedir, bu sebeple maksiller protrüzyona bağlı keser retraksiyonu yapılmak isteniyorsa segmental osteotomiler uygun olmaktadır. Transvers yönde maksilla genişletilebilir fakat 5mm'den fazla genişletilmesi gerekiyorsa bu distraksiyon osteogenezis ile mümkün olmaktadır. Maksillanın bu şekilde sadece cerrahi olarak genişletilmesi stabilite açısından en zayıf prosedürdür [7].

2. Materyal Metot

"25.04.2022" tarihinde "Orthognathic surgery" anahtar kelimesi kullanılarak YouTubeTM platformu üzerinde, son 1 yıl, 4-20 dk arası ve tarihe göre sıralama filtreleri ile arama yapıldı.

Toplam 107 video vardı ve tüm videolar YouTube™'da kitaplık bölümünde 'OS' adlı bir oynatma listesine kaydedildi. Görüntüleme sayısına göre sıralama yapıldıktan sonra 107 videonun tümü sorumlu araştırıcı (T.P.) tarafından 2 hafta içerisinde izlenerek değerlendirildi. Çalışmada kullanılmak üzere analiz için 37 video seçildi. Seçilme kriterleri; videonun İngilizce olması, temel içeriğinin OS ile ilgili olması ve kabul edilebilir bir video kalitesine sahip olması idi. Hariç tutma kriterleri ise şu şekilde tanımlandı:

İngilizce'den başka bir dil

Başlıkla alakasız videolar

Yetersiz ses ve/veya başlık bilgisi eksikliği

Tekrarlayan vieolar

20 dk'dan uzun, 4 dk'dan kısa videolar

Her video şu özellikler açısından değerlendirildi:

1.Yüklendikten sonra geçen hafta sayısı

2.Görüntülenme sayısı

3. Beğeni sayısı,

4.Yorum sayısı

5.Videonun uzunluğu (dk)

Videolar kaynaklarına göre üç gruba ayrıldı: (1) diş hekimi/ortodontist, (2) sağlık kuruluşu, (3) diğer. Ayrıca videoların hedefi (1) profesyonel, (2) sıradan kişi ve (3) her ikisi olarak kategorize edildi. Videoyu çeken kişinin kadın mı erkek mi olduğu da değerlendirildi.

Güvenirlik puanı, 5 soruya verilen 'evet' veya 'hayır' yanıtlarına göre belirlendi. Her "evet" cevabı 1 puan olarak puanlandı. GQS (Global Quality Scale) puanı 1'den 5'e kadar puanlanan 5 seçenekten biri seçilerek belirlendi.

Video kalitesinin küresel bir değerlendirmesi için video bilgileri ve kalite indeksi (VBKİ) uygulandı. Videoların genel akışı, bilgilerin doğruluğu, kalitesi (fotoğraf kullanımı, animasyon video başlıkları ve özet) ve kesinlik (video başlığı ve içeriği arasındaki tutarlılık düzeyi) değerlendirilerek 1 (düşük

kalite) ile 5 (yüksek kalite) arasında değişen 5'li Likert ölçeği kullanılarak evrensel kalite ölçeğine göre yapılmıştır.

Ayrıca video amacı, VİK değeri (Video İçerik Kalitesi) (tanım, tedavi prosedürü, tedavi maliyeti, tedavi süresi, tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması, yan etkiler ve ameliyat sonrası deneyim) için yedi kategori altında analiz edildi ve 7 puanlık bir puan listesi ile analiz edildi. 4'ün üzerindeki puanlar yüksek içerik olarak; 3 veya daha az puan alanlar düşük içerik olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grubun karşılaştırmasında Kruskall-Wallis testi; iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nicel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi

3. BULGULAR

Tablo 1: Video Gruplarına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
Görüntülenme Sayısı	Sağlık Kuruluşu	13	72026,54±112702,88	10-278000 (9800)	0,064
	Diş Hekimi	13	3003,54±4970,68	41-16000 (411)	
	Diğer	11	28300,18±62895,08	23-188000 (726)	
Video Süre (sn)	Sağlık Kuruluşu	13	656±207,54	303-970 (658)	0,043*
	Diş Hekimi	13	440,62±153,71	283-852 (385)	
	Diğer	11	611,18±276,34	244-988 (597)	
Beğenme Sayısı	Sağlık Kuruluşu	13	964,62±1488,77	1-5000 (292)	0,064
	Diş Hekimi	13	74,08±89,99	2-267 (27)	
	Diğer	11	756,09±1695,29	0-5100 (14)	
Yorum Sayısı	Sağlık Kuruluşu	13	104,38±179,12	0-625 (31)	0,128
	Diş Hekimi	13	11,92±18,84	0-64 (1)	
	Diğer	11	95,64±218,16	0-698 (4)	
Yüklenme Tarihi (Hafta)	Sağlık Kuruluşu	13	26±16,21	2-48 (32)	0,130
	Diş Hekimi	13	28±13,27	4-44 (28)	
	Diğer	11	16,27±12,68	3-40 (12)	
VBKİ	Sağlık Kuruluşu	13	3,62±0,51	3-4 (4)	0,007**
	Diş Hekimi	13	3,92±0,49	3-5 (4)	
	Diğer	11	3±0,77	2-4 (3)	
VİK	Sağlık Kuruluşu	13	3,62±0,96	1-5 (4)	0,870
	Diş Hekimi	13	3,62±0,77	2-5 (4)	
	Diğer	11	3,73±1,35	2-5 (4)	

Kruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01

Video gruplarına göre görüntülenme sayısı değeri, beğenme sayısı değeri, yorum sayısı değeri, yüklenme tarihi (hafta) ve vik değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Video gruplarına göre video süre (sn) değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,043;p<0,05). Sağlık kuruluşu grubunun video süre (sn) değerinin, diş hekimi olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,001;p<0,05). Video gruplarına göre vbki değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,007;p<0,05). Sağlık kuruluşu grubunun vbki değerinin, diğer olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,001;p<0,05). Diş hekimi grubunun vbki değerinin, diğer olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,001;p<0,05).

Tablo 2: Videoyu Çeken Kişinin Cinsiyete Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
Görüntülenme Sayısı	Kadın	19	48243,89±94590,65	23-278000 (322)	0,153
	Erkek	18	20558,83±57273,09	10-246000 (3650)	
Video Süre (sn)	Kadın	19	571,79±255,68	244-988 (556)	0,773
	Erkek	18	561,94±205,59	294-970 (547,5)	
Beğenme Sayısı	Kadın	19	759,11±1435,26	0-5100 (14)	0,362
	Erkek	18	410,94±1158,66	1-5000 (83)	
Yorum Sayısı	Kadın	19	82,16±178,32	0-698 (1)	0,286
	Erkek	18	55,72±144,07	0-625 (22,5)	
Yüklenme Tarihi (Hafta)	Kadın	19	22,05±15,12	3-44 (16)	0,532
	Erkek	18	25,67±14,46	2-48 (28)	
VBKİ	Kadın	19	3,21±0,71	2-4 (3)	0,003**
	Erkek	18	3,89±0,47	3-5 (4)	
VİK	Kadın	19	3,63±1,16	2-5 (4)	0,923
	Erkek	18	3,67±0,84	1-5 (4)	

Mann Whitney U Testi *p<0,05 **p<0,01

Video çeken kişinin cinsiyetine göre görüntülenme sayısı değeri, video süre (sn) değeri, beğenme sayısı değeri, yorum sayısı değeri, yüklenme tarihi (hafta) değeri, vik değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Kadın grubunun vbki değerinin, erkek olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05).

Tablo 3: Hedefe Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
Görüntülenme Sayısı	Pro	31	31715,65±79398,46	10-278000 (1500)	0,744
	Prp	1	284±0	284-284 (284)	
	Sıradan	5	60644,8±86532,8	176-188000 (726)	
Video Süre (sn)	Pro	31	535,1±196,24	254-882 (537)	0,164
	Prp	1	970±0	970-970 (970)	
	Sıradan	5	684,2±345,74	244-988 (862)	
Beğenme Sayısı	Pro	31	441±1046,43	0-5000 (30)	0,682
	Prp	1	9±0	9-9 (9)	
	Sıradan	5	1628±2332,31	5-5100 (22)	
Yorum Sayısı	Pro	31	50,26±123,23	0-625 (10)	0,217
	Prp	1	0±0	0-0 (0)	
	Sıradan	5	201,2±305,39	3-698 (4)	
Yüklenme Tarihi (Hafta)	Pro	31	23,9±15,18	2-48 (24)	0,495
	Prp	1	40±0	40-40 (40)	
	Sıradan	5	20±11,66	8-36 (16)	
VBKİ	Pro	31	3,71±0,53	3-5 (4)	0,002**
	Prp	1	4±0	4-4 (4)	
	Sıradan	5	2,4±0,55	2-3 (2)	
VİK	Pro	31	3,77±0,99	1-5 (4)	0,100
	Prp	1	4±0	4-4 (4)	
	Sıradan	5	2,8±0,84	2-4 (3)	

Kruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01

Hedefe göre video süre (sn) değeri, beğenme sayısı değeri, görüntüleme sayısı değeri, yorum sayısı değeri, yüklenme tarihi (hafta) değeri ve vik değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Hedefe göre vbki değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,002; p<0,05). Pro grubunun vbki değerinin, sıradan olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05).

Tablo 4: Korelasyon Analizi

		1	2	3	4	5	6	7
1. Görüntülenme	r	1						
	p	.						
2. Süre (sn)	r	0,151	1					
	p	,373	.					
3. Beğenme Sayısı	r	,824**	0,156	1				
	p	,000	,357	.				
4. Yorum Sayısı	r	,885**	0,224	,832**	1			
	p	,000	,183	,000	.			
5. Yüklenme Tarihi (hafta önce)	r	0,304	-0,087	,415*	0,295	1		
	p	,068	,611	,011	,076	.		
6. VBKİ	r	0	-0,029	-0,009	-0,144	0,197	1	
	p	0,803	,867	,957	,396	,242	.	
7. VİK	r	0,096	0	,012	0,012	-0,171	,202	1
	p	,570	0,575	,944	,943	,311	,230	.

Spearman's. *p<0,05. **p<0,01

Görüntülenme sayısı ile beğenme sayısı arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,824, p<0,01). Görüntülenme sayısı ile yorum sayısı arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,885, p<0,01). Görüntülenme sayısı ile süre (sn), yüklenme tarihi, vbkİ ve vİk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Süre (sn) ile beğenme sayısı, yorum sayısı, yüklenme tarihi, vbkİ ve vİk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Beğenme sayısı ile yorum sayısı arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,832, p<0,01). Beğenme sayısı ile yüklenme tarihi arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,415, p<0,05). Beğenme sayısı ile vbkİ ve vİk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Yorum sayısı ile yüklenme tarihi, vbkİ ve vİk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Yüklenme tarihi ile vbkİ ve vİk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

VBKİ ile vİk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grubun

karşılaştırmasında Kruskall-Wallis testi; iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nicel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Tablo 5. Ölçüm Ortalamaları

	Ort±Ss	Min-Max (Median)
Görüntülenme Sayısı	34775,49±78863,66	10-278000 (1000)
Video Süre (sn)	567±229,5	244-988 (556)
Beğenme Sayısı	589,73±1301,95	0-5100 (27)
Yorum Sayısı	69,3±160,87	0-698 (4)
Yüklenme Tarihi (Hafta)	23,81±14,71	2-48 (24)
VBKİ	3,54±0,69	2-5 (4)
VİK	3,65±1,01	1-5 (4)

Görüntülenme sayısı değeri 10 ile 278000 arasında değişmekte olup ortalama 34775,49±78863,66 bulunmuştur. Video süre (sn) değeri 244 ile 988 arasında değişmekte olup ortalama 567±229,5 bulunmuştur. Beğenme sayısı değeri 0 ile 5100 arasında değişmekte olup ortalama 589,73±1301,95 bulunmuştur. Yorum sayısı değeri 0 ile 698 arasında değişmekte olup ortalama 69,3±160,87 bulunmuştur. Yüklenme tarihi (hafta) değeri 2 ile 48 arasında değişmekte olup ortalama 23,81±14,71 bulunmuştur. VBKİ değeri 2 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 3,54±0,69 bulunmuştur. VİK değeri 1 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 3,65±1,01 bulunmuştur.

		N	%
Video Grupları	Sağlık Kuruluşu	13	35,1
	Diş Hekimi	13	35,1
	Diğer	11	29,8

Tablo 6: Video Gruplarına Göre Dağılımı

Videoların, %35,1'i (n=13) video sağlık kuruluşunda çekilmiş iken, %35,1'i (n=13) diş hekimi ve %29,8'i (n=11) ise diğerde çekilmiştir.

		N	%
Videoyu Çeken Kişi	Kadın	19	51,4
	Erkek	18	48,6

Tablo 7: Videoyu Çeken Kişiye Göre Dağılımı

Videoların, %51,4'ü (n=19) videoyu çeken kadın iken ve %48,6'sı (n=18) ise erkektir.

		N	%
Hedef	Pro	31	83,8
	Prp	1	2,7
	Sıradan	5	13,5

Tablo 8: Hedefe Göre Dağılımı

Videoların, %83,8'i (n=31) hedefi pro iken, %2,7'si (n=1) prp ve %13,5'i (n=5) ise sıradandır.

4. TARTIŞMA

YouTube™'a yüklenen videoların içerik kalitesinin, videoların diş hekimliği açısından kalitesiz olması nedeniyle beğeni ve izlenmelerle uyumlu olmadığını ortalama 3,62 puanla boş hipotezimizi kabul ettik. Çünkü korelasyon indeksinde video içerik kalite puanı, benzer indeks ve izlenme yüzdesi ile korelasyon göstermedi. Diş hekimi veya uzman tarafından yüklenen videoların diğer yükleyicilere göre daha kaliteli olduğu şeklindeki istatistiki hipotezimizi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı için reddettik (p> 0.05).

Sosyal medya araçlarından biri olan YouTubeTM, profesyonel bilimsel platformlardan farklı olarak zengin görsel içeriği ve bilgiye kolay erişimi nedeniyle hastalar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Knösel ve Jung [99], YouTube'da ortodonti ile ilgili geniş bir veri yelpazesi olduğunu ve bu videoların büyük bir kısmının ortodonti hastaları tarafından yüklendiğini bildirmiştir. Ancak, video paylaşımının kolaylığı ve yüklenen videoların içeriğinin standart olmaması nedeniyle YouTubeTM'daki bilgilerin geçerliliği sorgulanmaktadır. Klinisyenler, videolarda verilen bilgiler doğru olsa bile hastaların her zaman doğru yorumlamayabileceğini unutmamalıdır. Bu nedenle çalışmamızda sosyal medya araçlarından YouTubeTM ve bu platforma yüklenen içeriklerin ortognatik cerrahi tedavi ile ilgili kalitesini değerlendirdik.

Çevrimiçi olarak elde edilen tıbbi bilgiler konusunda tartışmalar olduğu için, hastaların büyük çoğunluğu doktorlarına çevrimiçi bilgilerden daha fazla güvenmeye devam etmektedir. Ancak YouTubeTM'ın popülaritesi ve önemli bir tıbbi bilgi kaynağı olarak potansiyel kullanımı göz önüne alındığında, hastaları uygun kaynaklara yönlendirmek gerekir. Halk tarafından yüklenen videolar, kendi deneyimlerini paylaşmalarını sağlayarak sosyal bir amaca hizmet eder, ancak sağlık kurumları tarafından üretilen videolar genellikle daha eğitici içeriğe sahiptir. Çalışmamızda ortognatik cerrahi tedavinin video yükleyicileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Hegarty ve arkadaşları [100] tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarında, YouTube™'un şu anda hastalar için ortognatik cerrahi hakkında uygun bir bilgi kaynağı olmadığı yer almaktadır. Aynı zamanda Hegarty ve arkadaşları sağlık profesyonellerinin Google ve YouTube gibi sosyal medya kaynaklarına daha fazla bilgi vererek toplumun yanlış bilgilendirilmesinin önüne geçilmesi gerektiğini belirtmiştir. Canigur Bavbek ve Tuncer Balos, topluma kazanç beklentisi olmadan bilgi sağlayan üniversiteler ve eğitim kurumları gibi meslek kuruluşlarının bu alanda güvenilir bilgi eksikliğini giderebileceğini belirtmişlerdir [101].

Grewal ve arkadaşları [102] tarafından yapılan bir çalışmada, insanların ortognatik cerrahi ile ilgili bilgiler için YouTube'a eriştiklerini, ancak YouTube'da bulunan bilgilerin orta düzeyde olduğu, çünkü görüntülenen videoların çoğunun orta kalitede olduğu belirtilmiştir.

YouTube platformunda yapmış olduğumuz çalışmada profesyonel kaynaklar tarafından yüklenmiş videoların VBKİ değerinin diğerlerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; p<0,05).

Kılınç ve arkadaşları [103] tarafından yapılan bir çalışmada değerlendirilen videoların güvenirliği düşük düzeyde ve değerlendirilen videoların genel kalitesi ortalama olarak bulunmuştur. Kılınç ve arkadaşları YouTube'da ortodonti ile ilgili tüm bilgiler doğru olmasa da YouTube'un, ortodontik tedaviler hakkında farkındalığın artmasına yardımcı olabileceğini belirtmişler ve bu nedenle ortodontistlerin YouTube'da hastaları yönlendiren yetersiz verilere dikkat etmesi gerektiğini söylemişlerdir.

Puthumana ve arkadaşlarının [104] yaptıkları bir çalışmada da aynı şekilde değerlendirilen YouTube videoları düşük kaliteli bulunmuştur.

Yavuz ve arkadaşları tarafından [105] yapılan bir çalışmada da YouTube platformuna diş hekimleri ve ortodontistler tarafından güvenilir ve bilgilendirici videoların yüklenmesinin gerekli olduğu, YouTube'ta yetersiz verilerin mevcut olduğu bildirilmiştir.

Çoban ve arkadaşları [106] tarafından yapılan bir çalışmada düşük bilgi içerikli videolarda, VİK beğeni sayısıyla yüksek oranda ilişkiliyken, orta/yüksek içerikli videolarda izleme oranlarıyla yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada YouTube platformundaki bilgilerin yetersiz olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, önceki çalışmaları kanıtlayan videoların çoğunda genel bilgi içeriğinin zayıf olduğu tespit edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, video gruplarına göre VBKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,007$; $p<0,05$). Sağlık kuruluşu grubunun VBKİ değerinin, diğer olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001;p<0,05$). Diş hekimi grubunun VBKİ değerinin, diğer olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001;p<0,05$).

Önceki birçok çalışma, YouTube™'daki videoların çoğunun hastalar tarafından yüklendiğini bildirse de [106,107], bu çalışmada videoların üçte birinden fazlasının profesyonel ekipler tarafından paylaşıldığı gözlemlenmiştir.

Sadry ve ark. [108] YouTube™"daki şeffaf plak tedavisi prosedürü hakkındaki videoların bilgi içeriklerinin kalitesini ve doğruluğunu inceledikleri çalışmada ise, çalışmamıza benzer şekilde YouTube™ video kaynağına göre VİK skor değeri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Meşeli ve arkadaşlarının [109] yaptıkları bir çalışmada beğeni, süre ve izlenme açısından karşılaştırıldığında, içeriği yüksek olan videolar ile içeriği düşük olan videolar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Yapmış olduğumuz çalışmada da aynı şekilde, süre ile beğenme sayısı, yorum sayısı, yüklenme tarihi, VBKİ ve VİK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya dahil ettiğimiz videolarda sağlık kuruluşu tarafından çekilen videoların süre olarak daha uzun olması istatistiksel olarak anlamı bulunmuştur ($p=0,001;p>0,05$).

YouTubeTM içeriği sürekli olarak değişen, gelişen, sürekli yeni içeriklerin yer aldığı dinamik bir yapıdadır, bu nedenle ilgi alanları ve video izleme süreleri zaman içinde sürekli değiştiği için arama sorgusu sonuçları sürekli değişir. Uzun bir çalışma süresinin kullanılması, genellikle yönetilemez ve analiz edilmesi zor hale gelen büyük miktarda sosyal medya verisi üretebilir. Öte yandan izlenme oranı, beğeniler ve beğenmemeler gibi YouTubeTM değişkenlerinin manipüle edilebileceği bilinmelidir.

Ortodontisler,cerrahlar ve diş hekimleri, gelecekte ortognatik cerrahi tedavisi hakkında daha güvenilir bilgiler edinmek için videolar oluşturmalı ve YouTubeTM'a yüklemelidir. Ayrıca klinisyenler, daha fazla iş birliği ve başarılı tedavi sonuçları için hastaları YouTubeTM videolarına yönlendirebilirler.

5. SONUÇ

YouTubeTM'da "ortognatik cerrahi" terimi aratıldığında, sonuçların çoğu yetersizdir, sonuçların çoğu birbiriyle ilgisizdir ve bilgiye erişimi zorlaştırır. Bu nedenle profesyonel dişhekimliği dernekleri, diş

klinikleri ve diş hekimleri, ortognatik cerrahi ile ilgili hakemli videoları YouTubeTM'a yüklemelidir. Farklı sosyal medya platformlarında ortognatik cerrahi ile ilgili bilgilerin kalitesini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca sağlık uzmanları, video paylaşım platformlarının içeriklerinden haberdar olmalı ve hastalarını doğru ve güvenilir e-bilgi kaynaklarına yönlendirmelidir.

6. Kaynaklar

1.Noll D, Mahon B, Shroff B, Carrico C, Lindauer SJ. (2016) Twitter analysis of the orthodontic patient experience with braces vs Invisalign. Angle Orthod; 87: 377-383.

2. Madathil KC, Rivera-Rodriguez AJ, Greenstein JS, Gramopadhye AK. (2015) Healthcare information on YouTube: a systematic review. Health Informs J ; 21: 173-194.

3. Omnicoreagency.com. YouTube Statistics.(https:// www.omnicoreagency.com/youtube-statistics/)

4. Greene JA, Choudhry NK, Kilabuk E, Shrank WH.(2011) Online social networking by patients with diabetes: a qualita- tive evaluation of communication with Facebook. J Gen Intern Med; 26: 287-292.

5. De Boer MJ, Versteegen GJ, Van Wijhe M. (2007) Patients' use of the Internet for pain-related medical information. Patien Educ Coun ; 68: 86-97.

6. Youtube.com's global traffic rank. (https://www.alexa. com/siteinfo/youtube.com)

7.Komisyon. Ortognatik Cerrahi. S. 199-207. Ortodonti Kitabı. Yıl:6 , Sayı:1 (2017).

Presentation ID / Sunum No= 166

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8723-3808

Amelogenezis İmperfektalı Çocuk Hastanın Genç Daimi Alt Molar Dişlerinin Paslanmaz Çelik Kuron İle Tedavisi: Olgu Raporu

Dr. Gülüzar Aksu Çalık[1]
[1]*Dentagross Ordu Özel Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği*

Özet

Amaç: Amelogenezis imperfekta(Aİ) süt ve daimi dişleri etkileyen herediter bir mine gelişim anomalisidir. Aİ çocuklarda diş hassasiyeti ve estetik olmak üzere birçok soruna yol açmaktadır. Bu olgu raporunda kliniğimize başvuran Aİ'li çocuk hastanın daimi molar dişlerinin paslanmaz çelik kuron(PÇK) ile tedavisi sunulmaktadır. Olgu Sunumu: 7 yaşında erkek hasta dişlerindeki renklenme ve hassasiyet şikayeti ile kliniğimize başvurmuştur. Yapılan ağız içi muayenesinde süt ve daimi dişlerinde Aİ olduğu görülmüştür. Hastanın daimi alt molar dişleri PÇK ile restore edilmiştir. Sonuç: Aİ hastalarının tedavi planlamasında hastanın yaşı, sosyo-ekonomik durumu, hastalığın tipi, şiddeti ve hastanın ağız içi durumu gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Bu tür hastalarda zaman içerisinde doku yıkımının artması ve erken diş kayıplarının önlenmesi açısından tedaviye mümkün olduğunca erken yaşlarda başlamak önemlidir. Erken karışık dişlenme dönemindeki Aİ hastalarında cam iyonomer restorasyonlar, kompozit restorasyonlar ve PÇK'ler ile tedavi yapılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Amelogenezis İmperfekta, Paslanmaz Çelik Kuron, Molar Diş

Giriş

Genetik olarak belirlenen, hem süt hem de daimi dişleri etkileyen bir mine defekti olan Amelogenezis İmperfekta (Aİ), ilk olarak 1890 yılında tanımlanmıştır (1,2). Hem süt hem de daimi diş minelerini etkileyen ve kalıtsal bir doku anomalisi olan Aİ'de diğer dokularda herhangi bir değişikliğe rastlanılmamıştır.

Literatürde bu anomali için farklı sınıflamalar bulunmaktadır (3). Genetik ve klinik özelliklere göre yapılan bu sınıflamaların en çok kabul edileni Witkop'un (1988) sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre Aİ hipoplastik, hipomature, hipokalsifiye ve taurodontizm ile birlikte gözlenen hipomature-hipoplastik olmak üzere dört ana gruba, bu dört ana grup ise klinik, radyolojik, histolojik ve genetik özelliklerine göre 15 alt gruba ayrılır.

Aİ'li hastalarda şikayetlerin giderilmesi amacıyla uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Aİ teşhisi konmuş hastalarda, oral hijyen eğitiminin yanı sıra, klorheksidinli gargara kullanımı, topikal flor uygulaması, dentin hassasiyetinin kontrolü ve detaylı bir diş tedavisine ihtiyaç vardır. Genellikle dişeti iltihabı ile birlikte seyreden, kuron boyu yetersiz ve vertikal boyut kaybı olan amelogenezis

imperfekta vakalarında; multidisipliner ve uzun süreli bir tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Tedavilerin hedefi dişeti sağlığını koruyarak, hastanın kaybetmiş olduğu estetik, fonksiyon ve fonasyon özelliklerinin yeniden kazandırılmasıdır.

Olgu Sunumu

7 yaşında erkek hasta dişlerindeki renklenme ve hassasiyet şikayeti ile kliniğimize başvurmuştur. Muayene ve tedavi uygulamaları için ebeveynden onam alınmıştır. Ebeveynden alınan anamnezde hastanın abisinde de benzer dişsel renklenmelerin olduğu belirlenmiştir. Yapılan ağız içi muayenesinde süt ve daimi dişlerinde Aİ olduğu görülmüştür. Hastada vertikal boyut kaybı olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 1: Hastanın ağız içi görünümü

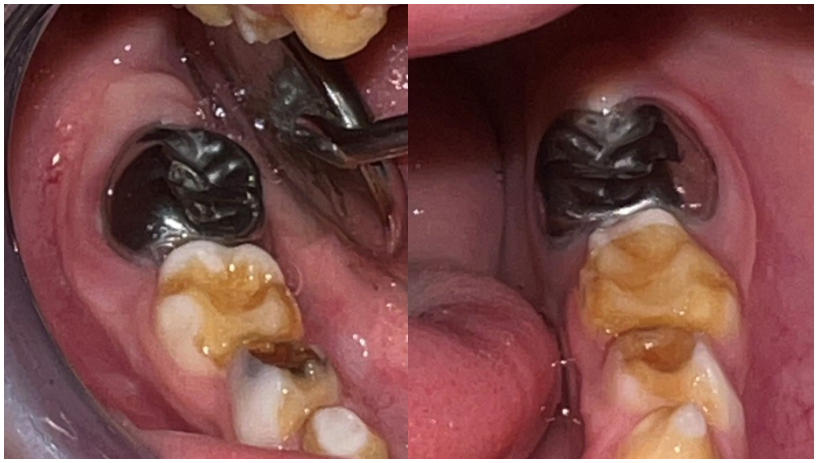
Panoramik radyografisi alınan hastanın süt ve daimi dişlerindeki mine defektleri radyografide de izlenmektedir. Pulpa sınırları ve kök morfolojisi normal yapıdadır.

Şekil 2: Hastanın panoramik radyografisi

İlk seansta detertraj-polisaj ve tüm dişlere topikal flor uygulaması işlemleri tamamlanan hastanın ebeveynlerine Aİ'nin mevcut tedavi alternatifleri konusunda bilgi verildi. Hasta oral hijyen konusunda bilgilendirildi. Hastadaki vertikal boyut kaybının ilerlemesini ve öncelikli şikayeti olan diş hassasiyetini engellemek amacıyla alt daimi molar dişlere paslanmaz çelik kronlar uygulanmıştır.

Şekil 3: Alt daimi molar dişlere PÇK uygulaması

İlk kontrol seansında hastanın PÇK restorasyonlara rahatlıkla alıştığı fonksiyonel olarak kullanabildiği öğrenildi. Hastanın ebeveynlerine düzenli olarak kontrollere gelmesi tavsiye edildi.



Şekil 4: Alt daimi molar dişlere yapılan PÇK'lerin bir hafta sonraki görünümü

Tartışma

Aİ hastalarının rehabilitasyonunu planlarken; hastalığın tipi ve şiddeti, hastanın yaşı, estetik beklenti, tedavinin ömrü, ağız hijyeni ve finansal maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır (4). Çocukluk döneminde Aİ'nin başarılı tedavisi için hem hastanın hem de ebeveynlerin mutlak iş birliğinin ve motivasyonunun tam olarak sağlanması gerekir. Çürükleri önlemek için sık topikal florür uygulamaları ve diyet kontrolü yapılmalıdır. Pürüzlü mine yüzeylerinden kaynaklanan plak tutulumu ve diş taşı oluşumu, iyi bir ağız sağlığı bakımı gerektirmektedir (5).

Bu tip hastalarda sorun olan estetik, fonksiyon, fonasyon ve dişlerdeki aşınma sebebiyle vertikal boyut kaybının tedavisinin gerekliliği bildirilmektedir (6). Aİ olgularında literatürde ortaya konulan tedavi seçenekleri kompozit rezinler, paslanmaz çelik kuronlar, tam seramik kronlar, onlay restorasyonlar ve laminate veneerlerdir (7).

Sonuç

Aİ'li hastalarda zaman içerisinde doku yıkımının artması ve erken diş kayıplarının önlenmesi açısından tedaviye mümkün olduğunca erken yaşlarda başlamak önemlidir. Erken karışık dişlenme dönemindeki Aİ hastalarında hastalığın şiddetine göre cam iyonomer restorasyonlar, kompozit restorasyonlar ve PÇK'ler ile tedavi yapılabilmektedir. En ideal restorasyon tipi ise PÇK'lerdir.

Kaynaklar

1. Dönmez N, Ünlü N. Amelogenezis imperfektalı hastalarda anterior dişlerin kompozit rezin ile restorasyonu: Olgu sunumu. CÜ Diş Hek Fak Derg, 2005;8:105-109.
2. Tulga F. Bir olgu nedeniyle amelogenesis imperfekta: Kalıtım şekli, klinik, histolojik bulguları ve tedavisi. AÜ Diş Hek Fak Derg, 1992;19:169-174.
3. Aldred MJ, Savarirayan R, Crawford PJ, 2003. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. Oral Dis, 9,19-23.
4. Sengun A, Özer F. Restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis impertecta: A case report. Quintessence international. 2002;33(3).
5. Kwok-Tung L, King NM. The restorative management of amelogenesis imperfecta in the mixed dentition. Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2006;31(2).
6. Dönmez N, Ünlü N. Amelogenezis imperfektalı hastalarda anterior dişlerin kompozit rezin ile restorasyonu: Olgu sunumu. CÜ Diş Hek Fak Derg, 2005;8:105-109.
7. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. Orphanet journal of rare diseases. 2007;2(1):1-11.

Presentation ID / Sunum No= 167

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8723-3808

Enfekte Pulpalı Açık Apeksli Küçük Azı Dişinin Rejeneratif Endodontik Tedavisi: Olgu Sunumu

Dr. Gülüzar Aksu Çalık[1]
[1]*Dentagross Ordu Özel Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği*

Özet

Amaç: Enfekte pulpalı immatür daimi dişlerde geleneksel tek/çok seanslı apeksifikasyon prosedürlerine alternatif olarak, günümüzde rejeneratif endodontik tedaviler önerilmektedir. Bu olgu sunumunda açık apeksli küçük azı dişinin rejeneratif endodontik tedavi prosedürü ve takibi sunulmaktadır. Olgu Sunumu: 10 yaşında sağlıklı erkek hasta sol üst ikinci küçük azı dişinde şiddetli gece ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Klinik muayenede dişte geniş bir çürük kavitesi ve perküsyon hassasiyeti tespit edilmiştir. Radyolojik muayenede ise dişin kök gelişimini tamamlamadığı gözlenmiştir. İlk seans pulpa ekstirpasyonunu takiben % 2,5'luk 20 ml sodyum hipoklorit (NaOCl) ile irrigasyon yapıldı. Sonrasında kanal distile su ile yıkanarak NaOCl ortamdan uzaklaştırılmış olup 20 ml % 17'lik EDTA solüsyonu ile final irrigasyonu yapılmıştır. Kanal içi paper pointler ile kurutulup kalsiyum hidroksit uygulanmış ve diş geçici dolgu materyali ile kapatılmıştır. İki hafta sonra ikinci seansta vazokonstriktörsüz lokal anestezi (% 3 Mepivakain) uygulamasını takiben kanal 20 ml % 17'lik EDTA solüsyon ile irrige edilmiştir. 25 no'lu K-file eğe ile apeksten 2 mm taşılarak kanalda mine-sement sınırına kadar kanama oluşması sağlanmıştır. Pıhtı oluşumundan sonra üzerine 3-4 mm MTA (MTA Angelus White, Londrina, Brezilya) yerleştirilmiştir. MTA'nın üzeri cam iyonomer siman ile örtüldükten sonra kompozit rezin ile üst restorasyonu yapılmıştır. 6 ve 12 aylık kontrol radyografilerinde dentin kalınlığının arttığı ve kök ucunun kapanmakta olduğu ve dişin asemptomatik olduğu gözlenmiştir. Hastanın takibi devam etmektedir. Sonuç: Rejeneratif endodontik tedavi nekrotik ve kök gelişimini tamamlamamış dişlerde apeksin kapanmasında ve kanal duvarlarının kalınlaşmasında apeksifikasyona iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Açık Apeks, Rejeneratif Endodonti, Küçük Azı Diş, MTA

Giriş

Çürük veya travmaya uğramış, kök gelişimini tamamlamamış daimi dişler, çocuk diş hekimleri için çoğu zaman tedavide zorluklar oluşturmuştur (1). Ağız hijyeni kötü olan çocuklarda görülen çürükler, sürme sonrası maturasyonun tamamlanmamış olması ve pulpa odalarının genişliği nedeniyle hızla ilerleyerek pulpada enfeksiyon ve vitalite kaybı sonucu kök gelişiminin durmasına neden olabilir.

Literatürde genç daimi dişlerin, nekroz olduktan sonra revaskülarizasyonunun mümkün olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur(2,3). İmmatür nekrotik daimi dişlerin tedavisinde, kök gelişiminin devamlılığını sağlayarak dentin duvarlarının kalınlaşmasını sağlamak, kök uzunluğunun artmasını teşvik etmek ve dişin vitalitesini geri kazandırmak en ideal tedavi seçeneği olacaktır. Rejeneratif endodonti terimi, boş bir kök kanalının revaskülarizasyonunun teşvik edildiği ve kanal irrigasyon solüsyonlarının etkilerinin kök hücrelerin kullanımı için optimize edilerek pulpanın doğal iyileştirme kapasitesinden faydalanıldığı bir klinik tedavi protokolü olarak ifade edilmektedir. Bu olgu sunumunun amacı açık apeksli küçük azı dişinin rejeneratif endodontik tedavi prosedürü ve takibi sunmaktadır.

Olgu Sunumu

10 yaşında sağlıklı erkek hasta sol üst ikinci küçük azı dişinde şiddetli gece ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Muayene ve tedavi uygulamaları için ebeveynden onam alınmıştır. Klinik muayenede dişte geniş bir çürük kavitesi ve perküsyon hassasiyeti tespit edilmiştir. Radyolojik muayenede ise dişin kök gelişimini tamamlamadığı gözlenmiştir (Şekil 1).

Şekil 1: Teşhis radyografisi

İlk seans pulpa ekstirpasyonunu takiben % 2,5'luk 20 ml sodyum hipoklorit (NaOCl) ile irrigasyon yapıldı. Sonrasında kanal distile su ile yıkanarak NaOCl ortamdan uzaklaştırılmış olup 20 ml % 17'lik EDTA solüsyonu ile final irrigasyonu yapılmıştır. Kanal içi paper pointler ile kurutulup kalsiyum hidroksit uygulanmış ve diş geçici dolgu materyali ile kapatılmıştır. İki hafta sonra ikinci seansta vazokonstriktörsüz lokal anestezi (% 3 Mepivakain) uygulamasını takiben kanal 20 ml % 17'lik EDTA solüsyon ile irrige edilmiştir. 25 no'lu K-file eğe ile apeksten 2 mm taşılarak kanalda mine-sement sınırına kadar kanama oluşması sağlanmıştır. Pıhtı oluşumundan sonra üzerine 3-4 mm MTA (MTA Angelus White, Londrina, Brezilya) yerleştirilmiştir. MTA'nın üzeri cam iyonomer siman ile örtüldükten sonra kompozit rezin ile üst restorasyonu yapılmıştır. 6 ve 12 aylık kontrol radyografilerinde dentin kalınlığının arttığı ve kök ucunun kapanmakta olduğu ve dişin asemptomatik olduğu gözlenmiştir (Şekil 3 ve 4). Hastanın takibi devam etmektedir.

Şekil 2: İşlem sonrası radyografisi

Şekil 3: 6. ay kontrol radyografisi

Şekil 4: 12. ay kontrol radyografisi

Tartışma

Rejeneratif endodontik tedavinin öncelikli amacı klinik semptomların ortadan kaldırılması ve kemik iyileşmesinin sağlanmasıdır. Semptomların giderilmesi; dişte perküsyon veya palpasyon hassasiyeti olmaması, fistül yolu ve apsenin iyileşmesini ifade etmektedir. İkinci hedef ise kök duvar

kalınlığının ve/veya kök uzunluğunun artmasını sağlamaktır. Bu sonuçlar her zaman elde edilmesi mümkün olmasa dahi tedavinin uzun dönem başarısı için istenen sonuçlar olarak bildirilmiştir.

Günümüze kadar kanal tedavisi ihtiyacı olan açık apeksli dişlerin tedavisinde birçok yöntem önerilmiştir (4,5). Bunlardan kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu ve MTA gibi bir kalsiyum silikat içerikli ajan kullanılarak yapılan tek seans apeksifikasyon yöntemleri öne çıkmıştır. Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin tedavisinde en çok kullanılmış olan tedavi yöntemidir. Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonunun başarı oranı yüksek olsa da bu tekniğin oluşturduğu dezavantajlar dikkate alınarak MTA ile tek seans apeksifikasyon tekniği son yıllarda daha çok tercih edilmektedir. Her iki tedavi yöntemi ile apikal kapanma sağlanmasına rağmen, kök gelişiminin durması ve dentin duvarlarının ince kalması immatür daimi dişin prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle son zamanlarda kök hücre çalışmalarının gelişmesiyle birlikte rejeneratif endodontik tedavi teknikleri ön plana çıkmış ve bu teknikler üzerinde çalışmalara ağırlık verilmiştir.

Tedavinin başarısızlığında MTA ile tek seans apeksifikasyonu en sık tercih edilen diğer tedavi seçeneğidir. Ayrıca başarısızlık halinde yeni bir tedaviye başlanmadan önce yoğun bir irrigasyon tekrarı planlanabilir (6). Başarısız olmuş rejeneratif tedavi sonrasında ikinci kez aynı tedavi protokolü denenen ve başarılı sonuçlar elde edilmiş çalışmalar da bildirilmiştir (7,8).

Sonuç

Rejeneratif endodontik tedavi nekrotik ve kök gelişimini tamamlamamış dişlerde apeksin kapanmasında ve kanal duvarlarının kalınlaşmasında apeksifikasyona iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Ancak tekniğin klinik, histolojik ve radyografik başarısını değerlendiren çalışma sayısı kısıtlı ve halen deneysel aşamalardadır. Geleneksel apeksifikasyon tedavisine alternatif olarak sunulan bu tedavi yöntemi ile ilgili uzun dönem klinik başarısını değerlendiren prospektif çalışmaların yapılması gerekmektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Trope M. Avulsion of permanent teeth: theory to practice. Dent Traumatol 2011;27:281-94.
2. Andreasen JO, Andreasen FM, Skeie A, HjortingHansen E, Schwartz O. Effect of treatment delay upon pulp and periodontal healing of traumatic dental injuries -- a review article. Dent Traumatol 2002;18:116-28.
3. Andreasen JO, Bakland LK, Andreasen FM. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 3. A clinical study of the effect of treatment variables such as treatment delay, method of repositioning, type of splint, length of splinting and antibiotics on 140 teeth. Dent Traumatol 2006;22:99-111.
4. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. J Endod 2013;39:319–326.
5. Moreno-Hidalgo MC, Caleza-Jimenez C, Mendoza-Mendoza A, Iglesias Linares A. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis. Int Endod J 2014;47:321-331.
6. Almutairi W, Yassen GH, Aminoshariae A, Williams KA, Mickel A. Regenerative endodontics: a systematic analysis of the failed cases. J Endod. 2019;45(5):567- 77.
7. .Chaniotis A. Treatment Options for Failing Regenerative Endodontic Procedures: Report of 3 Cases. J Endod. 2017;43(9):1472-8.
8. Al-Tammami MF, Al-Nazhan SA. Retreatment of failed regenerative endodontic of orthodontically treated immature permanent maxillary central incisor: a case report. Restor Dent Endod. 2017;42(1):65-71.

Presentation ID / Sunum No= 174

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2134-7746

Flor İçerikli Kavite Dezenfektanı ile Self Etch Adeziv Sistemlerin Birlikte Kullanımının Mikrosızıntı Üzerine Etkisi

Asst. Prof. Dr. Sema Yazıcı Akbıyık[1], Exp. Dr. Samican Ünal[2], Assoc. Prof. Dr. Şeyhmus Bakır[3], Assoc. Prof. Dr. Elif Pınar Bakır[3]

[1]Lokman Hekim Üniversitesi, semadis86@gmail.com
[2]Muğla Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi
[3]Dicle Üniversitesi
**Corresponding author: Sema YAZICI AKBIYIK*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Flor içerikli (Tubulicid Red) kavite dezenfektanının self etch adeziv sistemlerle (Gluma Bond Self Etch, Clearfil SE Bond, Clearfil SE Protect) birlikte kullanımının, Class V kompozit restorasyonlarda mikrosızıntı üzerine etkilerini karşılaştırarak değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, çürük ve restorasyon içermeyen 21 daimi üçüncü büyük azı dişi kullanıldı. Her dişin bukkal yüzeylerine 4mm x 3mm x 3mm'lik Class V kaviteler hazırlandı. Dişler rastgele her grupta 7 diş olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. 1. grup dişlere Tubulicid Red Label (Dental Therapeutics AB, İsveç) + Gluma Self Etch (Heraeus Kulzer, Almanya). 2. grup dişlere Tubulicid Red Label + Clearfil SE Bond (Kuraray Noritake Dental Inc. Japonya). 3. grup dişlere Tubulicid Red Label + Clearfil SE Protect Bond (Kuraray Noritake Dental Inc. Japonya) uygulandı. Gruplardaki tüm örneklere üretici firmanın önerileri doğrultusunda nano hibrit dolgulu kompozit rezin uygulandı, bitirme ve cila işlemleri gerçekleştirildi. Daha sonra termal siklus (NOVA, Konya, Türkiye) işlemi uygulandı. Restorasyonlar tırnak cilası ile kaplandıktan sonra % 0.5 bazik fuksin solüsyonunda bekletildi. Dişler bukkolingual yönde vertikal olarak kesildi ve x40 büyütmede stereomikroskop ile incelendi. Sonuçlar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Bulgular: Gruplar arasında mikrosızıntı skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Sonuç: Flor içerikli (Tubulicid Red Label) kavite dezenfektanı ile self etch adeziv sistemlerin birlikte kullanımı mikrosızıntıyı tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte, kullanılan self etch adeziv sistemler ile mikrosızıntı arasında benzer bulgular elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dental Adezivler, Dental Dezenfektanlar, Mikrosızıntı

The Effect of Combining Fluoride Containing Cavity Disinfectant and Self Etch Adhesive Systems On Microleakage

Abstract

Aim: To compare the effects of fluorine-containing (Tubulicid Red Label) cavity disinfectant with self-etch adhesive systems on microleakage in Class V composite restorations. Materials and Methods: 21 permanent third molars without caries and restoration were used. Class V cavities of 4mmx3mmx3mm were prepared on the buccal surfaces of each tooth. The teeth were randomly divided into 3 groups with 7 teeth in each group. Group 1: Tubulicid Red Label (Dental Therapeutics AB,Sweden) + Gluma Self Etch (Heraeus Kulzer,Germany). Group 2: Tubulicid Red Label + Clearfil SE Bond (Kuraray,Japan). Group 3: Tubulicid Red Label + Clearfil SE Protect Bond (Kuraray,Japan). Nano hybrid filled composite resin was applied to all samples, finishing and polishing processes were performed. The thermal cycle procedure was applied. After the restorations were covered with nail polish, they were kept in 0.5% basic fuchsin solution. The teeth were cut vertically in the buccolingual direction and examined with a stereomicroscope at x40 magnification. The results were statistically evaluated with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. Results: When the microleakage scores were compared between the groups, it was determined that there was no statistically significant difference ($p>0.05$). Conclusion: Although the use of Tubulicid Red Label cavity disinfectant and SE adhesive systems together did not completely eliminate microleakage, similar results were obtained between the SE adhesive systems used and microleakage

Keywords: Dental Adhesives, Dental Disinfectants, Microleakage

Giriş

Diş dokusuna kimyasal bağlanabilme, diş rengine benzer renk uyumu gösterme ve kolay uygulanabilme gibi özellikler sebebiyle kompozit rezinler günümüzde en çok tercih edilen restoratif materyal olmuştur (1). Ancak, kompozit materyali polimerizasyon büzülme özelliği göstermesinden dolayı önemli bir dezavantaja sahiptir. Polimerizasyon büzülmesi sonucu diş/restorasyon arasında mikroaralıklar oluşabilmekte ve oluşan bu mikroaralıktan bakteriler, iyonlar ve sıvılar geçerek mikrosızıntıya yol açabilmektedir (2). Bu bakteri ve oral sıvıların rezin dentin sınırına diffüze olmasına ve dolayısıyla bağlanma alanını bozarak diş hassasiyetine, sekonder çürüklere veya pulpa iltihabına neden olabilmektedir. Bu nedenle, kavitenin sızdırmaz bir şekilde örtülmesi, restorasyonların başarısında en önemli faktörlerden biridir (3,4).

Restoratif tedavinin başarısında, kavite preparasyonu işleminden sonra kavitede tekrarlayan çürüğe ve pulpal enflamasyona sebep olabilecek şekilde karyojenik bakterilerin varlığı önemli bir faktördür (5). Kavite preparasyonunda çürük mekanik olarak uzaklaştırılırken, tüm karyojenik mikroorganizmalar kaviteden tam anlamıyla uzaklaştırılamamakta, sorunu çözmek için kavite dezenfektanlarının kullanılması önerilmektedir (6). Kavite dezenfektanlarının kullanım amacı; restorasyon öncesi kavite duvarlarında, smear tabakasında ve dentin tübüllerinde kalabilecek; yeniden çürük oluşumuna ve postoperatif hassasiyete neden olabilecek bakterileri antibakteriyel özellikleri sayesinde ortadan kaldırmaktır (5). Ayrıca, kavite dezenfektanlarının adeziv rezinlerle birlikte kullanıldığı zaman, yeniden nemlendirme (rewetting) özelliği gösterdiği, iyi bir bağlanma dayanımı sağlayabildiği ve postoperatif hassasiyeti önlemeye yardımcı olduğu da bildirilmiştir (6,7). Ancak kavite dezenfektanlarının antibakteriyel özelliklerinin yanında, restoratif materyallerin diş dokularına olan bağlanma dayanımına ve mikrosızıntısına olumsuz etki gösterip göstermediğinin de bilinmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız Tubulicid Red Label dezenfektanı, %1 sodyum florid, %0,2 EDTA ve %0,1 benzalkonyum klorit içermektedir. Genellikle florürlü yüzey temizliği için kullanılan bu dezenfektan preparasyon sırasında dentin tübüllerini açmadan debrislerin uzaklaştırılmasına yardımcı

olmaktadır (8). Yeni geliştirilmiş bir materyal olması nedeniyle, literatürde materyalin mikrosızıntı üzerine etkisi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur.

Diş/restorasyon bağlanmasında en önemli faktörlerden biri adeziv sistemlerdir. Kullanılan adeziv sistemin uygulama tekniği bağlanma dayanımını etkilediği için, mikrosızıntıya yol açabilen sebepler arasında yer almaktadır (9). Adeziv sistemler klinik kullanım prosedürlerine göre etch and rinse (total etch) ve self etch olarak sınıflandırılmaktadır. Etch and rinse sistemler, mineye ve dentine bağlanmada hala altın standart olarak görülmektedir (10). Ancak klinik uygulama prosedürü zor ve süresi uzundur. Bundan dolayı self etch (SE) sistemler geliştirilmiştir (11). SE sistemler, iki aşamalı ve tek aşamalı olarak sınıflandırılmaktadır. İki aşamalı SE adeziv sistemlerde ilk basamak asit ve primer (self etch primer) içeren solüsyonun uygulanmasını, ikinci basamak ise; hidrofobik rezin içeren adeziv ajanın uygulanması içermektedir. Tek aşamalı SE sistemlerde ise, self etch primerin ve adeziv ajanın işlevlerini tek şişede birleştiren adeziv sistemidir (12).

Tek aşamalı self etch adezivler, oksijenle polimerizasyon inhibisyonuna eğilimli özellikte olduğu ve daha az geçirgen olan ince adeziv tabaka yapısı gösterdiği için iki aşamalı self etch adeziv sistemlerinden daha düşük bağlanma dayanımı gösterebilmektedir (13). Ayrıca, çalışmamızda kullandığımız iki aşamalı selft etch olan Clearfil SE ve Clearfil SE Protect bond metakriloiloksidesil dihidrojen fosfat (10-MDP) monomeri içermektedir. 10-MDP, hidroksiapatitte bulunan kalsiyuma iyonik bağlanma özelliği göstermektedir. Bu şekilde hem kimyasal hem de mikromekanik bağlanma gerçekleşerek, restorasyonun dayanıklılığı açısından avantaj sağlamaktadır (14).

Çalışmamızın amacı, Class V kompozit rezin restorasyonlarda, Flor içerikli (Tubulicid Red Label) kavite dezenfektanı ile self etch adeziv sistemlerin birlikte kullanımının mikrosızıntı üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız çekilmiş insan dişleri üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmadır. Etik kurulu onayı, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (26/05/2021 tarihli 2021-33 protokol numaralı karar).

Çalışmamızda kullanılan dişlerin kavite preparasyonları ve restorasyonları, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Yapılan diğer testler ve incelemeler ise, Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde uygulanmıştır. Dişlerin toplanması ve çalışmanın tamamlanması Haziran-Temmuz 2021 tarihlerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda, çürüksüz (periodontal veya ortodontik nedenlerle çekilmiş) ve restorasyon uygulanmamış 21 adet daimi üçüncü molar diş kullanıldı. Keskin bir ekskavatör yardımıyla, çekim sonrası diş yüzeyindeki yumuşak doku artıkları uzaklaştırıldı ve kırık veya çatlak tespit edilen dişler çalışma dışı bırakıldı. Kavite preparasyonu yapılana kadar dişler 37°C'de distile su içinde bekletildi. Su soğutması altında fissür uçlu elmas frez (Diatech,Swiss Dental, Heerbrugg, İsviçre) ile mezio-distal genişliği 4 mm, gingivo-okluzal genişliği 3 mm ve derinliği 3 mm olacak şekilde, her bir dişin bukkal yüzeyine Class V kaviteler açıldı (Şekil 1a). Periodontal sond yardımıyla kavite boyutlarında standart ölçümler elde edilmeye özen gösterildi. Preparasyonu tamamlanan dişler, her grupta 7 diş olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı.

Tüm gruplardaki dişlerin Class V kavite yüzeyine 20 saniye (sn) boyunca Tubulicid Red Label (Dental Therapeutics AB, İsveç) bond aplikatörüyle uygulanarak 20 sn bekletildi. Yıkama işlemi yapılmadan tüm örneklere her bir adeziv sistem üretici firmanın doğrultusunda uygulandı (her grupta ayrıntılı anlatıldı). Ardından, 3M-ESPE nano hibrit dolduruculu kompozit rezin yine üretici firmalarının önerileri doğrultusunda uygulanarak 20 sn boyunca LED ışıkla polimerizasyonu sağlandı.

Grup 1: Kavite dezenfektanı uygulaması sonrası, tüm örneklere 20 sn Gluma Self Etch (Heraeus Kulzer, Almanya) bond aplikatörüyle uygulandı, 5-10sn hafifçe hava ile kurutulduktan sonra 20sn LED (Light Emitting Diode -Elipar Freelight, 3M ESPE, Almanya) ışık cihazı ile polimerize edildi.

Grup 2: Kavite dezenfektanı uygulaması sonrası tüm örneklere Clearfil SE Bond (Kuraray Noritake Dental Inc. Japonya) primeri 20sn uygulandı ve hava ile kurutuldu, ardından adeziv uygulandı, hava ile kurutuldu ve 10sn LED ışık cihazı ile polimerizasyonu sağlandı.

Grup 3: Kavite dezenfektanı uygulaması sonrası tüm örneklere Clearfil SE Protect (Kuraray Noritake Dental Inc. Japonya) primeri 20sn uygulandı ve hava ile kurutuldu, ardından adeziv uygulandı, hava ile kurutuldu ve 10sn LED ışık cihazı ile polimerizasyonu sağlandı.

Çalışmada kullanılan materyaller tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Materyaller

Materyal	Üretici Firma	Lot No
Tubulicid Red Label	Dental Therapeutics AB, Sweden	311115 1227
Gluma Self Etch	Heraeus Kulzer, Germany	010912
Clearfil SE Protect Bond	Kuraray Noritake Dental Inc. Japan	000026
Clearfil SE Bond	Kuraray Noritake Dental Inc. Japan	000250
Filtek Z200	3M ESPE, USA	N997960

Deney gruplarındaki restore edilen dişlere, ince grenli elmas frezler ve alüminyum oksit kaplı diskler (Sof-Lex, 3M ESPE, St.Paul, MN, ABD) kullanılarak bitirme ve polisaj işlemleri uygulandı ve dişler 37°C nemli etüvde 24 saat süreyle bekletildi. Bu sürenin sonunda, tüm dişlere 5°C ile 55°C (±2°C)'lik çeşme suyu kullanılan ısı banyolarında 30 sn bekleyecek şekilde 1.000 kez termal siklus (NOVA, Türkiye) işlemi uygulandı. Ardından, restorasyon kenarları 1 mm yakınlarına kadar olan yerler açıkta kalacak şekilde, dişlerin tüm yüzeylerine iki kat tırnak cilası uygulandıktan (Şekil 1b) sonra dişler, %0.5'lik bazik fuksin solüsyonu içinde 24 saat süreyle 37˚C'de etüvde bekletildi (Şekil 1c). Daha sonra dişler 0.2 mm kalınlığındaki elmas separe yardımıyla (Isomet, Buehler Ltd, Lake Bluff, IL, USA) su soğutması altında restorasyonun ortasından geçecek şekilde bukko-lingual yönde enlemesine iki eşit parçaya ayrıldı.

Dişlerin restorasyon kenarlarında oluşan boya sızıntısı iki farklı araştırmacı tarafından stereomikroskop (Olympus SZ60, Tokyo, Japonya) ile ×40 büyütmede (Şekil 1d) incelenerek skorlandı.

İncelenen örnekler aşağıdaki gibi skorlandı:

Skor 0: Hiç boya sızıntısı yok

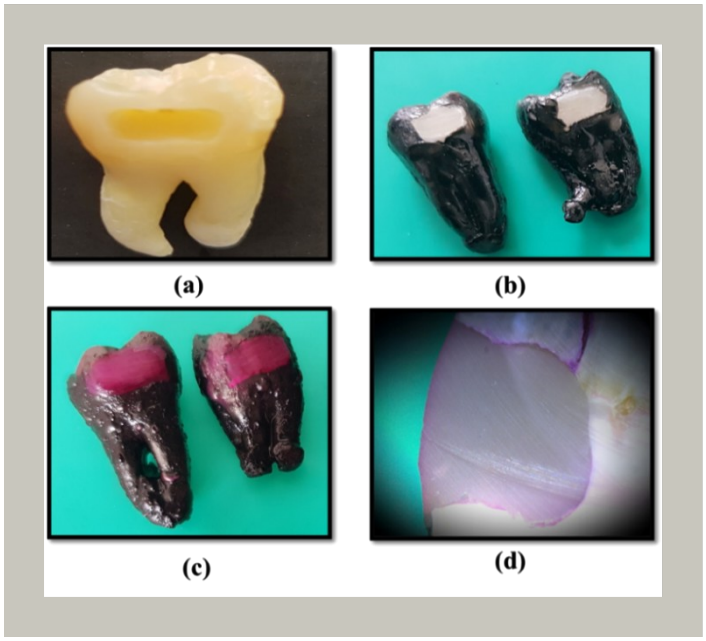
Skor 1: 0-1 mm boya sızıntısı mevcut

Skor 2: 1-2 mm boya sızıntısı mevcut

Skor 3: 2 mm'den fazla ancak aksiyal duvara ulaşmayan boya sızıntısı mevcut

Skor 4: 2 mm'den fazla ve aksiyal duvara ulaşmış boya sızıntısı mevcut

Skorların gruplara göre farklılık gösterip göstermediğini tespit etmek için 2 den fazla grup için Kruskal-Wallis testi, 2 grup karşılaştırması için Mann Whitney U Testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kullanıldı; $p<0.05$ olması durumunda anlamlı farklılık olduğu, $p>0.05$ olması durumunda ise anlamlı farklılık olmadığı belirtildi.



Şekil 1. Çalışmanın uygulama basamakları;

a) Dişin bukkal yüzeyine Class V kavite preparasyonu

b) İki kat tırnak cila uygulaması

c) %0.5'lik bazik fuksin solüsyonunda bekletilmiş dişler

d) x 40 büyütmede stereomikroskop görüntüleme

Bulgular

Gruplardaki skorlama tablo 2'de gösterilmiştir.

Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile; gruplara göre skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0.354; p>0.05).

Grup 2'nin Grup 3 ile; gruplara göre skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0.295; p>0.05).

Tablo 2. Üç Gruptaki Dişlerin Mikrosızıntı Skorların Dağılımı

Gruplar	Sınıf V kavitelerde oluşan skorlama tablosu				
	Skor 0	**Skor 1**	**Skor 2**	**Skor 3**	**Skor 4**
Grup 1 Tubulicid Red Label ve Gluma Self Etch Bond	**3**	**2**	**1**	**1**	**0**
Grup 2 Tubulicid Red Label ve Clearfil SE Bond	**3**	**2**	**1**	**1**	**0**
Grup 3 Tubulicid Red Label ve Clearfil SE Protect Bond	**2**	**2**	**1**	**1**	**1**

Tartışma

Restoratif teknikler ve adeziv materyallerdeki gelişmelere rağmen, kompozit rezinin polimerizasyon büzülme özelliği göstermesi, bazı durumlarda diş/restorasyon arasında görülebilen bağlanma problemleri ve ağız ortamındaki termal değişiklikler sonucu ortaya çıkan mikrosızıntı sorunu tam olarak çözülememiştir. Ancak, restorasyon ile diş yapısı arasında sızdırmaz bir şekilde ideal bir restoratif materyal elde etme girişimleri araştırmacılar tarafından devam etmektedir (15).

Kavite preparasyonundan sonra, kavitede rezidüel çürüğe sebep olabilecek bakterilerin kalmış olması restoratif tedavinin başarısı açısından önemli bir faktördür. Geleneksel yöntemlerle ve boyalar ile belirlenen enfekte çürüğün uzaklaştırılmasından sonra bile kavitedeki mikroorganizmaların tamamının uzaklaştırılamadığı bildirilmiştir (16). Bundan dolayı kavite dezenfektanlarının kullanımı önerilmiştir. Kavite dezenfektanlarının antibakteriyel etkilerinin yanısıra bağlanma dayanımını ve dolayısıyla mikrosızıntıyı etkileyip etkilemediği de araştırılmalıdır. Çalışmamızda kullandığımız Tubulicid Red Label dezenfektanı, %1 sodyum florid, %0,2 EDTA ve %0,1 benzalkonyum klorit içermektedir. Yapılan çalışmalarda, benzalkonyum klorit içeren kavite dezenfektanlarının kollajen yapısıyla çapraz bağlar oluşturduğu ancak hibridizasyonun bozulmadığı ve bağlanma dayanımını etkilemediği bildirilmiştir (17). Ayrıca, benzalkonyum klorürün mikrosızıntıyı etkilemediği rapor edilmiştir (18). Biz de çalışmamızda Flor içerikli (Tubulicid Red Label) kavite dezenfektanı ile self etch adeziv sistemlerin birlikte kullanımının mikrosızıntı üzerine etkisini incelemeyi hedefledik.

Restorasyon sızdırmazlığını etkileyen üç ana faktörün bulunduğu bildirilmektedir. Birinci faktör, bağlanma arayüzünde strese neden olan kompozit polimerizasyon büzülmesidir. İkinci faktör, substratın yani diş yapısının biyolojik bir doku olmasıdır ve bu da adezyonu zorlaştırır. Üçüncü faktör ise kullanılan adeziv sistemin bileşimi ve uygulama tekniğidir (19). Günümüzde adeziv sistemler klinik kullanımda şekline göre; etch and rinse ve self etch sistemler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu iki sistemin bağlanma mekanizması farklıdır. Etch and rinse tekniğinde smear tabakası asit uygulaması ile ortadan kaldırılarak bağlanma sağlanmaktadır. Self etch sistemlerde ise, smear tabakası modifiye edilerek bağlanma gerçekleşmektedir (20).

Adeziv sistemlerin karşılaştırıldığı bir mikrosızıntı çalışmasında, etch and rinse ve iki aşamalı self etch sistem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (21). Yapılan bir başka çalışmada, etch and rinse sistemi marjinal mikrosızıntı açısından, iki aşamalı self-etch adeziv sistemine göre daha başarılı bulunduğu bildirmiştir (22). Mikrosızıntı açısından self etch adeziv sistemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada adeziv sistemler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (3). Bizim çalışmamızda da tek aşamalı ve iki aşamalı self etch sistemler ile mikrosızıntı arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda kullandığımız iki aşamalı selft etch olan Clearfil SE ve Clearfil SE Protect bond metakriloiloksidesil dihidrojen fosfat (10-MDP) monomeri içermektedir. 10-MDP, hidroksiapatitte bulunan kalsiyuma iyonik bağlanma özelliği göstermekte ve hem mikromekanik hem de kimyasal bağlanma sağlamaktadır. Ayrıca, Clearfil SE Protect bond, oral bakterilere karşı güçlü bir bakterisidal aktiviteye sahip olan 12- MDPB monomeri içermektedir (23). Çalışmamızda, mikrosızıntı açısından Clearfil SE bond ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki görülmemekle birlikte, Clearfil SE Protect'te daha fazla mikrosızıntı gözlendiği söylenebilir. Clearfil SE Protect bond bileşimi kristal benzeri yapılar gösterir ve doldurucu içeriğine sahip olan materyallerin daha iyi mekanik özellik gösterdiği söylenmektedir (24). Fakat, nanometre boyutundaki doldurucu maddelerin homojen olmayan dağılımı, bazı bölgelerde nispeten zayıf bir mekanik özellik gösterebilir. Dolayısıyla, çalışmamızda Clearfil SE Protect'in mikrosızıntı değerlerinin Clearfil SE'den daha yüksek görülme sebebinin bu durumdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Çalışmamızda, Flor içerikli (Tubulicid Red Label) kavite dezenfektanı ile self etch adeziv sistemlerin birlikte kullanımı mikrosızıntıyı tamamen ortadan kaldırmamıştır. Kullanılan self etch adeziv sistemler ile mikrosızıntı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte benzer bulgular elde edilmiştir. Ayrıca, ağız ortamı termal siklus kullanılarak taklit edilse de, self etch

adezivlerin kavite dezenfektanı ile birlikte kullanımının, mikrosızıntı üzerine etkisini değerlendirmek için klinik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Köhler B, Rasmusson CG, Odman P. A five-year clinical evaluation of class II composite resin restorations. *J Dent* 2000; 28:111-6.

2. Agrawal VS, Parekh VV, Shah NC. Comparative evaluation of microleakage of silorane-based composite and nanohybrid composite with or without polyethylene fiber inserts in class II restorations: An *in vitro* study. *Oper Dent* 2012;37:E1-7.

3. Sanchez-Ayala A, Farias-Neto A, Vilanova LS, Gomes JC, Gomes OM. Marginal microleakage of class V resin-based composite restorations bonded with six one-step self-etch systems. *Braz Oral Res* 2013; 27: 225-30.

4. Pioch T, Staehle HJ, Duschner H, Tavernier B, Colon P. Effect of dentin adhesives on the enamel-dentin/composite interfacial microleakage. *Am J Dent* 2001; 14:252-8.

5. Gultz J, Do L, Boylan R, Kaim J, Scherer W. Antimicrobial Activity of Cavity Disinfectants. *Gen Dent* 1999; 47(2): 187-90.

6. Meiers JC, Kresin JC. Cavity disinfectants and dentin bonding. *Oper Dent* 1996; 21(4): 153 9.

7. Kaya AD, Türkün M, Türkün LŞ. Kavite dezenfeksiyonunun restorasyon sonrası hassasiyet üzerine etkisi. *GÜ Dişhek Fak Derg*. 2004; 21(3): 181-6.

8. Türkün M, Türkün L. Ş, Ergücü Z, Ateş M. Is an antibacterial adhesive system more effective than cavity disinfectants? *Am J Dent*. 2006; 19(3): 166-70.

9. Pongprueksa P, Kuphasuk W & Senawongse P. Effect of elastic cavity wall and occlusal loading on microleakage and dentin bond strength *Operative Dentistry*. 2007; 32(5) 466-475.

10. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Lenarda R, De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dental Materials*. 2008; 24:90- 101.

11. Sundfeld RH, Valentino TA, Alexandre RS, Briso ALF, Sundefeld MLMM. Hybrid layer thickness and resin tag length of a self-etching adhesive bonded to sound dentin. *J Dent.* 2005; 33:675-681.

12. Sezinando A. Looking for the ideal adhesive – A review. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2014;55(4):194–206.

13. Karadas M, Cantekin K, Gumus H, Ateş SM, Duymuş ZY (2016). Evaluation of the bond strength of different adhesive agents to a resin-modified calcium silicate material (TheraCal LC). *Scaning Vol* 2016; 38, 403—411.

14. Sofan E, Sofan A, Palaia G, Tenore G, Romeo U, Migliau G. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di Stomatologia* 2017; VIII (1):1-17.

15. Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P. *et al.* Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *Oper Dent* 2003; 28: 215-35.

16. Boston DW, Graver HT. Histobacteriological analysis of acid–red dye-stainable dentin found beneath intact amalgam restorations. *Oper Dent* 1994; 19(2): 65-9.

17. Say EC, Koray F, Tarim B, Soyman M, Gülmez T. In vitro effect of cavity disinfectants on the bond strength of dentin bonding systems. *Quintessence Int* 2004; 35(1): 56–60.

18. Sharma V, Nainan MT, Shivanna V. The effect of cavity disinfectants on the sealing ability of dentin bonding system: An in vitro study. *J Conserv Dent* 2009; 12(3): 109-13.

19. Guéders AM, Charpentier JF, Albert AI, Geerts SO. Microleakage after thermocycling of 4 etches and rinse and 3 self etch adhesives with and without a Flowable composite lining. *Oper Dent*. 2006; 31:450-55.

20. Watanabe I, Nakabayashi N, Pashley DH. Bonding to ground dentin by a phenyl-p self-etching primer. *J Dent Res* 1994;73(6):1212–1220.

21. Sharafeddin F, Yousefi H, Modiri SH, Tondari A, Safaee Jahromi S. Microleakage of posterior composite restorations with fiber inserts using two adhesives after aging. *J Dent Shiraz Univ Med Sci* 2013; 14:90-5.

22. Ince B, Dallı M, Bahsi E, Şahbaz C, Çolak H, Ercan E. Analyzing *in vitro* microleakage of three different self etching adhesive systems in class II cavities with SEM. *Cumhuriyet Univ. Journal of Dental Faculty* 2009; 12:111-8.

23. Siso HS, Kustarci A, Göktolga EG. Microleakage in resin composite restorations after antimicrobial pre-treatments: effect of KTP laser, chlorhexidine gluconate and Clearfil Protect Bond. *Oper Dent.* 2009 May-Jun;34(3):321-7.

24. Hameed H, Babu BP, Sagir VM, Chiriyath KJ, Mathias J, Shaji AP. Microleakage in Resin Composite Restoration following Antimicrobial Pre-treatments with 2% Chlorhexidine and Clearfil Protect Bond. *J Int Oral Health*. 2015;7(7):71-76.

Presentation ID / Sunum No= 197

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7029-9066

A Case of Encephalomalacia in Cockatiel *(Nymphicus hollandicus)*

Çağatay ESİN[1]

[1]*Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Samsun, TURKİYE.*
e-mail: cagatay.esin@omu.edu.tr

Abstract

Encephalomalacia is a nervous syndrome characterized by ataxia and myoclonus. There are many causes of encephalomalacia in birds. These include viral, bacterial, parasitic, toxic, fungal and nutritional causes. The cause of encephalomalacia can be revealed by differential diagnosis. One of the biggest causes of encephalomalacia in birds is vitamin E deficiency, which is a nutritional disorder. The symptoms of encephalomalacia vary, depending on the species affected. They include disorders of the nervous system, skeletal system and muscular system. Affected birds cannot hold their heads straight. Torticollysis may occur. And due to these reasons, death takes shape by not being able to reach food and water. Symptoms vary according to the severity of the disease. Treatment options should be established according to the cause of encephalomalacia. For example, antibacterial drugs such as enrofloxacin are used if a bacterial cause is suspected. If a parasitic cause is suspected, antiparasitic drugs should be preferred. If a fungal cause is suspected, antifungal drugs such as itraconazole or fluconazole should be preferred. If nutritional reasons are suspected, especially vitamin E supplementation or vitamin E injections should be preferred to the ration. The dose of vitamin E in bird species is 2.5-15mg/kg. Vitamin E can be given orally, added to the diet, or administered as an injection. Successful results are usually obtained within 2-3 days in cases of nutritional encephalomalacia. If there is no improvement despite treatment, the diagnosis should be reviewed. The ways to prevent disease are to feed the birds with quality feeds. Parasitic applications should be made at regular intervals. Cages, coops and perches should be cleaned regularly. The aim of this study is successful treatment of a cockatiel with encephalomalacia due to vitamin E deficiency.

Keywords: Birds, Encephalomalacia, Vitamin E

Sultan Papağanında *(Nymphicus hollandicus)* Ensefalomalasi Olgusu

Özet

Ensefalomalazi, ataksi ve miyoklonus ile karakterize bir sinirsel hastalıktır. Kuşlarda ensefalomalazinin birçok nedeni vardır. Bunlar viral, bakteriyel, parazitik, toksik, mantar ve beslenme nedenlerini içerir. Ensefalomalazinin nedeni ayırıcı tanı ile ortaya konabilir. Kuşlarda ensefalomalazinin en büyük nedenlerinden biri beslenme bozukluğu olan E vitamini eksikliğidir. Ensefalomalazi semptomları, etkilenen türlere bağlı olarak değişir. Sinir sistemi, iskelet sistemi ve kas sistemi bozukluklarını içerir. Etkilenen kuşlar başlarını düz tutamazlar. Tortikolizis oluşabilir. Ve bu

nedenlerle ölüm, yiyeceğe ve suya ulaşamamakla şekillenir. Semptomlar hastalığın şiddetine göre değimektedir. Ensefalomalazinin nedenine göre tedavi seçenekleri oluşturulmalıdır. Örneğin, bakteriyel bir nedenden şüpheleniliyorsa enrofloksasin gibi antibakteriyel ilaçlar kullanılmalıdır. Paraziter bir nedenden şüpheleniliyorsa antiparaziter ilaçlar tercih edilmelidir. Fungal bir nedenden şüpheleniliyorsa itrakonazol veya flukonazol gibi mantar önleyici ilaçlar tercih edilmelidir. Beslenme nedenlerinden şüpheleniliyorsa, rasyona özellikle E vitamini takviyesi veya E vitamini enjeksiyonları tercih edilmelidir. Kuş türlerinde E vitamini dozu 2,5-5 mg/kg'dır. E vitamini ağızdan verilebilir, diyete eklenebilir veya enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Nutrisyonel ensefalomalazi vakalarında genellikle 2-3 gün içerisinde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Tedaviye rağmen düzelme olmazsa tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Hastalığı önlemenin yolu kuşları kaliteli yemlerle beslemekten geçmektedir. Belirli aralıklarla parazit uygulamaları yapılmalıdır. Kafesler, kümesler ve tünekler düzenli olarak temizlenmelidir. Bu çalışmanın amacı, E vitamini eksikliğine bağlı ensefalomalazi olan bir cocktaiel'de başarılı sağaltım yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kuşlar, Ensefalomalazi, E vitamini

Introduction

Brain lesions are the most common nervous system diseases in birds. Brain diseases are also examined in three main sections as encephalitis (viral and bacterial infections, fungi, parasitic diseases), nutritional and toxic encephalomalacias, and functional encephalopathies[1]. Encephalomalacia has been described in many bird species and the most common cause has been identified as vitamin E deficiency[2]. Nutritional and toxic encephalomalacia occur as a result of chemical, plant and animal poisoning, as well as vitamin deficiencies.

Vitamins are obtained in high quantities from vegetable oils and are vital organic compounds. There are currently thirteen known vitamins, numbered from vitamin A to vitamin K. Vitamin E refers to a class of tocopherols and tocotrienols that have some degree of vitamin activity. The most biologically active version of the four tocopherols and four tocotrienols found is α-tocopherol, which is abundant in nuts, uncooked cereal grains, and vegetable oils[3]. Through the lymphatic system, vitamin E is taken up and carried by chylomicrons into the systemic circulation. Following absorption, vitamin E is primarily stored in the liver. It is incorporated in lipid storage organelles and plasma membranes because of its fat-soluble characteristics, and as a result, it is widely dispersed throughout the body. Selenium, polyunsaturated fatty acids, sulfur-containing amino acids, other vitamins and minerals, and synthetic antioxidants are a few other dietary components that interact with vitamin E. Animals need vitamin E for a variety of vital processes[4]. For instance, it works effectively as a biological antioxidant to shield cells from the damaging effects of ROS or other free radical initiators. It is necessary for directing the induction and repression of aminolevulinic acid synthase and porphobilinogen synthase, which, it appears, regulates the regulation of heme biosynthesis. The vital transportation of lipids and possibly amino acids through the colon is facilitated in part by vitamin E. Vitamin E boosts humoral and cellular immune responses against viral illnesses and participates in the metabolism of iron and steroidogenesis[5].

Vitamin deficiencies develop primarily due to lack of vitamins in feeds or secondary as a result of deficiencies in absorption and use. Especially A, D, E, C and B complex vitamin deficiencies are seen in birds. Especially vitamin E deficiency causes nutritional encephalomalacia[6].

The symptoms and disorders of vitamin E deficiency vary, depending on the species affected. They include disorders of the nervous system, skeletal system, circulatory system, muscular system, cardiovascular system, immune system, and reproductive system. Furthermore, vitamin E deficiency may manifest itself in a number of disorders of liver, kidney, and lung, and in adipose tissue[6]. In vitamin E deficiency, most prominent symptoms such as bending of the head, ataxia, turning around, opistotonus, torticollis, and rarely spasms are seen. Feed intake and water drinking are severely affected, and the birds quickly lose weight, become completely sluggish, and eventually die. In mild cases, erratic movements and impaired balance may be the only symptoms seen[7].

Encephalomalacia is a nervous syndrome characterized by ataxia and myoclonus. Encephalomalacia caused by vitamin E deficiency can be treated by adding vitamin E to feed or by parenteral injection. The success of the treatment depends on the degree of changes in the cerebellum. In advanced cases, results may not be obtained. Giving vitamin E and selenium together increases the success in the treatment[8].

In this case report, encephalomalacia in a cockatiel (*nymphıcus hollandıcus*) and its successful treatment with vitamin E are described.

Case History

The patient was a one year old, male household cockatiel. The patient was referred to the Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Internal Diseases Clinics with the complaints of bending of the head, ataxia and anorexia (Figure 1). The patient was fed with open parrot food from the pet shop. There were no other parrots in the house. In the physical examination, it was observed that the patient could not drink water due to the inability to hold his head properly and dehydration occurred. Body temperature was within the reference range. It was observed that he could not keep his body straight due to neurological symptoms. Mucous membranes were normal. There was no petechial focus.

For differential diagnosis, blood was drawn from the right jugular vein and serum glucose level was measured and it was within the normal reference range. No endoparasitic agents were found in the native microscopic examination of the stool sample. Since body temperature was normal, it was thought that the cause of the disease was not due to bacterial and viral factors. It was thought that there might be a nutritional problem because the owner used unpackaged open food. Therefore, it was concluded that the cause of the disease may be due to vitamin E deficiency. For treatment purposes, 10mg/kg dose of vitamin E (Evicap®, Koçak pharmaceuiticals) was administered orally for 3 days. It was observed that the patient started to keep his head straight on the second day of the treatment and could eat his own food and drink water (Figure 2). On the third day of the treatment, it was observed that he could now keep his head completely straight and no neurological problems remained (Figure 3,4).

Figure 1. Before the treatment.

Figure 2. Second day of treatment.

Figure 3. Third day of treatment

Figure 4. Third day of treatment

Discussion

In a study conducted in the past years, it was determined that 13 of 64 Emus had encephalomalacia, and these animals also had low vitamin E levels[2]. In another study, it is stated that a case of encephalomalacia due to vitamin E deficiency in a pigeon was successfully treated with vitamin E treatment[1]. In addition, Ficken et al.,[7] mentioned cases of encephalomalacia in turkeys in their study. In another study, the presence of bacterial encephalomalacia due to *Enterococcus durans* in chicks is mentioned[9]. In a study conducted in 2012, a case of encephalomalacia due to Intrahepatic cholangiocarcinoma in a budgerigar is included[10]. In another study, vitamin E was used at doses of 2.5-10mg/kg in encephalomalacia caused by vitamin E deficiency in ducks[11]. can be seen, encephalomalacia can occur in many bird species. These include viral, bacterial, parasitic, toxic, fungal and nutritional causes. Treatment options should be established according to the cause of encephalomalacia. In this study, successful treatment of encephalomalacia caused by vitamin E deficiency in a cockatiel with vitamin E was included.

References

1. Gül Y, Dabak M, İssi M. A case of Encephalomalacia in Pigeon. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences. 2001;25(3):383-385.
2. Morishita TY, Grimes S, Skowronek A, Mohan R. Encephalomalacia associated with vitamin E deficiency in commercially raised emus. Avian diseases. 1998;600-605.
3. Bjorneboe A, Bjorneboe GE, Drevon CA. Absorption, transport and distribution of vitamin E. J. Nutr. 1990;120:233–242.
4. Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. Prog. Lipid Res. 1999;38:309–336.
5. Rengaraj D, Hong YH. Effects of dietary vitamin E on fertility functions in poultry species. International journal of molecular sciences. 2015;16(5):9910-9921.
6. Kuttappan VA, Hargis BM, Owens CM. White striping and woody breast myopathies in the modern poultry industry: a review. Poultry Science. 2016;95(11):2724-2733.
7. Ficken MD, Cummings TS, Wages DP. Cerebral encephalomalacia in commercial turkeys. Avian Diseases. 1993;917-922.
8. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, Özgür M. Kanatlı Hayvan Hastalıkları. Medisan Yayınevi; 1997.

9. Cardona CJ, Bickford AA, Charlton BR, Cooper GL. Enterococcus durans infection in young chickens associated with bacteremia and encephalomalacia. Avian diseases. 1993;234-239.
10.Nouri M, Marjanmehr SH, Sasani F. Intrahepatic cholangiocarcinoma and encephalomalacia in a budgerigar (Melopsittacus undulatus). Iranian Journal of Veterinary Medicine. 2012;6(1):51-55.
11.Mimapan S, Thipklom R, Patchimasiri T, Ratthanophart J, Saijit P, Mamom T. Effects of Vitamin E and Selenium Deficient Diets on the Pathology of Geese and Muscovy Ducks. Journal of Mahanakorn Veterinary Medicine. 2015;10(2):137-146.

Presentation ID / Sunum No= 208

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9471-1142

Anterior Dişlerdeki Mine Hipoplazilerinin Direkt Kompozit Restorasyonla Estetik Rehabilitasyonu

Ra. İklima Gündoğdu[1]

[1]*Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye*

Özet

Amaç: Diş hekimliğinin en önemli konularından biri, fonksiyon ve fonasyonun sağlanmasının yanı sıra gülümseme estetiğinin de sağlanmasıdır. Ön dişlerin yapı, konum, renk ve şekil anomalileri gibi dental anomaliler estetik problemlere yol açabilir. Gülümseme ve estetiği olumsuz etkileyebilecek dental patolojilerden biri de mine hipoplazisidir. Mine hipoplazisinin, mine matriks oluşumu aşamasında meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür. Uygulanabilecek tedavi protokolleri mine hipoplazisinin tutulum düzeyine ve lezyonların şiddetine göre değişiklik gösterir. Bunlar, minenin mikroabrazyonu, diş beyazlatma, tam kuronlar, laminate veneer restorasyonlar olarak sayılabilir. Direkt kompozit laminate veneer tekniği de uygulanabilecek konservatif tedavi seçeneklerinden biridir ve günümüz diş hekimliğinde giderek popüler hale gelmektedir. Bu olgu sunumunda alt ve üst anterior dişlerinde mine hipoplazisi bulunan hastanın direkt kompozit laminate veneer ile tedavisi anlatılmaktadır. Olgu Sunumu: Kliniğimize başvuran hastanın alt ve üst ön gurup dişlerinde mine hipoplazisi saptandı. Tedavi seçenekleri anlatıldıktan sonra, hastanın tercihi üzerine direkt kompozit laminate veneer restorasyonu uygulanmasına karar verildi. Hipoplaziden etkilenmiş mine dikkatlice kaldırıldı. Dişlere polisaj işlemi uygulandıktan sonra renk seçimi yapıldı. Daha sonra mineye asit uygulamasının ardından adeziv rezin uygulandı ve uygun renkte seçilen kompozit rezin materyal tabakalama tekniği ile yerleştirildi ve polimerizasyonu gerçekleştirildi. Polisaj işlemlerinin uygulanması ile restorasyon tamamlandı. Sonuç: Direkt kompozit laminate veneer uygulaması sonucunda kabul edilebilir estetiğe ulaşıldı. Hastaya oral hijyen eğitimi verildikten sonra düzenli kontrollerini aksatmaması söylendi.

Anahtar Kelimeler: Mine Hipoplazisi, Kompozit Rezin, Laminate Veneer

Giriş

Diş hekimliğinin en önemli konularından biri, fonksiyon ve fonasyonun sağlanmasının yanı sıra gülümseme estetiğinin de sağlanmasıdır[1,2]. Ön dişlerin yapı, konum, renk ve şekil anomalileri gibi

dental anomaliler estetik problemlere yol açabilir. Gülümseme ve estetiği olumsuz etkileyebilecek dental patolojilerden biri de mine hipoplazisidir. Mine hipoplazisinin, mine matriks oluşumu aşamasında meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür. Mine oluşumunun aşamalarında meydana gelen ciddi bir problem, etkilenen amelogenezin fazına ve ameloblastlar üzerindeki uyarının süresine bağlı olarak oluşan minenin kalitesini ve/veya miktarını etkiler[3,4]. Organik mine matriksinin oluşumundaki bozukluğun sonucunda, mine yüzeyinde küçük oluklar, çatlaklar, renk değişimleri ile karakterize edilebilen mine hipoplazisi oluşur. Mine hipoplazisinde bulunan morfolojik bozukluklar estetik problem oluşturmalarının yanı sıra, plak ve bakteri tutulumunu artırarak çürük lezyonlarının erken gelişimi için uygun koşullar oluştururlar[4,5].

Bu bağlamda oklüzyon, fonksiyon ve estetik arasındaki anatomik uyumu yeniden sağlamak, hastanın benlik saygısını geri kazandırmak, sosyal ve psikolojik fayda sağlamak için, mine hipoplazisinin tutulum düzeyine ve lezyonların şiddetine göre çeşitli tedavi protokolleri uygulanabilir. Bunlar, minenin mikroabrazyonu, diş beyazlatma, tam kuronlar, laminate veneer restorasyonlar olarak sayılabilir[4,6,7]. Laminete veneer restorasyonlar, dişlerin vestibül yüzeylerine, mevcut morfolojik bozuklukların, estetik ve renk problmelerinin giderilmesi amacıyla uygulanan bir restorasyon çeşididir. Estetik ve fonksiyonel sorunları gidermek amacıyla sabit protetik tedavilere alternatif olarak sunulmuşlardır[8,9]. Kullanılan materyale bağlı olarak, bu restorasyonlar akrilik rezin, rezin kompozit ve porselen olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Akrilik veneer restorasyonlar estetik beklentileri yeterince karşılayamadıkları için günümüzde artık kullanım alanları yoktur[10]. Porselen laminate veneer restorasyonları son yıllarda oldukça popüler hale gelselerde daha az konservatif olmaları, pahalı olmaları, laboratuar işlemleri gerektirmeleri gibi dezavantajlara sahiplerdir[11,12]. Adeziv - kompozit sistem ve tekniklerinin zaman içerisinde gelişimiyle birlikte kompozit laminate veneer uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır[13]. Kompozit laminate veneerler; direkt ve indirekt kompozit laminate veneerler olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Direkt kompozit laminate veneerler: direkt kompozit veneer, bir kompozit rezin materyalin prepare edilmiş veya edilmemiş diş yüzeylerine doğrudan adeziv tekniklerle uygulanmasıdır[14,15]. Bu olgu raporunda, mine hipoplazisi olan hastanın ekonomik ve sosyal faktörleri göz önüne alınarak gerçekleştirilen direkt kompozit laminate veneer tekniği ile estetik rehabilitasyonu anlatılmaktadır.

Olgu Sunumu

Dişlerinin estetik görünümünden memnun olmaması sebebiyle Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi kliniğine başvuran 19 yaşındaki kadın hastanın (Resim 1a,b) ağız içi muayenesi yapıldı. Üst ve alt dişlerinde mine hipoplazisi gözlenen kadın hastaya tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastanın yaşı, beklentileri ve ekonomik koşulları doğrultusunda, direkt kompozit laminate veneer restorasyonun yapımında karar kılındı.

Resim 1a:

Resim 1b:

İşleme dişlere polisaj yapılarak başlandı, dişlerdeki lekelerin giderilmesi için polisaj patı uygulandı. Hastanın diş rengi buton tekniği kullanılarak gün ışığı altında belirlendi. Daha sonra bir aeratör ve elmas frez yardımıyla minimal bir preperasyonla dişlerin üzerindeki gelişimi bozuk mine uzaklaştırıldı ve kavitasyonlar düzenlendi. Tüm mine yüzeylerine % 35 fosforik asit jeli (Scotchbond Universal Etchant, 3M ESPE) 30 sn uygulandıktan sonra su spreyi ile 15 sn yıkandı ve hafif hava sıkılarak kurutuldu. Hazırlanan tüm yüzeylere bağlayıcı ajan (Single bond universal, 3M ESPE) üretici firma talimatlarına göre uygulandı ve 10 sn ışıkla polimerize edildi. Daha önce seçilen uygun renk kompozit rezin (Genial Anterior, GC) tabakalar halinde uygulandı ve her tabaka ışıkla 40 sn polimerize edildi. Son olarak bitirme ve cila işlemi disk zımparalar (Sof-Lex, 3M ESPE) ve kompozit bitirme lastikleri (Clearfil™ Twist DIA, Kuraray) seri kullanılarak tamamlandı (Resim 2a,b). Yapılan tedavi hastanın estetik, fonksiyonel ve ekonomik tüm beklentilerini karşılamıştır. Hastaya uyması gereken oral hijyen eğitimi verilerek 6 ay sonra kontrole gelmesi söylenmiştir.

Resim 2a:

Resim 2b:

Tartışma

Bu vaka raporunda mine hipoplazisine sahip alt ve üst anterior dişlerin kompozit rezin restorasyonu anlatılmaktadır. Mine hipoplazisi, minenin organik matriksinde eksik veya kusurlu oluşumlar olması sebebiyle, dişlerin rengini, morfolojisini ,dokusunu ve mikroanatomisini etkileyen bir anomalidir. Bu durum hastalarda estetik kaygı oluşturmasının yanı sıra, oluşan düzensizlikler plak tutulmasını artırarak çürümeye duyarlı alanların oluşmasına neden olur ve çürük lezyonlarının erken gelişimi için uygun koşullar oluşmasına neden olur[4,5].

Mine hipoplazili dişlerin tedavisinde konservatif kompozit restorasyonlardan başlayan ve daha invaziv bir tedavi seçeneği olan tam kuronlara kadar uzanan geniş bir tedavi yelpazesi mevcuttur. Tedavi protokolünün seçimi lezyonların şiddetine, tutulum düzeyine, hastanın yaşına, sosyoekonomik faktörlere, zamana ve tedavi beklentilerine bağlıdır[16,17]. Bu tür sorunları çözmek için sıklıkla tercih edilen teknik dişlerin tam kuranlarla kaplanmasıdır[18]. Tam kuronların dişlerin aşırı preparasyonunu gerektirmesi, diş eti ve çevre dokulara verilen zararlar gibi dezavantajları vardır[19,18]. Bu nedenle son yıllarda daha estetik ve daha konservatif bir tedavi seçeneği olarak laminate veneer restorasyonlar diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır[19,20,11,1]. Diş renklenmeleri, rotasyonlu dişler, koronal kırıklar, konjenital veya kazanılmış malformasyonlar, diastemalar, aşınma ve erozyonlar, laminate veneer restorasyonlarının ana endikasyonlarıdır[18,1]. Laminate veneer restorasyonlar direkt ve indirekt olmak üzere iki çeşit teknik uygulamaya sahiptir[1]. Laminate veneer restorasyonlarda kompozit ve porselen olmak üzere temel 2 iki çeşit materyal kullanılır. Literatürde restoratif materyal olarak hangi materyalin, kullanılması gerektiğine dair bir fikir birliği yoktur[9,21,22]. Porselen laminate veneer restorasyonları son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Su emme dirençleri, yüksek renk kararlılıkları, biyouyumlu olmaları, aşınmaya karşı dirençli olmaları, estetik beklentileri fazlasıyla karşılayabilmeleri gibi avantajlarıyla günümüzde kliniklerde sıklıkla uygulanmaktadır. Fakat bu avantajlarının dışında pahalı olmaları, özel bir preparasyon gerektirmeleri, teknik hassasiyet içermesi, laboratuvar prosedürleri, gerekli birçok hasta başı seansı, tamir edilememeleri gibi dezavantajlara da sahiptirler[11,12]. Seramik laminate veneerlerin hayatta kalma oranları 10-21 yıl sonra %82 - 96 arasında değişmektedir. Seramik malzemenin kırılması (%5.6-11) ve marjinal kusurlar (%12-20) başarısızlığın ana nedenleri olarak bildirilmiştir[9]. Adeziv ve kompozit sistem ve tekniklerinin zaman içerisinde gelişimiyle birlikte kompozit laminate veneer uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır[13]. Kompozit rezin restorasyonları, yüksek estetik sonuçlarla tamamen doğal bir diş görünümünü yeniden sağlanmasına olanak tanımaktadır[23]. Çoğu durumda diş preparasyonu gerektirmemesi, indirekt teknikler ve diğer protez yaklaşımlarına kıyasla hastalar için daha düşük maliyet sağlaması, tek seansta bitirilebilmesi, antagonist dişlerde aşınmaya sebep olmaması, tedavinin geri döndürülebilirliği ve ek

bir adeziv simantasyon sistemine gerek duymaması bu tekniğin bazı avantajları arasındadır[24]. Direkt kompozit laminate veneerlerin ağız içi düzeltme ve polisajı nispeten kolaydır ve restorasyon üzerindeki herhangi bir çatlak veya kırık onarılabilir ve marjinal adaptasyon, indirekt laminate veneer restorasyonlara göre daha iyi sağlanmaktadır[1]. Ek olarak, günümüz diş hekimliği daha konservatif tedavi seçenekleri gerektirmektedir[11]. Bu nedenle diş yapısının minimal düzeyde çıkarılmasını gerektiren kompozit laminate veneer restorasyonlar en iyi tedavi seçeneklerinden biridir[18,11,25].

Sonuç

Hipopolazili dişlerde uygun tedavinin seçimi bir çok faktör göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bir çok tedavi seçeneği mevcut olmasına karşın, tüm tedavi süresi için tek randevu, seramiklere göre çok düşük maliyet ve uzun laboratuvar işlemlerine gerek olmaması gibi avantajları ile direkt kompozit laminate veneerler günümüz diş hekimliğinde daha ön plana çıkmaktadır. Bu olgu raporunda hipoplazili anterior dişlere direkt kompozit restorasyonu uygulaması anlatılmıştır. Uygulanan teknik immediat başarı sağlasa da uzun dönem başarısı için iyi bir hasta kooperasyonu ve oral hijyen motivasyonu gerekmektedir.

Kaynaklar:

[1] Korkut B, Yanıkoğlu F, Günday M. Direct composite laminate veneers: three case reports. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013;7(2):105-111. doi:10.5681/joddd.2013.019

[2] Sağ Güngör F. DİASTEMALARIN VE MİNE DEFEKTLERİNİN DİREKT KOMPOZİT LAMİNA İLE RESTORASYONU: 18 AY TAKİPLİ BİR OLGU SUNUMU. *Selcuk Dent J*. Published online April 1, 2018. doi:10.15311/selcukdentj.348842

[3] Musale PK, Yadav T, Nadeem Ahmed BM. Clinical Management of an Epigenetic Enamel Hypoplasia- A Case Report.

[4] Martos J, Paim E, Gewehr A. Aesthetic approach for anterior teeth with enamel hypoplasia. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(5):82. doi:10.4103/0976-237X.95112

[5] Bjørndal L, Thylstrup A. A structural analysis of approximal enamel caries lesions and subjacent dentin reactions. *Eur J Oral Sci*. 1995;103(1):25-31. doi:10.1111/j.1600-0722.1995.tb00006.x

[6] Sundfeld D, da Silva L, Kluppel O, Santin G, de Oliveira R, Pacheco R, et al. Molar Incisor Hypomineralization: Etiology, Clinical Aspects, and a Restorative Treatment Case Report. *Oper Dent*. 2020;45(4):343-351. doi:10.2341/19-138-T

[7] Reston E, Corba D, Ruschel K, Tovo M, Barbosa A. Conservative Approach for Esthetic Treatment of Enamel Hypoplasia. *Oper Dent*. 2011;36(3):340-343. doi:10.2341/10-189-T

[8] Bayindir YZ, Zorba YO, Barutcugil C. Direct Laminate Veneers with Resin Composites: Two Case Reports with Five-Year Follow-ups. *J Contemp Dent Pract*. 2010;11(4):56-62. doi:10.5005/jcdp-11-4-56

[9] Gresnigt MMM, Cune MS, Jansen K, van der Made SAM, Özcan M. Randomized clinical trial on indirect resin composite and ceramic laminate veneers: Up to 10-year findings. *J Dent*. 2019;86:102-109. doi:10.1016/j.jdent.2019.06.001

[10] Recen D, Önal B, Turkun L sebne. Clinical evaluation of direct and indirect resin composite veneer restorations: 1 year report. *J Ege Univ Sch Dent*. 2019;40(2):103-115. doi:10.5505/eudfd.2019.66933

[11] BAĞIŞ B, BAĞIİ YH. PORSELEN LAMİNATE VENEERLERİN KLİNİK UYGULAMA AŞAMALARI: KLİNİK BİR OLGU SUNUMU. *file///C/Users/klm_m/OneDrive/Masaüstü/Dersler/Kongreler/9 Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilim Kongresi/Mine hipoplazisi-Tam metin-Sözlü Bildir LAMİNATE VENEERLERİN KLİNİKPDF*.

[12] Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. Porcelain veneers: a review of the literature. *J Dent*. 2000;28(3):163-177. doi:10.1016/S0300-5712(99)00066-4

[13] Bilgiç R, Akgül N, Topal T, Karahan T. ANTERİOR DİASTEMA VAKALARININ DİREK KOMPOZİT RESTORASYONLA ESTETİK REHABİLİTASYONU: OLGU SUNUMU. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 2019;29(1).

[14] Fahl Júnior N. The direct/indirect composite resin veneers: a case report. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 1996;8(7):627-638; quiz 640. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9242137

[15] William V, Burrow MF, Palamara JEA, Messer LB. Microshear Bond Strength of Resin Composite to Teeth Affected by Molar Hypomineralization Using 2 Adhesive Systems. *Am Acad Pediatr Dent*. 2006;28.

[16] Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent*. 2003;4(3):110-113. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529329

[17] Kotsanos N, Kaklamanos EG, Arapostathis K. Treatment management of first permanent molars in children with Molar-Incisor Hypomineralisation. *Eur J Paediatr Dent*. 2005;6(4):179-184. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426116

[18] Direct composite restorations: Extendes use in anterior and posterior situations. *Clin Oral Investig*. 2004;8(2). doi:10.1007/s00784-004-0269-0

[19] Aristidis GA, Dimitra B. Five-year clinical performance of porcelain laminate veneers. *Quintessence Int*. 2002;33(3):185-189. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11921765

[20] Faunce FR, Myers DR. Laminate veneer restoration of permanent incisors. *J Am Dent Assoc*. 1976;93(4):790-792. doi:10.14219/jada.archive.1976.0055

[21] Meijering A., Creugers NH., Roeters FJ., Mulder J. Survival of three types of veneer restorations in a clinical trial: a 2.5-year interim evaluation. *J Dent*. 1998;26(7):563-568. doi:10.1016/S0300-5712(97)00032-8

[22] Wakiaga JM, Brunton P, Silikas N, Glenny AM. Direct versus indirect veneer restorations for intrinsic dental stains. In: Wakiaga JM, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004. doi:10.1002/14651858.CD004347.pub2

[23] Pontons-Melo JC, Furuse AY, Mondelli J. A direct composite resin stratification technique for restoration of the smile. *Quintessence Int*. 2011;42(3):205-211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465007

[24] Cangül S, Bakır EP. Dört Farklı Laminate Veneer Restorasyon Materyalinin Bağlanma Direncinin Değerlendirilmesi.

[25] Türkün LS. Conservative restoration with resin composites of a case of amelogenesis imperfecta. *Int Dent J*. 2005;55(1):38-41. doi:10.1111/j.1875-595X.2005.tb00030.x

Presentation ID / Sunum No= 214

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Kronik Hepatit C Hastalarında Dolaşımdaki CXCL11 ve CXCL12 Kemokinleri ile Karaciğer Fibroz Evresi Arasındaki Olası İlişki

[1]Seren OĞULTEKİN TENEKE, [1]Zehra ÖKSÜZ,[1]Mehmet S. SERİN, [2]Orhan SEZGİN

[1]Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,Mersin, Türkiye
[2]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
serenogultekin@hotmail.com , zehraoksz@gmail.com , serinm@mersin.edu.tr, orhansezgin@mersin.edu.tr

Özet

Hepatit C virüsü (HCV) *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusuna dâhil olan bir RNA virüsüdür. Neden olduğu enfeksiyon ciddi bir küresel sağlık sorunu olup tüm dünyada 180 milyon kişinin bu virüsün taşıyıcısı olduğu öngörülmektedir.Virüsle enfekte olan kişilerde yıllar içerisinde klinik tablo; akut enfeksiyondan hepatik fibroz, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi ciddi karaciğer komplikasyonlarına neden olan kronik enfeksiyona dönüşebilmektedir. Fibrojenez, kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun en önemli komplikasyonudur ve karaciğer fibrozunun evrelenmesi, bu enfeksiyonun tanı ve tedavisi için hayati öneme sahiptir. Günümüze kadar, KHC hastalarında karaciğer fibrozunun tahmini, altın standart yöntem olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi ile yapılmıştır. Ancak, biyopsi belirli riskleri ve sınırlamaları olan invaziv bir prosedürdür. Ayrıca hemodiyaliz ve karaciğer apsesi gibi bazı komplikasyonları bulunan hastalarda uygulanması kontrendikedir. Bu nedenle, HCV'nin neden olduğu fibrozun evrelerinin belirlenmesi için yeni noninvaziv biyomarkerlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Son dönemde bu konuyla ilgili kemokinler üzerine odaklanılmıştır. Yaptığımız çalışma CXCL11 ve CXCL12 kemokinlerinin KHC enfeksiyonunda fibrozun farklı evrelerini belirleyen noninvaziv biyomarker olabilme potansiyellerini göstermeyi amaçlanmaktadır. Çalışmaya, farklı fibroz evrelerine sahip 60 KHC [hafif/orta fibroz (n=30), şiddetli fibroz (n=30)] hastasının serumları dahil edilmiştir. CXCL11, CXCL12 serum kemokin düzeyleri enzime bağlı immünosorbent yöntemiyle (ELISA) incelenmiş ve serum CXCL11 ve CXCL12 kemokin seviyeleri hafif/orta ve şiddetli fibroz evresine sahip hastalarda karşılaştırılmıştır. Serum CXCL11 kemokin seviyesi hafif/orta fibroza kıyasla şiddetli fibroz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak serum CXCL12 kemokin seviyesi şiddetli fibroz hastalarında hafif/orta fibroz grubuna göre artsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Sonuç olarak, bulgularımız özellikle CXCL11 kemokininin bu enfeksiyonun neden olduğu fibrozun evrelerini ayırmada biyomarker olma potansiyelini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızın HCV enfeksiyonunda yeni non-invaziv tanı stratejilerinin geliştirilmesine yönelik araştırmaların planlanmasına öncülük etme potansiyeli de vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit C, Fibroz, CXCL11, CXCL12, Biyomarker

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus belonging to the *Hepacivirus* genus of the *Flaviviridae* family. The infection it causes is a serious global health problem and it is predicted that 180 million people all over the world are carriers of this virus. The clinical picture in people infected with the virus over the years; It can turn from an acute infection to a chronic infection that causes serious liver complications such as hepatic fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HSC). Fibrogenesis is the most important complication of chronic hepatitis C (CHC) infection, and staging of liver fibrosis is vital for the diagnosis and treatment of this infection. To date, the prediction of liver fibrosis in CHC patients has been made by liver biopsy, which is considered the gold standard. However, biopsy is an invasive procedure with certain risks and limitations. It is also contraindicated in patients with hemodialysis and some complications such as liver abscess. Therefore, the need for new noninvasive biomarkers for staging fibrosis caused by HCV is increasing. Recently, there has been a focus on chemokines related to this subject. Our study aims to demonstrate the potential of CXCL11 and CXCL12 chemokines to be noninvasive biomarkers that determine different stages of fibrosis in CHC infection. The sera of 60 patients with CHC [mild/moderate fibrosis (n=30), severe fibrosis (n=30)] with different fibrosis stages were included in the study. CXCL11, CXCL12 serum chemokine levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent method (ELISA) and serum CXCL11 and CXCL12 chemokine levels were compared in patients with mild/moderate and severe fibrosis stage. Serum CXCL11 chemokine level was statistically significantly higher in patients with severe fibrosis compared to mild/moderate fibrosis. However, although serum CXCL12 chemokine level increased in severe fibrosis patients compared to mild/moderate fibrosis group, this difference was not statistically significant. In conclusion, our findings show the potential of CXCL11 chemokine as a biomarker in differentiating the stages of fibrosis caused by this infection. In addition, our study has the potential to lead to the planning of research for the development of new non-invasive diagnostic strategies in HCV infection.

GİRİŞ

Hepatit A ve Hepatit B gibi bilinen hepatitlerle açıklanamayan ve kan transfüzyonu yoluyla bulaştığı tahmin edilen viral bir hepatit, 1980'li yıllarda Alter ve arkadaşları tarafından bulunmuş ve non-A ve non-B hepatit (NANBH) olarak adlandırılmıştır [1,2]. NANBH genomunun 1989 yılında Houghton ve arkadaşları tarafından klonlanmasıyla bu yeni hepatit, Hepatit C virüsü (HCV) olarak tanımlanmıştır [3]. *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusuna dahil olan bu virüs, pozitif polariteli, tek iplikli bir RNA virüsüdür ve genomu yaklaşık 9600 nükleotit uzunluğa sahiptir [4,5]. Dünyada yaklaşık 71 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de HCV prevalansı %1 olarak kaydedilmiştir. Kronik karaciğer hasarının ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni HCV enfeksiyonudur [6,7]. Inflamasyon viral enfeksiyonlara karşı karaciğerin koruyucu fizyolojik bir sürecini temsil eder. Fibroz, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi karaciğer hastalıkları, inflamasyonun kalıcı ve kontrolsüz olmasından kaynaklanır [8,9,10]. Fibrozun bir sonucu olan siroz, hepatitle enfekte kronik hastalarda yaygın olarak görülmekte ve HSK gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir [11]. HCV enfeksiyonunun HSK riskini 10-20 kat arttırdığı göz önünde bulundurulduğunda HCV enfeksiyonunun neden olduğu fibrozun evrelerinin doğru belirlenmesi büyük önem taşımaktadır [12,13]. Fibroz evrelemesi için standart bir yöntem olarak kullanılan karaciğer biyopsisi ağrı ve kanama riski taşıyan invaziv bir işlemdir ve bazı hasta gruplarında uygulanması kontrendikedir. Bu nedenle, fibroz evrelerinin değerlendirilmesinde non-invasiv yöntemler giderek önem kazanmaktadır [14]. Son dönemde, bu konuyla ilgili kemokinler üzerine odaklanılmıştır [15]. Kemokinler 8-12 kDa büyüklüğe sahip kemoaktraktan sitokinlerdir. Lökositleri immün yanıt bölgesine toplamak ve enfeksiyon süresince oluşan karaciğer hasarına öncülük etmek kemokin ve kemokin reseptörlerinin temel görevidir [16]. Kemokinlerin, karaciğerde fibrozun siroza ilerlemesini sağlayan inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı literatürlerle desteklenmektedir [15].

Bu çalışmanın amacı, dolaşımdaki CXCL11 ve CXCL12 kemokin seviyelerinin hepatit C hastalarında hafif/orta fibroz ile şiddetli fibrozun ayrımında biyomarkerlar olma potansiyelini göstermektir.

Materyal ve Metod

Hasta Popülasyonu

Çalışmaya, klinik takipleri Mersin Üniversitesi Hastanesi Gastroentoroloji bölümünde yapılmış, farklı fibroz evrelerine sahip 60 KHC (yaş 60,60±16,84) hastasının serumları retrospektif olarak dahil edilmiştir. 30 hasta (yaş, 57,73±18,93) F1-F2 (hafif/orta)fibroz evresinde, 30 hasta (yaş, 63,46±14,20) ise F3-F4 (şiddetli) fibroz evresindedir. Çalışma 2021/357 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay almıştır.

Hastalarda Fibroz ve Kemokin Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun histopatolojik bulguları rutin muayene sırasında deneyimli gastroenterologlar tarafından standart yöntemle belirlenmiştir [17]. Fibroz skorları Ishak modeline göre sınıflandırılmıştır; F0: fibroz yok, F1: hafif fibroz, F2: hafif/orta fibroz, F3: orta fibroz, F4: şiddetli fibroz, F5: inkomplet siroz, F6: kesin siroz [18].

Serum CXCL11 kemokin konsantrasyonu Human I-TAC/CXCL11(Elabscience, Katalog no: E-EL-H0051) ELISA kiti ile ELISA yöntemiyle kit protokolü izlenerek saptanmıştır. Serum CXCL12 kemokin konsantrasyonu ise Human SDF-1/CXCL12 (Elabscience, Katalog no: E-EL-H0052) ELISA kiti ile kit protokolü izlenerek ELISA yöntemiyle saptanmıştır.

İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlere ait normallik kontrolü ShapiroWilk testi ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak min, max, ortalama standart sapma, medyan ve quartiller hesaplanmıştır. Normal dağılıma uyan parametreler için iki grup karşılaştırmasında student t testi, uymayan parametreler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

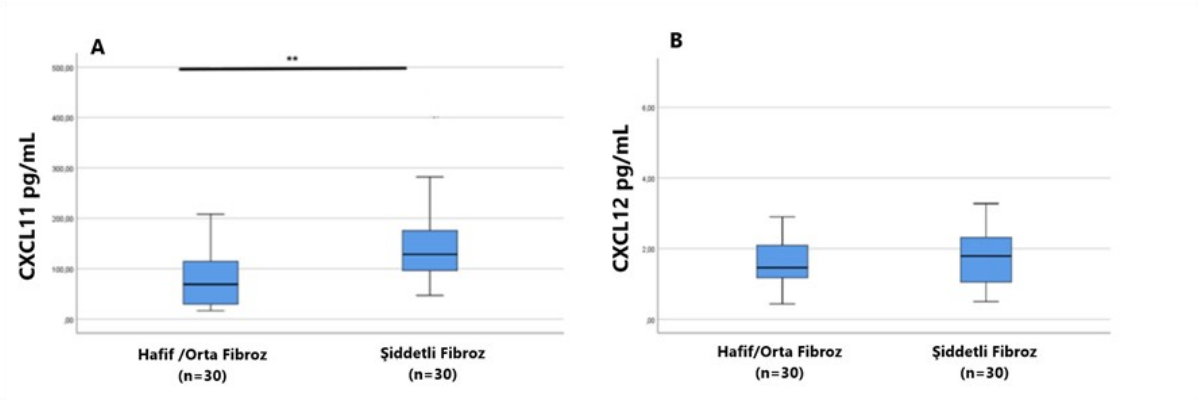
Bulgular

Serum CXCL11 ve CXCL12 kemokin seviyeleri hafif/orta (n=30) ve şiddetli fibroz (n=30) evresine sahip KHC hastalarında karşılaştırılmıştır. Serum CXCL11 kemokini hafif /orta fibrozu olan hastalarda şiddetli fibrozu olanlara kıyasla istatiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuşken (p=0,001), serum CXCL12 kemokini ise farklı fibroz evrelerindeki bu iki grup hasta arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 1) (Şekil 1).

Tablo 1. Kemokinlerin Farklı Fibroz Evrelerinde Karşılaştırılması

Kemokinler	Hafif /Orta Fibroz (F1-F2) (n=30)	Şiddetli Fibroz (F3-F4) (n=30)	*p*
	Median [%25-%75]		
CXCL11	68,93 [29,01-117,57]	128,39[96,06-176,44]	**0,001***
CXCL12	1,46[1,14-2,12]	1,79 [1,03-2,34]	0,544

***p<0,05, istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.**



Şekil 1. Kemokinlerin Farklı Fibroz Evrelerinde Karşılaştırılması **A-** CXCL11 kemokin konsantrasyonunun hafif/orta fibroz (n=30) ve şiddetli fibroz (n=30) evresine sahip hasta popülasyonlarında karşılaştırılması. CXCL11 kemokini hafif/orta fibrozda şiddetli fibroza kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (*p*=0,001). **B-**CXCL12 kemokin konsantrasyonunun hafif/orta fibroz (n=30) ve şiddetli fibroz (n=30) evresine sahip hasta popülasyonunda karşılaştırılması. CXCL12 kemokini hafif/orta fibrozda şiddetli fibroza kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildir (*p*=0,544). İstatistik anlamlılık ***p*<0,05 olarak gösterilmiştir.

Tartışma

Kemokin ve reseptörlerinin, inflamatuar karaciğer hastalıklarının patogenezinde kritik roller oynadığı bilinmektedir [19]. Ayrıca inflamatuar karaciğer hastalıkları için biyomarker olma potansiyeli üzerine de çalışmalar yapılmaktadır [20]. Ancak konu literatürde hala çok net değildir. Bu çalışma, KHC ile enfekte hastalardan oluşan kohortta serum CXCL11 ve CXCL12 kemokin seviyelerini ölçerek, bu kemokinlerin serum seviyeleri ile karaciğer biyopsilerinin histolojik değerlendirmesi arasındaki ilişkisini ve bunların tanısal değerlerini göstermektedir.

Literatürde kemokin ve reseptörlerinin serum seviyelerinin KHC enfeksiyonun farklı evrelerinde biyomarker olma potansiyeli gösterilmiştir [21,22]. Yaptığımız çalışmada serum CXCL11 ve CXCL12 kemokin seviyeleri hafif/orta (n=30) ve şiddetli (n=30) fibroz evresine sahip KHC hastalarında karşılaştırılmış ve CXCL11 kemokini hafif/orta ve şiddetli fibroz evrelerindeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken CXCL12 kemokini istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (Tablo 1). Tacke ve ark. [21] kronik karaciğer hastalarında yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızla uyumlu olarak CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 kemokinlerinin serum seviyeleri ve karaciğer fibrozu arasında ilişkiyi göstermiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar CXCR3 kemokin reseptörünün, kronik karaciğer hastalıklarının farklı evrelerine ve etiyolojilerine göre farklı şekilde eksprese edildiğini bildirmiştir [21].

Yine son dönemde yapılan bir çalışma da KHC enfeksiyonu olan hastalarda dolaşımdaki CXCL11 ve CXCL12 seviyelerinin sirozun biyomarkerları olma potansiyelini ortaya koymuştur [22]. Aynı araştırmacılar akut karaciğer hasarı olan hastalarda serum CXCL10, CXCL11, CXCL12 ve CXCL14 kemokinlerinin karaciğer hasarı biyomarkerı olarak potansiyele sahip olduğunu da vurgulamıştır [23]. XiaoLing ve ark. [24] da literatürle uyumlu olarak CXCL12 kemokininin hepatik ekspresyonunun sirozun ilerlemesiyle artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgularımız CXCL12 kemokininin KHC enfeksiyonda şiddetli fibroz evresinde arttığını (Şekil 1) ancak bu artışın hafif/orta fibrozu şiddetli fibrozdan ayırmada istatistiksel olarak yeterli olmadığını göstermiştir (Tablo 1). Bu durumu çalışma kohortumuzdaki hasta sayısının az olması etkileyebilir. Ayrıca yukarıdaki literatür verileri de göstermiştir ki serum CXCL12 kemokini genel olarak KHC'ye bağlı sirozda biyomarker olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle CXCL12 kemokini için KHC hastalarında hafif/orta fibrozu şiddetli

fibrozdan ayırmada CXCL11 kemokini kadar hassas olmadığı ancak KHC enfeksiyonunun siroz, HSK gibi daha ileri aşamaları için biyomarker potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç

Hastalığın prognozu hakkında fikir veren fibroz skorlarının, non-invaziv biyomarkerlarla daha hızlı tespit edilebilmesi, henüz etkin bir aşısı olmayan ve zor bir terapötik hedef olan HCV enfeksiyonunun klinik sürecine katkıda bulunacaktır.

Bulgularımız özellikle serum CXCL11 kemokininin hafif/orta fibrozu şiddetli fibrozdan ayırma potansiyelinin serum CXCL12 kemokinine kıyasla daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu verilerden yola çıkarak özellikle serum CXCL11 kemokininin KHC hasta popülasyonunda hafif/orta fibrozu şiddetli fibrozdan ayırmada noninvaziv bir biyomarker olma potansiyeli olduğunu söyleyebiliriz.

Ancak hasta sayısının azlığı çalışmamız için ciddi bir kısıtlayıcıdır. Bu nedenle bulgularımız varsayımsal tahminlerdir. Bununla birlikte, HCV immünogenetik profillerini aydınlatması için önemli ön verileri sunma ve bu enfeksiyonda yeni non-invaziv tanı stratejilerinin geliştirilmesine yönelik araştırmaların planlanmasına öncülük etme potansiyeli vardır. İlerideki dönemlerde daha fazla hastanın dahil olduğu çalışmalarla hepatit C enfeksiyonunun immünogenetik profil mekanizmasının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Finansman: Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından [2021-1-TP2-4131] Seren OĞULTEKİN TENEKE'nin Y.Lisans tezi kapsamında desteklenmiştir.

KAYNAKÇA

[1]. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl):S2-S21. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.035

[2]. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1978;1(8062):459-463. doi:10.1016/s0140-6736(78)90131-9

[3]. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:82-88. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x

[4]. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. **2002**;36(5 Suppl 1):S21–9. [PubMed] [Google Scholar]

[5]. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345(1):41-52. doi:10.1056/NEJM200107053450107

[6]. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4

[7]. WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017

[8]. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204-7218. Published 2017 Dec 14. doi:10.18632/oncotarget.23208

[9]. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124(1):97-104. doi:10.1053/gast.2003.50018

[10]. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, et al. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution [published correction appears in PLoS One. 2019 Aug

8;14(8):e0221142]. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219508. Published 2019 Jul 18. doi:10.1371/journal.pone.0219508

[11]. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717-734. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.003

[12]. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441.

[13]. Asselah T, Marcellin P, Bedossa P. Improving performance of liver biopsy in fibrosis assessment. *J Hepatol*. 2014;61(2):193-195. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.006

[14]. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):372. doi:10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00021

[15]. Fahey S, Dempsey E, Long A. The role of chemokines in acute and chronic hepatitis C infection. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(1):25-40. doi:10.1038/cmi.2013.37

[16]. Zeremski M, Petrovic LM, Talal AH. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2007;14(10):675-687. doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00838.x

[17]. Sezgin O, Altıntaş E, Üçbilek E, Tombak A (2010) Percutaneous Liver Biopsies: Safety and Efficacy. Turkiye Klinikleri J MedSci 30: 1287-129.DOI: 10.5336/medsci.2009-13508

[18]. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-699. doi:10.1016/0168-8278(95)80226-6

[19]. Fallahi P, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Chemokines in the Pathogenesis and as Therapeutical Markers and Targets of HCV Chronic Infection and HCV Extrahepatic Manifestations. *Curr Drug Targets*. 2017;18(7):786-793. doi:10.2174/1389450116666150804105937

[20]. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-621. doi:10.1056/NEJMra052723

[21]. Tacke F, Zimmermann HW, Berres ML, Trautwein C, Wasmuth HE. Serum chemokine receptor CXCR3 ligands are associated with progression, organ dysfunction and complications of chronic liver diseases. *Liver Int*. 2011;31(6):840-849. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02504.x

[22]. Chalin A, Lefevre B, Devisme C, Barget N, Amiot L, Samson M. Circulating levels of CXCL11 and CXCL12 are biomarkers of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Cytokine*. 2019;117:72-78. doi:10.1016/j.cyto.2019.02.006

[23]. Chalin A, Lefevre B, Devisme C, et al. Serum CXCL10, CXCL11, CXCL12, and CXCL14 chemokine patterns in patients with acute liver injury. *Cytokine*. 2018;111:500-504. doi:10.1016/j.cyto.2018.05.029

[24]. Xiao Ling K, Peng L, Jian Feng Z, et al. Stromal Derived Factor-1/CXCR4 Axis Involved in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Recruitment to Injured Liver. *Stem Cells Int*. 2016;2016:8906945. doi:10.1155/2016/8906945

Presentation ID / Sunum No= 219

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1271-9234

Üçüncü Molar Dişlerin Gömülülük Paternin ve Lokalizasyonunun Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İle İncelenmesi

Assoc. Prof. Dr. Gözde Serindere [1], Assoc. Prof. Dr. Ceren Aktuna Belgin [1], Ra. Zarif Ece Ray[1]
[1] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı

Özet

Amaç: Gömülü üçüncü molar dişlerinin cerrahi müdahalesi öncesi üç boyutlu değerlendirme yapılması operasyon sırasında veya sonrasında yaşanabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı üçüncü molar dişlerin gömülülük paternini ve lokalizasyonunu retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Materyal- Metot: Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine gömülü üçüncü molar dişteki ağrı şikayeti ile başvuran hastaların klinik muayenesi sonucunda, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) çekimi endikasyonu konulan 45 hastada (23 Kadın, 22 Erkek) 120 gömülü üçüncü molar diş tespit edilmiştir. Bulgular: 120 adet gömülü üçüncü molar dişlerden 33 adeti(%27,5) sol mandibulada, 36 adeti(%30) sağ mandibulada tespit edilirken, 31 adeti (%25,8) sağ maksillada, 20 adeti(%16,7) ise sol maksillada görüntülenmiştir. Maksilladaki üçüncü molarların en sık vertikal pozisyonda gömülü kaldığı, en az ise distoangular pozisyonda gömülü kaldığı görülmüştür. Mandibuladaki üçüncü molarların en sık mesioangular pozisyonda gömülü kaldığı tespit edilirken en az distoangular pozisyonda gömülü kaldığı görülmüştür. Sonuç: Gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi müdahalesinde konumları ve çevre anatomik yapılarla olan ilişkisi operasyonun şeklini belirleyebilir. Olası komplikasyonların önüne geçebilmek için üç boyutlu değerlendirme yapılması tavsiye edilir.

Anahtar Kelimeler: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi, Gömülü Diş, Ağrı

Investigation Of The Impaction Pattern And Localization Of The Third Molar Teeth With Cone Beam Computed Tomography

Abstract

Objective: Three-dimensional evaluation of impacted third molars before surgical intervention is important to prevent complications that may occur during or after the operation. The aim of this study is to retrospectively evaluate the impaction pattern and localization of third molars. Material-Method: As a result of the clinical examination of the patients who applied to the Dentomaxillofacial Radiology

department with the complaint of pain in the impacted third molar tooth, 120 impacted molars were detected in 45 patients (23 Female, 22 Male) who were indicated for cone beam computed tomography (CBCT). Results: Out of 120 impacted third molar teeth, 33(27.5%) were detected in the left mandible, 36(30%) in the right mandible, 31(25.8%) in the right maxilla and 20(16.7%) in the left maxilla. It was observed that the third molars in the maxilla were most frequently impacted in the vertical position and the least in the distoangular position. It was observed that the third molars in the mandible were most frequently impacted in the mesioangular position, while they were the least buried in the distoangular position. Conclusion: In the surgical intervention of impacted third molars, their position and their relationship with the surrounding anatomical structures can determine the shape of the operation. In order to prevent possible complications, a three-dimensional evaluation may recommended. Keywords: Cone-beam computed tomography, impacted tooth, pain

Keywords: Cone-Beam Computed Tomography, Impacted Tooth, Pain

Giriş

Üçüncü molar dişlerin gömülü olması yetişkinlerde en sık rastlanılan durumlardan biridir. Mandibular üçüncü molar dişler, maksiller üçüncü molar dişlerden sonra en sık gömülü kalan dişlerdir (1,2). Gömülü yirmi yaş dişi operasyonu Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi departmanında sıklıkla yapılan rutin cerrahi bir işlemdir (3). Çene cerrahı, gömülü azı dişlerinin anatomik pozisyonuna göre çekimin zorluğunu tahmin edebilir (4). Yapılan bir çalışmada(5) maksillada mezioangular pozisyonda gömülü olan dişlerin çekimi sırasında komşu dişe zarar verme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise(6) mezioangular pozisyonda gömülü üçüncü molar dişlerin çıkarılması kararında ihtiyatlı davranılması gerektiğini, bununla birlikte distoangular pozisyonda gömülü olan molar dişlerinin oklüzal düzleme çıkıp çıkmayacağını görmek için takip edilmesi gerekliliği bildirilmiştir.

İmplant planlamasında, patolojik vakaların cerrahi değerlendirmesinde, temporomandibular eklem (TME) incelenmesinde, kraniofasiyal kırıkların pre-post değerlendirilmesinde konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntülemesinin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (7-13). Gömülü dişlerin konumlarının tam olarak anlaşılması ve eğer çekilecekse de cerraha yol göstermesi amacıyla konvansiyonel tekniklerden ziyade KIBT kullanılır (14).

Bu çalışmanın amacı; gömülü üçüncü molar dişlerdeki gömülülük paternini ve lokalizasyonunu retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Materyal-Metot

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine ağrı şikayeti ile başvuran hastaların klinik anamnezleri kontrol edilmiş ve ağrı kaynağının gömülü üçüncü molar dişi olduğu tespit edilen ve KIBT çekimi endikasyonu konulan hastaların radyografileri retrospektif olarak incelenmiştir. Yaşları 17 ile 57 arasında değişen (ortalama:26,7 yıl) 45 hastanın radyografisi incelendiğinde 120 adet gömülü üçüncü molar diş tespit edilmiştir.

KIBT çekimleri (Kavo 3D Op Pro, Biberach, Germany) 13x15 cm FOV'da, 380µm voksel boyutu, 0.38 mm'lik kesit kalınlığı ile elde edilmiş ve görüntüler aksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerde değerlendirilmiştir.

Tüm değerlendirmeler tek gözlemci tarafından yapılmış olup, istatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır.

Bulgular

Toplamda tespit edilen 120 adet gömülü üçüncü molar dişin 51 tanesinin maksillada (%42,5), 69 tanesinin ise mandibulada (%57,5) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Mandibulada gözlenen 69 gömülü üçüncü molar dişten sol mandibulada yerleşim gösteren 33'ünün 21'inde (%63,63) mandibular kanalla ilişkili olduğu, 12'sinin ise (%36,37) mandibular kanalla ilişkisinin olmadığı tespit

edilmiştir. Sağ mandibulada yerleşim gösteren 36 adet üçüncü molar dişin 23'ünün (%63,88) ise mandibular kanalla ilişkili olduğu, 13'ünün ise (%36,12) mandibular kanalla ilişkili olmadığı görülmüştür. Maksilladaki üçüncü molarların en sık vertikal pozisyonda (%70,5) gömülü kaldığı, en az ise distoangular pozisyonda (%0) gömülü kaldığı görülmüştür. Mandibuladaki üçüncü molarların en sık mezioangular pozisyonda (%33,3) gömülü kaldığı tespit edilirken en az distoangular pozisyonda (%7,24) gömülü kaldığı görülmüştür. Gömülü dişlerin angulasyon tipleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Gömülü üçüncü azı dişlerinin çekimi, ağız ve çene cerrahisinde en sık uygulanan işlemlerden biridir. Gömülü üçüncü büyük azı dişleri perikoronitis, periodontal hastalıklar, çürük, kist-tümör oluşumları ve sistemik enfeksiyonlar gibi hastanın hayatını tehdit edebilecek patolojilere neden olabilir (3,15). Bu gibi zorunlu durumlarda gömülü üçüncü moların çekimi kaçınılmazdır. Cerrah, operasyon öncesi yaptığı değerlendirmeler sonucu gömülü dişin pozisyonu ve cerrahi girişimin zorluk derecesi ile ilgili fikir sahibi olmalıdır. Dişin zorluk derecesinin tahmin edilmesi, komplikasyonların azaltılması için ideal tedavi planlamasının yapılabilmesi ve girişimin süresinin tahmin edilebilmesine fayda sağlar (16).

Çalışmamızda gömülü üçüncü molar dişlerin gömülülük paternleri ve lokasyonları incelenmiştir. 120 adet gömülü üçüncü molar dişlerden 33 adeti sol mandibulada, 36 adeti sağ mandibulada tespit edilirken, 31 adeti sağ maksillada, 20 adeti ise sol maksillada görüntülenmiştir.

Gömülü dişlerin, gömülülük paterninin çevre periodontal dokularda veya komşu dişlere olan etkilerinin incelendiği çalışmalar literatürde mevcuttur. Yapılan çalışmada gösterilmiştir ki (17) mezioanguler açılanmış mandibular üçüncü molar dişlerde çürük gelişme riski, ikinci ve üçüncü molar dişlere göre daha yüksektir. Horizontal ve mezioangular açılanmada, komşu ikinci molar dişe periodontal hasar riski prevelansı yüksektir. Vertikal ve distoanguler açılanmış mandibular üçüncü molar dişlerin distalden kemik kaybı riski yüksek görülmüştür. Başka bir çalışmada (18) ise gömülü üçüncü molar diş vakalarının büyük bir kısmında, gömülü üçüncü molar dişin kronu ile komşu ikinci molar diş arasında yakın kontak bulunduğu ve bu durumun ikinci molar dişin distalinde çürük, periodontal defekt ve eksternal kök rezorbsiyonuna sebep olabildiği bildirilmiştir. Birçok araştırmacı gömülü üçüncü molar dişin pozisyonun distal çürük oluşumunda etkisini değerlendirmiş ve mezioangular pozisyonda bu komplikasyonun daha sık görüldüğünü belirtmiştir. Bununla birlikte, mezioangular ve horizontal pozisyondaki gömülü üçüncü molar dişlerin diğer pozisyonlara göre komşu ikinci molar dişte marjinal kemik kaybı ve kök rezorbsiyonuna neden olma oranının daha fazla olduğu literatürden raporlanmıştır(19-21). Allen ve ark. (22) mezioangular konumdaki gömülü üçüncü molar dişlerin, diğer angulasyon tipleri ile karşılaştırıldığında, ikinci molar dişte çürük oluşturma riskinin 9.4 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Idris ve ark.(23) yaptığı çalışmada mandibular üçüncü molar dişlerde en az gömülülük açılanması distoangular(%7,8) açılanma, mezioagular açılanma(%48,3) ise en sık görülen açılanma olduğu tespit edilmiştir. Maksiller üçüncü molar dişler arasında en sık görülen açılanma vertikal pozisyon(%50) bulunmuş, en az görülen gömülülük açılanması ise bizim çalışmamızdan farklı olarak horizontal açılanma(%0,75) olduğu görülmüştür. Topkara ve ark.(24) yaptığı çalışmada ise mandibular üçündü molar dişlerde mezioangular açılanma %65,1 yüzde ile en sık görülen açılanmadır. Maksiller üçüncü molar dişlerde %64,2 distoangular açılanma en sık görülen açılanma olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise maksilladaki üçüncü molarların en sık vertikal pozisyonda(%70,5) gömülü kaldığı, en az ise distoangular pozisyonda(%0) gömülü kaldığı görülmüştür. Mandibuladaki üçüncü molarların en sık mezioangular pozisyonda(%33,3) gömülü kaldığı tespit edilirken en az distoangular pozisyonda(%7,24) gömülü kaldığı görülmüştür.

Diş çekimlerinde zorluk derecesinin hesaplanmasında oluşturulan skalalar mevcuttur. Bu skalalara ek olarak ayrıca ikinci molar dişle ve inferior alveoler kanalla ilişkisi mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin inferior alveoler kanalla ilişkisi 4 şekilde olabilmektedir.

-İnferior alveoler kanalla gömülü alt yirmi yaş dişi arasında ilişki yoktur.

-İnferior alveoler kanalla gömülü alt yirmi yaş dişi arasında ince bir kemik tabakası vardır.

-Gömülü alt yirmi yaş dişi inferior alveoler kanalla temas halindedir.

-Mandibular kanal köklerin arasında yer almaktadır (25).

Alt yirmi yaş dişlerinin köklerinin mandibular kanal ile olan yakınlığı operasyon sırasında alveolaris inferior sinirinin yaralanma ihtimalini artırır (26,27). Alveolaris inferior sinirinin hasar görme riskini azaltmak için doğru pre-operatif planlama gerekmektedir (28,29). KIBT'ın çoğunlukla cerrahi müdahalelerde inferior alveolar kanalın konumunu ve yolunu değerlendirmek için kullanılması gerektiği düşünülmektedir (30). Çalışmamızda ise 69 mandibular gömülü üçüncü molar dişten 44'ünün (%63,76) mandibular kanalla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Ülker ve ark.(31) çalışmalarında, 105 gömülü mandibular üçüncü molar dişi değerlendirmişler ve 86 tanesinde(%81,9) mandibular kanal ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Farklı hasta sayılarının olması, farklı popülasyonlar üzerinde değerlendirme yapılması nedeniyle yüzdesel farklılıklar olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamıza benzer şekilde, Maglıon ve ark.(32) KIBT ile yaptıkları çalışmalarında, 133 mandibular üçüncü molardan 92 tanesinin(%69,17) mandibular kanal ile bağlantılı olduğu bildirmişlerdir.

Sonuç

Gömülü üçüncü molar dişlerinin cerrahi müdahalesinde konumları ve çevre anatomik yapılarla olan ilişkisi operasyonun şeklini belirleyebilir. Olası komplikasyonların önüne geçebilmek için üç boyutlu değerlendirme yapılması tavsiye edilir.

Kaynaklar

1. Bishara SE, Andreasen G. Third Molars: A review. *Am J Orthod.* 1983;83:131-137.

2. Hattab FN, Rawashdeh MA, Fahmy MS. Impactionstatus of third molars in Jordanian students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79:24-29.

3. Cankaya AB, Erdem MA, Cakarer S, Cifter M, Oral CK. Iatrogenic mandibular fracture associated with third molar removal. *Int J Med Sci.* 2011;8(7):547-553.

4. Hashemipour MA, Tahmasbi-Arashlow M, Fahimi-Hanzaei F. Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars: a radiographic study in a Southeast Iran population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1):e140-e145.

5. Chiapasco M, De Cicco L, Marrone G. Side effects and complications associated with third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;76(4):412-420.

6. Nance PE, White RP Jr, Offenbacher S, Phillips C, Blakey GH, Haug RH. Change in third molar angulation and position in young adults and follow-up periodontal pathology. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(3):424-428.

7. Sato S, Arai Y, Shinoda K, Ito K. Clinical application of a new cone-beam computerized tomography system to assess multiple two-dimensional images for the preoperative treatment planning of maxillary implants: case reports. *Quintessence Int.* 2004;35(7):525-528.

8. Kobayashi K, Shimoda S, Nakagawa Y, Yamamoto A. Accuracy in measurement of distance using limited cone-beam computerized tomography. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(2):228–231.

9. Hatcher DC, Dial C, Mayorga C. Cone beam CT forpre-surgical assessment of implant sites. *J Calif Dent Assoc.* 2003;31(11):825–833.

10.Sukovic P. Cone beam computed tomography in craniofacial imaging. *Orthod Craniofac Res.* 2003;6:31-36.

11. Honda K, Arai Y, Kashima M, et al. Evaluation of the usefulness of the limited cone-beam CT (3DX) in the assessment of the thickness of the roof of the glenoid fossa of the temporomandibular joint. *Dentomaxillofac Radiol.* 2004;33(6):391-395.

12.Ziegler CM, Woertche R, Brief J, Hassfeld S. Clinical indications for digital volume tomography in oral and maxillofacial surgery. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002;31(2):126–130.

13. Heiland M, Schulze D, Rother U, Schmelzle R. Postoperative imaging of zygomaticomaxillary complex fractures using digital volume tomography. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(11):1387-1391.

14. Pathak S, Mishra N, Rastogi MK, Sharma S. Significance of radiological variables studied on orthopantamogram to pridict post-operative inferior alveoler nerve paresthesia after third molar extraction. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(5):ZC62-64.

15. Bataineh AB, Albashaireh ZS, Hazza'a AM. The surgical removal of mandibular third molars: a study in decision making. *Quintessence Int.* 2002;33:613–617.

16. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br Dent J.* 2001;190(11):607-610.

17. Altan A, Akbulut N. Does the angulation of an ımpacted mandibular third molar affect the prevalence of preoperative pathoses? *J Dent (Shiraz).* 2019;20(1):48-52.

18. Özden Yüce M, Işık G. Gömülü mandibular üçüncü molar dişin çekimi sonrası komşu ikinci molar dişin tedavi gereksiniminin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Selcuk Dent J.* 2021;8(2):545-552.

19. Oğuz Y, Soydan SS, Onay EO, Cubuk S. Incidence of root canal treatment of second molars following adjacent impacted third molar extraction. *J Dent Sci* 2016;11:90-4.

20. Kang F, Huang C, Sah MK, Jiang B. Effect of Eruption Status of the Mandibular Third Molar on Distal Caries in the Adjacent Second Molar. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:684-92.

21. Smailienė D, Trakinienė G, Beinorienė A, Tutlienė U. Relationship between the Position of Impacted Third Molars and External Root Resorption of Adjacent Second Molars: *A Retrospective CBCT Study. Medicina (Kaunas)* 2019;55:305.

22. Allen RT, Witherow H, Collyer J, Roper-Hall R, Nazir MA, Mathew G. The mesioangular third molar--to extract or not to extract? Analysis of 776 consecutive third molars. *Br Dent J*. 2009;206:586-587.

23. Idris AM, Al-Mashraqi AA, Abidi NH, et al. Third molar impaction in the Jazan Region: Evaluation of the prevalence and clinical presentation. *Saudi Dent J*. 2021;33(4):194-200.

24. Topkara A, Sari Z. Investigation of third molar impaction in Turkish orthodontic patients: Prevalence, depth and angular positions. *Eur J Dent*. 2013;7(Suppl 1):S094-S098.

25. Qırreısh E. Radiographic profile of symptomatic impacted mandibular third molars in the Western Cape, South Africa. Phd Thesis. University of the Western Cape, South Africa. 2005.

26. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc*. 2007;73:325.

27. Tay AB, Go WS. Effect of exposed inferior alveolar neurovascular bundle during surgical removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:592-600.

28. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19:117-128.

29. Suomalainen A, Venta I, Mattila M, Turtola L, Vehmas T, Peltola JS. Reliability of CBCT and other radiographic methods in preoperative evaluation of lower third molars. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*. 2010;109:276-84.

30. Domínguez J, Ruge O, Aguilar G, Náñez O, Oliveros G. Cone beam computed tomographic analysis of the position and course of the mandibular canal. *Rev Fac Odontol Antioq*. 2010;22(1):12-22

31. Ülker Yalçın G, Ersan N, Çapar N. Alt yirmi yaş dişlerinin mandibular kanalla olan ilişkisinin panoramik radyografilerde ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntülerinde incelenmesi. *Yeditepe J Dent*. 2016;12(1):41-45

32. Maglione M, Costantinides F, Bazzocchi G. Classification of impacted mandibular third molars on cone-beam CT images. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2):e224-e231.

Tablolar

Tablo 1. Gömülü üçüncü molar dişlerin çeneler içindeki dağılımları

	Maksilla	***Mandibula***	***Toplam***
Sağ	31 (%25,8)	36 (%30)	67 (%55,8)
Sol	20 (%16,7)	33 (%27,5)	53 (%44,2)
Toplam	51 (%42,5)	69 (%57,5)	120 (%100)

Tablo 2. Gömülü üçüncü molar dişlerin angulasyon tiplerinin dağılımı

Angulasyon tipi	***Sağ***		***Sol***		***Kadın***	***Erkek***
	Maksilla	**Mandibula**	**Maksilla**	**Mandibula**		
Horizontal	8 (%25,8)	8 (%22,22)	3 (%15)	11 (%33,33)	16 (%24,61)	14 (%25,45)
Vertikal	21 (%67,75)	11 (%30,55)	15 (%75)	8 (%24,25)	28 (% 43,07)	27 (%49,09)
Mesioangular	2 (%6,45)	15 (%41,66)	2 (% 10)	11 (%33,33)	20 (%30,76)	11 (%20)
Distoangular	-	2 (%5,55)	-	3 (%9,09)	1 (%1,53)	3 (%5,45)
Toplam	31 (%25,83)	36 (%30)	20 (%16,67)	33 (%27,5)	65 (%54,16)	55 (% 45,83)

Figurler

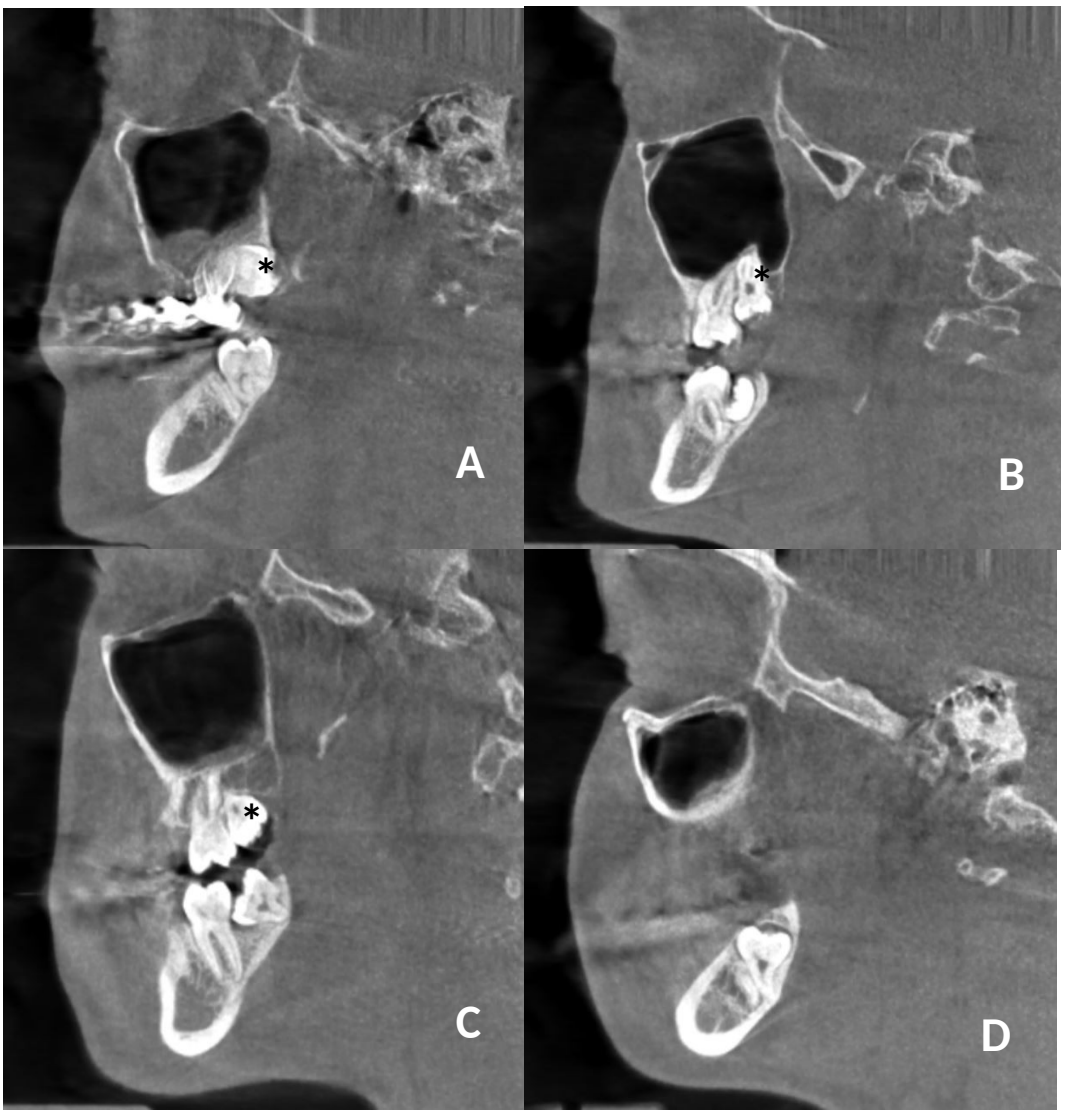


Figure 1. A. Horizontal ve vertikal açılanma. B,C. Vertikal ve mezioanguler açılanma . D. Distoangular açılanma

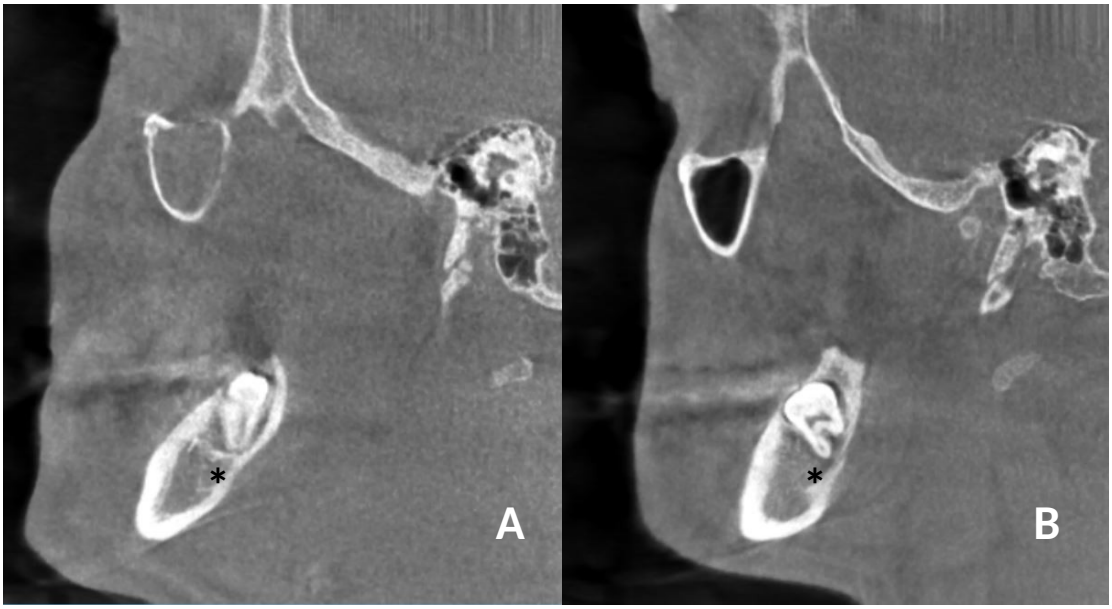


Figure 2. Mandibular kanal ile ilişkisi olmayan (A) ve mandibular kanal ile ilişkisi olan gömülü diş (B)

Presentation ID / Sunum No= 226

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6706-6296

Temporomandibular Eklem Ankilozu: İki Vaka Sunumu

Arş. Gör. Gülsüm AKKAYA[1], Prof. Dr. Muhammed Akif SÜMBÜLLÜ[2]

[1]Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Erzurum, Türkiye
[2]Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Erzurum, Türkiye

Özet

Temporomandibular eklem (TME) ankilozu, eklemin intrakapsüler yüzeylerinde, eklem veya kapsüler ligaman kaynaklı fibrotik yapışıklıklar gelişmesi durumudur. Sıklıkla çocukluk çağında geçirilmiş travmaya sekonder olarak gelişir. Ankiloza bağlı mandibular hareketlerde kısıtlanma ve ağrı, fasiyal asimetri, malokluzyon görülebilir. TME ankiloz tanısı, klinik muayene ile birlikte ortopantomografilar, bilgisayarlı ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografiler, manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile konur. Bu makalede temporomandibular eklem ankilozu görülen iki adet vaka sunulacaktır. Olgu Sunumu: Ağız açmada kısıtlılık ve fasiyal asimetri şikayeti ile kliniğimize başvuran 25 ve 35 yaşlarında iki hastaya klinik muayene yapıldıktan sonra radyolojik değerlendirme için ortopantomografi ve TME radyografileri alındı. Alınan anamnezde hastalarda artrit hikayesi bulunmadığı, hastalara daha önce TME travması nedeniyle herhangi bir tetkik ya da tedavi yapılmadığı görüldü. Hastalardan biri, 9-10 yaşlarında kaza geçirdiğini, bir süre çenesinin ağrıdığını ve daha sonra geçtiğini bildirirken, diğer hasta küçükken bisikletten düştüğünü ancak yılı tam olarak hatırlayamadığını bildirdi. Her iki vakada da unilateral TME bölgesinde radyoopasitede artış, TME grafilerinde ağız açıklığında kısıtlılık olduğu izlendi. Üç boyutlu görüntüleme için alınan konik ışınlı bilgisayarlı tomografide (KIBT), unilateral malforme kondil ve fossa içeren füzyon alanı içinde radyolüsent bir çizgi bulunan Sahwney Tip 3 osseoz ankiloz formasyonu izlendi. Hastalar Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine sevk edildi. Sonuç: Temporomandibular eklem ankilozları sıklıkla çocukluk çağında geçirilen travmalar sonrası eklem yüzeylerinde meydana gelen yapışıklıklar ve hematomlara bağlı gelişebilir. TME ankilozu tedavilerinde çok farklı yöntemleri geliştirilmiş ve uygulanmış olsa da bu tedaviler reankiloz riski barındırmaktadır. Gözden kaçırılabilen TME fraktürleri, müdahale edilmeyen hematomlar ilerde kompleks problemlere neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular Eklem, Temporomandibular Eklem Ankilozu

Giriş

Ankiloz, eklemi oluşturan yapıların fibröz, fibroosseoz ya da osseoz olarak kaynaşması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Temporomandibular eklem (TME) ankilozu, sıklıkla travma kaynaklı olmak üzere romatoid artrit, dejeneratif artritler, ankilozan spondilit ve romatoid artrit, dejeneratif artritler, ankilozan spondilit ve psöriazis hastalarında görülmektedir. [1,2] TME ankilozu, her yaşta görülmekle beraber genellikle 10 yaşından önce görülür.[1,3]

Temporomandibular eklem ankilozu, unilateral ya da bilateral olabilir. Ankilozun tipine, başlangıç ve süresi göre fasiyal asimetrinin şiddeti değişir. Pubertal dönemde gelişen ankiloz vakalarında malokluzyonlar, beslenme ve konuşma bozuklukları, ağız hijyeninin bozulması; daha ağır vakalarda mikrognati, obstruktif uyku apnesine neden olan şiddetli deformiteler görülebilir. Puberte dönemi sonrası gelişen ankiloz vakalarında fonksiyon kaybı ile birlikte fasiyal deformiteler minimal düzeyde görülür.[4]

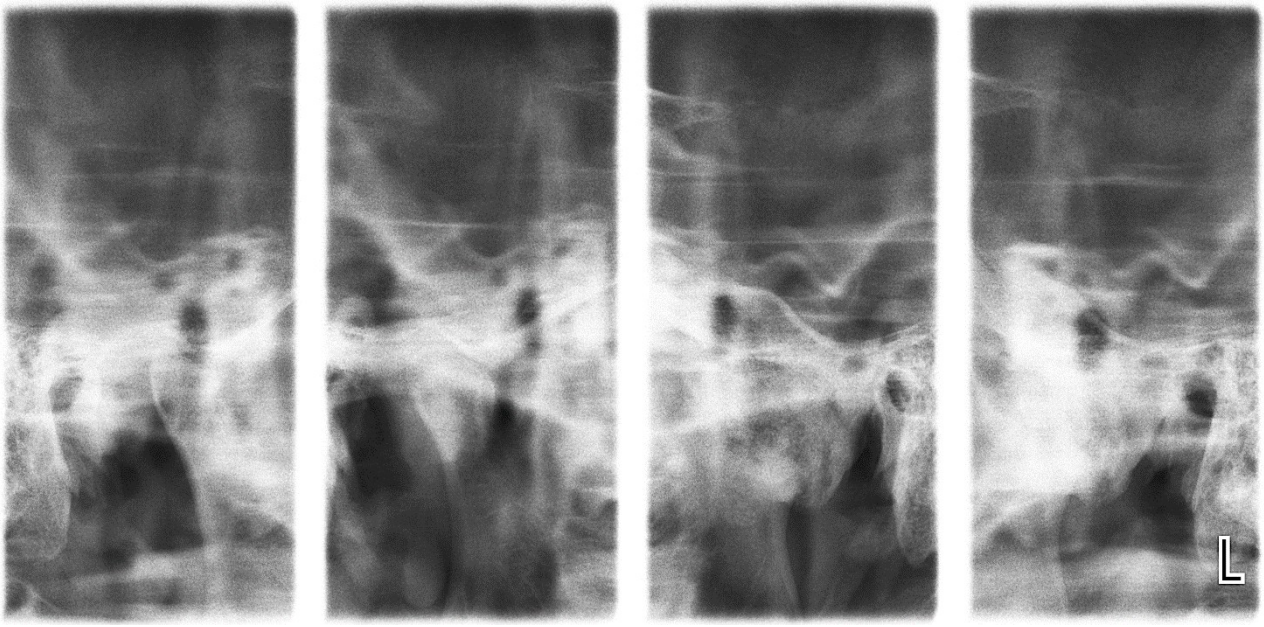
TME ankilozu gelişen vakalarda klinik bulgular; mandibular hareketlerde kısıtlılık ve fonksiyon artışıyla gelişen ağrı, vakanın şiddetine göre fasiyal asimetrilerdir. Radyolojik muayene için rutin olarak panoramik radyografi, transkraniyal ve transfaringeal radyografiler tercih edilir. Radyografik bulgular, eklem aralığında daralma, eklem bölgesinde radyoopasitede artış, kondil ve fossa formasyonlarında bozulmalar olarak izlenir. Eklem patolojisinin üç boyutlu görüntülenmesi için bilgisayarlı tomografi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılır. [5] BT ve KIBT'nin karakteristik görüntüleri, TME ankilozunun gelişim evresi, patolojinin şiddeti hakkında bilgi vererek muhtemel tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. [6] Sahwney TME ankilozlarını radyografik görünümlerine göre 4 farklı tipte tanımlamıştır. Tip 1, dağınık kallus ile birlikte fossa ve kondilin normal formasyonunda izlendiği osseoz olmayan ankiloz; tip 2, eklemin lateralinde gelişen osseoz ankiloz; tip 3, füzyon alanı içerisinde radyolüsen bir hattın izlendiği total osseoz ankiloz, tip 4 radyolüsen hattın izlenemediği, eklemin tamamen kaybolduğu yaygın osseoz ankilozu temsil etmektedir. [7]

Bu makalede temporomandibular eklem ankilozu görülen iki adet vaka sunulacaktır.

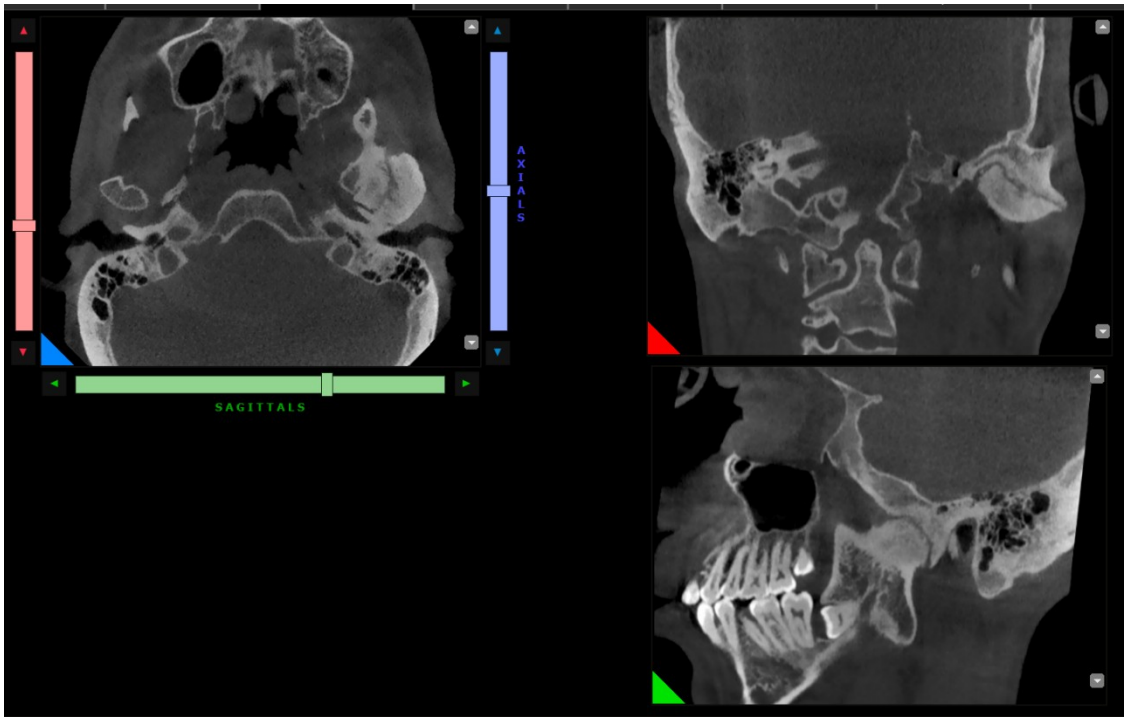
Vaka 1

35 yaşında erkek hasta ağız açmada kısıtlılık ve sol TME bölgesinde ekstraoral şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Alınan anamnezde, hastada artrit hikayesi bulunmadığı, daha önce TME travması nedeniyle herhangi bir tetkik ya da tedavi yapılmadığı öğrenildi. Ancak geçirilmiş travma varlığı sorgulandığında hasta, küçükken bisikletten düştüğünü ancak yılı tam olarak hatırlayamadığını bildirdi. TME muayenesi sonrası ortopantomografi ve transkraniyal radyografiler (ProMax®, Planmeca Oy, Helsinki, Finland) alındı. **(Şekil 1 ve Şekil 2)** Hastada fasiyal asimetri, sol TME bölgesinde artmış opasite, sol TME aralığında azalma; geniş ağız açık pozsiyonda alınan transkraniyal TME grafisinde sol mandibular hipomobilite gözlendi. Eklem patolojisinin üç boyutlu detaylı incelemesi için KIBT (NewTom VGI Evo, Verona, Italy) görüntüleme yöntemi kullanıldı. KIBT görüntüleri üzerinde sol TME'ye ait iskeletsel yapılardan mandibular fossa lateral duvarında sklerotik kemik artışı ve hiperplazi; mandibular kondil ve mandibular fossa tabanında ileri derecede dejeneratif değişiklik ve ossifikasyon; Sahwney tip 3 osseoz ankiloz ile uyumlu ince bir radyolüsen hat sergileyen sol eklem boşluğunda tüm düzlemlerde ileri derecede daralma izlendi. Görüntüleme alanına giren sagittal ve koronal kesitlerde, bilateral stilohyoid ligamentler sağda 34,8; solda 37,5 mm uzunluğunda ölçüldü. **(Şekil 4)** Tomografik görüntüler üzerinden oluşturulan 3D rekonstrüksiyonlarda; mandibular orta hatta sapma, sağ ve sol mandibular gonial açı ve ramus açılarında asimetri izlendi. **(Şekil 5)** Hasta, gerekli tedaviler için ağız, diş ve çene cerrahisi kliniğine yönlendirildi.

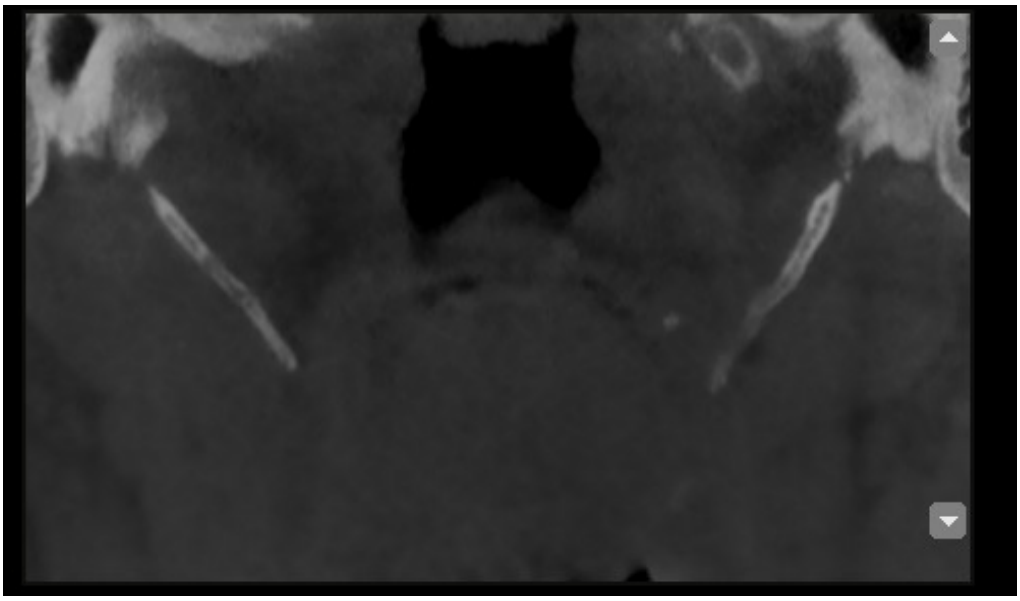
Şekil 1. Hastaya ait OPT görüntüsü.



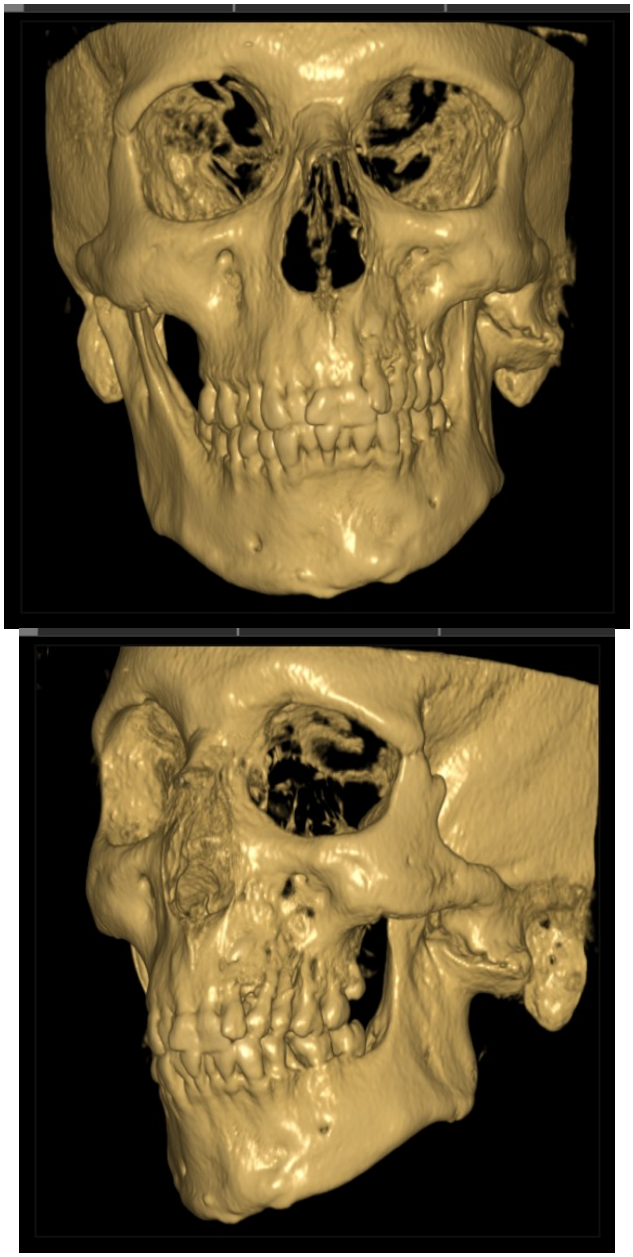
Şekil 2. Hastaya ait TME radyografi görüntüsü.



Şekil 3. Hastaya ait KIBT görüntüleri üzerinde aksiyel, sagittal ve koronal kesitler.



Şekil 4. Hastaya ait KIBT görüntüleri üzerinde bilateral stylohyoid ligament kalsifikasyonlarının koronal görünümü.



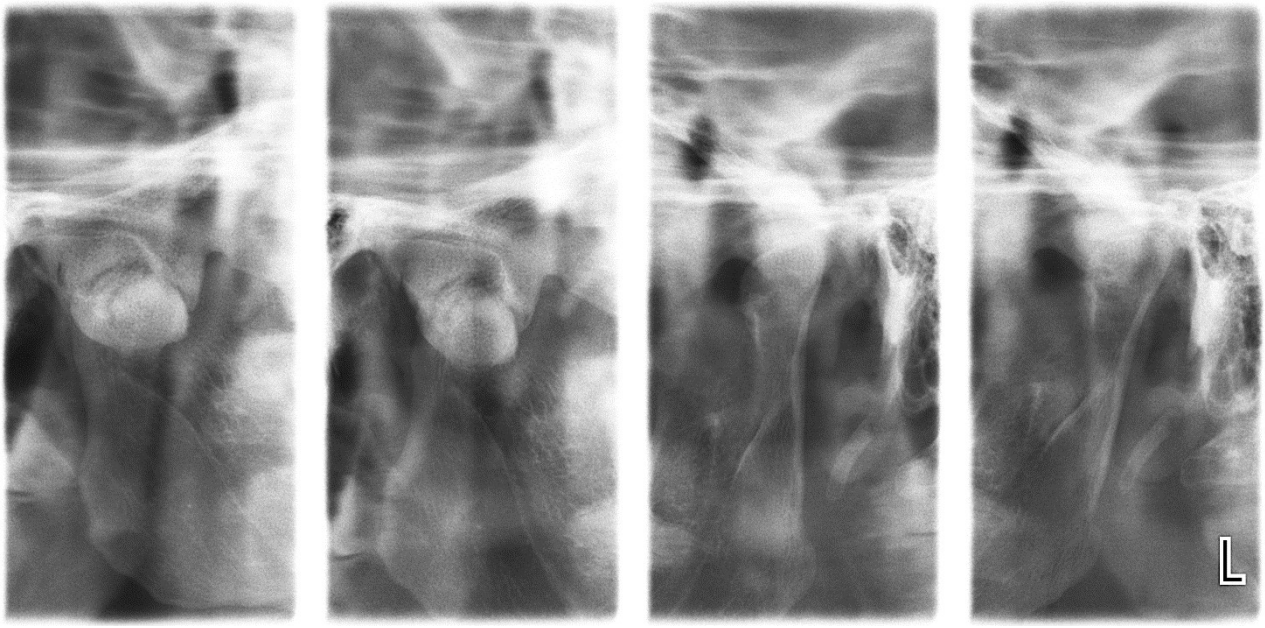
Şekil 5. Hastaya ait KIBT görüntüler üzerinden oluşturulan 3D rekonstrüksiyonu (a-frontal, b- soldan görünüm).

Vaka 2

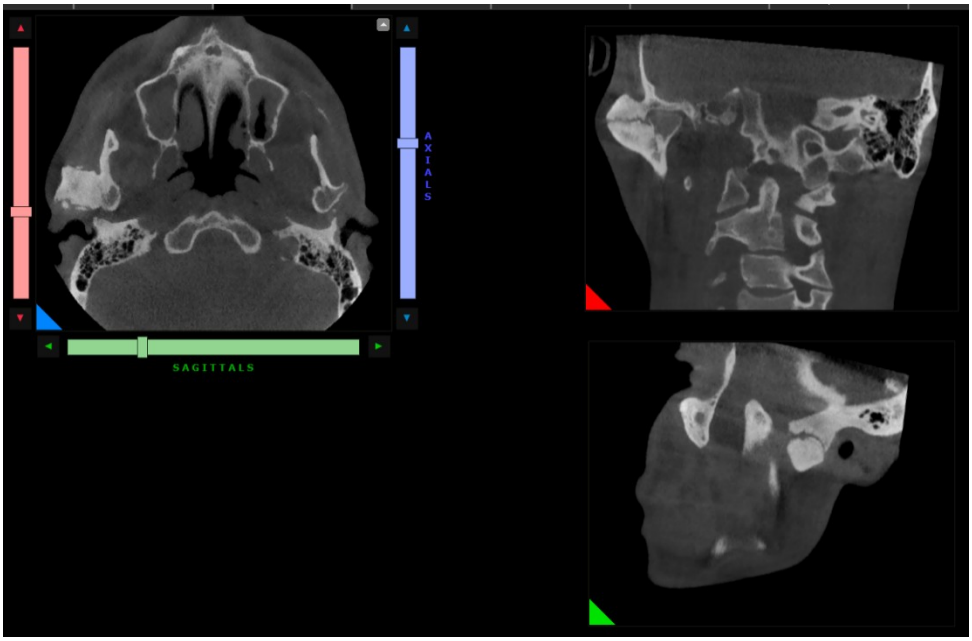
25 yaşında erkek hasta ağız açmada kısıtlılık ve sağ TME bölgesinde ekstraoral şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Alınan anamnezde hastada artrit hikayesi bulunmadığı, 9-10 yaşlarında kaza geçirdiğini, bir süre çenesinin ağrıdığını ve daha sonra geçtiğini ancak TME travması nedeniyle herhangi bir tetkik ya da tedavi yapılmadığını belirtti. TME muayenesi sonrası ortopantomografi ve transkraniyal radyografiler (ProMax®, Planmeca Oy, Helsinki, Finland) alındı. **(Şekil 6 ve Şekil 7)** Hastada fasiyal asimetri sağ TME bölgesinde artmış opasite, sağ TME aralığında azalma, sağ mandibular hipomobilite gözlendi. Eklem patolojisinin üç boyutlu olarak detaylı incelenmesi için KIBT (NewTom VGI Evo, Verona, Italy) görüntüleme yöntemi kullanıldı. KIBT görüntüleri üzerinde sağ TME'ye ait iskeletsel yapılardan mandibular fossa lateral duvarında sklerotik kemik artışı ve hiperplazi; mandibular kondil ve mandibular fossa tabanında ileri derecede dejeneratif değişiklik ve ossifikasyon izlenmiştir. Sahwney tip 3 osseoz ankiloz ile uyumlu ince bir radyolüsen hat sergileyen,

sağ eklem boşluğunda tüm düzlemlerde ileri derecede daralma izlendi. **(Şekil 8)** Görüntüleme alanına giren sagittal ve koronal kesitlerde bilateral stilohyoid ligamentler sağda 34,6; solda 39,2 mm uzunluğunda ölçüldü. **(Şekil 9)** Tomografik görüntüler üzerinden oluşturulan 3D rekonstrüksiyonlarda mandibular orta hatta sapma, sağ ve sol mandibular gonial açı ve ramus açılarında asimetri izlendi **(Şekil 10)** Hasta, gerekli tedaviler için ağız, diş ve çene cerrahisi kliniğine yönlendirildi.

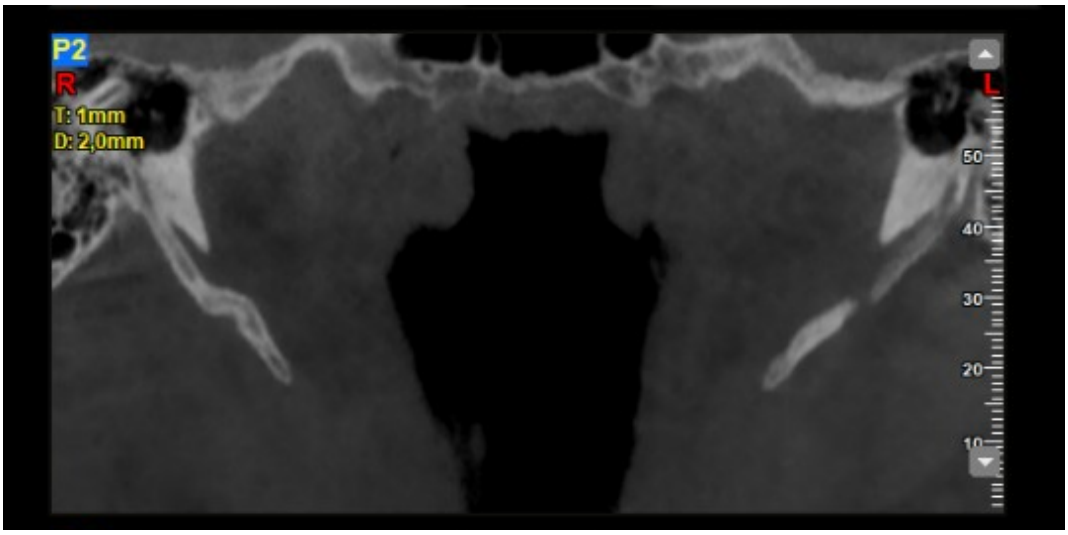
Şekil 6. Hastaya ait OPT görüntüsü.



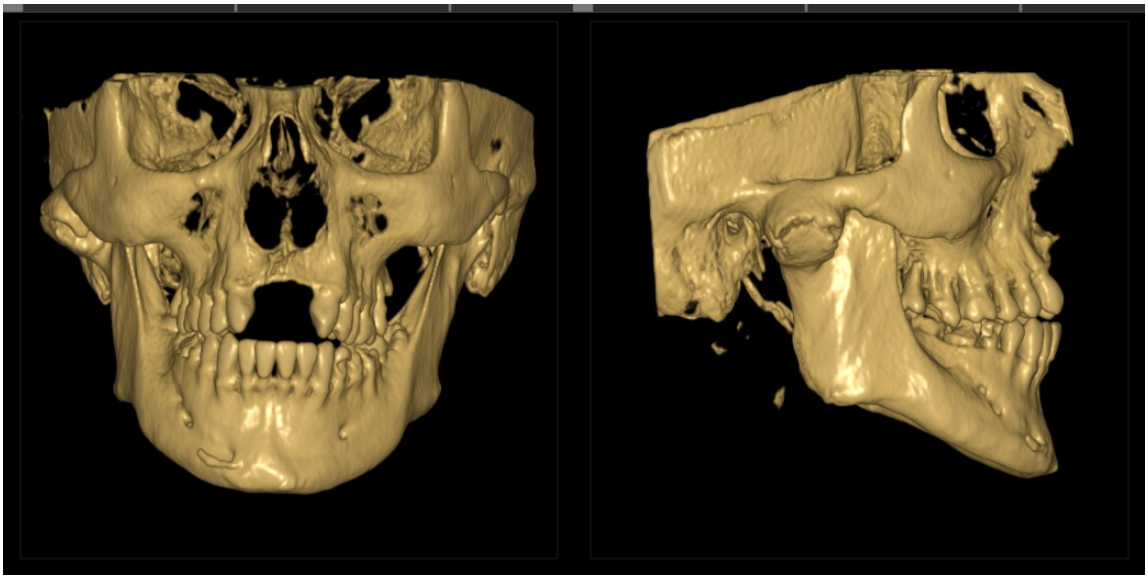
Şekil 7. Hastaya ait TME radyografi görüntüsü.



Şekil 8. Hastaya ait KIBT görüntüleri üzerinde aksiyel, sagittal ve koronal kesitler.



Şekil 9. Hastaya ait KIBT görüntüleri üzerinde bilateral stylohyoid ligament kalsifikasyonlarının koronal görünümü.



Şekil 10. Hastaya ait KIBT görüntüler üzerinden oluşturulan 3D rekonstrüksiyonu (a-frontal, b-sağdan görünüm)

Tartışma ve Sonuç

Ankiloz, eklemin anormal hareketsizliği anlamına gelmektedir. Hareketliliği sınırlayan dokuların fibröz ve osseoz yapıda oluşuna göre iki temel ankiloz türü tanımlanmaktadır. [8] Kondil ile disk veya disk ile fossa arasında meydana gelebilen fibröz ankiloz en yaygın olanıdır. Fibröz ankiloz, eklem hareketinde kademeli olarak önemli bir sınırlama yaratan, eklem yapışıklıklarının ilerlemesinin devam etmesi durumudur. Kronik inflamasyonlar, fibröz doku gelişimine yol açarak eklem disfonksiyonunu şiddetlendirir. [9,10] Kemik yapılar sürece dahil olduğunda, osseoz ankiloz gelişme durumu daha olasıdır. Diskin tamamiyle disloke olduğu durumlarda da kondil ve fossa arasında osseoz ankiloz meydana gelebilir. Osseoz ankilozlar nadir görülmekle beraber daha kronik ve yaygın bir bozukluğu temsil ederler. Ankilozun en sık etiyolojisi makrotravmaya sekonder gelişen hemartrozdur. [11,12] Vakalarımızın travma hikayesinin bulunması, osseoz ankilozun hemartroz kaynaklı geliştiğini düşündürmektedir.

TME ankilozlu hastalar ağrısız ağız açıklığının sınırlı olduğunu, ağız açmaya zorladığında ağrı varlığı bildirirler. Vakalar bu durumun uzun süredir var olduğunun farkında olsalar da önemli bir sorun teşkil ettiğini hissetmeyebilirler. Birçok ankiloz vakasında, üst eklem boşluğunda yapışıklıklar meydana geldiğinde, kondil ile diskin alt yüzeyi arasındaki alt eklem boşluğunda kondiler hareket hala mümkün olabilir. Hastalar interinsizal aralık yaklaşık 25 mm olacak şekilde ağız açabilmektedir. Klinik muayenede, etkilenen tarafa nispeten normal bir lateral hareket aralığı var iken etkilenmeyen tarafa lateral hareketler sınırlıdır. Ağız açılması sırasında açılış yolu ipsilateral tarafa doğru sapar. Vakalarımızın uzun süredir mandibular hareketlerin kısıtlı olduğunu belirttikleri ancak tedavi arayışında bulunmadıkları görülmüştür.

Osseoz ankilozların teşhisinde klinik muayene ile birlikte ankiloz şiddetinin tespitinde radyolojik muayene gereklidir.[6] Geniş ağız açık pozisyonda alınan TME grafilerinde kondilin artiküler eminens ile ilişkisi mandibular mobilite hakkında önbilgi sağlasa da kondilin hareketi hakkında tam olarak bilgi elde edilemez. Osseoz ankiloz durumu geliştiğinde genellikle bir radyografide veya konik ışınlı bilgisayarlı tomografide (KIBT) görüntülenebilir.[13,14] Vakalarımızda OPT ve TME grafileri ile ankilozu düşündüren radyoopasite artışı izlenmiş, üç boyutlu görüntüleme için KIBT yöntemi tercih edilmiştir.

Temporomandibular eklem osseoz ankilozları radyografik olarak farklı tip morfolojiler sergilemektedir. Ferretti ve ark.[12] koronal BT görüntülerinde eklem morfolojilerini değerlendirdikleri çalışmalarında tüm ankiloze eklemlerin, ilkel eklem boşluğu gösterdiğini bildirmişlerdir. Yapılan

araştırmalar sonucu, lezyon içerisindeki ışınsal alanın eklemler arası diskal bir kalıntı olduğu sonucuna varılmıştır. [15,16] Osseoz ankilozlar Sahwney [7] tarafından radyografik olarak 4 farklı tip olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda her iki vaka da radyografik değerlendirmeye dayanan sınıflandırmaya göre osseoz alan içerisinde ince bir radyolüsen hat ile temsil edilen Sahwney tip 3 morfoloji izlenmekteydi. Vakalarımızda KIBT görüntüleri üzerinde ossifikasyon sahasında ince radyolüsen hattın izlenmesi, radyolüsen hattın diskal kalıntı olabileceğini düşündürmekle beraber MRG ile doğrulanmaması çalışmamızın sınırlılığıdır.. Yapılan çalışmalar TME ankilozlarına eşlik eden komplikasyonların prevalansı ve şiddeti ile vakaların yaşı arasında uyumlu bir korelasyon olduğunu göstermektedir.[17,18] Bello ve ark.[1] TME ankilozu ile kombine fasiyal deformite gösteren vakaların %73'ünün 5 yaşından önce maksillofasiyal travmaya maruz kaldığını tespit etmiştir. Vakalarımızın birinin küçük yaşta bisikletten düştüğünü, diğerinin 9-10 yaşında kaza geçirdiğini bildirmesi literatürle uyumlu olarak yaralanma yaşına dikkat çekmektedir.

Stilohyoid ligament, temporal kemiğin mastoid proçesinin anteromedialindeki ince, silindirik yapıdaki stiloid çıkıntıdan hyoid kemiğin küçük boynuzuna uzanan bir temporomandibular eklem ligamentidir. Uzunluğu 20 ila 30 mm arasında değişmektedir. [19] Stilohyoid ligament travma, dental tedavi ya da idiopatik olarak ossifiye olabilir.[20] Literatürde stilohyoid ligament kalsifikasyon patogenezinde travmatik olayların birincil rol oynadığı bildirilmektedir.[2,20–22] Vakalarımızda bilateral stilohyoid ligamentlerin uzamış olduğu görülmüştür.

Hastanın genel olarak sınırlı da olsa mandibular hareketi olduğundan kesin tedavi her zaman endike olmayabilir. Fonksiyon yetersiz veya kısıtlama tolere edilemez durumda ise mevcut tek kesin tedavi cerrahidir. Artroskopik cerrahi en az agresif cerrahi prosedürdür ve bu nedenle ilk tercih olarak düşünülebilir. Artroskopiye imkan verecek eklem aralığı görülmeyen osseoz ankiloz vakalarında diğer cerrahi prosedürlerin düşünülmesi gerekir. Cerrahi prosedüler total eklem protezleri, artroplastiler, eklemin otojen greftler ya da alloplastik materyaller ile rekonstrüksiyonları, distraksiyon osteogenezisi, ortognatik cerrahi operasyonlar gibi karmaşık, kompleks ve zorlu yöntemleri barındırmaktadır. Cerrahi operasyonlar reankiloz, fasiyal sinir hasarı, ağrı gibi komplikasyonları beraberinde getirebilmektedir. [23–26] Vakalarımız cerrahi operasyon gerektirmesi nedeniyle ağız, diş ve çene cerrahisi kliniğine yönlendirilmiştir.

Sonuç

Temporomandibular eklem osseoz ankilozları, erken dönemde tedavi edilmeyen eklem fraktürleri ya da travma sonrası eklem içi kanamalara bağlı gelişebilirler. Travma sonrası dikkatli muayene ve gerekli tedavilerin yapılması problemlerin daha karmaşık hale gelmesinin önüne geçecektir.

Kaynaklar

1. Bello SA, Aluko Olokun B, Olaitan AA, Ajike SO. Aetiology and presentation of ankylosis of the temporomandibular joint: report of 23 cases from Abuja, Nigeria. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50(1):80-84. doi:10.1016/j.bjoms.2010.12.006

2. Arakeri, G., Kusanale, A., Zaki, G. A., & Brennan, P. A. (2012). Pathogenesis of post-traumatic ankylosis of the temporomandibular joint: a critical review. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 50(1), 8-12. doi.org/10.1016/j.bjoms.2010.09.012

3. Kumar N, Sardana R, Kaur R, Jain A. Intraoperative mandibular nerve block with peripheral nerve stimulator for temporomandibular joint ankylosis. *J Clin Anesth*. 2016;35:207-209. doi:10.1016/j.jclinane.2016.03.063

4. Khanna JN, Ramaswami R. Protocol for the management of ankylosis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019;57(10):1113-1118. doi:10.1016/j.bjoms.2019.10.298

5. Brooks SL, Brand JW, Gibbs SJ, et al. Imaging of the temporomandibular joint: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(5):609-618. doi:10.1016/s1079-2104(97)90128-1

6. Xia L, An J, He Y, et al. Association between the clinical features of and types of temporomandibular joint ankylosis based on a modified classification system. *Sci Rep*. 2019;9(1):10493. doi:10.1038/s41598-019-46519-8

7. Sawhney CP. Bony ankylosis of the temporomandibular joint: follow-up of 70 patients treated with arthroplasty and acrylic spacer interposition. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77(1):29-40.

8. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP), 2020. Accessed August 19, 2022. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102419893823

9. Guthua SW, Maina DM, Kahugu M. Management of post-traumatic temporomandibular joint ankylosis in children: case report. *East Afr Med J*. 1995;72(7):471-475.

10. Güven O. A clinical study on temporomandibular joint ankylosis. *Auris Nasus Larynx*. 2000;27(1):27-33. doi:10.1016/s0385-8146(99)00045-0

11. Vasconcelos BC do E, Bessa-Nogueira RV, Cypriano RV. Treatment of temporomandibular joint ankylosis by gap arthroplasty. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2006;11(1):E66-69.

12. Ferretti C, Bryant R, Becker P, Lawrence C. Temporomandibular joint morphology following post-traumatic ankylosis in 26 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(4):376-381. doi:10.1016/j.ijom.2004.09.003

13. Gorgu BE Tayfun Akoz, Metin. Three-Dimensional Computed Tomography in Evaluation of Ankylosis of the Temporomandibular Joint. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2000;34(2):117-120. doi:10.1080/02844310050159963

14. Sporniak-Tutak K, Janiszewska-Olszowska J, Kowalczyk R. Management of temporomandibular ankylosis--compromise or individualization--a literature review. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011;17(5):RA111-116. doi:10.12659/msm.881755

15. Kaur T, Krishnan G, Sharma A. Factors Influencing Treatment Plan and Post Operative Compliance in TMJ Ankylosis Patients: A Retrospective Analysis of Long Term Post Surgical Evaluation. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(1):17-23. doi:10.1007/s12663-013-0612-6

16. Casanova MS, Tuji FM, Ortega AI, Yoo HJ, Haiter-Neto F. Computed tomography of the TMJ in diagnosis of ankylosis: two case reports. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2006;11(5):E413-416.

17. Anyanechi CE. Temporomandibular joint ankylosis caused by condylar fractures: a retrospective analysis of cases at an urban teaching hospital in Nigeria. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(8):1027-1033. doi:10.1016/j.ijom.2015.05.003

18. Allori AC, Chang CC, Fariña R, Grayson BH, Warren SM, McCarthy JG. Current concepts in pediatric temporomandibular joint disorders: Part 1. Etiology, epidemiology, and classification. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(4):1263-1275. doi:10.1097/PRS.0b013e3181ebe207

19. Piagkou M, Anagnostopoulou S, Kouladouros K, Piagkos G. Eagle's syndrome: a review of the literature. *Clin Anat N Y N*. 2009;22(5):545-558. doi:10.1002/ca.20804

20. Saccomanno S, Quinzi V, D'Andrea N, Albani A, Coceani Paskay L, Marzo G. Traumatic Events and Eagle Syndrome: Is There Any Correlation? A Systematic Review. *Healthcare*. 2021;9(7):825. doi:10.3390/healthcare9070825

21. Smith RG, Cherry JE. Traumatic Eagle's syndrome: Report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1988;46(7):606-609. doi:10.1016/0278-2391(88)90153-X

22. Klécha A, Hafian H, Devauchelle B, Lefèvre B. A report of post-traumatic Eagle's Syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(10):970-972. doi:10.1016/j.ijom.2008.07.015

23. Bansal V, Singh S, Garg N, Dubey P. Transport distraction osteogenesis as a method of reconstruction of the temporomandibular joint following gap arthroplasty for post-traumatic ankylosis in children: a clinical and radiological prospective assessment of outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(2):227-236. doi:10.1016/j.ijom.2013.07.745

24. Braimah R, Taiwo A, Ibikunle A, et al. Clinical experience in managing temporomandibular joint ankylosis: five-year appraisal in a Nigerian subpopulation. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(3):112-119. doi:10.5125/jkaoms.2018.44.3.112

25. Roychoudhury A, Yadav R, Bhutia O, et al. Is total joint replacement along with fat grafts a new protocol for adult temporomandibular joint ankylosis treatment? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46:236. doi:10.1016/j.ijom.2017.02.797

26. Upadya VH, Bhat HK, Rao BHS, Reddy SG. Classification and surgical management of temporomandibular joint ankylosis: a review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2021;47(4):239-248. doi:10.5125/jkaoms.2021.47.4.239

Presentation ID / Sunum No= 227

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8916-7696

Oral Skuamoz Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu

Arş. Gör. Dt.Berfin POLAT[1] , Prof. Dr. Binali ÇAKIR[2]

[1]Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Erzurum, Türkiye
[2]Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Erzurum, Türkiye

Özet

Amaç: Oral kanserler tüm kanser vakaları arasında % 2-4 sıklık oranı ile görülmektedir. Oral Skuamoz Hücreli Karsinoma (SHK) ağız boşluğunu etkileyen, farklı klinik belirtilerle tanımlanan ve en sık görülen malign epitelyal neoplazmdır. Oral SHK'nın ilk belirtileri genellikle semptom vermeyen ülser ya da ağrısız şişlik görünümüdür. Parestezi, anestezi, ağrı, kötü koku, trismus, aşırı mobil dişler, hemoraji gibi semptomlara rastlanabilir. 40 yaş üzeri erkeklerde görülme olasılığı daha fazladır. Oral SHK ; sigara, alkol, kronik travma ve onkojen genlere sahip olma gibi multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir. Erken evre SHK hastalarının çoğu ilk olarak diş hekimleri tarafından görülmektedir. Bu nedenle, diş hekimleri oral muayene yaparken, ülseratif / eroziv lezyonlara premalign lezyonlar açısından daha fazla dikkat etmelidir. Bu çalışmanın amacı SHK'nın klinik belirtilerini değerlendirmek ve rutin klinik muayenede rastladığımız hastayı aktarmaktır. Olgu Tanımlaması: Bu çalışmada klinikte rastladığımız bir vaka tanımlanacaktır.Sigara ve alkol tüketimi bulunmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 44 yaşında kadın hasta kliniğimize 2 yıldır ağız içinde bulunan yaralar nedeniyle müracaat etti.Bunların sürekli oluşup kaybolan ;kullandığı ilaçlara rağmen iyileşmeyen beyaz-kırmızı renkli yaralar olduğunu anlatıyordu.En son oluşan yaranın 2 haftadır bulunduğundan ve ağrı hissinin varlığından bahsetti.Hastanın anlattığı ağız içi yaraların premalign lezyonlar olduğu ve bize karsinoma şüphesi açısından yol gösterdiği açıktır. Yapılan klinik muayenede dilin sol tarafında posterolateral yerleşimli karnabahar görünümünde kabarık ekzofitik lezyon saptandı.Buna ek olarak boyun lenf nodlarında lenfadenopatiye rastlandı.Radyolojik incelemede panoramik radyografide bir patoloji görülmedi,MR görüntülemede lezyona yakın boyun lenf nodlarında metastaz saptandı.Tüm tetkikler neticesinde malignite şüphesi duyulan lezyona eksizyonel biyopsi yapıldı ve histopatolojik inceleme sonucu skuamöz hücreli karsinom tanısı konuldu. Sonuç: SHK başlangıçta ağrısız şişlik olarak ortaya çıkabilen ağız boşluğunu etkileyen en yaygın malign neoplazmdır.Hasta öncelikle Ağız Diş Çene Cerrahına yönlendirildi,sonrasında ise Kulak Burun ve Boğaz bölümüne sevk edildi ve ilgili bölüm tarafından opere edildi.Hastanın takipleri tarafımızca devam etmektedir,4 aylık prognozu iyi görünümdedir.

Anahtar Kelimeler: Oral Kanser, Skuamöz Hücreli Karsinom, Premalign

Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case Report

Abstract

Objective:Oral cancers are seen with a frequency of 2-4% among all cancer cases.Oral Squamous Cell Carcinoma (SCC) is the most common malignant epithelial neoplasm affecting the oral cavity, defined by different clinical manifestations.The first signs of oral SCC are usually asymptomatic ulcers .Symptoms such as paresthesia,anesthesia,pain,bad breath,trismus,excessively mobile teeth may be encountered.It is more likely to occur in men over the age of 40.Oral SCC; It has multifactorial etiology such as smoking,alcohol, chronic trauma and having oncogene genes.Most early stage SCC patients are first seen by dentists.Therefore, dentists should pay more attention to ulcerative/erosive lesions in terms of premalignant lesions when performing oral examinations. Case Report:In this study,a case we encountered in the clinic will be described.A 44-year-old female patient who does not smoke,does not consume alcohol,and does not have any systemic disease,applied to our clinic due to oral ulcers for 2 years.She was telling that there were wounds and the last wound had been found for 2 weeks.It is clear that the intraoral wounds described by the patient are premalignant lesions and guide us in terms of suspicion of carcinoma.In the clinical examination,a cauliflower-like, raised exophytic lesion located posterolaterally on the left side of the tongue was detected.In addition, lymphadenopathy was found in the neck lymph nodes.No pathology was observed in the panoramic radiograph in the radiological examination, metastasis was found in the neck lymph nodes close to the lesion in the MR imaging.A biopsy was performed and a diagnosis of squamous cell carcinoma was made as a result of histopathological examination. Conclusion:SCC is the most common malignant neoplasm affecting the oral cavity.The patient was first referred to the Oral and Maxillofacial Surgeon,then referred to the Ear Nose and Throat department and operated by the relevant department.The patient's follow-up continues,with a 4 month prognosis is in good view.

Keywords: Oral Cancer, Squamous Cell Carcinoma, Premalignant

Giriş

İntraoral kanserler, ağız ve maksillofasiyal bölgenin en sık görülen malign tümörleridir.[1] Oral Skuamöz Hücreli Karsinomlar (OSHK) ağız içinde dil, dil altı, ağız tabanı, yanak mukozası, sert ve yumuşak damak gibi birçok bölgede lokalizasyonu olabilse de ağız içi kanserin, en yaygın görüldüğü bölge dildir.[2] [3] Birçok etiyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Batı dünyasında en çok rastlanan ortak risk faktörleri özellikle sigara ve alkol iken Güney Asya ülkelerinde dumansız tütün ve Areca Nut tüketimi ana etyolojik faktörlerdir. [4] Gen mutasyonları da oral kanser gelişimine neden olabilir, ancak farinks ve ağız boşluğunda gelişen OSHK'larda tanımlanmış spesifik bir gen yoktur.[5] Proto-onkogenlerin aktivasyonu (ras, myc, EGFR) veya tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonu (TB53, pRb, p16) sigara gibi çevresel faktörlere bağlı olarak etyolojiler de gösterilebilir. Ek olarak radyasyon maruziyeti ve viral enfeksiyonlar oral ve orofarenks OSHK riskini artıran faktörler arasında sayılabilir.[6] Ağız boşluğunda teşhis edilen malign tümörlerin %90'ından fazlası OSHK'dır. Genellikle erkeklerin daha fazla etkilendiği bilinse de son çalışmalar bunun değiştiğini ve Oral SHK'nın görülme sıklığının kadınlarda artış gösterdiğini öne sürmektedir. Çoğunlukla mortal seyreden kötü huylu bir tümördür. 5 yıllık sağkalım, vakaların %50'sini geçmez.[7] Ağız boşluğu, doğrudan görsel inceleme ile kolayca incelenip değerlendirilebilmesine rağmen, çoğu OSHK vakası erken teşhis edilemektedir.[8] SHK'nın klinik görünümü ülseratif, düz, polipoid, papiller, verrüköz veya ekzofitik olabilir. SHK genellikle in situ, yüzeysel invaziv veya derin invaziv karsinom olarak üç histolojik kategoriye ayrılır: iyi, orta veya kötü dahil olmak üzere histolojik keratinizasyon derecesi baz alınarak sınıflandırılır. Lezyon diferansiasyon gösterebilir veya andiferansiye olarak izlenebilir. Diferansiasyon seviyesi keratinizasyon varlığı veya yokluğuyla belirlenmektedir. [9]

Oral ve farinkste yerleşen kanserler gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kanser türleri içinde altıncı, kadınlar arasında ise sekizinci sırada görülmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından üretilen GLOBOCAN2008 veritabanına göre, dünya çapında ağız kanseri ve diğer faringeal kanserler ile ilgili 399.546 yeni vaka bildirilmiştir.[10] Bu durum, oral kanserler arasında dünya genelinde ve Türkiye'de sıklıkla izlenen SHK'yı daha da önemli kılmaktadır.[11,12]Oral kanserlerin erken teşhisi, prognozun daha iyi olması ve sağkalımın arttırılması açısında önemli arzetmektedir.[13]

Olgu Tanımlaması

44 yaşında kadın hasta dilinde oluşan ağrılı yara şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hasta ağız içinde 2 yıldır sürekli olarak yaralar oluştuğu, kullandığı ilaçlar ve yapılan tedavilere rağmen yaraların iyileşmediğini; şu an şikayetçi olduğu mevcut lezyonun da 2 haftadır iyileşmediğini belirtti. Sigara ve alkol kullanmayan, herhangi bir predispozan faktör saptanmayan hastanın intraoral muayenesinde, dilin sol posterolateralinde yüzeyden kabarık, karnabahar görünümünde ekzofitik 1-1.5cm genişliğinde ağrılı lezyon tespit edildi.**(Resim 1-2)**

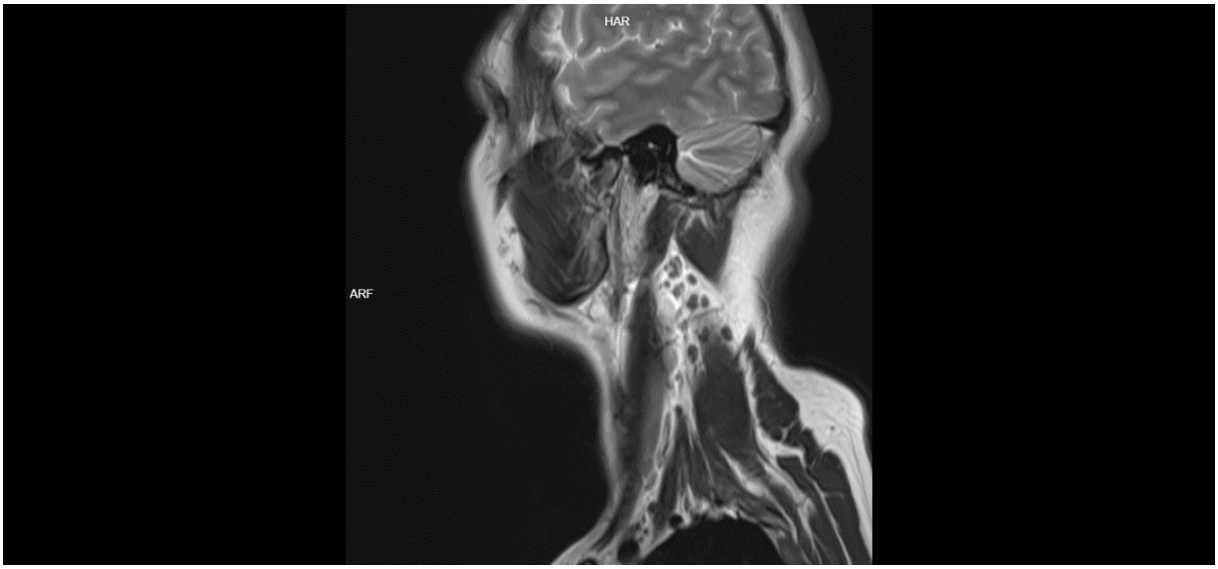
Resim 1

Resim 2

İlk etapta ortopantomografi (OPG) (ProMax®, Planmeca Oy, Helsinki, Finland) alınarak sert doku ve ek faktörler incelendi, panoramik radyografta lezyonla ilgili sert dokuda herhangi bir patoloji izlenmedi.**(Resim 3)**

(Resim 3)

Bunlara ek olarak yapılan detaylı muayenede ilgili bölgede yanak mukozasında sıcaklık artışı, sol servikal lenf nodlarında palpasyonda ağrılı, fikse olmayan, sert lenfadenopati saptandı. Lezyonun sınırlarının tespiti için alınan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sonucu elde edilen görüntüler metastaz ve lenfadenopati muayene bulgularımızı destekler nitelikteydi.



(Resim 4)

MRG'de dil kökü sol lateralinde epitelyal yüzeyde, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, post-kontrast serilerde heterojen kontrastlanan yaklaşık 8x14 mm ebatlı lezyon alanı izlendi. Bilateral servikal alanlarda kısa aksi 1 cm yi geçmeyen, oval şekilli, multipl sayı ve ebatta lenf nodları izlendi.

Eksizyonel biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirilmesi yapılan lezyon için SHK tanısı alan hasta, Kulak Burun ve Boğaz Kliniğine yönlendirildi. Hastamıza sol parsiyel dil rezeksiyonu ve boyun diseksiyonu yapıldı ve invazyon gösteren dokular cerrahi olarak çıkarıldı. Cerrahi sonrasında hastanın takipleri tarafımca düzenli şekilde devam etmektedir, kontrol ve takip için yapılan PET-CT incelemede metastaz ve nükse rastlanmadı. Hasta postop 4. ayındadır ve sağlıklı şekilde hayatına devam etmektedir.

Tartışma

Ağız boşluğunda teşhis edilen malign tümörlerin %90'ından fazlası, Oral Skuamöz Hücreli Karsinomlardır. [7] OSHK sıklıkla çiğneme ve yutmada problemlere, konuşma bozuklukları ve hastaların hayat kalitesini kötüleştirebilecek estetik bozukluklara neden olur.[14] Dilin ön üçte ikisinin kanserleri daha iyi ayırt edilme eğilimindedir ve genellikle arka üçte birlik bölgedeki kanserlerden daha erken saptanır.[3] Lenf nodu metastazı oral ve orofaringeal karsinomlar için kritik bir prognostik göstergedir. OSHK metastazı için en yaygın bölge servikal lenf düğümleridir ve bu bölgelere metastaz hastanın sağkalım oranını azaltır. Kanser genellikle ilk olarak aynı taraftaki lenf bezlerine yayılır. Ancak karşı tarafveya bilateral lenf nodu metastazı nadiren de olsa meydana gelebilir[6] Vakamızda lezyon alanı dilin posterolateralinde idi ve aynı tarafta servikal lenf nodlarında lenfadeopati saptandı.

Oral skuamöz hücreli karsinom 45 yaş ve altındaki hastalarda nadirdir,kadınlara oranla erkeklerde görülen bir hastalıktır. Önemle üzerinde durulması gereken konu, dil kanseri sıklığının genç popülasyonda gösterdiği artıştır. Yapılan çalışmalara göre 40 yaş altı bireylerde dil kanseri görülme sıklığı % 2-26 arasında değişmektedir. Bu oran dil kanserlerinin, artık genç bireyler için de ciddi bir tehlike oluşturduğunun bir göstergesidir.[25] Genellikle ileri yaşlarda sıktır,45 yaşından genç hastalar tüm hastaların yaklaşık %6'sını oluşturur[22] Literatürde orta-ileri yaşta,erkek cinsiyette ve sigara-tütün

kullanımıyla ilişkilendirilen Oral skuamöz hücreli karsinom bizim vakamızdaki sigara-alkol gibi hastalığa zemin oluşturan alışkanlığı olmayan 44 yaşında bir kadın hastada görülmüştür.

Oral skuamoz hücreli karsinomların teşhisinde en iyi teknik, hekimin yeterli deneyime ve eğitime sahip olduğu tekniktir. Eksfolyatif sitoloji, maligniteyi erken aşamada kanıtlayabilecek basit bir yöntemdir. Dökülen hücrelerin toplanarak incelenmesine verilen isimdir. Ancak kesin tanı değeri taşımamaktadır, bu nedenle OSHK 'nin en doğru teşhisi biyopsi ile yapılmalıdır Ağız kanseri tanısında biyopsi ve histopatolojik inceleme, altın standart olarak kabul edilmektedir.[15] OSHK'nin tanısı genellikle klinik muayene ardından şüpheli dokudan alınan biyopsi ile konur.[16] Ancak bu yaklaşım nedeniyle, çoğu OSHK vakası ya erken bir aşamada fark edilemez veya tedavi için geç kalınan ileri aşamalarda teşhis edilir.[17] Ayrıca geç tanı nedeniyle OSHK metastazı çok sık rastlanan bir durum olup, metastaz görülen vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %50'den az olarak bulunmuştur.[18] Literatürde bahsedilen yenilikçi bir yöntem olan insan tükrüğünden birçok hastalığın tespit edilmesine dair çalışmalar [19] oldukça ilgi çekicidir. Saliva(tükrük) çeşitli hastalıkların erken tespiti için kullanılabilir. OSHK insan popülasyonunda görülen kanserler arasında çok yaygındır ve erken tespiti prognozu önemli ölçüde iyileştirmek açısından çok faydalı olacaktır.[20] Tükrükte artan bazı biyomarkerlar erken teşhis ve biyopsi gibi invaziv bir işlem yapıp dokulara zarar vermeksizin teşhise götürme konusunda umut vaat edicidir.[21] Vakamızda eksizyonel biyopsi ile lezyon histopatolojik olarak değerlendirilmiş, SHK tanısı alması sonrası KBB kliniğine sevk edilmiştir.

Hastalığa zemin hazırlayabilecek risk faktörleri multifaktöryel olmakla birlikte en önemli risk faktörleri ; tütün (sigara, puro, pipo) ve alkoldür. Literatürde immünolojik faktörler ve yaş gibi hastalığa karşı duyarlılığı artırabilecek faktörler olduğuna dair çalışmalara yer verilmiştir, bunlara ek olarak çevresel ve mesleki faktörler de rol oynayabilir. Ayrıca virüsler (Human papilloma virüs 16, Epstein-Barr virüs) de SHK gelişimi ile bağlantılıdır ancak doğrudan etkiye karşı ilişki halen tam olarak çözülmemişse de çalışmalar devam etmektedir. SHK' ye genetik yatkınlık, klinik olarak görülen vakalarda SHKnin yalnızca küçük bir alt kümesini içermesine rağmen, tanısal olarak kesinleşmiş etyolojik faktörler arasındadır. 3. Kromozomun kısa kolundaki delesyon, allelik dengesizlikler veya heterozigotluk kaybı kanserin klinik görünümünde daha agresif bir biyolojik davranışın ortaya çıkmasına neden olur. Şüphesiz bu faktörlerin hepsi SHK'nin multifaktöryel bir etyolojisi olduğunu göstermektedir. [9] Bunlara ek olarak yetersiz beslenme ve yetersiz meyve-sebze tüketimi gibi malnutrisyonel durumlar da hastalığın gelişimine sebep olan durumlardan olabilmektedir.[14] Vakamızda bilinen herhangi bir predispozan faktör saptanmamıştır.

OSHK iyileşmeyen bir yara, geçmeyen ağrı, dudaklarda, ağızda veya yanakta bir yumru veya kalınlaşma; yumuşak dokuda beyaz veya kırmızı bir ülserasyon, boğaz ağrısı veya yutkunmada bir şeyin takılmış hissi; çeneyi veya dili hareket ettirmede sorun yaşanması; dilin, dudağın veya ağzın diğer bölgelerinin uyuşması; ağrı, bir süredir uyumu bozulan ve iyi oturmayan veya rahatsız etmeye başlayan protezler, hastada fonetik değişiklikleri, kulak ağrısı ve kilo kaybı, halsizlik ek olarak sistematik durumun kötüleşmesi birçok belirti ve semptomla kendini gösterebilir. Ancak bu belirti ve semptomların çoğuna, kanser dışındaki hastalıklar ve OSHK harici kanserler de neden olabilir. Yine de, bu semptomlardan herhangi birinin 2 haftadan uzun sürmesi durumunda bir hekime görünmek, nedeninin anlaşılabilmesi ve tedavi edilebilmesi için önem arzetmektedir. [23] Vakamızda sistematik bulgulardan ateş saptanmakla beraber buna ek olarak hasta 2 haftadır geçmeyen yaralardan muzdarip olduğunu belirtmişti.

Ağız tabanı, dil, yanak içi, diş eti ve sert damak kanserlerinde ana tedavi cerrahidir. Boyundaki lenf düğümleri, kanser yayılımını kontrol etmek için çıkarılabilir (lenf düğümü diseksiyonu olarak adlandırılır). Ameliyat kanseri tamamen ortadan kaldırmamış gibi görünüyorsa veya nüks olasılığı yüksekse, yalnızca radyasyon veya kemoradyasyon eklenebilir. Radyasyon, bazı hastalar için ana tedavi olarak ameliyat yerine kullanılabilir. Bu, genellikle diğer tıbbi problemler nedeniyle ameliyat olamayan kişiler için yapılır.[24] Dilin küçük çaptaki kanserleri, ağız tabanı ve yanak mukozasındaki skuamöz hücreli karsinom, yüzde 90'a varan oranla, radyoterapi veya cerrahi ile tedavi edilir. [2] Vakamızın lezyonun ve servikal lenf bezlerinin diseksiyonu sonrası PET-CTlerde metastaz tespit

edilmediğinden radyoterapi ve kemoterapi planlanmamış, 4 aylık takipte herhangi bir nüks görülmemiştir.

Sonuç:

Ağız içi ve çevresinde gelişecek lezyonlar ve anormal durumlara karşı bu bölgeyi ve patolojilerini yakından tanıyan diş hekimlerine ve klinisyenlere, premalign lezyonların erken teşhisi konusunda önemli bir rol düşmektedir. Vakamızdaki hastanın cerrahi işlemlerini yapan KBB doktoru da hastaya erken teşhis edildiği için hastanın surveyinin çok iyi düzeyde olduğunu aktarmış ve tüm kanser türleri için olduğu gibi ağız içi kanserlerin de erken tanı almasının hastalığın ve hastanın prognozunun önemine atıfta bulunmuştur.

Kaynakça:

1. Jordan RC, Daley T. Oral squamous cell carcinoma: new insights. *J Can Dent Assoc*. 1997;63(7):517-518, 521-525.

2. Current concepts in oral cancer Philip B. Sugerman BDS, phD, FRACDS, EDSRCS, FFOP RACOPA,Neil W. Savage MDSc, PhD, FFOP RCRA, FICD.

3. Epidemiological analysis of tongue cancer in SouthAustralia for the 24-year period, 1977–2001.

4. Head and neck squamous cell carcinoma in chronic areca nut chewing Indian women: Case series and review of literature.

5. Krishna A, Singh S, Kumar V, et al.: Molecular concept in human oral cancer. Natl J Maxillofac Surg. 2015; 6(1): 9–15.

6. Neville BW, Damm DD, Allen CM, et al.: Oral and maxillofacial pathology. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier. 2009.

7. Oral squamous cell carcinoma of tongue:Histological risk assessment. A pilot study.

8. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis.

9. Squamous cell carcinoma variants of the head and neck L.D.R.Thompson.

10. Squamous cell carcinoma andprecursor lesions of the oralcavity: epidemiology andaetiologyNEWELLW. JOHNSON,PRASANNAJAYASEKARA&A.A.HEMANTHAK. AMARASINGHE.

11. Hamzaoğlu O, Özcan U. Türkiye Sağlık İstatislikleri. Türk Tabipler Birliği Yayınları 2005, 59-60.

12. Moore SR, Johnson NW, Pierce Am, Wilson DE. The epidemiology of tongue cancer:a review of global incidence. Oral Dis 6: 75-84, 2000.

13. Dilde mikroinvaziv karsinom: Bir olgu sunumu Erdoğan Fişekçioğlu, Belde Arsan, Gözde Turgut1, Gürcan Vural.

14. Prognostic Indicators of Oral Squamous Cell Carcinoma Girish Mysore Suresh, Ravi Koppad, B. V. Prakash1 , K. S. Sabitha1 , P. S. Dhara1.

15. Salih MA, Bushra MO, El Nabi AH, et al.: Comparison between exfoliative cytology and histopathology in detecting oral squamous cell carcinoma. Saudi J Oral Sci. 2017; 4: 46–50.

16. Fuller C, Camilon R, Nguyen S, et al.: Adjunctive diagnostic techniques for oral lesions of unknown malignant potential: Systematic review with meta analysis. Head Neck. 2015; 37(5): 755–762.

17. Mascitti M, Orsini G, Tosco V, et al.: An Overview on Current Non-invasive Diagnostic Devices in Oral Oncology. Front Physiol. 2018; 9: 1510.

18. Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, et al.: Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. Front Physiol. 2019; 10: 1476.

19. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, et al.: Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. J Oral Biol Craniofac Res. 2016; 6(1): 66–75.

20. Sujir N, Ahmed J, Pai K, et al.: Challenges in Early Diagnosis of Oral Cancer: Cases Series. Acta Stomatol Croat. 2019; 53(2): 174–180.

21. Franzmann EJ, Reategui EP, Carraway KL, et al.: Salivary soluble CD44: a potential molecular marker for head and neck cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(3): 735–739.

22. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case–control study in Southern England C. D. Llewellyn, N. W. Johnson, K. A. A. S. Warnakulasuriya.

23. *Https://Www.Cancer.Org/Cancer/Oral-Cavity-and-Oropharyngeal-Cancer/Detection-Diagnosis-Staging/Signs-Symptoms.Html*.

24. https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html.

25. Squamous cell carcinoma andprecursor lesions of the oralcavity: epidemiology andaetiology NEWELLW. JOHNSON,PRASANNAJAYASEKARA&A.A.HEMANTHAK. AMARASINGHE.

Presentation ID / Sunum No= 234

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5121-9158

Evaluation Of Effects Of Melatonin On Temporomandibular Joint Disorders (TMDs) And Myofacial Pain

Asst. Prof. Dr. Muazzez Süzen[1], Prof.Dr. Çağrı Delilbaşı[1]
[1]Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey
**Corresponding author: Muazzez SÜZEN*

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare effects of melatonin with that of nonsteroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) and behavioral therapy on temporomandibular joint disorders (TMDs) and myofascial pain, as well as to compare their effects on pain and inflammation. Materials &Methods: In this retrospective study, a total of 45 patients were included and assigned into 3 groups; a melatonin (6mg) group, a NSAID group and a behavioral treatment group. Preoperative, first and third month postoperative parameters were evaluated using RDC/TMD form. Besides, sleep quality was evaluated preoperatively, first and third month postoperatively using Visual Analog Sleep Quality Scale. Results: In the first month, facial pain decreased significantly in the melatonin group compared to other two groups (p1:0.011; p2:0.044). Mouth opening did not differ between the NSAID and the melatonin groups ($p>0.05$), but was significantly lower in the behavioral treatment group ($p<0.001$; p2:0.004). Considering muscle and joint pain, the melatonin group showed the least pain level, but there was not a significant difference compared to the NSAID group ($p>0.05$). In the first and third months melatonin significantly increased sleep quality scores compared to other groups ($p<0.001$). Conclusion: Complaints subsided in all the treatment groups. Melatonin can be considered as an agent that has analgesic and anti-inflammatory effects in TMDs and myofascial pain.

Keywords: TMDs, myofascial pain, melatonin, analgesia, Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal

Temporomandibuler Eklem Rahatsızlıkları ve Miyofasiyal ağrı da Melatonin Etkilerinin Değerlendirilmesi

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Temporomandibular eklem rahatsızlıkları ve miyofasiyal ağrıda melatonin ile nonsteroidal antienflamatuar ilaçların (NSAİİ) ve davranışsal tedavinin ağrı ve inflamasyon üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır. Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya toplam 45 hasta dahil edilerek melatonin (6mg) grubu, NSAİİ grubu ve davranışsal tedavi grubu olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve üçüncü ay postoperatif

parametreler RDC/TMD formu kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca uyku kalitesi preoperatif, postoperatif birinci ve üçüncü ay Visual Analog Uyku Kalite Ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Bulgular: Birinci ayda melatonin grubunda yüz ağrısı diğer iki gruba göre önemli ölçüde azalmıştır (p1:0.011; p2:0.044). Ağız açıklığı NSAİİ ve melatonin grubu arasında farklılık göstermemiş (p>0.05), ancak davranışsal tedavi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p1:0.000; p2:0.004). Kas ve eklem ağrısı göz önüne alındığında melatonin grubu en az ağrı düzeyini göstermiş, ancak NSAİİ grubuna göre anlamlı bir fark yoktur (p>0.05). Birinci ve üçüncü aylarda melatonin, diğer gruplara kıyasla uyku kalitesi puanlarını anlamlı dercede artırdı (p<0.001). Sonuç: Tüm tedavi gruplarında şikayetler azalmıştır. Melatonin, TME düzensizlikleri ve Myofasial ağrıda analjezik ve antienflamatuar etkileri olan bir ajan olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: TME rahatsızlıkları, miyofasial ağrı, melatonin, analjezi, nonsteroid antienflamatuar ajan

Introduction

Temporomandibular joint disorders (TMDs) refer to diseases of multifactorial etiology that involve the masticatory muscles, TMJ, and related structures, with joint and muscle symptoms usually occurring together in most patients.[1] They are characterized by symptoms such as pain in the jaw and surrounding tissues when moving the jaw, restricted jaw movement, and sounds such as clicking and crepitation.[2] The most common TMJ disorders include myofascial pain dysfunction syndrome, internal derangement and arthritis.[3] Various surgical and conservative treatment approaches are used in the management of Temporomandibular joint disorders. As the underlying etiology is not exactly known, these treatments generally aim to control pain and restore function. Therefore, analgesic and anti-inflammatory drugs are commonly used as first-line therapies.[4,5]

Because TMJ pain is associated with inflammation, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are usually effective pharmacotherapeutic options. NSAIDs exert their anti-inflammatory effects by inhibiting active oxygen radicals, one of the mediators of inflammation, and preventing leukocyte migration and phagocytosis, and they also have an analgesic effect. However, long-term use of NSAIDs may have side effects in the stomach, duodenum, and other gastrointestinal system (GIS) parts.[6]

Some TMDs symptoms may be associated with sleep disorders such as insomnia and obstructive sleep apnea. Studies have demonstrated a high prevalence of sleep disorders in patients with TMJ disorders and revealed a relationship between pain and sleep disturbance.[7,8] Loss of sleep has been shown to lower the pain threshold and lead to hyperalgesia.[9]

Melatonin is a neuroendocrine hormone that is released by the pineal gland and regulates circadian rhythm. As a potent antioxidant, melatonin is effective in sleep disorders and anxiety, has immune and oncocyte effects, and has been shown to reduce pain and inflammation in numerous experimental and clinical studies.[10-14]

The antinociceptive role of melatonin has been studied in animal models of acute, inflammatory, and neuropathic pain. It has been suggested that its antinociceptive effect occurs at the spinal and supraspinal levels. Melatonin is believed to exert its analgesic effect by inhibiting endogenous opioids, ion channels, or peripheral prostaglandin synthesis.[15]

In clinical practice, melatonin is used in the treatment of chronic diseases such as fibromyalgia, depression, anxiety, migraine, and irritable bowel syndrome, and is also used to reduce anxiety in surgical operations and improve preoperative and postoperative analgesia.[16,17]

There is not enough information in the literature on the role of melatonin in antinociception or the use of melatonin as a potential analgesic/anti-inflammatory agent in orofacial pain and temporomandibular joint disorders (TMDs) Considering the relationship between sleep disturbance and pain, treatments for regulating sleep pattern may be beneficial for patients with TMJ pain.

Therefore, the aim of this preliminary study was to investigate the effect of melatonin on pain and inflammation in patients with temporomandibular joint disorders (TMDs) and myofascial pain.

Materials and Methods

This study was approved by the Istanbul Medipol University Non-interventional Ethics Committee (10840098-604.01.01-E3633) in compliance with the Declaration of Helsinki.

In this study clinical findings of a total of 45 patients (37 females and 8 males) who presented to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Department of Prosthetic Dentistry of Medipol University School of Dentistry with complaints of jaw muscle/joint pain and restricted/dysfunctional mouth opening between 2016 and 2019 were evaluated. All the patients were evaluated by only one practitioner. Patients 16–65 years of age who were diagnosed as having internal derangement of the TMJ (disc displacement with reduction) and myofascial pain were included in the study. Exclusion criteria included history of head/neck trauma or TMJ surgery; presence of congenital deformity or degenerative joint disease; history of TMJ treatment or antidepressant use in the last 6 months; presence of cardiovascular, thyroid, rheumatoid, or neurological disease, diabetes, hypertension, renal failure, isolated muscle disease, or diagnosed psychiatric disorder and obstructive sleep apnea, corticosteroid or anticonvulsant drug use; and presence of active caries or pulpal lesions.

Clinical outcomes were compared between patients who met the inclusion criteria and were treated with one of the treatment options evaluated in the study. The 3 treatment groups were determined as follows: Group 1: Melatonin + behavioral therapy (BT); Group 2: NSAID (tenoxicam) + BT, and Group 3: BT.

Group 1 included 17 patients (13 female and 4 male) who were prescribed oral melatonin 6 mg once daily (Melatonina 3 mg tablet, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Co. Ltd., Ostrzykowizna, Poland) to be taken 30 minutes before bed. Group 2 included 12 patients (10 female and 2 male) who were prescribed the NSAID tenoxicam 20 mg once daily (Tilcotil 20 mg tablet, Roche, Istanbul, Turkey) for 30 days. Group 3 included 16 patients (14 female and 2 male) who were recommended with only BT, which involved a soft diet and modifying habits. Treatment protocols were randomly performed for patients.

Patients complaining about records of facial pain, restricted mouth opening, joint sounds and symptoms during mouth opening and closing during restricted lateral movements of the temporalis, lateral pterygoid, medial pterygoid, sternocleiodomastoid, and trapezius muscles, as well as quality of sleep were evaluated using a visual analog scale (VAS) before treatment and at 1 and 3 months after treatment were evaluated.

Facial Pain: Based on the affected side and painful areas indicated by the patient on the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) form, presence of pain was recorded as none (0), right (1), left (2), or bilateral (3) and the area of pain was recorded as none (0), TMJ (1), muscles (2), or both (3) for each side.

Maximum Mouth Opening: Maximum assisted and unassisted opening values (in mm) were recorded. Maximum unassisted opening is the maximum distance between the upper and lower incisors the patient can achieve when opening the mouth themselves, while maximum assisted opening is the maximum distance between lower and upper central incisors achievable by the patient when assisted by passive stretching by the dentist.

Joint sounds: Joint sounds were detected digitally. Presence of sound during mouth opening, closing, and lateral movements was recorded as yes (1) or no (0).

Bimanual palpation of masticatory muscles and joint sensitivity: All patients in the study were assessed for pain by palpating the origin, belly, and insertion of the masseter, lateral pterygoid, medial pterygoid, digastric, sternocleidomastoid, and trapezius muscles, as well as palpating the preauricular and endaural region of the TMJ. The degree of tension and pain in the muscles during palpation was reported by the patient using a scoring system. The patients expressed pain intensity according to the

0-3 point scale in the examination form of the RDC/TMD Axis I clinical TMD report. According to this scale, scores were recorded as 0 (no pain), 1 (mild pain), 2 (moderate pain), or 3 (severe pain). Total muscle pain score was attained by summing the pain scores from each muscle.

***Sleep Quality**:* The patients were asked to grade their sleep quality before treatment and at 1 and 3 months after treatment using a Visual Analog Sleep Quality Scale (VASQS) ranging from 0 (poor sleep quality) to 10 (very good sleep quality).

Statistical Analysis

The study data were analyzed using IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) software package. The Shapiro–Wilk test was used to analyze conformity of the data to normal distribution. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency), normally distributed quantitative data were compared among groups using one-way ANOVA and Tukey's honestly significant difference (HSD) test was used to determine which group was responsible for the difference. Non-normally distributed parameters were compared between groups using the Kruskal–Wallis test, and the Mann–Whitney U test was used to identify the group responsible for the difference. Normally distributed variables were compared within groups using repeated-measures ANOVA (with post-hoc Bonferroni correction), while non-normally distributed data were compared using Friedman's test (with post-hoc Wilcoxon's signed rank test). Qualitative data were compared using chi-square test, Fisher's exact chi-square test, and Fisher–Freeman–Halton tests. Relationships between non-normally distributed parameters were evaluated with Spearman's rho correlation analysis. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Flow chart of this study was presented in Fig 1. The study included 45 patients, 8 males (17.8%) and 37 females (82.2%) ranging in age from 16 to 65 years. Their mean age was 30.6±11.43 years. The distribution of patients by age, sex, and treatment groups are shown in Table 1. There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean age or sex distribution (p>0.05). None of the patients stopped taking the prescribed medicine.

<u>*Facial pain*</u>

Facial pain did not differ significantly between the groups before treatment (p>0.05). After 1 month of treatment, there was a statistically significant difference in facial pain among the groups (p=0.047). A significantly higher proportion of patients in the melatonin group reported no pain (58.8%) compared to those in the NSAID (8.3%) and BT (25%) groups (p=0.011 and p=0.044, respectively) (Table 2). There was no significant difference between the NSAID and BT groups (p>0.05). There was also a significant difference among the groups in terms of right-side facial pain after 1 month of treatment (p=0.046). Significantly more patients in the melatonin group reported absence of pain on the right side (82.4%) compared to the NSAID (33.3%) group (p=0.009). No difference was detected between the other groups (p>0.05).

At 3 months, there was no statistically significant difference in the prevalence of facial pain among the groups (p>0.05).

<u>*Mouth opening*</u>

Comparisons of mouth opening values before treatment and at 1- and 3-month follow-up are shown in Table 3. The BT group had significantly lower painless unassisted mouth opening before treatment compared to the melatonin and NSAID groups (p=0.003), while the difference between the other two groups was not statistically significant.

Mean maximum painless unassisted mouth opening was significantly lower in the BT group than the melatonin and NSAID groups at both 1 month (p=0.000 and p=0.004, respectively) and 3 months (p<0.001 and p=0.004, respectively), while no significant differences were observed between the melatonin and NSAID groups.

The melatonin group had significantly greater maximum assisted mouth opening at 1 month and greater maximum unassisted mouth opening at 3 months compared to the BT group (p=0.026 and p=0.031, respectively).

The amount of increase in painless unassisted mouth opening after 1 month of treatment compared to pre-treatment values differed significantly among the groups (p=0.029). The melatonin group showed significantly greater increase when compared with the NSAID and BT groups (p=0.033 and p=0.021, respectively).

In terms of increase in maximum unassisted mouth opening at 1 month after treatment, the increase in the melatonin group was significantly greater than those seen in the NSAID and BT groups (p=0.037 and p=0.032, respectively). The melatonin group also showed significantly greater improvement in maximum unassisted mouth opening at 3 months after treatment compared to the NSAID group (p=0.001).

There was a statistically significant difference among the groups in the amount of increase in maximum assisted mouth opening at 1 and 3 months (p=0.018 and p=0.003, respectively). Again, this was a significantly higher increase in the melatonin group compared to the NSAID group (p=0.013 and p=0.019, respectively) and BT group (p=0.003 and p=0.004, respectively).

Lateral Movements

When eccentric movement was evaluated within each treatment group, the melatonin group showed a statistically significant difference between pre-treatment amount of right lateral movement pre-treatment and that of 1 and 3 months post-treatment. Right lateral movement was significantly increased at 1 and 3 months after treatment compared to before treatment ((p=0.007; p<0.05).

No significant change was detected in the NSAID group in the amount of right lateral movement at 1 month after treatment (p>0.05), whereas the increase in right lateral movement at 3 months after treatment was significant (p<0.05). The difference between 1 and 3 months after treatment was also statistically significant (p<0.05).

Joint sounds

There was no statistically significant difference between the treatment groups in terms of the prevalence of joint sounds when opening and closing the mouth before treatment and at 1 and 3 months after treatment (p>0.05).

Total muscle pain

Compared to the BT group, the melatonin group showed a significantly greater reduction in total muscle pain scores upon palpation at 1 month after treatment compared to pre-treatment scores (p=0.005). There was no significant difference between the NSAID and melatonin groups (p>0.05). At 3 months after treatment, there was no statistically significant difference between the groups in terms of reduction in total muscle pain scores upon palpation (p>0.05).

Sleep quality

Sleep quality score was significantly lower in the melatonin group compared to the NSAID and BT groups before treatment (p=0.002 and p=0.000, respectively), while there was no significant difference between the NSAID and BT groups (p>0.05). At 1 and 3 months after treatment, there was no statistically significant difference between in sleep quality scores between the treatment groups (p>0.05).

The melatonin group showed significantly greater improvement in sleep quality scores at 1 and 3 months after treatment compared to the other two groups (p=0.000 for both) (Table 4).

When the correlation between sleep quality and total muscle pain upon palpation was evaluated, no significant correlation was detected among the groups at 1 and 3 months after treatment (p>0.05).

Discussion

Temporomandibular joint disorders (TMDs) involve the masticatory muscles and related structures and present with clinical symptoms such as pain, joint sounds, and restricted mouth opening. Pathophysiological mechanism of these disorders have not been fully elucidated.[18,19]

Epidemiological studies have shown that 75% of the population has at least one symptom of TMJ disorders in the joint or masticatory muscles. In other studies, 16–88% of the population was reported to have at least one symptom, with this wide range attributed to differences in the selected sample groups. The average rate is 56%, indicating that roughly half of the population suffer from symptoms of TMJ disorders.[20,21]

Although pain is not the only reason why patients with temporomandibular joint disorders (TMDs) require treatment, it is reported to be the main reason.[22] Numerous studies showed that treatment methods are not towards to causative agents but aim to alleviate symptoms such as pain, joint sounds, and restricted mouth opening.

In this study, diagnosis was made based on the RDC/TMD history-taking and examination protocol.[23] All of the 45 patients included in the study had presented pain. In addition to pain, most of the patients also had internal derangement of the joint.

Because the mechanisms underlying temporomandibular joint disorders (TMDs) are not well understood and the pathophysiology is multifactorial, the use of noninvasive and predictable conservative treatment options is recommended. If conservative approaches including soft diet, physical therapy, BT, NSAIDs, antidepressants, and occlusal splints are unsuccessful, the next step is minimally invasive treatment methods.[23-25]

The inflammation and pain associated with temporomandibular joint disorders (TMDs) are generally difficult to tolerate, even when mild. Thus, effective management has major clinical importance. However, despite numerous studies, these efforts have been thwarted by its multifactorial etiology. NSAIDs are usually preferred for inflammation and inflammatory pain, and thus the jaw movement restriction associated with pain is also indirectly treated pharmacologically.

As they cause fewer adverse effects than opioids, conventional NSAIDs at standard therapeutic doses exert their analgesic and anti-inflammatory effects by blocking COX1 inhibition and inhibiting COX-2. This reduces prostaglandin production. Tenoxicam, meloxicam, and ibuprofen are NSAIDs that are often used and are effective for intracapsular pain and inflammation.[26-27]

In the literature, studies on intra-articular analgesic injection after knee arthroscopy report that tenoxicam provides long-term postoperative analgesia.[28-30] Studies on intra-articular injection into the TMJ have also reported the analgesic action of tenoxicam.[26,31]

Tenoxicam, which is in the oxicam class of NSAIDs, is a strong analgesic and anti-inflammatory agent with proven effectiveness in postoperative pain, and once-daily use is sufficient.[25] In this study we evaluated the effect of tenoxicam because it is the most prescribed drug in myofascial pain. Although often used in the treatment of TMJ disorders, the long-term use of these drugs can lead to severe adverse effects. NSAIDs are known to cause gastrointestinal damage that manifests with ulcers and inflammation, especially in the stomach and duodenum. Due to these side effects, the use of analgesic agents that have fewer side effects and can reduce NSAID use is of substantial clinical importance.[32,33] NSAI drugs are generally prescribed for 15 days, but in this study we preferred to include patients who had taken the drug for 30 days to compare its effect with that of melatonin that was given for 30 days.

In the present study, based on the sleep-related bruxism that plays a role in the etiology of temporomandibular joint disorders(TMDs), The authors aimed to evaluate the anti-inflammatory and analgesic effect of melatonin in patients with TMJ disorders and myofascial pain syndrome, and compare its effectiveness with that of NSAIDs. Melatonin is an endogenous chronobiotic and antioxidant and its analgesic effect has been demonstrated in numerous experimental and clinical

studies.[10,34] There have been reports of its effectiveness in reducing pain in cases of chronic pain such as fibromyalgia, irritable bowel syndrome, migraine, chronic back pain, and tension headache.[15,35,36]

In a randomized study on fibromyalgia treatment, Citera et al.[37] gave 3 mg melatonin orally 30 minutes before bed for 4 weeks to 21 female patients diagnosed with fibromyalgia and reported a significant improvement in sleep quality and significant decrease in painful trigger points.

In a randomized study by Zanette et al.[38] 63 female fibromyalgia patients aged 18–65 years were treated in 3 groups. Group 1 received 25 mg amitriptyline before bed for 6 months, group 2 received 10 mg melatonin, and group 3 received both. The authors determined that the combined treatment and melatonin alone were more effective than amitriptyline for morning stiffness and sleep disorder.

In a double-blind randomized study by Vidor et al.[39] 32 women aged 20–40 years with temporomandibular joint disorders with myofascial pain received 5 mg oral melatonin before bed for 4 weeks and showed a 44% reduction in pain scores compared to patients who received a placebo, 39% increase in pressure-pain threshold, and significant reduction in analgesic consumption. The authors stated that melatonin increased sleep quality but that its effect on pain was independent of its effect on sleep.

Consistent with the literature, in the present study were observed a decrease in facial pain and it was shown that melatonin had a better short-term analgesic effect than the other treatments. In previous studies demonstrating the positive analgesic effects of melatonin, oral melatonin was administered at doses of 3–10 mg and no side effects were reported. However, experimental and clinical studies have offered no clear results regarding the optimal antinociceptive and analgesic dose of melatonin. Based on the literature data, 5–20 mg melatonin can be taken orally or sublingually.[40,41]

A dose of 6 mg of oral melatonin was used in the present study and no side effects were detected. Melatonin is reported in the literature as safe for short-term use, even at high doses. Mild side effects such as dizziness, headache, nausea, and sleepiness were reported at rates comparable to those seen with a placebo.[42-45]

Intra-articular pressure changes and inflammation in the retrodiscal tissues and articular capsule were determined to influence nociception. The high levels of mediators such as IL-6, TNF-α, IL1-β, and IL-8 detected in the synovial fluid of individuals with temporomandibular joint disorders and pain supports this hypothesis.[45-47] Experimental studies investigating the antioxidant and anti-inflammatory effects of melatonin have shown that melatonin decreases IL-6, TNF-α, IL1-β, and IL-8 levels.[48,49] However, in this study it was not made any biochemical analysis, therefore it can not be contributed to action mechanism of melatonin.

Intracellular cyclooxygenases are responsible for the formation of substances that play important roles in inflammation. These enzymes have two forms, COX1 and COX2, and COX2 is involved in inflammation, pain, and vasodilation.[50-52] Cutando et al.[53] reported that in patients with TMJ disorder, COX2 activation is increased in the synovium and melatonin exerts an anti-inflammatory effect by inhibiting this COX2 activation.

At present, reports indicate that sleep bruxism is 70% due to pathophysiological factors, followed by lesser contributions from psychosocial and morphological factors. The sleep disorders included in these pathophysiological factors may be attributed to sleep physiology since bruxism is especially common during sleep.[54]

Smith et al.[7] found that the rate of insomnia was high in their study of 53 patients with myofascial TMJ disorder and suggested that primary insomnia is associated with hyperalgesia and therefore, clinical insomnia may actually play a pathophysiological role in TMJ disorder and other central sensitivity syndromes.

Serra Negra et al. identified poor sleep quality as an important factor in dental students with nocturnal and daytime bruxism.[55]

In the current study, no significant correlation was observed between total muscle pain scores upon palpation and sleep quality before treatment or at 1 and 3 months after treatment.

Limitations of this study may be small number of patients included in each group. Further studies are recommended with larger patient groups comparing different treatment modalities.

Conclusion

In this study, the use of melatonin in the TMJ internal derangements and myofascial pain demonstrated that melatonin had comparable effectiveness to the other two treatment options and may serve as an anti-inflammatory and analgesic alternative to NSAIDs.

Author's contributions

MS and CD concevied of this study. MS collected the data. MS and CD participated in the design and coordination of the study. MS drafted the manuscript. CD interpreted findings and edited the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding: No funding was received, for this study.

Conflicts of interest: Nondeclared

References

1. de Leeuw R, Klasser GD. American Academy of Orofacial Pain. Orofacial pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis and Management. 6th ed. Hanover Park, Chicago: IL Quintessence; 2018. p.144-207
2. Buescer JJ. Temporomandibular joint disorders. *Am fam Physician.* 2007;76(10):1477-1482
3. Ingawale S, Goswami T.Temporomandibular joint: disorders, treatments and biomechanics.*Ann Biomed Eng.* 2009;37(5):976-996. Doi: 10.1007/s10439-009-9659-4
4. Edward FW, Sarah LN. Management and Treatment of Temporomandibular Disorders: A Clinical Perspective. *J Man Manip Ther*. 2009;17(4):247-254.Doi: 10.1179/106698109791352184
5. Minakuchi H, Kuboki T, Maekawa K, Matsuka Y, Yatani H. Self-reported remission, difficulty, and satisfaction with nonsurgical therapy used to treat anterior disc displacement without reduction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(4):435-440.doi:10.1016/j.tripleo.2003.11.013
6. Ouanounou A, Goldberg M, Haas DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. *J. Can. Dent. Assoc.*,2017; 83: h7.
7. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, et al. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep*. 2009;32(6): 779-790.doi:10.1093/sleep/32.6.779
8. Dubrovsky B, Raphael KG, Lavigne GJ, Janal MN, Sirois DA, et al. Polysomnographic investigation of sleep and respiratory parameters in women with temporomandibular pain disorders. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(2):195-201. doi: 10.5664/jcsm.3452
9. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C, et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001;10(1): 35-42.doi: 10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x
10. Scarabelot VL, Medeiros LF, de Oliveira C, Adachi LNS, de Macedo IC, et al. Melatonin

Alters the Mechanical and Thermal Hyperalgesia Induced by Orofacial Pain Model in Rats. *Inflammation.* 2016;39(5):1649-1659. doi: 10.1007/s10753-016-0399-y

11. Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J, Gögenur I. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia.* 2014;69(10):1163-1171. doi: 10.1111/anae.12717

12. Danilov AB, Danilov AB, Kurushina OV, Shestel EA, Zhivolupov SA, Latysheva NV. Safety and Efficacy of Melatonin in Chronic Tension-Type Headache: A Post-Marketing Real-World Surveillance Program. *Pain and therapy.* 2020; 9(2):741-750. doi:10.1007/s40122-020-00207-y

13. Oh SN, Myung SK, Jho HJ. Analgesic Efficacy of Melatonin: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind,Placebo-Controlled Trials .J*ournal of clinical medicine* .2020 ;9(5) :1553 .doi. org/ 10. 3390 /jcm 9051553

14. Liu W, Jiang H, Liu X, Hu S, Li H, Feng Y, Long X. Melatonin Abates TMJOA Chronic Pain by MT2R in Trigeminal Ganglion Neurons. *J Dent Res.* 2021.220345211026551. doi: 10.1177 /00 220 345 211 0 26551.

15. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin hormone that modulates pain. *Life Sci*. 2009; 84(15-16):489-498. doi: 10.1016/j.lfs.2009.01.024.

16. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain ther.* 2016; 5(1):1-17. doi: 10.1007/s40122-016-0049-y

17. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Pain control by melatonin: Physiological and pharmacological effects. *Exp Ther Med*. 2016;12(4): 1963-1968.doi: 10.3892/etm.2016.3565

18. Jyothi S, Dhanraj M. Non-Surgical Treatment for Tempromandibular Joint Disorder-A Review.*Research J Pharm and Tech*.2017;10(3):917. doi: 10.5958/0974 360X.2017.00170.6

19. Ferrando M, Andreu Y, Galdon J, Dura E, Poveda R, et al. Psychological variables and temporomandibular disorders: Distress, coping and personality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98:153-160. doi:10.1016/j.tripleo.2003.12.030

20. Rutkiewicz T, Kononen M, Suominen-Taipale L, Nordblad A, Alanen P. Occurrence of clinical signs of temporomandibular disorders in adult Finns. *J Orofac Pain*. 2006;20:208-217

21. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 7th ed. St. Louis, MO: Elsevier /Mosby; 2013. p.2-222

22. John MT, Dworkin SF, Mancl LA. Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses. *Pain.* 2005; 118:61-69. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.018

23. McNeill C. Management of temporomandibular disorders: Concepts and controversies. *J Prosthet Dent.* 1997;77(5):510-522. doi: 10.1016/s0022-3913(97)70145-8

24. Brennan PA, Ilankovan V. Arthrocentesis for temporomandibular joint pain dysfunction syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(6):949-951. doi: 10.1016/j.joms.2006.02.010

25. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA. Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg.*1991;49(11):1163-1167. doi: 10.1016/0278-2391(91)90409-f

26. Aktas I, Yalcin S, Sencer S. Intra-articular injection of tenoxicam following temporomandibular joint arthrocentesis: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(5):440-445. doi: 10.1016/j.ijom.2010.02.010

27. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015; 8:105-118. doi:10.2147/JPR.S75160

28. Alagöl A, Calpur OU, Usar PS, Turan N, Pamukcu Z. Intraarticular analgesia after arthroscopic

knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005;13(8):658-663. doi: 10.1007/s00167-004-0612-7

29. Guler G, Karaoglu S, Velibasoglu H, Ramazanogulları N, Boyaci A. Comparison of analgesic effects of intra-articular tenoxicam and morphine in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2002;10(4):229-232. doi: 10.1007/s00167-002-0286-y

30. Talu GK, Ozyalçin S, Koltka K, Ertürk E, Aşik M, et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2002;10(6):355-360. doi: 10.1007/s00167-002-0306-y

31. Yapıcı-Yavuz G, Şimşek-Kaya G, Oğul H. A comparison of the effects of Methylprednisolone Acetate, Sodium Hyaluronate and Tenoxicam in the treatment of non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(3): e351-e358. doi: 10.4317/medoral.22237

32. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):409-423.

33. Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*.2004;63(4): 757.doi: 10.1212/01.wnl.0000134653.35587.24

34. El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res.* 2002;46 (3):235-243. doi: 10.1016/s1043-6618(02)00094-4

35. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res.* 2011;51(3):270-277. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x

36. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res.* 2010; 48:297-310. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00759.x

37. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Rosemffet MG, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(1):9-13. doi: 10.1007/s100670050003

38. deZanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwerner A, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(1):40. doi: 10.1186/2050-6511-15-40

39. Vidor LP, Torres ILS, de Souza ICC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo controlled study. *Journal of Pain Symptom Management*. 2013;46(3):422-432. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019

40. Andersen LP. The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Dan Med J.* 2016;63(10):1-15.

41. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig*. 2016; 36(3):169-175. doi: 10.1007/s40261-015-0368-5

42. Shaw KM, Stern GM, Sandler M. Melatonin and parkinsonism. *Lancet.* 1973;301(7797):271. doi: 10.1016/s0140-6736(73)90118-9

43. Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):683-695. doi: 10.1007/s10549-014-2962-2

44. De Matos Cavalcante AG, de Bruin PF, de Bruin VM, Nunes DM, Pereira EDB, et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pineal Res.* 2012; 53(3):238-244. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x

45. Alpaslan C, Bilgihan A, Alpaslan GH, Güner B, Ozgür M, et al. Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod.* 2000;89(6):686-690. doi: 10.1067/moe.2000.105518

46. Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Ghanem A, Malmstrom H, et al. Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine.* 2016; 77:98-106. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.005

47. Quinn JH, Bazan NG. Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990; 48(9):968-971. doi: 10.1016/0278-2391(90)90011-p

48. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG, et al. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4); 517-526. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x

49. Lissoni P, Messina G, Rovelli F. Cancer as the main aging factor for humans: the fundamental role of 5-methoxy-tryptamine in reversal of cancer-73 induced aging processes in metabolic and immune reactions by non-melatonin pineal hormones. *Curr Aging Sci*. 2012;5(3):231-235. doi: 10.2174/1874609811205030010

50. Hanafy S, El-Kadi AOS, Jamali F. Effect of inflammation on molecular targets and drug transporters. *J Pharm Sci*. 2012;15(3):361-375. doi: 10.18433/j30300

51. Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH, Chang DM, et al. Modulation by melatonin of the pathogenesis of ınflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):11742-11766. doi: 10.3390/ijms140611742

52. Xie S, Fan W, He H, Huang F. Role of Melatonin in the Regulation of Pain. *J Pain Res.* 2020; 13:331-334. doi: 10.2147/JPR.S228577

53. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, Lopez A, et al. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-nduced oxidative stress. J Periodontol. 2007;78(3):576-583. doi: 10.1902/jop.2007.060

54. Lobbezoo F, Van Der Zaag J, Naeije M. Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants- an updated review. *J Oral Rehabil*. 2006;33(4):293-300. doi:10.111/j.1365-2842.2006.01609.x

55. Serra Negra JM, Scarpelli AC, Tirsa Costa D, Guimaraes FH, Pordeus IA. Sleep bruxism, awake bruxism and sleep quality among Brazilian dental students: a cross-sectional study. *Braz Dent J.* 2014;25(3):241-247. doi: 10.1590/0103-6440201302429

Table 1: Distribution of patients according to age. sex. and treatment group

	Patient number	Males	Females	Age	
	n (%)	n (%)	n (%)	Min-Max	mean±SD
Melatonin	17 (37.8%)	4 (23.5%)	13 (76.5%)	20-50	33.35±9.51
NSAID	12 (26.7%)	2 (16.7%)	10 (83.3%)	16-65	33.42±14.44
BT	16 (35.6%)	2 (12.5%)	14 (87.5%)	16-62	26.62±10.34
Total	45 (100%)	8 (17.8%)	37 (82.2%)	16-65	30.6±11.43
		[1]0.705			[2]0.219

Abbreviations: SD: standard deviation. NSAID: Non-steroid anti-inflammatory drug. BT: Behavioral Therapy

[1]*Ki-kare test*

[2]*Oneway ANOVA Test*

**p<0.05*

Table 2: Comparison of facial pain between the treatment groups before treatment and at 1 and 3 months after treatment

Facial Pain		Melatonin	NSAID	BT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Before Treatment	right	0 (0%)	1 (8.3%)	3 (18.8%)	[1]0.299
	left	2 (11.8%)	3 (25%)	3 (18.8%)	
	both sides	15 (88.2%)	8 (66.7%)	10 (62.5%)	
After Treatment 1.month	no pain	10 (58.8%)	1 (8.3%)	4 (25%)	[2]0.047*
	right	0 (0%)	3 (25%)	4 (25%)	
	left	4 (23.5%)	4 (33.3%)	2 (12.5%)	
	both sides	3 (17.6%)	4 (33.3%)	6 (37.5%)	
After Treatment 3.month	no pain	11 (64.7%)	6 (50%)	7 (43.8%)	[2]0.336
	right	1 (5.9%)	2 (16.7%)	5 (31.3%)	
	left	1 (5.9%)	3 (25%)	2 (12.5%)	
	both sides	4 (23.5%)	1 (8.3%)	2 (12.5%)	

Abbreviations: NSAID: Non-steroid anti-inflammatory drug. BT: Behavioral Therapy

[1]*Fisher's Exact Test*

[2]*Ki-kare Test*

*p<0.05

Table 3: Comparison of painless unassisted. maximum unassisted. and maximum assisted mouth opening distances in the treatment groups before treatment and at 1 and 3 months after treatment

		Melatonin	NSAID	BT	p
		mean±SD (median)	mean±SD (median)	mean±SD (median)	
painless unassisted mouth opening (mm)	BT-1.month difference.	1.12±1.32 (1)	0.17±0.83 (0)	0.13±1.41 (0)	0.029*
	BT-3.month diffference.	1.59±1.54 (1)	0.92±3.92 (0)	0.63±3.2 (1)	0.034*
maximum unassisted mouth opening (mm)	BT-1.month difference.	3.06±2.73 (2)	1.83±4.06 (1)	1.5±2.97 (1)	0.044*
	BT-3.month difference.	3.35±2.69 (3)	1.33±3.11 (1)	1.81±3.85 (1.5)	0.010*
maximum assisted mouth opening (mm)	BT-1.month difference.	3.06±1.95 (3)	1.92±3.34 (1)	1.38±2.66 (0.5)	0.018*
	BT-3.month difference	3.59±2.06 (3)	-1.5±11.74 (1)	1.75±3.68 (1)	0.003*

Abbreviations: SD: standard deviation. BT: Before Treatment. NSAID: Non-steroid anti-inflammatory drug. BT: Behavioral Therapy

Kruskal Wallis Test

* *p<0.05*

Table 4: Comparison of sleep quality in the treatment groups before treatment and at 1 and 3 months after treatment

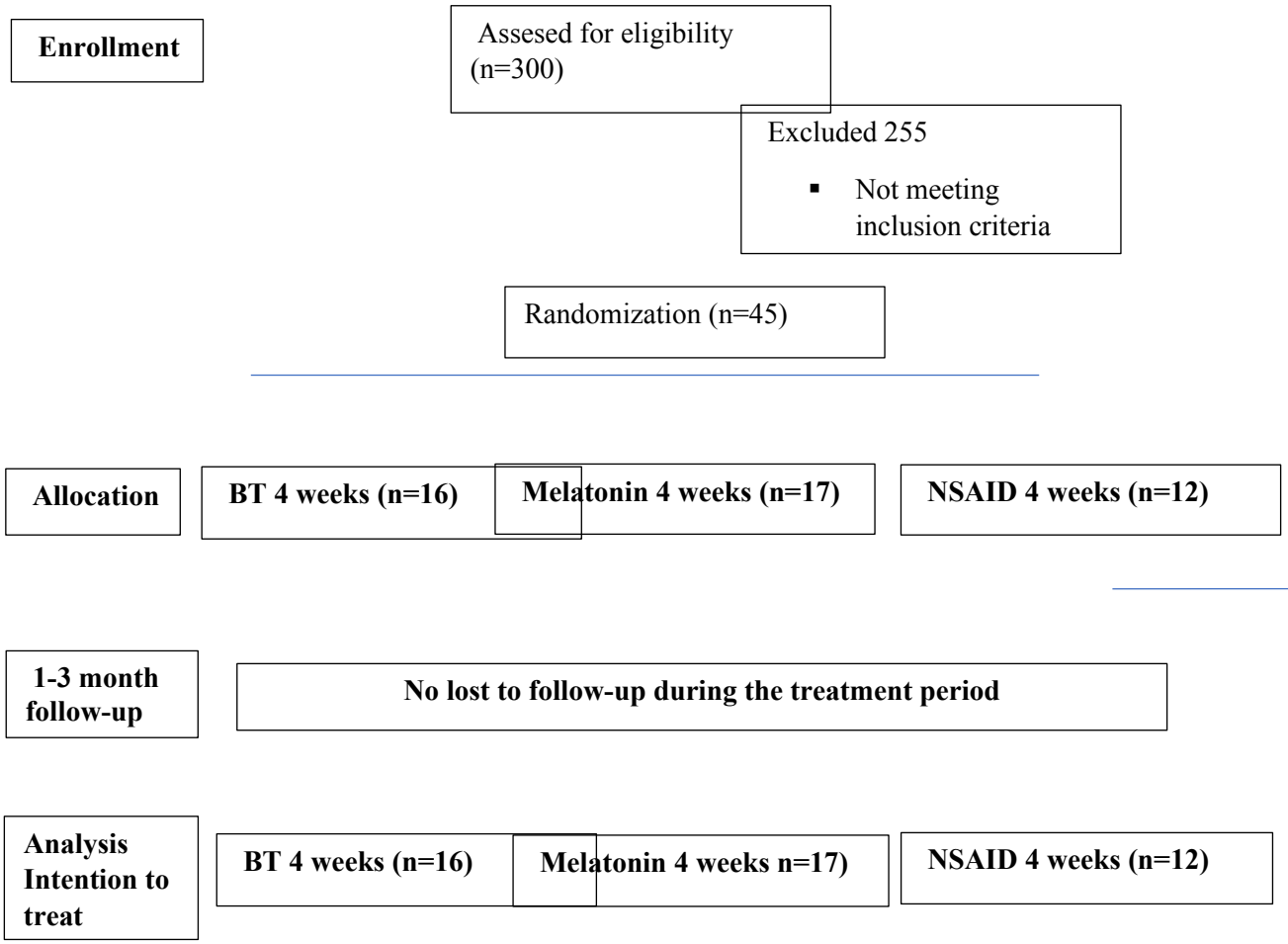
	Melatonin	NSAID	BT	p
Sleep quality scores	mean±SD (median)	mean±SD (median)	mean±SD (median)	
BT-1.month difference	4.19±1.70 (4)	0.58±0.90 (0.5)	0.50±0.89 (0)	0.000*
BT-3.month difference	3.70±1.61 (4)	0.67±1.15 (0)	0.37±0.5 (0)	0.000*

Abbreviations: SD: standard deviation, BT: Before Treatment, NSAID: Non-steroid anti-inflammatory drug, BT: Behavioral Therapy

Kruskal Wallis Test

* *p<0.05*

Figure 1. Flow chart of study



Presentation ID / Sunum No= 256

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Gebelik ve Temporomandibular Bozukluklar: Güncel Literatür Değerlendirilmesi

Dr. Katibe Tuğçe Temur[1], Dr. İsa Temur[2]
[1]*Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye*
[2] *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Niğde Türkiye*

Özet

Temporomandibular Bozukluk (TMD) ilgili eklem ve çevre dokularda ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık ve eklem sesi gibi çeşitli semptomlar gösteren patolojilerdir. Eldeki kanıtlara göre TMD' nin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bu durum cinsiyetler arasındaki hormonal ve psikolojik farklılıklar gibi bazı durumlarla açıklanmıştır. Kadınlar için özel bir dönem olan gebelik oldukça zorlu ve kadın vücudunda birçok fizyolojik değişikliğe neden olan bir dönemdir. Kadın için zorlayıcı olan bu dönemde özellikle eklem ağrılarında artış ve TMD' nin ortaya çıkma riski olduğu bildirir. Gebelikte gebelik stresi, bağışıklığın baskılanması gibi faktörlerin TMD' yi proveke eder. Ek olarak mevcut çalışmalarda temporomandibular eklemde (TME) çok sayıda östrojen reseptörü bulunduğu ve eklem kıkırdağının bu reseptörlere yüksek afinitesi olduğu ve östrojenin TME' de bir dizi spesifik inflamatuar yanıtı güçlendirdiğini iddaa edilir. Dahası gebelik sırasında vücut eklemlerinin artan hareketliliğinden sorumlu olan relaksin hormonu artışının TMD 'in gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilir. Bu derlemede gebelikte TMD görülme sıklığı, olası nedenleri ve tedavi yöntemlerini güncel literatürü analiz ettik.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular bozukluk, gebelik, östrojeni relaksin

Pregnancy and Temporomandibular Disorder: A Review of Current Literature

Abstract

Temporomandibular Disorder (TMD) are pathologies that show various symptoms such as pain in the related joint and surrounding tissues, limitation of jaw movements and joint sound. According to the available evidence, it is reported that TMD are more common in women. This situation has been explained by some situations such as hormonal and psychology differences between genders.

Pregnancy, which is a special period for women, is a very difficult period that causes many physiological changes in the female body. It is reported that there is an increase in joint pain and the risk of TMD during this challenging period for women. TMD is provoked by factors such as pregnancy stress and immunosuppression during pregnancy. In addition, current studies claim that there are many estrogen receptors in the temporomandibular joint (TMJ) and articular cartilage has a high affinity for these receptors, and that estrogen potentiates a series of specific inflammatory responses in the TMJ. It is also reported that the increase in the hormone relaxin, which is responsible for the increased mobility of the body joints during pregnancy, may contribute to the development of TMD. In this review, we analyzed the current literature on the incidence of TMD in pregnancy, possible causes and treatment methods.

Keywords: Temporomandibular disorder, pregnancy, estrogen, relaxin

Giriş

Temporomandibular eklem (TME) kulak tragusunun ön kısmında mandibula ve temporal kemik arasındaki yer alan menteşe hareketi yapan bir eklemdir [1]. Temporomandibular bozukluklar (TMD) çiğneme kas sistemini veya temporomandibular eklemleri (TME) ve ilişkili yapıları içeren bir dizi klinik durumu kapsayan heterojen bir patoloji grubudur [2, 3]. TMD semptomları en sık 20 ila 40 yaşları arasında görülürken genç ve yaşlı insanlarda daha az sıklıkta görülür [4]. TMD ile ilişkili semptomların çoğunun kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülür [5]. Bu hastalık temporomandibular eklemde (TME) veya çiğneme kaslarında ağrı ile karakterize edilirken ağız açıklığında kısıtlılık, mandibular hareketlerde sapma ve mandibular fonksiyon sırasında eklem sesleri (klik sesi, popping, krepitus) gibi klinik bulgular verir. Hastalarda görülen sık görülen şikayetler ise baş ağrısı, boyun ağrısı, yüz ağrısı ve kulak ağrısıdır. Diğer açıklanamayan ilişkili şikayetler arasında kulak çınlaması, kulakta dolgunluk ve algılanan işitme kaybıdır [2].

TMD için konjenital displazi, eklemlerin enflamatuar hastalıkları (osteoartrit, romatoid artrit, eklem içi diskte dejeneratif değişiklikler) diş ve oklüzyonda konjenital ve edinilmiş problemler, cinsiyet hormonları predispozan faktörlerdir [6]. Mevcut kanıtlara göre, TMD genellikle kadınlarda erkeklere göre 1.5 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir ve bu farklılık davranışsal, hormonal, anatomik ve psikolojik faktörlere bağlanmıştır [7]. Ek olarak mevcut oral kontraseptif kullanımının ve menopoz sonrası replasman tedavisinin TMD için etiyolojik bir rol oynayabileceği bildirildi [8]. Literatürde bu hastalığın cinsiyete göre farklılıklarda etkili faktörler henüz açık değildir [9].

Gebelik ve TMD

Gebelik fetal büyüme ve gelişmeyi desteklemek için birçok vasküler, metabolik ve fizyolojik adaptasyona yol açan benzersiz bir durumdur, bu değişiklikler anneyi yenidoğanın doğum sonrası büyümesini desteklemek için artan emzirme ve beslenme gereksinimlerine hazırlar [10]. Gebelerde fetüsün sağlıklı büyümesini ve gelişmesini desteklemek amacı ile kadınların endokrin, kardiyovasküler, solunum, böbrek ve sindirim sistemlerinde değişiklikler olduğu bilinir [11]. Gebelikte bazı fizyolojik, hormonal ve diyet değişiklikleri periodontal hastalık ve diş çürüğü gibi ağız hastalıkları riskini değiştirir. Bu karmaşık değişikliklere bağlı ağız boşluğu da dahil olmak üzere anne adaylarının çeşitli vücut bölgelerinin mikrobiyal bileşimini de etkilediği ortaya konmuştur [12].

Literatür incelendiğinde mevcut çalışmalarda gebeliğin TMD üzerine etkilerinin ve olası etki mekanizmalarının tartışmalı olduğu görülür. Jambi ve arkadaşları gebelik vücudunda ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin TMD ye neden olabileceğini göstermiştir. Ayrıca gebelik stresi ve bağışıklığın baskılanmasının TMD için risk faktörü olduğu bildirilir [13]. Yine gebeliğin TMD' ye etkisini değerlendiren güncel bir çalışmada da gebelikte TMD semptomlarında artış olduğu bildirilmiştir. Ancak semptomların ileri trimesterlerde istatiksel olarak azaldığı gösterilmiştir [14].

Bayramova ve arkadaşlarının çalışmasında gebelikte bazı kadınlarda boyun ve yüzde oluşan ödemin çene ve TME çevresindeki baskı miktarı artabileceği ve TMD' ye bağlı semptomlara sebep olacağı bildirilmiştir [15].

Literatüde gebelikte TMD artışını destekleyen olası mekanizmaların net olmadığı ve çeşitli hipotezler olduğu görülür. Haskin ve arkadaşları gebelikte östrojenin temporomandibular eklemde bir dizi spesifik inflamatuar yanıtı güçlendirdiğini bildirmiştir [16]. Abubaker ve arkadaşları küçük örneklemli çalışmalarında kadın ve erkeklerde semptomatik ve asemptomatik TME' lerde farklı sıklıklarda östrojen ve progesteron reseptörleri olduğu göstermiştir. Semptom gösteren kadınlarda daha fazla reseptör olmasına rağmen anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir [17]. Campell ve arkadaşları ise TME de ki östrojen reseptörünün TMD gelişiminde rol almayacağı göstermişlerdir [18]. Robinson ve arkadaşları da TME' de çok sayıda östrojen reseptörü bulunduğu ve eklem kıkırdağının bu reseptörlere yüksek afinitesi olduğunu bildirmiştir [19].

Ribeiro-Dasilva ve arkadaşları temporomandibular bozukluk araştırma tanı kriterlerine göre tanısı konan 200 TMD hastası ve sağlıklı 100 kadından elde edilen DNA' larda östrojen reseptöründeki bir polimorfizmi değerlendirildi. Çalışma sonuçları östrojen reseptöründe mevcut bir polimorfizmin, kadınlarda TMD için risk olduğunu göstermiştir [20].

Ek olarak relaksin hormonu bebeğin doğumunu kolaylaştırmaya yardımcı olmak için gebelerde eklemlerin hareketliliğini artırmaktan sorumlu hormondur. Eklemlerin hipermobilitesi TMD gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir [21, 22].

Diğer yandan Solak ve arkadaşları gebelikte sistemik eklemlerde hipermobiliteyi ve TMD prevelansını ve bunların ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında aynı yaş grubu gebeliği olmayan kadınlarla gebe kadınlar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak sistemik eklem hipermobilitesi ile TMD arasında ilişki bulunamamıştır [23].

Gebelikte TMD için diğer bir olası risk faktörü bruksizmdir. Gebelikte artan stres, kaygı ve uyku kalitesinin düşmesi ile bruksizm gelişebileceği ve bu durumun TMD için risk faktörü olduğu bildirilir [24, 25].

Bu çalışmaların aksine mevcut bazı çalışmalar gebeliğin TMD için koruyucu bir faktör olduğu ve TMD' nin görülme prevelansının azaldığını iddaa etmiştir.

Hilgenberg ve arkadaşlarının çalışmasında gebelerde TMD belirti ve semptomlarının prevalansının düşük olduğu gösterilmiş. Gebelikte artan östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı olarak ağrı bulgusunda azalma olacağı bildirilmiştir [26]. Maroyal ve arkadaşları da gebeliğin TMD semptomları açısından koruyucu rolü olduğu ve gebelikte TMD prevelansını oldukça düşük olduğu rapor etmiştir [27]. Landi ve arkadaşlarının çalışmasında gebe olmayan kadında %30,3 daha fazla TMD olduğunu göstermiştir [28].

Gebelikte TMD tedavisindeki ilk adım, belirli gıdalardan (simit, sert kabuklu ekmekler, sert etler, elmalar) kaçınmak büyük ısırma hareketleri yapmadan çene kaslarını ve TME' yi zorlayan davranışlarından kaçınmaktır. Diğer bir seçenekler ısırma plakalarının kullanılmasıdır [25].

Sonuç olarak, TMD' nin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte kadında birçok değişikliğe neden olan gebeliğin TMD' ye etkisini ve gebelikte TMD prevelansını açıklamak için daha fazla araştırma yapılmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Yule PL, Durham J, Wassell RW: **Pain part 6: temporomandibular disorders**. *Dental update* 2016, **43**(1):39-48.

2. McNeill C: **Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies**. *The Journal of prosthetic dentistry* 1997, **77**(5):510-522.

3. McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, Tanaka TT: **Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research**. *The Journal of the American Dental Association* 1990, **120**(3):253-263.

4. LeResche L, Drangsholt M: **Epidemiology of orofacial pain: prevalence, incidence, and risk factors**. *Orofacial pain From basic science to clinical management 2nd ed Chicago: Quintessence Publishing* 2008:13-18.

5. LeResche L: **Epidemiology of Temporomandibular Disorders: Implications for the Investigation of Etiologic Factors**. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1997, **8**(3):291-305.

6. Tallents R, Katzberg RW, Murphy W, Proskin H: **Magnetic resonance imaging findings in asymptomatic volunteers and symptomatic patients with temporomandibular disorders**. *The Journal of prosthetic dentistry* 1996, **75**(5):529-533.

7. Giudice AL, Brewer I, Leonardi R, Roberts N, Bagnato G: **Pain threshold and temporomandibular function in systemic sclerosis: Comparison with psoriatic arthritis**. *Clinical Rheumatology* 2018, **37**(7):1861-1867.

8. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF: **Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain**. *Pain* 1997, **69**(1):153-160.

9. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML: **Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis**. *Journal of Oral Rehabilitation* 2018, **45**(9):720-729.

10. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CA, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, Gunderson EP, Stuart JJ, Vaidya D, Epidemiology AHACo *et al*: **Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association**. *Circulation* 2021, **143**(18):e902-e916.

11. Zakaria ZZ, Al-Rumaihi S, Al-Absi RS, Farah H, Elamin M, Nader R, Bouabidi S, Suleiman SE, Nasr S, Al-Asmakh M: **Physiological Changes and Interactions Between Microbiome and the Host During Pregnancy**. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2022, **12**.

12. Jang H, Patoine A, Wu TT, Castillo DA, Xiao J: **Oral microflora and pregnancy: A systematic review and meta-analysis**. *Scientific reports* 2021, **11**(1):1-31.

13. Jambi S, Othman M: **TMJ and Pregnancy**. *GSC Advanced Research and Reviews* 2022, **11**(3):020-023.

14. Szylkiewicz ZJPR: **Impact of pregnancy on temporomandibular joint dysfunction**. **26**(1):40-49.

15. Bayramova AJCJoO, Gynecology: **TMD and pregnancy?** 2018, **1**(1):001-006.

16. Haskin CL, Milam SB, Cameron IL: **Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint**. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists* 1995, **6**(3):248-277.

17. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GCJJoo, surgery m: **Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study**. 1993, **51**(10):1096-1100.

18. Campbell JH, Courey MS, Bourne P, Odziemiec CJJoO, Oral MSOJotAAo, Surgeons M: **Estrogen receptor analysis of human temporomandibular disc**. 1993, **51**(10):1101-1105.

19. Robinson JL, Johnson PM, Kister K, Yin MT, Chen J, Wadhwa S: **Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology**. *Odontology* 2020, **108**(2):153-165.

20. Ribeiro-Dasilva MC, Line SRP, dos Santos MCLG, Arthuri MT, Hou W, Fillingim RB, Barbosa CMRJTJoP: **Estrogen receptor-α polymorphisms and predisposition to TMJ disorder**. 2009, **10**(5):527-533.

21. Solak Ö, Turhan-Haktanir N, Köken G, Toktas H, Güler Ö, Kavuncu V, Demir Y: **Prevalence of temporomandibular disorders in pregnancy**. *Eur J Gen Med* 2009, **6**(4):223-228.

22. Warren MP, Fried JL: **Temporomandibular disorders and hormones in women**. *Cells Tissues Organs* 2001, **169**(3):187-192.

23. Solak Ö, Turhan-Haktanir N, Köken G, Toktas H, Güler Ö, Kavuncu V, Demir YJEJGM: **Prevalence of temporomandibular disorders in pregnancy**. 2009, **6**(4):223-228.

24. Bergmann A, Edelhoff D, Schubert O, Erdelt K-J, Pho Duc J-MJCoi: **Effect of treatment with a full-occlusion biofeedback splint on sleep bruxism and TMD pain: a randomized controlled clinical trial**. 2020, **24**(11):4005-4018.

25. Jambi S, Othman MJGAR, Reviews: **TMJ and Pregnancy**. 2022, **11**(3):020-023.

26. Hilgenberg PB, Cunali RS, Bonotto D, Farias ACd, Cunali PAJRD: **Temporomandibular disorders and pregnancy**. 2012, **13**:371-373.

27. Mayoral VA, Espinosa IA, Montiel ÁJJAOL: **Association between signs and symptoms of temporomandibular disorders and pregnancy (case control study)**. 2013, **26**(1):3-7.

28. Landi N, Lombardi I, Manfredini D, Casarosa E, Biondi K, Gabbanini M, Bosco MJGe: **Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders. A preliminary study**. 2005, **20**(2):99-103.

Presentation ID / Sunum No= 269

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8595-373X

Hareketli Protez Temizleme Yöntemleri (Literatür Taraması)

Dr. Barış Filiz Erol[1]

[1] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Ankara /Türkiye*

Özet

65 yaş üstü yetişkin popülasyonunda dünya çapında bir artış olmaktadır. Artan yaşla birlikte protezlerde biriken plağı kaldırma becerilerinde büyük bir azalma görülmektedir. Protez kaidesinin tesviye ve polisajının iyi yapılmaması ya da dişeti modelajı için oluşturulan kısımlar plak tutulumunu artırmaktadır. Yeterli olmayan hijyen alışkanlıkları oral ve sistemik hastalıklara sebep olmaktadır. Dezenfeksiyon ve antiseptik yöntemler protez stomatiti ile baş etmede oldukça etkindir. Protez temizliğinde kullanılan yöntemler mekanik ve kimyasal yöntemlerdir. Mekanik yöntemler fırçalama, ultrasonik cihazlar, mikrodalga fırındır. Kimyasal protez temizleyicileri içeriklerine göre; alkalen peroksitler, alkalen hipokloritler, asitler, dezenfektanlar ve enzimlerdir. Günümüzde protez temizleme yöntemlerinin etkinlikleri ve protez üzerindeki etkileri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemede protez temizleme yöntemleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Stomatit, Protez, Alkalen Hipoklorit, Alkalen Peroksit

Removable Prosthesis Cleaning Methods (Literature Review)

Abstract

There is a worldwide increase in the population of adults over 65 years of age. With increasing age, there is a great decrease in the ability to remove the plaque accumulated in prostheses. Parts created for gingival modeling or not smoothing and polishing the prosthesis base increase plaque retention. Inadequate hygiene habits cause oral and systemic diseases. Disinfection and antiseptic methods are very effective in coping with prosthetic stomatitis. The methods used in prosthesis cleaning are mechanical and chemical. Mechanical methods are brushing, ultrasonic devices and microwave ovens. According to the contents of chemical prosthesis cleaners; alkaline peroxides, alkaline hypochlorites, acids, disinfectants, and enzymes. Today, studies are carried out on the effectiveness of prosthesis cleaning methods and their effects on the prosthesis. In this review, prosthesis cleaning methods are evaluated

Keywords: Stomatitis, Prosthesis, Alkaline Hypochlorite, Alkaline Peroxide

65 yaş üstü yetişkin popülasyonunda dünya çapında bir artış olmaktadır. Artan yaş ile protezlerdeki oral plağı kaldırmak için gerekli el becerisi de azalmaktadır (1).Yapılan çalışmalar hareketli protez kullanımında uygun olmayan hijyen alışkanlıkların hem oral hem de sistemik hastalıklara sebep olduğunu göstermektedir. Protez kaidesi üzerinde candida ve çeşitli bakteriler kolonize olduğu kolaylıkla görülebilir. Elde edilen sonuçlar dezenfeksiyon ve antiseptik yöntemlerin protez stomatiti ile baş etmede oldukça etkin olduğunu ortaya koymuştur (2).

Akrilik kaidelerin polimerizasyonunu takiben yapılan tesviye polisaj işlemlerindeki yetersizlik, dişeti modelajı yapmak için oluşturulan girinti çıkıntılar mikro organizma ve gıda artıkları için tutulum alanı oluşmasına sebep olmaktadır. Dental travma, kötü hijyen ve dental plak sebebiyle ortaya çıkan protez stomatiti hareketli protez kullanan hasta grubunda sıklıkla karşılaşılan yumuşak doku hastalığıdır (3). Bu ve benzeri yumuşak doku rahatsızlıkları hastaların protezi ağızda tutma sürelerini ve yaşam kalitelerini azaltmaktadır. Doku hastalıklarının önüne geçmekte önemli olan faktörlerden birisi protez temizliğidir. Hareketli protez temizliğinde doğal diş temizliğinde olduğu gibi fiziksel ve kimyasal yöntemler bulunmaktadır. Bunlar sıklıkla su, macun veya sabun ile fırçalama yoluyla yapılan fiziksel temizlik ve piyasada bulunan farklı içeriklere sahip ajanlarla yapılan kimyasal temizliktir.

Protez temizlemek için mekanik ve kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Mekanik yöntemlerin içinde, fırça kullanarak temizleme, mikro dalga fırın, ultrasonik veya sonik temizleme yer almaktadır. Bunun yanında mekanik olarak temizleyen zirkonyum, Ca- Fosfat ve Ca-karbonat esaslı temizleme patlarını da sayabilir. Kimyasal yöntemlerin içinde alkalen hipkloritler alkalen peroksitler, asitler, dezenfektanlar ve enzimler yer almaktadır (4).

1.Mekanik yöntemler:

Fırça

Protezler için özel üretilmiş fırçalar olsa da normal diş fırçaları da protez temizliğinde kullanımı daha yaygındır. Protez temizliğinde en çok kullanılan yöntem fırçanın sabun veya macunla kullanımıdır (5). Bazı çalışmalar fırçalama ile protez üzerindeki renk değişikliği ve plak birikimini önlediğini göstermiştir. Ancak sigara kullanımına bağlı oluşan lekelerin çıkarılması daha zordur ve protezde çizikler oluşmasın diye kullanılan aşındırıcılığı az olan macunların lekeler konusunda başarısız olduğu görülmüştür (6,7). Yapılan çalışmalar fırçalama ile kimyasal temizleyiciler kullanılmasının plak birikimi ile mücadelede daha etkin olduğunu göstermiştir (7,8).

Ultrasonik Cihazların Kullanılması

Hızlı ve kullanım kolaylığı sayesinde engelli ve felçli hastalar için tercih sebebidir (7). Ancak tek başına ultrasonik cihazların kullanımının mikroorganizmalar üzerinde çok etkinliği yoktur bu nedenle dezenfektan solüsyonlarla birlikte kullanımı gerekmektedir (9). Bazı çalışmalar titreşim sayesinde mikroorganizmaların hareketine sebep olacağı ve solüsyonların da penetrasyon derinliğini artıracağını ortaya koymuşlardır (10,11). Ultrasonik cihazların protez kaidesi üzerinde olumsuz bir etkisine rastlanılmamıştır (7).

Mikrodalga fırınlar

Bu yöntemin en büyük dezavantajı kullanım sonrası protez üzerinde kalan ölü mikroorganizmaların uzaklaştırılamamasıdır. Bu nedenle diğer mekanik yöntemlerden destek almak gerekmektedir. Candida albicanslar ile enfekte olmuş protezlerin mutfaklarda kullanılan mikrodalga fırınlar ile 6 dakikada steril edilebilirliği Webb ve arkadaşlarının çalışmalarında ortaya konmuştur. Mikro dalga fırınla steril edilmiş protezler 8 saat hipokloritte bekletilmiş protezlerle karşılaştırıldığında mikro dalga fırın yönteminin daha etkin olduğu ortaya konmuştur (5,12).

Mikrodalga fırının avantajları

- Özel bir depolamaya ihtiyacı yoktur.
- Son kullanma tarihi yoktur

- Mantar ve diğer mikroorganizmalara karşı direnç oluşturmaz
- Protezlerin rengini kokusunu değiştirmezler (13)
- Gece protezlerini çıkarmayan hastalar için gündüz birkaç saat mikrodalga fırında temizliğinin sağlanması hastalar için kolaylık sağlar. Ancak metal bileşenlere sahip protezler için uygun bir yöntem değildir (1).

Protez dezenfeksiyonu için farklı zaman ve güç ayarları önerilmiştir. Ancak mikrodalganın protezin boyutsal ve yapısal olarak değişiklik yapıp yapmadığı konusunda belirsizlik mevcut. Bazı çalışmalara mikro dalga fırının protez kaidesinde ve dişlerin mekanik özellikleri üzerinde olumsuz etkisi olmadığını ortaya koymuştur (14–16). Diğer yandan protez kaidelerinin uzun süreli maruz kaldığında zararlı boyutsal değişiklikleler uğrayabileceğini ortaya koyan çalışmalar vardır (17–19). Protez temizliğinde mikro dalga kullanım süresi ve değerleri konusunda bir altın standart bulunmamaktadır (1).

2. Kimyasal yöntemler

Alkalen Peroksitler (perkarbonat/perborat)

Piyasada en çok tercih edilen kimyasal protez temizleme ajanıdır. Perkarbonat ve sodium perborat yüzey gerilimini azaltıp ajanların penetrasyonunu azaltır oksijen kabarcıklarının dahil olmasıyla mikromekanik temizlik sağlanır. Yeni lekeler ve plaklar üzerinde daha etkilidir. Bu nedenle düzenli kullanım önerilmektedir (7). Alkalen peroksitler piyasada efervesan tablet ve toz şeklinde kullanımı vardır. Peroksit eriyiklerin etki gösterebilmesi için protezin içinde birkaç saat veya bir gece kalması önerilmektedir (5).

Peroksit solüsyonları oksijen salıp temizlik yaparken akrilin polimer yapısında bozunmaya sebep olabilir bu renk değişikliğine sebep olabilir. Özellikle yapay dişler oluşabilecek renk değişikliğinin olabileceğini düşünen Ayaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akrilik dişlerde renk değişikliğine sebep olduğunu ancak bu renk değişikliğinin klinik olarak kabul edilebilir düzeyde olduğunu ortaya koymuştur (20).

Protez temizleyici maddelerin ana dezavantajı protez kaideleri üzerindeki olumsuz etkileridir. Bu ajanlar özellikle yüzey pürüzlülüğünü arttırırlar. Pürüzlülük arttığında mikrobiyal plak birikimi de doğru orantılı olarak artar ve plağın uzaklaşması zorlaşır Poly-chronakis ve Peracini efervesan tabletlerin ısı ile polymerize olan akrillerin üzerinde pürüzlülük artışına sebep olduğunu ve renk stabilitesini etkilediğini ortaya koymuştur (21,22). Buna karşın Gornitsky ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fırçalama ile birlikte kullanılan alkalin peroksid bazlı kimyasal temizleyicilerin yüzey pürüzlülüğü üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (23).

Yüksek kaliteli çalışmalar, farklı peroksit bazlı protez temizleyiciler ile kimyasal temizliğin plak, bakteri değerleri ve candida sayımlarını azalttığını göstermiştir. Farklı alkali peroksit bazlı protez temizleyicileri arasında biyofilmlerin uzaklaştırılmasında etkinlikleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (23,24).

Dezenfektanlar

Protez temizlemek için kullanılan dezenfektan ajanların içinde %2 lik gluteraldehit solüsyonu, potasyum permanganate, klorindioksit, klorheksidin glukonat bulunur. Organik maddeler üzerine oldukça etkili ve antimikrobiyal etkileri yüksek olan gluteraldehit içeren ajanlar 10 dakikada dezenfeksiyonu sağlar ancak toksik etkilere de sahiptir.(25,26)

%0,4 ve %0,1 lik potasyum permanganate solüsyonları temizlikte yetersiz bulunmuşlardır. (27) %0,2 lik klorheksidin glukonat stomatitisin iyileşmesinde C. Albicanslar üzerinde ve protez temizliğinde oldukça etkili bulunmuştur (28) Pavarina ve arkadaşları %4 lük klorheksidin glukonatın mikroorganizmalar üzerinde etkili olduğunu bulmuştu.(29).

Budz ve arkadaşları %1 klorheksidinle yapılan fırçalamanın alkaline perokside göre biyofilm tabakasını azaltmada daha etkin olduğunu bulmuştur (8).

Mervin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fırçalama ile kullanılan klorheksidin glukonatın yüzey pürüzlülüğü üzerinde bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (23).

Seyreltik asitler

Seyreltik asitler bakterilerin yapısındaki organic fosfatları denatüre ederek plak birikimine engel olurlar. Protezdeki inatçı lekeler üzerinde oldukça etkilidirler. %5 lik HCL solüsyonları ve %15-25'lik fodsforik asit konsantrasyonlarında bulunabilirler. Piyasada solüsyon ve macun formunda bulunmaktadırlar. Sünger ve fırça ile kullanılırlar. Kullanım sırasında dikkatli olunmalı; kıyafet, deri ve göz temasından kaçınılmalıdırlar (7,30).

Özyılmaz ve ark yaptıkları çalışmada protez temizleyicilerinin PMMA, poliamid ve PEKK (Polyetheretherketone) protez bazlı reçinelerin yüzey pürüzlülüğünü önemli ölçüde arttırdığını ve poliamid ve PMMA'nın yüzey sertliğini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Sitrik asit içerikli temizleyicilerin efervesan tabletlere göre poliamidin yüzeyinde daha az değişime sebep olmuştur. Bu nedenle kaidenin yapıldığı maddeye bağlı olarak protez temizleyicilerinin dikkatli kullanılması gerektiği önerisinde bulunmuşlardır (31).

İzumi ve ark. organik asit (Sitrik asit Laktik asid, oksalik asit, tartarik asit) içeren suyun, ticari protez temizleyici kadar güçlü antimikrobiyal etkiler gösterdiği ve kimyasal protez temizliği için uygulama olasılığına sahip olduğu sonucuna varmışlardır (32).

Alkalen hipokloritler

Hipkloritlerin bakterisid ve fungisid etkileri mevcuttur. Diş taşlarının oluşumunu bozarlar ancak oluşmuş olan diş taşları üzerinde etkili değillerdir(33). Renklenme konusunda etkilidirler.(34) mikroorganizmalar üzerinde etkilidir ancak ortamdaki organik maddelerin varlığı bu etkiyi azaltabilir. Kokusu hoş değildir, göz deri ve kıyafetlerle temas etmemelidir (7). Nickholson ve ark. sodyum hipokloritin %5.25'lik çözeltisinin 5 dakikalık kullanımının etkili bir bakterisidal ve fungusidal bir yöntem olduğunu belirtmişlerdi .(35).

Sodyum hipokloritin mekanik temizlik (sabunla fırçalama) ile birlikte kimyasal bir ajan olarak kullanılması, hareketli protez üzerindeki biyofilmi azaltmada alkali peroksite göre daha etkili bulunmuştur (36,37) . %0,5 NaClO ile yapılan fırçalamada yüzey pürüzlülüğünde herhangi bir değişim görülmemiştir (38).

Enzimler

Solüsyonların içinde muteaz, proteaz papain amilaz gibi enzimler vardır. Mukopolisakkarit, mukoprotein ve glikoproteinlerin yapısınız bozarak eti ederler. Organik artıklar üzerinde etkilidir ancak inorganik birikintilerin uzaklaştırılması için EDTA takviyesi gereklidir (7).

İzumi ve ark örümcekten elde edilen arazim enzimi çeşitli koşullar altında oldukça yüksek proteolitik aktivite ile birlikte olağanüstü temizlik etkileri göstermiştir. Bu çalışma yeni bir protez temizleme ajanının üretilmesi konusunda umut verici kaynak olmuştur (39).

Al-Thobity ve ark yaptıkları çalışmada piyasada bulunan Corega(Sodium bicarbonate, sodium carbonate peroxide, sitrik asid, potasyum karoate sodyum karbonat, tetra asetil etilen diamin (TAED), sodyum benzoat, PEG-180, sodyum lauryl sulfoasetat, PVP/VA kopolymer, Aroma, CI42090, CI73015, CI19140) ve Renew (Sodyum hipoklorite, sodyum bikarbonat, tuz ve limon, sodyum perborat, sodyum fosfat, monosodyum persulfat, etilen diamine tetra asetik asid) isimli temizleme ajanlarını ısıyla polimerize olan, ışıkla polimerize olan ve oto polimerize akril üzerinde denemişlerdir. Tek önemli renk değişimi korega uygulanan ışıkla serleşen otopolimerizan akril üzerinde olmuştur. Corega uygulanan tüm akrilik malzemelerin yüzey pürüzlülüğü artmıştır. Renew

uygulanan ısı ile polymerize olan ve otopolimerize akrilin yüzey pürüzlülüğünü artırmıştır. Ancak bu artan yüzey pürüzlülükleri plak birikimine sebep olacak boyutta görülmemiştir (40).

Biyofilm uzaklaştırmanın en etkin yolu kimyasal ve mekanik yöntemleri birlikte kullanmaktır. Kombine kullanım tek bir yöntemin uygulamasından daha üstündür (41,42). Yüzey pürüzlülüğü üzerine yapılan çalışmalarda kimyasal ve mekanik çalışmaların uygulanmasının ardından yüzey pürüzlüğünü azalttığını veya ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi etkisinin olmadığını ortaya koyan çalışmalarda vardır.

Renklenme konusunda yapılan çalışmalarda mekanik ve kimyasal temizlik sonrası önemli bir değişiklik görülmemiştir. Bu değişim zaman içindeki yıpranma ile olabileceği düşünülmüştür. Anca yumuşak astar malzemelerini renklendirdiği görülmüştür. Ancak bu renklenme dezenfeksiyon yokluğunda da mevcuttur. Uygulanan hijyen yöntemlerinin tümü stomatitisin azalması üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Hastalarda ağrı rahatsızlık ve psikososyal sıkıntı gibi bir probleme sebep olmamıştır (42).

Sonuç olarak tüm temizlik yöntemleri stomatitisin önlenmesi konusunda önemli bir etkiye sahiptir. Kimyasal ve mekanik temizleme yöntemleri ayrı ayrı değil birlikte kullanılmalıdır. Protez temizleme yöntemlerinin yüzey pürüzlülüğü ve renklenme gibi etkileri olsa bile bu etkiler bakteri, mantar ve plak üzerindeki faydaları ile karşılaştırıldığında oldukça önemsizdir.

Kaynaklar

1. Augusto Brondani M, Samim F, Feng H. A conventional microwave oven for denture cleaning: A critical review. Vol. 29, Gerodontology. 2012.
2. Papadiochou S, Polyzois G. Hygiene practices in removable prosthodontics: A systematic review. Vol. 16, International Journal of Dental Hygiene. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 179–201.
3. Ayaz EA, Turgut S, Korkmaz FM, Tamam E, Bağiş B. Protez temizleme preparatlarinin farkli yapidaki yapay dişlerin renk stabilitesine etkisi. Cumhuriyet Dental Journal. 2014 Jan;17(1):32–41.
4. Kazım Serhan Akşit GMYNGGBG. Diş protez temizlik ürünlerinin bakteriyolojik aktivitelerinin araştırması. Atatürk Üniv DiĞ Hek Fak Derg. 2015;25(1):47–53.
5. Senih Çalıkkocaoğlu. Dişsiz Hastaların Protetik Tedavisi: Klasik Tam Protezler. 5th ed. Vol. 5. istanbul: Quintessence; 2010. 504–509 p.
6. Murray ID, McCabe JF, Storer R. The relationship between the abrasivity and cleaning power of the dentifrice-type denture cleaners. Br Dent J. 1986 Sep 20;161(6):205–8.
7. Budtz-Jørgensen E. Materials and methods for cleaning dentures. J Prosthet Dent. 1979 Dec;42(6):619–23.
8. BUDTZ-JÖRGENSEN E. A 3-months'study of enzymes as denture cleansers. J Oral Rehabil. 1978 Jan;5(1):35–9.
9. de Andrade IM, Cruz PC, da Silva CHL, de Souza RF, de Freitas Oliveira Paranhos H, Candido RC, et al. Effervescent tablets and ultrasonic devices against Candida and mutans streptococci in denture biofilm. Gerodontology. 2011 Dec;28(4):264–70.
10. Akşit Serhat ÜFGBBHDİ. Akrilik profitez kaide maddeleri ve Molloplast-B'nin dezenfeksiyonunda kullanılan çeşitli yöntemlerin değerlendirilmesi. Ankem Dergisi. 1995;9(1):79–84.
11. Nicholson RJ, Stark MM, Scott HE. Calculus and stain removal from acrylic resin dentures. J Prosthet Dent. 1968 Oct;20(4):326–9.

12. Webb, Thomas, Harty, Willcox. Effectiveness of two methods of denture sterilization. J Oral Rehabil. 1998 Jun 5;25(6):416–23.

13. Mima EG, Pavarina AC, Neppelenbroek KH, Vergani CE, Spolidorio DMP, Machado AL. Effect of Different Exposure Times on Microwave Irradiation on the Disinfection of a Hard Chairside Reline Resin. Journal of Prosthodontics. 2008 Jun;17(4):312–7.

14. Campanha NH, Pavarina AC, Vergani CE, Machado AL. Effect of microwave sterilization and water storage on the Vickers hardness of acrylic resin denture teeth. J Prosthet Dent. 2005 May;93(5):483–7.

15. Burns DR, Kazanoglu A, Moon PC, Gunsolley JC. Dimensional stability of acrylic resin materials after microwave sterilization. Int J Prosthodont. 3(5):489–93.

16. MacEntee MI, Thorne S, Kazanjian A. Conflicting priorities: oral health in long-term care. Special Care in Dentistry. 1999 Jul;19(4):164–72.

17. Pavarina AC, Neppelenbroek KH, Guinesi AS, Vergani CE, Machado AL, Giampaolo ET. Effect of microwave disinfection on the flexural strength of hard chairside reline resins. J Dent. 2005 Oct;33(9):741–8.

18. MacEntee MI, Thorne S, Kazanjian A. Conflicting priorities: oral health in long-term care. Special Care in Dentistry. 1999 Jul;19(4):164–72.

19. Fleck G, Ferneda F, Ferreira da Silva DF, Mota EG, Shinkai RS. Effect of two microwave disinfection protocols on adaptation of poly (methyl methacrylate) denture bases. Minerva Stomatol. 2007 Mar;56(3):121–7.

20. Aydoğan Ayaz E, Turgut S, Korkmaz FM, Tamam E, Bağış B. Effect of denture cleansers on the color stability of different denture teeth materials. Cumhuriyet Dental Journal. 2014 Jan 21;17(1):32.

21. Polychronakis NC, Polyzois GL, Lagouvardos PE, Papadopoulos TD. Effects of cleansing methods on 3-D surface roughness, gloss and color of a polyamide denture base material. Acta Odontol Scand. 2015 Jul 4;73(5):353–63.

22. Peracini A, Davi LR, de Queiroz Ribeiro N, de Souza RF, Lovato da Silva CH, de Freitas Oliveira Paranhos H. Effect of denture cleansers on physical properties of heat-polymerized acrylic resin. J Prosthodont Res. 2010 Apr;54(2):78–83.

23. Gornitsky Mervin, ParadisI I, Landaverde G, Malo AM, Velly AM. A clinical and microbiological evaluation of denture cleansers for geriatric patients in long-term care institutions. Journal of Canadian Dental Association. 2002;68(1):39–45.

24. Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. J Dent. 2013 Dec;41(12):1281–9.

25. Cruz PC, Andrade IM de, Peracini A, Souza-Gugelmin MCM de, Silva-Lovato CH, Souza RF de, et al. The effectiveness of chemical denture cleansers and ultrasonic device in biofilm removal from complete dentures. Journal of Applied Oral Science. 2011 Dec;19(6):668–73.

26. Aslanimehr M, Mojarad N, Ranjbar S, Aalaei S. In vitro comparison of the effects of microwave irradiation and chemical and mechanical methods on the disinfection of complete dentures contaminated with Candida albicans. Dent Res J (Isfahan). 15(5):340–6.

27. Sonugelen M, Destan UI, Lambrecht FY, Oztürk B, Karadeniz S. Microbial adherence to a nonprecious alloy after plasma nitriding process. Int J Prosthodont. 19(2):202–4.

28. BUDTZ-JöRGENSEN E, LöE H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis. Eur J Oral Sci. 1972 Dec;80(6):457–64.

29. Pavarina AC, Pizzolitto AC, Machado AL, Vergani CE, Giampaolo ET. An infection control protocol: effectiveness of immersion solutions to reduce the microbial growth on dental prostheses. J Oral Rehabil. 2003 May;30(5):532–6.

30. DIKBAŞ İKT. Hareketli protezlerin temizlenmesinde ve dezenfeksiyonunda kullanılan maddeler ve yöntemler. . Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergis. 2005;29:16–27.

31. Ozyilmaz OY, Akin C. Effect of cleansers on denture base resins' structural properties. J Appl Biomater Funct Mater. 2019 Jan 25;17(1):228080001982779.

32. Izumi S, Ryu M, Ueda T, Ishihara K, Sakurai K. Evaluation of application possibility of water containing organic acids for chemical denture cleaning for older adults. Geriatr Gerontol Int. 2016 Mar;16(3):300–6.

33. Augsburger RH, Elahi JM. Evaluation of seven proprietary denture cleansers. J Prosthet Dent. 1982 Apr;47(4):356–9.

34. Jagger DC, Al-Akhazam L, Harrison A, Rees JS. The effectiveness of seven denture cleansers on tea stain removal from PMMA acrylic resin. Int J Prosthodont. 15(6):549–52.

35. Nicholson RJ, Stark MM, Scott HE. Calculus and stain removal from acrylic resin dentures. J Prosthet Dent. 1968 Oct;20(4):326–9.

36. Andrade IM de, Andrade KM de, Pisani MX, Silva-Lovato CH, Souza RF de, Paranhos H de FO. Trial of an Experimental Castor Oil Solution for Cleaning Dentures. Braz Dent J. 2014 Jan;25(1):43–7.

37. Peracini A, Regis RR, Souza RF de, Pagnano VO, Silva CHL da, Paranhos H de FO. Alkaline Peroxides Versus Sodium Hypochlorite for Removing Denture Biofilm: a Crossover Randomized Trial. Braz Dent J. 2016 Dec;27(6):700–4.

38. de Sousa Porta SR, de Lucena-Ferreira SC, da Silva WJ, del Bel Cury AA. Evaluation of sodium hypochlorite as a denture cleanser: a clinical study. Gerodontology. 2015 Dec;32(4):260–6.

39. Kim JH, Lee HN, Bae SK, Shin DH, Ku BH, Park HY, et al. Development of a novel denture care agent with highly active enzyme, arazyme. BMC Oral Health. 2021 Dec 1;21(1).

40. Al-Thobity AM, Gad M, ArRejaie A, Alnassar T, Al-Khalifa KS. Impact of Denture Cleansing Solution Immersion on Some Properties of Different Denture Base Materials: An In Vitro Study. Journal of Prosthodontics. 2019 Oct 9;28(8):913–9.

41. Shetty P, Hegde V, Gomes L. Anticandidal efficacy of denture cleansing tablet, Triphala, Aloe vera, and Cashew leaf on complete dentures of institutionalized elderly. J Ayurveda Integr Med. 2014;5(1):11.

42. Schmutzler A, Rauch A, Nitschke I, Lethaus B, Hahnel S. Cleanıng of removable dental prostheses – A systematıc revıew. Journal of Evidence Based Dental Practice. 2021 Dec;21(4):101644.

Presentation ID / Sunum No= 273

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1447-9756

Temmuz 2022'de Bolu İline Bağlı Bir Köyde Meydana Gelen Kanlı İshal Salgınının Değerlendirilmesi

Dr. Elif Nur Yıldırım Öztürk[1], Prof.Dr. Meltem Çöl[1]
[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Özet

Bu değerlendirmede Temmuz 2022'de Bolu ili merkez ilçeye bağlı Yuva Köyü'nde meydana gelen salgına dikkat çekmek ve durumun olası sebeplerini literatür eşliğinde incelemek amaçlanmıştır. Bolu ili merkez ilçeye bağlı Yuva Köyü sakinlerinden bazı çocukların ve erişkinlerin karın ağrısı, bulantı, kanlı ishal ve bilinç bulanıklığı şikayetleriyle 12 Temmuz 2022 tarihinden başlayarak hastaneye başvurduklarına ilişkin haberler basında yer bulmuştur. Konuya ilişkin Sağlık Bakanlığı'ndan resmi bir açıklama yapılmamış ancak sağlık bakanı sosyal medya hesabı üzerinden bazı bilgilendirmelerde bulunmuştur. Salgından etkilenen kişi sayısı 148 olup, ön planda çocuk yaş grubu etkilenmiştir. Hastalık nedeniyle yoğun bakıma alınan kişiler de olmuştur. Salgında 1 erişkin hasta (49 yaş, erkek) hayatını kaybetmiştir. Salgının köyde kullanılan su deposuyla ilişki olduğu ve salgın etkeninin Hemolitik Üremik Sendroma (HÜS) yol açan entero hemorajik E. Coli (EHEC) olduğu bildirilmiştir. EHEC için majör kaynak sığır, koyun, keçi, kedi ve köpektir. İnsana bulaş bu hayvanların etiyle ve/veya dışkısıyla kontamine olmuş suyun/gıdaların oral yoldan alınmasıyla ve/veya enfekte sularda yüzmekle gerçekleşebilir. HÜS tablosundan enfeksiyon etkenleri, ilaçlar ve sistemik hastalıklar sorumlu tutulmakla birlikte, EHEC'in yol açtığı ishal vakaları en sık sebep olarak gösterilmektedir. Mevcut salgında kurbanlık hayvanlara ait atıkların uygunsuz bertaraf nedeniyle içme suyunu ve köyden geçen dereyi kontamine ettiği düşünülmektedir. Toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit eden su ilişkili salgınlar halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir.

Anahtar Kelimeler: EHEC, Gastroenterit, Hemolitik Üremik Sendrom, Kanlı İshal, Salgın, Su İlişkili Hastalık.

Evaluation of the Bloody Diarrhea Epidemic in a Village of Bolu Province in July 2022

Abstract

In this evaluation, it is aimed to draw attention to the epidemic that occurred and to examine the possible causes of the situation in the light of literatüre in Yuva Village in the central district of Bolu Province in July 2022. There were news that some children and adults from Yuva Village applied to

the hospital with complaints of abdominal pain, nausea, bloody diarrhea, and confusion, starting from July 12, 2022. No official statement has been made from the Ministry of Health on the subject, but the minister of health has provided some information on his social media account. The case was also covered in the local and national press. The number of people affected by the epidemic were 148, and it was known that the children were affected in the foreground. There were also people who were taken to intensive care because of illness. One adult patient (49 years old, male) died in the epidemic. It has been reported that the epidemic was related to the water tank used in the village and the cause of the epidemic was entero hemorrhagic E. Coli (EHEC) causing Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). The major resources for EHEC are cattle, sheep, goats, cats, and dogs. Transmission to humans can occur by oral ingestion of water/food contaminated with the meat and/or feces of these animals and/or by swimming in infected waters. Although infectious agents, drugs and systemic diseases are responsible for HUS, diarrhea cases caused by EHEC are shown as the most common cause. In the current epidemic, it is thought that the wastes belonging to the sacrificial animals have contaminated the drinking water and the stream passing through the village because of improper disposal. Water-related epidemics, which threaten public health significantly, continue to exist as a public health problem.

Keywords: EHEC, Gastroenteritis, Hemolytic Uremic Syndrome, Bloody Diarrhea, Epidemic, Water-Related Disease.

Giriş ve amaç

Epidemi/salgın belirli bir toplulukta veya bölgede, bir hastalığa ilişkin vakaların, bir sağlık olayının veya sağlıkla ilgili bir davranışın normal beklentiyi açıkça aşan şekilde ortaya çıkmasıdır. Ancak yaygın ve genel kullanımda epidemi bulaşıcı hastalıklar için kullanılan bir terimdir[1]. Salgınlar dünya genelinde pek çok lokasyonda tarih boyunca gözlenmiş ve pek çok yaşam kaybına sebep olmuştur. Veba, cüzzam, kolera, sifiliz, grip, HIV/AIDS, Ebola ve son olarak Covid-19 bu salgınların önemli nedenlerindendir[2-4].

Bu değerlendirmede Temmuz 2022'de Bolu ili merkez ilçeye bağlı Yuva Köyü'nde (yeni adıyla Çaydurt Mahallesi) meydana gelen salgına dikkat çekmek ve durumun olası sebeplerini literatür eşliğinde incelemek amaçlanmıştır.

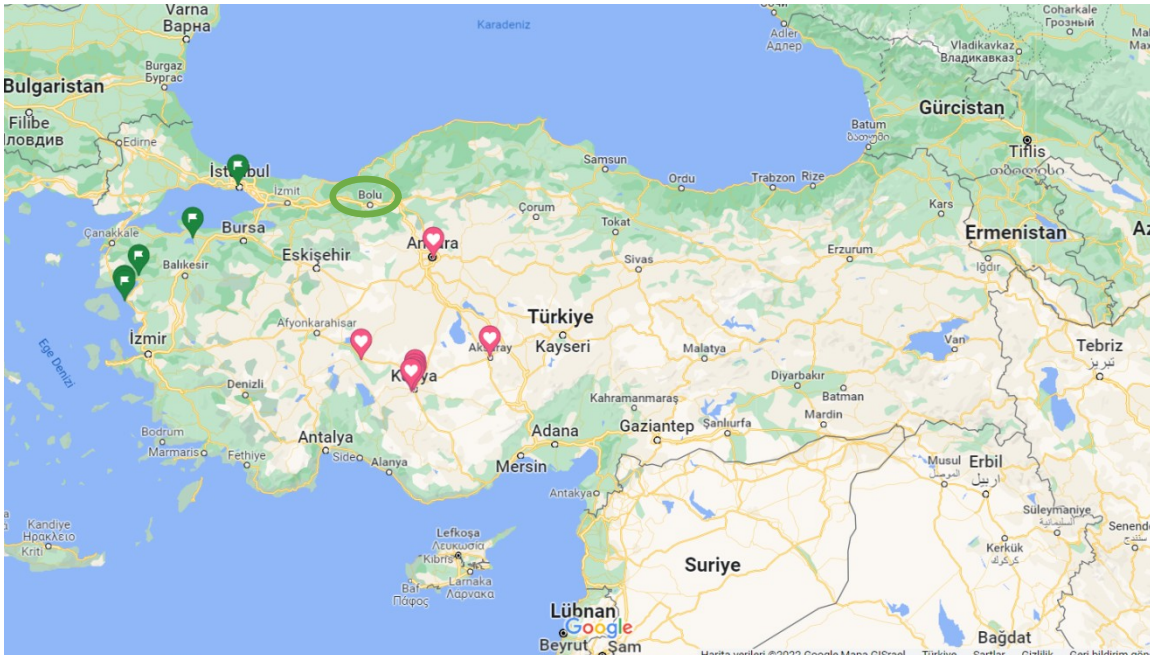
Salgının çerçevesi

Bolu ili merkez ilçeye bağlı Yuva Köyü sakinlerinden bazı çocukların ve erişkinlerin karın ağrısı, bulantı, kanlı ishal ve bilinç bulanıklığı şikayetleriyle 12 Temmuz 2022 tarihinden başlayarak hastaneye başvurduklarına ilişkin haberler çıkmıştır. 19 Temmuz'da ve 20 Temmuz'da Bolu Valiliği tarafından salgınla ilgili inceleme başlatıldığı açıklanmıştır. İl Sağlık Müdürlüğü'ne ve İl Gıda Kontrol ve Laboratuvar Müdürlüğü'ne bağlı ekiplerce su ve gıda numuneleri alınmıştır. Konuya ilişkin haberler yerel ve ulusal basında yer alırken; Sağlık Bakanlığı'ndan resmi bir açıklama yapılmamış ancak sağlık bakanı sosyal medya hesabı üzerinden bazı bilgilendirmelerde bulunmuştur. Sağlık bakanının açıklamasında salgından içme suyunun sorumlu tutulduğu belirtilmiştir. Bolu Belediyesi bu hastalık durumunun şebeke suyuyla bağlantılı olmadığını ve Yuva Köyü'nün su aldığı deponun geçmişte İl Özel İdaresi tarafından yapılmış olduğunu açıklamıştır. Salgından etkilenen kişi sayısı zaman içerisinde 148'e ulaşmış olup, ön planda çocuk yaş grubunun etkilendiği bildirilmiştir. Etkilenen kişiler Bolu ve Ankara'daki hastanelerde tedavi altına alınırken; bazı hastalar yoğun bakıma alınmış ve salgın sırasında 1 erişkin hasta (49 yaş, erkek) hayatını kaybetmiştir[5-10].

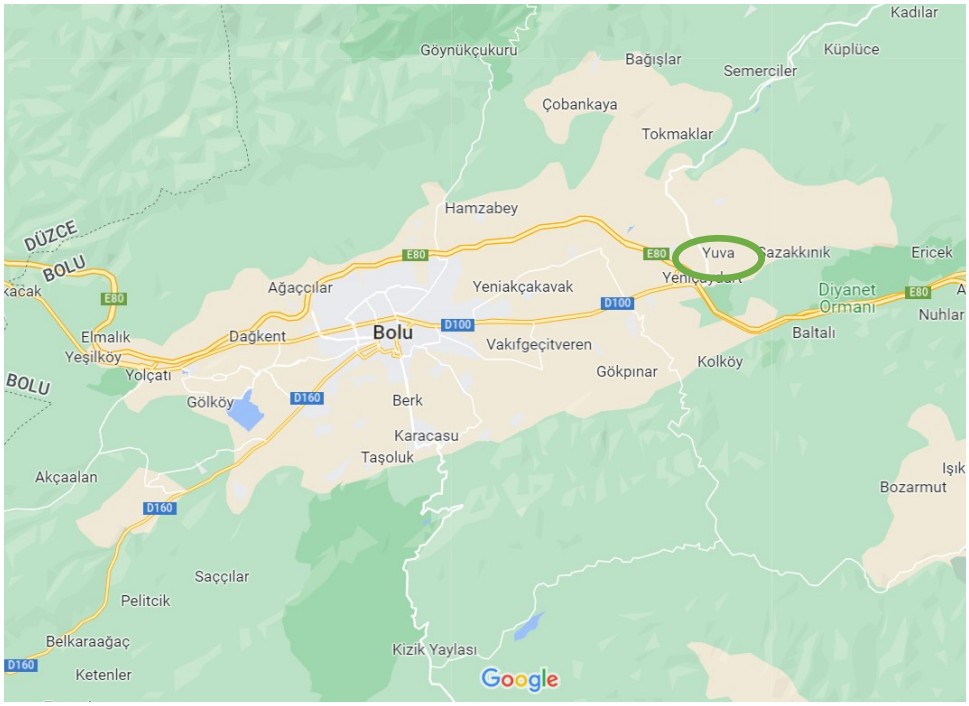
Salgının üzerinden 1,5 ay civarında bir süre geçtikten sonra aynı köyden iki kişinin daha benzer belirtiler göstermesi üzerine salgının tekrar ettiğine dair yeni bir haber yapılmıştır[11]. Ancak Bolu Valiliği'nin yaptığı güncel açıklamayla bu iki kişinin ve gösterdikleri belirtilerin önceki salgınla ilişkili olmadığı kaydedilmiştir[12].

Salgın yerinin tanıtılması

Salgının gerçekleştiği köyün bağlı bulunduğu Bolu ili, Karadeniz Bölgesi'nin batısında yer almaktadır (Şekil 1). 2019 Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi verilerine göre ilin genel nüfusu 316.126'dır. Nüfusun %73,8'si kentsel alanda ve %26,2'si kırsal alanda yaşamaktadır[13]. Salgının meydana geldiği Yuva Köyü merkez ilçeye bağlı olup şehir merkezine 16 km mesafededir (Şekil 2). Köyün nüfusu 2021 itibariyle 709'dur[14].



Şekil 1. Türkiye'de Bolu ilinin yeri



Şekil 2. Bolu ili merkez ilçeye bağlı Yuva Köyü

Salgın zamanının tanıtılması

Salgının meydana geldiği Temmuz 2022'de hava sıcaklıkları gündüz 26-35 °C ve gece 11-18 °C olup bir önceki yılla benzerlik göstermektedir[15,16]. Bolu ili yaz mevsiminde rutin olarak 100-300 mm yağış almaktadır. 2022 Temmuz ayında da durum benzer olmuş ve Bolu ili geçmiş yıllarla benzer miktarda yağış almıştır[17]. 2022 yılında Kurban Bayramı 9-12 Temmuz tarihleri arasında kutlanmıştır. Salgının Kurban Bayramı sonrasında olması nedeniyle kurbanlık hayvanlara ait çeşitli atıkların Yuva Köyü'nden geçmekte olan dereye atıldığı ve bazı köy sakinlerinin serinlemek amacıyla dereye girdiği gibi bilgiler dikkati çekmiştir[18, 19].

Salgında olası etkenler

Hem çocukları hem erişkinleri etkileyen mevcut salgında ön plandaki bulgular kanlı ishal, bilinç bulanıklığı ve bazı olgularda ortaya çıkan böbrek yetmezliğidir. Meydana gelen salgının kısa bir süre içinde pek çok kişiyi etkilemesi, salgının tek kaynaklı uzun maruziyet süreli salgın özelliğinde olduğunu düşündürmektedir. Tek kaynaklı salgınlar çoğunlukla su/gıda kaynaklı salgınlardır[20].

Olgularda kanlı ishal görüldüğünden temel sebepler olarak amip, Shigella, Salmonella, entero hemorajik E. Coli (EHEC), entero invaziv E. Coli (EİEC), Vibrio parahemolitycus, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile, inflamatuvar barsak hastalıkları, hemoroid, mezenter iskemi, maligniteler ve kanama bozuklukları ayırıcı tanıda akla gelmektedir. Salgından 148 kişi etkilendiğinden inflamatuvar barsak hastalıkları, hemoroid, mezenter iskemi, maligniteler, kanama bozuklukları gibi kronik durumlar elenmektedir. Bolu ili mevcut salgın sırasında yağış aldığından yağış sonrası ishallere neden olan Norovirüs ve yine su kaynaklı ishal olgularından sorumlu tutulan Rotavirüs de akla gelmekle beraber, olgularda kanlı ishal görülmesi nedeniyle bu etkenlerden uzaklaşılmıştır[20,21].

Salgın sırasında bazı kişilerde ortaya çıkan kanlı ishal, bilinç bulanıklığı ve böbrek yetmezliği Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) tanısını düşündürmektedir. HÜS'ün klasik triadı mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarıdır. Hastalığın etiyolojisinde Shigella, EHEC gibi mikroorganizmalar, radyasyon, oral kontraseptifler, kemoterapotik ajanlar, maligniteler, kanama bozuklukları, gebelik, Sistemik Lupus Eritemazosis gibi geniş yelpazede pek çok etken yer almaktadır. Mevcut hastalığın salgın tarzında ilerlemesi, etkenin mikroorganizma olduğunu düşündürmektedir. Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önemli bir hastalık olan HÜS, Shigella ve EHEC'e bağlı olarak ortaya çıkabilir. Shigellaya bağlı ortaya çıkan HÜS'te ishal daha şiddetli, hipovolemi daha belirgin, hastalığa bağlı mortalite ve morbidite daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde HÜS'ün önde gelen sebebi olarak EHEC gösterilmektedir[21,22]. Mevcut salgında da etkenin EHEC olduğu laboratuvar yöntemleriyle gösterilmiştir[23].

EHEC için majör kaynak sığır, koyun, keçi, kedi ve köpektir. İnsana bulaş bu hayvanların etiyle ve/veya dışkısıyla kontamine olmuş su ve/veya gıdaların oral yoldan alınmasıyla ve/veya enfekte sularda yüzmekle gerçekleşebilir[21,22,24]. Mevcut salgının Kurban Bayramı'ndan hemen sonra ortaya çıkması kurbanlık hayvanların EHEC taşıdığı, hayvanlara ait atıkların uygun şekilde bertaraf edilmemesi sonucunda içme suyunun kontamine olduğu, ayrıca serinlemek amaçlı dereye giren kişilere de yine atıkların uygun şekilde bertaraf edilmemesi nedeniyle bulaş olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak Yuva Köyü'nde kullanılmakta olan su deposunun kirli olduğu ve iyi yalıtılmadığı, su borularının eski ve paslı olduğu, su deposundaki suyun klor düzeyinin 0,1 ppm (normali 0,2-0,5 ppm) olduğu belirlenmiştir[19].

EHEC'e bağlı ortaya çıkan HÜS genel olarak çocuk yaş grubunu etkilemektedir. Bu salgından etkilenen kişilerle ilgili resmi bir açıklama yapılmadığından hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları tam olarak bilinmemekte ancak ön planda etkilenen grubun çocuklar olduğu bilinmektedir. Hastalığın kliniğinde ateş, kanlı ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. EHEC'e bağlı HÜS bakımevi gibi toplu yaşanılan yerlerde de ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın tanısında immünolojik testler, direk dışkı mikroskobisi ve dışkı kültüründen faydalanılmakla beraber, tanı çoğunlukla klinik ve epidemiyolojik bulgulara dayalıdır. EHEC'e bağlı HÜS tedavisi sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme desteği, hipertansiyon kontrolü ve

gerekli olgularda diyaliz şeklindedir. Tedavide antibiyotiklerin yeri yoktur. Çoğu olguda klinik 5-12 günde düzelir[19,21,22].

Salgınla İlgili Öneriler

Toplum sağlığını kolaylıkla ve hızla tehdit edebilen su kaynaklı salgınlar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Su kaynaklı salgınların önüne geçebilmek için suyun arıtılması ve klorlanması kadar, suyun nakledilmesinde kullanılan borular ve su depoları da kritik öneme sahiptir. Suya dışarıdan sızmaların olmaması için su boruları ve su depoları sağlam olmalı, arızalar ve olası kirlenmeler açısından kontrol edilmelidir. Su depolarının düzenli olarak temizlenmesi gerekmektedir. Kırsal alanlarda su depolarının temizlik, dezenfeksiyon, bakım ve kontrol işlerinin hangi kurum tarafından yapılacağı konusundaki belirsizlikler giderilmelidir.

Katı ve sıvı atıkların uygun bertarafının sağlanması, su hatlarına ve akarsulara atıkların karışmasının önlenmesi de salgınların yaşanmaması açısından gereklidir. Kurban Bayramı zamanlarında hayvan kesim işleri belirlenmiş alanlarda eğitimli kişilerce yapılmalı ve hayvan atıkları uygun şekilde uzaklaştırılmalıdır. Ayrıca olası bir salgın durumuna vaktinde ve etkili müdahalenin sağlanabilmesi için sağlık kuruluşlarından hastalık bildirimlerinin ve sürveyans sistemlerinin düzenli ilerlemesi aksatılmamalıdır.

Teşekkür: Uzm. Dr. Saliha Kazcı ve Uzm. Dr. Simge Sarı'ya HÜS konusundaki bilgilerini ve klinik tecrübelerini bizlerle paylaştıkları için çok teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4th Edition. Oxford University Press, New York, USA. 2001.

2. Ahmadı AA, Şirin H, Ergüder T. Dünyada salgın tarihçesi. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Dergisi. 2020; 1(2); 87-97.

3. Çeçen S. Çivi yazılı belgelerde Anadolu'da salgın hastalık. Kafdağı. 2020; 5 (1): 13-17.

4. Aktaş E. Çorum sancağında salgın hastalıklar (1894-1914). KAREN. 2021; 7(12): 107-123.

5. T.C. Bolu Valiliği 19.07.2022 tarihli basın açıklaması. Erişim adresi: http://www.bolu.gov.tr/zehirlenme-suphesine-iliskin-yapilan-haberlerle-ilgili-basin-aciklamasi Erişim tarihi: 25.07.2022

6. T.C. Bolu Valiliği 20.07.2022 tarihli basın açıklaması. Erişim adresi: http://www.bolu.gov.tr/yuva-koyu-hakkinda-basin-aciklamasi Erişim tarihi: 25.07.2022

7. Bolu Belediyesi 20.07.2020 tarihli haber. Erişim adresi: https://www.bolu.bel.tr/belediyemizin-sehir-icme-suyu-sebekesi-ile-bir-alakasi-yok/ (Erişim tarihi: 26.07.2022)

8. Haberler.com. 21.07.2022 tarihi haber. Erişim adresi: https://www.haberler.com/haberler/bolu-icme-suyu-zehirlenmesi-son-dakika-bolu-da-15091532-haberi/ Erişim adresi: 26.07.2022)

9. Anadolu Ajansı. 19.07.2022 tarihli haber. Erişim adresi: https://www.aa.com.tr/tr/gundem/boluda-52-kisi-zehirlenme-suphesiyle-hastaneye-kaldirildi/2640937 (Erişim tarihi: 28.09.2022)

10. Haber Türk. 23.09.2022 tarihli haber. Erişim adresi: https://www.haberturk.com/yuva-koyu-muhtari-icin-inceleme-baslatildi-3523105 (Erişim tarihi: 28.09.2022)

11. Bolu Gündem. 31.08.2022 tarihli haber. Erişim adresi: https://www.bolugundem.com/haber/11995726/bolu-caydurt-yuva-koyunde-2-vaka-daha-goruldu Erişim tarihi: 28.09.2022

12. T.C. Bolu Valiliği 09.08.2022 tarihli basın açıklaması. Erişim adresi: http://www.bolu.gov.tr/basin-aciklamasi-09082022 Erişim tarihi: 28.09.2022

13. T.C. Bolu Valiliği Nüfus. Erişim adresi: http://www.bolu.gov.tr/nufus-yapisi#:~:text=N%C3%9CFUS%20YAPISI%20%3A,%C5%9Eehir%20Merkezi%20N%C3%BCfusu%20180.197'dir. (Erişim tarihi: 28.09.2022)

14. Nufusune.com. Bolu ili Yuva Köyü nüfusu. Erişim adresi: https://www.nufusune.com/6682-bolu-merkez-yuva-koy-nufusu#:~:text=BOLU%20ili%20MERKEZ%20il%C3%A7esine%20ba%C4%9Fl%C4%B1,Erkek%2C%20344'si%20Kad%C4%B1nd%C4%B1r. (Erişim tarihi: 28.09.2022)

15. AccuWeather Bolu Temmuz 2022 hava durumu. Erişim adresi: https://www.accuweather.com/tr/tr/bolu/317291/july-weather/317291?year=2022 (Erişim tarihi: 28.09.2022)

16. AccuWeather Bolu Temmuz 2021 hava durumu. Erişim adresi: https://www.accuweather.com/tr/tr/bolu/317291/july-weather/317291?year=2021 (Erişim tarihi: 28.09.2022)

17. T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı Meteoroloji Genel Müdürlüğü. Alansal Yağış Raporu Mevsimlik. Erişim adresi: https://mgm.gov.tr/veridegerlendirme/yagis-raporu.aspx?b=m#sfB (Erişim tarihi: 28.09.2022)

18. Türk Tabipleri Birliği. 22.07.2022 tarihli haber. https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=68b80672-099b-11ed-8f77-41ecdd8d2c36 (Erişim tarihi: 28.09.2022)

19. HASUDER Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubu. Bolu Yuva Köyü su kaynaklı salgın hakkında HASUDER bilgi notu. Erişim adresi: https://hasuder.org/Duyurular/Detay/basin-bildirileri/bolu-yuva-koyu-su-kaynakli-salgin-hakkinda-hasuder-bilgi-notu/90ecf58f-78eb-f192-4c04-3a056a4917a0 (Erişim tarihi: 29.09.2022)

20. Aksakoğlu G. Bulaşıcı Hastalıklarla Savaşım. 3. Baskı. DEÜ Rektörlük Basımevi, İzmir. 2008.

21. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. Enfeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2016.

22. Öktem F, Kuybulu AE. Hemolitik üremik sendrom. Dicle Tıp Dergisi. 2011; 38 (4): 519-525.

23. Anadolu Ajansı. 22.07.2022 tarihli haber. Erişim adresi: https://www.aa.com.tr/tr/saglik/boluda-icme-suyundan-etkilenen-bazi-hastalarda-hus-ortaya-cikti/2643089# (Erişim tarihi: 30.09.2022)

24. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2017.

Presentation ID / Sunum No= 284

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5792-5851

Direkt Kompozit Restorasyonlar ile Estetik Gülüşün Sağlanması: 2 Olgu Sunumu

Ra. İpek Çubukcu[1]
[1]*Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi*

Özet

Amaç: Sosyal görünüş kaygısı son dönemde özellikle genç popülasyonda son derece yaygınlaşmıştır. Yüzde, ağız bölgesinin dikkat çekici olması sebebiyle kişiler estetik beklentiler ile diş hekimine sıkça başvurmaktadır. Doğal dişte minimal preparasyonlar ile yapılan tedavilere artan talep ile kompozit restorasyonlar ön plana çıkmıştır. Bu olgu sunumunda, estetik kaygılar ile kliniğimize başvuran genç iki hastanın kompozit restorasyonlar ile gülüş estetiğinin sağlanması hedeflenmiştir. Olgu Sunumu: 24 yaşındaki erkek hasta, geçmişte travma sebebiyle kırık oluşan 11-21 numaralı dişlerinin tedavisi için kliniğimize başvurmuştur. Ağız içi ve radyolojik muayenelerinin ardından ilgili dişlerin uzun zamandır restorasyonunun bulunmaması sebebiyle bir miktar sürdüğü dolayısıyla bu durumun yapılacak restorasyonun kron boyunu sınırlayacağı tespit edilmiştir. Minimal invaziv oluşu ve maliyeti sebebiyle hasta-hekim ortak kararı ile kompozit restorasyon yapılmasına karar verilmiştir. İlgili bölgenin izolasyonu sağlandıktan sonra yüzey hazırlıkları yapılan dişler, kompozit rezin ile restore edilmiştir. Polisaj ve bitim işlemlerinin tamamlanmasının ardından, hasta 1 hafta sonra kontrole çağırılmıştır. Kontrol muayenesinde restorasyonda olumsuz br duruma rastlanmamıştır, hasta ise memnuniyetini belirtmiştir. 25 yaşındaki kadın hasta, kliniğimize eski restorasyonundan memnun olmadığından ve rahatça gülümseyemediğinden yakındığı için başvurmuştur. Yapılan ağız içi muayenesinde 11 numaralı dişin kanal tedavisi görmüş olduğu, 12 numaralı dişin ise malformasyonu bulunduğu tespit edilmiştir. Pamuk rulolar ile izolasyon sağlandıktan sonra 12-11-21 numaralı dişler kompozit rezin ile restore edilmiştir. 1 haftalık kontrol randevusunda santral dişlerin insizal mesafesi kısaltılmıştır. Sonuç: Bu olgu sunumunda da kompozit restorasyonlar ile hastaların estetik beklentileri karşılanmıştır.Zamanla renklenme ve seramik restorasyonlara kıyasla daha zayıf estetik ve mekanik özelliklere sahip olması gibi dezavantajlarına rağmen kompozit restorasyonlar tek seansta uygulanabilirliği, anında estetik sonuç alınması nispeten düşük maliyeti ve minimal preparasyon ile tedaviye izin vermesi gibi özellikleri ile iyi bir tedavi alternatifidir.

Anahtar Kelimeler: Estetik Gülüş, Kompozit Lamine, Kompozit Rezin

Aesthetic Smile With Direct Composite Restorations: 2 Case Reports

Abstract

Objective: Social appearance anxiety has recently become extremely common, especially in the young population. Due to the attractiveness of the mouth area on the face, people frequently apply to the dentist with aesthetic expectations. With the increasing demand for treatments with minimal preparations in natural teeth, composite restorations have come to the fore. This case report aimed to provide smile aesthetics with composite restorations in two young patients who applied to our clinic with aesthetic concerns. Case Report: A 24-year-old male patient applied to our clinic for the treatment of teeth 11-21, which had fractured due to trauma in the past.Due to its minimal invasiveness and cost, it was decided to perform a composite restoration with the joint decision of the patient and the physician. After the isolation of the relevant area, the surface preparations were made and the teeth were restored with composite resin. After the polishing and finishing processes were completed, the patient was called for control one week later. In the control examination, there was no negative situation in the restoration, and the patient stated his satisfaction. A 25-year-old female patient applied to our clinic because she could not smile comfortably. In the intraoral examination, it was determined that tooth number 11 had root canal treatment and tooth number 12 had malformation. After isolation, teeth 12-11-21 were restored with composite resin. The incisal distance of the central teeth was shortened at the 1-week control appointment. Conclusion: In this case report, the aesthetic expectations of the patients were met with composite restorations. Despite the disadvantages such as color change over time and weaker aesthetic and mechanical properties compared to ceramic restorations, composite restorations are a good treatment alternative because they can be applied in a single session, give immediate aesthetic results and are relatively low cost.

Keywords: Aesthetic Smile, Composite Laminate, Composite Resins

GİRİŞ

Günümüzde özellikle genç popülasyonda yaygın olan sosyal görünüş kaygısı, kişilerin bedenleriyle ve dış görünüşüyle ilgili olumsuz beden algısı sonucu oluşmaktadır[1]. Yüz bölgesinde ise ağızın dikkat çekici olması[2], kişileri estetik beklentiler ile diş hekimine taşımaktadır. Kişiler çoğu zaman internet erişiminin kolaylaşmasıyla sosyal medya ve/veya televizyon yayınları aracılığı ile dental tedavi seçenekleri hakkında bilgi edinmiş olmaktadırlar[3]. Özellikle son dönemde, doğal dişe zarar vermeksizin yapılan tedavilere artan talep ile kompozit restorasyonlar ön plana çıkmıştır[4].

Diş dokularındaki büyük kayıpların yaygın sebebi çürük ve travmalardır. Kron kırıkları; sportif faaliyetler, motorlu araç kazaları, düşme ve şiddet gibi travmatik yaralanmalar sonucu oluşabilmektedir[5,6]. Travma çene arkındaki pozisyonları nedeniyle en çok maksiller kesici dişleri etkiler[7]. Özellikle ön bölgede oluşan bu kırıklar hastalarda fonksiyonel, fonetik ve estetik rahatsızlıklara sebep olabilir[8]. Dişlerin hacim ve şekillerini ilgilendiren anomaliler de gülüş estetiğini etkileyen faktörlerdendir[9]. Bir mikrodonti olan 'peg lateral' küçük, konik formda maksiller lateral kesici dişlerin malformasyonunu tanımlar. Bu durum dişler arası diastemalara sebep olarak estetiği etkileyebilir[10].

Günlük estetik diş hekimliği uygulamaları, ön dişlerdeki çürüklerin tedavisi, travmaya bağlı kırık dişlerin rehabilitasyonu, renklenmiş, hipoplastik dişlerin restorasyonunu kapsar[11]. Kompozit materyallerdeki gelişmeler ile artık oldukça estetik sonuçlar alınabilmektedir. Dişte madde kaybı olmadan, minimal preparasyon ile ve tek seansta direkt olarak uygulanabilen kompozit veneerler, ön bölgede estetik görünümü sağlamak için ulaşılabilir bir tedavi alternatifi olmuştur[12]. Kompozit restorasyonlar ile dişlerdeki minör malpozisyonlar, kırıklar, diastemalar ve renklenmeler tedavi edilerek ön bölgede estetik sağlanabilmektedir[13].

Zamanla renklenme ve seramik restorasyonlara kıyasla daha zayıf estetik ve mekanik özelliklere sahip olması gibi dezavantajlarına rağmen kompozit restorasyonlar tek seansta uygulanabilirliği, anında estetik sonuç alınması nispeten düşük maliyeti ve minimal preparasyon ile tedaviye izin vermesi gibi özellikleri ile hem hekim hem de hastalar tarafından sıkça tercih edilmektedir.

Bu iki olgu sunumunun biri travmaya bağlı kırık, biri ise daha önce yapılmış restorasyonun renklenmiş olması ve peg lateral sebebiyle estetik kaygı taşıyan iki genç hastanın ön bölge kompozit uygulamaları ile estetik beklentilerinin karşılanmasıdır.

Olgu 1

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi kliniğine başvuran 24 yaşındaki erkek hasta, santral dişlerindeki kırıktan şikayetçi olduğunu belirtmiştir. Hastadan alınan anamnezde sistemik bir rahatsızlığı, mevcut diş kırığının yaklaşık 10 yıl önce bisikletten düşme sonucu gerçekleştiği, ilgili dişlerin o dönemde restore edildiği öğrenilmiştir. Fakat restorasyonlar yaklaşık 5 yıl önce düşmüş ve yenilenmemiştir. İlgili bölgede yapılan ağız içi muayene sonucu 11 ve 21 numaralı dişlerin bir miktar sürdüğü ve dolayısıyla hastanın mevcut kapanışının restorasyonun serviko-insizal mesafesini sınırlayacağı tespit edilmiştir. Ağız içi ve radyografik muayenelerin ardından hastaya direkt kompozit rezin ile tedavinin uygunluğu anlatılmıştır. Tedavinin alternatifleri, avantaj ve dezavantajları ile ilgili bilgilendirilen hasta genç olması,tek seansta hızlı bir çözüm istemesi sebebi ile dişlerinin kompozit restorasyon ile tedavisine karar vermiştir. Dijital kumpas ile yapılan ölçümlerden sonra hastanın var olan diastemasının da kompozit restorasyon ile kapatılmasına karar verilmiştir.

Ön bölgede pamuk rulolar ve tükürük emici ile izolasyon sağlandıktan sonra ilgili dişlerdeki keskin köşeler, büyük grenlere sahip alüminyum oksit disk ile (Soflex, 3M ESPE, MN, USA) yuvarlanmıştır. Daha sonra 30 saniye boyunca %34'lük ortofosforik asit uygulanan (Vococid, VOCO, Almanya) dişler 30 saniye boyunca su ile yıkanmış, kurutulmuştur. Ardından pamuk rulolar değiştirilmiş, ilgili bölgenin yeniden izolasyonu sağlanmıştır. Sırasıyla önce 11 sonra 21 numaralı dişlere şeffaf bant (Hawe Striproll Transparent 10 mm, KerrHawe) yerleştirilmiş ardından Clearfill SE Bond 2 (Kuraray, Osaka, Japan) kullanıcı talimatlarına göre önce primer sonra bondu uygulanmıştır. Yüzey hazırlıklarının ardından A2B renkli body kompozit (Estelite Asteria, Tokuyama Dental,Japan) ile insizal ve mezial bölgelere ekleme yapılmıştır. Restorasyonda sırası ile primer, sekonder anatomi sağlandıktan sonra kompozit Led ışık cihazı (D-Light Duo, GC, Tokyo, Japan) ile polimerize edilmiştir. En dış yüzeyine translusent NE renki mine kompoziti (Estelite Asteria, Tokuyama Dental,Japan) eklenen ve polimerize edilen restorasyonun fazlalıkları frezler yardımıyla düzenlenmiş, diskler ile cilalanmıştır. Palatinal bölgesi ve kontaktları kontrol edildikten sonra restorasyonların bitimi yapılmıştır. Hastaya yeme-içme ile ilgili gerekli uyarılar yapıldıktan sonra 1 hafta sonra kontrole çağırılmıştır. Kontrol randevusuna gelen hastanın restorasyonları incelendiğinde olumsuz duruma rastlanmamış, hasta ise memnuniyetini bildirmiştir.

Şekil 1: 1.olgunun başlangıç/tedavi sonrası fotoğrafları

Olgu 2

Var olan restorasyonun görüntüsünden dolayı rahatça gülümseyemediğinden yakınan ve bu şikayetle kliniğimize başvuran 25 yaşındaki kadın hastanın yapılan ağız içi ve radyografik muayenesinde 11 numaralı dişinin hali hazırda restorasyonlu ve kanal tedavisi görmüş olduğu, 12 numaralı dişin ise malformasyona sahip kama şeklinde lateral olduğu tespit edilmiştir. Ön bölgedeki boşluklar, farklı eğimler, malpozisyonlar değerlendirildikten sonra hastaya tedavi alternatifleri sunulmuştur: kompozit lamina veneer, seramik laminate veneer, porselen kron.12-22 arası ön 4 dişe kompozit restorasyonlarla düzenleme yapılmasına karar verilmiştir. İlgili bölgedeki tükürük kontaminasyonunun engellemek için pamuk rulolar yerleştirildi. 12 numaralı dişin fasiyal yüzeyi lateral formu kazandırma amacıyla diskler yardımı ile minimal düzeyde bizote edilmiştir. Asit, bond uygulaması gibi yüzey hazırlıklarının ardından A1B renkli body kompozit ile distaldeki boşluk kapatılmış, 11 numaralı dişle kontakt sağlanmıştır. Ardından şeffaf bant ile izole edilen 11 numaralı dişin eski restorasyonu kaldırılmış, mezialdeki taşkın kontur metal zımpara yardımıyla düzenlenmiştir.

Simetrinin sağlanması amacıyla 21 numaraya da minimal preparasyon ile kompozit lamina uygulanmıştır. Orta hat, kontaktlar, palatinal ve kole bölgelerindeki fazlalıkların kontrol edilmesinin ardından bitim yapılmış. Hastaya gerekli uyarılar yapıldıktan sonra 1 haftalık kontrol randevusu verilmiştir. 1 hafta sonraki kontrolünde restorasyon renginin ilk haline kıyasla daha uyumlu olduğu gözlenen hastanın, talebi üzerine 11-21 numaralı dişlerindeki restorasyonların insizalinden bir miktar kısaltılmıştır.

Şekil 2: 2.olgunun başlangıç/tedavi sonrası fotoğrafları

TARTIŞMA

Dişlerde renklenmeler, malformasyonlar, uyumsuz-renklenmiş restorasyonlar, kırıklar, diastemalar ve diziliş bozuklukları gülüş estetiğini bozan durumlardır[14,15]. Anterior bölgede estetiği sağlamak için yapılabilecek tedaviler ise; beyazlatma, kompozit lamine venerler, porselen lamine venerler ve kronlardır[16]. İçlerinde en konservatif yaklaşım olan beyazlatma; yoğun renklenmiş, beyazlatmaya dirençli dişlerde işe yaramamakla birlikte sıklıkla soğuk-sıcak hassasiyetine sebep olmaktadır[17,18]. Son

dönemde gelişen adeziv sistemler ile porselen lamina veneer restorasyonlar da geleneksel kronların aksine dişin sadece labial bölgesinde minimal preparasyon gerektirdiği ve diş dokularının da büyük oranda koruduğu için iyi bir alternatiftir[19]. Ancak maliyeti, birden fazla randevuda tamamlanması, laboratuvar işlemleri gerektirmesi, tedavi sonrasında renk değişikliği ve tamir yapılamaması gibi dezavantajları vardır[20].

Bu olgu sunumundaki iki hasta maksilla anterior bölgedeki estetik şikayetleri sebebiyle kliniğimize başvurmuştur. Hastaların ortak özelliği yaşlarının genç olması ve hem minimal invaziv hem de maliyeti düşük bir tedavi talep etmeleridir. Adeziv diş hekimliğindeki gelişmeler ile preparasyon yapılmaksızın, kompozit rezinler direkt diş yüzeyine uygulanarak, dişler yeniden şekillendirilebilmektedir[21]. Buna ek olarak anterior bölgede estetik kaygıları bulunan hastalarda psikososyal açıdan hızlı tedaviler gerekmektedir[22]. Bu olgu sunumunda kompozit laminalar da bu avantajları ile tedavi alternatifleri arasında öne çıkmıştır.

Dişin doğal anatomisine uygun olması için kırık bulunan 1.vakada iki ayrı kompozit (body-A2B ve mine-NE) kullanılmıştır[23]. Ancak minimal invaziv yaklaşım ile dişin yalnızca fasiyal yüzeyinin restore edildiği 2. vakada tek tabaka kompozit uygulanmıştır. Vakaların ikisinde de supra-nanofil yapıdaki Estelite Asteria kompozit kullanılmıştır. Mekanik özellikleri ve aynı zamanda parlatılabilirliği yüksek bu kompozit %82 oranında 100-300 nm zirkonia- silika doldurucu içermektedir. Bir anterior restorasyondan beklenti mekanik ve estetik özelliklerinin yanısıra renklenmeye gösterdiği dierençtir. Kaynar ve ark. yaptıkları çalışmada yeşil çayda bekletilmiş Asteria kompozitin klinik olarak kabul edilebilir renk değişimi gösterdiğini ve mikrosertlik değerlerinde değişim görülmediğini bulmuşlardır[24]. Rezin kompozitte polisaj işlemleri, renk stabilitesi için önemli bir klinik adımdır[25].Ayrıca, iyi cilalanmış, pürüzsüz bir yüzeyde bakterilerin tutunması zorlaşır, yüzeyde biyofilm oluşumu önlenir ve sekonder çürük riski azalır[26]. Olgularda iki aşamalı self-etch adeziv olan Clearfil SE Bond 2, altın standart bonding sistem olarak kabul edildiği için kullanılmıştır[27].

Ön bölge kompozit restorasyonların ömrü çoğu zaman ön görülebilir değildir. Ancak anterior restorasyonların uzun ömürlülüğü hakkında sistematik incelemeler ve meta-analizlere bakıldığında anterior kompozit restorasyonlar için 3 yıl ve üzeri takip iyi klinik performans olarak değerlendirilmektedir[28,29]. Kompozit laminelerde iyi estetiğin ve uzun ömürlülüğün sağlanması; hekimin deneyimi, iyi izolasyonun sağlanması, doğru renk seçimi, iyi adezyon ve ağız hijyeni gibi bir çok faktöre bağlıdır[30,31].

Estetik vakalar genelde ortodonti, periodontoloji, protetik diş tedavisi ve restoratif diş tedavisi bölümlerini kapsayan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Estetik beklentiler ile kliniğimize başvuran hastaların yapılan ağız içi muayenelerinde ağız bakımlarının iyi olduğu tespit edilmiştir. Anamnezi alınan ve endişeleri dinlenen hastalara uygun tedavi seçenekleri avantajları ve dezavantajları ile birlikte sunulmuştur. Uygun maliyetli oluşu, tedavi seçeneklerinden en konservatifi olması sebebiyle kompozit restorasyon ile tedaviye karar verilmiştir. Tedavi sonrası estetik açıdan memnun olduklarını belirten hastalara yeniden oral hijyen motivasyonu verilmiş, 1. Vakaya restorasyon yapıldıktan sonra gece plağı tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. 6 ay sonraki kontrollerinde herhangi bir probleme rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hart TA, Flora DB, Palyo SA, Fresco DM, Holle C, Heimberg RG. Development and examination of the social appearance anxiety scale. *Assessment*. 2008;15(1):48-59. doi:10.1177/1073191107306673

2. Liu CH, Young AW, Li J, Tian X, Chen W. Predicting attractiveness from face parts reveals multiple covarying cues. *British Journal of Psychology*. 2022;113(1):264-286. doi:10.1111/BJOP.12532

3. Madathil KC, Rivera-Rodriguez AJ, Greenstein JS, Gramopadhye AK. Healthcare information on YouTube: A systematic review. *Health Informatics J*. 2015;21(3):173-194. doi:10.1177/1460458213512220

4. Durán GO, Zamora K. No-Prep Semidirect Composite Resin Veneer. A Step-by-Step Case Report in a Deciduous Canine with a One-Year Follow-Up. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*. 2022;24(2):186-196. doi:10.15517/IJDS.2020.41206

5. ANDREASEN JO. Etiology and pathogenesis of traumatic dental injuries. A clinical study of 1,298 cases. *Scand J Dent Res*. 1970;78(4):329-342. doi:10.1111/J.1600-0722.1970.TB02080.X

6. YANIKOĞLU Prof dr. N, BAYINDIR Doç dr. funda. POST-KOR YAPIMINDA KULLANILAN RESTORATİF MATERYALLER VE ÖZELLİKLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2004;2004(3). Accessed October 7, 2022. https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunidfd/issue/2502/31979

7. Reis A, Loguercio AD, Kraul A, Matson E. Reattachment of fractured teeth: a review of literature regarding techniques and materials. *Oper Dent*. 2004;29(2):226-233. Accessed October 7, 2022. https://europepmc.org/article/med/15088736

8. Öz IA, Haytaç MC, Toroğlu MS. Multidisciplinary approach to the rehabilitation of a crown-root fracture with original fragment for immediate esthetics: a case report with 4-year follow-up. *Dent Traumatol*. 2006;22(1):48-52. doi:10.1111/J.1600-9657.2006.00335.X

9. Oliver RG. Orthodontics and Paediatric Dentistry, Colour Guide. *Sage*. 2014;29(1):75-75. doi:10.1093/ORTHO/29.1.75

10. Ittipuriphat I, Leevailoj C. Anterior space management: interdisciplinary concepts. *J Esthet Restor Dent*. 2013;25(1):16-30. doi:10.1111/J.1708-8240.2012.00515.X

11. Moskowitz M, Nayyar A. Determinants of dental esthetics: a rational for smile analysis and treatment. *undefined*. Published online 1995.

12. Hickel R, Heidemann D, Staehle HJ, Minnig P, Wilson NH. Direct composite restorations: extended use in anterior and posterior situations. *Clin Oral Investig*. 2004;8(2):43-44. doi:10.1007/S00784-004-0269-0

13. Korkut B. Smile makeover with direct composite veneers: A two-year follow-up report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018;12(2):146. doi:10.15171/JODDD.2018.023

14. Dietschi D. Optimising aesthetics and facilitating clinical application of free-hand bonding using the "natural layering concept." *Br Dent J*. 2008;204(4):181-185. doi:10.1038/BDJ.2008.100

15. Robinson S, Nixon PJ, Gahan MJ, Chan MFWY. Techniques for restoring worn anterior teeth with direct composite resin. *Dent Update*. 2008;35(8). doi:10.12968/DENU.2008.35.8.551

16. Bello A, Jarvis RH. A review of esthetic alternatives for the restoration of anterior teeth. *J Prosthet Dent*. 1997;78(5):437-440. doi:10.1016/S0022-3913(97)70056-8

17. Gonçalves RS, Costa CAS, Soares DGS, dos Santos PH, Cintra LTA, Briso ALF. Effect of Different Light Sources and Enamel Preconditioning on Color Change, H2O2 Penetration, and Cytotoxicity in Bleached Teeth. *Oper Dent*. 2016;41(1):83-92. doi:10.2341/14-364-L

18. Giachetti L, Bertini F, Bambi C, Nieri M, Russo DS. A randomized clinical trial comparing at-home and in-office tooth whitening techniques: A nine-month follow-up. *J Am Dent Assoc*. 2010;141(11):1357-1364. doi:10.14219/JADA.ARCHIVE.2010.0081

19. Fradeani M. Six-year follow-up with Empress veneers. *undefined*. Published online 1998.

20. ÇEŞMECİ HŞ, YAŞAR A, GÜMÜŞ HÖ. PORSELEN LAMİNATE VENEER RESTORASYONLARIN SİMANTASYONLARI SONRASI RENK DEĞİŞİKLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER: DERLEME. *Saglik Bilim Derg*. 2013;22(2):172-177. Accessed October 2, 2022. https://dergipark.org.tr/tr/pub/eujhs/issue/44558/552832

21. Demir F, Oktay EA, Karaoğlanoğlu S, Aydın N, Toksoy Topçu F, Bilgeç E. Direkt Kompozit Rezin Lamina Restorasyonlarla Gelen Estetik Gülüş: İki Olgu Sunumu Aesthetic Smile Incoming with Direct Composite Resin Laminate Restorations: Two Case Reports. *Ankara Med J*. 2018;(2):246-253.

22. İzgi AD, Kale E NR. Esthetic rehabilitation of anterior teeth affected by enamel hypoplasia: two case reports. *Turkiye Klinikleri J Dental Sci*. 2006;12:99-103.

23. (PDF) LAYERS TO A BEAUTIFUL SMILE: COMPOSITE RESIN STRATIFICATION. Accessed October 2, 2022. https://www.researchgate.net/publication/305709785_LAYERS_TO_A_BEAUTIFUL_SMILE_COMPOSITE_RESIN_STRATIFICATION

24. DOĞAN T, DÖNMEZ N, KAYNAR ZB, KAZAK M. KARANFİL VE YEŞİL ÇAYIN RESTORATİF MATERYALLERİN YÜZEY VE OPTİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ: İn Vitro çalışma. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2021;31(4):591-598. doi:10.17567/ATAUNIDFD.953257

25. (PDF) Effect of Finishing /Polishing Techniques and Time on Surface Roughness of Silorane and Methacrylate Based Restorative Materials. Accessed October 2, 2022. https://www.researchgate.net/publication/290263891_Effect_of_Finishing_Polishing_Techniques_and_Time_on_Surface_Roughness_of_Silorane_and_Methacrylate_Based_Restorative_Materials

26. Avsar A, Yuzbasioglu E, Sarac D. The Effect of Finishing and Polishing Techniques on the Surface Roughness and the Color of Nanocomposite Resin Restorative Materials. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(5):881-890. doi:10.17219/ACEM/23971

27. Meerbeek B van, Munck J de, Mattar D, Landuyt KV van, Lambrechts P. Microtensile bond strengths of an etch&rinse and self-etch adhesive to enamel and dentin as a function of surface treatment. *undefined*. Published online 2003.

28. Heintze SD, Rousson V, Hickel R. Clinical effectiveness of direct anterior restorations--a meta-analysis. *Dent Mater*. 2015;31(5):481-495. doi:10.1016/J.DENTAL.2015.01.015

29. Demarco FF, Collares K, Coelho-De-Souza FH, et al. Anterior composite restorations: A systematic review on long-term survival and reasons for failure. *Dent Mater*. 2015;31(10):1214-1224. doi:10.1016/J.DENTAL.2015.07.005

30. Loguercio AD, Luque-Martinez I, Lisboa AH, et al. Influence of Isolation Method of the Operative Field on Gingival Damage, Patients' Preference, and Restoration Retention in Noncarious Cervical Lesions. *Oper Dent*. 2015;40(6):581-593. doi:10.2341/14-089-C

31. Hegde MN, Bhandary S. An evaluation and comparison of shear bond strength of composite resin to dentin, using newer dentin bonding agents. *J Conserv Dent*. 2008;11(2):71. doi:10.4103/0972-0707.44054

Presentation ID / Sunum No= 285

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0056-3850

Komplike Kron-Kök Kırığı Bulunan Anterior Dişin Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Dr. Nilge Sarımehmetoğlu[1], Asst. Prof. Dr. Didem Odabaşı[1]
[1]*Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi*

Özet

Amaç: Travmatik diş yaralanmaları sonucu ön dişlerde oluşan kron-kök kırıkları kompleks yaralanmalardır. Tedavi seçenekleri kırık hattının seviyesi ve pulpa ile ilişkisi, kalan diş dokusu, estetik beklenti gibi durumlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu olgu sunumunda komplike kron-kök kırığı olan ön sol santral dişin tedavisi anlatılmaktadır. On yaşındaki kız hasta ön sol dişinde iki hafta önce oluştuğunu belirttiği kırık şikayeti ile Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti kliniğine başvurdu. Klinik ve radyolojik muayenede dişte komplike kron-kök kırığı olduğu, kronun dikey yönde iki parçaya ayrıldığı ve kırığın oblik şekilde kökün apikal üçlüsüne yakın sonlandığı tespit edildi. Aynı seans pulpa ekstirpe edildi ve kalsiyum hidroksit içerikli kanal içi medikaman konuldu ve diş kompozit ile restore edildi. Diş komşu dişlere splintlendi. Hasta randevularına gelmedi ve on ay sonra geçici dolgunun düşmesi şikayeti kliniğimize tekrar başvurdu ve tedavisine devam edildi. Yeniden başvurusunda alınan radyografında fragmanlar arası ayrılma ve rezorpsiyon görüldü. Dişin tedavisi MTA ile kanal tedavisi yapılarak sonlandırıldı. Bu olguda, mevcut rezorpsiyonun durduğu, dişin klinik ve radyolojik olarak stabil olduğu görülmüştür. Diş asemptomatik olarak başarılı şekilde fonksiyon görmekte ve takibi devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Komplike Kron-Kök Kırığı, Mta, Pedodonti, Travmatik Dental Yaralanma

Treatment of Anterior Tooth With Complicated Crown-Root Fracture: A Case Report

Abstract

Crown-root fractures of anterior teeth as a result of traumatic dental injuries are complex injuries. Treatment options may vary depending on the level of the fracture line and its relationship with the pulp, remaining tooth tissue, and aesthetic expectations. In this case report, the treatment of an anterior left central tooth with a complicated crown-root fracture is described. A ten-year-old female patient applied to Ordu University Faculty of Dentistry Pedodontics clinic with the complaint of a fracture in her left anterior tooth, which was occured two weeks ago. In the clinical and radiological examination, it was determined that the tooth had a complicated crown-root fracture, the crown was divided into

two parts in the vertical direction, and the fracture ended obliquely close to the apical third of the root. The pulp was extirpated and intracanal medicament containing calcium hydroxide was placed and then the tooth was restored with composite. The tooth was splinted to the near teeths. The patient did not come to her appointments, and ten months later, she was admitted to our clinic again with the complaint of the loss of the temporary filling and her treatment was continued. On the radiograph taken in her reapplication, separation and resorption between fragments were observed. The treatment of the tooth was finished by root canal treatment with MTA. In this case, it was observed that the existing resorption stopped and the tooth was clinically and radiologically stable. The tooth functions successfully asymptomatically and its follow-up continues.

Keywords: Complicated Crown-Root Fracture, Mta, Pedodontics, Traumatic Dental Injury

Giriş: Travmatik diş yaralanmalarının sıklığı çocuklarda ve gençlerde fazladır. Daimi dentisyonda diş yaralanmalarının çoğu kron kırıklarıdır[1]. İskeletsel sınıf II divizyon 1 malokluzyonlu bireyler, üst kesici dişlerin ileri konumlanmaları nedeniyle dental travmadan etkilenme olasılığı artmaktadır[2].

Mine, dentin ve sementi birlikte içeren kırıklar kron-kök kırığını oluşturmaktadır. Eğer pulpa da kırık hattına dahil ise komplike kron-kök kırığı olarak adlandırılmaktadır[3]. Travmadan en çok etkilenen dişler maksiller anterior dişlerdir ve komplike kron-kök kırığının bu dişlerde görülme olasılığı %1.2 olarak bildirilmiştir [4]. Kırık hattının subgingival bölgeye uzananması tedavi sürecini ve dişin prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durumda tedavi ile mümkünse kırık fragmanları aynı seviyede tutmak amaçlanır[3]. Komplike kron-kök kırığında yapılacak tedavi zorlu bir süreçtir ve dişin tedavisi kırığın seviyesine, kök gelişimine, pulpanın mevcut durumuna, kök uzunluğuna ve hastanın beklentisine göre değişebilmektedir. Subgingival bölgeye uzanan kırık hattı sebebiyle endodontik, restoratif, cerrahi ve protetik tedaviler ile bunların kombinasyonları uygulanabilmektedir [3,5]. Andreasen[6], eğer kırık hattı kökün uzun ekseni boyunca apikal bölgeye devam ediyorsa dişin çekilmesinin daha uygun olacağını belirtmiştir. Bu olgu sunumunda travma sonucu komplike kron-kök kırığı meydana gelen ön sol santral dişin tedavisi ve 1 yıllık takibi sunulmaktadır.

Olgu Sunumu: On yaşında kız hasta kliniğimize dişindeki kırık şikayeti ile başvurmuştur. Hasta velisinden alınan anamnezde hastanın iki hafta önce bisikletten düştüğü ve travma sonrası herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadıkları öğrenilmiştir. Hastanın ağız içi muayenesinde sol santral dişte kronu dikey yönde ikiye ayıran vertikal bir kırık tespit edilmiştir (Resim 1). Palatinaldeki kırık parçada hafif düzeyde mobilite mevcut olduğu görülmüştür. Klinik muayenede perküsyon hassasiyetinin varlığı tespit edilmiştir. Radyografik muayenede kırık hattının kökün apikal üçlüsüne yakın sonlandığı görülmüştür (Resim 2).

Resim 1. Dişin ağız içi görüntüsü

Resim 2. Dişin radyografik görüntüsü

Mevcut şikayetleri ve diş pulpasının iki hafta boyunca açık olması göz önünde bulundurularak dişe kanal tedavisi yapılması planlanmıştır. Diş yan tarafındaki dişlere fiber splint bant kullanılarak splintlenmiştir. Lokal anestezi altında giriş kavitesi açılarak pulpa ekstirpe edilmiştir. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra giriş kavitesi kapatılarak krondaki kırığın restorasyonu Gradia Direct A2 (GC Dental) kompozit ile yapılmıştır. Hastaya oral hijyen hakkında bilgilendirilmiştir ve post operatif olarak herhangi bir ilaç tedavisi ihtiyacı duyulmamıştır. 2 hafta sonrası için randevu verilmiştir fakat hasta randevusuna gelmemiştir. Hasta on ay sonra geçici dolgunun düşmesi şikayeti ile ikinci kez kliniğimize başvurmuştur. Klinik muayenesinde splintin ve geçici dolgunun dişten uzaklaştığı görülmüştür. Dolgu ve splintin düşme zamanı ile ilgili net bilgi edinilememiştir. Radyografik muayenesinde kırık fragmanların birbirinden ayrılmaya başladığı gözlenmiştir (Resim 3).

Resim 3. İkinci başvuruda alınan radyografik görüntü

Tüm tedavi seçenekleri değerlendirmiştir ve ailenin cerrahi yaklaşım içeren herhangi bir tedavi istememesi sonucunda dişin MTA ile kanal tedavisi uygulanmasına karar verilmiştir. Kanal boyu tespiti yapılmıştır ve kanal % 1.25'lik sodyum hipoklorit ile yıkanıp kurulandıktan sonra kalsiyum hidroksit içerikli kanal içi medikaman konulmuştur. 10 gün sonraki randevusunda klinik semptomu olmayan dişin tedavisine devam edilmiştir. MTA (+PD Dental, İsviçre) toz ve likiti karıştırıldıktan sonra MTA taşıyıcı ile kanala taşınmıştır. Kanal boyuna ve anatomisine uygun bir plugger kullanılarak MTA'nın kök kanalı boyunca uygulanmıştır ve kanal tedavisi tamamlanmıştır (Resim 4).

Resim 4. Kanal dolum filmi Resim 5. 1yıllık takip filmi

1 yıllık takip periyodunun sonucunda dişin radyolojik olarak stabil olduğu görülmüştür. (Resim 5). Klinik olarak dişte mobilite ve perküsyon hassasiyeti olmadığı gözlenmiştir.

Tartışma

Dental travmalar, çocuklar ve gençlerde yüksek prevalans oranları ile birçok toplumda önemli sağlık sorunu oluşturmaktadır[7]. Kron-kök kırıkları diğer travma tiplerine göre daha az sıklıkla meydana gelmektedir [3]. Travmanın şiddetine ve darbenin yönüne bağlı olarak krondan başlayan kırık hattı, kanal pulpası boyunca uzanarak subgingival alana ve alveolar kemik krete kadar uzanabilir [6]. Kırık hattının subgingival alanda sonlanması, restoratif zorluklara sebep olmakta ve dişin prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Daha önce rapor edilen birçok vaka dişin çekimi ile sonuçlanmıştır. Çocuklarda devam eden büyüme ve gelişim sebebiyle protetik tedavi mümkün olmamaktadır. Ayrıca anterior bölgede kaybedilen bir dişin kaybı estetik ve psikolojik problemler oluşturmaktadır. Bu sebeple kron-kök kırığı bulunan dişin çekimi yerine öncelikle farklı tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Mineral trioksit agregat (MTA); vital pulpa tedavileri, perforasyonların kapatılması, kök ucu açık dişlerin travmatik yaralanmaları ve rezorpsiyonların tedavisinde başarılı sonuçlar göstermiştir[8–11]. MTA'nın ayrıca fibroblast stimülasyonu, antimikrobiyal aktivitesi ve mükemmel tıkama özellikleri de bulunmaktadır[12]. Bu olguda, hastanın tedaviye ara vermesinin bir sonucu olarak olumsuz prognoz seyrini azaltmak için MTA'nın üstün üstün özelliklerinden faydalanmak üzere mevcut komplike kron-kök kırığı bulunan dişe MTA ile endodontik tedavisi yapılmıştır.

Sonuç: MTA ile kanal tedavisini tamamladığımız vakamız kısa dönemde başarılıdır. Komplike kron-kök kırığının tedavisinde uyguladığımız bu alternatif yönteminin kısa dönem sonuçları ile konservatif bir seçenek olduğu söylenebilir. Ancak bu tedavinin başarılarının tüm yönleri ile değerlendirilmesi için daha uzun klinik takiplere ihtiyaç vardır.

1. Fouad AF, Abbott P V., Tsilingaridis G, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*. 2020;36(4):331-342. doi:10.1111/EDT.12573

2. Şener Y, Küçükyılmaz E, Korkut E, Özer H. Çocuk Hastaların Travmatik Yaralanmalarında Muayene. Turkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics. Published 2014. Accessed October 2, 2022.

3. Olsburgh S, Jacoby T, Krejci I. Crown fractures in the permanent dentition: pulpal and restorative considerations. *Dent Traumatol*. 2002;18(3):103-115. doi:10.1034/J.1600-9657.2002.00004.X

4. Fariniuk LF, de Sousa MH, Westphalen VPD, et al. Evaluation of care of dentoalveolar trauma. *J Appl Oral Sci*. 2010;18(4):343-345. doi:10.1590/S1678-77572010000400004

5. Kirzioğlu Z, Karayilmaz H. Surgical extrusion of a crown-root fractured immature permanent

incisor: 36 month follow-up. *Dent Traumatol*. 2007;23(6):380-385. doi:10.1111/J.1600-9657.2006.00467.X

6. O. AJ. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. *Munksgard Copenhagen*. 1993;155:172-173. Accessed October 8, 2022. https://cir.nii.ac.jp/crid/1573668924878741120

7. Azami-Aghdash S, Ebadifard Azar F, Pournaghi Azar F, et al. Prevalence, etiology, and types of dental trauma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29(4):234. Accessed March 3, 2022. /pmc/articles/PMC4715389/

8. Salako N, Joseph B, Ritwik P, Salonen J, John P, Junaid TA. Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and formocresol as pulpotomy agents in rat molar. *Dent Traumatol*. 2003;19(6):314-320. doi:10.1046/J.1600-9657.2003.00204.X

9. Main C, Mirzayan N, Shabahang S, Torabinejad M. Repair of Root Perforations Using Mineral Trioxide Aggregate: A Long-term Study. *J Endod*. 2004;30(2):80-83. doi:10.1097/00004770-200402000-00004

10. Torabinejad M, Pitt Ford TR. Root end filling materials: a review. *Dent Traumatol*. 1996;12(4):161-178. doi:10.1111/J.1600-9657.1996.TB00510.X

11. Chou W-T, Chuang C-C, Wang Y-B, Chiu H-C. Comparison of the internal fit of metal crowns fabricated by traditional casting, computer numerical control milling, and three-dimensional printing. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257158. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0257158

12. Gök T, Davut Çapar İ, Katip İ, et al. OLGU SUNUMU İnternal kök rezorpsiyonunun MTA ile tedavisi: Olgu bildirimi Treatment of internal root resorption with MTA: A case report. *Selcuk Dent J*. 2014;2:66-70.

Presentation ID / Sunum No= 287

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5652-2658 - 0000-0001-7896-7447 - 0000-0002-0381-4590

Metotreksat İle Oluşturulmuş Karaciğer Hasarına Karşı Pirolidin Ditiyokarbamatın Koruyucu Etkisinin İncelenmesi

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Delen[1], PhD. Duygu UZUN GÖREN, Doç. Dr. Yeşim Hülya UZ
[1] Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, dr.ozlemdelen@gmail.com,
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, duyguuzungoren@gmail.com
[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, yesimhulyauz@gmail.com

Özet

Çalışmanın amacı, sıçanlarda metotreksat (MTX) ile indüklenen karaciğer hasarına karşı pirolidin ditiyokarbamatın (PDTC) koruyucu etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamızda, 40 adet Wistar albino erkek sıçan dört eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik, PDTC ve MTX+PDTC grubuna, serum fizyolojikte çözülerek 100 mg/kg PDTC intraperitoneal (ip) yol ile 10 gün boyunca verildi. MTX ve MTX+PDTC grubuna, 6. gün tek doz 20 mg/kg MTX ip olarak verildi. Sıçanlar, PDTC'nin son dozundan 24 saat sonra sakrifiye edildi. İntrakardiak ponksiyon ile kan alınarak serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri belirlendi. Deney sonunda histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler için karaciğer dokuları eksize edildi. Karaciğer doku hasarı hematoksilen ve eozin (H+E) ve periyodik asit Schiff (PAS) boyaları uygulanarak histolojik olarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal olarak caspase-3 ve proliferating cell nuclear antigen (PCNA) antikorları uygulanarak immunopozitif hücre sayımı ile değerlendirildi. MTX grubunda, serum ALT, AST düzeyleri kontrol ve PDTC grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştı. MTX+PDTC grubunda ALT düzeylerinde anlamlı derecede azalma olmasına rağmen AST düzeylerindeki azalma anlamlı değildi. Karaciğer histolojik yapısı değerlendirildiğinde vasküler konjesyon, inflamasyon, vakuolizasyon bulgularının ve glikojen birikim kaybının MTX grubunda anlamlı derecede arttığı gözlendi. MTX+PDTC grubunda ise histolojik bulguların tamamında anlamlı derecede iyileşme gözlendi. Ek olarak, caspase-3 immünopozitif hücre sayısında MTX grubunda anlamlı bir artış gözlenirken, MTX+PDTC grubunda MTX grubuna kıyasla anlamlı derecede azalma tespit edildi. PCNA immünopozitif hücre sayısı değerlendirildiğinde ise, MTX grubunda anlamlı derecede azalma gözlenirken MTX+PDTC grubunda MTX grubuna kıyasla anlamlı bir artış görüldü. PDTC, MTX'in neden olduğu karaciğer hasarında histolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal bulguları önemli ölçüde iyileştirdi. Sonuç olarak, PDTC'nin MTX kaynaklı karaciğer hasarını azaltabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, Karaciğer Hasarı, Pirolidin Ditiyokarbamat, Apoptoz, İnflamasyon

Investigation of the Protective Effect of Pyrrolidine Dithiocarbamate Against Methotrexate Induced Liver Injury

Abstract

The aim of the study was to investigate the protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) against methotrexate (MTX)-induced liver injury in rats. In our study, forty Wistar albino male rats were divided into four equal groups. Physiological saline was given to the control group, PDTC and MTX+PDTC were given 100 mg/kg PDTC intraperitoneally (ip) for 10 days after being dissolved in physiological saline. MTX and MTX+PDTC groups were given a single dose of 20 mg/kg MTX ip on the 6th day. Rats were sacrificed 24 hours after the last dose of PDTC. Serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were determined by taking blood by intracardiac puncture. At the end of the experiment, liver tissues were excised for histological and immunohistochemical evaluations. Liver damage was evaluated histologically by applying hematoxylin and eosin (H+E) and periodic acid Schiff (PAS) stains. Immunohistochemically, caspase-3 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) antibodies were applied and evaluated by immunopositive cell count. Serum ALT and AST levels were significantly increased in the MTX group compared to the control and PDTC groups. Although there was a significant decrease in ALT levels in the MTX+PDTC group, the decrease in AST levels was not significant. When the histological structure of the liver tissues were evaluated, it was observed that vascular congestion, inflammation, vacuolization and loss of glycogen deposition were significantly increased in the MTX group. Significant improvement was observed in all histological findings in the MTX+PDTC group. In addition, a significant increase was observed in the number of caspase-3 immunopositive cells in the MTX group, while a significant decrease was detected in the MTX+PDTC group compared to the MTX group. When the number of PCNA immunopositive cells was evaluated, a significant decrease was observed in the MTX group, while a significant increase was observed in the MTX+PDTC group compared to the MTX group. PDTC significantly improved histological, biochemical, and immunohistochemical findings in MTX-induced liver injury. In conclusion, PDTC may reduce MTX-induced liver injury.

Keywords: Methotrexate, Liver Injury, Pyrrolidine Dithiocarbamate, Apoptosis, Inflammation

Giriş

Karaciğer, gastrointestinal sisteme giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunun merkezi olan önemli bir organdır. Bu sebeple hepatositlere veya diğer karaciğer hücrelerine zarar verebilecek birçok ilaç, şifalı bitki ve diyet takviyesinin zararlı etkilerine karşı hassastır (1). İlaca bağlı karaciğer hasarındaki temel süreç, hepatositlerin (bazı durumlarda kolanjiyositler veya endotelyal hücreler) ölümü veya inflamasyonun başlamasıdır. İlaca bağlı hepatotoksisite, hepatoselüler ölüm, inflamasyon ve akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (2).

Eskiden ametopterin olarak bilinen MTX, psöriazis ve refrakter atopik dermatit gibi dermatolojik bozukluklar, inflamatuvar hastalıklar ve romatoid artrit, idiyopatik artrit, vaskülit, Crohn hastalığı, myastenia gravis, multipl skleroz ve sarkoidoz gibi otoimmün hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Bundan başka, bir folat antagonisti olarak MTX, osteosarkom, akut lenfoblastik lösemi, baş ve boyun kanseri, meme kanseri, mesane kanseri ve Hodgkin olmayan lenfomaya karşı tek başına veya antikanser ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır. MTX yarışmalı olarak dihidrofolat redüktazı inhibe eder ve pürin sentezi için gerekli olan hücre içi folik asidi tüketir, böylece kanser hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozu indükler (3,4). MTX, hücrelerin reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı duyarlı hale gelmesine neden olarak hücrenin antioksidan savunmasını azaltır. Bu sebeple ROS, hücreyi apoptoza doğru teşvik etmede önemli bir rol oynar. MTX, normal ve malign hücreler arasında ayrım yapmadığı ve dolayısıyla normal hücreleri bile

apoptoza doğru teşvik ettiği bilinmektedir (5). Uzun süreli MTX tedavisi ve kümülatif MTX dozu, karaciğerde oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozise neden olan hücre içi MTX metabolitlerini biriktirir. Ayrıca, MTX tedavisinden sonra folat eksikliği, diğer hepatotoksik ilaçların eşzamanlı uygulanması ve hiperlipidemi, MTX'in neden olduğu karaciğer hasarını sinerjize eder (6). Klinik çalışmalar, bir folat antagonisti olan MTX'in hepatotoksik potansiyelini yaygın olarak bildirmiştir. Bununla birlikte, MTX kaynaklı hepatotoksisitenin ayrıntılı moleküler mekanizması net değildir. Bu nedenle, MTX kaynaklı karaciğer hasarının moleküler mekanizmalarını anlamak ve yeni bir tedavi geliştirmek açısından önem arzetmektedir (4).

Pirolidin ditiyokarbamat (PDTC), antioksidan özelliğe sahip düşük molekül ağırlıklı thiol bileşiği olan ditiyokarbamat derivesidir (7). Metal şelasyonu ve antioksidan özelliklerinin yanısıra ditiyokarbamatlar içinde en potent nuclear factor kappa B (NFkB) inhibitörüdür (8). NFkB yolağının spesifik blokajı sayesinde hücre proliferasyonunu inhibe edebilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda PDTC, önemli ölçüde mide karsinomu, kan hücreleri, retina pigment epitel hücreleri ve diğer hücrelerin proliferasyonunu engeller (9). Yapılan çalışmalarda, PDTC'nin çeşitli toksik ajanlara bağlı organ hasarlarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (10-14). Ek olarak, PDTC'nin daha önce karaciğer sirozu (15), immünolojik karaciğer hasarı (16), karaciğer yetmezliği (17) ve kolestatik karaciğer hasarı (18) deneysel sıçan modellerinde antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiği gösterilmiştir. PDTC'nin çeşitli karaciğer hastalığı tiplerinde hepatoprotektif etkileri ve terapötik değeri olabileceği öne sürülmesine rağmen, MTX'e bağlı karaciğer hasarı üzerindeki etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, PDTC'nin MTX kaynaklı karaciğer hasarı üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini ve terapötik etkilerinin altında yatan potansiyel mekanizmaları araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Deney Planı

Çalışmamız için, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı. Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Biriminde üretilen, standart laboratuvar koşullarında (22±1 C oda sıcaklığı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/ karanlık ritmi) yaşayan, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip 3 aylık, 40 adet Wistar albino erkek sıçanlar rastgele seçildi. Onar hayvan içeren dört grup oluşturuldu.

Kontrol grubuna; serum fizyolojik (SF) 10 gün boyunca intraperitoneal (ip) yol ile günde iki kez verildi (n=10). Pirolidin Ditiyokarbamat (PDTC) grubuna; PDTC (Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD) SF içinde çözülerek 100 mg/kg 10 gün boyunca ip yol ile verildi (n=10) (18-20). Metotreksat (MTX) grubuna; MTX (MTX 50mg/mL flk, Koçak Farma, Tekirdağ, Türkiye), 20 mg/kg 6. gün tek doz ip yol ile verildi (n=10) (21,22). Metotreksat+Pirolidin Ditiyokarbamat (MTX+PDTC) grubuna; PDTC, SF içinde çözülerek 100 mg/kg 10 gün boyunca ip yol ile verildi. MTX (20 mg/kg, Koçak Farma) 6. gün tek doz ip yol ile verildi (n=10). PDTC günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek uygulandı.

Pirolidin ditiyokarbamat son dozundan 24 saat sonra, ksilazin-ketamin (Basilazin, Bavet/Bösensell, Almanya- Ketasol, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) anestezisi altında sakrifikasyon öncesi deneklerden kardiyak ponksiyon ile kan örnekleri alınarak serum elde edildi. Elde edilen serum örneklerinden alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri spektrofotometrik olarak belirlendi. Servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildikten sonra hayvanların karaciğer dokuları eksize edildi ve %10'luk tamponlu formol solüsyonu (Sigma Aldrich) ile fikse edildi. Sonrasında rutin histolojik doku takip aşamaları uygulanarak parafin bloklar elde edildi.

Histolojik Değerlendirme

Genel karaciğer yapısını değerlendirmek amacıyla parafin bloklardan 5 mikrometre (µm) kalınlığında alınan karaciğer kesitleri hematoksilen eozin (H+E) ve hepatositlerde glikojen birikimini göstermek amacıyla periyodik asit Schiff (PAS) ile boyandı. Karaciğer hasarının şiddeti, Kose ve ark (23) ile Pınar ve ark. (24)'nın kullandığı skorlama modifiye edilerek aşağıdaki gibi semikantitatif olarak değerlendirildi; vasküler konjesyon, inflamasyon, sitoplazmik vakuolizasyon ve hepatositlerde glikojen birikiminin kaybı. Her bir kriter için mikroskobik hasar yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak tanımlandı. Bulgular değişik büyütmelerde (x100, x200 ve x400) fotoğraflandırıldı (Olympus BX51, DP20 dijital kamera sistemi, Tokyo, Japonya).

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal incelemeler için pozitif şarjlı lamlara alınan karaciğer kesitleri kullanıldı. Prosedür olarak bir gece 56°C etüvde bekletilerek ardından 10 dk oda ısısında soğumaya bırakıldı Toluen ile deparafinize edilen kesitler azalan alkol serilerinden geçirilerek suya indirildi ve antijen geri kazanımı amacıyla, 20 dk sitrik asit tamponu içinde (10 mM, pH 6.0, Thermo Scientific/Lab Vision) mikrodalgada kaynatıldı. Sonrasında kesitler, fosfat tampon solüsyonu (phosphate buffer saline, PBS, Sigma Aldrich) ile yıkandı ve endojen peroksidaz aktivitesini engellemek amacıyla 15 dk hidrojen peroksit (Thermo Scientific/Lab Vision) ile muamele edildi. PBS ile yıkama sonrası, özgün olmayan antijenleri bloklamak amacıyla da bloklama solüsyonu (Ultra V Block, Thermo Scientific/Lab Vision) 5 dk uygulandı. Daha sonra kesitler, primer antikor olarak Caspase 3 ve PCNA (poliklonal tavşan antikoru sırasıyla 1/500 ve 1/1000 dilüsyonda, Novus, Centennial, CO, ABD) için, bir gece 4 ^{0}C'de nemli çember içinde inkübe edildi. Negatif kontrol, primer antikor yerine kesitlere PBS damlatılarak elde edildi. Primer antikorların inkübasyon sürelerinin tamamlanmasının ardından PBS ile yıkandı. Sonrasında biotinlenmiş sekonder antikor (Biotinlated Goat Anti-Polyvalent, Thermo Scientific/Lab Vision) ile oda sıcaklığında 10 dk muamele edildi. PBS ile yıkamanın ardından, streptavidin peroksidaz (Streptavidin Peroxidase, Thermo Scientific/Lab Vision) oda sıcaklığında 10 dk uygulandı. 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC, Thermo Scientific/Lab Vision) ile kromojenize edildikten sonra hematoksilen ile zıt boyama yapıldı ve uygun kapatma solüsyonu (Thermo Scientific/Lab Vision) ile kapatıldı (25).

Yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda mikroskop (Olympus BX51) altında caspase-3 ve PCNA immünopozitif boyanma indeksleri x400 büyütme kullanılarak on alanda toplam 100 hepatik hücredeki caspase-3 ve PCNA pozitif boyanmış hücreler veya nükleuslar sayılarak ortalama apoptotik ve mitotik aktivite yüzdesi hesaplandı (26).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, SPSS 20.0 paket programı kullanıldı, değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak alındı. $p< 0,05$değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem üzerinden Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve gruplar arası değerlerin karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası anlamlı fark saptandığında, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede grup varyansları homojenliğine göre Tukey veya Tamhane çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Histolojik değerlendirmelerin analizi için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular

PDTC'nin Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Kontrol ve PDTC grupları ile karşılaştırıldığında MTX verilen gruplarda ALT ve AST'nin serum düzeylerinde anlamlı derecede artış ($p< 0,001$, $p< 0,05$) olduğu bulundu. MTX+PDTC

grubunda, MTX grubuna kıyasla serum ALT düzeylerini anlamlı derecede azaldığı (p< 0,001), AST düzeylerinde ise azalma olmasına rağmen anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,693). Kontrol ve PDTC grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. PDTC'nin karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisi.

Parametre	Kontrol	PDTC	MTX	MTX+PDTC
Serum ALT (IU/L)	36,10 ± 10,84	34,90 ± 15,8	65,60 ± 8,71 [a,c]	38,30 ± 13,99 [b,d,e]
Serum AST (IU/L)	133,20 ± 21,32	135,80 ± 34,17	207,10 ± 50,14 [b,d]	180,20 ± 33,69 [b,d]

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

[a] p<0,001 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

[b] p<0,05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

[c] p<0,001 PDTC grubu ile karşılaştırıldığında

[d] p<0,05 PDTC grubu ile karşılaştırıldığında

[e] p<0,001 MTX grubu ile karşılaştırıldığında

Histolojik Bulgular

Kontrol (Şekil 1A ve B) ve PDTC (Şekil 1C ve D) gruplarında karaciğer hücreleri normal histolojik yapı gösterdi. MTX grubunda, sinüzoidal dilatasyon, vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde vakuolizasyon gibi değişiklikler gözlendi (Şekil 1E ve F). MTX ve MTX+PDTC grupları kontrol (p< 0,001) ve PDTC (p< 0,001, p< 0,05) grupları ile karşılaştırıldığında, sinüzoidal dilatasyon, vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde vakuolizasyon gibi histolojik bulguların anlamlı olarak arttığı gözlendi (Tablo 2; Şekil 1E, F, G ve H). MTX+PDTC grubunda histolojik yapısal değişiklikler, MTX grubuna kıyasla belirgin olarak azalmıştı (p < 0,001;Tablo 2; Şekil 1G ve H).

Ek olarak, MTX grubunda hepatositlerdeki glikojen birikim kaybının kontrol ve PDTC gruplarına kıyasla anlamlı derecede arttğı (p < 0,001) PAS boyaması ile gözlendi. MTX+PDTC grubunda ise MTX grubuna kıyasla glikojen birikim kaybında anlamlı derecede azaldığı gözlendi (Şekil 2A-D).

Her grup için konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vakuolizasyon ve glikojen birikim kaybını içeren mikroskobik hasar skoru belirlendi ve sonuçlar Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. PDTC'nin histolojik bulgular üzerine etkisi.

Parametre	Kontrol	PDTC	MTX	MTX+PDTC
Vasküler konjesyon	0,30 ± 0,48	0,40 ± 0,52	2,80 ± 0,42 [a,b]	1,40 ± 0,52 [a,c,d]
İnflamasyon	0,30 ± 0,48	0,40 ± 0,52	2,70 ± 0,48 [a,b]	1,10 ± 0,32 [a,c,d]
Vakuolizasyon	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,42	2,70 ± 0,48 [a,b]	1,30 ± 0,48 [a,b,d]
Glikojen birikim kaybı	0,20 ± 0,42	0,40 ± 0,52	2,50 ± 0,53 [a,b]	1,30 ± 0,48 [a,c,d]

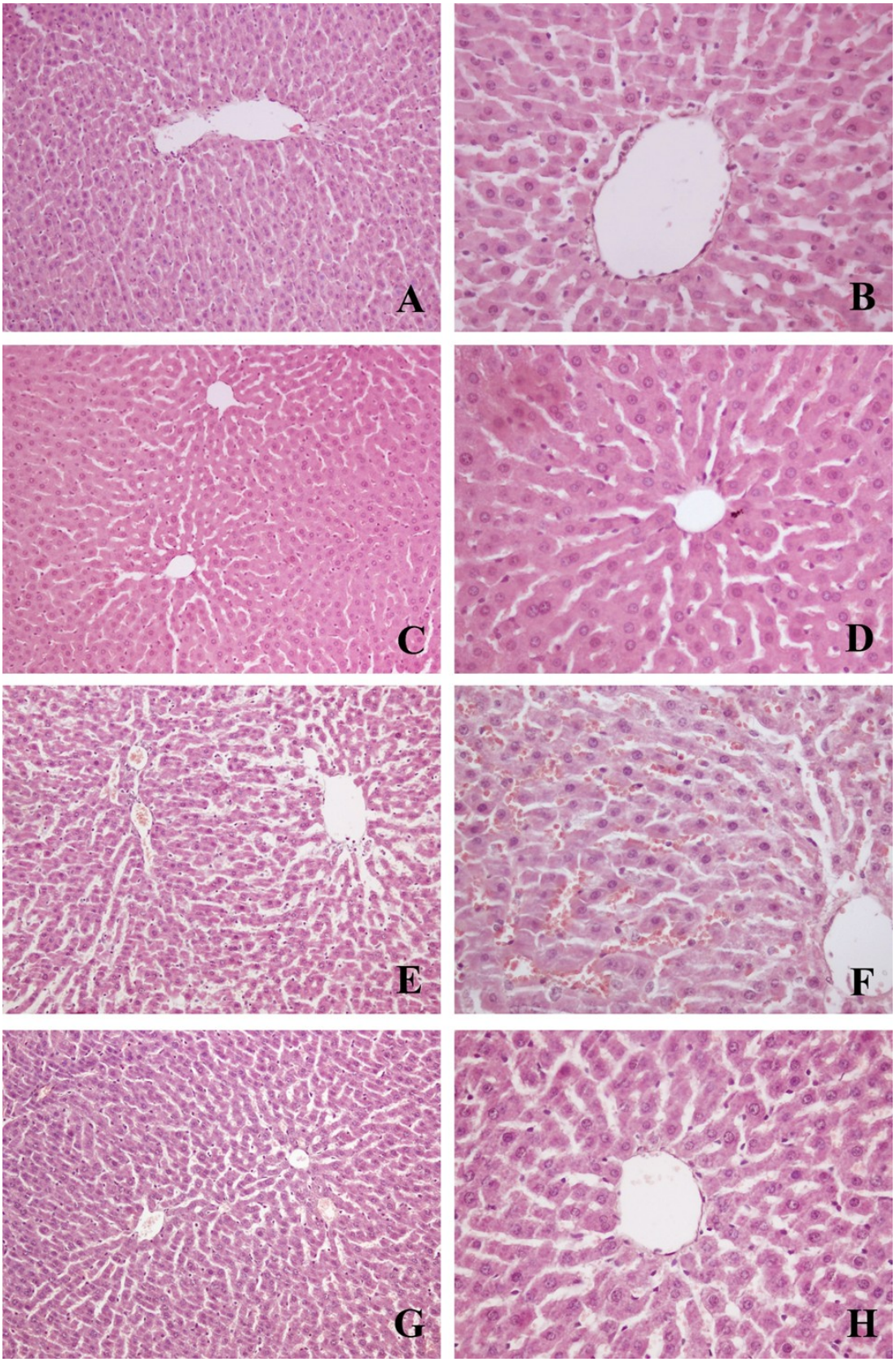
Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

[a] p≤0,001 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

[b] p<0,001 PDTC grubu ile karşılaştırıldığında

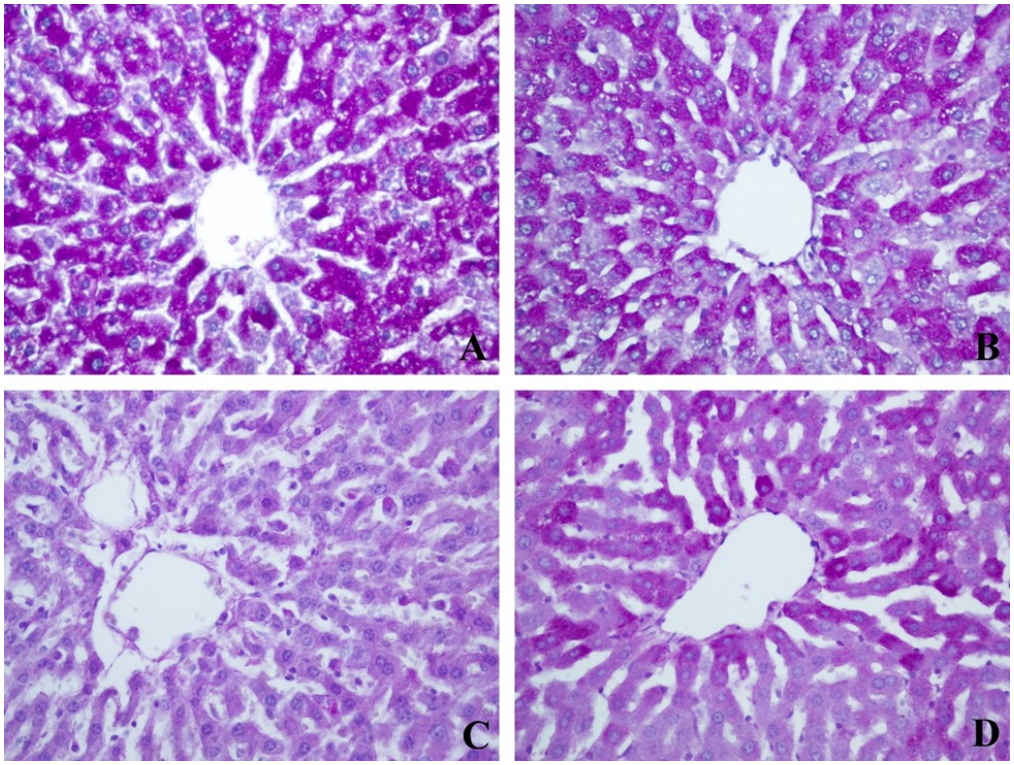
[c] p<0,05 PDTC grubu ile karşılaştırıldığında

[d] p≤0,001 MTX grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 1. Karaciğerin histolojik değerlendirmesi. A-D, Kontrol ve PDTC grupları, karaciğer dokusunun normal histolojisi gözlenmektedir. E, F MTX grubuna ait karaciğer kesitlerinde sinüzoidal dilatasyon, vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde vakuolizasyon görülmektedir.

G,H MTX+PDTC grubuna ait kesitlerde sinüsoidal dilatasyon, vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde vakuolizasyon bulgularında azalma gözlenmektedir. **(**H+E Boyama, A, C, E, G x200, B, D, F, H x400).



Şekil 2. Karaciğerde glikojen birikim kaybının değerlendirmesi. A, B, Kontol ve PDTC gruplarına ait kesitlerde hepatositlerde normal glikojen birikimi PAS (+) mor menekşe renk boyanma ile ayırt edilmektedir. C, MTX grubuna ait kesitte glikojen birikim kaybının olduğu gözlenmektedir. D, MTX+PDTC grubuna ait kesitte glikojen birikimin kaybının MTX grubuna kıyasla az olduğu görülmektedir. (PAS Boyama x400).

İmmünohistokimyasal Bulgular

Kontrol ve PDTC gruplarında karaciğerin caspase-3 immünohistokimyasal reaksiyonu, hepatositlerde az sayıda caspase-3 immunopozitif hücre sayısı olarak tespit edildi. MTX grubunda apoptoz artışı kontrol ve PDTC gruplarına kıyasla caspase-3 immünopozitif hücre sayısının anlamlı derecede artışı ile gözlendi ($p< 0,001$). MTX + PDTC grubunda ise MTX grubu ile karşılaştırıldığında caspase-3 immünopozitif hücre sayısındaki artışta belirgin olarak azalma meydana geldi ($p< 0,001$; Tablo 3; Şekil 3).

PCNA immünopozitif nükleus sayısı tüm gruplarda değerlendirildiğinde, MTX grubunda kontrol ve PDTC grubuna göre anlamlı bir azalma bulundu ($p< 0,001$). MTX + PDTC grubunda ise PCNA immünopozitif nükleus sayısında MTX grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı dercede artış tespit edildi ($p< 0,001$). Ek olarak, PDTC verilen grupta kontrol ile kıyaslandığında PCNA immünopozitif nükleus sayısında bir azalma gözlendi, ancak bu azalma anlamlı değildi ($p=0,054$; Tablo 3; Şekil 4).

Tablo 3. PDTC'nin caspase-3 ve PCNA immünopozitif hücre sayısı üzerine etkileri.

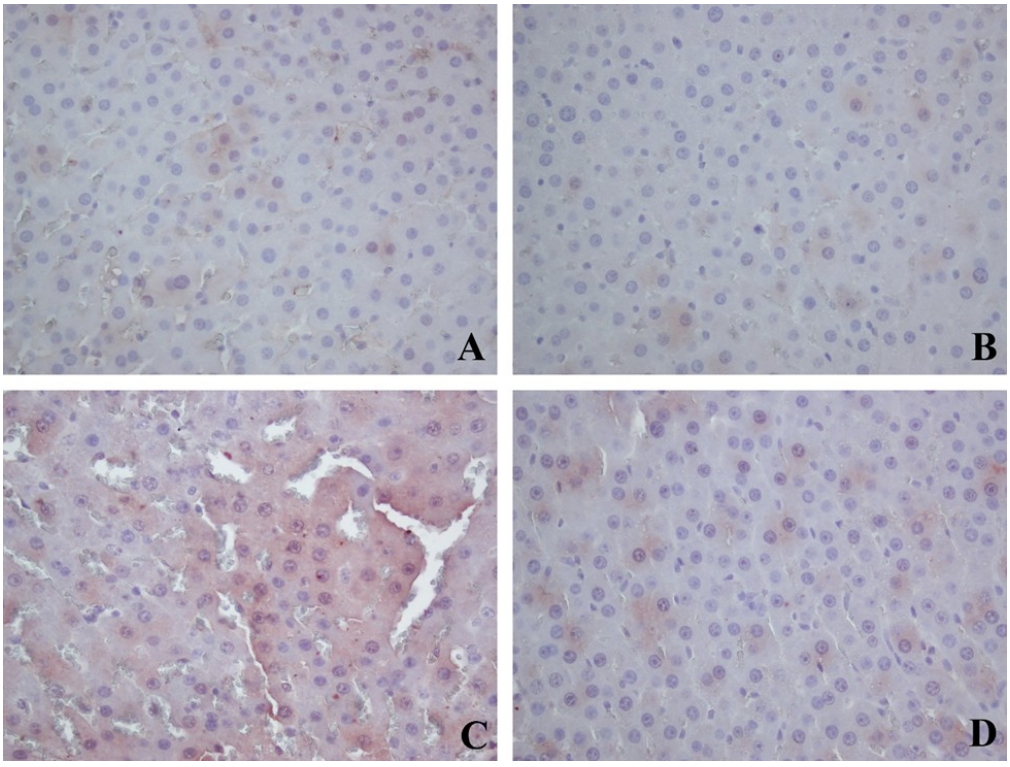
Parametre	Kontrol	PDTC	MTX	MTX+PDTC
Caspase-3 pozitif hücre yüzdesi	11,21 ± 2,74	10,15 ± 2,66	33,78 ± 4,71[a,b]	19,38 ± 3,41[a,b,c]
PCNA pozitif hücre yüzdesi	21,33 ± 2,22	18,69 ± 1,78	6,62 ± 1,29 [a,b]	12.09±1,99 [a,b,c]

Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

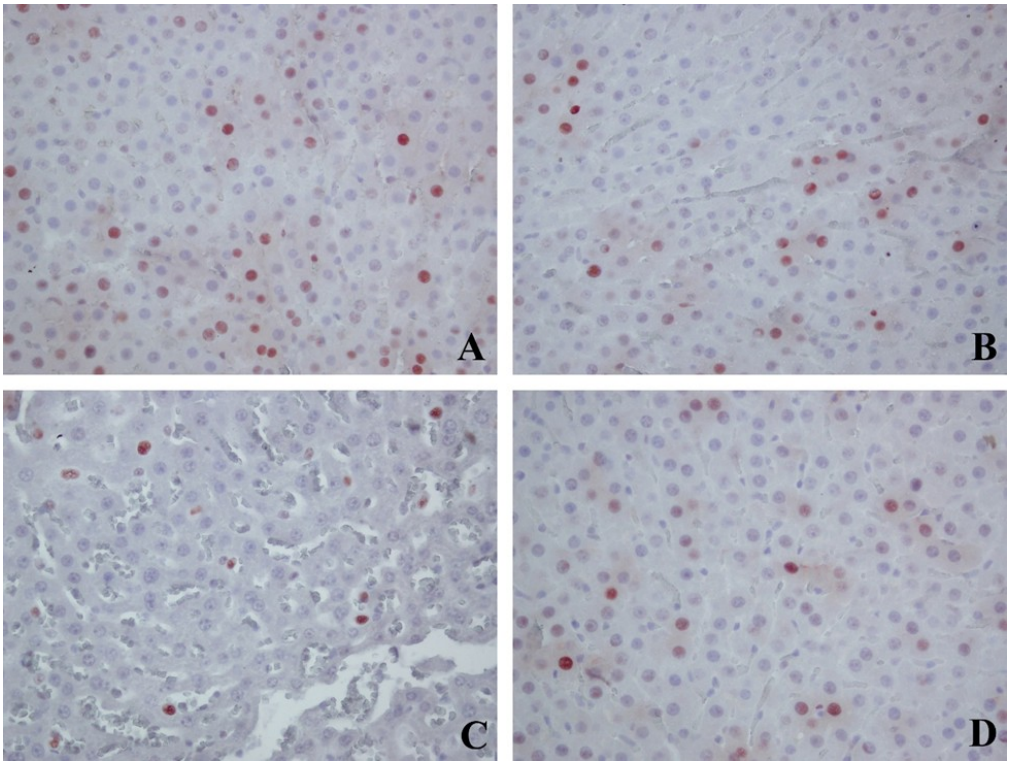
[a] p<0,001 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

[b] p<0,001 PDTC grubu ile karşılaştırıldığında

[c] p<0,001 MTX grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 3. Karaciğer dokusunda caspase-3 immünopozitif hücre değerlendirilmesi. A,B, Kontrol ve PDTC gruplarında az sayıda caspase-3 immunopozitif hücre sayısı gözlenmektedir. C, MTX grubuna ait kesitte caspase-3 immünopozitif hücre sayısında anlamlı artış görülmektedir. D, MTX + PDTC grubunda ise caspase-3 immünopozitif hücre sayısındaki artışın belirgin olarak azaldığı görülmektedir. (Caspase-3, hematoksilen zıt boyaması, x400).



Şekil 4. Karaciğer dokusunda PCNA immünopozitif nükleus değerlendirilmesi. A,B, Kontrol ve PDTC gruplarında hepatosit nükleuslarında normal sayıda PCNA immünopozitifliği görülmektedir. C, MTX grubunda PCNA immünopozitif nükleus sayısında anlamlı azalma gözlenmektedir. D, MTX + PDTC grubunda ise MTX grubuna kıyasla PCNA immünopozitif nükleus sayısında belirgin olarak artış görülmektedir. (PCNA, hematoksilen zıt boyaması, x400).

Tartışma

Çalışmamızda, PDTC nin MTX ile indüklenen karaciğer hasarı üzerine muhtemel koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla serum ALT ve AST düzeyleri, karaciğer dokusu histolojisi ile birlikte immünohistokimyasal olarak apoptoz (caspase-3) ve proliferasyon (PCNA) belirteçleri değerlendirildi.

MTX, çeşitli kanserlerin ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antineoplastik ve immünosupresif bir ajandır. MTX'in yüksek dozları veya kronik uygulamaları karaciğer hasarına neden olur ve hepatotoksisite, tedavinin ana yan etkilerinden birisidir (24). MTX tarafından karaciğer toksisitesinin değerlendirilmesinde, ALT ve AST'nin kana salınması, karaciğer hasarını gösterir. Çünkü bu enzimler normalde hepatositlerin sitozolünde bulunur ve amino asitlerin α-keto asitlere parçalanmasında rol oynarlar. Hepatosit hücre zarlarının fonksiyonel bütünlüğünün kaybı nedeniyle bu salıverilme gerçekleşir ve serumda saptanabilirler (27). Çalışmamızda MTX uygulaması serum ALT ve AST düzeylerini anlamlı derecede arttırdı. Bu artış MTX verilerek karaciğer hasarı oluşturulan çalışmalarla ile uyumlu bulunmuştur (24,27,28).

Karaciğer dokularının histolojisinin MTX'in 20 mg/kg dozunda verilmesi sonucu vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis ile hepatositlerde vakuolizasyon, yağlanma ve piknozis gibi yapısal değişikliklere uğradığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (29-31). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde vakuolizasyon şeklinde karaciğer dokusunda histolojik değişiklikler gözlendi. Ek olarak, PDTC'nin 100 mg/kg dozda uygulanması sonucu MTX'in karaciğer üzerindeki koruyucu etkileri histolojik değerlendirmelerle doğrulanmıştır.

Apoptoz, kaspazların veya proteazların aktivasyonu ile sonuçlanan çoklu kaskadlarla başlar. Caspase-3, başlıca proapoptotik aracılardan biridir ve geri dönüşümsüz apoptoz noktasının bir belirtecidir (32). Metotreksat tedavisinde caspase-3'ün aşırı ekspresyonu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (33-35). Çalışmamızda immünohistokimyasal incelemelerde MTX grubunda apoptotik protein olan caspase-3 immünopozitif pozitif hücre sayısınının MTX grubunda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla elde edilen verilere dayanarak dokuda artan serbest radikallerinin hücredeki apoptozu tetiklediği söylenebilir. MTX+PDTC grubunda ise, caspase-3 immünopozitif pozitif hücre sayısınının anlamlı ölçüde azalması serbest radikallere karşı antioksidan etki göstermesine bağlanabilir. PDTC, serbest radikallerin oluşumunu katalize edebilen metal iyonları için şelatlama aktivitesi sayesinde serbest radikal oluşumunu engelleyen, serbest radikalleri temizleyerek doğrudan antioksidan etki oluşturur (36). Buna ek olarak, güçlü bir NFkB inhibitörüdür ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (15,36).

Bir folat antagonisti olarak MTX, hızla bölünen malign hücrelerde DNA ve RNA üretimi için gerekli olan folat bağımlı enzimlerin aktivitesini, pürin ve pirimidin sentezini rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Bu sayede kanser hücrelerinin proliferasyonunu durdurur. PCNA, hücre mitozunu gösteren hücre döngüsünün düzenleyici intranükleer bir polipeptiddir (37). Çalışmamızda PCNA immünopozitif nükleus sayıları değerlendirildiğinde MTX grubunda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak anlamlı derecede azalma görüldü (37-39). Bu azalma MTX'in antiproliferatif özelliğine bağlanabilir. MTX+PDTC grubunda ise, MTX grubuna kıyasla PCNA immünopozitif nükleus sayısında yine PDTC'nin de antiproliferatif özelliği bulunmasına rağmen anlamlı derecede artış görüldü. Bu artış, PDTC'nin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi sayesinde hücrelerin proliferasyonunu attırması olarak düşünülebilir.

Sonuç

Bu çalışma ile tek doz MTX uygulaması sonucu karaciğer hasarı oluştuğu ve bu hasara PDTC'nin koruyucu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçların onaylanması için değişik doz ve sürelerde PDTC kullanarak yapılacak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. Arch Toxicol. 2020 Oct;94(10):3381-3407.

2. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. Clin Liver Dis. 2013 Nov;17(4):507-18, vii.

3. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, Mikov M, Golocorbin-Kon S. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. Mol Biol Rep. 2020 Jun;47(6):4699-4708.

4. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. Toxicology. 2021 Jun 30;458:152840.

5. Nemat A, Khan IN, Kalsoom S, Malik SA, Ayub S, et al. Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of methotrexate's novel Schiff base derivatives against malignant glioma cell lines. J Biomol Struct Dyn. 2022 Apr;40(7):2865-2877.

6. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. Int J Mol Sci. 2019 Oct 10;20(20):5023.

7. Schreck R, Meier B, Mannel DN, et al. Dithiocarbamates as ¨ potent inhibitors of nuclear factor kappa B activation in intact cells. J Exp Med 1992; 175: 1181–1194.

8. Kabay S, Ozden H, Guven G, et al. Protective effects of the nuclear factor kappa B inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate on experimental testicular torsion and detorsion injury. Korean J Physiol Pharmacol 2014; 18: 321–326.

9. Hu J, Li G. Effects of PDTC on the proliferation and PCNA expression of human retinal pigment epithelial cells. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(2):238-40.

10. Delen O, Uz YH. Protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate against methotrexate-induced testicular damage. Hum Exp Toxicol. 2021 Dec;40(12_suppl):S164-S177.

11. Yu S, Wu N, Zhu J, Liu Y, Han J. Pyrrolidine Dithiocarbamate Facilitates Arsenic Trioxide Against Pancreatic Cancer via Perturbing Ubiquitin-Proteasome Pathway. Cancer Manag Res. 2020 Dec 22;12:13149-13159. doi: 10.2147/CMAR.S278674. eCollection 2020.

12. Li S, Fang J, Chen L. Pyrrolidine Dithiocarbamate Attenuates Cardiocyte Apoptosis and Ameliorates Heart Failure Following Coronary Microembolization in Rats. Balkan Med J. 2019 Jul 11;36(4):245-250.

13. Liang DS, Huang AR, Lin MM, Xia XJ, Jin YM. Pyrrolidine dithiocarbamate and dexamethasone are novel treatments of Acute Exogenous Lipoid Pneumonia. Cytokine. 2020 Sep;133:155122.

14. Tugcu V, Ozbek E, Tasci AI, et al. Selective nuclear factor kappa-B inhibitors, pyrolidium dithiocarbamate and sulfasalazine, prevent the nephrotoxicity induced by gentamicin. BJU Int 2006; 98: 680–686.

15. Bruck R, Schey R, Aeed H, Hochman A, Genina O and Pines M: A protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate in a rat model of liver cirrhosis. Liver Int 24: 169-176, 2004.

16. Qin JD, Cao ZH, Li XF, Kang XL, Xue Y, Li YL, Zhang D, Liu XY and Xue YZ: Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF-κB activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury. Pharm Biol 52: 1460-1466, 2014.

17. Yang F, Li X, Wang LK, Wang LW, Han XQ, Zhang H and Gong ZJ: Inhibitions of NF-κB and TNF-α result in differential effects in rats with acute on chronic liver failure induced by d-Gal and LPS. Inflammation 37: 848-857, 2014.

18. Demirbilek S, Akin M, Gürünlüoğlu K, Aydin NE, Emre MH, Taş E, Aksoy RT and Ay S: The NF-kappaB inhibitors attenuate hepatic injury in bile duct ligated rats. Pediatr Surg Int 22: 655-663, 2006.

19. Ta MH, Rao P, Korgaonkar M, Foster SF, Peduto A, Harris DC et al. Pyrrolidine dithiocarbamate reduces the progression of total kidney volume and cyst enlargement in experimental polycystic kidney disease. Physiol Rep 2014;11;2:(12).

20. Ilbey YO, Ozbek E, Sımsek A, Cekmen M, Otunctemur A, Somay A. Chemoprotective effect of a nuclear factor-kB ınhibitor, pyrrolidine dithiocarbamate, against cisplatin-ınduced testicular damage in rats. J Androl 2009;30:505–14.

21. El-Sheikh AAK, Morsy MA, Al-Taher AY. Multi-drug resistance protein (Mrp) 3 may be involved in resveratrol protection against methotrexate-induced testicular damage. Life Sci 2014; 119: 40–46.

22. Daggulli M, Dede O, Utangac MM, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegul N et al. Protective effects of carvacrol against methotrexate-induced testicular toxicity in rats. Int J Clin Exp Med 2014;15;7(12):5511-6.

23. Kose E, Sapmaz HI, Sarihan E, Vardi N, Turkoz Y, Ekinci N. Beneficial effects of montelukast against methotrexate-induced liver toxicity: a biochemical and histological study. ScientificWorldJournal. 2012;2012:987508.

24. Pınar N, Kaplan M, Özgür T, Özcan O. Ameliorating effects of tempol on methotrexate-induced liver injury in rats. Biomed Pharmacother. 2018 Jun;102:758-764.

25. Uzun-Goren D, Uz YH. Protective Effect of Curcumin Against Gentamicin-induced Nephrotoxicity Mediated by p38 MAPK, Nuclear Factor- Kappa B, Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2. Iran J Kidney Dis. 2022 Mar;16(2):96-107.

26. Baretta GA, Gama Filho O, Toderke EL, Tolazzi AR, Matias JE. Effect of cyclosporine on liver regeneration in partial hepatectomized rats. Acta Cir Bras. 2015 Jan;30(1):54-9.

27. Montasser AOS, Saleh H, Ahmed-Farid OA, Saad A, Marie MS. Protective effects of Balanites aegyptiaca extract, Melatonin and Ursodeoxycholic acid against hepatotoxicity induced by Methotrexate in male rats. Asian Pac J Trop Med. 2017 Jun;10(6):557-565.

28. Bu T, Wang C, Meng Q, Huo X, Sun H, Sun P, Zheng S, Ma X, Liu Z, Liu K. Hepatoprotective effect of rhein against methotrexate-induced liver toxicity. Eur J Pharmacol. 2018 Sep 5;834:266-273.

29. Mehrzadi S, Fatemi I, Esmaeilizadeh M, Ghaznavi H, Kalantar H, Goudarzi M. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. Biomed Pharmacother. 2018 Jan;97:233-239.

30. Mahmoud AM, Hozayen WG, Ramadan SM. Berberine ameliorates methotrexate-induced liver injury by activating Nrf2/HO-1 pathway and PPARγ, and suppressing oxidative stress and apoptosis in rats. Biomed Pharmacother. 2017 Oct;94:280-291.

31. Mohamed DI, Khairy E, Tawfek SS, Habib EK, Fetouh MA. Coenzyme Q10 attenuates lung and liver fibrosis via modulation of autophagy in methotrexate treated rat. Biomed Pharmacother. 2019 Jan;109:892-901.

32. Khalifa, M.M., Bakr, A.G., Osman, A.T. Protective effects of phloridzin against methotrexate-induced liver toxicity in rats. Biomed. Pharmacother. 2017;95, 529–535.

33. Chang, C.J., Lin, J.F., Chang, H.H., Lee, G.A., Hung, C.F. Lutein protects against methotrexate-induced and reactive oxygen species-mediated apoptotic cell injury of IEC-6 cells. PLoS One 2013 8 (9), e72553.

34. Hafez, H.M., Ibrahim, M.A., Ibrahim, S.A., Amin, E.F., Goma, W., Abdelrahman, A.M. Potential protective effect of etanercept and aminoguanidine in methotrexateinduced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. Eur. J. Pharmacol. 2015;768, 1–12.

35. Ali, N., Rashid, S., Nafees, S., Hasan, S.K., Shahid, A., Majed, F., Sultana, S. Protective effect of Chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat liver: an experimental approach. Chem. Biol. Interact. 2017;272, 80–91.

36. He X, Song Y, Wang L, Xu J. Protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate on isoniazid/rifampicin-induced liver injury in rats. Mol Med Rep. 2020 Jan;21(1):463-469.

37. Sayed WM, Elzainy A. Impact of platelet-rich plasma versus selenium in ameliorating induced toxicity in rat testis: histological, immunohistochemical, and molecular study. Cell Tissue Res. 2021 Jul;385(1):223-238.

38. Arab HH, Abd El-Aal SA, Eid AH, Arafa EA, Mahmoud AM, Ashour AM. Targeting inflammation, autophagy, and apoptosis by troxerutin attenuates methotrexate-induced renal injury in rats. Int Immunopharmacol. 2022 Feb;103:108284.

39. Ahmed AA, Selim MA, El-Sayed NM. α-Lipoic acid ameliorates oral mucositis and oxidative stress induced by methotrexate in rats. Histological and immunohistochemical study. Life Sci. 2017 Feb 15;171:51-59.

Presentation ID / Sunum No= 301

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2228-2304

İmplant Biyosensörler

Asst. Prof. Dr. Yusuf Karakuş[1]
[1]*Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Serdivan, Sakarya.*

Özet

Bu derleme makalede bir biyosensörün tanımı ve çalışma ilkesinden ve türlerinden kısaca bahsedilmiş ve seçiciliği ve hassaslığı çok yüksek olan optik biyosensörler hakkında daha ayrıntılı bilgi verilmiştir. Optik biyosensörler Covid-19 gibi virüs ve bakteriye dayalı bulaşıcı hastalıkların teşhisinde kullanılmıştır [1-3]. Birkaç saat sürede sonuç veren PCR testi ile karşılaştırıldığında optik biyosensörlerin çok daha kısa sürede sonuç verdiği rapor edilmiştir [4-7]. Son zamanlarda kalp hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi bazı kronik hastalıkların takibinde kullanılan implant biyosensörler üzerinde hem Türkiye'de ve hem de dünyada yapılan çalışmalar hakkında özet bir bilgi verilmiştir. Derleme, ülkemizde genç araştırmacılar ve müteşebbisler arasında hem bir farkındalık oluşturmak hem de büyük bir pazar potansiyeline sahip biyosensörler alanında çalışmalara ivme kazandırmak dilek ve temennisiyle son bulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Biyosensörler, Optik Biyosensörler, İmplant, Optogenetik, Fotostimülasyon, Hassaslık

Implant Optical Biosensors

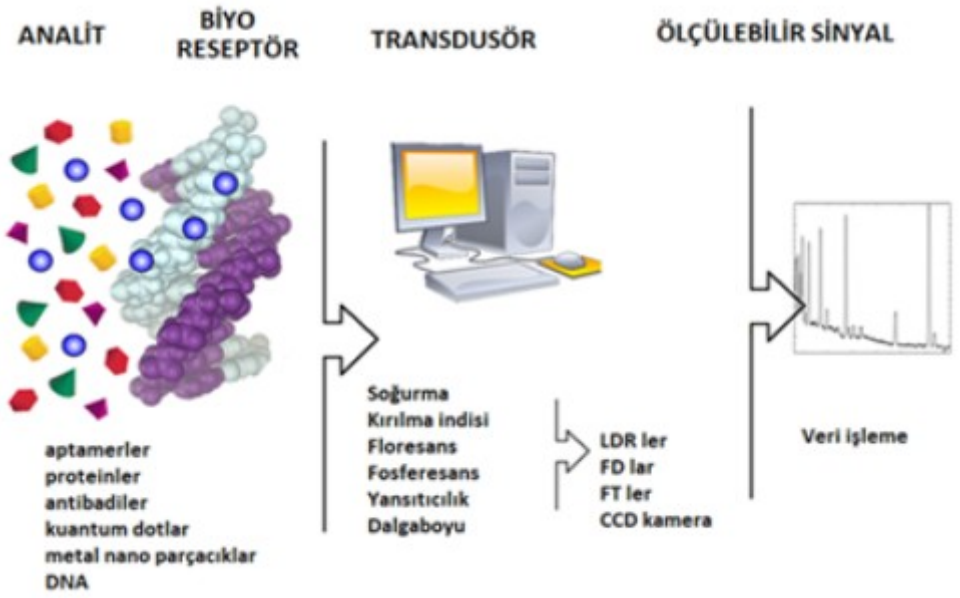
Abstract

This review article defines biosensors, and describes their types and working principles. Also detailed information is given about optical biosensors which have high selectivity and sensitivity. Optical biosensors have been used to diagnose viral and bacterial infectious diseases such as Covid-19 [1-3]. It has been reported that optical biosensors give results in a much shorter time compared to the PCR test, which gives results in few hours [4-7]. A brief information is given about recent studies conducted both in Turkey and in the world on implant biosensors, which are used in the follow-up of some chronic diseases such as heart diseases, neurodegenerative diseases and diabetes.

1. Giriş

Sensör, ses, ışık şiddeti, sıcaklık ve nem gibi fiziksel niceliklerdeki değişimi algılayıp bu değişimi ölçülebilecek veya analiz edilebilecek niceliklere dönüştüren bir aygıttır. Bu bağlamda bir **biyosensör**

de bir biyolojik prosesteki değişimi algılayıp onu elektrik sinyaline dönüştüren bir aygıt olarak tanımlanabilir. Temel olarak iki kısımdan oluşmuştur. Bunlardan birincisi biyolojik algılayıcı ve diğeri transdusör denilen fiziko-kimyasal dönüştürücüdür. Transdusörler biyoanalit etkileşmeleri tanımlanabilen ve tekrarlanabilen elektrik sinyaline dönüştürürler. Etkileşmenin türüne göre de biyosensörler elektrokimyasal, termal, optik veya manyetik olarak sınıflandırılırlar. Optik biyosensörler daha yüksek seçiciliğe, hassaslığa ve de daha küçük hacme sahip olmalarından dolayı daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Optik biyosensörler algılama işini doğrudan, etiket tabanlı veya etiketsiz ve gerçek zamanlı olarak yaparlar. Şekil.1 (a) optik biyosensörlerin algılamasını şematik olarak göstermektedir.



Şekil.1 Optik biyosensör algılama mekanizmasının şematik gösterimi,

İmplant Biyosensörler

Kalp hastalıkları, alzhemier ve parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıkların takibinde optik biyosensörlerin implant kullanımı gittikçe artış göstermektedir. Son model biyosensörlerin geliştirilmesi için büyük fonların ayrıldığı ve artan talebi karşılamak için büyük Pazarların oluşturulduğu bir gerçektir. Öyle ki 2019 yılı itibariyle 9.1 milyar dolar olan biyosensör pazarının 2024 te 28 milyar dolar olması bekleniyorken; hesapta olmayan Covid-19 salgını ile daha iki yıl geçmeden 2021 de 25.5 milyar dolara ulaştı. 2022 Nisan ayında 26.9 milyara yükseldi. 2026 yılı itibariyle de bu değerin 36.7 milyar doları aşacağı tahmin ediliyor[8]. Bu yazıda, böyle büyük bir pazardan pay sahibi olabilmek ve akademik çevrede ve genç müteşebbis topluluklarda bir farkındalık oluşturmak niyetiyle optik biyosensörler ve implant kullanımı üzerine ışık tutuyoruz.

2. Optik biyosensör ve implant kullanımındaki gelişmeler

Başta Amerika, olmak üzere, Avrupa ve Asya'da ve özellikle de uzak doğu Asya'da bilim adamları daha hızlı sonuç veren hassaslığı ve seçiciliği yüksek daha ucuz ve daha küçük biyosensörler geliştirmek ve bu biyosensörlerin implant kullanımını optimize etmek için büyük çaba gösteriyorlar.

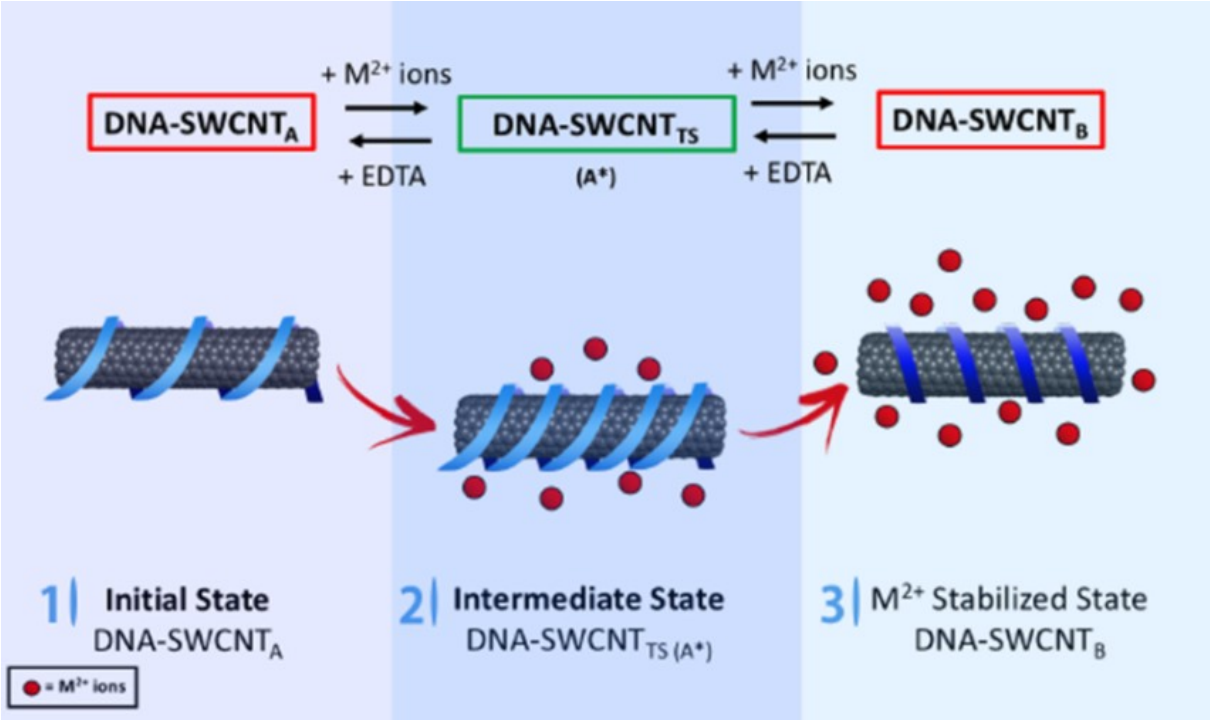
Bazı biyosensörlerde algılamayı arttırmak ve biyolojik sinyalleri güçlendirmek için etiket ismi verilen Ag veya Au gibi metalnanoparçacıklar, enzimler, antibadiler, proteinler, peptitler kullanılır. Etiket içeren substrat kullanımı seçiciliği arttırırken [9], SERS ve SPR (Surface Polaron Resonance) tekniğinin kullanımı da hassaslığı arttırmıştır[10,11]. Diğer yöntemlerde bakteri algılaması için, ml(mili litre) başına 10^3-10^5 koloni gerekli iken ve bunun için de saatlerce süren inkubation

(kuluçkalama) gerekiyorken; SPR gibi optik yöntemlerde ml başına 10^1-10^2 sayıda bakteri kolonisi algılanabilmektedir [12].

Ülkemizde Koç Üniversitesi, Sabancı Üniversitesi ve TÜBİTAK başta olmak üzere birçok üniversite ve araştırma laboratuvarlarında optik biyosensörler ve implant kullanımı üzerine çalışmalar yapılmaktadır [13]. Bu çalışmalarla elde edilen önemli gelişmeleri birkaç başlık altında topluyoruz.

3. Nanotüp Biyosensörler

Son zamanlarda en gelişmiş optik biyosensörler tek duvarlı karbon nanotüplerden yapılmıştır [14,15]. Tek duvarlı karbon nanotüplerin yakın infrared bölgesindeki ışık salınımının, deri gibi biyolojik materyallerin optik geçirgenlik bölgesine denk gelmesi; nanotüp biyosensörleri implant algılamalar için uygun hale getirmiştir. Bu sensörler, deriyi delmeyi gerektiren elektriksel bağlantılara ihtiyaç bırakmadan optik sinyali iletilebilir. Fakat vücudun her yerinde mevcut olan vücut sıvılarındaki tuz kontsantrasyonu değişimi, nanotüp biyosensörlerin seçiciliğini ve hassaslığını olumsuz etkileyebiliyor. Lozan Federal Politeknik Enstitüsünden bir ekip vücut sıvılarındaki analitleri tespit etmek için kararlı optik biyosensörleri geliştirdi [15] Şekil.2.



Şekil.2 Sentetik DNA sarılmış nanotüp [15].

Bu aleti optimize eden araştırma ekibinde Ardemis Boghossian, Nanotüplerin etafına, vücudumuzda ani olarak gerçekleşebilecek tuz kontrasyonu dalgalanmasını tolere edebilen 'xeno nükleik asit' (XNA) veya sentetik DNA sardı. Böylece sonuçları sürekli izleme gibi implant algılama uygulamalarında kullanılacak ümit verici yeni nesil optik biyosensörlerin gelişmesine olanak sağlandı [15].

4. Optogenetik alanında yapılan çalışmalar

Optogenetik ışıkla nöron gibi biyolojik dokulardaki hücreleri kontrol etmeyi amaçlayan bir biyolojik tekniktir. Nöral fotostimülasyon, kompleks nöral netwörkün çalışma ilkesini anlamada ve nörolojik bozuklukların tedavisinde yeni metotlar geliştirmek için son zamanlarda bilim adamlarının kullandıkları bir tekniktir. Bu teknikle, sinir hücresi dağılım düzenlerinin görselleştirilmesi mümkün hale gelebilir ve belirli nöron tipleri tetiklenebilir ve kontrol edilebilir. Şekil.3 implant uygulanmış bir fareyi gösteriyor.

Şekil.3 İmplant biyosensör takılmış fare.

Daha önceleri bu amaçla optik fiberler hayvanın beynine cerrahi olarak yerleştiriliyor ve kablolar bir kapakla hayvanın kafasına sabitleniyordu. Kablo yoğunluğu hayvanın hareketini sınırlıyor ve hayvanın beynine bağlanan cam fiberler hayvanda rahatsızlığa sebebiyet veriyordu. Bugünlerde hem Amerika'da ve hem de ülkemizde yapılan çalışmalar bu sıkıntıları ortadan kaldıracak mahiyettedir.

Northwestern Üniversitesinden J. A. Rogers ve arkadaşları bir LED ışık kaynağı ve hassas optik sensörlerden oluşan tek bir ünite halinde kablosuz, esnek bir optik sensör geliştirdiler. Bir farenin mesanesine iplant edilen sensör başarıyla çalıştırılmış ve hayvanın mesanesi LED kaynaktan gönderilen ışıkla kontrol edilebilmiştir [16].

4.1 Türkiye'de Optogenetik alanında yapılan çalışmalar

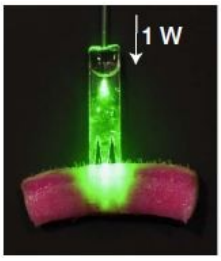
Koç Üniversitesi Elektronik Müh. Bölümünden S. Nizamoğlu ve arkadaşları 2019 Ağustosunda yaptıkları çalışmada nöral disorderlerin tedavisinde biyouyumlu ***kuantum huniler*** kullandılar. Nöral disorderların tedavisinde kuantum huniler üzerinden nöral ***fotostimülasyon*** gerçekleştirdiler [7]. Fotostimülasyon, ışıkla uyarma olup, nöral fotostimülasyon ışığın biyoelektrik uyaranlara verimli şekilde dönüşümünü ifade etmektedir.

Biyouyumlu kuantum hunilere dayalı nöral arayüzlere doğru ışıkla üretilen yüklü taşıyıcıların bionanoarakesitlere yönlendirilmelerini ifade etmektedir.

Çalışmada tek bir kuantum hunisinin kullanımının üretilen fotoelektrokimyasal akımı %215 oranında arttırdığı ve tek bir hücrenin optik nöromodülasyonunu kolaylaştırdığı rapor edilmiştir [17]. Bu çalışmada nano ölçekte yüklü parçacık taşıyıcı kontrolünün geleneksel olmayan ve etkili sinirsel arayüzlere yol açabileceği başarılı bir şekilde gösterilmiştir [17].

Sonuç olarak nöral stimülasyon teknolojisinin retina dejenerasyonu, işitme kaybı, diabet, alzhemier gibi nörolojik bozuklukların tedavilerinde ileri seviyede kolaylıklar sağlayacağı not ediliyor [17].

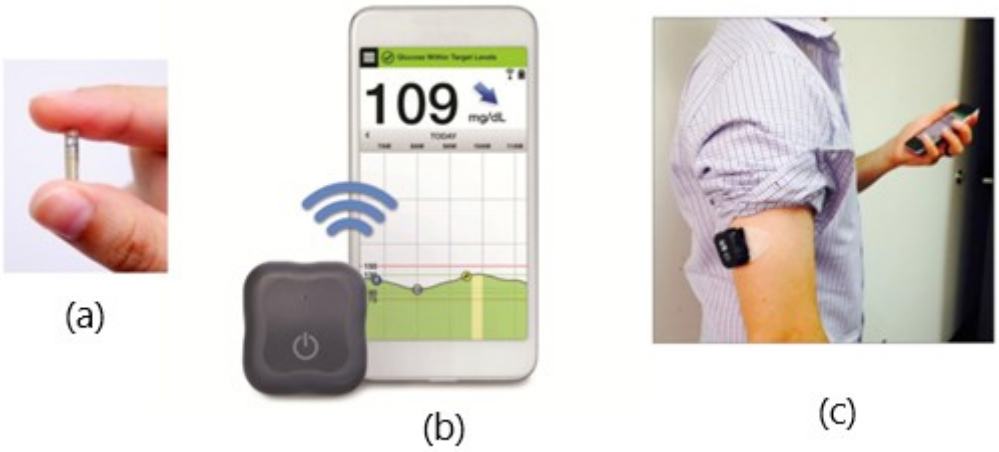
S Nizamoğlu 2015 te, Harward Medical School da yaptığı çalışmada dokudaki yaraların implant edilebilen polimer dalgakılavuzu üzerinden gönderilen ışınla tedavisi üzerine bir çalışma yapmıştı. Biyo uyumlu indirgenebilir polimerlerden inşa edilmiş dalgakılavuzları (Şekil.4) ile küçük ölçekteki yaraların 45 dakikada ve daha büyük ölçekteki yaralarında (büyüklüğüne göre) 2-16-35 günde iyileştiği rapor edilmişti [18].



Şekil. 4 Hayvan derisi üzerindeki yaranın indirgenebilen polimerden yapılmış dalgakılavuzu üzerinden gönderilen UV ışıkla tedavisi (1W) [18].

5. Floresans tabanlı glikoz sensörler

Diabet hastaları için floresans tabanlı implant biyosensörlerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. İlk olarak Amerikada Sensonik firması tarafından geliştirilen ve ticarileştirilen Eversense, dünyanın ilk uzun vadeli implant edilebilir sürekli glikoz izleme sistemi oldu. Sistem; glukoza duyarlı floresan bir sensör, LED ışık kaynakları, floresan sinyalleri algılayan fotodiyotlar ve bir mobil uygulamaya glikoz seviyesini haber veren giyilebilir bir vericiden oluşur (Şekil.5).



Şekil.5 SenSonics implant biyosensör elemanları. (a) derinin altına implant edilen biyosensör, (b) Sensörün gönderdiği sinyali algılayıp mobil ciihaza gönderen verici (c) Cihazın kola implant edilmiş hali[19].

İmplant edilebilir sensör sistemi, küçük bir ameliyatla üst kol derisinin altına yerleştirilir. Çok merkezli klinik denemeler bu glikoz izleme sisteminin etkinliği ve güvenilirliğini 90 günlük bir süreç üzerinden göstermiştir. (hasta için sürekli deriyi delerek kan numunesi alarak test yapan eski ölçüm sistemine göre sürekli izleme sağlayan implant biyosensörler hasta açısından daha rahat ve uygun gözüküyor. Hastalara başlangıçta karışık gibi gelen verilerin yorumlanması ve değerlendirilmesi hakkında eğitim verilmesiyle ve hastaların bilinçlendirilmesiyle implant kullanımının daha da artacağı bekleniyor.

Ülkemizde de 2017 yılından beri diyabet hastalarına sürekli glikoz görüntüleme sensörü takılmaktadır [19]. Hastaya CGMS kullanımı başlatan ve geliştiren kurumlar tarafından hastalara verilerin yorumlaması üzerine eğitim verilmektedir [19]. Bu kurumlardaki uzman doktorlar düşük ve yüksek kan şekerinin önlenmesi, geniş glikoz dalgalanmalarını en az düzeye indirmesi ve de komplikasyonları önlemesi açısından diyabet hastalarına CGMS nin kullanımını tavsiye etmektedir

[19]. Piyasadaki ticari ürünlerden Eversensin üç aylık bir izleme imkânı sağlamasına karşılık [19,20], GluSense bir yıl boyunca sürekli görüntüleme sağlayabilmektedir [21].

Biyoanalit algılanmalarında kullanılacak tamamen implant edilebilir biyosensörlerin optimize çalışmaları hala devam etmektedir.

6. Sonuç

İmplant edilebilir optik biyosensörler alanındaki mevcut eğilimlere ve gelişmelere bakacak olursak, bu tekniğin klinik öncesi ilaç toksisite çalışmaları, klinik biyobelirteç izlemesi ve terapötik ilaç tesliminde geniş bir uygulama yelpazesi olabileceğini güvenle söyleyebiliriz.

Klinik teşhis ve tedaviyi kolaylaştıracak, implant edilebilir optik biyosensörler alanında, köşe taşları mahiyetindeki gelişmeleri ümit ve heyecanla bekliyoruz**.**

Referanslar

1.S Mavrikou , G Moschopoulou, V Tsekouras and S Kintzios

"Development of a Portable, Ultra-Rapid and Ultra-Sensitive Cell-Based Biosensor for the Direct Detection of the SARS-CoV-2 S1 Spike Protein Antigen" Sensors, 20 (2020) 3121

2. H. Maddali,C. E. Miles,. J. Kohn, D. M. O'Carroll, "Optical Biosensors for Virus Detection: Prospects for SARS-CoV-2/COVID-19", Chem. Bio. Chem. 22, No:7 (2020) 1176-1189

3. A. Sharma, R. K. Mishra, K. Y. Goud, M. A. Mohamed, S. Kummari, S. Tiwari, Z. Li, R. Naraya, L. A. Stanciu, and J. L. Marty, "Optical Biosensors for Diagnostics of Infectious Viral Disease: A Recent Update", Diagnostics, 11, (2021), 2083

4. A. Asghari, C. Wang, K. M. Yoo, et al." Fast, accurate, point-of-care COVID-19 pandemic diagnosis enabled through advanced lab-on-chip optical biosensors: Opportunities and challenges", Appl. Phys. Rev. 8, (2021) 031313

5. S. Doulou, K. Leventogiannis, M. Tsilika, M. Rodencal, K. Katrini, N. Antonakos, M. Kyprianou, E. Karofylakis, A. Karageorgos, P. Koufargyris, G. Christopoulos, G. Kassianidis, K. Stamatelopoulos, R. Newberry & E. J. G-Bourboulis, "A novel optical biosensor for the early diagnosis of sepsis and severe Covid-19: the PROUD study", *BMC Infectious Diseases* volume 20, Article number: 860 (2020)

6. A. Parihar, P. Ranjan, S. K. Sanghi, A. K. Srivastava, and R Khan, "Point-of-Care Biosensor-Based Diagnosis of COVID-19 Holds Promise to Combat Current and Future Pandemics", ACS Appl. Bio Mater. 2020, 3, 11, 7326–7343.

7. G. Nava, G. Zanchetta, F. Giavazzi and M. Buscaglia, "Label-free optical biosensors in the pandemic era", Nanophotonics 2022; 11(18): 4159–4181

8. www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biosensors-market 798.html? gclid=EAIaIQobChMI4dS4ufXQ gIVS5_VCh1GpQB6EAAYASAAEgLtQvD_BwE

9. Rapid diagnosis of COVID-19 *via* nano-biosensor-implemented biomedical utilization: a systematic review", *RSC Adv.*, 12 (2022), 9445-9465

10. A. G. Bozkurt, G. G. Büyükgöz, M. Şoföroğlu, U. Tamer, Z. Suludere, İ. H. Boyacı, "Alkaline phosphatase labeled SERS active sandwich immunoassay for detection of Escherichia coli", Spectrochimia Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 194 (2018) pp:8-13,

11. Y Wang, Q Ruan, Z-C Lei, S-C Lin Z. Zhu, L. Zhou, C Yang, "Highly Sensitive and Automated Surface Enhanced Raman Scattering-based Immunoassay for H5N1 Detection with Digital Microfluidics", Anal. Chem. 90. 8 (2018) pp:5224-5231.

12. B. Heery, C. B. Burghina, D. Zhang, G. Duffy, D. Brabazon, N. O'Conner, F. Regan, Talanta 148 (2016) 75-83.

13. N-F Chiu, C-T Kuo, C-Y Chen, "High-affinity carboxyl-graphene oxide-based SPR

aptasensor for the detection of hCG protein in clinical serum samples", International Journal of Nanomedicine, 14 (2019) pp: 4833-4847

14. G. Ijeomah, F. Obite, O Rahman, "Development of carbon nanotube-based biosensors", International Journal of Nano and Biomaterials, 6 No:2 (2016) pp:8

15. A. J. Gillen, J. K-Rozmyslowicz, C. Gigli, N. Schuergers, and A. A. Boghossian, "Xeno Nucleic Acid Nanosensors for Enhanced Stability Against Ion-Induced Perturbations", The J of Phys. Chem. Letters, 9 (2018) pp:4336-4343

16. A. D. Mickle, S. M. Won, K. N. Noh, J. Yoon, K. W. Meacham, Y. Xue,

L. A. McIlvried, B. A. Copits, V. K. Samineni1, K. E. Crawford, D. H. Kim, P. Srivastava, B. H. Kim, S. Min, Y. Shiuan, Y. Yun, M. A. Payne, J. Zhang, H. Jang,

Y. Li, H. H. Lai, Y. Huang, Sung-Il Park, R. W. Gereau IV, J. A. Rogers, "A wireless closed-loop system for optogenetic peripheral neuromodulation", Nature Letters. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0823-6

17. H. B. Jelali, O. Karatum, R. Melikov, U. M. Dikbas, S. Sadeghi, E. Yildiz, I. B. Dogru, G. O. Eren, C. Ergun, A. Sahin, İ. H. Kavakli, and S. Nizamoglu, "Biocompatible Quantum Funnels for Neural Photostimulation", Nano Letters, ACS publications.

18. S. Nizamoglu, M. C. Gather, M. Humar, M. Choi, S. Kim, K. S. Kim, S. K. Hahn, G. Scarcelli, M. Randolph, R. W. Redmond ve S. H. Yun, "Bioabsorbable polymer optical waveguides for deep-tissue photomedicine", NATURE COMMUNICATIONS | 7:10374 | DOI:10.1038/ncomms10374.

19. www.tdhd.org.

20. www.acensiadiabetes.com/eversense.

21. https://www.mobihealthnews.com/content/glusense-gets-funding-implantable-biosensor-it-says-could-be-year-long-cgm

Presentation ID / Sunum No= 305

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0526-3520

Molar-İnsizor Hipomineralizasyonu Olan Bir Hastanın Protetik Rehabilitasyonu

Asst. Prof. Dr. Tuğçe Kavaz[1]
[1]*İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi*
**Corresponding author: Tuğçe Kavaz*

Özet

Molar-İnsizor Hipomineralizasyonu Olan Bir Hastanın Protetik Rehabilitasyonu Giriş: Büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu (MIH), ağızda hipomineralize dişlerin olduğu, etiyolojisi bilinmeyen, genel bir dağılımın gözlenmediği minenin gelişimsel bozukluğudur. Bu vaka raporunda kliniğimize MIH sendromuyla ve estetik ve fonksiyonel şikayetlerle başvuran hastanın protetik rehabilitasyonu anlatılmaktadır. Vaka Raporu: 25 yaşında herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan ve mine dokusundaki kahverengi- sarı defektlere kliniğimize başvuran kadın hastanın dental muayenesi sonucu kendisine üst çenede 16-26 alt çenede 46-26 arası dişlere büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu (MIH) tanısı kondu. Dental fotoğraflar alındıktan sonra hastaya tedavi seçeneklerinden bahsedildi. Hastanın yaşı da dikkate alınarak ve mine defektlerinin maskelenmesi amacıyla dayanıklı bir materyal olan monolitik zirkonya materyali tercih edildi. Gülümseme hattında bulunan 16-26 ve 44-34 arasında bulunan toplamda yirmi adet diş prepare edildi ve geleneksel yöntemle ölçü alındı. Kapanış kaydı Lucia jig yöntemiyle alındı. Hastaya özel bir tasarım programında gülüş dizaynı yapıldı ve bu taslaktan geçici restorasyonlar üretildi. Geçici restorasyonlarda okluzal ve estetik düzenlemeler dikkate alınarak daimi restorasyonlar üretildi ve son seansta geleneksel cam iyonomer simanla restorasyonlar simante edildi ve tedavi hasta memnuniyetiyle tamamlanmış oldu. Hasta 3 aylık kontrol randevusuna çağrıldı. Sonuç: Protetik tedaviyle hastada defektli mine dokusu kaldırılmış; anterior ve posterior restorasyonlar ile estetik ve oklüzyon iyileştirilirken bunun yanında hastadan psikolojik olarak anlamlı derecede pozitif geri bildirim alınmıştır. Monolitik zirkonya gibi modern seramik sistemler maskeleme özellikleriyle ve dayanıklılıklarıyla MIH'lı hastalarda estetik birer seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: MIH, Monolitik Zirkonya, Gülüş Tasarımı

Prosthetic Rehabilitation of a Patient With Molar-Incisor Hypomineralization

Abstract

Prosthetic Rehabilitation of a Patient with Molar-Incisor Hypomineralization Introduction: Hypomineralization of molars and incisors (MIH) is a developmental disorder of enamel with hypomineralized teeth in the mouth, of unknown etiology, and in which a general distribution is not observed. In this case report, the prosthetic rehabilitation of the patient who applied to our clinic with MIH syndrome and aesthetic and functional complaints is explained. Case Report: A 25-year-old female patient who did not have any systemic disease and applied to our clinic with brown-yellow defects in the enamel tissue, was diagnosed with hypomineralization of premolars and incisors (MIH) between 16-26 teeth in the upper jaw and 46-26 teeth in the lower jaw. After the dental photos were taken, the patient was told about the treatment options. Monolithic zirconia material, which is a durable material, was preferred in order to mask the enamel defects, taking into account the age of the patient. Twenty teeth in total, located between 16-26 and 44-34 in the smile line, were prepared and taken impression using the traditional method. The bite registration was taken with the Lucia jig method. Smile design was made in a patient-specific design program and temporary restorations were produced from this design. In temporary restorations, permanent restorations were produced taking into account the occlusal and aesthetic arrangements, and in the last session, the restorations were cemented with traditional glass ionomer cement and the treatment was completed with patient satisfaction. The patient was called for a 3-month control appointment. Conclusion: Defected enamel tissue was removed with prosthetic treatment; Aesthetics and occlusion were improved with anterior and posterior restorations, while psychologically significant positive feedback was received from the patient. Modern ceramic systems such as monolithic zirconia appear as aesthetic options in patients with MIH with their masking properties and durability.

Keywords: MIH, Monolithic Zirconia, Smile Design

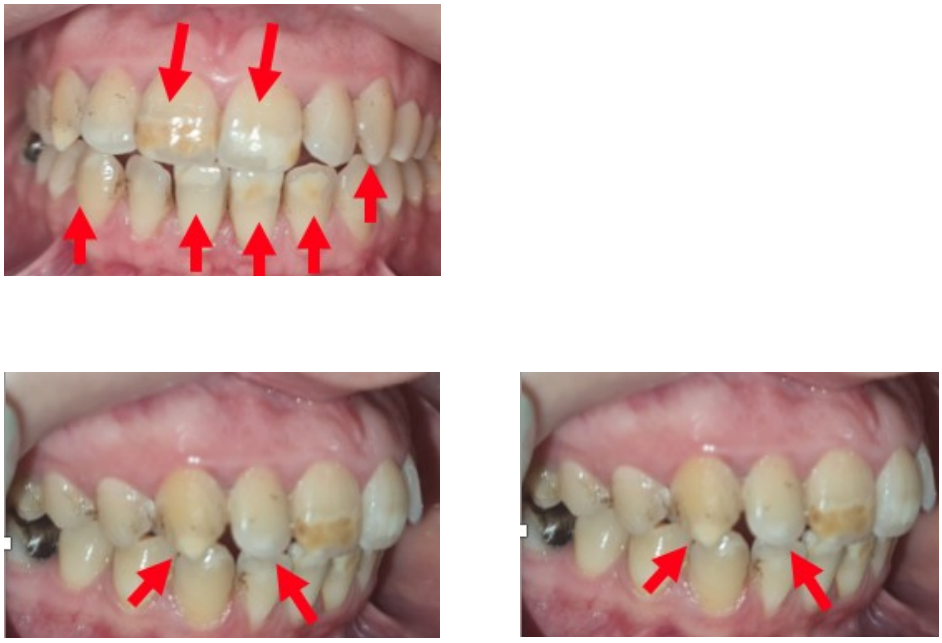
Giriş

Büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu (MIH), ağızda hipomineralize dişlerin olduğu, etiyolojisi bilinmeyen, populasyonda genel bir dağılımın gözlenmediği minenin gelişimsel bozukluğudur.[1] Monoblok itriyum stabilize tetragonal zirkonya polikristal (Y-TZP) seramikler, diğer seramikler ile karşılaştırıldığında yüksek mekanik ve estetik özellikler sergileyen en güncel materyallerden biri olmuştur.[2] Teknolojik ilerlemeler diş hekimliğini de olumlu yönde etkilemektedir. Estetik tedavi öncesi dentofasiyal analiz yapmayı sağlayan dijital gülümseme tasarımı (DSD) için çeşitli bilgisayar yazılım programları geliştirilmiştir.[3] DSD protokolunun asıl amacı, iletişimi basitleştirmek, önemli bilgileri hastanın yüzünden çalışma grubuna aktarmak ve son restorasyona aktarmaktır.[4] Bu vakada dijital iş akışıyla ve DSD sistemiyle full-mouth protetik rehabilitasyon sağlanmıştır.

Vaka Raporu

25 yaşında herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan ve diş mine dokusundaki kahverengi- sarı defektlerle kliniğimize başvuran kadın hastanın dental muayenesi sonucu kendisine üst çenede 16-26; alt çenede 36-46 arası dişlere büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu (MIH) tanısı kondu (Resim 1,2,3).

Resim 1. ve 2. Hastanın frontalden tam gülümseme ve ekartörlü görüntüsü

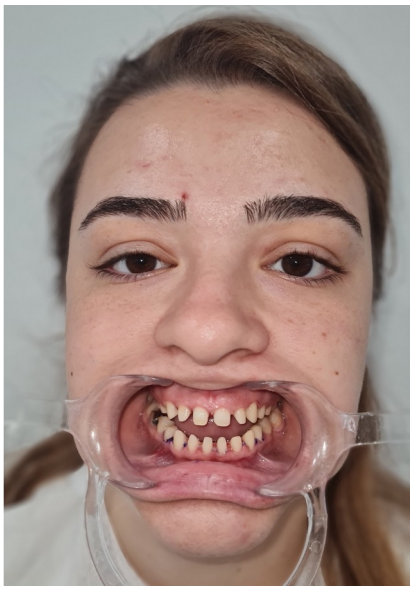


Resim 3. Hastanın intraoral fotoğrafları ve diş cusp tepelerinde gözlemlenebilen hipomineralizasyon alanları

Dental fotoğraflar alındıktan sonra hastaya tedavi seçeneklerinden bahsedildi. Hastanın yaşı da dikkate alınarak ve mine defektlerinin maskelenmesi amacıyla dayanıklı bir materyal olan monolitik zirkonya materyali tercih edildi. Gülümseme hattında bulunan 16-26 ve 44-34 arasında bulunan toplamda yirmi adet diş prepare edildi (Resim 4., 5.) ve geleneksel yöntemle ölçü alındı (Zhermack Elite Plus HD+). Preparasyon işlemi öncesi oluşturulacak gülüş tasarımına referans olması ve dentin hassasiyetini engellemek adına kesim öncesi silikon hastadan indeksler alındı. İndekslerden ilk geçici

restorasyonlar klinikte elde edildi (Protemp 4, 3M ESPE, Seefeld, Almanya). Kapanış kaydı Lucia jig yöntemiyle alındı.

Resim 4. Gülümseme hattındaki dişlerin preparasyon sonrası intraoral görünümü

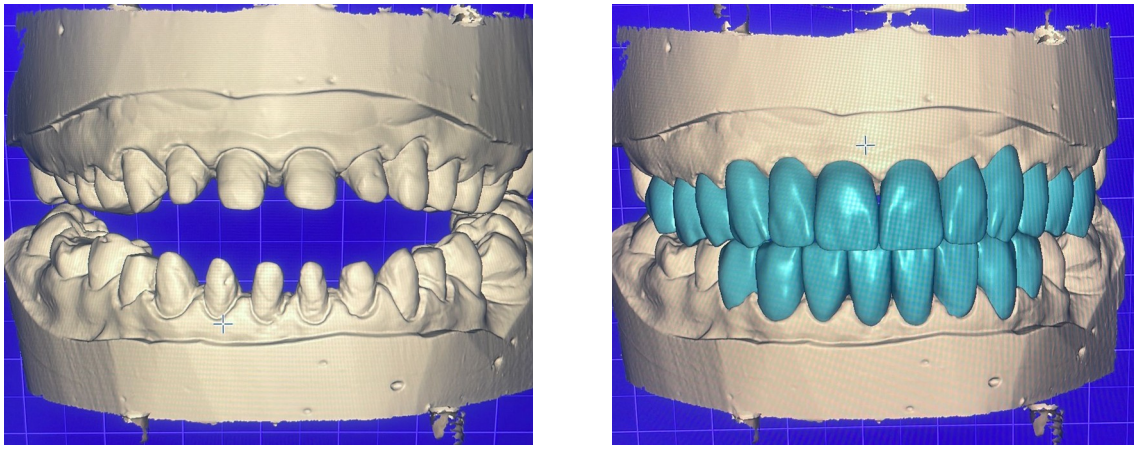


Resim 5. Exocad yazılımı için dental ekartörlü frontaldan diş kesimi sonrası görünüm

Yeni tasarıma referans olması amacıyla Protemp materyalinden üretilmiş santral ve kanin dişlerin yarım gülümsemede kuron boyları dental kumpasla (Resim 6) ölçüldü.

Resim 6. Gülüş tasarımı için klinik kuron boylarının ölçümü

Özel bir tasarım ve yazılım programında hastaya gülüş dizaynı yapıldı (Exocad 3.0, exocad GmbH, Darmstadt, Almanya) ve bu taslaktan resin içerikli geçici restorasyonlar üç boyutlu yazıcıdan basıldı (Resim 7,8).



Resim 7. Dijital ortamda restorasyonun dizayn edilmesi.

Resim 8. Geçici restorasyonlarla makro estetik parametrelerinin kontrol edilmesi

Geçici restorasyonlarda okluzal ve estetik düzenlemeler dikkate alınarak daimi restorasyonlar üretildi (Resim 9). Restorasyon olarak monolitik zirkonya tercih edildi (Aconia Zirconia Disk, Multilayer, Almanya). Materyal 5 aksisli Vhf K5 milling cihazında kazındı ve ardından sinterizasyon işlemine tabi tutuldu.

Resim 9. Glaze öncesi dentin provanın extraoral ve intraoral görünümleri

Restorasyonlara glaze işlemi (Vita Akzent Plus powder, Vita akzent Plus Glaze, Vita Zahnfabrik, Almanya) yapıldı. Restorasyonlar geleneksel cam iyonomer simanla (Meron, Voco, Almanya) restorasyonlar simante edildi ve tedavi hasta memnuniyetiyle tamamlanmış oldu (Resim 10). Ardından hasta 3 aylık kontrole çağrıldı (Resim 11).

Resim 10. Restorasyonun teslimi sonrası hastanın extraoral görünümü

Resim 11. Hastanın 3 aylık takip sonrası kontrol seansı

Tartışma

Literatürde MIH şiddeti sınıflamasına göre mevcut vakamız, orta şiddetli gruba girmektedir.

En şiddetli gruptaki hastalar kadar post-erüptif mine kırılmaları olmasa bile kırılgan minenin uzun vadede ortadan kaldırılması ve sağlamlaştırılması gerekebilir.[5] Bu sebeple vakada estetik restorasyonlar için translusensi ve dayanıklılık avantajları nedeniyle monolitik zirkonya materyali seçilmiştir.[6]

Genellikle literatürde açıklanan santral için ideal boy oranı, %75 ve % 80 arasındadır.[7] Exocad programıyla altın oran sağlanmış ve gülümseme estetiğindeki yönergelere uyularak estetik açıdan ideal bir gülümseme sağlanmıştır.

Sonuç

Protetik tedaviyle hastada defektli mine dokusu kaldırılmış; anterior ve posterior restorasyonlar ile estetik ve oklüzyon iyileştirilirken bunun yanında hastadan psikolojik olarak anlamlı derecede pozitif geri bildirim alınmıştır. Monolitik zirkonya gibi modern seramik sistemler maskeleme özellikleriyle ve dayanıklıklarıyla MIH'lı hastalarda estetik birer seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Almuallem Z, Busuttil-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) – an overview. British Dental Journal, 2018, 225: 601-609.

2. Deste G., Durkan R. Monoblok zirkonya seramik sistemi ile estetik anterior kronlar: klinik vaka raporu. Ata diş hek fak derg. 2019; 29(3): 480-484.

3. Doğan A. N. Dijital gülüş tasarimi: kullanilan sistemler ve avantajlari. Jhs. 2020; 29(2): 138-143.

4. Coachman C, Calamita M. Diğital smile desiğn a diğital tool for esthetic evaluation, team communication and patient management. Quintessence of Dental Technoloğy 2012; 2: 1-9.

5. Mathu-Muju K, Wright J T . Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. Compend Contin Educ Dent 2006; 27: 604–610.

6. Sun T, Zhou S, Lai R, Liu R, Ma S, Zhou Z, Longquan S. Load-bearing capacity and the recommended thickness of dental monolithic zirconia single crowns. J Mech Behav Biomed Mater, 2014, 35: 93-101.

7. McLaren EA, Cao PT. Smile analysis and esthetic design:"in the zone.". Inside Dent, 2009, 5: 46-48.

Presentation ID / Sunum No= 263

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5737-5880

Klozapine Bağlı Negatif Miyoklonus: Vaka Sunumu

Dr. Mustafa Karaağaç[1]

[1]*Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Giriş Miyoklonus, bir kasın veya kas grubunun ani, istemsiz kasılmasını ifade etmektedir. Miyoklonus nörodejeneratif, sistemik metabolik veya merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülebilmektedir.(1) Negatif miyoklonus, kas aktivitesinin kısa, ani inhibisyonu nedeniyle istemsiz kasılma ile karakterize bir motor fenomendir. Klozapin dirençli şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda tercih edilen bir tedavidir. Agranülositoz, miyokardit ve nöbet gibi ciddi yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır. Klozapine bağlı nöbetler, jeneralize tonik-klonik veya jeneralize nöbetlerin öncüsü olabilen miyoklonik nöbetler şeklinde ortaya çıkmaktadır.(2) Klozapine bağlı miyoklonus, spazmodik kas kasılmaları (pozitif miyoklonus) veya kas aktivitesinde kısa bir gecikme (negatif miyoklonus) şeklinde görülebilir.(3) Negatif miyoklonus, dizlerde bükülme veya bacak katlanması şeklinde bulgu vermektedir. Biz bu yazıda tedaviye dirençli şizofreni tanılı 48 yaşındaki bir kadın hastada klozapin tedavisinden sonra dizlerde katlanma atakları ile ortaya çıkan negatif miyokonus tablosunu bildiriyoruz. Vaka 48 yaşında, 4 yıldır şizofreni tanısıyla takip edilen ve daha önce düşük doz aripiprazol ve risperidon tedavileri ile yoğun ekstrapiramidal sistem yan etkileri olan hasta, klozapin tedavisi başlanması için psikiyatri kliniğine yatırıldı. Klozapin tedavisi 25 mg/gün şeklinde başlandı. Haftalık hemogram takibi ile doz titrasyonu sağlandı. Klozapin dozu 75 mg/gün'e çıkarılınca hastanın her iki üst ekstremitesinde yoğun rijidite saptandı. Bu yüzden klozapin tedavisi kesilen hastada psikotik belirtilerin artması üzerine tekrardan klozapin tedavisi başlandı, 150 mg/gün dozuna titre edildi. 150 mg/gün dozunda psikotik belirtilerde remisyon sağlanmakla beraber, dizlerde istemsiz ve ani burkulma, düşme atakları ve merdiven çıkarken zorlanma şikayetleri ortaya çıktı. Nöroloji ile konsülte edilen hastada klozapine bağlı negatif miyoklonus düşünüldü. Hastanın rutin tam kan, geniş biyokimya analizi ve beyin MR'ında anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. EEG'de yaygın diken dalga formu olması üzerine valproik asit 1000 mg/gün eklendi. Hastanın halen ani düşmelerinin devam etmesi üzerine klozapin dozu 100 mg/gün'e düşürüldü ve negatif miyoklonus bulgusunda azalma görüldü. Hasta mevcut tedavisi ile taburcu edilerek poliklinik takibine alındı. Tartışma Klozapin kaynaklı miyoklonusun nedeni hala kesin olarak bilinmemektedir. Desarkar ve arkadaşları, oreksin sistemi dahil olmak üzere nörotransmitter sistemlerindeki anormalliklerin klozapine bağlı negatif miyoklonusta rol oynayabileceğini bildirmiştir.(4) Diğer olası mekanizmalar, epileptik nöbetlerde olduğu gibi klozapinin antikolinerjik aktivitesidir.Yeterli sayıda ve kalitede çalışma olmamasına rağmen, klozapin ile indüklenen miyoklonus'un (1) doz bağımlı veya daha yüksek ihtimalle serum konsantrasyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir.(5) Hastamızda da bu bulguyu destekler biçimde, klozapin dozu azaltıldıktan sonra diz katlanmalarında azalma görülmüştür. Klozapine bağlı miyoklonus tedavisinde de antiepileptik tedavi önerilmekle birlikte(2), vakamızda valproik asit tedavisi ile düzelme gözlenmemesi önemlidir. Bu bulgumuz, daha önce bildirilen 2

vakada(6,7) bahsedildiği üzere valproat tedavisinin klozapine bağlı miyoklonusu engellemeyebileceğini düşündürmektedir. Klozapine bağlı hipotansiyon klinisyenler tarafından kolaylıkla saptansa da, klozapin kaynaklı negatif miyoklonustan kaynaklanan düşmeler de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Klozapin Negatif Miyoklonus Epilepsi

Giriş

Miyoklonus, bir kasın veya kas grubunun ani, istemsiz kasılmasını ifade etmektedir. Miyoklonus nörodejeneratif, sistemik metabolik veya merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülebilmektedir.(1) Negatif miyoklonus, kas aktivitesinin kısa, ani inhibisyonu nedeniyle istemsiz kasılma ile karakterize bir motor fenomendir.

Klozapin dirençli şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda tercih edilen bir tedavidir. Agranülositoz, miyokardit ve nöbet gibi ciddi yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır. Klozapine bağlı nöbetler, jeneralize tonik-klonik veya jeneralize nöbetlerin öncüsü olabilen miyoklonik nöbetler şeklinde ortaya çıkmaktadır.(2)

Klozapine bağlı miyoklonus, spazmodik kas kasılmaları (pozitif miyoklonus) veya kas aktivitesinde kısa bir gecikme (negatif miyoklonus) şeklinde görülebilir.(3) Negatif miyoklonus, dizlerde bükülme veya bacak katlanması şeklinde bulgu vermektedir. Biz bu yazıda tedaviye dirençli şizofreni tanılı 48 yaşındaki bir kadın hastada klozapin tedavisinden sonra dizlerde katlanma atakları ile ortaya çıkan negatif miyokonus tablosunu bildiriyoruz.

Vaka

48 yaşında, 4 yıldır şizofreni tanısıyla takip edilen ve daha önce düşük doz aripiprazol ve risperidon tedavileri ile yoğun ekstrapiramidal sistem yan etkileri olan hasta, klozapin tedavisi başlanması için psikiyatri kliniğine yatırıldı. Klozapin tedavisi 25 mg/gün şeklinde başlandı. Haftalık hemogram takibi ile doz titrasyonu sağlandı. Klozapin dozu 75 mg/gün'e çıkarılınca hastanın her iki üst ekstremitesinde yoğun rijidite saptandı. Bu yüzden klozapin tedavisi kesilen hastada psikotik belirtilerin artması üzerine tekrardan klozapin tedavisi başlandı, 150 mg/gün dozuna titre edildi. 150 mg/gün dozunda psikotik belirtilerde remisyon sağlanmakla beraber, dizlerde istemsiz ve ani burkulma, düşme atakları ve merdiven çıkarken zorlanma şikayetleri ortaya çıktı. Nöroloji ile konsülte edilen hastada klozapine bağlı negatif miyoklonus düşünüldü. Hastanın rutin tam kan, geniş biyokimya analizi ve beyin MR'ında anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. EEG'de yaygın diken dalga formu olması üzerine valproik asit 1000 mg/gün eklendi. Hastanın halen ani düşmelerinin devam etmesi üzerine klozapin dozu 100 mg/gün'e düşürüldü ve negatif miyoklonus bulgusunda azalma görüldü. Hasta mevcut tedavisi ile taburcu edilerek poliklinik takibine alındı.

Tartışma

Klozapin kaynaklı miyoklonusun nedeni hala kesin olarak bilinmemektedir. Desarkar ve arkadaşları, oreksin sistemi dahil olmak üzere nörotransmitter sistemlerindeki anormalliklerin klozapine bağlı negatif miyoklonusta rol oynayabileceğini bildirmiştir.(4) Diğer olası mekanizmalar, epileptik nöbetlerde olduğu gibi klozapinin antikolinerjik aktivitesidir.Yeterli sayıda ve kalitede çalışma olmamasına rağmen, klozapin ile indüklenen miyoklonus'un (1) doz bağımlı veya daha yüksek ihtimalle serum konsantrasyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir.(5) Hastamızda da bu bulguyu destekler biçimde, klozapin dozu azaltıldıktan sonra diz katlanmalarında azalma görülmüştür. Klozapine bağlı miyoklonus tedavisinde de antiepileptik tedavi önerilmekle birlikte(2), vakamızda valproik asit tedavisi ile düzelme gözlenmemesi önemlidir. Bu bulgumuz, daha önce bildirilen 2 vakada(6,7) bahsedildiği üzere valproat tedavisinin klozapine bağlı miyoklonusu engellemeyebileceğini düşündürmektedir. Klozapine bağlı hipotansiyon klinisyenler tarafından kolaylıkla saptansa da, klozapin kaynaklı negatif miyoklonustan kaynaklanan düşmeler de akılda tutulmalıdır.

Kaynakça

1. Jiménez-Jiménez F, Puertas I, drugs M de T-H-C, 2004 undefined. Drug-induced myoclonus. Springer [Internet]. [cited 2022 Sep 6]; Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00023210-200418020-00003
2. Osborne IJ, McIvor RJ. Clozapine-induced myoclonus: A case report and review of the literature. Ther Adv Psychopharmacol. 2015;5(6):351–6.
3. Praharaj S, BABU V, … SS-P in neuro, 2010 undefined. Clozapine-induced myoclonus: a case study and brief review. pascal-francis.inist.fr [Internet]. [cited 2022 Sep 6]; Available from: https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=22390528
4. Desarkar P, Goyal N, Khess CRJ. Clozapine-induced cataplexy [5]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007;19(1):87–8.
5. Sabaawi M, Singh NN, de Leon J. Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities. Res Dev Disabil. 2006 May;27(3):309–36.
6. De Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: A case report. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2003;27(6):1059–63.
7. Cooke C, De Leon J. Adding other antipsychotics to clozapine [7]. J Clin Psychiatry. 1999;60(10):710.

Presentation ID / Sunum No= 5

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9914-8299- 0000-0001-7630 -9619

Kronik Hastalığın Çocuklar ile Aileleri Üzerindeki Etkisi ve Korunma Yöntemleri

Asst. Prof. Dr. Dilek Demir[1], Asst. Prof. Dr. Çiğdem Müge Haylı[1]

[1]*Hakkari Üniversitesi*

Özet

Kronik hastalığı olan çocuklarda yaşam kalitesinin belirlenmesi, oluşabilecek etkileri aile ilişkileri ile yakından ilişkilidir. Çocukluk çağında görülen kronik hastalığa sahip olan çocuk sayısı her geçen gün artmaktadır. Çocuğun kronik hastalık tanısı almasıyla beraber, aile yapısında değişiklikler ortaya çıkmakta, aile içi rollerde değişiklikler olmaktadır. Kronik hastalığı olan çocukların sağlıklı kardeşlerinde,ebeveynlerinde ya¬şam kalitesinde genellikle tümden bir etkilenmenin olduğunu gös¬termektedir. Sağlıklı kardeşler içe kapanma, saldırganlık, depresyon, ebeveynlerinde kaygı, suçluluk ve izolasyon gibi farklı duygular yaşamaktadırlar. Psi¬kososyal etkilenmenin (kısa süreli ya da tüm yaşamı etkileyen); kronik hastalığın tipi, şiddeti, tanı almasının üzerinden geçen süre, sağlıklı kardeşin yaşı ve cinsiyeti ve sağlıklı kardeşin başa çıkma yetisi ile iliş¬kili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kronik hastalığı olan çocukların sağlıklı kardeşlerine ve ebeveynlerinin etkisine ve çözüm yollarına yönelik daha kapsamlı çalışmalar yapılması önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kronik hastalığın çocuklar ile aileleri üzerindeki etkisi ve korunma yöntemleri hakkında bilgilendirme ve yapılacabilecek çalışmalara yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hastalık, Çocuklar, Kardeşler, Çözüm Yöntemleri

The Effect of Chronic Disease On Children and Their Families and Protection Methods

Abstract

Determining the quality of life in children with chronic diseases and its possible effects are closely related to family relations. The number of children with chronic diseases in childhood is increasing day by day. When the child is diagnosed with a chronic disease, changes occur in the family structure and changes occur in family roles. It shows that the quality of life of healthy siblings and parents of children with chronic diseases is generally completely affected. Healthy siblings experience different emotions such as introversion, aggression, depression, anxiety in their parents, guilt and isolation. Psychosocial influence (short-term or affecting the whole life); It has been shown that the type and

severity of the chronic disease, the time since diagnosis, the age and sex of the healthy sibling, and the coping ability of the healthy sibling. For this reason, it is recommended to carry out more comprehensive studies on the effects and solutions of healthy siblings and parents of children with chronic diseases. The aim of this study is to inform about the effects of chronic disease on children and their families, and to guide the studies that can be done.

Keywords: Chronic Disease, Children, Siblings, Solution Methods

1. Giriş

Kronik hastalık, patolojik değişiklikler sonucu normalden sapmalar ve bozukluklar göstererek kalıcı yetersizliklere neden olan, geri dönüşü olmayan, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir süreçtir.[1,2] Çocukluk çağı kronik hastalıklara, diyabet, astım, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hemofili, kistik fibrozis ve kanserler örnek olarak gösterilebilir.[3,4]

Kronik hastalıkların bir bölümünde hastalığa "engellilik" ya da "fiziksel kısıtlılıklar" da eşlik edebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından engelli tanımı; "bir insanın normal olarak kabul edilen ya da içinde bulunduğu durumda bir etkinlikte bulunma becerisinin kısıtlanması ya da eksikliği" olarak yapılmaktadır.[5]

Kronik hastalıklar, bireylerin denge ve uyum süreçlerini etkileyen stres kaynaklarındandır. Çocuk ve ebeveynleri kronik hastalığın teşhisinden itibaren her zamanki yaşantılarının dışında çok farklı ve zor sorumluluklar üstlenmek durumunda kalmaktadırlar. Bunun yanı sıra tedavi planı, kullanılan ilaçlar ve yaşam boyu takip edilecek bakım süreci nedeniyle hem çocuk hem de aileleri büyük oranda etkilemektedir.[6]

1.1. Kronik Hastalık

***Kronik hastalık*;** normalden sapma ya da bozukluk gösteren, kalıcı yetersizlik bırakabilen, kendiliğinden gerilemesi ve tamamen iyileşmesi mümkün olmayan, patolojik değişiklikler sonucu oluşan, hastanın rehabilitasyonu için özel eğitim gerektiren, en az altı ay tıbbi bakım, gözetim ve denetim gerektireceği beklenen durum olarak tanımlanmaktadır.[7]

Dünya Sağlık Örgütü göre ise; kronik hastalıkları "kalıcı sekeller bırakan geri dönüşümsüz patolojik değişimlerin sebep olduğu, hastanın rehabilitasyonu için özel hasta eğitimine gereksinim duyulan, uzun süreli takip ve bakım gerektiren süreğen hastalıklar" olarak tanımlamıştır.[8]

Amerikan Ulusal Sağlık Araştırmaları (NCHS) ise kronik hastalığı; "üç ay ya da üç aydan daha uzun süren hastalıklar olarak tanımlamaktadır. Kronik hastalıklara, diyabet, astım, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hemofili, kistik fibrozis ve kanserler örnek olarak gösterilebilir."[3,4]

1.2. Kronik Hastalıkların Nedenleri

Genetik nedenler: Müsküler distrofi, hemofili, kistik fibrozis, orak hücreli anemi vb)

Fetal gelişim sırasında ortaya çıkan durumlar ya da konjenital defektler: Nöral tüp defektleri, yarık dudak, serebral palsi vb.

Doğum ya da doğumu izleyen dönemde görülebilen durumlara (sepsis, prematürite, intraventriküler hemoraji) bağlı ortaya çıkan hastalıklar: Bronkopulmoner displazi, dikkat eksikliği, görme ya da işitme sorunları vb.

Yaralanma ya da akut tıbbi sorunlar nedeniyle sonradan ortaya çıkan hastalıklar: HIV, kanser, mental sorunlar, beyin yaralanmaları vb.[9]

1.3. Çocuklarda Kronik Hastalıkların Görülme Sıklığı

Çocuklarda görülen kronik hastalıkların sayısı son yirmi yıl içerisinde önemli derecede artmıştır.[10] Dünyada 18 yaşın altındaki çocuklarda kronik hastalıkların prevalansının %10-20 arasında olduğu bilinmektedir.[11] Zihinsel, duyusal, öğrenme ve davranışsal sorunları olan çocuklar da buna dâhil edilirse prevalans %30-40'a yükselebilmektedir.[10] Türkiye Engelliler Araştırması'na (2002) göre ülkemizde 0-19 yaşlar arasında süreğen hastalığı olan yaklaşık 700.000 çocuk bulunmaktadır.[12] Tüm çocuk popülasyonunun %1-2'sinde günlük aktiviteyi etkileyen ya da sık tedavi gerektiren kronik sağlık sorunları bulunmaktadır ve bunların %10'u ise ağır kronik hastalıklardır.[13]

1.4. Çocuklar Sık Görülen Kronik Hastalıklar

Kronik hastalık tanısı alan çocukların okul yaşamı; sık hastaneye yatma, kontroller, tedavi ve ilaçların yan etkileri gibi nedenlerle kesintiye uğramakta ve bu durum çocukların okula uyumunu etkilemektedir. Bu nedenle kronik hastalığı olan çocuklar ve ergenler psikolojik uyum açısından yüksek risk grubundadırlar.[14] Kronik hastalıkların fiziksel sağlığın yanı sıra çocuğun duyguları, beslenmesi, uyku düzeni, davranışları, eğitimi, özgüveni ve sosyal ilişkileri üzerinde de önemli etkileri olmaktadır.[15] Hasta çocukların okul ve sosyal yaşantıya uyum sağlamada çeşitli güçlükler yaşadıkları yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur.[16-17]

Kronik hastalığı olan çocuklar sadece bilişsel, fiziksel ve psiko-sosyal gelişim alanlarındaki zorluklarla değil aynı zamanda bu hastalıkların bir sonucu olarak diyet yapma, sık hastaneye gitme veya sık hastane yatışları, tedavi ekibi ile ilişki kurma ya da kuramama, ölüm korkusu, aileden ve arkadaşlardan uzun süreli ayrılık ve sosyal dışlanma gibi durumlarla da yüzleşmek zorundadırlar.[11,18] Çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklar; ortopedik sorunlar, kalp hastalıkları, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, kanserler, kistik fibroz, astım vb hastalıkları sıklıkla görülmektedir.[19]

1.5. Kronik Hastalığın Çocuklar Üzerindeki Etkisi

Kronik hastalığı olan çocukların hastalığa verdikleri tepkiler; çocuğun duygusal ve bilişsel gelişim sürecine, hastalığın ciddiyetine, hastalığın çocuk ve ailesi için taşıdığı anlama, ebeveyn-çocuk ilişkisinin kalitesine, aileden ve sosyal çevreden alınan desteğe, hastalığın çocuğun fiziksel, psikolojik ve bilişsel işlevlerine getirdiği kısıtlamalara ve okul yaşantısını etkileme durumuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir.

Kronik hastalık tanısı almış çocuk kendi içindeki dengeyi korumak ve endişesini gidermek amacıyla farklı psikolojik savunma mekanizmaları geliştirebilmektedir. Kronik hastalık süreciyle karşı karşıya kalan çocuklarda en sık görülen savunma mekanizmaları inkar, regresyon ve karşıt tepki gösterme davranışlarıdır.[20] Çocuk hastalığı kabullenme sürecinde etrafındaki kişilere karşı öfkeli davranışlarda bulunabilmekte ve hastalığı kendisi için verilmiş bir ceza gibi algılayabilmektedir. Bu süreç geçici olmakla birlikte sonrasında kabullenmeyi de beraberinde getirir.[21,22,23]

0-6 yaş

[24]Aktürk, H. (2020). Yeni koronavirüs hastalığı pandemisi döneminde online yaşam ve psikolojik etkileri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara, 1-25.

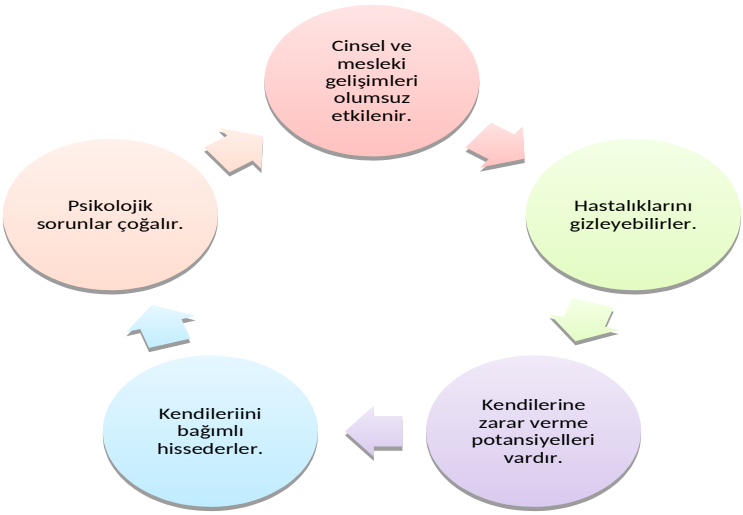
Çocuğun hastalığına özel tepkileri hastalığın şiddetine ve tipine bağlıdır. Bunun yanı sıra, çocukların hastalık sürecindeki gereksinimleri içinde olduğu gelişimsel dönemle de ilişkili olarak farklılıklar gösterebilmektedir.[21]

6-12 Yaş

[25]Yıldırım, S. (2020). Salgınların Sosyal-Psikolojik Görünümü: Covid-19 (Koronavirüs) Pandemi Örneği. Electronic Turkish Studies, 15(4).

Okul döneminde çocuklar (6-12 yaş) aile üyeleri ile olan ilişkilerine mesafe koyarak, daha çok kendi akranları ile bağ kurma eğilimindedirler. Arkadaşlarının kabulünü kazanma ve artık aileden bağımsız hareket etmeye yönelik davranışlar geliştirdikleri için, akranların çocuk hakkındaki düşünceleri ve davranışları, çocuğun benlik algısında ve gelişiminde büyük ölçüde etkilidir.[4,26]

12-18 Yaş



[25]Yıldırım, S. (2020). Salgınların Sosyal-Psikolojik Görünümü: Covid-19 (Koronavirüs) Pandemi Örneği. Electronic Turkish Studies, 15(4).

Adölesan dönemde (12-18 yaş) bedensel, duygusal ve zihinsel yönden hızla gelişen ergen, özellikle zihinsel yeteneklerini nasıl kullanacağını daha iyi kavramaya başlar. Soyut düşünerek genellemeler yaparlar. Emosyonel açıdan dengeli ve uzun bir dönemden sonra aniden dengesiz ve düzensiz bir döneme geçiş yapan ergen bu süreçte kimlik duygusunu kazanamaz ve desteklenmezse rol karmaşası yaşayarak olumsuz davranışlar geliştirebilmektedir.[27,28]

1.6. Kronik Hastalığın Ebeveynler Üzerine Etkisi

Bozkurt, Y., Zeybek, Z., Aşkın, R. (2020). Covid-19 Pandemisi: Psikolojik Etkileri Ve Terapötik Müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 19(37), 304-318.

Bakım Verici Yükü

[29]Bozkurt, Y., Zeybek, Z., Aşkın, R. (2020). Covid-19 Pandemisi: Psikolojik Etkileri Ve Terapötik Müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 19(37), 304-318.

Hastalığa ilişkin birçok faktör ve bakım yükü ebeveynlerin stresini ve gerginliğini artırır. Ebeveynlerin yaşadıkları olumsuz duygu ve düşünceler, hasta çocuğun kendisi de dâhil olmak üzere ailenin diğer tüm üyeleri üzerinde büyük bir etki yaratmaktadır.[30,31] Compas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ebeveynlerin çocuklarının baş etmelerini desteklemek için kaynak görevi gördüğü ve çocuğunun hastalığının stresiyle baş etme konusunda etkisiz olmasının çocukların stres düzeyinin de artmasına neden olduğu ortaya konulmuştur.[32]

Çocuğa kronik hastalık tanısı konulduğunda ebeveynler çeşitli aşamalardan geçerler:

Şok ve İnkar: Ebeveynler, hastalık boyunca tanıyı ilk duydukları anı, dayanılması en güç an olarak belirtmektedirler. Bu dönemde hemşire, ebeveynlerin yaşadıkları şok nedeniyle inkara sığınabileceklerini göz önüne almalıdır. Ebeveynlerin tepkilerini anlayabilme, geç kalındığını söyleme gibi suçlayıcı tavırlardan kaçınma, hastalığı tanıyabilmeleri için destek olma hastalığın anlaşılmasını ve tedaviye uyumu sağlayacaktır. İnkar duygusu desteklenmeden kabul edilmelidir. Ancak inkar tedavi ve bakımı engellerse zararlı olabilir. Şok ve inkar günlerce, aylarca sürebilir.[33]

Uyum: Uyum sürecinde farklı duygular yaşanır. İnkar dönemini genellikle öfke ve içerleme izler. Bu dönemde görülen öfke tedavi ekibine yansıtılabilir. Öfkeyi kendini suçlu hissetme izler. Genetik geçişli hastalıklarda ebeveynlerin suçluluk duyguları daha yoğundur. Hastalığın nedeni olarak kendilerini görmelerinin yanında, diğer çocukları ve gelecek hakkındaki endişeleri de suçluluk duygularını artırır. Bu nedenle, hastalığın ebeveynlere anlayabilecekleri bir dille ve açık bir şekilde anlatılması, bu konudaki sorularının yanıtlanması gerekir. İçinde bulundukları yeni duruma uyum yapmaya çalışan ebeveynler yas evresi de yaşarlar. Yas, depresyonla sonuçlanabilir.[34]

Bazı ailelerde, hasta bir çocuğun olmasının ailenin birlikteliğini geliştirdiği bildirilmiştir. Aile birbirine daha yakınlaşmakta, sosyal yaşamdan uzaklaşmakta, yaşadıkları çeşitli deneyimlere karşı daha güçlü duruma gelebilmektedir. Aile sürekli koruyucu ve güvenli bir konuma gelebilmektedir. Bazen bu yakın ilişkiler aşırı korumacı bir davranışa neden olabilir ve aile bireyleri arasında ayrılmalara da yol açabilir. [35,36,37,38,39]

1.7. Kronik Hastalığın Kardeşler Üzerindeki Etkileri

[40]Yanardağ, R., Özkan, Y., Nilüfer Yalçındağ, F. (2021). Kronik Üveit Hastalığı Olan Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Ve Aile Üyelerinin Covid-19 Pandemisi Sürecine İlişkin Deneyimleri. Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi, (17), 38-59.

Kardeşlik, kişiler arasındaki en yoğun bağdır ve normal olarak tüm yaşam boyu süren, çocuk ve ergenin kişilik gelişimini belirgin olarak etkileyen, kimliğini belirle- yeni bir durumdur.[41] Kronik hastalığı olan bir kardeşe sahip olmak ise, çocukların psikolojik sağlığı ve iyilik hali için bir risk oluşturmaktadır. Kronik hastalık ya da engellilik durumunun sağlıklı kardeşleri etkilediği, zihinsel hastalıklara daha yatkın hale geldikleri, daha zayıf psikososyal işlevlere sahip oldukları ve bu durumun erişkin dönemde de etkilerinin devam ettiği tanımlanmıştır.[39,42] Bu çocuklarda anksiyete, depresyon, travma sonrası stres belirtileri, daha düşük yaşam kali- tesi değerleri ya/ya da akran sorunları gibi birçok sorun görülebilmektedir.

Ebeveynler hasta çocuğun gereksinimleri ile kendilerini bunalmış hissederler ve öteki çocuklarının duygusal gereksinimlerini karşılayacak gücü kendilerinde bulamayabilirler. Kıskançlık, düşmanlık, belirsizlik, ihmal edilme ve yoksunluk duyguları yaşayabilirler.[35,43,44,45] Bu çocuklar aile yaşamındaki değişimlere aşırı tepki verebilir, ayrılma kaygısını yaşayabilir ve aile düzeninin dışında kaldıklarını düşünebilirler.

Yalnızlık ve kişisel sağlık durumuyla ilgili kaygılar arttıkça, düşük benlik saygısı, kötü benlik kavramı ve zayıf okul performansı riski artmaktadır. Sonuç olarak, aileler büyük oranda hastalığı olan çocuğa odaklandıkları için, diğer kardeşlerin gereksinimlerini karşılamakta yetersiz kalabilmektedirler.[46] Kronik hastalığı olan kardeşe sahip çocuklar okullarda da ciddi zorluklarla karşılaşabilirler. Bu durum 'okul sorunları' ya da 'azalmış okul performansı' olarak tanım-lanmaktadır.[35,36]

Korunma Yöntemleri

- Çocuğun ve tüm aile üyelerinin, kronik hastalığa psiko-sosyal yönden uyumuna yardım etmek
- Kronik hastalığa bağlı olarak gelişen ağrıyı etkili şekilde kontrol etmek
- Çocuğa ve ailesine kendine bakımı öğretmek
- Çocuğun evde bakımını sağlamak

- Aileleri, sağlık sisteminde yer alan kaynakları (özellikle koruyucu hizmetleri) uygun şekilde kullanmaları için yönlendirmek/desteklemek ve toplumda kronik hastalıkların önlenmesine yönelik çalışmalara katılmak.
- Aile bireyleri ve toplum sağlıklı yaşam konusunda eğitilir.
- Yaş dönemine özgü aşılar yapılır.
- Çocuğun her yaş döneminde fiziksel değerlendirmesi düzenli olarak yapılır.
- Risk grubuna hastalıklar konusunda danışmanlık verilir.
- Çocukluk döneminde görülen kronik hastalıklara yönelik taramalar yapılır.[47,48]

2. Sonuç

Sonuç olarak, kronik hastalık olduğuna bakılmaksızın çocukların, ebeveynlerin ve kardeşlerinin duruma sağlık sorunlarına ilişkin başetme yollarına uyum sağlanması için çocuğun gelişim dönemine uygun bir şekilde bigilendirme yapılıp tedavi sürecine katılımın sağlanması, kronik hastalık durumlarında sadece çocuklara değil ebeveynlerin ve kardeşlerine aynı yaklaşım ile gerekli bilgilendirme yapılıp tedavi sürecine katılımının sağlanması, kronik hastalıklarla daha sık karşılaşan acil birimindeki sağlık personelleri ile aileler işbirliği eğitimler düzenlenmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Er D. (2006). Çocuk, hastalık, anne-babalar ve kardeşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Dergisi, 49: 155-168.
2. Goldbeck L. (2006). The impact of newly diagnosed chronic paediatric conditions on parental quality of life. Quality of Life Research, 15(7):1121-1131.
3. Akduman S. (2003). Farklı kronik hastalığı olan ergenlerin öz bakım güçlerinin karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, (Danışman Yrd. Doç. Dr. Bahire BOLIŞIK).
4. Gültekin G, Baran G. (2005). Hastalık ve çocuk. Aile ve Toplum, 2(9): 61-68.
5. Türkiye özürlüler araştırması (2004). Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, 2004:51.
6. Akdemir N, Birol L. (2005). İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Genişletilmiş 2. Baskı, Sistem Ofset Basımevi, Ankara.
7. Yılmaz G. (2008). Kronik Hastalığı Olan İlköğretim Öğrencilerinin Aile Okul İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi.
8. WHOQOL GROUP (1998). The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Development and General Psychometric Properties. Social Science and Medicine. 46:1569–85.
9. Karaarslan, D., Celasin, N. Ş., Demirbağ, S., Ergin, D. (2020). Akut Ve Kronik Hastalık Nedeniyle Çocuğu Hastanede Yatan Ebeveynlerin Sağlık Bakımına Yönelik Memnuniyet Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 13(2), 82-91.
10. Çavuşoğlu H. (2013). Çocuk sağlığı hemşireliği Cilt I-II. Genişletilmiş 11. Baskı. Ankara: Sistem Ofset Basımevi.
11. Boekearts M, Roder I. (1999). Stress, coping and adjustment in children with a chronic disease: A review of the literature. Disabil Rehabil. 21:311-37.
12. Türkiye özürlüler araştırması (2004). Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası :51.
13. Törüner EK, Büyükgönenç L. (2015). Çocuk sağlığı ve temel hemşirelik yaklaşımları. Ankara: Göktuğ Yayıncılık.
14. Koudys J. (2001). Experiences of children with chronic illness: A qualitative evaluation of a children's mental skills program (Unpublished Master Thesis). University of Ottova.
15. Yeo M, Sawyer S. (2005). Chronic Illness and Disability. BMJ ;330:721- 23.
16. Alçı E. (1996). Epilepsili çocukların okul yaşantısına ilişkin karşılaşılan güçlükler (Yüksek Lisans Tezi). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi. [Erişim tarihi: 10.05.2020]

17. Yılmaz G. (2008). Kronik Hastalığı Olan İlköğretim Öğrencilerinin Aile Okul İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi. [Erişim tarihi: 10.05.2020]
18. Hampel P, Rudolph H, Stachow R, Laß-lentzsch A, Petermann F. (2005). Coping among children and adolescents with chronic illness. Anxiety, Stress & Coping;18:145-55.
19. Lu X, Zhang L, Du H,. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med; 382: 1663–5.
20. Er D. (2006). Çocuk, hastalık, anne-babalar ve kardeşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Dergisi, 49: 155-168.
21. Atay G, Eras Z, Ertem I. (2013). Çocuk hastaların hastane yatışları sırasında gelişimlerinin desteklenmesi. Çocuk Dergisi, 11(1):1 -4.
22. Law, G.U., Tolgyesi, C.S. and Howard, R.A. (2014). Illness beliefs and selfmanagement in children and young people with chronic illness: A systematic review. Health Psychology Review, 8(3), 362-380.
23. Szulczewski, L., Mullins, L.L., Bidwell, S.L., Eddington, A.R. and Pai, A.L.H. (2017). Meta-analysis: Caregiver and youth uncertainty in pediatric chronic illness. Journal of Pediatric Psychology, 42(4), 395-421.
24. Aktürk, H. (2020). Yeni koronavirüs hastalığı pandemisi döneminde online yaşam ve psikolojik etkileri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara, 1-25.
25. Yıldırım, S. (2020). Salgınların Sosyal-Psikolojik Görünümü: Covid-19 (Koronavirüs) Pandemi Örneği. Electronic Turkish Studies, 15(4).
26. Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz Bolışık B. (2018) ed. Pediatri Hemşireliği. 2nd ed. Akademisyen Kitabevi: Ankara
27. Akduman S. (2003). Farklı kronik hastalığı olan ergenlerin öz bakım güçlerinin karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, (Danışman Yrd. Doç. Dr. Bahire BOLIŞIK).
28. Sawyer SM, Drew S, Yeo MS, Britto MT. (2007) Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. Lancet, 369: 1481-1489.
29. Bozkurt, Y., Zeybek, Z., Aşkın, R. (2020). Covid-19 Pandemisi: Psikolojik Etkileri Ve Terapötik Müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 19(37), 304-318.
30. La Clare HL. (2013). The impact of childhood chronic illness on the family : psychosocial adjustment of siblings. Master Soc Work Clin Res Pap, 218: 1-63.
31. Baş A. (2019). Ergenlerin Sahip Oldukları Değerler, Öznel İyi Oluşları ve Sosyal Kaygıları Arasındaki Yordayıcı İlişki. İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman Prof. Dr. Bülent DİLMAÇ).
32. Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, Rodriguez EM. (2012) Coping with chronic illness in childhood and adolescence. Annu Rev Clin Psychol, 455-480.
33. Deniz Ü. (2003). Kronik hastalığı olan ve olmayan çocuklarda davranış problemlerinin incelenmesi (Doktora Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi.
34. Brijken M, Kerkhof MV, Dekker J, Schellevis FG. (2005). Comorbidity of chronic diseases. Qual Life Res;14:45-55.
35. Alderfer MA, Long KA, Lown EA. (2010). Psychosocial adjustment of siblings of children with cancer: a systematic review. Psychooncology 2010; 19: 789-805.
36. Van Riper M. (2003). The sibling experience of living with childhood chronic illness and disability. Annu Rev Nurs Res; 21: 279-302.
37. Wilkins KL, Woodgate RL. A (2005). Review of qualitative research on the childhood cancer experience from the perspective of siblings: a need to give them a voice. J Pediatr Oncol Nurs; 22: 305-19.
38. Bellin MH, Kovacs P. (2006). Fostering resilience in siblings of youths with a chronic health condition: a review of the literature. Health Soc Work 2006; 31: 209-16.
39. Williams PD, Ridder EL, Setter RK. (2009). Pediatric chronic illness (cancer, cystic fibrosis) effects on well siblings: parents' voices. Issues Compr Pediatr Nurs; 32: 94-113.

40. Yanardağ, R., Özkan, Y., Nilüfer Yalçındağ, F. (2021). Kronik Üveit Hastalığı Olan Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Ve Aile Üyelerinin Covid-19 Pandemisi Sürecine İlişkin Deneyimleri. Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi, (17), 38-59.
41. Knecht C, Hellmers C, Metzing S. (2015).The perspective of siblings of children with chronic illness: a literature review. J Pediatr Nurs ; 30: 102-16.
42. O'Neill LP, Murray LE. (2016). Anxiety and depression symptomatology in adult siblings of individuals with different developmental disability diagnoses. Res Dev Disabil; 51-52: 116-25.
43. O' Brien I, Duffy A, Nicholl H. (2009).Impact of childhood chronic illnesses on siblings: a literature review. Br J Nurs 2009; 18: 1360-5.
44. Sharpe D, Rossiter L. (2002). Siblings of children with a chronic illness: a meta-analysis. J Pediatr Psychol; 27: 699-710.
45. Vermaes IP, van Susante AM, van Bakel HJ. (2012). Psychological functioning of siblings in families of children with chronic health conditions: a meta-analysis. J Pediatr Psychol; 37: 166-84.
46. Murray JS. (2000). Attachment theory and adjustment difficulties in siblings of children with cancer. Issues Ment Health Nurs; 21: 149-69.
47. Evliyaoğlu, O. (2020). Kronik hastalığı olan çocuklar ve COVID-19.
48. Fisman S, Wolf L, Ellison D, Freeman T. A (2000): longitudinal study of siblings of children with chronic disabilities. Can J Psychiatry; 45: 369-75.

Presentation ID / Sunum No= 314

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8213-6387

Median Arcuate Ligament Syndrome: A Case Report

Exp. Dr. Duygu Vurallı[1], Exp. Dr. Ferhat Can Pişkin[1]
[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
[2]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Abstract
Summary: Median arcuate ligament syndrome is a rare condition that usually causes recurrent postprandial abdominal pain when the celiac trunk is compressed by a fibrous band of the diaphragm known as the median arcuate ligament. As a result of mesenteric ischemia caused by celiac truncus compression, clinical findings such as postparandial abdominal pain, nausea, vomiting, weight loss and abdominal pain provoked by exercise are seen. We present a patient who presented to our hospital with chronic postprandial abdominal pain and was diagnosed with median arcuate ligament syndrome in abdominal CT Angiography.

Keywords: Median Arcuate Ligament Syndrome, Celiac Artery Compression Syndrome, Angiography

Introduction: The median arcuate ligament is the fibrous arch that unites the diaphragmatic crura forming the anterior arc of the aortic hiatus, usually near the level of the 12th thoracic or first lumbar vertebra. Median arcuate ligament syndrome is a rare condition that often causes recurrent postprandial abdominal pain when the celiac trunk is compressed by a fibrous band of the diaphragm known as the median arcuate ligament.Median arcuate ligament syndrome is also known as celiac artery compression syndrome or Dunbar syndrome. Lipshutz first reported the anatomical compression of the celiac artery in 1917 (1) As a clinical entity, median arcuate ligament syndrome was first described by Harolja in 1963. Dunbar described the first clinical study on this entity in 1965 (2,3). Compression in the celiac trunk typically varies with respiration . Compression of the celiac truncus by the median arcuate ligament becomes evident during expiration, while the median arcuate ligament is pulled cranially during inspiration, relieving the pressure on the celiac turuncus (4). Median arcuate ligament syndrome is a rare disease and its incidence is 2/100000 (5). Doppler USG, MRA, CTA are used in the diagnosis of MALS, but conventional angiography is the gold standard. (6,7)

Case: A 53-year-old male patient was admitted to our hospital due to postprandial abdominal pain. In the abdominal CT angiography examination, median arcuate ligament compression was observed in the proximal part of the celiac trunk. Accordingly, significant narrowing at the level of the proximal celiac trunk segment and poststenotic dilatation in the distal celiac trunk were observed (Figure 1, Figure 2). The patient was operated by general surgery. During the operation, hard fibrous bands

observed in root of the celiac trunk and were removed with sharp and blunt dissection. Suture was placed by the cardiovascular surgery team due to bleeding in the aorta proximal to the band. Blood transfusion was applied to the patient who developed hematochezia and hematocrit decrease in the postoperative period. An appearance compatible with pangastritis was detected in the patient who underwent endoscopy and colonoscopy. Color Doppler examination of the abdominal aorta performed approximately 3 weeks after the operation. the celiac truncus could not be visualized, and findings in favor of celiac truncus occlusion were found.

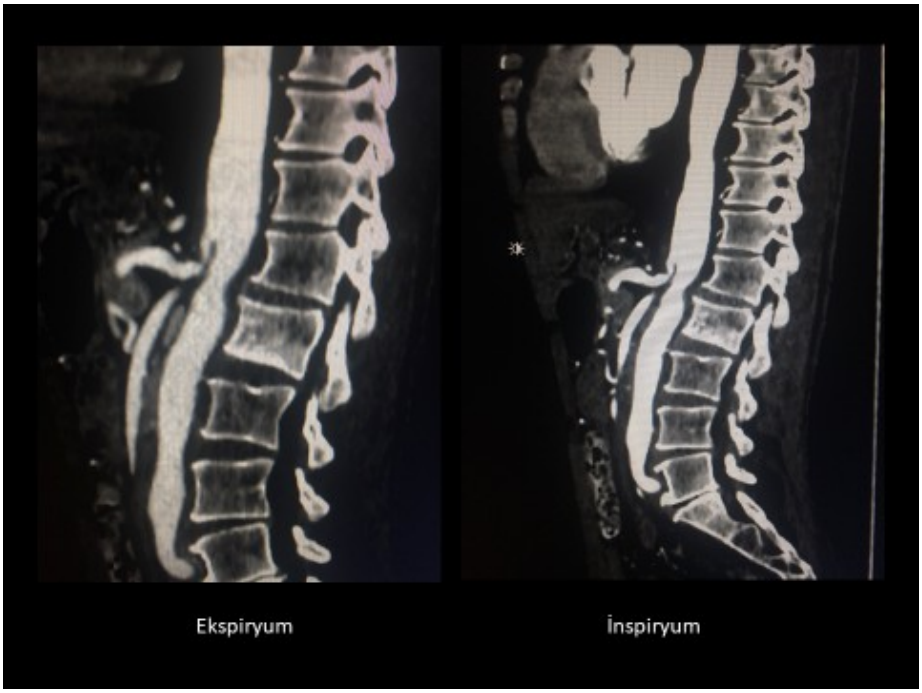


Figure 1. Computed tomography anjiography of the median arcuate ligament syndrome demonstrated the characteristic hooked narrowing of the proximal cealiac artery with poststenotic dilatation. It is observed that the amount of stenosis becomes evident in the images taken during expiration.

Figure 2. In the 3D sagittal reconstructed image, the median arcuate ligament causes indentation in the upper part of the celiac artery, severe stenosis at the origin of the celiac trunk (arrow) and poststenotic dilatation

Discussion : Abnormal cephalic origin of the celiac artery or abnormal caudal placement of the diaphragm can cause compression of the celiac artery. As a result of mesenteric ischemia due to compression, clinical findings such as postparandial abdominal pain, nausea, vomiting, weight loss and abdominal pain provoked by exercise are seen. Two main theories have been proposed in the formation of clinical findings. The first theory is mesenteric ischemia due to celiac trunk compression. The second theory is that it develops due to irritation of sympathetic pain fibers due to compression of the celiac ganglion or celiac plexus (8). Following surgical intervention, about 60% to 70% of the patients report symptom relief. The presence of atherosclerotic risk factors may reduce the success rate of the surgery (9). It has been shown that intimal fibrosis and deterioration in the medial wall may occur in celiac arteries exposed to compression by the median arcuate ligament for a prolonged period (10,11). Intrinsic vascular changes may impair the ability of the celiac artery to vasodilate in the postprandial period, thus causing ischemia and residual pain even after decompression (12).

Conclusion: Median arcuate ligament syndrome must be kept in mind, especially in middle-young aged, asthenic patients with increased epigastric pain with expiration, weight loss.

REFERENCES

1. Lipshutz B. A composite study of the coeliac axis artery. *Ann Surg*. 1917;65(2):159-169. doi:10.1097/00000658-191702000-00006

2. Harjola PT. A rare obstruction of the coeliac artery.Report of a case. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1963;52:547-550.

3. Dunbar JD, Molnar W, Beman FF, Marable SA. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;95(3):731-744. doi:10.2214/ajr.95.3.731

4. Reuter SR, Bernstein EF. The anatomic basis for respiratory variation in median arcuate ligament compression of the celiac artery. *Surgery*. 1973;73(3):381-385.

5. Foertsch T, Koch A, Singer H, Lang W. Celiac trunk compression syndrome requiring surgery in 3 adolescent patients. J Pediatr Surg. 2007;42(4):709-713. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.12.049.

6. Kopecky KK, Stine SB, Dalsing MC, Gottlieb K. Median arcuate ligament syndrome with multivessel involvement: diagnosis with spiral CT angiography. Abdom Imaging. 1997;22(3):318-320. doi:10.1007/s002619900199

7. Ogino H, Sato Y, Banno T, Arakawa T, Hara M. Embolization in a patient with ruptured anterior inferior pancreaticoduodenal arterial aneurysm with median arcuate ligament syndrome. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002;25(4):318-319. doi:10.1007/s00270-001-0109-4

8. Chou JW, Lin CM, Feng CL, Ting CF, Cheng KS, Chen YF. Celiac artery compression syndrome: an experience in a single institution in taiwan. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:935721. doi:10.1155/2012/935721

9. Ho KKF, Walker P, Smithers BM, et al. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*. 2017;65(6):1745-1752. doi:10.1016/j.jvs.2016.11.040

10. Bech F, Loesberg A, Rosenblum J, Glagov S, Gewertz BL. Median arcuate ligament compression syndrome in monozygotic twins. *J Vasc Surg*. 1994;19(5):934-938. doi:10.1016/s0741-5214(94)70021-4

11. Lord RS, Stoney RJ, Wylie EJ. Coeliac-axis compression. *Lancet*. 1968;2(7572):795-798. doi:10.1016/s0140-6736(68)92455-0

12. Ho KKF, Walker P, Smithers BM, et al. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*. 2017;65(6):1745-1752. doi:10.1016/j.jvs.2016.11.040

Presentation ID / Sunum No= 267

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Trombositten Zengin Plazma

Dr. Nuriza Zamirbekova

Özet

Trombositten zengin plazma (platelet rich plasma - PRP), doku iyileşmesini arttırıcı etkisiyle günümüzde maksillofasiyal cerrahi, ortopedik cerrahi, plastik cerrahi, kardiyovasküler cerrahi, kas iskelet sistemi yaralanmaları, saç ve güzellik merkezlerinde yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır. Trombositlerde bulunan α-granülleri trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) β1, β2, β3, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), trombosit faktörü 4 (PF-4), epidermal büyüme faktörü (EGF), epitelyal hücre büyüme faktörü (ECGF), vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörlerinin içermektedir (bFGF). Trombositlerin içerdiği büyüme faktörleri ve biyoaktif proteinler sayesinde iyileşmeyen kronik yaralar, özellikle diyabet yaralarında tamir mekanizmasının stimüle edilmesi sağlanmaktadır. Beşeri ve veteriner hekimler tarafından tendon, ligament ve osteoartrit tedavilerinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Bu derlemede PRP'nin çalışma prensipleri, büyüme faktörler, PRP'nin hazırlanması ve PRP'nin kullanım alanları ile ilgili bilgiler sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trombositten zengin plazma, büyüme faktörler, PRP'nin aktivasyonu, tendinopati, osteoartrit

Giriş

Trombositten zengin plazma, hastadan alınan bir miktar kanın çeşitli santrifüj yöntemlerinden geçirilmesiyle elde edilen normal sınırların 5 katı daha fazla trombosit içeren plazmadır (1). Trombositten zengin plazmanın diğer yaygın kullanılan ismi Platele Rich Plazma'dır (PRP).

PRP ilk olarak 1970'lerde oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında yara ve kemik iyileşmesi için kullanılırken günümüzde dermatoloji de dahil olmak üzere kardiyoloji, plastik cerrahi, ortopedik cerrahi, ağrı yönetimi ve spor hekimliğinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda PRP tendo, ligament ve kemik de dahil olmak üzere tüm vücutta sayısız doku iyileşmesini hızlandırmak ve osteoartrit tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (2).

Trombositlerin Fizyolojisi

Trombositleri 1842'de Fransız doktor Alfred Donne keşfetmiştir (3). Trombositler kırmızı kemik iliğinde oluşan, büyük ve çok çekirdekli sitoplazmik fragman içeren hücrelerdir (megakariyosit). Çekirdeklerini kaybetmiş trombositlerin çapı 1-4 µm'dur. Bu hücreler içinde mitokondria organelleri, delta granüller, alfa granüller ve lizozomal granüller barınır. Dense granüller; adenozin difosfat (ADP), adenozin trifosfat (ATP), kalsiyum iyonları (Ca++), serotonin, histamin, dopamin ve ketokolamin içerir. Alfa granüller ise adheziyon moleküllerini, koagulasyon faktörlerini, fibrinolitik faktörlerini, büyüme faktörlerini, antiproteazları, sitokinleri ve antibakteriyel proteinleri içerir. Trombosit membranları glikoprotein reseptörleri içeren çift katlı fosfolipidlerle kaplıdır. Bu reseptörler mediatör görevi görürler ve diğer trombosit ve bioaktif moleküller ile etkileşime girerler (4).

Trombositlerin başlıca fonksiyonları; yaralanma sonrası akut kan kaybını önlemek diğer bir ifade ile hemostazisi sağlamak ve damar duvarının onarımını temin etmektir (5,6).

PRP İçinde Bulunan Büyüme Faktörleri

Trombositlerde aktif olmayan formda α-granüllerini içerdiği gösterilmiştir. Bu granüllerin içinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörleri β1, β2, β3 gibi yara iyileşmesinde önemli rol oynayan moleküller içermektedir. PDGF ve TGF (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) faktörleri haricinde trombosit kaynaklı anjiyogenez faktörü (PDAF), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), trombosit faktörü 4 (PF-4), epidermal büyüme faktörü (EGF), epitelyal hücre büyüme faktörü (ECGF), vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve diğer sitokinler de bulunan diğer büyüme faktörleridir. Bunlara ek olarak plazmada büyüme faktörü IGF-I ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi bir dizi biyolojik olarak aktif protein içermektedir. Normal yara iyileşmesi sırasında, sıkışan trombositler aktive olur ve degranülasyona uğrar, bu da α-granül içeriğinin salınmasına neden olur. Bu işlemde granüller trombosit hücre zarına kaynaşır ve burada protein büyüme faktörü bu proteinlere histonların ve karbonhidrat yan zincirlerinin eklenmesiyle biyoaktif hale getirilir. Salgılanan büyüme faktörleri, mezenkimal kök hücrelerde, osteoblastlarda, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde ve epidermal hücrelerde transmembran reseptörleri aracılığıyla greft, flep veya yaradaki hücre zarlarının dış yüzeyine bağlanmaktadır (7,8). Bu hücreler hücre göçünü, çoğalma, farklılaşma, metabolizma ve apoptoz gibi hücresel fonksiyonların çoğuna ve hücresel döngüye de aracılık etmektedir (7,9,10)

Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (TTBF)

TTBF alfa granüllerde bulunan, hücre kültürlerinde mitojenik etki gösteren orijinal büyüme faktörüdür (11). Sonraki yıllarda TTBF birçok hücre tipinde bulunmuştur. Ama trombositler birinci kaynak olarak kalmıştır. TTBF'nün 5 izoformu vardır. Bunlar AA, AB, BB, CC, dd' dir.

Andrae ve ark. 2008 hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada TTBF'nün ve TTBF reseptörlerinin hayvan gelişmesinde; kafatası, kalp, akciğer, bağırsak, cilt, sinir sistem ve iskelet sistemine etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (12). TTBF noksanlığı embriyonik ve perinatal ölümlere neden olabilmektedir (4). TTBF çeşitli bağ doku hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Diğer birçok hücre tipi dahil olmak üzere makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar, glial hücreler de TTBF'yi sentezler. TTBF'nin çeşitli plazma proteinlerine ve hücre dışı matrikse bağlanması faktörün lokal konsantrasyonunu kolaylaştırır. TTBF, çeşitli hücre tiplerinin yüzeylerinde spesifik yüksek afiniteli reseptörlere bağlanarak ve güçlü bir kemotaktik etki göstererek, hücre proliferasyonunu uyarır. Buna ek olarak fibroblast proliferasyonunu ve bu hücrelerin extraselüler maktriks üretmelerini de arttırır. Son olarak, fibroblastların kollagen matriksleriyle bağlanmasını uyararak bu hücrelerde miyofibroblast fenotiplerin oluşmasını sağlar**.** Ayrıca TTBF DBF-β1'nin salınımından da sorumlu olduğu için TTBF, dolayısıyla PRP yara tedavilerinde kullanılmaktadır (13, 14, 15, 16).

Uutela ve ark 2000 ratlarda yaptıkları çalışmada, yara sağaltımında TTBF'nün yara bölgesinde hücre yoğunluğunun artmasında, makrofajların bölgeye hücum etmesinde, interstisyel sıvı basıncının ve damarların olgunlaşmasında pozitif yönde etkili olduğunu göstermişlerdir (17). TTBF birçok dokuda sentezlenir ve her bir izoformunun yara iyileşmesinde belli bir rolü vardır. Yapılan bazı çalışmalarda (18, 19) TTBF'nün veya başka büyüme faktörlerinin tek başına yara tedavisinde kullanılmasından olumsuz sonuçlar alınmıştır. Bundan dolayı araştırmacılar büyüme faktörlerinin multiple faktör (kokteyl) şeklinde kullanılmasını önerirler. Fakat Sampson ve ark 2008'de yaptıkları bir çalışmada ise TTBF'nün diyabet ülserlerinde topikal kullanımını olumlu sonuç verdiği ve yara iyileşmesinde % 25 oranında artış olduğunu tespit etmişlerdir (15).

Vasküler Endotel Türevli Büyüme Faktörü (VETBF)

Vasküler endotel türevli büyüme faktörleri glukoprotein yapılı moleküllerdir. VETBF; TTBF ile büyük homoloji gösterir. Klinik ve preklinik terapötik anjiyogenezde de en sık çalışılmış olan VETBF-1 veya VETBF-A'dır. Diğerleri de VETBF-1 ile yapısal homoloji gösteren VETBF-3 (VETBF-B), VETBF-2 (VETBF- C) ile VETBF-D, VETBF-E ve plasental büyüme faktörüdür (20).

VETBF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır. Bu büyüme faktörü endotel hücreleri dışında; monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör, küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, nöroblastoma, meme ve mide kanserleri hücrelerinde bulunur (21). VETBFR2, VETBF-A'nın mitojenik, anjiyojenik ve vasküler etkilerinden ve geçirgenlik artışından sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler.

Dönüştürücü Büyüme Faktörü- Beta (DBF- β)

DBF-ß doku tamircilerinin en önemli büyüme faktörlerinden biridir (22). DBF-ß büyüme faktörünün 3 izoformu vardır. Her bir izoform kendine uygun fenotipe sahiptir. Bunlar iyileşme sırasında çeşitli hücreler tarafından sentezlenir ve farklı sınıflardaki membran reseptörlerine (R I, R II, R III) bağlanırlar. Reseptörlere bağlandıktan sonra faktörler kendi görevlerini başlatırlar (23, 24). Vücudun herhangi bir yerinde hasar oluştuğunda, (örneğin tendo lezyonunda) mRNA' lardaki DBF-ß1 hızlıca artar. Bu nedenle doku hasarlarının ilk inflamasyon yanıtının DBF-ß1'in artması olduğu ifade edilmektedir (23). Molloy ve ark 2003 erken yara iyileşme döneminde laktat mediatörlerinin DBF- β'i stimule ettiğini de söylemişlerdir. DBF- ß1 aktive olduktan sonra doku onarımını çeşitli yönlerde etkiler (25).

Hücresel farklılaşmayı ve çoğalmayı, extraselular matriks üretimini, kollajen I ve fibronektinin biosentezini stimule eder. Kemik iyileşmesi süresince preosteoblastların mitogenezini uyarır. Bağ doku iyileşmesinde kollajen birikimini sağlar. Özellikle ß1 ve ß2 izoformlarının deri skar gelişiminin başlangıcında rol aldığı kabul edilir. DBF- ß3 ün ise; deri skar oluşumunu ters yönde etkilediğinden, ß1 ve ß2 izoformlarının doğal antogonisti sayılır. DBF- ß diğer büyüme faktörleri ile sinerji içinde çalışır. Köpeklerin kranial çapraz ligamentlerinin invitro çalışmalarında (23,24); DBF-ß'nin düşük dozlarda TTBF-AB izomerini stimule ettiği ve fibroblast proliferasyon olaylarına yardım ettiği, fakat yüksek dozlarda bu etkinin tam tersi etki yaptığı belirtilmiştir.

Fibroblast Büyüme Faktörü (aFBF, bFBF)

Fibroblast büyüme faktörü; diğer büyüme faktörleri gibi hücre büyümesi, morfogenezi, farklılaşmasını uyarıcı rollere sahip bir haberci polipeptid ailesine aittir. FBF heparin bağlayıcı bir proteindir. İnsanlarda FBF ailesine ait 22 homolog üyesi vardır. FBF1'den FBF10'a kadar reseptör bağlayıcı faktör olarak bilinmektedir.

Fibroblast büyüme faktörü Armelin tarafından 1973 yılında bulunmuştur. Sonrasında Gaspodarowicz ve arkadaşları tarafından bir inek beyin ekstratında tespit edilmiştir. Çalışmaların arkasından asidik ve bazik pH testlerine tabi tutularak 'asidik fibroblast büyüme faktörü' ve 'bazik fibroblast büyüme faktörü' tespit edilmiştir.

FBF'ler çok çeşitli etkilere sahip çok işlevli proteinlerdir. Bunlar daha çok mitojenik etkiye sahiptirler. Ancak aynı zamanda düzenleyici, morfolojik ve endokrin etkileri de vardır. Değişken olarak birden fazla hücre tipine karşı çoklu eylemleri nedeniyle 'pluri potent' büyüme faktörleri ve 'karışık büyüme faktörü' olarak adlandırılırlar.

FBF; dört ana reseptör ve bunların alt tipleri ile 20'den fazla iyonu aktive edebilme potansiyeline sahiptirler. Dolayısıyla gelişimsel süreçlerdeki FBF fonksiyonları; mezoderm indüksiyonu, extremite gelişimi, sinirsel indüksiyon ve sinirsel gelişim, olgun doku sistemlerde anjiogenezis, keratinosit organizasyonu ve yara iyileştirme süreçlerini içermektedir. Bu nedenle hem omurgalılarda hem omurgasızlarda FBF yetersizliği ve/veya fonksiyon yetersizliği gelişimsel defektlere yol açabilmektedir.

FBF1 VE FBF2'nin başka bir önemli fonksiyonu; endotel hücre proliferasyonun ve endotel hücrelerinin tüp benzeri yapılarının fiziksel olarak düzenlenmesinin teşvik edilmesidir. Fibroblast büyüme faktörü; ETBF veya TTBF'den daha güçlü anjiyojenik faktördür.

FBF'ler periodontal dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotaktik ve anjiojenik etki gösterirler.

Birincil olarak insan periodontal ligamentindeki fibroblastlardan ve endotelyal hücrelerde üretilir. Kronik periodontal inflamasyon varlığında düzeyleri azalır. Hücre bazında etkisini, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FBF-R) bağlanarak gerçekleştirir. Büyüme faktörü ve reseptörünün bağlanmasından sonra reseptörde otofosforilasyon olayı ile aktivasyon gerçekleşerek transkripsiyonu düzenleyici proteinler uyarılır. Rejenere olan dokularda az miktarda tespit edilmesine karşılık, bu reseptörün ekspresyonuna normal insan dişetinde ve periodontal ligamentinde rastlanılmamıştır. Roosa ve ark. 2000 köpeklerin mineralize ve non- mineralize dokularla doldurulan ve membran uygulanan III. sınıf dişlerdeki furka defektlerinde (diş kökünün kemik kaybı) yaptıkları çalışmada, bFBF'nin rejenerasyonu arttırdığını bildirilmişlerdir (26). Ayrıca bFBF; periodontal ligament hücrelerinin mineralize doku oluşturan hücrelerin farklılaşmasını baskılamayı uyararak, kalsifikasyonu (ankilozis) önleyerek, periodontal ligament boşluğunu koruyor olabileceği ifade edilmektedir (27).

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF)

Epidermal büyüme faktörü, epidermal büyüme faktör reseptör aracılığıyla epitel hücrelerinin büyümesini ve farklılaşması işlevi gören küçük bir polipeptit (53 amino asit içerir) içeren büyüme faktörüdür. Epitel, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini stimule eder. EBF insan trombosit, fagosit hücrelerinde, idrar, tükürük, insan sütü ve plazmasında bulunmaktadır. Tükürükte bulunan EBF, ağız mukozası, mide ve özöfagus epitel katmanın yenilenmesinde önemli fizyolojik role sahiptir.

Rejenere olan dokularda yüksek düzeyde EBF-R ne rastlanırken, sağlıklı diş eti dokusunda çok az miktarda bulunduğu bildirilmiştir. Gingival fibroblastlar ve periodontal ligament hücreleri doza bağlı olarak EBF'e karşı bir migrasyon yanıtı oluştururlar. Yangılı insan diş eti dokularında EBF bağlanma kapasitesi artar. Bu durum periodontal dokuların sağlıklı olması durumunda diş eti oluğu sıvısında daha düşük konsantrasyonda EBF bulunmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonu regüle ettiği de düşünülmektedir (27).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IBBF-I) (Somatomedin)

İnsulin benzeri büyüme faktörü veya somatomedin, insuline benzeyen bir proteindir. Bir çeşit haberci molekül davranışı sergiler. Somatomedin adını, somatomedinlerin büyüme üzerine birçok etkisi insuline benzediğinden almaktadır. Büyüme hormonları somatomedinlerin salgılanmasını uyarırlar. İBBF hücrelerin gelişme ve farklılaşma döneminde endokrin, otokrin ve parakrin regulasyon prosedürlerinden sorumludur. Bu faktörün yaşlanma sürecinde büyük rol oynadığı

düşünülmektedir. İBBF-1'in gen mutasyonu laboratuvar deney hayvanlarında yaşam süresini uzatmıştır (Wikipedia).

İBBF-1'in düşüklüğünde somatotropin uyarıcı hormon seviyesi artmaktadır. Yüksekliğinde ise azalmaktadır. Bunun yanı sıra İBBF-1 somatostatinin salgılanmasını regüle etmektedir. Yüksek İBBF-1 somatostatin seviyesinde artışa, düşüklüğü ise somatostatinin azalmasına neden olmaktadır.

Kandaki İBBF-1 seviyesi; somatotropin, seksüel hormonlar, tiroid, glukokortikoid ve insulin hormonları tarafından düzenlenmektedir. İnsulin, androjenler ve östrojenler karaciğer tarafından İBBF-1'in salınmasını tetiklerken, glukokortikoidler azaltmaktadır. Bu nedenle İBBF-1'in kandaki seviyesi sabit değildir. İnsulin benzeri büyüme faktörünün kandaki en yüksek seviyeye ulaştığı dönem olgunluk, en düşük seviyeleri ise çocukluk ve yaşlılık dönemleridir (25). IBBF'lerin birçok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir. İBBF birçok organda yerel olarak üretilmektedir ve aynı zamanda karaciğerden kana salınmaktadır. İBBF-I epifize (kemik büyüme plağı) etki ederek kemik büyümesine neden olur (28). Pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteositlere dönüşmesini sağlarlar. Tip I kollajen sentezini stimule ederler. Ama mezanşimal farklılaşma veya vaskülarizasyonda etkileri yoktur. IBBF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IBBF'ler için bir depodur. Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki göstererek ilerletici bir faktör olarak rol oynarlar. Periodontal ligament fibroblastları üzerinde IBBF reseptörleri bulunmaktadır. Dereka ve ark 2006 IBBF'ün tek başına hücresel aktiviteleri önemli ölçüde etkilemediğini, IBBF-I'in daha çok TTBF ile birlikte kullanıldığında etkili olabildiğini göstermişlerdir (29).

Diğer Rejeneratif Maddeler

Hekimlik alanında tendo, ligament ve kemik de dahil olmak üzere tüm vücutta sayısız doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla başka rejeneratif ürünlerde kullanılmaktadır. Bunlar; lökositten ve trombositten zengin plazma, lökositten fakir ve trombositten zengin plazma, trombositten zengin jel (TZJ), trombositten fakir jel TFJ), trombositten zengin fibrin (TZF), trombositten fakir fibrindir (TFF).

Lökositten ve Trombositten Zengin Plazma (LZ-TZP)

Lökositten zengin PRP; otolog kan fraksiyonunda lökosit içerir. Lökositleri ayırma sistemi gerektirmediğinden dolayı çoğunlukla LR-PRP kullanımı yaygındır. Özellikle ticari olarak en kolay temin edilebilen PRP'dir. PRP'deki lökositlerin etkisi araştırıldığında, örneğin tendoya enjeksiyonu sonrası 5 gün boyunca akut yangı gösterdiği tespit edilmiştir (1). İleri derecede anemik olan hastalara (Hg < 9,5), trombositopeni (PLT < 100,000), hipotansif, letarjik ve kritik hastalara bu prosedürün yapılması kontraendikedir.

Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma (LF-TZP)

Lökositten fakir- PRP otolog kan fraksiyonu; özel hücre ayırma sistemlerinin kullanımı yoluyla, özellikle lökositlerin ayrılması ile elde edilir (1). PRP hazırlama aşamasında; birinci santrifüj sonrası tüpte en üstte trombositten fakir plazma, en altta kırmızı kan hücreleri, ikisinin arasında trombosit ve lökosit içeren ince bit tabaka (buffy coat) bulunur. Daha sonra ilk iki tabaka alınarak ikinci kez santrifüj yapılır. Bu santrifüj sonrası üstte kalan plazma kısmı alınarak lökositten fakir PRP elde edilir. Lökositten fakir-PRP tavşan tendo hasarlarında kullanıldığında; tenositlerde katabolik marker genlerde (matrix metalloproteinase-1 MMP-1, MMP-13), interleukin-1beta (IL-1β), IL-6, tümör nekroz factor-alpha (TNF-α) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretiminde bir artış görüldüğü tespit edilmiştir (30).

Trombositten Zengin Jel (TZJ)

Trombositten zengin jel; trombositten zengin fibrin matriksini ve trombositten zengin jel uygulamalarını kapsayan en geniş kategoridir. Bu karışım fibrin içerir ve doku onarım süreci

boyunca yapısal destek sağlamak üzere tasarlanmıştır. Herhangi bir hazırlanmış olan PRP formulasyonuna; trombin ve kalsiyum klörür katılarak fibrin polimerizasyonu başlatılarak, trombositten zengin jel hazırlanabilir (1).

Trombositten Fakir Jel (TFJ)

Trombositten fakir plazma, PRP hazırlık sürecinin bir yan ürünüdür. TFJ trombosit açısından zayıf kan fraksiyonudur. Bu tür plazma öncelikle kırmızı kan hücrelerinin santrifüj yoluyla ayırt edilmesinden sonra 1 veya 2 kez daha santrifüj edilerek elde edilir. TFJ trombosit türevli büyüme faktöründen ve sitokinlerden yoksun olduğu için TZJ gibi terapotik avantajlara sahip değildir. Ancak koagulasyondan sorumlu tam komplement plazma proteinlerini içerdiği için kliniklerde hemostaza yardımcı olarak kullanılabilir (1).

Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

TZF tüm kan bileşenlerini ihtiva eden trombosit konsantrasyonunu toplayan bir örnek fibrin membranıdır. Fibrin; matriks içinde trombositlerle birlikte lökosit, sitokin ve dolaşımdaki kök hücrelerini de bulundurur. Doku onarım potansiyeli yüksektir. Anjiogenez olayında, TZF stimulasyon fazında etki göstererek, fibroblast proliferasyonu boyunca damar büyümesi ve kollajen sentezlenmesinde artış gerçekleşir. TZF'nin bu özelliğinden yararlanarak tendo ve kemiklerin sağaltımında, operasyon yara iyileşmelerinin hızlandırmak amacıyla kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemik greftleriyle beraber kullanıldığında, kemik ve greft arası bağlantıyı daha iyi sağlamakta, kemik iyileşme süresini, büyüme ve olgunlaşmasını hızlandırmaktadır (31, 32, 33).

Trombositten Fakir Fibrin (TFF)

Trombositten fakir fibrin trombositten fakir plazmadan hazırlanır. PRP hazırlama sırasında birinci santrifüj sonrası elde ettiğimiz üst tabaka alınır. Bu tabaka trombositten fakir plazmadır. TFF çok fazla fibrinojen konsantrasyonuna sahip olduğundan otolog fibrin yapıştırıcı hazırlamasında kullanılır. Bu ürün mükemmel bir hemostatik maddedir. Hematomu önlemesi, operasyon süresini ve iyileşme süresini kısaltması gibi özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Ayrıca fibrin yapıştırıcı olarak da bilinir. Hala pıhtılaşma proteinlerinin tümünü içerdiğinden kalsiyum klorür ile aktive olur ve fibrin matriksini oluşturur. Yara tedavisinde PRP jeli kadar etkili olmasa da, yeteri kadar hücre migrasyonu sağladığı gösterilmiştir (1).

PRP'nin Hazırlanışı

PRP'nin elde edilmesinde santrifüj süresi, santrifüj kuvveti ve santrifüj sayısı gibi birçok faktör önemli rol oynamaktadır. Buna ek olarak santrifüj tüplerinin uzunluğu ve çapı, santrifüj tüpünün malzemesi (cam veya plastik) de PRP'de bulunan trombositlerin sayısını ve trombositlerin aktivasyonunu önemli ölçüde etkilemektedir (34).

PRP hazırlamasındaki püf nokta, iki kez santrifüj yöntemini kullanmaktır. İlk santrifüj yavaş ve kısa sürede tamamlanır. Santrifüj sonrasında kan yer çekimine göre 3 katmana ayrılır: (1) trombositten fakir plazma (üst katman) (2) plateletler ve lökositler ("buffy coat" olarak adlandırılan orta katman) ve (3) eritrositler (en alt katman). İlk santrifüj sonrası en alt katmanda biriken kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) atılır. Elde edilen plazma ikinci santrifüje tabi tutulur. İkinci santrifüj yüksek hızda ve uzun sürede yapılır. Bu süre içinde trombositler mümkün olduğunca çok toplanmaktadır (34).

Araştırmacılar üç farklı PRP hazırlama tekniğinin (düşük trombosit konsantrasyonu sağlayan tek santrifüj işlem, yüksek trombosit ve beyaz kan hücre konsantrasyonu veren tek santrifüj işlemi ve daha yüksek trombosit ve daha düşük beyaz kan hücres konsantrasyonu elde edilen çift santrifüj uygulaması) elde edilen trombosit ve beyaz kan hücre konsantrasyonuna etkisini belirlemişlerdir. Araştırmacılara, daha yüksek trombosit konsantrasyonları kullanan "daha çok daha iyidir" teorisi işe yaramamaktadır (35). Başka bir çalışmada, PRP elde edildikten sonra trombosit sayısının tam kandan

4 kat daha fazla olması gerektiğini belirtilmektedir. Çalışmalar, 4-5 kat trombosit konsantrasyonunun kemik ve yumuşak doku onarımını etkili bir şekilde destekleyebileceğini, daha yüksek konsantrasyonun daha iyi onarım etkisi göstermediğini ve özel hazırlık aletlerine ihtiyaç duymadan manuel olarak 4 kattan fazla konsantrasyon elde edilebileceğini göstermiştir (36).

Günümüzde PRP elde etmek üçün üretilmiş özel ticari ekipmanlar bulunmaktadır. Üretilen PRP'de trombositlerin, beyaz kan hücrelerinin ve büyüme faktörlerinin konsantrasyonları farklıdır. Büyüme faktörü ve beyaz kan hücrelerinin konsantrasyonu, PRP'nin etkisini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, hazır kitlerle hazırlanan PRP bileşenlerinin konsantrasyonu, manuel üretime kıyasla nispeten stabil kabul edilmektedir (34).

PRP elde etmek için antikoagulan citrat dekstroz (ASD) içeren şırıngalar kullanılarak venöz yoldan hastanın kanı alınır. Ardından kan örnekleri santrifüj tüplerine konulur ve bu tüpler santrifüj cihazına yerleştirilerek 2100 – 2400 rpm arası hızda 10 dakika santrifüje edilir. Santrifüj sonrasında kan yer çekimine göre 3 katmana ayrılır: (1) trombositten fakir plazma (üst katman) (2) plateletler ve lökositler ("buffy coat" olarak adlandırılan orta katman) ve (3) eritrositler (en alt katman) (Yılmaz ve Kesikburun 2013). Birinci santrifüj sonrası üstteki trombositten fakir plazma kısmı atılır. Tüpte kalan içerik ikinci santrifüj işlemine 3600 – 5600 rpm arası devirde 15- 20 dakika tabi tutulur. İkinci santrifüj sonrası tüpün üst kısmındaki katman trombositten zengin plazma sayılır (1, 37).

PRP'nin Aktivasyon Prosedürü

Büyüme faktörleri uygulandığı bölgede endojen veya eksojen aktivasyon sonrası etki gösterir. PRP aktivasyonu için farklı yöntemler vardır. Genelde trombosit aktive edici faktör (TAF) olarak; kalsiyum klorür, trombin, epinefrin, kitosan ve bartoksobin kullanılır. Kitosan kitin'in asetil grubunun çıkartılması ile elde edilen lineer bir amino polisakkarittir. Kitin ise, kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarında çok miktarda mevcuttur. Güçlü bir absorbenttir. Agregasyon, adheziyon ve alfa-granül membranındaki glikoproteinlerin salınımını arttırdığı için trombin yerine kullanılabilir. Bunun yanı sıra PRP'nin kitosan jeli ile kuru- dondurma yöntemiyle aktivasyonu büyüme faktörlerinin uzun süre yavaş yavaş salınımını sağlar (38). Bunların içinden en çok kullanılanları % 5- 10'lik kalsiyum klorür ve trombindir. Batroksobin reptilaz olarak da bilinen bir yılan zehiridir. Günümüzde batroksobin'in hemotoksin etkisinden dolayı tıpta trombin yerine kullanılmaktadır (www.en.wikipedia.org/wiki/Batroxobin).

Aktivasyon terimi PRP hazırlama aşaması içinde 2 temel süreci ifade eder. Birincisi trombositlerin degranulasyonu ile büyüme faktörlerinin salınımı, ikincisi matriks oluşumunu başlatmak için fibrinojenin bölünmesidir.

PRP'nin trombin, kalsiyum klorür ve kollajenle aktivasyonunda aktif büyüme faktörleri açığa çıkmaktadır. Örneğin tavşanlarda rotator kas tendolarının tedavisinde kullanılan PRP'nin trombosit aktivasyonu için %10 luk kalsiyum klorür kullanılmıştır (13). Dondurma/Çözdürme yöntemiyle aktivasyonda degranulasyonla lizis yoluyla aktif olmayan büyüme faktörleri açığa çıkar. (1). Aktif olmayan bu büyüme faktörleri dokulardaki kollajen, kalsiyum etkisiyle yavaş yavaş aktive olmaktadır.

Kalsiyum klorür ve trombin ile PRP aktivasyonu

Kalsiyum klorür ve trombin proteolitik G-çift protein reseptör aracılığıyla direk trombositlerin aktivasyonunu ve degranülasyonunu sağlarlar. Extraselüler proteolizis, trombosit agregasyonu ve intraselüler granül lizisine neden olur. Trombin trombositlerin irreversible (geri dönüşümü olmayan) aktivasyon ve degranulasyonuna yol açar. Bunun sonucu olarak ETBF, TTBF-BB, DBF-b gibi büyüme faktörleri açığa çıkar. Bu yöntemle aktivasyonun dezavantajı aktivasyon maddelerinin dışarıdan (exogen) kullanılması ve dolayısıyla enfeksiyon, allerji ve başka reaksiyonların artmasıdır. Özellikle sığır trombinin immunojenik olmasından dolayı, kullanıldığında bu tür problemler artabilmektedir (1).

Dondurma/Çözdürme döngüsü ile PRP aktivasyonu

Dondurma/Çözdürme döngüsü PRP'nin invitro uygulamaları için kullanılır. PRP 5 gün oda ısısında bekletildiğinde stabil kalabilir. Bu süre dondurulmuş PRP için daha da uzatılabilir. Uygulanan yöntem ile trombositlerin mekanik lizisi gerçekleşir ve granül içerikleri açığa çıkar (1). Yapılan bir çalışmada (39) 10 sağlıklı hastanın kanı sodium sitratlı tüp içine alınmıştır. Hazırlanması için önce santrifüj prosedürü uygulanmıştır. Sonrasında hazırlanan PRP'nin yarısı -30 °C'de 2 saat bekletilmiştir. Çözdürme işlemi 37°C'de 30 dakika termostatta gerçekleştirilmiştir. Dondurulan PRP örneklerinin içine % 10'luk $CaCL_2$ eklenip, bunlarda iki kısma bölünerek yarısı 1 saat diğeri 7 günlük (37^0, %5 CO_2) inkubasyon süresine tabi tutulmuştur. Kültür olarak kondrosit ve sinoviositler kullanılmıştır. Örneklerin hücre proliferasyonu, gen ekspresyonu ve salgılanan protein miktarları 7 gün sonra değerlendirilmiştir. Sonuçlar dondurulduktan sonra çözülerek hazırlanan PRP'de moleküllerin açığa çıkması taze PRP'ye benzer veya daha düşük olduğunu göstermiştir. Örneğin DBF- β1 ve TTBB AB/BB konsantrasyonları önemli derecede azalmıştır. Dondurma/Çözdürme yöntemi araştırmacılar arasında tartışılmaktadır. Bir grup araştırıcı bu yöntemin trombositlerin ömrünü ve fonksiyonlarını azalttığını ve büyüme faktörlerin açığa çıkma yolunun değişerek, pirojen sitokinlerin birikmesi bunun sonucunda, bakteriel enfeksiyon artışına neden olduğunu savunmaktadır. Bu nedenle bazı bilim adamları taze PRP uygulamayı tercih etmektedir.

İn vivo kollajen ile PRP aktivasyonu

İnvivo kollajen metodu nonaktiv PRP'nin direk hasarlı dokuya enjekte edilmesi ile gerçekleşir. Damar duvarında hasar oluşması ile endotel altından açığa çıkan kollajen ile trombositlerin teması, trombositlerde şekil değişikliği, agregasyon ve sekresyon reaksiyonu ile sonuçlanır. Subendotelyal bölgede dört tip kollajen bulunur. Tip I ve III intersitisyel tip kollajendir, IV ve V bazal membranda bulunur. Kollajen, trombositlerin adhezyon ve agregasyonunda rol oynayan güçlü bir aktivatördür. Tip I, III ve IV trombosit adezyonundan sorumludur.

İnvivo kollajen aktivasyon pek çok klinikte PRP aktivasyonu için tercih edilen bir yöntemdir. Çünkü bu yöntem ile büyüme faktörlerinin salınımı yavaş ve uzun sürelidir. Trombositlerin doğal koşullarda aktive olmalarının diğer avantajları şunlardır. Henüz pıhtının oluşmaması, bu nedenle daha küçük kanül kullanılarak daha az travmaya neden olmak, eksojen aktifleştirici maddelerin eklenmemesiyle immunolojik reaksiyon risklerinin ortadan kaldırılmasıdır (1).

Bio-fiziksel aktivasyon

PRP aktivatörü trombositlerin aktive edilmesinde kapiller stresi kullanılır, Bio- fiziksel aktivasyon kit, trombositleri harekete geçirmek için kılcal damarların baskısını kullanan steril tek kullanımlık, küçük bir el cihazdır.

Bu cihaz çoğunlukla aktivasyonla çoğalan, iyileşme sürecini hızlandıran birçok farklı büyüme faktörü ve sitokinlerin salınmasına izin verir (40).

PRP'nin Kullanım Alanları

Kas Dokusu

Kas hasarında PRP kullanımı hala yeterince çalışılmamıştır. Kas dokusu üzerinde etkileri hakkında birtakım çalışmalar vardır. Örneğin iskelet sistem kaslarının inflamasyon fazında iyileşmenin; büyüme faktörler, makrofaj ve COX_2 (Cyclooxygenase) mediatörleriyle kontrol altına alındığı tespit edilmiştir. Fizik tedavi, elektro-terapi, izometrik tedavi gören sporculara daha sonra ultrason eşliğinde büyüme faktörleri uygulanmıştır. Sonuç; beklenen süreden önce fonksiyonel kapasitede artış, rejenerasyon, ağrı ve şişkinlikte azalma olmuştur (41). Sıçanların fleksor kaslarında neşter ile deneysel yara oluşturulmuş. Yaralarına dikiş atıldıktan hemen sonra PRP enjekte edilmiştir. Kontrol grup sıçanların oluşturulan yaralarına sadece dikiş atılmıştır. Yaralar 3 ve 7 gün sonra makroskopik olarak değerlendirilmiştir. PRP ile tedavi edilen grubun yara

dudakları 3 gün sonra neredeyse tamamen kapalı olduğunu fark etmişlerdir. Yara bölgesinde hücre infiltrasyonunun karşılaştırılmasında PRP grubunda monosit ve lökosit infiltrasyonu anlamlı derecede daha yüksekt olmuştur (42). Ratlarda gastrokinemius kasında deneysel tenotomiyi izleyen süreçte; b-FBF uygulanan ekstremitedeki kaslarda, kontrol gruplardaki kaslara kıyasla damarlaşmanın arttığı tespit edilmiştir (43). Başka bir çalışmada ratların tibial anterior kaslarının akut hasarında enjekte edilen PRP başarılı sonuçlar göstermiştir (44).

Yara Tedavisi

Yara iyileşmesinde, doku bütünlüğünün restorasyonu için hastanın özel immun yanıtına ihtiyacı vardır. Doku iyileşmesinde trombositlerde ve alfa granüller içinde barındırdıkları büyüme faktörlerinin rolleri büyüktür. Osvar ve ark., Yeni Zelanda tavşanlarında 3cm büyüklüğünde yara oluşturarak PRP ile tedavi etmişlerdir. Çalışmada 30 tavşanın 15'i kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Yara bölgesinin makroskobik ve histopatolojik analizleri 7, 14, 21 günlerde yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirmelere göre; PRP kullanılan hastalarda, 7'ci günde yeni organize olmuş kollajen demetlerde ve epitelizasyonda artış gözlenmiştir. Önemli derecede vaskülarizasyon artışı PRP ile tedavi edilen grupta görülmüştür. Makroskobik bulgularda PRP ile tedavi edilen grupların yaralarının daha organize olduğu belirlenmiştir. Yaraların yüzeyi de önemli derecede küçülmüştür.

Bir diğer çalışmada (45) farklı etiyopatogeneze sahip deri ülseri olan 24 hastaya PRP jel uygulanmıştır. PRP jelin deri yaralarında ve ülserlerde uygulanması aşağıda gösterilmiştir. Hastanın 9'dan tam cevap alınmıştır. 2 hastaya deri grefti uygulanmıştır. 4 hastanın tedavisi durdurulmuş olup, 9 hastadan ise parsiyal yanıt alınmıştır. Birinci TZJ uygulama sonrası granulasyon dokusunda artış, tam yeniden epitelizasyon gözlemlenmiştir. Ağrı her tedavi edilen hastada azalmıştır. TZJ ile topikal hemoterapi deri ülserlerini iyileştirmede faydalı olarak kabul edilebilir.

Tendo

Birçok yazar tendinitis tedavisinde PRP'nin verimliliğini tartışırlar. Fakat invitro ve invivo çalışmalarda çoğunlukla pozitif sonuç elde edilmiştir. Son zamanlarda araştırmacılar çalışmaların neticesi olarak at ve insan tendinitis tedavisinde hücre kültürlerinden hazırlanan PRP'nin kullanımını desteklemektedirler. Tendo hücrelerinin PRP kültürlerinde, kollajen gen tiplerinde artış gösterdiği tespit edilmiştir (46). PRP' nin sadece tenosit proliferasyonunu değil, bunun dışında hafif MMP-3 katabolik molekül sentezini de arttırdığını bulmuşlardır (47).

Rodeo ve ark büyüme faktörlerinin koyunların infraspinatus tendo ve kemik arasındaki doku formasyonuna etkisini test etmişlerdir (48). Çalışmadaki toplam 72 koyun'un infraspinatus tendolarında deneysel olarak ruptur oluşturulmuştur. Hayvanların bir kısmına kemik iliğine özgü Tip I kollajen içeren sünger implant uygulanmıştır. İkinci grup koyunlara kollajen sünger implantı ile birlikte büyüme faktörleri uygulanmıştır. Üçüncü grup kontrol grubu olarak takibe alınmıştır. Bölge 12 haftadan sonra manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak büyüme faktörleri ilave edilerek tedavi edilen grubun periosteal yeni kemik oluşumunda, caput humeride sinyal artışı görülmüştür (48).

Aşil tendo yırtılmaları; uzun süreli bir iyileşme dönemi ve iyileşmenin son zamanlarında tekrar yırtılma oranının yüksek olması ile karakterizedir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için tendo onarımı için birçok madde kullanılmıştır. Aşil tendo rupturlarında; otolog trombositlerin etkisini belirlemek için, tavşanlar üzerinde trombositten zengin plazma (PRP) denenmiştir. Çalışmada 14 Yeni Zelanda albino tavşanı 2 rastgele gruba ayrılarak kullanılmıştır. Tavşanların hepsine deneysel tenetomi uygulanmıştır. Postoperatif dönemde tavşanların yarısına PRP enjekte edilmiştir. Diğer kalan yarısı ise kontrol grup olarak bırakılmıştır. 28 gün sonraki histopatolojik ve biyomekanik test sonuçlarında; iki grup arasında önemli derecede bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir (49). İnsan

hekimliğinde lateral epikondilit tedavilerinde otolog trombositten zengin plazmanın (PRP) iyi yönde etkinliğinin zamanla arttığı gözlemlenmiştir (50).

Ligament

PRP uygulamalarında gözlenen en önemli etki hasarlı dokuya büyüme faktörlerinin ve proinflamatuar mediatörlerin hücum etmesidir. Ligament ve tendonun yapısından dolayı bilinen düşük kan akışı ve hiposelülarite büyüme faktörlerinin bölgeye nüfus etmesinde özellikle önemlidir. Dolayısıyla bu dokular PRP uygulamalarından önemli ölçüde yararlanabilir. Son zamanlarda PRP uygulamaları tendo, ligament ve çapraz bağ operasyonlar sonrası destekleyici tedavi olarak da kullanılmaya başlamıştır. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar; PRP uygulamalarının, aşil tendo iyileşmesinin klinik başarı oranını artırabileceğini göstermiştir (51).

Çalışmada köpeklerin anterior cruciat ligamentlerinde bilateral deneysel defekt oluşturulmuştur. Bu defektlerin biri collagen-PRP ile doldurulmuş, diğeri ise kontrol grup olarak her hangi bir tedavi uygulanmaksızın bırakılmıştır. Ligamentlerin histolojik özellikleri ve biyomekanik yanıtlarının kontrolü 3 ve 6 hafta sonra kontrol edilmiştir. İki grub histolojik ve biyomekanik testlerde karşılaştırıldığında; collagen-PRP ile tedavi edilen defektlerin önemli derecede iyileşme gösterdiği sonucuna varılmıştır (52).

Osteoartrit ve Kıkırdak Lezyonları

Osteoartrit hem insanlarda hem de hayvanlarda en yaygın kas iskelet sistem patolojilerindendir. Bu hastalık fiziksel aktiviteyi durdurma kapasitesine sahiptir. Hastalığın ileriki dönemlerinde lokal kortikosteroid veya dinlendirme gibi uygulamalarla olumlu yanıt alınamayabilir (53).

Son zamanlardaki osteoartrit tedaviler; eklem ağrısı ve yangısını tedavi etmek değil, aynı zamanda doku dejenerasyonunu durdurma, doku onarımını arttırma, kondrositlerin anabolik aktivitesini arttırma amacına yöneliktir. PRP büyüme faktörleri; anabolik, anjiyojenik özellikleri, sinoval, epitel, kıkırdak doku üzerine olumlu ve ağrı için pozitif etkilerinden dolayı osteoartrit tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (53,54).

Aynı spor aktivitesine sahip atların osteoartrit tespit edilen aynı eklemlerine 15 gün arayla 1 yıl PRP tedavisi uygulanmıştır. Araştırmacıların bir yıllık takipleri sonrası tedavi edilen atların % 80'i çalışmalarına devam edebilmişlerdir (53).

Yapılan başka bir çalışmada atların radyolojik ve klinik bulgularla değişik eklemlerinde dört osteoartrit tespit edilmiştir (55). Bu hastaların tedavisinde PRP kullanılmıştır. Atların cinsiyeti ve ırkları farklı, yaş ortalaması 9 (6-15) idi. Çalışmada toplam beş eklem değerlendirilmiştir. Muayeneler sonucunda bir atın sol tarsocrural ve proksimal intertarsal ekleminde osteoartrit, ikinci atın sol ön extremitesinin distal interfalangeal ekleminde, üçüncü atın her iki ön ayaklarında metacarpofalangeal, dördüncü atın ise medial femorotibial ekleminde medial meniscus lezyonuyla birlikte osteoartrit teşhisi konulmuştur. Bütün atların hastalıklı eklemlerine 2 ay arayla, bir sene eklem içi PRP enjeksiyonlarına devam etmişlerdir. Hastaların hiçbiri PRP tedavi öncesi 3 ay içinde herhangi bir başka tedaviye tabi tutulmamışlardır. Uygulamanın sonuna doğru, özellikle sonuncu enjeksiyondan sonra topallık skorunda pozitif yönde önemli bir gelişme saptanmıştır. Deneme sonrasında alınan sinovial sıvının hücresel ve biyokimyasal değerleri normal sınırlar göstermiştir.

İnvitro çalışmalarda PRP'nin mezenşimal hücrelerin proliferasyonunu indüklediği tespit edilmiştir. PRP metaloproteinazların aktivasyonunu regüle eder. Kollajen ve proteoglikan sentezi olarak matriks rejeneratör mekanizmalarını aktif hale getirir. Nakagawa ve arkadaşları 2012 PRP'nin invitro şartlarda kondrosit çoğalmasını ve kollajen sentezini stimule ettiğini kanıtlamıştır (54).

Kemik İyileşmesi

ABD'de yılda 6 milyondan fazla kemik kırık vakalarının % 5-10 nun iyileşmesinde problemler olup, ağrı ve fiziksel aktivite engellemelerine yol açmaktadır. Araştırmacılar kemik iyileşme yollarını geliştirmek için yeni metotları araştırmaktadırlar. Günümüzde trombositten zengin plazmanın kullanılması; bu gereksinimleri yerine getirmek ve özellikle kemik rejenerasyonu için yardımcı alternatif tedavi olabilir. İnvitro çalışmalar trombosit türevli büyüme faktörlerinin; insan trabekül kemik hücrelerinin proliferasyonunu ve insan osteoblast benzeri hücrelerin farklılaşmasını uyardığını göstermiştir. Özellikle atrofik, kan dolaşımı yetersiz kırıklarda, kemiğin patolojik iyileşme bozukluklarında PRP'nin lokal uygulamalarının önemli olduğu tespit edilmiştir. Hem plazma proteinleri hem trombosit türevli büyüme faktörleri ile birlikte anjiojenik aktivatör görevi yaparlar. Damarların duvar permeabilitesini arttırırlar. Endotel hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini teşvik ederler.

Nedeni belli olmayan omuz yaralanması ve topallık şikayeti olan atın klinik ve ultrosanografik muayeneleri sonucu; tuberositas supraglenoidalede kırık, biceps brachi kasında fibriller kopma, hematom, bicipital bursitis ve suprascapular sinir zedelenmesi saptanmıştır. Bu lezyonların tedavisi için bölgeye 2 hafta arayla 3 kez PRP enjeksiyonu uygulanmıştır. Ekstremitenin tamamen iyileşmesi 10 ay sonra gerçekleşmiştir (56).

Yapılan bir diğer çalışmada, uzun kemiklerin diafiz kırıkların internal fiksasyonu sonrasında bölgeye 1ml PRP uygulanmıştır. Sonuç kontrol gruplarına göre PRP enjekte edilen grubun iyileşmesi 90. Günde radyografik skor en yüksek ve ağırlık taşıma skoru da yüksek tespit edilmiştir (57).

PRP Uygulamalarının Yan Etkileri

PRP enjeksiyonları ile ilgili yan etkilerle sık olarak karşılaşılmaz. Mevcut olduğunda da genellikle hafif ve kendini sınırlayan formda açığa çıkar. Lokal semptomlar en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bu belirtiler bölgede enjeksiyon ve eklem ağrıları arasında değişen yelpazede görülebilir. PRP'nin elde edilmesi ve infiltrat içinde bulunan lökosit sayısı intraartiküler alanda yangının derecesini belirlemekle sorumludur. Allerjik reaksiyonların olma ihtimali vardır. Fakat otolog bir ürün olduğundan dolayı bu komplikasyon nadirdir. En çok korkulan komplikasyon eklem içi enfeksiyondur. Bu sorun aseptik prosedür uygulamakla önlenebilir. Sık karşılaşılan sorun olarak genellikle enjeksiyon sonrası birkaç gün süren hafif, orta ve şiddetli eklem ağrısıdır. Eklem ağrılarının en şiddetli vakaları bir haftaya kadar sürebilir. Bir çalışma sonucu eklem içi rejenere kıkırdak hipertrofisi tespit edilmiştir (54).

Maksillofacial Cerrahi

Beşeride PRP ve PRF (trombositten zengin fibrin) maksillofasiyal cerrahi alanında farklı tekniklerle kullanılması çok yaygındır. Madi ve Elakel (2021) sistematik derlemelerinde, klinik çalışmalarda periodontal rejenerasyon için tek başına veya geleneksel olarak kullanılan materyallerle birlikte PRF kullanmanın değerini araştırmışlardır. Çalışmada MEDLINE (PubMed), Scopus ve Web of Science elektronik veri tabanlarında sistematik elektronik arama yapılmıştır. Spesifik olarak, 2009 ve 2019 yılları arasında yayınlanmış, beşeri üzerinde çalışmalar ve sonuçların bir özetini içeren ingilizce makaleleri taranmıştır. Toplamda 220 makale incelenmiştir. Bunlardan 110'u klinik çalışmalardı. Yirmi altı randomize kontrol çalışma araştırma kriterlerine uygun olduğu için derlemeye dahil edilmiştir. İncelenen çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen, çoğu PRF'nin periodontal yara iyileşmesinde sondalama derinliğinde azalma, klinik ataşman seviyesinde artış gibi klinik kriterlerde ve ayrıca radyografik veya cerrahi olarak belirlenen kemik defektlerinin dolgu derecesinde olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (58). Benzer şekilde Alsherif ve ark. çalışmalarında cerrahi olarak oluşturulan periodontal defektin PRF ile tedavisinde 4 hafta sonra yapılan histomorfometrik ölçümlerde yeni rejenere periodontal dokular tarafından tüm defektlerin neredeyse tamamen yok olduğu, jejenere periodontal doku boyunca geniş interstisyel doku

boşlukları ile birlikte çok sayıda aktif fibroblastların olduğu görülmüştür (59).

PRP Uygulamalarının Kontrendikasyonları

- Sepsis durumlarında, enjeksiyonun uygulanacağı bölgede enfeksiyon, belirgin deri parçalanması, steroid enjeksiyonuna aşırı duyarlılık, intraartiküler enfeksiyonlar, osteokondral kırık, ciddi eklem yıkımı, eklem protezi veya kontrolsüz koagülopati bulunan hastalarda kontrendikedir.
- Son bir ay içinde intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları veya 2 hafta içinde sistemik kortikosteroid kullanılması,
- PRP prosedürünün ilk 48 saati içerisinde NSAİD'lerin kullanılması,
- Kritik trombositopeni,
- Hemodinamik instabilite,
- Trombosit disfonksiyon sendromu,
- Semptomatik anemi,
- Kanser
- Topikal sığır trombin enjeksiyonlarına alerjik reaksiyon göstermesi ve tekrarlayan kanama (özellikle kemik veya hematopoetik sistem) hastalığı durumların da kontrendikedir (60,61).

Kaynaklar

1. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL, 2012.Contents and Formulations of Platelet-Rich Plasma. Oper Tech Orthop, 22,33-42.
2. Schulz K, 2016. Platelet Rich Plasma.Erişim tarihi 10 Nisan 2016. Erişim adresi,http://www.peakveterinaryreferral.com/veterinarian-resources/articles/platelet-rich-plasma/..
3. Dhillon R, Schwarz , Maloney M, 2012.Platelet-rich plasma therapy - future or trend?Arthritis Research & Therapy, 14:219.
4. Textor J, 2014. Platelet- Rich Plasma (PRP) as a Therapeutic Agent: Platelet Baiology, Growth Factors ana a Review of the Literature. Platelet-Rich Plasma. Lana JFSD, Santana MHA, Belangero WD, Luzo ACM. Springer Heidelberg New York Dordrecht London, p. 61-94.
5. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, Pacheco IC, Amaral RCFC, José Granjeiro M, Borojevic R, 2013. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. Stem Cell Research & Therapy, 4:67. p. 1-13.
6. Drago L, Bortolin M, Vassena C, Taschieri S, Fabbro MD, 2013. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. BMC Microbiology,13/47. p. 1-5.
7. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:489-96
8. Marx RE,Carlson ER, Eichstaedt MR, Schimmele SR,Strauss JE, Georgeff KP. Platelet Rich Plazma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85:638-46.
9. Kiuru J, Viinikka L, Myllyla G, Pesonen K, Perheentupa J, 1991. Cytoskeleton-dependent

release of human platelet epidermal growth factor. Life Sci; 49:1997-2003.

10. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI, 2003. Is Platelet-rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. Int J Oral Maxillofac Implants; 18:93-103.
11. Boynton AL, Leffert HL, 1985. Control of Animal Cell Proliferation.Orlando Florida, ACADEMİC PRESS, İNC. p. 151-163.
12. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C, 2008. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev, 22(10), 1276–1312.
13. Carter CA, Jolly DC, Worden CE, Hendren DG, Kane CJM, 2003. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regenerationduring equine wound healing. Experimental and Molecular Pathology 74, 244–255
14. Werner S, Grose R, 2003. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines, Physiological Reviews, 3, 835-870.
15. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B, 2008. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. Curr Rev Musculoskelet Med 1,165–174.
16. Fioravanti C, Frustaci I, Armellin E, Condo R, Arcuri C, Cerroni L, 2016. Autologous blood preparaTions rich in plaTeleTs, fibrin and growTh facTors C. Oral Implantol (Rome), 8(4): 96–113.
17. Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie L, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K, Eriksson U, Alitalo K, 2004. PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. The American Society of Hematology,104, 3198-3204.
18. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN, 1987. Sciences Role of platelet-derived growth factor in wound healing: Synergistic effects with other growth factors (connective tissue/epithelium). Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7696-7700.
19. Costa MA, Wu C, Pham BV, Chong AKS, Pham HM, Chang J, 2006. Tissue Engineering of Flexor Tendons: Optimization of Tenocyte Proliferation Using Growth Factor Supplementation. Tissue Engineering, 12(7): 1937-1943.
20. Güzel D,2015. Damar Oluşum Fizyolojisi ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü. J hum rhythm,1, 42-45.
21. Erol N, 2007. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar Vascular Endothelial Growth Factor and Anti VEGF Agents. Ret-Vit,15, 35-40.
22. Rossi R , Coelho ACAOII, Mello GS, Frazílio FO, Leal CRB, Facco GG, Brum KB, 2009.. Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses. Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 24 (4) – 276.
23. Ricciardi G, Venturini A, Spadari A, 2011. Use of Platelet Rich Plasma ın Tendons' and Ligaments' Injuries in Sport Horses. pp. 82-87.
24. Zhang N, Wu YP, Qian SJ, Teng C, Chen S, Li H, 2013. Research Progress in the Mechanism of Effect of PRP in Bone Deficiency Healing.The ScientificWorld Journal,134582,7.
25. Molloy T, Wang Y,Murrel GAC,2003. The Roles of Growth Factors inTendon and Ligament Healing.Sports Med, 33 (5), 381-394.
26. Rossa C, Marcantonio E, Cirelli JA, Marcantonio RAC,Spolidorio LC, Fogo JC, 2000. Regeneration of Class III FurcationDefects With Basic FibroblastGrowth Factor (b-FGF) AssociatedWith GTR. A Descriptive andHistometric Study in Dogs. J Periodontol, 71, 775-784.
27. Berberoğlu A, 2007. Periodontal Dokuların İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü Role of Growth Factor on Periodontal Tissue Healing.Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 31,3, 114-121.
28. Backeljauw P, 2015. Insulin-Like Growth Factori Deficiency.Erişim tarihi, 01 Haziran 2016.Erişim adresi,http://hgfound.org/wp-content/uploads/2015/02/Insulin-Like-Growth-Factor-I-Deficiency.pdf.
29. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA, 2006.Role of growth factors on periodontal repair. Growth Factors., 24(4):260-7.

30. ZhouY, Zhang J, Wu H, Hogan MV, Wang JH-C, 2015. The differential effects of leukocyte-containing and pure platelet-rich plasma (PRP) on tendon stem/progenitor cells - implications of PRP application for the clinical treatment of tendon injuries. Stem Cell Research & Therapy DOI 10.
31. Saluja H, Dehane V, Mahindra U, 2011. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. Annals of Maxillofacial Surgery, 1(1): 53–57.
32. McLellan J, Plevin S, 2014. Temporal Release of Growth Factors from Platelet-rich Fibrin (PRF) and Platelet-rich Rlasma (PRP) in the Horse: A Comparative in vitro Analysis Intern J Appl Res Vet Med, 12.
33. Dietrich F, Duré LG,Klein CP, Bampi FV, Padoin VA, Silva DV[3], Braga-Silva J, 2015. Platelet-Rich Fibrin Promotes an Accelerated Healing of Achilles Tendon When Compared to Platelet-Rich Plasma in Rat. World J Plast Surg, 4(2),101-9.
34. Zhang CQ, Yuan T, 2016. Advances and controversies in clinical application of platelet-rich plasma. Chinese Journal of Joint Surgery (Electronic Version);10:588-91.
35. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. Am J Sports Med 2012;40:1742-9.
36. Wang Lin, Yang JY, Zhang BW, et al. Platelet-rich plasma injection for the treatment of atrophic fracture nonunion. China Journal of Orthopaedics and Traumatology 2020;33:261-4
37. Chung SW, Song BW, Kim YH, Park KU, Oh JH, 2013. Effect of Platelet-Rich Plasma and Porcine Dermal Collagen Graft Augmentation for Rotator Cuff Healing in a Rabbit Model.Am J Sports Med, 41, 2909-2918.
38. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, Peng J, 2013. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. Osteoarthritis and Cartilage. 21, 1627–1637.
39. Roffi A, Filardo G, Assirelli E, Cavallo C, Cenacchi A, Facchini A, Grigolo B,Kon E, Mariani E, Pratelli L, Pulsatelli L, Marcacci M, 2014. Does Platelet-Rich Plasma Freeze-Thawing Influence Growth Factor Release and Their Effects on Chondrocytes and Synoviocytes?BioMed Research International, 692913, 1-10.
40. Ülker M, 2014. PRP Uygulamasının Dünü Bugünü.http://genesisturk.com/assets/prp-uygulamasinin-dunu- bugunu-mustan-ulker-2014.pdf
41. Kossev P, Sokolov T, 2015. Platelet-rich Plasma (PRP) in Orthopedics and Traumatology — Review. Science, Technology and Medicine open access publisher. Publish, read and share novel research.
42. Borrione P, Grasso L, Chierto E , Geuna S, Racca S, Abbadessa G, Ronchi G, Faiola F, Gianfrancesco AD, Pigozzi F, 2014. Experimental model for the study of the effects of platelet-rich plasma on the early phases of muscle healing. Blood Transfus 12, 1, 221-8.
43. Efthimiadou A, Nikolettos NK, M Lambropoulou M, Papadopoulos N, E Kontoleon E, 2006. Angiogenic effect of intramuscular administration of basic fibroblast growth factor in atrophied muscles: an experimental study in the rat. Br J Sports Med, 40,355–358.
44. Hammond JW, Hinton RH, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM, 2009.Use of Autologous Platelet-rich Plasma to Treat Muscle Strain Injuries. The American Journal of Sports Medicine,37(6),1135-42.
45. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A, 2004. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds.Transfus Apher Sci. 30(2):145-51.
46. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, Fortier LA, 2007. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. J Orthop Res, 25(2):230-40.
47. De Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ,

2008. Can platelet- rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. Am J Sport Med. 36 (6) 1171-8.

48. Rodeo, S. A, 2007. Biologic augmentation of rotator cuff tendon repair. Journal of shoulder and elbow surgery; 16(5), S191-S197.
49. Şen B, Güler S, Çeçen B, Kumtepe E, Bağrıyanık A, Özkal S, Özcan MA, Özsan H, Şanlı N, Tatari MH, 2016. The Effect of Autologous Platelet Rich Plasma in the Treatment of Achilles Tendon Ruptures: An Experimental Study on Rabbits. Trakya University Faculty of MedicineBalkan Med J, 33,94- 101.
50. Ağır İ, Çaypınar B, Topkar OM, Karahan M, 2011. Lateral epikondilit tedavisinde otolog trombositten zengin plazmanın etkisi The effect of autologous platelet rich plasma in treatment lateral epicondylitis. Dicle Medical Journal, 38 (1): 40-43.
51. Textor J, 2014. Platelet- Rich Plasma (PRP) as a Therapeutic Agent: Platelet Baiology, Growth Factors ana a Review of the Literature. Platelet-Rich Plasma. Lana JFSD, Santana MHA, Belangero WD, Luzo ACM. Springer Heidelberg New York Dordrecht London, p. 61-94.
52. Murray MM, Spindler KP, Devin C, Snyder BS, Muller J, Takahashi M, Ballard P, Nanney LB, Zurakowski D, 2005. Use of a Collagen-Platelet Rich Plasma Scaffold to Stimulate Healing of a Central Defect in the Canine acl. J Orthop Res. Martha.murray@childrens.harvard.edu
53. Pichereau F, Décory M, Ramos GC,2014. Autologous Platelet Concentrate as a Treatment for Horses with Refractory Fetlock Osteoarthritis. Journal of Equine Veterinary Science 34, 489–493.
54. Knop E, Paula LE, Fuller R, 2016.Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. REV BRAS REUMATOL 56(2):152–164.
55. Carmona JU ,Arguelles,Climent F,Prades M,2007. Autologous Platelet Concentrates as a Treatment of Horses with Osteoarthritis: A Preliminary Pilot Clinical Study. Journal of Equine Veterinary Science. pp. 167-170.
56. Carmona JU, Lopez C, 2011. Autologous Platelet Concentrates as a Treatment Injury in a Horse. Journal of Equine Veterinary Science, 31, 506-510.
57. Singh R, Chandrapuria VP, Shahi A, Swamy M, Bhargava MK, Shukla PC, 2020. Guided Tissue Regeneration with β-Tricalcium Phosphate and Platelet-rich Plasma for Fracture Repair in Dogs using Internal Fixation. Journal of Animal Research, 10(1), 25-31.
58. Madi M, Elakel AM, 2021. The clinical implications of platelet-rich fibrin on periodontal regeneration: A systematic review. The Saudi Dental Journal, 33(2), 55-62.
59. Alsherif AA, Eltokhey HM, Taiema DA, 2020. Platelet rich fibrin versus ozone gel for periodontal regeneration in induced rats' intrabony three-wall periodontal defects. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 10(4), 639-649.
60. Jayaram P, Yeh PC, Cianca J, 2019. Platelet-rich plasma protocols can potentiate vascular emboli: Contraindications to platelet-rich plasma. The Journal of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine;2(2):104.
61. Zehnder JL, Leung LL. Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin.