


Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

- 
- ❧ Konya İlindeki Erişkin Çölyak Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
 - ❧ Jinekolojik Laparoskopik Operasyonlarda İntraabdominal Karbondioksit İnsüflasyonuna Bağlı End-Tidal Karbondioksit Değişiklikleri Serebral Oksijenizasyonu Etkiliyor mu?
 - ❧ Hemofilide Yeni Tedavi Seçeneklerinde Hasta ve Hasta Yakını Perspektifi
 - ❧ Komplikasyonları Sebebiyle Cerrahi Gerektiren Crohn Hastalarında Cerrahi Sonrası İyileşmeyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi
 - ❧ Sessile Serrated Adenoma of Appendix
 - ❧ Pharmacological Properties of Extracts of Alysicarpus Vaginalis (L.) DC
 - ❧ Üçüncü Basamak Bir Hastanede Legionella Pneumophila Üriner Antijen Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

● Cilt: 4 ● Sayı: 3 ● Yıl: 2021

ISSN: 2636-851X

Baş Editörler

Bariş Sevinç

Ali Yavuz Karahan

Editör Yardımcıları

Okan Ekinci
Ender Salbaş

Sertaç Ketenci

Mizanpaj Editörü

Ender Salbaş

Son Okuyucu

Sertaç Ketenci

Temel Bilimler Alan Editörleri

Aynur Çiçekcibaşı

Dâhili Tıp Bilimleri Alan Editörleri

Ali Yavuz Karahan
Sibel Akın

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri

Ömer Karahan

Diş Hekimliği Alan Editörleri

Aydan Kanlı
Halil Tolga Yüksel

İstatistik Editörleri

Merve Akdede

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Çetin Çam
Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer
Prof. Dr. İlker Seçkiner
Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir
Prof. Dr. Mine Karagülle
Prof. Dr. Nilay Şahin
Prof. Dr. Suat Şahinler
Doç. Dr. Banu Ordahan
Doç. Dr. Cüneyt Evren
Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel
Doç. Dr. Kemal Erol

Doç. Dr. Kıvanç Yalın
Doç. Dr. Murat Çakır
Doç. Dr. Rahşan Ilıkçı Sağlam
Doç. Dr. Oğuz Dikbaş
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun
Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay
Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ
Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri
Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan Ignjatovic
Toplica Stojanovic
Roland Tilz
Evgeny Lyan
Romain Jacques Forestier

Giovanni Mario Pes
Fatma Begüm Forestier
Almagul Kushugulova
N.A. Uvais
Alireza Heidari

● Aralık 2021

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu" nu imzalamaları istenir: " Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar, sunduğumuz makalenin orijinal olduğunu; başka bir dergiye yayınlanmak üzere verilmeyeceğini; daha önce yayınlanmadığını; eğer, tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise yukarıda adı geçen dergide yayınlanabilmesi için gerekli her türlü iznin alındığını ve orijinal telif hakkı devri formu ile birlikte Ege Tıp Bilimleri Dergisi Editörlüğü' ne gönderildiğini garanti ederiz."

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Bilimleri Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdaki Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılmamalıdır, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Yazı Türleri

Yazılar, elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/egtbdb> adresine gönderilir.

Orijinal makaleler: 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: "Özet, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 15 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup: yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Makalenin Hazırlanması

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır. b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Özet, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Özet) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölüme ayrılmış olmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özet kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Özet ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki Yazılar

Kim CH, Cheon JS, Choi WY, Son KM. The efficacy of mobile application use on recall of surgical risks in nasal bone fracture reduction surgery. Arch Craniofac Surg. 2018; 19: 41-47.

Henüz yayınlanmamış online makale

Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: a randomized clinical trial. Eur J Pain. 2018 May 13. doi: 10.1002/ejp.1241.

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap Bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet Makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler Ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, pove sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İçindekiler

Sayfa

Orijinal Araştırma / Original Investigation		
01	Konya İlindeki Erişkin Çölyak Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi The Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Adult Celiac Patients in Konya Province Muhammed Muhiddin Er, Ali Demir	79
02	Jinekolojik Laparoskopik Operasyonlarda İntraabdominal Karbondioksit İnsüflasyonuna Bağlı End-Tidal Karbondioksit Değişiklikleri Serebral Oksijenizasyonu Etkiliyor mu? Do End-Tidal Carbon dioxide Changes Due to Intraabdominal Carbon dioxide Insulation in Gynecological Laparoscopic Operations Affect Cerebral Oxygenation? Semra Cevher , Asuman Sargın, Semra Karaman, Fatma Zekiye Aşkar	84
03	Hemofilide Yeni Tedavi Seçeneklerinde Hasta ve Hasta Yakını Perspektifi Patient and Parent Perspective on New Treatment Options in Hemophilia Mehmet Can Uğur, Kaan Kavaklı	94
04	Komplikasyonları Sebebiyle Cerrahi Gerektiren Crohn Hastalarında Cerrahi Sonrası İyileşmeyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi Evaluation of Factors Affecting Post-Surgical Recovery in Crohn's Disease Requiring Surgery Due to Complications Sertaç Ata Güler, Ecenur Varol, Dila Önal, Alican Güreşin, Nihat Zafer Utkan	99
05	Sessile Serrated Adenoma of Appendix Appendiks Sesil Serrated Adenomu Tayfun Kaya, Semra Demirli Atıcı	105

Derleme / Review



06	Pharmacological Properties of Extracts of Alysicarpus Vaginalis (L.) DC Alysicarpus Vaginalis (L.) DC Ekstrelerinin Farmakolojik Özellikleri Saravanan Vivekanandarajah, Pholtan Rajamanoharan, Vinujan Shanmugalingam	110
----	--	-----

Kısa Rapor / Brief Report

07	Üçüncü Basamak Bir Hastanede Legionella Pneumophila Üriner Antijen Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi Evaluation of The Legionella Pneumophila Urinary Antigen Test Results of In A Tertiary Care Hospital Pınar Şamlıoğlu	115
----	---	-----

Konya İlindeki Erişkin Çölyak Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

The Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Adult Celiac Patients in Konya Province

Muhammed Muhiddin Er¹ , Ali Demir² 

¹ Tıbbi Onkoloji Bölümü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya/Türkiye

² Gastroenteroloji Bölümü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada 18 yaş üzeri Çölyak Hastalarının (ÇH) epidemiyolojik ve klinik özellikleri, diyetten fayda görüp görmedikleri ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 2011-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı Klinik ve Polikliniğinde ÇH ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalar, hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların laboratuvar kayıtları incelenmiş, tanı anındaki ve en son kontroldeki klinik özellikleri kayıt altına alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 18 yaş üzerinde olup, polikliniğimizde klinik, biyopsi ve seroloji sonuçları ile ÇH tanısı alan 155 hasta dahil edilmiştir. Klinik, patolojik ve serolojik bulguları ÇH ile uyuşmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterlere uygun olan tüm hastalar çalışmanın örneklem sayısını oluşturmuştur. 119 hasta (%76,8) kadın, 36 hasta (%23,2) erkek ve yaş ortalamaları 37,1±13,7 olarak hesaplanmıştır. Ortalama tanı süresi 5,3±4,6 yıldır. 54 hastanın (%34,8) ailesinde ÇH tanısı mevcuttur. BKİ ortalaması 24±4,4 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hastaların tanı anında ve son kontrolde en sık şikâyeti dispepsidir (%71,6 ve %20). Diyete tam uyum oranı %70,3 olarak hesaplanmıştır. Hipotiroidi en sık eşlik eden hastalıktır (%9,6). Toplam 22 (%14,1) farklı hastada en az bir otoimmün hastalık saptanmıştır. Serolojik testlerin pozitiflik oranı %33,5 ile %63,9 arasındadır. Demir eksikliği %24, Vitamin D eksikliği ise %71 oranında tespit edilmiştir.

SONUÇ: Çölyak hastalığı hem tanı anında hem de takipte klinik ve laboratuvar açısından oldukça heterojen bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Sadece zayıf hastalarda değil, kilolu hastalarda da akla gelmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: çölyak hastalığı, atipik çölyak hastalığı, komorbidite, otoimmünite

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aimed to evaluate the clinical features and laboratory parameters of adult patients with celiac disease (CD), and whether they benefit from diet

MATERIALS AND METHODS: In our study, it was planned to retrospectively evaluate the patients over the age of 18 years who were followed up with the diagnosis of CD in Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Hospital, Department of Internal Medicine and Gastroenterology between 2011 and 2017 via hospital automation system. The laboratory records of the patients were examined and the clinical features at the diagnosis and at the latest control were recorded from the information in the anamnesis section.

RESULTS: A total of 155 celiac patients were included in the study. 119 (76.8%) of the patients were female, 36 (23.2%) were male and mean age was 37.1±13.7 years. Mean duration of disease was 5.3±4.6 years. 54 (34.8%) of the patients had family history of CD. The mean BMI of the patients was 24±4.4 kg/m². The most common complaint was dyspepsia at the time of diagnosis and at the last follow-up (71.6% and 20%, respectively). Constipation was present in 25% of the cases at the time of diagnosis. The rate of exact adherence to diet was 70.3%. Hypothyroidism was the most common accompanying disease (9.6%). At least one autoimmune disease was detected in 22(14.1%) patients. Serological test positivity ranged from 33.5% to 63.9%. 24% of the patients had iron deficiency anemia and 71% had vitamin D deficiency.

CONCLUSION: Celiac disease is confronted with a very heterogeneous picture in terms of clinic and laboratory both at the time of diagnosis and in the follow-up. In particular, physicians should be more cautious about immuno-mediated diseases, which are quite often accompanied.

Keywords: celiac disease, atypical celiac disease, comorbidity, autoimmunity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhammed Muhiddin Er, MD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Akyokuş, 42080 Konya/Türkiye

E-Posta/E-Mail: muhiddiner09@gmail.com || Tel: +90 537 058 0258

Received/Geliş Tarihi: 31.03.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 17.11.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunan 'gluten' bileşenin alınması ile tetiklenen ve sonucunda ince barsak hasarı ile sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır (1). Yapılan çalışmalarda prevalans Amerika ve Avrupa'da %0,5 ile %1 arasında saptanmıştır (2). Birinci derece akrabalarında ÇH olan bireylerde prevalans %10-15'e kadar çıkmaktadır. Monozigotik ikizlerde %70-100 arasında oranlar izlenmiştir (3). Ülkemizde de yapılan çalışmaların prevalans oranının Avrupa ile benzer olduğu söylenebilir. Var olan bilgiler ışığında değerlendirildiğinde en iyi yaşam kalitesine ulaşmanın tek yolu glutensiz diyet tedavisinin düzenli uygulanmasıdır (4). Biz de bu çalışmada, Konya ilindeki hastanelerde takipli olan Çölyak hastalarının klinik özelliklerini, diyetten fayda görüp görmediklerini ve laboratuvar parametrelerini değerlendirilmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.02.2018 tarih ve 2018/1182 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmamızda 2011-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı Klinik ve Polikliniğinde ÇH tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastaların hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dosya taramalarında endoskopik bulgular, endoskopik biyopsi sonuçları ve serolojik testler incelenmiştir. Hastaların laboratuvar kayıtlarının incelenmesi ve anamnez kısmındaki bilgilerden tanı anındaki ve en son kontroldeki klinik özelliklerinin kayıt altına alınması planlanmıştır. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21. 0 paket programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olduğu için temel olarak tanımlayıcı istatistiksel testler kullanılmıştır. Bağımlı grupların kategorik değişimlerini karşılaştırmak için McNemar testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

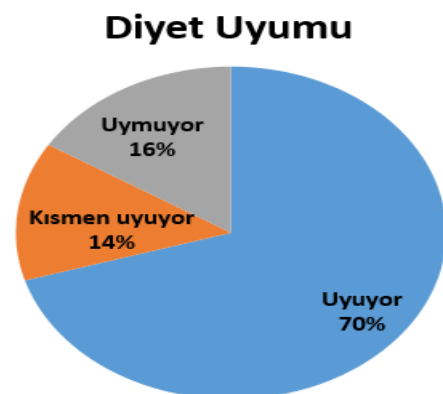
BULGULAR

Tanımlayıcı ve klinik bulgular

Çalışmaya 18 yaş üzerinde olup, polikliniğimizde klinik, biyopsi ve seroloji sonuçları ile ÇH tanısı alan 155 hasta

dahil edilmiştir. Klinik, patolojik ve serolojik bulguları ÇH ile uyumsuz hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterlere uygun olan tüm hastalar çalışmanın örneklem sayısını oluşturmuştur. 119 hasta (%76,8) kadın, 36 hasta (%23,2) erkekti ve yaş ortalamaları $37,1 \pm 13,7$ olarak hesaplanmıştır. Ortalama tanı süresi $5,3 \pm 4,6$ yıldır. 54 hastanın (%34,8) ailesinde ÇH tanısı mevcuttur. BKİ ortalaması $24 \pm 4,4$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. (BKİ: bireyin vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine (kilogram/metrekare) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Bu değer Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması esas alınarak obeziteyi belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. BKİ ölçümünde Tanita Innerscan vücut analiz cihazı kullanılmıştır. Boy ölçümü yapılırken kişinin düz duvara sırtını yaslayarak durması istenmiştir) 10 (%6,4) hasta BKİ değerine zayıf, 41 (%26,4) hasta aşırı kilolu, 16 (%10,3) hasta ise obez olarak değerlendirilmiştir. Temel demografik ve klinik veriler tablo 1'de gösterilmiştir. Eğitim durumunu incelediğimizde, en fazla ilkököl mezunu birey mevcuttur (n=58, %37,4). Medeni durumlarına göre 111'i (%71,6) evli, 44'ü (%28,4) bekdir (tablo 2). Tanı anında 148'inde (%95,5) en az bir şikâyet mevcuttur. En sık şikâyet dispepsidir (n=111, %71,6). Diğer şikâyetler ve oranları tablo 3'te gösterilmiştir. Son kontrollerinde şikâyetleri araştırıldığında, 58 (%37,4) hasta aktif şikâyet bildirmiştir. Tanı anı ile benzer şekilde, bu şikâyetler arasında en sık olan dispepsidir (n=31, %20) (tablo 4). Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki şikâyet oranları karşılaştırıldığında, son kontrolde şikâyet oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (%95,5 vs %37,4) ($p < 0,001$). Hastaların glutensiz diyetle uyumu anket yöntemi kullanılarak araştırıldığında, 109 (%70,3) hastanın diyetle tam uyduğu, 21 (%13,5) hastanın kısmen uyduğu ve 25 (%16,1) hastanın ise diyetle uymadığı tespit edilmiştir (Şekil 1).

Şekil 1. Hastaların glutensiz diyetle uyum profili



Hastaların ek hastalıkları araştırıldığında ise, en sık olarak, 15 (%9,6) hastada hipotiroidi saptanmıştır ve bunların 13'ünü (%86,6) Hashimoto troiditi oluşturmaktadır. 3 (%1,9) hastada malignite (2 meme kanseri, 1 Kronik Lenfositik Lösemi), 6 (%3,8) hastada Osteoporoz, 4 (%2,5) hastada Sjögren sendromu, 2 (%1,2) hastada ülseratif kolit, 1 (%0,6) hastada dermatitis herpetiformis, 1 (%0,6) hastada Guillain-Barre ve 1 (%0,6) hastada karaciğer sirozu tespit edilmiştir. Toplam 22 (%14,1) farklı hastada en az bir otoimmün hastalık saptanmıştır. Ayrıca evli olan 111 hastadan 2'sinde (%1,8) tanı konmuş infertilite mevcuttur (tablo 5).

Tablo 1. Hastaların temel demografik ve klinik verileri

Parametre	n (Ortalama ± SD)	%
Yaş	37,1±13,7	
Cinsiyet (K/E)	119/36	76,8/23,2
BKİ	24±4,4	
Zayıf	10	6,4
Aşırı kilolu	41	26,4
Obez	16	10,3
Tanı süresi (Yıl)	5,3±4,6	
ÇH aile öyküsü	54	34,8

n: sayı, SD: standart sapma, %: yüzde, ÇH: Çölyak hastalığı

Tablo 2. Hastaların eğitim ve medeni hal durumları

Parametre	n	%
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	6	3,9
Okuryazar	3	1,9
İlkokul	58	37,4
Ortaokul	16	10,3
Lise	42	27,1
Üniversite	30	19,4
Medeni durum		
Evli	111	71,6
Bekar	44	28,4

n: sayı, %: yüzde

Tablo 3. Hastaların tanı anındaki şikayetleri

Parametre	n	%
Dispepsi	111	71,6
Halsizlik	100	64,5
Kilo kaybı	48	31
İshal	68	43,9
Konstipasyon	39	25,2

n: sayı, %: yüzde

Tablo 4. Hastaların son kontrol muayenesinde şikayetleri

Parametre	n	%
Dispepsi	31	20
Halsizlik	30	19,4
Kilo kaybı	3	1,9
İshal	14	9
Konstipasyon	12	7,7

n: sayı, %: yüzde

Tablo 5. Hastaların eşlik eden diğer hastalıkları

Hastalık	n	%
Hipotiroidi	15	9,6
Hipertansiyon	8	5,2
Diyabetes Mellitus	6	3,9
Astım	7	4,5
Osteoporoz	6	3,9
Ülseratif kolit	2	1,2
Sjögren Sendromu	4	2,5
Malignite	3	1,9
IgA Nefropatisi	1	0,6
Primer Sklerozan Kolanjit	1	0,6

n: sayı, %: yüzde

Laboratuvar bulguları

Hastaların tamamında Çölyak serolojik testleri çalışılmıştır. En sık pozitif tespit edilen test IgA-anti gliadin antikorudur (n=99, %63,9). Diğer testlerin pozitiflik oranları tablo 6'da gösterilmiştir. Hemoglobin ortalaması 12,9±1,6 g/dL olarak hesaplanmıştır. 38 (%24,5) hastada ise demir eksikliği anemisi mevcuttur. Hastaların vitamin D ortalaması 16,7±11,7 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Hastanemiz laboratuvar referans aralıklarına göre alt sınır 20 mg/dL kabul edildiğinde 111 (%71,6) hastada vitamin D eksikliği mevcuttur. Hastaların ALT ve AST ortalamaları normal sınırlarda olmakla birlikte, 11 (%7) hastada ALT, 29(%18,7) hastada AST değeri laboratuvar üst limitinden yüksektir. Hastaların diğer laboratuvar parametreleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 6. Çölyak serolojik testlerinin pozitiflik oranları

Test	n	%
IgA-anti gliadin	99	63,9
Anti-endomisyum	93	60
IgA-doku TG	80	51,6
IgG-doku TG	52	33,5

n: sayı, %: yüzde

Tablo 7. Hastaların laboratuvar parametreleri

Parametre	Ortalama ± SD
Hgb (g/dL)	12,9±1,6
Hct (%)	38,7±4,7
ESH (mm/sa)	16±13
Total protein (g/dL)	7±0,4
Albumin (g/dL)	4,2±0,3
ALT (iU/L)	28,9±22,9
AST (iU/L)	27,5±24,3
Vitamin D (mg/dL)	16,7±11,7
TSH (iU/mL)	2,4±1,5
Ferritin (mg/dL)	30,9±44,2
Demir (mg/dL)	59,5±39,6
Demir bağlama kapasitesi (mg/dL)	280,9±88,2

SD: standart sapma, Hgb: hemoglobin, Hct: hematokrit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: alanin amino transferaz, AST: aspartat amino transferaz, TSH: tiroid stimulan hormon

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı geçmişte çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmesinin aksine her yaşta tanı konabilmektedir (5). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise yeni tanı konulan hastaların %15'inin 65 yaşından büyük olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise tanı sırasında yaş ortalaması 37 ve ortalama takip süresi 5 yıldır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 38'dir ve bizim çalışmamızda literatür ile uyumludur (7).

Çölyak hastalığında, cinsiyet dağılımı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde kadın erkek oranı 2-4:1 aralığında bildirilmektedir (8). Kadınlarda prevalansının daha fazla bildirilmesini açıklamak için birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Birincisi, kadınlarda otoimmün hastalıklar daha sık izlenmektedir (9). İkincisi, kadınlar erkekler göre aile sağlığı merkezleri ve hastanelere daha sık başvururlar ve sonuçta ÇH için tanınan testler kadınlarda daha fazla çalışılmaktadır (10). Son olarak ise Çölyak hastası kadınların erkekler göre daha semptomatik olmasıdır (11). Bizim çalışmamızda ise kadın erkek oranı 3,3:1 bulundu ve literatür ile uyumludur.

Yeni çalışmalar göstermiştir ki tanı anında aşırı kilolu ve obez oranı zayıf hastalardan daha fazladır (12). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 187 Çölyak hastasının tanı anındaki ortalama BKİ değeri 23,6 kg/m² olarak hesaplanmış ve hastaların %44'ünün değeri 25 kg/m²'den ve %13'ünün değeri 30 kg/m²'den büyük olduğu ve sadece %3'ünün 18 kg/m²'den küçük olduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da hastaların BKİ ortalaması normal aralığın üst sınırına yakındır (24 kg/m²) ve literatür ile benzer şekilde hastaların %36,7'si aşırı kilolu veya obez ve %6,4'ü zayıf olarak sınıflandırılmıştır.

Glutensiz diyet ÇH'nin oldukça başarılı ve tek tedavi yöntemidir (14). Diyete uyma oranı, kullanılan yöntem, demografik ve klinik faktörlere bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ve %36-96 aralığında bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise bu oran literatür oranlarına benzer şekilde %70 olarak bulunmuştur. Hastalardaki diyete uyum sorununda en önemli nedenlerin başında glutensiz besinlere her yerde ulaşılabilmesi, besinlerin pahalı olması ve sosyal etmenlerin etkili olduğu saptanmıştır (16).

Çölyak Hastalığı ile birçok immünite ilişkili hastalık ve malignite arasında ilişki bildirilmiştir. ÇH ve malignite ilişkisi mekanizması net olarak ortaya konamamıştır fakat, malignite geliştiğinde dahi glutensiz diyetle malignitede

patolojik olarak gerileme olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (17). Yine ÇH ve immün ilişkili hastalıklar arasında ise HLA-DQ2 ve DQ8 haplotipleri aracılı ortak bir genetik yatkınlığa bağlı olabileceği bildirilmiştir (18). En sık saptanan immün ilişki hastalık otoimmün tiroidittir (%5-26) (19). Hollanda'da 412 Çölyak hastası ile yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların %25'inde en az bir immün mekanizmalı hastalık, %12,9'unda malignite, %11,6'sında osteoporoz ve %0,6'sında infertilite tespit edilmiştir (20). Bizim çalışma grubumuzda ise literatür ile benzer şekilde yüksek oranda immün aracılı hastalık (%14) ve hastaların %1,8'sinde infertilite tespit edilmiştir. Osteoporoz ve malignite oranımız ise nispeten düşüktür (%3,8 ve %1,9).

Çölyak hastalarının tanı anında yaklaşık yarısında anemi mevcuttur. Bizim çalışmamızda hastaların hemoglobin ortalaması normal olmasında rağmen %24'ünde demir eksikliği anemisi vardı. Hastalarımızın yaklaşık üçte ikisinde vitamin D düzeyi düşük tespit edildi ve bu oran oldukça yüksektir. Tanı anında ve kontrollerde vitamin D düzeyinin ölçülmesi ve eksik olanlarda replase edilmesi önerilmektedir. Hastalık seyrinde gelişen osteoporozun en önemli sebebi olarak sıralanmaktadır (21). Bizim serimizde prevalansın bu kadar yüksek olmasını; diyete tam uymayan hasta oranının %30 olması ve ülkemizde vitamin D eksikliğinin oldukça yaygın olması ile açıklayabiliriz. Ayrıca Çölyak hastalarında malabsorpsiyona sekonder demir eksikliği, vitamin B12, vitamin D, çinko ve bakır eksikliği daha sık olarak gözlenmektedir (22). Çalışmamızda vitamin B12, çinko ve bakır düzeyleri her hastada ölçülmediği için çalışmamızda değerlendirmeye alınmamıştır. Bu durum, çalışmamız için bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Sebepi açıklanamayan transaminaz yüksekliğinde ÇH taraması da önerilmektedir. Glutensiz diyet ile %95 oranında normale gelmektedir (19). Bizim çalışmamızda, ALT ve AST yüksekliği sırasıyla %7 ve %18 hesaplanmıştır. Diyete tam uymama bu durumun bir nedeni olabileceği gibi diğer etiyolojik faktörlerin de araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

Çölyak hastalığı hem tanı anında hem de takipte klinik ve laboratuvar açısından oldukça heterojen bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Sadece zayıf hastalarda değil, kilolu hastalarda da akla gelmesi gerekmektedir. Ayrıca erişkin hasta grubunda da sık rastlanan bir hastalık olduğu çalışmamızda ortaya konulmuştur. Dünyada olduğu gibi

ülkemizde de glutensiz diyetle uyum konusunda hastaları bilgilendirici girişimlere ihtiyaç vardır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurul onamı 09.02.2018 tarih ve 2018/1182 numarası ile alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken (09.02.2018 2018/1182).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; MME, AD, dizaynı; MME, AD, Literatür taraması; MME, AD, verilerin toplanması ve işlenmesi; MME, AD, istatistik; MME, AD, yazım aşaması; MME, AD,

Author contribution status; The concept of the study; MME, AD, design; MME, AD, literature review; MME, AD, collecting and processing data; MME, AD, statistics; MME, AD, writing phase; MME, AD,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.907010>

KAYNAKLAR

1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2005;40(1):1-19.
2. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. Gut. 2003;52(7):960-5.
3. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut 2002; 50:624.
4. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, et al. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008;47(5):555-61.
5. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. BMC Gastroenterol. 2009;29(9):49.
6. Patel D, Kalkat P, Baisch D. Celiac disease in the elderly. Gerontology. 2005; 51(3):213-4.
7. Oxentenko, AS; Rubio-Tapia, A (December 2019). "CeliacDisease". Mayo Clinic Proceedings. 94 (12) : 2556-2571.
8. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2016;31(6):1095-101.
9. Llorente-Alonso MJ, Fernandez-Acenero MJ, Sebastian M. Gluten intolerance: sex and age-related features. canadian Journal of gastroenterology 2006;20(11):719-22.
10. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. Journal of autoimmunity. 2012;38(2-3):109-19.
11. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender differences in the utilization of health care services. The Journal of family practice. 2000;49(2):147-52.
12. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. Scandinavian journal of gastroenterology. 1995;30(11):1077-81.
13. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. The American journal of gastroenterology. 2006;101(10):2356-9.
14. Bascunan KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. Eur J Nutr. 2017;56(2):449-59. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2012;21(1):11-5.
15. Muhammad H, Reeves S, Ishaq S, Mayberry J, Jeanes YM. Adherence to a Gluten Free Diet Is Associated with Receiving Gluten Free Foods on Prescription and Understanding Food Labelling. Nutrients. 2017;9(7).
16. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. Proc Nutr Soc. 2019;11:1-8.
17. Freeman HJ, Weinstein WM, Shnitka TK, Piercey JR, Wensel RH. Primary abdominal lymphoma. Presenting manifestation of celiac sprue or complicating dermatitis herpetiformis. Am J Med. 1977;63:585-594.
18. Dalton TA, Bennett JC. Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: therapeutic implications. Am J Med 1992;92:183-188.
19. Zhernakova A, vanDiemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. Nature reviews Genetics. 2009;10(1):43-55.
20. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – A cohort study in the Netherlands.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. The American journal of gastroenterology. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
22. See J, Murray JA. Gluten-free diet; the medical and nutritional management of celiac disease. Nutrition in Clinical Practice, 2006;21:1-15.

Jinekolojik Laparoskopik Operasyonlarda İntraabdominal Karbondioksit İnsüflasyonuna Bağlı End-Tidal Karbondioksit Değişiklikleri Serebral Oksijenizasyonu Etkiliyor Mu?

Do End-Tidal Carbon dioxide Changes Due to Intraabdominal Carbon dioxide Insulation in Gynecological Laparoscopic Operations Affect Cerebral Oxygenation?

Semra Cevher¹ , Asuman Sargin² , Semra Karaman² , Fatma Zekiye Aşkar² 

¹ Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy/İstanbul

² Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Bornova/İzmir

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda, End-tidal Karbondioksit (EtCO₂) değerlerindeki artışın serebral oksijenizasyondaki etkileri ve bunun hastaların kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Jinekolojik laparoskopik operasyon uygulanan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon süresince end-tidal karbondioksit (EtCO₂) değerlerine göre hastalar ılımlı hipokarbik (Grup 1) (n=21) ve ılımlı hiperkarbik (Grup 2) (n=22) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların indüksiyon öncesi (T1), indüksiyon sonrası (T2), insüflasyonda (T3), insüflasyondan 20 dk. (T4), 50 dk. (T5), 80 dk. (T6) sonrası, desüflasyonda (T7), ekstübasyon sonrası (T8) hemodinamik verileri ve Near Infra-Red Spektroskopi (NIRS) değerleri kaydedildi. Hastalara operasyondan 1 saat önce ve 1 saat sonra standardize mini mental test (SMMT) uygulandı.

BULGULAR: Hastaların tamamında operasyon süresi ile birlikte EtCO₂, parsiyel karbondioksit basıncı (paCO₂) ve NIRS değerlerinde artış saptanırken 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmaya katılan bir hastada ekstübasyon sonrası bronkospazma geliştiği dönemde serebral desatürasyon gözlemlendi.

SONUÇ: İntraoperatif EtCO₂ değerlerinden bağımsız olarak hastalarda; CO₂ insüflasyonu sonrası zamanla bağlantılı olarak NIRS değerlerinde artış görüldü. Hastaların postoperatif SMMT puanları preoperatif değerlerine göre yüksek bulundu. Bunun CO₂ gazının serebral damarlar üzerine yaptığı vazodilatasyonla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu sonuç klinik olarak önemli bir fark yaratmadı.

Anahtar Kelimeler: Near Infra-Red Spektroskopi, laparoskopi, serebral perfüzyon, jinekolojik anestezi, mini mental durum testi

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, we aimed to investigate the effects of the increase in EtCO₂ values on cerebral oxygenation and its effect on cognitive functions in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery.

MATERIALS AND METHODS: 43 patients who underwent gynecological laparoscopic operation were included in the study. The patients were divided into two groups according to end-tidal carbon dioxide values (EtCO₂) throughout the operation as moderate hypocarbic (Group 1) (n = 21) and moderate hypercarbic (Group 2) (n = 22). The hemodynamic data and Near Infrared Spectroscopy (NIRS) values of the patients before induction (T1), after induction (T2), at insufflation (T3), 20 minutes (T4), 50 minutes (T5) and 80 minutes (T6) after insufflation, at desufflation (T7) and after extubation (T8) were recorded. The standardized mini-mental test (SMMT) was applied to the patients 1 hour before the operation in the preoperative period and 1 hour after the operation in the postoperative period

RESULTS: In all patients, EtCO₂, partial pressure of carbon dioxide (paCO₂) and NIRS values increased with the operation time. A significant difference was not observed between the 2 groups. In 1 patient included in the study, cerebral desaturation was observed during the period when bronchospasm developed after extubation.

CONCLUSION: An increase in NIRS values was observed over time after CO₂ insufflation in the patients independent of the intraoperative EtCO₂ values. Postoperative SMMT scores of the patients were higher compared to their preoperative values. We think that this was associated with vasodilatation in the cerebral vessels caused by CO₂ gas. However, this result did not make a clinically significant difference.

Keywords: Near-Infrared Spectroscopy, laparoscopy, cerebral perfusion, gynecological anesthesia, mini-mental state examination

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Asuman Sargin, MD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kazımdirik Mah, Ege Ün. Hst. No:9 Bornova, İzmir/Türkiye

E-Posta/E-Mail: asuozdemir@hotmail.com || Tel: +90 532 749 8824

Received/Geliş Tarihi: 18.06.2021|| **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.11.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Laparoskopik jinekolojik cerrahi için, trendelenburg pozisyonu ve CO₂ insüflasyonu ile yapılan pnömoperitoneum gerekmektedir. Bunun sonucunda kardiyovasküler, respiratuvar, metabolik ve serebral fizyolojide değişiklikler meydana gelir. Trendelenburg pozisyonu ve pnömoperitoneum, intrakraniyal basınçta artışa neden olduğu gibi serebral kan akımı ve volümünde de değişikliklere sebep olur. Bu değişiklikler, serebral perfüzyon basıncını etkilemektedir. Laparoskopik jinekolojik operasyonlarda serebral hemodinamideki değişiklikler serebral oksijenizasyonun da etkilenmesine yol açar. Ayrıca pnömoperitonyuma bağlı olarak CO₂ hızla peritoneal membrandan kan dolaşımına absorbe olur ve dolaşımdaki CO₂, karbonik asit yapımı ile respiratuvar asidoz oluşturmaktadır (1).

Serebral oksimetre ölçümü, non invaziv Near Infra-Red Spektroskopi (NIRS) tekniğiyle çalışan bir monitörizasyondur ve 30 yılı aşkın süredir gündemde olsa da rutin olarak tüm operasyonlarda uygulanmamaktadır. Serebral oksimetre ölçümü, non invaziv NIRS tekniğiyle çalışan bir monitörizasyondur. NIRS olarak bilinen cihazlar sürekli ve invaziv girişim gerektirmediğinden güvenli bir yöntem olup beyindeki oksijen azlığının saptanmasını sağlamaktadır. Bu monitörizasyonun kardiyak cerrahiler, hipotansif cerrahiler ve trendelenburg pozisyonunda uzun süre takip edilen hastalarda serebral doku oksijen düzeyini değerlendirmede fayda sağladığı farklı çalışmalarla gösterilmiştir (2-5).

Çalışmamızda, jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda, EtCO₂ değerlerindeki artışın serebral oksijenizasyondaki etkileri ve bunun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya hastane etik kurul onayı (kurul no:18-5/34) ve hastaların yazılı onamları sonrası jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren 46 hasta dahil edildi. End-tidal karbondioksit (EtCO₂) değerine göre ılımlı hipokarbi (32±5 mmHg) (Grup 1) ve hiperkarbi (42±5 mmHg) (Grup 2) grubu olarak randomize iki gruba ayrılan hastalardan roküronyum ve sugammadex alerjisi olanlar, roküronyum alerjisi, sugammadex alerjisi, böbrek ve karaciğer hastalığı, serebrovasküler, nörolojik, nöromusküler, kardiyak, pulmoner hastalık, alın bölgesinde geniş deri yarası veya cilt hastalığı olan, serebral kan akımını etkileyecek ilaç kullanan

hastalar ile gebelik ve laktasyonu olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Operasyon ekibi NIRS değerlerinden habersiz olarak normal rutin operasyon prosedürünü uyguladı. İşlemden bir saat önce hastalar standardize mini mental test (SMMT) ile değerlendirildi. Operasyon salonuna alındıktan sonra standart monitörizasyon (EKG, puls oksimetre ve non-invaziv kan basıncı monitörizasyonu) sonrası genel anestezi uygulandı. Ancak anestezi uygulaması öncesi hastaların her iki frontal bölgesi temizlendikten sonra NIRS probu yapıştırıldı. Anestezi indüksiyonunda tüm hastalarda 0,5 mg Atropin, 1-2 mg/kg propofol, 1,5-2 mcg/kg fentanil, 0,6 mg/kg roküronyum uygulandı ve hastalar orotrakeal entübe edildi. Orotrakeal entübasyon sonrası radial arter kanülü takılarak invaziv arter monitörizasyonu uygulandı. Operasyon sırasında tidal volümü 6 ml/kg olacak şekilde ayarlandı. Hastaların EtCO₂ değeri 32±5 mmHg altında veya 42±5 mmHg'den yüksek ise solunum sayısı artırılıp azaltılarak bu sınırlar içerisinde kalması sağlandı. Operasyon sırasında hastaların tümünde trendelenburg pozisyonu baş aşağı 15° olacak şekilde ayarlandı. Olgu rapor formuna hastanın demografik verileri (yaş, boy, kilo), operasyon ve anestezi süreleri, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları, kalp hızı, oksijen saturasyonu, EtCO₂ basıncı, ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP), tidal volüm, solunum frekansı, pnömoperitonyum basıncı, pH, parsiyel oksijen basınç (PaO₂) ve parsiyel karbondioksit basınç (PaCO₂) değerleri kaydedildi. NIRS değerlerine monitörde indüksiyon öncesi (T1), indüksiyon sonrası (T2), gaz insüflasyonu sırasında (T3), insüflasyondan 20 dk. (T4), 50 dk. (T5) ve 80 dk. (T6) sonra, desüflasyonda (T7) ve ekstübasyon sonrası (T8) bakıldı. Yine anestezi indüksiyonundan 10 dk. sonra, insüflasyondan 20 dk. sonra, 80 dk. sonra (operasyon süresi>120 dk. olduğunda) ve ekstübasyondan 5 dk. sonra hastalardan arteriyel kan gazı alındı ve olgu rapor formuna kaydedildi. Ayrıca pnömoperitonyum süresi, operasyon sırasında verilen sıvı (kristaloid ve kolloid) miktarları, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri de not edildi. Operasyonun bitiminden 1 saat sonra hastalara tekrar SMMT yapıldı. Hastalarda gelişen serebral saturasyon değişiklikleri ile hastaların kognitif fonksiyonlarına etkisi olup olmadığı istatistiksel olarak belirlendi.

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 15.0 (Windows için, SPSS inc., IL, ABD) programından yararlanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher exact testi, niceliksel değişkenler için bağımsız örneklili t testi ve Mann-Whitney U testi, korelasyon analizleri için Pearson yöntemi kullanılmış ve p≤0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 46 hastadan 2 tanesinde cilt altı amfizem gelişmesi 1 hastada ise ekstübasyon sırasında ciddi bronkospazm gelişmesi nedeniyle 3 hasta çalışma kapsamı dışında tutulmuş ve istatistiksel değerlendirmeler için toplam 43 hasta kullanılmıştır.

Demografik Veriler

Hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde toplam 43 hastanın yaş ortalaması 40,16±11,16 yıl idi. Gruplar arasında hastaların ağırlığı dışındaki demografik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların vücut kitle indeksinde de (VKİ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

	Grup 1 (n±SD)	Grup 2 (n±SD)	p
Yaş	39,73±11,92	40,62±10,58	0,79
Boy (cm)	160±6,8	163,19±5,28	0,09
Ağırlık (kg)	64,59±9,44	72,9±13,42	0,023*
VKİ (kg/m ²)	25,32±4,14	27,35±4,87	0,014

n: sayı, SD: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi

Ek hastalık açısından iki grup karşılaştırıldığında Grup 1'deki hastalarda ek hastalık oranı %31,8 iken, Grup 2'de %57,1 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,09).

Grup 1'de anestezi süresi ortalama 130,68±43,84 dk., operasyon süresi ortalama 111,59±43,07 dk. bulunurken, Grup 2'de anestezi süresi ortalama 128,1±52,45 dk., operasyon süresi 108,1±50,46 dk. bulundu. Her iki grupta da anestezi ve operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,861, p=0,808).

Grup 1'deki hastalarda pnömoperitoneum süresi ortalama 96,36±40,47 dk., Grup 2'deki hastalarda ise ortalama 90,33±48,76 dk. olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında pnömoperitoneum süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,66).

Hastaların postoperatif yoğun bakımda kalma süreleri Grup 1'de ortalama 1,5 gün, Grup 2'de 1,67 gün olarak bulunurken hastanede kalış süreleri Grup 1'de ortalama 3,64 gün, Grup 2'de ise 4,05 gün olarak saptanmıştır. Postoperatif yoğun bakımda kalış süresi ile peroperatif hastanede kalış süreleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu görülmüştür (korelasyon katsayısı=+0,8). Hastaların yoğun bakımda kalma süreleri uzadıkça hastanede kalma süreleri de artmış olarak tespit edilmiştir.

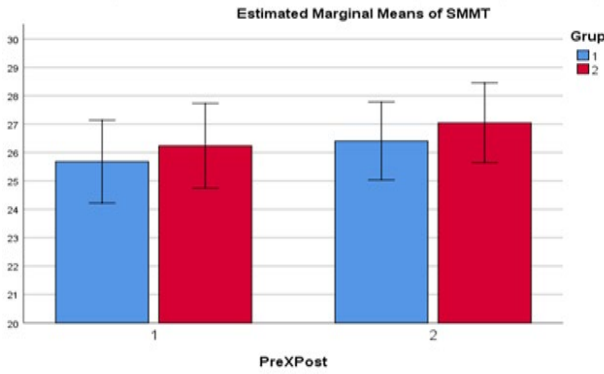
Her iki grup uygulanan hidrasyon açısından değerlendirildiğinde, Grup 1'deki hastalara intraoperatif ortalama 1065,91±306,8 mL kristaloid sıvı alırken, Grup 2'deki hastalar ise ortalama 995,24±257,8 mL kristaloid sıvı almıştır. Gruplar, verilen kristaloid solüsyon miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,41). Hastaların hiçbirinde intraoperatif kolloid solüsyon ihtiyacı olmamıştır.

Operasyondan yaklaşık 1 saat önce yapılan SMMT değerleri hastalarda 25,68±3,85 iken, Grup 2'deki hastalarda 26,24±2,8 olarak bulundu (Şekil-1). Hastalara operasyondan 1 saat sonra yapılan SMMT değerleri ise Grup 1'de 26,41±3,55 iken, Grup 2'de 27,05±2,76 olarak tespit edildi. Grupları kendi içinde değerlendirildiğinde; her iki grupta da preoperatif SMMT değerleri ile postoperatif SMMT değerleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (p=0,009, p=0,009). Fakat iki grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,53). Preoperatif SMMT değeri düşük olan hastaların postoperatif SMMT değerlerinin de düşük, yüksek olanların ise yine yüksek olduğu görüldü. Bu açıdan değerlendirildiğinde preoperatif SMMT değerleri ile postoperatif SMMT değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir (korelasyon katsayısı=+0,78).

Hastaların preoperatif ve postoperatif SMMT değerleri ile ek hastalık varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş olup (p=0,01), bu ilişkinin gruplar arasında anlamlı olmadığı saptandı (p=0,93).

Preoperatif SMMT değeri düşük olan hastaların postoperatif yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış sürelerinin yüksek, yüksek olanların ise düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil-1). Bu ilişki preoperatif SMMT değerleri ile yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (korelasyon katsayısı= -0,55, -0,54).

Şekil 1. Grupların Preoperatif ve Postoperatif SMMT Değerleri



* $p < 0.05$. SMMT: Standardize Mini Mental Test

Hemodinami ve NIRS Verileri

Tüm hastaların bazal kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri sırasıyla 86,95±13,25 atım/dk., 138,41±21,81 mmHg, 81,67±9,85 mmHg, 99,51±19,05 mmHg ve 98,34±1,41 olarak saptandı.

Hastaların KAH değerleri zamansal olarak incelendiğinde her iki grupta da T2 ve T8 değerleri tüm zamanlar arasında en yüksek değerler olarak saptanırken, T2 değerleri T1 değerlerine göre yüksek ve T2 döneminden sonra T8 dönemine kadar bütün zamanlarda progresif olarak bir düşüş saptanmıştır. Bu değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında T1 ve T2 ile T1 ve T3 değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer bütün dönemlerde ise başlangıç ve bir önceki dönemlere göre ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

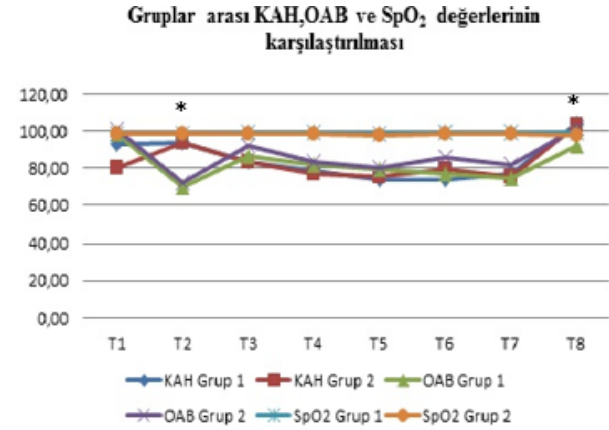
Hastaların SAB değerleri zamansal olarak incelendiğinde her iki grupta da T1 ve T8 değerleri tüm zamanlar arasında en yüksek değerler olarak saptanırken, T2 değerleri T1 değerlerine göre düşük, T3 dönemi T2 dönemine göre yüksek ve T3 döneminden sonra T8 dönemine kadar bütün zamanlarda progresif olarak bir düşüş saptanmıştır. Bu değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında T1 ve T8 ile T2 ve T7 değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer bütün dönemlerde ise başlangıç ve bir önceki dönemlere göre ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların DAB değerleri zamansal olarak incelendiğinde her iki grupta da T1 ve T8 değerleri tüm zamanlar arasında en yüksek değerler olarak saptanırken, T2 değerleri T1 değerlerine göre düşük, T3 dönemi T2 dönemine göre yüksek ve T3 döneminden sonra T8 dönemine kadar bütün

zamanlarda progresif olarak bir düşüş saptanmıştır. Bu değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında T2 ve T7 ile T3 ve T8 değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer bütün dönemlerde ise başlangıç ve bir önceki dönemlere göre ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca değerler tüm zamanlarda her iki grup arasında karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastaların DAB değerleri Grup 1'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0.03$)

Hastaların OAB değerleri zamansal olarak incelendiğinde her iki grupta da T1 ve T8 değerleri tüm zamanlar arasında en yüksek değerler olarak saptanırken, T2 değerleri T1 değerlerine göre düşük, T3 dönemi T2 dönemine göre yüksek ve T3 döneminden sonra T8 dönemine kadar bütün zamanlarda progresif olarak bir düşüş saptanmıştır. Bu değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında T2 ve T7, T1 ve T3 ile T1 ve T8 değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer bütün dönemlerde ise başlangıç ve bir önceki dönemlere göre ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Şekil- 2).

Şekil 2. Gruplar Arasında KAH, OAB ve SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması



* $p < 0.05$. KAH: Kalp atım hızı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diyastolik arter basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu. T1: induksiyon öncesi, T2: induksiyon sonrası, T3: insüflasyonda, T4: insüflasyondan 20 dk., T5: insüflasyondan 50 dk., T6: insüflasyondan 80 dk. sonrası, T7: desüflasyonda,

SpO₂ değerlerine bakıldığında ise zamanla anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, Grup 1'deki SpO₂ değerleri Grup 2'deki SpO₂ değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,01$).

Hastaların kaydedilen PEEP, tidal volüm ve frekans değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (PEEP için $p=0,15$, tidal volüm için $p=0,53$,

frekans için p=0,31). Ancak frekans değerlerinde T2 ve T3 dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, T3 döneminden sonra zamana bağlı olarak her iki grupta da anlamlı bir artış gözlenmiştir (p=0,000).

Anestezi induksiyonu sonrası dönemde kan gazı sonuçları incelendiğinde zamana bağlı olarak pH, paO₂ ve SpO₂ değerlerinde anlamlı bir düşüş, paCO₂ değerlerinde ise anlamlı bir artış tespit edilmiştir (p=0,000). Ayrıca bu parametreler her iki grup arasında karşılaştırıldığında Grup 2'de pH değerinin Grup 1'e göre daha düşük, paCO₂ değerinin ise daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000, p=0,000). Grup 1'de ise Grup 2'ye göre paO₂ değerinin anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,034). Ancak her iki grupta kan gazında bakılan SpO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,22). Tüm zamanlarda kaydedilen serebral bölgesel kan akımı oksijen saturasyonu (rSO₂), sağ rSO₂ (RrSO₂) ve sol rSO₂ (LrSO₂) değerlerine bakıldığında ise, zamanla her iki değerde anlamlı artışlar tespit edilmiştir (p=0,000) (Şekil3). Ancak Grup 1 ve Grup 2 de RrSO₂ ve LrSO₂ değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (RrSO₂ için p=0,21, LrSO₂ için p=0,20) (Tablo 2).

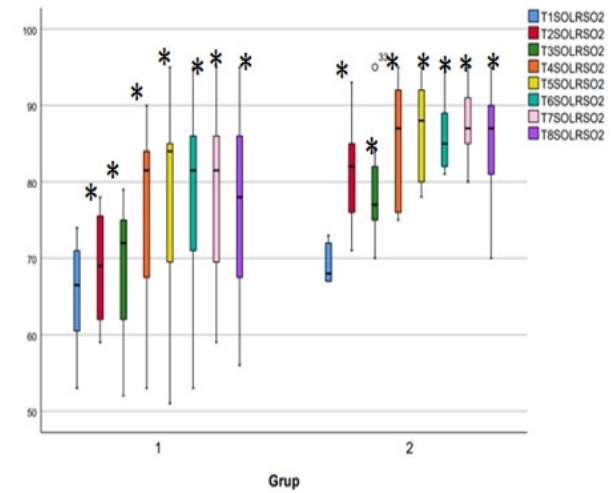
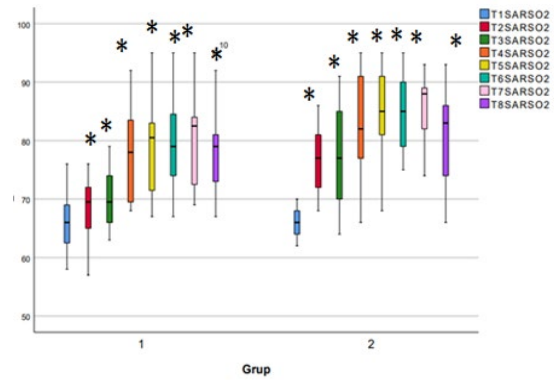
Tablo 2. Sağ ve Sol Serebral Bölgesel Kan Akımı Oksijen Satürasyonu ile EtCO₂ Arasındaki İlişki

		T2	T3	T4	T5	T6	T7
		EtCO ₂	EtCO ₂	EtCO ₂	EtCO ₂	EtCO ₂	EtCO ₂
CC	RrSO ₂	0,256	-0,036	0,050	0,031	0,021	0,031
	LrSO ₂	0,246	0,049	0,092	0,032	0,273	0,192
Sig	RrSO ₂	0,098	0,817	0,751	0,863	0,928	0,844
	LrSO ₂	0,112	0,757	0,559	0,859	0,232	0,218
CC	RrSO ₂	.470 ^{**}	.318 [*]	.337 [*]	.378 [*]	.484 [*]	.317 [*]
	LrSO ₂	.390 ^{**}	.310 [*]	0,213	0,270	.492 [*]	0,258
Sig	RrSO ₂	0,001	0,038	0,027	0,027	0,026	0,038
	LrSO ₂	0,010	0,043	0,170	0,123	0,023	0,095
CC	RrSO ₂	.310 [*]	.324 [*]	0,275	0,214	0,321	0,212
	LrSO ₂	0,254	0,300	0,159	0,176	.446 [*]	0,200
Sig	RrSO ₂	0,043	0,034	0,074	0,225	0,156	0,173
	LrSO ₂	0,100	0,051	0,308	0,320	0,043	0,199
CC	RrSO ₂	0,149	0,207	0,240	0,086	0,059	0,152
	LrSO ₂	-0,009	0,085	0,051	-0,046	0,147	0,036
Sig	RrSO ₂	0,340	0,182	0,122	0,629	0,801	0,330
	LrSO ₂	0,955	0,587	0,745	0,797	0,525	0,819
CC	RrSO ₂	-0,032	0,102	0,102	0,082	0,081	0,018
	LrSO ₂	-0,055	0,144	0,034	-0,051	0,155	0,001
Sig	RrSO ₂	0,858	0,567	0,566	0,645	0,728	0,920
	LrSO ₂	0,759	0,417	0,849	0,775	0,503	0,993
CC	RrSO ₂	0,041	0,245	0,222	0,134	0,094	0,236
	LrSO ₂	0,164	0,324	0,363	0,228	0,200	0,357
Sig	RrSO ₂	0,861	0,284	0,334	0,561	0,685	0,302
	LrSO ₂	0,478	0,151	0,105	0,321	0,384	0,112
CC	RrSO ₂	0,129	0,218	0,166	0,051	0,222	0,117
	LrSO ₂	0,047	0,170	0,051	0,036	0,304	0,053
Sig	RrSO ₂	0,411	0,160	0,287	0,774	0,334	0,456
	LrSO ₂	0,764	0,277	0,745	0,840	0,180	0,735

*p<0,05. RrSO₂: Sağ serebral bölgesel kan akımı oksijen saturasyonu, LrSO₂: sol serebral bölgesel kan akımı oksijen saturasyonu, CC: Correlation Coefficient, Sig: Significance (2-tailed), T1: induksiyon öncesi, T2: induksiyon sonrası, T3: insüflasyonda, T4: insüflasyondan 20 dk., T5: insüflasyondan 50 dk., T6: insüflasyondan 80 dk. sonrası, T7: desüflasyonda, EtCO₂

Tüm zamanlarda kaydedilen RSO₂ (sağ rSO₂) ve LSO₂ (sol rSO₂) değerlerinde zamanla her iki değerde anlamlı artışlar tespit edilmiş (Şekil-3) olup bu artışın SMMT puanındaki artışla ilişkisi ise aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 3). Buna göre; rSO₂ değerlerindeki artış ile SMMT puanlarındaki artış arasında anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Şekil 3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tüm zamanlardaki sağ ve sol serebral bölgesel kan akımı oksijen saturasyonu (rSO₂) değerleri



*p<0.05. Serebral bölgesel kan akımı oksijen saturasyonu (rSO₂), RrSO₂: sağ rSO₂, LrSO₂: sol rSO₂, T1: induksiyon öncesi, T2: induksiyon sonrası, T3: insüflasyonda, T4: insüflasyondan 20 dk., T5: insüflasyondan 50 dk., T6: insüflasyondan 80 dk. sonrası, T7: desüflasyonda,

TARTIŞMA

Günümüzde jinekolojik işlemlerin çoğu laparoskopik olarak gerçekleştirilmektedir. Jinekolojik laparoskopi operasyonu sırasında meydana gelen CO₂ pnömoperitonyumu ve derin

trendelenburg pozisyonu sonucu intrakraniyal basınç ve beyin kan akımı değişiklikleri nedeniyle serebral O₂ metabolizması etkileneceği gösterilmiştir (6).

Tablo-3: Sağ ve Sol Serebral Bölgesel Kan Akımı Oksijen Satürasyonu ile Preoperatif ve Postoperatif SMMT Arasındaki İlişkisi

		Pre-Op SMMT	Post-Op SMMT
T1	RrSO ₂	CC	0,017
		Sig	0,912
	LRSO ₂	CC	-0,050
		Sig	0,748
T2	RrSO ₂	CC	-0,066
		Sig	0,674
	LRSO ₂	CC	-0,115
		Sig	0,465
T3	RrSO ₂	CC	0,137
		Sig	0,381
	LRSO ₂	CC	-0,028
		Sig	0,858
T4	RrSO ₂	CC	-0,002
		Sig	0,990
	LRSO ₂	CC	-0,049
		Sig	0,757
T5	RrSO ₂	CC	-0,051
		Sig	0,776
	LRSO ₂	CC	0,041
		Sig	0,818
T6	RrSO ₂	CC	0,068
		Sig	0,770
	LRSO ₂	CC	0,117
		Sig	0,614
T7	RrSO ₂	CC	-0,056
		Sig	0,722
	LRSO ₂	CC	-0,014
		Sig	0,931

RrSO₂: Sağ serebral bölgesel kan akımı oksijen satürasyonu, LRSO₂: sol serebral bölgesel kan akımı oksijen satürasyonu, CC: Correlation Coefficient, Sig: Significance (2-tailed), T1: indüksiyon öncesi, T2: indüksiyon sonrası, T3: insüflasyonda, T4: insüflasyondan 20 dk., T5: insüflasyondan 50 dk., T6: insüflasyondan 80 dk. sonrası, T7: desüflasyonda, T8: ekstübasyon sonrası. SMMT: Standardize Modifiye Mental Test, Pre-Op: Operasyon Öncesi, Post-Op: Operasyon Sonrası

Yapılan çalışmalar elektif jinekolojik laparoskopilerde CO₂ insüflasyonu, pnömoperitonyum ve trendelenburg süresince hastaları serebral oksimetreyle ile rSO₂ değişimlerini izlemenin önemini vurgulanmaktadır. Çalışmamızda jinekolojik laparoskopik operasyonlarda intraabdominal CO₂ insüflasyonuna bağlı NIRS değerlerinin EtCO₂ değişikliklerinden bağımsız zamana bağlı olarak da arttığını tespit ettik.

Lee ve ark (7), trendelenburg pozisyonu ve pnömoperitonyum beyin kan akımı ve hacmini daha fazla olmak üzere intrakraniyal basıncı artırdığı tespit etmişlerdir. Çalışmalarında serebral fizyolojide meydana gelen bu

değişikliklerin serebral perfüzyon ve serebral oksijenizasyonu etkilediği belirtilmiştir. Pnömooperitonyum sırasındaki beyin kan akımı değişikliklerinin PaCO₂ artışına bağlı değiştiği ancak PaCO₂'in normokarbik seviyede olmasının pnömoperitonyum sonucu serebral kan akımı değişikliğini engel olacağını savunmuşlardır. Trendelenburg pozisyonunda da serebral oksijenizasyon değerlerinde düşmenin normokarbik tutulduğu sürece negatif bir etkisi olmadığı da vurgulanmıştır. Fakat pnömoperitonyum süresi boyunca hiperkapnenin olmasının serebral oksijenizasyonu bozacağını ifade etmişlerdir. Yapılan bir hayvan çalışmasında pnömoperitonyumun intraabdominal ve intratorasik basınca neden olarak serebrospinal sıvı absorpsiyonunda bozulmaya yol açtığı belirtilmiştir. Bunun sonucunda lomber venöz drenajın azalması ile intrakraniyal basıncın artmış olduğunu belirtmişlerdir. Hiperkarbinin de vazodilatasyon nedeni ile intrakraniyal basınçta artışta etkili olduğu da vurgulanmıştır (8). Pozisyon ve pnömoperitoneum kadar hiperkarbinin intrakraniyal basıncı etkilediğini belirten birçok çalışma bulunmaktadır (4, 5, 9-11). Birçok çalışmada da normokarbinin serebral oksijenizasyon için önemli olduğu görülmektedir (5, 12).

De Waal (13) düşük intraabdominal basınçlı pnömoperitonyumun çocuklar üzerinde serebral oksijenizasyonu ve serebral kan hacmini nasıl etkilediği konusundaki çalışmalarında CO₂ insüflasyonunun tüm hastalarda EtCO₂'de yükselmeye neden olduğu, sonucunda ise rSO₂'de ve serebral kan akımında artışın meydana geldiğini saptamışlardır. Desüflasyon sonrasında ise EtCO₂ ve PaCO₂ değerlerinde düşüş görülmesine rağmen bazal değerlere ulaşılmadığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da insüflasyonla beraber EtCO₂ ve rSO₂ değerlerinde artış olmuş ancak desüflasyon ile rSO₂ değerlerinde değişiklik olmamıştır. Bu da beklenen bir sonuçtur.

Asaad (14), EtCO₂'in 40 mmHg'nin üstüne çıktığında rSO₂ değerlerinde anlamlı bir artma olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca ortalama arter basıncı ve kalp atım hızının da yükseldiğini saptamıştır. Meng ve ark (14), EtCO₂ değerlerinin 45mmHg'dan 25 mmHg'ye düşürülmesinin rSO₂ değerlerinde de %4,3'lük bir düşmeye neden olduğunu, farklı EtCO₂ değerleri karşılaştırıldığında ise yüksek EtCO₂'de daha az serebral desatürasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Kitajima ve ark (16) ise farklı bir serebral oksijenizasyon monitörü ile EtCO₂'i laparoskopik cerrahi

sırasında 33,9±1,3 mmHg ile maksimum 52,8±3,3 mmHg'ye kadar artırmış ve hiperkapninin tetiklediği serebral kan hacmindeki artış ile hem serebral oksihemoglobin hem de azalan hemoglobin değerlerinde, insüflasyon sonrası yükselme olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda özellikle EtCO₂ değerinin yükselmesi ile rSO₂'de fark oluşup oluşmayacağını tespit etmek istedik. Ancak gruplar arasında herhangi bir fark tespit etmedik. Bunun nedeni Asaad'ın çalışmasını özellikle obez hastalarda (BMI of ≥30 kg/m²) yaptığı için diğer sistemlerdeki ek sorunların bu sonuca katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürlere bakıldığında Gipson ve ark. (17) yaptığı çalışmanın laparoskopik cerrahi uygulamalarda serebral oksijenizasyonu değerlendiren çok önemli bir çalışma olduğu görülmektedir. Toplam 70 hastayı içeren ve 1004 tane rSO₂ değeri kaydedilen çalışmalarında, hastaların geçirdiği birçok laparoskopik cerrahide pnömoperitonyuma bağlı serebral oksijen satürasyonun değişebileceğini bulmuşlardır. Hastaların komorbid hastalıklarının da serebral oksijen satürasyonun olumsuz yönde etkilenebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda EtCO₂'i yüksek olan hasta grubumuzda komorbid hastalıkların da daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu hastalarımızda rSO₂ değerlerinin de anlamlı olmasa da nispeten daha yüksek olduğu görülmektedir.

Trendelenburg pozisyonuna bağlı serebral doku oksijen satürasyonda azalmanın görüldüğü önemli parametrelerden birisi de hastanın yaşıdır (18). Yapılan bir çalışmada bazal rSO₂ değerlerinin genç hasta grubunun, beklendiği gibi yaşlı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak genç hasta grubunda rSO₂ değerindeki maksimum düşüş, yaşlı hasta grubuna göre daha az bulunmuştur (19). İleri yaşlı hastalarda serebral oksijen ihtiyacı ve desteği arasında dengenin korunması çok daha kritik olabilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Oztan ve ark (20), laparotomi ve laparoskopik cerrahi geçiren hastalardaki CO₂ insüflasyonunun ve trendelenburg pozisyonunun beyin oksijenizasyonuna olan etkilerini değerlendirmişlerdir. Laparoskopik cerrahi grubunda LSO₂ değerlerinde bütün dönem boyunca bazal değere göre anlamlı yükseldiğini ancak her iki grup hastaların RSO₂ değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını görmüşlerdir. Nedeni olarak LSO₂'deki yükselmenin hastaya verilen sol lateral pozisyon ile ilgili olabileceğini,

pozisyonunda bu açıdan önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda RSO₂ ve LSO₂ değerlerinde tüm zamanlarda bazal değere göre anlamlı bir artma olmadığı saptanmıştır. Bizim vakalarımızda hastalar sadece trendelenburg pozisyonuna alınmış olup lateral pozisyon verilmemiştir.

Kamney ve ark. (21) laparoskopik yöntemle ventriküloperitoneal (VP) şant yapılacak 10 hastada farklı intraabdominal basınç uygulamasında pik inspiratuvar basınç (PIB) ve intrakraniyal basınçları (IKB) değerlendirmişler, EtCO₂ sabit olduğu zaman intraabdominal basınçta artma ile PIB ve IKB'de da artma olmasına rağmen serebral perfüzyon basıncında (SPB) anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak bir kısım hastada 15 cmH₂O intraabdominal basınç ile IKB fazla yükseldiğini ve SPB nasıl olursa olsun müdahale edilmesi gereken önemli bir durum olduğunu belirtmişlerdir. Başka çalışmalarda da intrakraniyal lezyonu olan hastalarda laparoskopik cerrahi uygulamalarında, trendelenburg pozisyonu ile artan IKB, BKA ve beyin kan volümünde azalma sonucu serebral doku oksijenizasyonda bozulma olabileceği bildirilmiştir (22, 23).

Kolb ve ark. (24) hipoksida rSO₂'nin düştüğünü, hiperkapnide ise hem rSO₂ hem de orta serebral arter akış hızının yükseldiği sonucuna varmışlardır. Yapılan bir çalışmada, anestezi indüksiyonu sırasında serebral oksijenizasyonda anestetik ajana bağlı gelişen hipotansiyona rağmen rSO₂'de hafif bir artma tespit edilmiş ve bunun nedeni inspire edilen oksijen fraksiyonunun (FiO₂) oda havasından fazla olmasına bağlanmıştır (25). Picton ve ark (26) yaptığı bir çalışmada, EtCO₂ farklı seviyede ve farklı FiO₂ değerlerinde rSO₂ değerleri arasında karşılaştırma yapmışlardır. EtCO₂'i 30-35 mmHg aralığında iken FiO₂ %1 ve FiO₂ %0,3 değerlerinde rSO₂'nin oksijen fraksiyonu fazla olduğunda %8 oranında daha yüksek bulmuşlardır. EtCO₂'i 40-45 mmHg aralığında ise FiO₂ %1 ve FiO₂ %0,3 değerlerinde rSO₂'deki bu yükselmenin %7 oranında olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak tüm gruplar arasında kombine artmış EtCO₂ ve yüksek FiO₂'nin serebral satürasyonu korumada en başarılı durum olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonucunda da FiO₂ aynı değerlerde iken EtCO₂ değerindeki artışın serebral satürasyon üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda insüflasyon ve trendelenburg pozisyonundan sonra OAB değerlerinde artış olduğu görüldü. Hipotansiyonda serebral oksijenizasyona etkileri yaşa bağlı olarak da değişmektedir (15). Anestezi indüksiyonunda uygulanan propofole bağlı olarak hem yaşlı hem de genç grupta OAB ve rSO₂ değerlerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bazal rSO₂ değerleri yaşlı hasta grubunda %77,3±6,1 iken genç hasta grubunda %83±6,1 olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada indüksiyonda gelişen hipotansiyona bağlı olarak rSO₂'de anlamlı düşme olduğunu bildirmişlerdir. Lovell ve ark. (23) anestezi indüksiyonu boyunca serebral oksijenizasyonu ölçtüklerinde ise propofol uygulanmasına rağmen rSO₂'de düşme yerine hafif bir artış saptamışlardır. Bunu propofole bağlı hipotansiyona rağmen FiO₂'nin propofol indüksiyonu boyunca oda havasından %25 fazla olmasına bağlamışlardır. Özgün ve ark (27) OAB ile rSO₂ arasında negatif bir korelasyon tespit etmiştir.

Laparoskopik cerrahide hastalarda; pnömoperitonyum, pozisyon (trendelenburg, sağ-sol tilt) ve desüflasyona bağlı olarak hemodinamik değişiklikler görülebilmektedir. Eric E. C. De Waal' in (13) yaptığı bir çalışmada; CO₂ insüflasyondan sonra OAB ve KAH'de artışa neden olduğu tespit edilmiştir. O'Malley ve Cunningham (28) laparoskopik uygulamalarda OAB artışının intraabdominal basınca bağlı aorta bası oluşmasına ve afterloadta artış görülmesi sonucu gelişebileceğini ifade etmişlerdir. Schman ve ark (29), trendelenburg pozisyonunda yüksek kan basıncının serebral ödem oluşmasını ağırlaştırabileceği veya tetikleyebileceği için OAB'nin normal aralıkta tutulması gerektiğini vurgulamışlardır. Trendelenburg pozisyonu sonrası başlangıçta gelişen ortalama kan basıncındaki yüksekliğin serebral oto regülasyon ile önemli bir etki yapmayacağını ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada ise; hemodinamik parametrelerden KAH'de laparoskopik cerrahi olan hastalarda trendelenburg pozisyonundan 5 dk. sonra ve supin pozisyondan 5 dk. sonra anlamlı artış olsa da OAB, EtCO₂ ve SpO₂ değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (20). Osama M. Asaad'ın (14) çalışmasında pnömoperitonyum ve ters trendelenburg pozisyonuyla birlikte OAB değerlerinde anlamlı bir azalma olmuştur. Bizim çalışmamızda; insüflasyon ve trendelenburg pozisyonuyla birlikte OAB değerlerinde yükselme olurken desüflasyondan sonra OAB değerlerinde düşme görülmüştür. Ancak OAB ile rSO₂ arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

De Waal (13) artan rSO₂ ile serebral kan volümünde (SKV) arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak paCO₂ ile rSO₂ arasında bir korelasyon bulunmadığını saptamıştır. Çalışmamızda SKV değerlerini ölçmedik fakat paCO₂ ile rSO₂ arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi. Yapılan bir başka çalışmada insüflasyonda verilen CO₂ akım hızıyla rSO₂ değerleri arasında ilişki bulunmadığını intraabdominal basınçla ilgili olduğunu bildirmişlerdir (30). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda standart intraabdominal basınç ve CO₂ insüflasyon hızı uygulandığı için bu konuda herhangi değerlendirme yapılamadı. Ancak çalışmamızda pnömoperitonyum ve trendelenburg pozisyonuyla birlikte rSO₂ değerlerinde bir önceki döneme göre anlamlı artış meydana gelmiştir. Bu artışın pnömoperitonyumla beraber CO₂ insüflasyonu sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Casati ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir başka çalışmada, serebral oksijen desatürasyonuna müdahale edilen gruba göre müdahale edilmeyen grupta; daha düşük SMMT puanı, daha uzun postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış süresine sahip olduğu gösterilmiştir. Wobith ve ark (31) yaptığı bir diğer çalışmada ise düşük SMMT değerlerinin uzun hastanede kalış süresiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da düşük SMMT puanına sahip olan hastaların daha uzun postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Colak ve ark. (32) koroner arter bypass cerrahisi sırasında NIRS monitörizasyonunun, operasyon sonrası nörokognitif fonksiyonlardaki gerileme üzerine etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında postoperatif 7. günde yaptıkları kognitif değerlendirmede NIRS ile izlenen grupta kognitif fonksiyonların diğer gruba göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yao ve ark (33) kardiyopulmoner bypass olan hastalarda beyin oksijen desatürasyonun (rSO₂ %40), ameliyat sonrası nöropsikolojik disfonksiyonla ilişkili olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamız sonucunda; intra operatif rSO₂ değerlerinin EtCO₂ değerlerinden bağımsız bir şekilde zamanla ilişkili olarak yükseldiğini ve postoperatif SMMT değerlerinin preoperatif SMMT değerlerine göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonucun, intra operatif dönemde CO₂ değerlerinin yükselmesi ve serebral vazodilatasyona sebep olması nedeniyle serebral perfüzyona olumlu etkileri ile

ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda net bir şey söyleyebilmek için yüksek serili, daha geniş hasta profiline ve daha uzun pnömoperitoneum süresine sahip çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır (no:18-5/34).

Ethics committee approval had been taken (no:18-5/34).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; SC, AS, SK, FZA, dizaynı; SC, AS, SK, FZA, Literatür taraması; SC, AS, SK, FZA, verilerin toplanması ve işlenmesi; SC, AS, SK, FZA, istatistik; SC, AS, SK, FZA, yazım aşaması; SC, AS, SK, FZA,

Author contribution status; The concept of the study; SC, AS, SK, FZA, design; SC, AS, SK, FZA, literature review; SC, AS, SK, FZA, collecting and processing data; SC, AS, SK, FZA, statistics; SC, AS, SK, FZA, writing phase; SC, AS, SK, FZA,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.930256>

KAYNAKLAR

1. Ninomiya K, Kitano S, Yoshida T, T Bando, D Baatar, T Matsumoto. Comparison of pneumoperitoneum and abdominal wall lifting as to hemodynamics and surgical stress response during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*.1998;12:124-8.
2. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104(1):51-8.
3. ST Tan. Cerebral Oksimetri In Cardiac Surgery. *Hong Kong Med J* 2008;14:220-5.
4. Huettemann E, Terborg C, Sakka SG, Petrat G, Schier F, Reinhart K. Preserved CO₂ reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children. *Anesth Analg* 2002;94:255-8.
5. Papadimitriou LS, Livanios SH, Moka EG, Demesticha TD, Papadimitriou JD. Cerebral blood flow velocity alterations, under two different carbon dioxide management strategies, during sevoflurane anesthesia in gynecological laparoscopic surgery. *Neurol Res* 2003;25:361-9.
6. Erol S, Günaydın B. Jinekolojik Laparoskopik Cerrahide Serebral Oksimetre Kullanımının Önemi. *Gazi Med J* 2012;23:126-32.
7. Lee JR, Lee PB, Do SH, Jeon YT, Lee JM, Hwang JY, Han SH. The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. *J Int Med Res* 2006;34:1-6.
8. Acar C, Toktaflı C. Laparoskopik cerrahinin temel fizyolojik etkileri. *Türk Urol Sem* 2010;1:119-125.
9. Abe K, Hashimoto N, Taniguchi A, Yoshiya I. Middle cerebral

artery blood flow velocity during laparoscopic surgery in head-down position. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:1-4.12.

10. Fujii Y, Tanaka H, Tsuruoka S, Toyooka H, Amaha K. Middle cerebral arterial blood flow velocity increases during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994;78:80-3.13.

11. Huettemann E, Terborg C, Sakka SG, Petrat G, Schier F, Reinhart K. Preserved CO₂ reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children. *Anesth Analg* 2002;94:255-8.

12. Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Scلابassi RJ. Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1998;89:533-8.

13. de Waal EC, Vries JW, Kruitwagen CL, Kalkman CJ. The effects of low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum on cerebral oxygenation and cerebral blood volume in children. *Anesth Analg*. 2002;94:500-5.

14. Asaad OM. Different ventilation techniques and hemodynamic optimization to maintain regional cerebral oxygen saturation (rScO₂) during laparoscopic bariatric surgery: a prospective randomized interventional study. *J Anesth*. 2018;32(3):394-402.

15. Meng L, Mantulin WW, Alexander BS. Head-up tilt and hyperventilation produce similar changes in cerebral oxygenation and blood volume: an observational comparison study using frequency domain near-infrared spectroscopy. *Can J Anaesth*. 2012;59:357-65.

16. Kitajima T, Shinohara M, Ogata H. Cerebral oxygen metabolism measured by near-infrared laser spectroscopy during laparoscopic cholecystectomy with CO₂ insufflation. *Surg Lap Endo*. 1996;6:210-2.

17. Gipson CL, Johnson GA, Fisher R, et al. Changes in cerebral oximetry during peritoneal insufflation for laparoscopic procedures. *J Minim Access Surg*. 2006;2:67-72.

18. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:59-65.

19. Hung YC, Huang CJ, Kuok CH, Chien CC, Hsu YWI. The effect of hemodynamic changes induced by propofol induction on cerebral oxygenation. *J Clin Anesth* 2005;17:353-7.

20. Oztan MO, Aydın G, Çakar EB, Sutaş Bozkurt P, Köylüoğlu G. Effects of Carbon Dioxide Insufflation and Trendelenburg Position on Brain Oxygenation During Laparoscopy in Children. *Surgia Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019;29(2):90-94.

21. Kaminey THE, Elmadhun NY, Kasper EM, Papavassiliou E, Schneider BE. Abdominal insufflation for laparoscopy increases intracranial and intrathoracic pressure in human subjects. *Surg Endosc* 2016;30:4029-4032.

22. Magnaes B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. Part 1: clinical studies on the effect of rapid postural changes. *J Neurosurg* 1976 44:687-97.

23. Lovell AT, Marshall AC, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC. Changes in cerebral blood volume with changes in position in awake and anesthetized subjects. *Anesth Analg* 2000;90:372-76.

24. Kolb JC, Ainslie PN, Ide K, Poulin MJ. Proctocol to measure acute cerebrovascular and ventilatory responses to isocapnic hypoxia in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;141:191-199.
25. Lovell AT, Owen-Reece H, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC. Continuous measurement of cerebral oxygenation by near infrared spectroscopy during induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:554-8.
26. Picton P, Dering A, Alexander A, Neff M, Miller BS, Shanks A, Housey M, Mashour GA. Influence of Ventilation Strategies and Anesthetic Techniques on Regional Cerebral Oximetry in the Beach Chair Position: A Prospective Interventional Study with a Randomized Comparison of Two Anesthetics. *Anesthesiology*. 2015;123(4):765-74.
27. Özgün A., Sargin A., Karaman S., Günüşen İ., Alper I., Aşkar F. Z. The relationship between the Trendelenburg position and cerebral hypoxia in patients who have undergone robot-assisted hysterectomy and prostatectomy. *Turk J Med Sci* 2017;47:1797-1803.
28. O'Malley C, Cunningham AJ. Physiologic changes during laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am* 2001;1:1-18.
29. Schramm P, Treiber AH, Berres M, Pestel G, Engelhard K, Werner C, Closhen D. Time course of cerebrovascular autoregulation during extreme Trendelenburg position for robotic-assisted prostatic surgery. *Anaesthesia* 2014;69:58-63.
30. Pelizzo G, Carlini V, Iacob G, et al. Pediatric laparoscopy and adaptive oxygenation and hemodynamic changes. *Pediatr Rep*. 2017;9:21-25.
31. Wobith M, Acikgöz A, Grosser K, Weimann A. Preoperative cognitive function in very old patients: Influence on the complication rate and length of hospitalization. *Chirurg* 2019;90:930-935.
32. Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Kogler VM, Influence of Intraoperative Cerebral Oximetry Monitoring on Neurocognitive Function After Bypass Surgery: a randomized, prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:447-54.
33. Yao F.S. , Tseng C.C. , Ho C.Y. , Levin S.K, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(5):552-558

Hemofilide Yeni Tedavi Seçeneklerinde Hasta ve Hasta Yakını Perspektifi

Patient and Parent Perspective on New Treatment Options in Hemophilia

Mehmet Can Uğur¹ , Kaan Kavaklı² 

1 Hematoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Türkiye
2 Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Günümüzde hemofili tedavisinde profilaktik faktör replasmanı haftada 2 veya 3 kez intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır. Son yıllarda dünyada kullanıma giren, ülkemizde de rutin uygulamaya girmesi beklenen farklı tedavi seçenekleri gündemdedir. Bunlar, yarı ömürü uzatılmış Faktör VIII ve Faktör IX preparatları (EHL); Concizumab, Emicizumab ve Fitusiran gibi subkütan uygulanan tedaviler ve gen tedavisidir. Bu çalışmada hemofili hastaları ve ailelerinin yeni tedavi seçeneklerine bakış açısı, onlardan beklentileri ve çekincelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hasta ve ebeveynlerine yüz yüze görüşme yöntemiyle tarafımızca geliştirilen "Hemofilide Yeni Tedaviler Anketi" uygulandı. Elde edilen veriler; hasta ve ebeveyn olarak ayrılan 2 alt grupta, kesitsel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: 32 hasta ve 29 ebeveyn den oluşan toplam 61 kişiye anket uygulandı. Hemofili hastaları ve ebeveynlere EHL faktörler hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 31'i (%96,8), ebeveynlerin 27'si (93,1) evet yanıtını vermiştir ($p=0,496$). Subkütan moleküller için hemofiliklerin 27'si (%84,3), ebeveynlerin tamamı evet yanıtını vermiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$). Gen tedavisi için hemofiliklerin 27'si (%84,3), ebeveynlerin 26'sı (%89,6) evet yanıtını vermiştir ($p=0,542$). Katılımcılardan yeni tedavi seçeneklerinden birini tercih etmeleri istendiğinde her iki grup da gen tedavisini tercih etmiştir.

SONUÇ: Çalışmada hem hemofilikler, hem de aileleri tarafından en çok tercih edilen tedavi gen tedavisiydi. Subkütan tedaviler ebeveynler, EHL faktörler ise hemofilikler tarafından ikinci sırada tercih edilmekteydi. Tedavi seçeneklerinin tercih edilme nedenleri değerlendirildiğinde, daha az sayıda enjeksiyon olanağı sağlamaları her üç tedavi için de en çok saptanan tercih nedeniydi.

Anahtar Kelimeler: hemofili, emicizumab, fitusiran, concizumab

ABSTRACT

OBJECTIVE: Today, prophylactic factor replacement with intravenous infusion 2 or 3 times a week is used in the treatment of hemophilia. Different treatment options, which have been used in the world in recent years and are expected to be put into routine practice in our country, are on the agenda. These treatments include Factor VIII and Factor IX preparations with extended half-life (EHL); subcutaneous treatments such as Concizumab, Emicizumab and Fitusiran and gene therapy. In this study, it was aimed to investigate the perspective of hemophilic people and their parents about new treatment options, their expectations and reservations.

MATERIALS AND METHODS: The "New Treatments in Hemophilia Questionnaire" developed by us was applied to the patient and their parents through face-to-face interview method. The data obtained were evaluated cross-sectionally in subgroups of patients and parents.

RESULTS: The questionnaire was applied to a total of 61 people, 32 patients and 29 parents. When hemophilia and parents were asked about their preferences about EHL factors, 31 (96.8%) of hemophilia and 27 (93.1) of the parents answered yes ($p=0.496$). For subcutaneous molecules, 27 (84.3%) of hemophilia and all parents answered yes and it is statistically significant ($p=0.026$). For gene therapy, 27 (84.3%) of hemophilia and 26 (89.6%) of the parents answered yes ($p=0.542$). When the participants were asked to choose one of the new treatment options, both groups preferred gene therapy.

CONCLUSION: In the study, gene therapy was the most preferred treatment by both hemophilic people and their parents. Subcutaneous treatments were preferred by parents and EHL factors by hemophilia. Considering the reasons for preferring treatment options, the most common reason for preference for all three treatments was that they provided fewer injections.

Keywords: hemophilia, emicizumab, fitusiran, concizumab

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Can Uğur, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Karabağlar, İzmir/Türkiye

E-Posta/E-Mail: med.can@hotmail.com || Tel: +90 505 886 1126

Received/Geliş Tarihi: 23.05.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 08.10.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Hemofili, 10.000'de 1 sıklıkta görülen ve X'e bağlı resesif aktarılan genetik bir hastalıktır. Hemofilide, F VIII veya F IX aktivitesindeki eksiklik nedeniyle kanamaya eğilim oluşur. En sık görülen klinik bulgu eklem içi kanamalar olmakla birlikte mukozal hafif kanamalardan iç organların hayatı tehdit eden kanamalarına kadar geniş bir spektrum gözlenebilir (1,2).

Günümüzde hemofili tedavisi, eksik olan koagülasyon faktörünün replasmanı temeline dayanır. Profilaktik tedavi altın standart yaklaşımdır (3). Türkiye'de plazma derive veya rekombinant faktör preparatları kullanılmaktadır. Bu ilaçların yarılanma ömrü Faktör VIII için ortalama 12 saat, Faktör IX için 29 saate kadardır (4). İntravenöz uygulanması da bu ilaçların başka bir önemli özelliğidir. Bu nedenlerle hastalara neredeyse yaşamları boyunca haftada 2-3 kez intravenöz enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde klinik çalışmaları devam eden ve kullanıma giren yarı ömrü uzatılmış faktör preparatları (EHL), subkütan yolla uygulanan moleküller ve gen tedavisi gibi non-faktör ilaçlar ise hastaların karşılaştığı bu zorlukları ortadan kaldırma potansiyeline sahipken (5) yıllık kanama sayısında da belirgin düşüş sağlayabilmektedir (6).

EHL faktör VIII ve faktör IX, protein konjugatlarına IgG1'in Fc fragmanı ve albüminin füzyonu veya polietilen glikol (PEG)'in kimyasal modifikasyonu ile elde edilir. Bu tekniklerle faktör IX ürünlerinin yarı ömürlerini 4-6 kat uzatmak mümkünken, faktör VIII ürünlerinin yarı ömründeki artış Willebrand faktörünün yarı ömrüne bağlı olarak 1,5-2 kat ile sınırlıdır. Bu ilaçlarla intravenöz tedavi gerekliliği devam etse de enjeksiyon sıklığını ve kanama sayısını azaltmak mümkün olmuştur (7).

Son yıllarda geliştirilen alternatif farmakolojik tedaviler, faktör replasmanından bağımsız olarak hemostatik potansiyeli artırabilmektedir. Bunlardan en öne çıkanlar, trombin jenerasyonunu sağlamak için koagülasyon kaskadını aktive eden Emicizumab, doğal antikoagülan yollarını inhibe eden Fitusiran ve Concizumab'dır. Subkütan yolla uygulanan bu tedavilerle enjeksiyon sıklığı, moleküle göre değişmekle birlikte günlük, haftalık veya aylık dozlarda olabilir (8). Bu tedavilerin sağladığı en önemli avantajlardan biri hemofilide çok ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan allo-antikör varlığında da etkinlik gösterebilmesidir (9).

Bugüne kadar klinik öncesi ve klinik çalışmalarda faktör VIII veya IX hepatosit transdüksiyonu için rekombinant adeno-

ilişkili viral (AAV) vektörleri başarıyla kullanılmıştır. Son klinik veriler, hastalarda faktör düzeylerinin normale yakın seyretmesiyle kanama sayısında azalma ve yaşam kalitesindeki artışı ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda görülen temel toksisite, karaciğer enzimlerinde erken ve geçici yükselmelerdir. Uzun dönem veriler beklenmesine rağmen, hemofili köpek modellerinde geç toksisite veya onkogeneze görülmemiştir. Ayrıca klinik çalışmalardaki dahil edilme/dışlama kriterleri nedeniyle elde edilen verilerin klinik uygulamaya dönüştürülmesinde sınırlamalar görülebilir (10). Yüksek maliyetli bu tedavi seçeneğinin, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde hemofili hastalarının kişiselleştirilmiş tedavisinde adil bir şekilde tercih edilebilmesi için klinik ve finansal sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada hemofilikler ve ailelerinin yeni tedavi seçeneklerine bakış açısı, onlardan beklentileri ve çekincelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve ebeveynlerine yüz yüze görüşme yöntemiyle tarafımızca geliştirilen "Hemofilide Yeni Tedaviler Anketi" uygulandı. 18 yaşın üstündeki hemofiliklerin kendisiyle, 18 yaşın altındakilerin ise ebeveynleri ile görüşüldü. Katılımcılara hastalık ve tedavi bilgileri, haftalık enjeksiyon sayısı, hemofilideki yeni tedavi seçenekleri hakkındaki farkındalıkları, bilgi edinme kaynakları, EHL, subkütan tedaviler ve gen tedavisi hakkındaki olumlu veya olumsuz fikirleri soruldu. Elde edilen veriler hasta ve ebeveynler alt gruplarında kesitsel olarak değerlendirildi. Çalışma, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

İstatistik:

SPSS 21.0 programı kullanılarak Chi-Square testi ile değerlendirildi. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

32 hasta ve 29 ebeveyn olmak üzere toplam 61 katılımcıya anket uygulandı. Hemofiliklerin ve ebeveynlerin hemofilik çocuklarının hemofili tipi, inhibitör öyküsü, aldığı tedaviler, faktör ürünleri, profilaktik tedavi alanların haftalık enjeksiyon sayısı, katılımcıların yeni ilaçlar hakkındaki farkındalığı ve bilgi edinme kaynakları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hemofilikler ve ebeveynlere EHL faktörler hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 31'i evet (%96,8), 1'i hayır (%3,1); ebeveynlerin 27'si evet (%93,1), 2'si hayır (%6,8) yanıtını vermiştir. Subkütan moleküller hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 27'si evet (%84,3), 5'i hayır (%15,7); ebeveynlerin tamamı evet yanıtını vermiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,026). Katılımcıların gen tedavisi hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 27'si evet (%84,3), 5'i hayır (%15,7); ebeveynlerin 26'sı evet (%89,6), 3'ü hayır (%10,4) yanıtını vermiştir. Hemofilikler ve ebeveynlerin verdikleri evet veya

hayır yanıtlarının nedenleri ve gruplar arasındaki istatistiksel fark EHL için Tablo 2'de, subkütan ilaçlar için Tablo 3'de ve gen tedavisi için Tablo 4'de gösterilmiştir.

Katılımcılardan yeni tedavi seçeneklerinden sadece birini tercih etmeleri istendiğinde elde edilen yanıtlar Figür 1'de gösterilmiştir.

Her iki katılımcı grubunda EHL, subkütan ilaçlar veya gen tedavisi tercihlerinin hemofili tipi, inhibitör öyküsü, aldığı tedavi, kullandığı faktör ürünü, haftalık enjeksiyon sayısı, yeni tedaviler hakkındaki farkındalık ve bilgi alma kaynakları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

		Hemofilik		Ebeveyn	
		n	%	n	%
Hemofili Tipi	A	23	71.8	27	93.2
	B	9	28.2	2	6.8
	Ağır	27	84.3	29	100.0
	Orta	5	15.7	0	0.0
İnhibitör	Şuan var	1	3.1	4	13.6
	Geçirilmiş	4	12.4	1	3.4
	Yok	27	84.5	24	83.0
Tedavi	Profilaksi	26	81.2	28	96.6
	Kanadıkça	6	18.8	1	3.4
Faktör ürünü	Plazma kaynaklı	9	28.2	9	31.0
	Rekombinant	23	71.8	20	69.0
Haftalık enjeksiyon sayısı	Haftada 1	1	3.8	11	39.6
	Haftada 2	14	53.8	10	35.4
	Haftada 3	11	42.4	7	25.0
Farkındalık	Var	30	93.8	26	89.7
	Yok	2	6.2	3	10.3
Bilgi edinme kaynağı	Eğitim toplantıları	13	43.3	9	34.6
	Takip eden hekim	9	30.0	11	42.4
	İnternet	7	23.4	5	19.2
	Diğer hemofilikler	1	3.3	1	3.8

*n: sayı

Tablo 2. Hemofilikler ve ebeveynlerinin EHL faktörler hakkındaki tercihleri

		Hemofilik		Ebeveyn		p değeri
		n	%	n	%	
Evet	Daha az kanama	9	28.1	13	44.8	0.185
	Daha az yan etki	0	0.0	1	3.4	
	Daha az enjeksiyon	19	59.4	12	41.6	
	Daha az maliyet	0	0.0	1	3.4	
	Daha fazla aktivite/spor	3	9.4	0	0.0	
Hayır	Etkili değil	0	0.0	1	3.4	0.371
	Yeterli bilgin yok	0	0.0	1	3.4	
	Daha fazla yan etki	1	3.1	0	0.0	

*n: sayı

Tablo 3. Hemofilikler ve ebeveynlerinin subkütan ilaçlar hakkındaki tercihleri

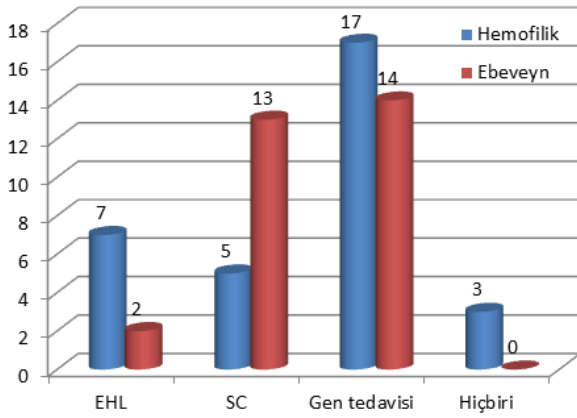
		Hemofilik		Ebeveyn		p değeri
		n	%	n	%	
Evet	Daha az kanama	2	6.2	15	51.8	0.001
	Daha az yan etki	0	0.0	1	3.4	
	Daha az enjeksiyon	21	65.8	13	44.8	
	Daha az maliyet	1	3.1	0	0.0	
	Daha fazla aktivite/spor	3	9.4	0	0.0	
Hayır	Etkili değil	2	6.2	0	0.0	0.177
	Yeterli bilgin yok	1	3.1	0	0.0	
	Daha fazla yan etki	2	6.2	0	0.0	

*n: sayı

Tablo 4. Hemofilikler ve ebeveynlerinin gen tedavisi hakkındaki tercihleri

		Hemofilik		Ebeveyn		p değeri
		n	%	n	%	
Evet	Daha az kanama	2	3.1	15	51.8	0.667
	Daha az yan etki	0	0.0	1	3.4	
	Tek uygulamayla tedavi	21	65.9	13	44.8	
	Daha az maliyet	1	3.1	0	0.0	
	Daha fazla aktivite/spor	3	9.4	0	0.0	
Hayır	Etkili değil	2	6.2	1	3.4	0.103
	Yeterli bilgim yok	1	3.1	1	3.4	
	Daha fazla yan etki	2	6.2	1	3.4	

Figür 1. Hemofilikler ve ebeveynlerinin yeni tedavi seçenekleri hakkındaki tercihleri



TARTIŞMA

Günümüzde kullanılan standart faktör ürünleri ile hemofiliklerin profilaksi ve akut kanama tedavileri başarı ile sürdürülebilmektedir. Bu başarıya paralel olarak hemofili hastalarındaki yaşam kalitesi de artmaktadır. Bu nedenle daha az ve daha konforlu enjeksiyon ile daha az kanama vadeden yeni ilaçlar oldukça ilgi çekicidir.

S von Mackensen ve arkadaşlarının 2644 hasta ve yakınına uyguladığı EHL ürünler hakkındaki anket çalışmasında enjeksiyon sıklığındaki azalmanın, etkinlik ve güvenlik nedeniyle tercih nedenlerinin önünde yer aldığı görülmektedir. Bu çalışmada hastaların %3,2'si, ebeveynlerin ise %5'i bu ürünleri kullanmayacağını ifade etmiştir (11). Çalışmamızda bu oranlar sırasıyla 3,1 ve 6,8'dir. Ayrıca enjeksiyon sıklığındaki azalmanın önde gelen tercih nedeni olması da literatürle uyumludur. K Steen Carlsson ve arkadaşlarının 1657 erişkin hastada yaptığı çalışmada da enjeksiyon sıklığı ve fiziksel aktivite olanağı gibi tedavi özelliklerinin, kanama olaylarının kontrolü ve önlenmesinin yanı sıra yaşam kalitesini etkileyen önemli kazanımlar olduğu gösterilmiştir (12). Van Balen ve arkadaşları ise çalışmalarında enjeksiyon sıklığındaki azalmanın neden ön planda olduğunu ortaya koymuştur. Buna göre enfeksiyon riskinin azalması, enjeksiyon

zamanlarının daha kolay planlanması, tedavi ürünlerinin taşınma/saklanma zorunluluğunun ortadan kalkması altta yatan en önemli sonuçlardır (13).

Çalışmamızda subkütan ilaçlara bakış açısı da EHL faktörlere benzerdir. Özellikle inhibitörlü hastaların tedavisinde ön plana çıkması beklenen bu ilaçlarda (14) kanama sayısındaki azalma beklentisi enjeksiyon sıklığının gerisinde kalmıştır. Çalışmada yer alan hasta ve ebeveynlerden inhibitör sorunu yaşayanların sayısının nispeten az olması, bu duruma yol açmış olabilir. Ayrıca von Mackensen'in çalışmasında (11) yeni ilaçlar konusunda ebeveynler, hemofiliklere göre daha tutucu bulunurken; çalışmamızda tüm dünyanın yeni tanımaya başladığı ve klinik çalışmalarında trombotik olaylar gibi ciddi yan etkilerin bildirildiği subkütan ilaçlar hemofiliklere göre ebeveynler tarafından açık ara önde tercih edilmektedir. "Yeterli bilgi sahibi değilim" yanıtının sadece 1 hemofilik katılımcı tarafından verildiği göz önünde bulundurulduğunda, iki çalışma arasındaki bu fark örneklemelerin alındığı ülkelerin (Almanya, İsviçre, Avusturya ve Türkiye) sosyoekonomik farklılıklarından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda gen tedavisinin katılımcılar tarafından birinci sırada tercih edilmesinin nedeni, tek uygulamayla tedavi olanağı sağlaması olarak saptanmıştır. Ancak dünyadaki sosyoekonomik heterojenite ve sağlığa ayrılan bütçeler, tedavi olanaklarını ve hastaların tercihlerini değiştirebilmektedir. Overbeeke ve arkadaşlarının 117 hasta üstünde gerçekleştirdikleri anket çalışmasında da gen tedavisi için hasta tercihlerinin heterojenliğine ve bu heterojenitenin hasta eğitimleri ile değişebileceğine vurgu yapılmaktadır (15). Önümüzdeki dönemde gen tedavisinin önündeki medikal sorunların yanı sıra hasta tercihlerini etkileyecek en büyük sorun bu durum olabilir (16,17).

SONUÇ

Hemofili tipi, inhibitör öyküsü, aldığı tedavi, kullandığı faktör ürünü, haftalık enjeksiyon sayısı, yeni tedaviler hakkındaki

farkındalık ve bilgi alma kaynaklarının hemofilikler ve yakınlarının tedavi seçeneklerine yaklaşımlarında etkili olmadığı saptandı. Hem hemofilikler, hem de yakınları tarafından en çok tercih edilen tedavi gen tedavisiydi. Subkütan tedaviler ebeveynler, EHL faktörler ise hemofilikler tarafından ikinci sırada tercih edilmekteydi. Tedavi seçeneklerinin tercih edilme nedenleri değerlendirildiğinde, daha az sayıda enjeksiyon olanağı sağlamaları her üç tedavi için de en çok saptanan tercih nedeniydi. İlaç yan etki endişesi ise her üç tedavi seçeneğinde de en fazla saptanan tercih etmeme nedeniydi.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; MCU, KK, dizaynı; MCU, KK, Literatür taraması; MCU, KK, verilerin toplanması ve işlenmesi; MCU, KK, istatistik; MCU, KK, yazım aşaması MCU, KK,

Author contribution status; The concept of the study; MCU, KK, design; MCU, KK, literature review; MCU, KK, collecting and processing data; MCU, KK, statistics; MCU, KK, writing phase; MCU, KK,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.941441>

KAYNAKLAR






1. Hoyer LW. Hemophilia A. N Engl J Med 1994; 330: 38–47.
2. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. Haemophilia 2005; 11: 438–443.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19: e1–47.
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet 2003; 361: 1801–9.
5. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2006;4(3):510–6.
6. Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972–2001. Blood. 2004;104(12):3494–500.
7. Graf L. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. Transfus Med Hemother. 2018 Apr;45(2):86-91.

doi: 10.1159/000488060. Epub 2018 Mar 21.

8. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. Blood Transfus. 2018 Sep;16(5):457-461.
9. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:657–62.
10. Batty P, Lillicrap D. Advances and challenges for hemophilia gene therapy. Hum Mol Genet. 2019 Oct 1;28(R1):R95-R101.
11. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M, Pabinger I, Oldenburg J. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. Haemophilia. 2017 Jul;23(4):566-574.
12. Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. Haemophilia. 2017 Nov;23(6):894-903. doi: 10.1111/hae.13322. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28851125.
13. van Balen EC, Wesselo ML, Baker BL, Westerman MJ, Coppens M, Smit C, Driessens MHE, Leebeek FWG, van der Bom JG, Gouw SC. Patient Perspectives on Novel Treatments in Haemophilia: A Qualitative Study. Patient. 2020 Apr;13(2):201-210. doi: 10.1007/s40271-019-00395-6. PMID: 31691206; PMCID: PMC7075838.
14. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. Ther Adv Hematol. 2018 Feb;9(2):49-61. doi: 10.1177/2040620717746312. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29387330; PMCID: PMC5768270.
15. van Overbeeke E, Hauber B, Michelsen S, Peerlinck K, Lambert C, Hermans C, Lê PQ, Goldman M, Simoens S, Huys I. Patient preferences for gene therapy in haemophilia: Results from the PAVING threshold technique survey. Haemophilia. 2021 Sep 1.
16. Lock J, de Bekker-Grob EW, Urhan G, Peters M, Meijer K, Brons P, et al. Facilitating the implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in haemophilia care by discrete choice experiment. Haemophilia. 2016;22(1):e1–10.
17. Smit C. Personal reflections of a patient representative in an appraisal committee. Patient. 2015;8(1):5–10.

Komplikasyonları Sebebiyle Cerrahi Gerektiren Crohn Hastalarında Cerrahi Sonrası İyileşmeyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Factors Affecting Post-Surgical Recovery in Crohn's Disease Requiring Surgery Due to Complications

Sertaç Ata Güler¹ , Ecenur Varol¹ , Dila Önal¹ , Alican Güreşin¹ , Nihat Zafer Utkan¹ 

¹ Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Crohn hastalığı, hayat boyu medikal tedavi ve takip gerektiren, tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda veya medikal tedaviye rağmen gelişen komplikasyonların varlığında cerrahi tedavi gerekliliği olan gastrointestinal sistemin alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Bu çalışmanın amacı; komplikasyonları sebebiyle cerrahi gerektiren Crohn hastalarının, cerrahi sonrası iyileşmelerini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Crohn hastalığı tanısı almış ve komplikasyonları sebebiyle ameliyat edilen hastalar değerlendirildi. Bu hastaların cerrahi sonrası iyileşmelerini etkileyecek yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), tanı anı ile ameliyat arası süre, preoperatif Crohn hastalığı tedavisi için ilaç kullanımı, preoperatif albümin değeri, tip 2 diyabet varlığı ve sigara kullanımı retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 24 Crohn hastalığı tanılı ve komplikasyonları sebebiyle cerrahiye alınan hasta değerlendirildi. Preoperatif albümin değeri düşük olan ve VKİ<25 olan hastaların postoperatif hastanede yatış süresinin 6 günden uzun olduğu görüldü. 15 hastaya (%62,6) ostomi yapılırken, 9 (%37,4) hastaya ostomisiz anastomoz yapıldı. İlk 30 gün içerisinde hiç mortalite izlenmedi. Bir hastada reoperasyon ihtiyacı olurken 24 hastanın tamamının postoperatif medikal tedavi ihtiyacının devam ettiği görüldü. 5 hastada cerrahi sonrası ek semptom oluşmadı.

SONUÇ: Crohn hastalığı uzun yıllar medikal tedavi gerektiren, ancak komplikasyonları varlığında cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulan kronik bir hastalıdır. Özellikle komplikasyonları sebebiyle cerrahi uygulamak gerektiğinde de postoperatif iyileşmeyi etkileyebilecek faktörler akla gelmektedir. Preoperatif albümin değerinin yüksek seviyede tutulmasının ve VKİ'nin düşük olmasının cerrahi sonrası iyileşme üzerine olumlu etkilerinin olduğu, cerrahi teknik olarak ostomi yapılıp yapılmamasının postoperatif komplikasyonu etkilemediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Crohn hastalığı, Crohn hastalığı komplikasyonları, Crohn hastalığında cerrahi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal system with exacerbations and remissions, which requires lifelong medical treatment and follow-up, surgical treatment in cases where there is no response to treatment or in the presence of complications that develop despite medical treatment. The aim of this study is to evaluate the factors affecting the postoperative recovery of patients with Crohn's disease who need surgery due to complications.

MATERIALS AND METHODS: Patients diagnosed with Crohn's disease and operated on for complications were evaluated. Age, body mass index (BMI), drug use for preoperative treatment for Crohn's disease, the time between diagnosis and surgery, preoperative albumin value, presence of type 2 diabetes, and smoking, which will affect the postoperative recovery of these patients, were analyzed retrospectively.

RESULTS: Twenty-four patients diagnosed with Crohn's disease who met the inclusion criteria and who underwent surgery due to complications were evaluated. It was observed that the preoperative albumin value was low, and the BMI was <25, the postoperative hospital stay was longer than 6 days. Ostomy was performed in 15 patients (62.6%), while anastomosis without ostomy was performed in 9 (37.4%) patients. No mortality was observed in the first 30 days. While one patient needed reoperation, it was observed that the need for postoperative medical treatment continued in all 24 patients. No additional symptoms occurred in 5 patients after surgery.

CONCLUSION: Crohn's disease is a chronic disease that requires medical treatment for many years, but surgical treatment is needed in the presence of complications. Factors that can affect postoperative recovery are important, especially when surgery is required due to complications. It was observed that keeping the preoperative albumin level high and not low BMI had positive effects on the postoperative recovery, and ostomy performed as a surgical technique did not affect the postoperative complication.

Keywords: Crohn's disease, complications of Crohn's disease, surgery for Crohn's disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sertaç Ata Güler, MD, Kabaoğlu Mahallesi, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Departmanı, Umutepe Yerleşkesi İzmit, Kocaeli/Türkiye

E-Posta/E-Mail: drsataguler@icloud.com || Tel: +90 505 393 5240

Received/Geliş Tarihi: 21.06.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 04.11.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin fokal, asimetric, transmural tutulum gösteren, ağızdan anüse kadar her yerde görülebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Türkiye’de görülme oranı 2,2/100.000 olarak belirtilmiş olup kadın/erkek görülme oranında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (3). Crohn hastalığı sıklıkla terminal ileum ve çekum tutulumu yapmakta olup; en sık semptomlar arasında karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı bulunmaktadır (4). Crohn hastalığında asıl tedavi medikal olmasına rağmen; hastalık transmural tutulum gösterdiğinden, medikal tedaviye rağmen ilerleyen inflamasyon ile gastrointestinal sistemde apse, fistül, striktürlere bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en sık ileus, perforasyon ve masif kanamalar belirtilmiştir. Bu gibi komplikasyonlarla karşılaşıldığında cerrahi tedavinin mutlak endikasyonu bulunmaktadır (5).

Crohn hastalarında iyileşmenin sağlanabilmesi için multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Çünkü Crohn hastalarının yarısının hayatları boyunca bir ya da daha fazla cerrahi tedaviye ihtiyaç duyduğu görülmektedir. Bu hastalar genellikle stoma ile yaşamakta olup malnutrisyon ve psikolojik problemler ile mücadele etmektedir (6). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda kılavuzlar Crohn hastalığının cerrahi tedavisine, cerrahi tekniklerine ve preoperatif medikal tedavi yönetimine odaklanmaktadır (7). Bu çalışmanın amacı; Crohn hastalığı tanısı ile kliniğimizde ameliyat edilen hastaların; preoperatif özelliklerini ve postoperatif takip verilerini karşılaştırarak iyileşmeyi etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onamı (KÜ GOKAEK-2021/4.04) alındıktan sonra 2014-2020 tarihleri arasında; kliniğimizde Crohn hastalığı komplikasyonları nedeniyle ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya sadece bilinen Crohn hastalığı tanılı, takip veya medikal tedavileri sırasında gelişen Crohn hastalığına bağlı akut veya kronik komplikasyonlar nedeni ile kliniğimizde acil veya elektif şartlarda opere edilen hastalar dâhil edildi. Postoperatif patoloji sonucu Crohn hastalığı ile uyumlu olmayan hastalar, takiplerinde güncel verisi bulunmayan ve iletişim bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hastaların ameliyat sonrası takiplerinde hastalığın klinik seyrini etkileyen durumları değerlendirmek için ameliyat öncesi ve sonrası takip ve tedavi kayıtları

incelendi. Bu tedavi kayıtları hastanın preoperatif ve postoperatif klinik takiplerinde rapor edilen Crohn hastalığına bağlı görülen fistül, ülser, striktür, karın ağrısı, ishal gibi klinik belirtiler, medikal tedavi prosedürleri, kontrol amaçlı yapılan radyolojik ve endoskopik görüntüleme yöntemlerini içermektedir.

İstatistiksel analiz

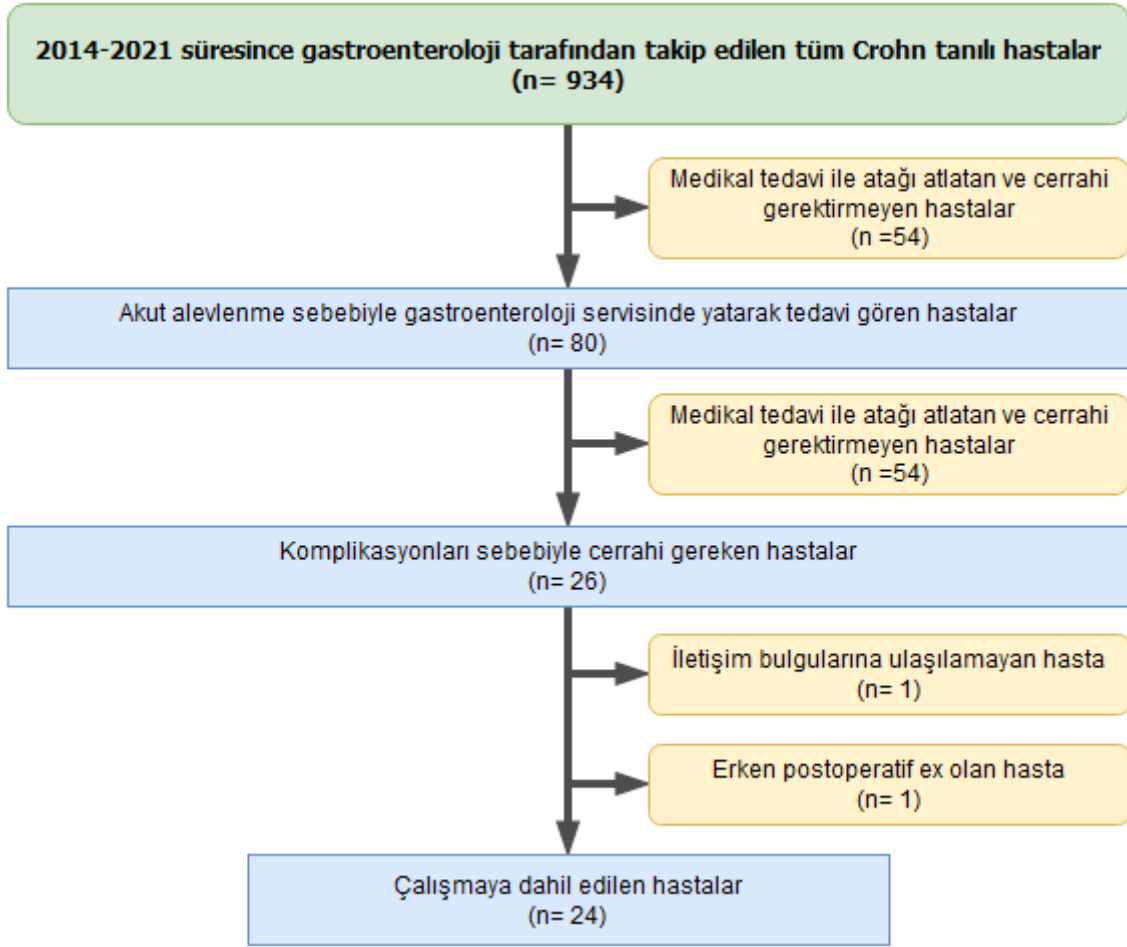
İstatistiksel analiz IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket program ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum - maksimum değerler), kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 2014-2020 yılları arasında kliniğimizde opere edilen 26 Crohn hastası geriye dönük olarak incelendi. Opere ettiğimiz 26 hastadan biri erken postoperatif dönemde ex olduğu için ve bir hasta da iletişim bilgilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışma akış şeması Şekil 1’de gösterildi. İstatistiksel inceleme 24 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

Hastalara ait demografik veriler ve cerrahi özellikleri değerlendirildi (Tablo 1). Buna göre yaş ortalaması 41,21 \pm 15,53 (minimum maksimum değer 19-72) yıl olarak saptandı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 19’u kadın (%79,20), 5’i erkek (%20,80) olup preoperatif VKİ ortalaması 21,7 \pm 3,35 (kg/m², minimum maksimum değer 15,2-29,4) idi. 18’i acil (%75), 6’sı elektif (%25) şartlarda opere edilen hastalara uygulanan ameliyat teknikleri sınıflandırıldı. Hastalardan 12’sine (%50) sağ hemikolektomi, 9’una(%37,40) ileoçekal rezeksiyon, 1’ine (%4,17) total proktokolektomi, 1’ine (%4,17) sol hemikolektomi ve 1’ine (%4,17) transvers kolektomi yapıldı. 24 operasyonun 1’i laparoskopik (%4,20), 23’ü açık (%95,80) olarak uygulandı. 3 hasta apse (%12,50), 7’si fistül (%29,13), 4’ü ileus (%16,70), 5’i perforasyon (%20,80), 4’ü striktür (%16,70), 1’i ise pankolit (%4,17) nedeniyle opere edildi. 3 hastanın (%12,50) operasyonu sırasında başka branş konsültasyonu istendi ve 3 hastada sağ üreter kateterizasyonu amacıyla ürolojiye peroperatif konsülte edildi. Hiçbir hastada üreter yaralanması gelişmedi. 1 hastada (%4,20) operasyon sırasında kolonik ve ince barsak anslarında yaralanma meydana geldi. Bu peroperatif komplikasyonun nedeninin yapışıklıklara bağlı olduğu düşünüldü.

Şekil 1. Akış şeması



Çalışmada cerrahiye etkileyebileceği düşünülen faktörler değerlendirildi (Tablo 2). Bu faktörler incelendiğinde 14 hastanın (%59,30) 40 yaş altı, 10 hastanın (%41,70) ise 40 yaş üstü olduğu görüldü. VKİ <25 kg/m² olan 20 hasta (%83,30), >25 olan 4 hasta (%16,7) tespit edildi. Hastaların tanı anından operasyona kadar geçen süre ortalaması 53,79 (±55,56) ay olarak saptandı. 22 hasta (%91,60) preoperatif medikal tedavi almakta idi, 2 hasta (%8,40) ise medikal tedavi almadan cerrahiye alındı. Bu 2 hasta operasyon sonrası Crohn hastalığı (%8,40) tanısı alan hastalar olarak tespit edildi. İlaç kullanan hastaların 1'i 1. basamak (%4,20), 12'si 2. basamak (%50) ve 9'u 3. basamak (%37,40) medikal tedavi almaktaydı. 2 hastada (%8,40) tip 2 diyabet varlığı saptandı. Hastaların 12'sinin (%50) sigara kullanım öyküsü vardı.

Çalışmada hastaların postoperatif dönemde takip verileri incelendi (Tablo 3). Buna göre 4 hastada cerrahi sonrası apse rekürrensi olduğunu (%16,70), 20 hastada rekürren apse (%83,30) olmadığı saptandı. İlk 30 gün içerisinde ve 30 günün sonrasında da hiçbir hastada mortalite saptanmadı.

Cerrahi sonrası ortalama yatış süresi 6 ±1,94 (minimum – maksimum değerler 3-12) gün olarak tespit edildi. Bu sürenin üstünde yatan 8 hasta olduğu görüldü. Taburculuk sonrası hastaların ilk 30 gün içinde tekrar hastane yatışı olmadı. Geç dönemde 1 hastanın (%4,20) reoperasyon ihtiyacı oldu. İlk operasyonunda pankolit sebebiyle loop ileostomi yapılan hastanın şikâyetleri gerilememesi üzerine ilk operasyondan 8 ay sonra hastaya total kolektomi ve uç ileostomi yapıldı. Hastaların tamamının postoperatif medikal tedaviye devam ettiği görüldü. 1. basamak medikal tedavi alan 5, 2. basamak medikal tedavi alan 15, 3. basamak medikal tedavi alan 4 hasta olduğu tespit edildi. Takiplerinde 5 hastanın Crohn hastalığına bağlı şikâyeti ve komplikasyonu olmadan hayatına devam ettiği, 1 hastada fistül, 6 hastada ülser, 1 hastada striktür, 4 hastada ishal atakları ve 1 hastada karın ağrısı atakları olduğu görüldü. 6 hastanın aktif şikâyeti olmamasına karşın kontrol kolonoskopi veya görüntülemesi olmaması sebebiyle takip verisi bu alanda yetersiz kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve cerrahi özellikleri

Demografik Veriler ve Cerrahi Özellikler	Değerler
Yaş (Ort. ± SD) (Min- Max)	41,21 (±15,53) (19-72)
Cinsiyet	(n %)
Kadın	19 (79,20)
Erkek	5 (20,80)
Ameliyat zamanı VKİ (Ort. ± SD) (Min- Max)	21,7 (±3,35) (15,2-29,4)
Ameliyat tekniği	(n %)
Sağ hemikolektomi	12 (50,00)
İleoçekal rezeksiyon	9 (37,40)
Total proktokolektomi	1 (4,17)
Sol hemikolektomi	1 (4,17)
Transvers kolektomi	1 (4,17)
Ameliyat zamanlaması	(n %)
Acil	18 (75,00)
Elektif	6 (25,00)
Ameliyat sebebi	(n %)
Apse	3 (12,50)
Fistül	7 (29,13)
İleus	4 (16,70)
Perforasyon	5 (20,80)
Striktür	4 (16,70)
Diğer	1 (4,17)
Ameliyat şekli	(n %)
Açık cerrahi	23 (95,80)
Laparoskopik cerrahi	1 (4,20)
Peroperatif başka branş konsültasyonu	(n %)
Var	3 (12,50)
Yok	21 (87,50)
Peroperatif komplikasyon varlığı	(n %)
Var	1 (4,20)
Yok	23 (95,80)

*VKİ: vücut kitle indeksi, Ort.: ortalama SD: standart sapma, Min-Max: en küçük ve en büyük değer, n: sayı %: yüzde

Tablo 2. Çalışmada değerlendirmeye alınan cerrahiye etkileyen faktörler

Cerrahiye Etkileyen Faktörler	Değerler
Ameliyat zamanı yaş	(n %)
40 <	10 (41,70)
40 >	14 (59,30)
Ameliyat zamanı VKİ	(n %)
25 <	4 (16,70)
25 >	20 (83,30)
Tanı aldıktan sonra ameliyata kadar geçen süre (ay) (Ort. ± SD) (Min- Max)	53,79 (±55,56) (0 - 210)
Preoperatif ilaç kullanımı	(n %)
Var	22 (91,60)
Yok	2 (8,40)
Preoperatif ilaç kullanımına göre ameliyat dağılımı	(n %)
1. aşamada ameliyat edilen hasta sayısı	1 (4,20)
2. aşamada ameliyat edilen hasta sayısı	12 (50,00)
3. aşamada ameliyat edilen hasta sayısı	9 (37,40)
İlaçsız ameliyat edilen hasta sayısı	2 (8,40)
Preoperatif albümin değeri	(n %)
25 g/L <	5 (20,80)
25 g/L >	19 (79,20)
Tip 2 Diyabet varlığı	(n %)
Var	2 (8,40)
Yok	22 (91,00)
Sigara kullanımı	(n %)
Var	12 (50,00)
Yok	12 (50,00)

*VKİ: vücut kitle indeksi, Ort.: ortalama SD: standart sapma, Min-Max: en küçük ve en büyük değer, n: sayı %: yüzde

Tablo 3. Cerrahi sonrası takip

Cerrahi Sonrası Takip	Değerler
Ameliyat sonrası apse rekürrens varlığı	(n %)
Yok	20 (83,30)
Var	4 (16,70)
İlk 30 gün içinde mortalite	(n %)
Var	0 (0,00)
Yok	24 (100,00)
30 günden sonra mortalite	(n %)
Var	0 (0,00)
Yok	24 (100,00)
Postoperatif yatış süresi (gün) (Ort. ± SD) (Min- Max)	6 (±1,94) (3 -12)
Taburculuk sonrasında ilk 30 gün içinde yeniden yatış	(n %)
Var	0 (0,00)
Yok	100 (100,00)
Reoperasyon	(n %)
Var	1 (4,20)
Yok	23 (95,80)
Takipte devam eden semptomların varlığı	(n %)
Veri yok	6 (25,00)
Hastaliksiz	5 (20,70)
Fistül	1 (4,20)
Ülser	6 (25,00)
Striktür	1 (4,20)
Karın ağrısı atakları devam eden	1 (4,20)
İshal	4 (16,70)
Postoperatif ilaç kullanımı	(n %)
Var	24 (100,00)
Yok	0 (0,00)
Postoperatif ilaç kullanımı aşamaları	(n %)
Birinci aşamada hasta sayısı	5 (20,80)
İkinci aşamada hasta sayısı	15 (62,50)
Üçüncü aşamada hasta sayısı	4 (16,70)
İlaç kullanmayan hasta sayısı	0 (0,00)

*Ort.: ortalama SD: standart sapma, Min-Max: en küçük ve en büyük değer, n: sayı %: yüzde

TARTIŞMA

Literatürde yetişkinlerde Crohn hastalığının görülme oranı açısından kadın erkek cinsiyet farkı görülmemektedir (8, 9). Fakat bizim çalışmamızda hastalarımızın %79,2'si kadın, %20,8'i erkek olarak saptandı.

Bilindiği üzere Crohn hastalığı genellikle 2. ve 4. dekat hastalarda görülmekte ve 50-60 yaşları arasında da küçük bir pik yapmaktadır (4). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatüre paralel saptandı.

İnflamatuvar barsak hastalarının çoğunda malnutrisyon olduğu bilinmektedir (10). Malnutrisyonun postoperatif hastanede yatış süresini arttırdığına ilişkin veriler vardır (11). Çalışmamızda VKİ ile postoperatif hastanede yatış süreleri değerlendirildi. 24 hastanın VKİ ortalaması 21,70 (±3,35) ve bu hastaların postoperatif yatış sürelerinin medyan değeri 6 gün olarak saptandı. Yatış süresi 6 günden fazla olan hastaların %75'inin VKİ 25'in altında olduğu görüldü. Buna göre VKİ düşük olan hastaların malnutrisyon

riskinin yüksek olduğu ve bu nedenle cerrahi sonrası hastane yatış süresinin daha uzun olabileceği öngörüldü.

Tanı aldıktan sonraki ilk 3 yıl içinde opere olan hastaların ameliyat sebepleri incelendiğinde apse nedeniyle operasyon sıklığı %33,3 iken, operasyona kadar olan sür 3 yıldan fazla ise ameliyat sebebi olarak apse görülme oranı %66,7 olarak saptandı. Crohn hastalığı tanısı aldıktan sonraki cerrahiye kadar geçen sürenin artması durumunda apse gelişme oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Crohn hastalığının en yaygın lokalizasyonu terminal ileumdur. En sık yapılan cerrahi ileoçekal rezeksiyondur ve prosedüre ostomi eklenebilir (12). Crohn hastalığında tanı anından cerrahiye kadar geçen sürenin ameliyat tekniği (ostomili/ostomisiz) üzerinde etkisi olup olmadığı incelendiğinde; tanı aldıktan sonraki ilk 3 yıl içinde cerrahi olan hastalarda ostomisiz anastomoz oranını %57,1, 3 yıldan uzun süre sonunda ameliyat olan hastalarda ostomisiz anastomoz oranı %42,9 olarak saptandı. Ostomisiz anastomoz yapılan hastaların erken ve geç dönem takiplerinde striktür/fistül/ülser gelişimi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında ostomisiz olanlarda %35,7 oranında bu komplikasyonlar gelişirken, ostomili hastalarda bu oranın %30 olduğunu görüldü. Bizim verilerimize göre tanı ile ameliyata kadar geçen sürenin uzunluğunun ostomi yapılıp yapılmaması açısından etkisinin olmadığı görüldü.

Preoperatif albümin değerinin postoperatif yara yeri enfeksiyonları ve abdominal sepsis ilişkili olduğu bilinmektedir (13). Preoperatif albümin değeri <35 g/L olan hastalarda kaçak riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Bizim çalışmamızda anastomoz kaçağı olan veya abdominal sepsis gelişen hastamız yoktu. Bu nedenle çalışmamızda preoperatif albümin değerinin postoperatif fistül/ülser/striktür gelişimine etkisi incelendi. Preoperatif albümin değerinin <35 g/L olduğu hastalarda postoperatif striktür/fistül/ülser gelişim oranı %62,5 iken, bu oranın preoperatif albümin değeri >35 g/L olan hastalarda %37,5 olduğu görüldü. Bu bilgilerin öncülüğünde elektif operasyon planlanan hastaların operasyona kadar geçen sürede proteinden zengin diyetle beslenmesinin postoperatif komplikasyonları azaltabileceği düşünülebilir.

Sigaranın postoperatif rekürrens ve postoperatif 2. cerrahi girişimi arttıran en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (15). Bizim çalışmamızda postoperatif rekürrens ve 2. cerrahi ihtiyacı olan hasta sayımız az olduğu için sigara ile

postoperatif komplikasyon arasındaki ilişki incelendi. Preoperatif sigara alışkanlığı olan hastaların %33'ünde postoperatif fistül/ülser/striktür geliştiği görüldü. Sigara içmeyen hastalarda da postoperatif fistül/ülser/striktür gelişme oranının %33 olduğu saptandı.

Crohn hastalığının esas tedavisi medikal olup, cerrahi bu kronik hastalığın takip ve tedavi sürecindeki komplikasyonların yönetimi için kullanılmaktadır (16). Crohn hastalığının medikal tedavisinde geleneksel basamak (step-up) tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavi metoduna göre hastalığın şiddetine göre uygulanan medikal ajanlar kademeli olarak arttırılmaktadır (17, 18). Cerrahi sonrası hastalarımızın hepsinde medikal tedavi ihtiyacının devam etmekte olduğu görüldü. Ancak preoperatif 3. basamak medikal tedavi alan 9 hasta var iken postoperatif dönemde 3. basamak tedavi alan 4 hasta vardı. Bu da cerrahiden sonra daha ileri basamak tedavilerin azalabileceğine dair fikir vermektedir.

Bu çalışmanın başlıca sınırlılığı tek merkezli retrospektif bir çalışma olmasıdır. Diğer sınırlılığı ise hasta sayımızın az olmasıdır. Daha geniş olgu serilerinde ele alınan bazı parametrelerde daha anlamlı sonuçların elde edilebileceğini düşünüyoruz.

SONUÇ

Crohn hastalığı medikal tedavi edilen ancak komplikasyonlar geliştiğinde cerrahi müdahale gerektiren bir hastalıktır. Kronik bir sistemik hastalık olan Crohn hastalığının cerrahi sonrası iyileşme süreci için hastalarda malnütrisyonun olmaması, preoperatif albümin değeri yükseltilecek cerrahiye alınmasının olumlu etkisi olabileceği ön yorumunda bulunuldu. Ayrıca, cerrahi teknik ve ostomi yapılıp yapılmasının komplikasyon ve iyileşme açısından ek bir etkisi olamayacağı öngörüldü.

Etik: Bu çalışmanın etik kurul onamı alınmıştır (KÜ GOKAEK-2021/4.04).

Ethics committee approval had been taken (KÜ GOKAEK-2021/4.04).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, dizaynı; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, Literatür taraması; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, verilerin toplanması ve işlenmesi; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, istatistik; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, yazım aşaması; SAG, EV, DÖ, AG, NZU,

Author contribution status; The concept of the study; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, design; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, literature review;

SAG, EV, DÖ, AG, NZU, collecting and processing data; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, statistics; SAG, EV, DÖ, AG, NZU, writing phase; SAG, EV, DÖ, AG, NZU,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.953247>

KAYNAKLAR

1. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98:661-669.
2. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:72-82.
3. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, Ulker A, Hulagu S, Akpinar H, Tuncer C, Suleymanlar I, Ovunc O, Hilmioğlu F, Aslan S, Turkdogan K, Bahcecioglu HI, Yurdaydin C; Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J ClinGastroenterol*. 2009;43:51-57.
4. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741-1755.
5. Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, Leong R, Wang N, Young CJ. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8892-8904.
6. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):431-444.
7. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-168.
8. Ananthkrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev GastroenterolHepatol*. 2015;12:205-217.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
10. Sökülmez P, Demirbağ AE, Arslan P, Dişibeyaz S. Effects of enteral nutritional support on malnourished patients with inflammatory bowel disease by subjective global assessment. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25:493-507.
11. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1105-1111.
12. Manser CN, Frei P, Grandinetti T, Biedermann L, Mwinyi J, Vavricka SR, Schoepfer A, Fried M, Rogler G. Investigators of the Swiss IBD Cohort Study. Risk factors for repetitive ileocolic resection in patients with Crohn's disease: results of an observational cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1548-1554.

13. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg*. 2010;145:371-376.

14. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9:293-301.

15. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: what does the future hold? *Drugs*. 2013;73:1749-1759.

16. Atasoy D, Aghayeva A, Aytac E, Erenler İ, Çelik AF, Baca B, Karahasanoğlu T, Hamzaoğlu İ. Surgery for Intestinal Crohn's Disease: Results of a multidisciplinary approach. *Turk J Surg*. 2018;34:225-228.

17. Tsui JJ, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? *Ann Gastroenterol*. 2018;31:413-424.

18. Rogler G. Top-down or step-up treatment in Crohn's disease? *Dig Dis*. 2013;31:83-90.

Sessile Serrated Adenoma of Appendix

Appendiks Sesil Serrated Adenomu

Tayfun Kaya¹ , Semra Demirli Atıcı¹ 

¹ Department of General Surgery, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, İzmir/Turkey

ÖZET

AMAÇ: Apendiksin sesil serrated adenomu (SSA) nadiren akut apandisit nedeni olarak görülür. Preoperatif görüntüleme ve testlerle tespit edilemeyen apendiksin bu premalign lezyonları histopatolojik inceleme ile kesin olarak teşhis edilebilir. Bu çalışma, apendiksin SSA tanı ve tedavisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Aralık 2014-2018 arasında akut apandisit tanısı ile opere edilen çalışmalar retrospektif olarak değerlendirildi. 7 hastanın postoperatif histopatolojik incelemesi apendiks SSA ile uyumlu raporlandı. Her hastanın başvuru semptomları, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, cerrahi operasyon süresi, hastanede kalış süresi, postoperatif gelişen mortalite ve morbidite, postoperatif kolonoskopi raporları kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 48 (29-72) olup, 3'ü erkek ve 4'ü kadındı. Tüm hastalar akut apandisit tanısı ile genel anestezi altında açık yöntemle opere edildi. Postoperatif mortalite ve morbidite hiçbir hastada gözlenmedi. Apendektomi spesimen incelemesi SSA ile uyumlu olan preparatlar invazyon ve karsinom açısından dikkatlice değerlendirildi. Operasyondan iki ay sonra tüm hastalara kolonoskopi yapıldı. 4 hastanın kolonoskopisinde patolojik bir bulgu saptanmazken, 3 hastanın kolonoskopisinde inen ve sigmoid kolonda düşük dereceli displazi içeren tübüler adenom saptandı.

SONUÇ: Apendiksin sesil serrated adenomu tanı, tedavi ve postoperatif takip açısından dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir. Kolonun geri kalan kısmında yüksek dereceli SSA veya karsinom riski olasılığı nedeniyle postoperatif kolonoskopi yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: sesil serrated adenoma, apendiks, kolon kanseri

ABSTRACT

OBJECTIVE: Sessile serrated adenoma of the appendix is rarely seen as a cause of acute appendicitis. These premalignant lesions of the appendix, which cannot be detected by preoperative imaging and tests, can be definitively diagnosed by histopathological examination. This study aims to evaluate the diagnosis and management of sessile serrated adenoma.

MATERIALS AND METHODS: The patients who underwent surgery due to the diagnosis of acute appendicitis between December 2014 and December 2018 were evaluated retrospectively. Seven patients' postoperative histopathological reports were compatible with sessile serrated adenoma of the appendix. Each patient's presenting symptoms, laboratory tests, imaging methods, type of surgical procedure, length of hospital stay, postoperative mortality and morbidities, postoperative colonoscopy reports were recorded.

RESULTS: The patient's median age was 48 (29-72) years. Three of the patients were male, and four were female. All the patients were diagnosed with acute appendicitis and operated with an open technique under general anesthesia. Postoperative mortality and morbidity weren't seen in patients. All appendectomy specimens which were compatible with sessile serrated adenoma were evaluated carefully for invasion and carcinoma. Two months after the surgery, colonoscopy was performed on all patients. Although four patient's colonoscopies were unremarkable, three of the patient's colonoscopies were reported as tubular adenoma with low-grade dysplasia in descending and sigmoid colon.

CONCLUSION: The diagnosis, treatment, and postoperative follow-up require more careful evaluation for sessile serrated adenoma of the appendix. Postoperative colonoscopy is recommended due to the possibility of a high risk of sessile serrated adenoma or carcinoma in the rest of the colon.

Keywords: sessile serrated adenoma, appendix, colon cancer

INTRODUCTION

Sessile serrated adenoma (SSA) of the appendix is rarely seen as a cause of acute appendicitis. These premalignant lesions of the appendix, which cannot be detected by

preoperative imaging and tests, can be diagnosed by examination with postoperative specimen pathologies. Although the incidence of appendix SSA is unknown, the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Semra Demirli Atıcı, MD, S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Güney Mahallesi, 1140/1. Sk. No:1, 35180 Yenisehir, Konak, İzmir/Türkiye

E-Posta/E-Mail: smrdemirli@hotmail.com || Tel: +90 536 362 4585

Received/Geliş Tarihi: 10.10.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 19.04.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



diagnosis, treatment, and postoperative follow-up due to carcinoma risk require more careful evaluation (1,2).

This study aims to review the patients whose postoperative appendectomy specimen pathology reports were compatible with SSA.

MATERIAL & METHODS

After ethics committee approval (Tepecik EAH 2021-4-No:14) 7 patients who underwent emergency surgery due to the diagnosis of acute appendicitis were retrospectively analyzed between December 2014 and December 2018. A definitive diagnosis was identified with postoperative histopathological examination. Each patient's presenting symptoms, laboratory tests, imaging methods, type of surgical procedure, and length of hospital stay, and postoperative mortality and morbidities, postoperative colonoscopy reports were recorded. This study is designed as a retrospective observational study.

RESULTS

The patient's median age was 48 (29-72) years. All patients were admitted to emergency service with complaints of abdominal pain, vomiting, and nausea persisting for one day. All patients were diagnosed with acute appendicitis with abdominal ultrasonography or computerized tomography (CT) (Figure 1-3).

Figure 1. Abdominal CT showed an increase in appendix diameter and periappendiceal heterogeneity



Figure 2. Abdominal CT showed an increase in appendix diameter and periappendiceal heterogeneity

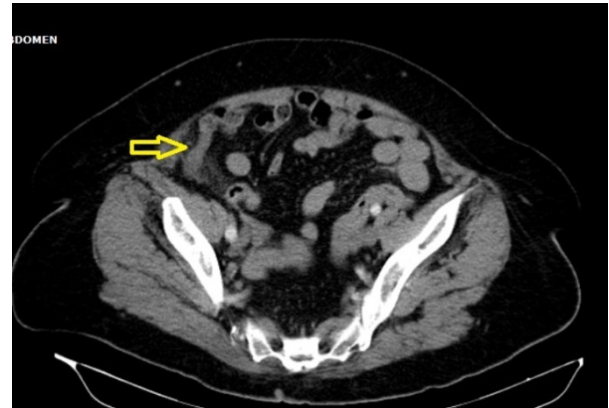


Figure 3. Abdominal CT showed an increase in appendix diameter and appendicitis



The patients had no history of surgery and no family history of malignancy. Laboratory tests were unremarkable except for the range of the white blood cell which was increased (10.9-23.5 x10³/uL). Four female and three male patients were operated with an open technique under general anesthesia. All patients were operated with an incision of McBurney, except the eldest female patient who operated with a paramedian incision. The average operation time was 45 minutes and the mean length of hospitalization was two days which ranged from 1 to 4 days. Postoperative mortality and morbidity weren't reported.

Appendectomy specimen pathology results were compatible with SSA without invasion so that the patients don't need another surgical resection. All the diagnosis was confirmed by a postoperative histopathological study. All cases were detected as incidental lesions on routine microscopy. After two months of surgery for the possibility of colorectal carcinoma, colonoscopy was performed. Although four patient's colonoscopies were unremarkable, three of the patient's colonoscopies were reported polyps

in the descending and sigmoid colon. Polypectomy materials were reported as tubular adenoma with low-grade dysplasia. This study describes seven cases of SSA of

the appendix which was presented with clinics of acute appendicitis (Table 1).

Table 1. Demographic features of the patients

Patient	Age	Gender	Preoperative Ultrasound Imaging	Preoperative CT Imaging	WBC (x10 ³ /uL)	Postoperative Colonoscopy
Patient 1	29	M	Normal	Acute Appendicitis	13.9	Normal
Patient 2	57	F	Normal	Acute Appendicitis, Appendicolit	10.6	Low-Grade Tubular Adenoma in Descending Colon
Patient 3	72	F	Normal	Acute Appendicitis	20.0	Normal
Patient 4	67	F	Normal	Acute Appendicitis	8.3	Normal
Patient 5	49	M	Acute Appendicitis	CT: N/A	9.6	Low-Grade Tubular Adenoma in Sigmoid Colon
Patient 6	35	F	Normal	Acute Appendicitis	7.9	Normal
Patient 7	29	M	Acute Appendicitis	CT: N/A	8.9	Low-Grade Tubular Adenoma in Sigmoid Colon

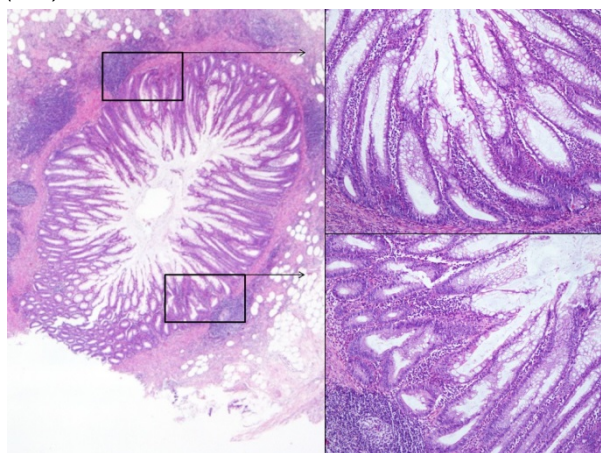
M: male, F: female, WBC: white blood cell, CT: Computed tomography, N/A: Not available, uL: microliter

DISCUSSION

SSA which was mostly located on the right colon is rarely seen in the location of the appendix (1, 2). Appendix SSA was generally found by the postoperative specimens, autopsies and could be diagnosed incidentally during colonoscopy (1, 3).

The diagnosis of SSA is based on basic histological features such as serration, dilatation, horizontal orientation, goblet cell differentiation, an asymmetric proliferative region with an L-shaped or inverted T-form at the base of the crypts (4,5) (Figure 4). In SSA, sawtooth-like structural changes in the dysplastic epithelium covering the basal aspect of the crypts were seen as in our cases (Figure 5).

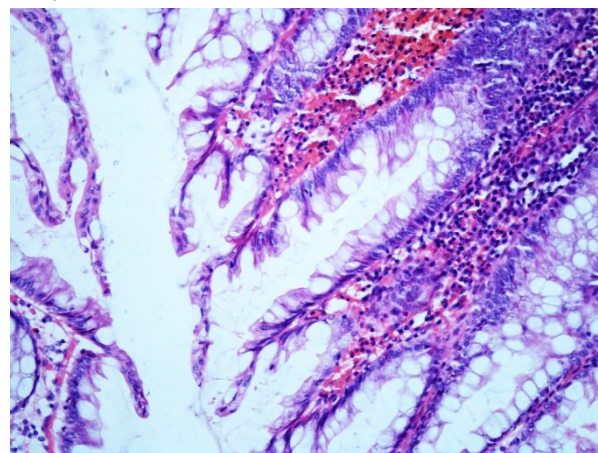
Figure 4. L-shaped or inverted T-form at the base of the crypts, hematoxylin, and eosin staining, magnification: 40x and 100x (inlet)



The incidence of SSA in the appendix is mostly unknown. Although Karabulut et al reported that the mean age was 52.5 for the SSA, in our study the mean age was 48 years (4). However, two male patients were 29 years old, Renshaw

et al reported that the incidence of SSA in patients 30 years or older were relatively high as our other five patients (6).

Figure 5. Sawtooth-like structural changes in the dysplastic epithelium, hematoxylin, and eosin staining, magnification: 200x)



There were no typical signs or symptoms that might be considered as representative of SSA, in the literature the most common clinical presentation is reported as acute appendicitis (3, 6, 7). The lumen of the appendix may become obstructed by SSA and cause inflammation (3, 6). The diagnosis of the SSA was made by the incidental findings during intraabdominal surgery, during abdominal CT scans for other medical conditions, or during a colonoscopy. The most common findings in abdominal CT are an increase in appendix diameter, appendicolitis, inflammation and heterogeneity around the appendix, which is consistent with the appearance of acute appendicitis similar to our presented cases. As in perforated appendicitis, heterogeneity can also be seen in the pericecal fluid and mesentery and target sign appearance can be observed in CT as in intussusception.

Also, cecal mass, peritonitis, carcinomatosis and ascites can be seen in CT performed due to nonspecific symptoms (3, 8-10).

The importance of SSA has increased in the last decade because morphological and molecular studies have determined that this type of lesion develops through the serrated pathway of colorectal carcinogenesis. Karabulut et al (4) have reported that basal dilatation, basal serration, T-/L-shaped crypts, and ectopic crypts are significantly more common in SSA which were susceptible to dysplasia and malignant transformation. Although SSA is rarely described in the appendix, they should be recognized and treated appropriately because they represent a higher risk of cancer.

SSA develops from the serrated pathway of colorectal carcinogenesis with KRAS mutation, methylation of the CpG island promoter regions of the tumor suppressor gene BRAF and inactivation of hMLH1 repair gene increases cytological dysplasia and potentially malign transformation (3, 6, 11, 12). Within the serrated pathway, there is also a possibility that there may be methylation of hMLH1, which is associated with SSA with severe dysplasia. These lesions with mismatch repair gene mutations and severe dysplasia are considered to progress more rapidly to colorectal cancers. Studies showed that mutations in the SSA of the appendix often harbor KRAS mutations, rather than BRAF mutations and there was a differentiation between the serrated pathway in the appendix and the colorectal region (4, 6).

The surgical treatment of SSA of the appendix had a wide perspective from endoscopic piecemeal resection during colonoscopy to the right hemicolectomy with regional lymphadenectomy. Although the resection should be managed by right hemicolectomy or appendectomy is controversial, for the treatment of SSA located in the appendix is the complete resection of the polyps with free margins.

During colonoscopy mostly polyps and neoplastic lesions of the appendix due to the characteristics and location of the lesion by piecemeal resection can be completely resected with sufficient (3, 6). The important point of resection was an invasion of the layers of submucosa and muscularis propria, protrusion of cecal wall, and removing the lesion with free margins (3). Although, carcinoma confined to the mucosa or well-differentiated adenocarcinoma with

submucosal invasion simple appendectomy is recommended. In some cases, especially patients who had a worse clinical performance partial cecal wall and appendix resection were suggested especially SSA which were elongated to the cecal wall. Suspicious malignant degeneration of large adenomas or tumor invasion of the cecum or adjacent organ the stated surgical treatment was right colectomy with regional lymphadenectomy with open or laparoscopic surgical techniques (3).

CONCLUSION

Appendix serrated adenomas which were mostly reported by the postoperative careful examination pathological specimens. The diagnosis, treatment, and postoperative follow-up require more careful evaluation for SSA. Postoperative colonoscopy is recommended due to the possibility of a high risk of SSA or carcinoma in the rest of the colon.

Acknowledgments

I would like to express my gratitude to Professor Cengiz Aydın and Associate Professor Mustafa Emiroğlu for advice drafting the study and Gülen Gül, MD from University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pathology who helped for preparation the histopathological images. We thank our colleagues from the University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Department of General Surgery who provided insight and expertise that greatly assisted the research. Thanks to all the peer reviewers and editors for their opinions and suggestions.

Etik: Bu çalışmanın etik kurul onamı alınmıştır (Tepecik EAH 2021-4-No:14).

Ethics committee approval had been taken (Tepecik EAH 2021-4-No:14)..

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; TK, SDA, dizaynı; TK, SDA, Literatür taraması; TK, SDA, verilerin toplanması ve işlenmesi; TK, SDA, istatistik; TK, SDA, yazım aşaması; TK, SDA,

Author contribution status; The concept of the study; TK, SDA, design; TK, SDA, literature review; TK, SDA, collecting and processing data; TK, SDA, statistics; TK, SDA, writing phase; TK, SDA,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.808744>

Turk Patoloji Derg. 2012;28(3):290-2. doi: 10.5146/tjpath.2012.01140. PMID: 23011836.

11. Bettington M, Brown IS, Rosty C., Serrated lesions of the appendix in serrated polyposis patients. Pathology. 2016 Jan;48(1):30-4.


12. Liu C, Walker NI, Leggett BA, et al., Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry, Mod Pathol. 2017 Dec;30(12):1728-1738.

REFERENCES

1. C A Rubio, Serrated adenomas of the appendix, J Clin Pathol 2004;57:946-949. doi: 10.1136/jcp.2004.018317
2. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, et al. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. American Journal of Clinical Pathology. 2005;124(3):380-391
3. Martinez CA, Cutovoi J, Rossi DH, et al., Intramucosal Carcinoma of the Appendix Arising from Traditional Serrated Adenoma, Case Reports in Surgery Volume 2015, Article ID 297450
4. Karabulut YY, Savaş B, Kurşun N, et al. Serrated lesions of the appendix: Do they differ from their colorectal counterparts?, Turk J Gastroenterol 2014; 25: 29-34
5. Ma XM, Bourke MJ, Sessile Serrated Adenomas: How to Detect, Characterize and Resect, Gut Liver. 2017 Nov; 11(6): 747-760.
6. Renshaw AA, Kish R, Gould EW, Sessile Serrated Adenoma Is Associated With Acute Appendicitis in Patients 30 Years or Older, Am J Clin Pathol 2006;126:875-877
7. Hu CC, Chang JJ, Chen TC, et al, Colonoscopic feature of primary adenocarcinoma of the appendix. Internal Medicine. 2008;47(4):255-257
8. Sato K, Banshodani M, Nishihara M, et al. Sessile serrated adenoma/polyp leading to acute appendicitis with multiple pyogenic liver abscesses: A case report. Int J Surg Case Rep. 2018;42:38-43. doi:10.1016/j.ijscr.2017.11.057
9. Kamboj AK, Chen W, Krishna SG, et al. A Serrated Adenoma of the Appendix Presenting as a Submucosal Mass. Am J Gastroenterol. 2016 Dec;111(12):1677. doi: 10.1038/ajg.2016.320. PMID: 27924096.
10. Yildirim U, Ozaydin I, Erdem H, et al. Intussusception of the appendix induced by sessile serrated adenoma: a case report.

Pharmacological Properties of Extracts of *Alysicarpus Vaginalis* (L.) DC.

Alysicarpus Vaginalis (L.) DC Ekstrelerinin Farmakolojik Özellikleri

Saravanan Vivekanandarajah¹ , Pholtan Rajamanoharan² , Vinujan Shanmugalingam³ 

¹ B.Sc.(Bachelor of Science) KnowledgeLink Group, Inc., Waltham, MA 02451, USA

² B.Sc.(Bachelor of Science) Provincial Herbal Garden Management Center, Trincomalee 31000, Sri Lanka

³ Palmyra Research Institute, Jaffna 40000, Sri Lanka

ABSTRACT

OBJECTIVE: This systematic review was aimed to analyze, summarize, and document the pharmacological properties of published studies linked to *A. vaginalis*.

MATERIALS AND METHODS: In this prospective study, Electronic records (PubMed, Semantic Scholar, Scopus, ScienceDirect, and Web of Science) were utilized to recognize the appropriate existing published articles from 1900 to June 2021.

RESULTS: Until now, in vivo and in vitro scientific evidence exists for the pharmacological properties of this plant species. Antibacterial, anticancer, antifungal, antioxidant, and hepatoprotective properties of various parts of *A. vaginalis* have been detected. Remarkably, no pharmacological active compound has been isolated and there is no scientific evidence available for any of the traditional medicinal use of this plant species.

CONCLUSION: This work analyzed, summarized, and documented the reported pharmacological properties of *A. vaginalis*.

Key Words: *Alysicarpus vaginalis*, Fabaceae, Siddha Medicine, Sri Lanka, antioxidant property

INTRODUCTION

Alysicarpus vaginalis (L.) DC. [synonyms: *Hallia vaginalis* (L.) J.St.-Hil.; and *Hedysarum vaginale* L.; and accepted infraspecifics: *Alysicarpus vaginalis* var. *taiwanianus* S.S.Ying; *Alysicarpus vaginalis* var. *vaginalis*; and *Alysicarpus vaginalis* var. *venosus* (Blatt. & Hallb.) Pramanik & Thoth.] is a perennial herb that belongs to the *Fabaceae* family (Figure 1). *A. vaginalis* is called Kuthiraivaali (குதிரைவாலி) in Tamil and Alyce Clover in English. This plant species is native to Asia (Sri Lanka, India, Bangladesh, Malaysia, Yemen, Cambodia, Vietnam, Thailand, China, Nepal, Indonesia, Laos, Philippines, Maldives, Oman, and Myanmar), Africa (Angola, Zimbabwe, Benin, Zaire, Zambia, Cameroon, Uganda, Central African Republic, Rwanda, Chad, Tanzania, Swaziland, Congo, Sudan, Equatorial Guinea, Sierra Leone, Ghana, Kenya, South Africa, Madagascar, Nigeria, Mauritania, Niger, Mauritius, Gabon, Mozambique, Réunion, Togo, and Comoros), and Oceania (Solomon Islands and New Guinea). On the other hand, it has been introduced into Africa (Seychelles), Europe (Georgia), North America (Bahamas, Costa Rica, Belize, Cuba, Dominican Republic, USA, Puerto Rico, Haiti, Jamaica, Panamá, Nicaragua, and Mexico), Oceania (Australia, Vanuatu, Tonga, Fiji, New Caledonia, and Nauru), and South

America (Bolivia, Venezuela, Brazil, Colombia, Trinidad-Tobago, Ecuador, Suriname, French Guiana, Guyana, and Netherlands Antilles). This plant species is doubtfully present in Saudi Arabia (1). *A. vaginalis* is used to manufacture chemical products, used as animal food, and as medical plants around the world. Various parts of *A. vaginalis* are used to treat various diseases in traditional medicines as follow: Root: cough, fever, jaundice, respiratory diseases, diabetes, and leprosy; Seed: indigestion, and dysentery; Whole plant: wounds, bone fractures, kidney stones, sepsis, kidney illnesses, skin diseases, leprosy, hepatoprotective, and respiratory disorders; and Leaf: weak eyesight and earache (19-21). Compounds such as 1,14-tetradecanediol; 2,6,10-dodecatricienoic acid,7,11-dimethyl-3-(trifluoromethyl)-methyl ester; catechin; gallic acid; hypoxanthine; isophytol; lupeol; oleanolic acid; xanthine; β -sitosterol; and γ -caprolactone have been isolated from leaf and aerial of *A. vaginalis* (22,23,24).

This systematic review article objects to analyze, summarize, and document the pharmacological properties of published studies linked to *A. vaginalis*. This systematic review article will be beneficial for the investigators who are concerned to perform forthcoming pharmacological

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Saravanan Vivekanandarajah, PhD, KnowledgeLink Group, Inc., Waltham, MA 02451, USA

E-Posta/E-Mail: vivekanandarajahs@yahoo.co.uk || +9 477 883 2430

Received/Geliş Tarihi: 12.07.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 10.08.2021

Bu Eser Creative Commons Atif-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



properties and phytochemical-linked researches applying this plant species.

Figure 1. *A. vaginalis* plant species. Source: Kew Science, 2021 (1)



MATERIALS AND METHODS

Electronic records (PubMed, Semantic Scholar, Scopus, ScienceDirect, and Web of Science) were utilized to recognize the appropriate existing published articles from 1900 to June 2021. The search terms ("*Alysicarpus vaginalis*", "*Hallia vaginalis*", and "*Hedysarum vaginale*") were used and only pharmacological properties associated articles were considered in this article.

RESULTS

Reported pharmacological properties of *A. vaginalis*

Details of reported pharmacological properties of different parts of *A. vaginalis* (level of scientific evidence available, pharmacological property, part used, extract/fraction, assay/model, dose/concentration, and reference) are listed in Table 1. Until now, *in vivo* and *in vitro* scientific evidence exists for several pharmacological properties of this plant species. Although, at this time there is more *in vitro* scientific evidence available. At present, antibacterial, anticancer, antifungal, antioxidant, and hepatoprotective properties of various parts of *A. vaginalis* have been detected (23-30). Nonetheless, the antioxidant property has been reported by the majority number of studies. Also, there is only *in vitro* evidence available for antibacterial, antifungal, and antioxidant properties. While the hepatoprotective property has only *in vivo* scientific evidence. Besides, the anticancer property has both *in vivo* and *in vitro* properties. So far, leaf, stem, root, and whole

plant have shown various pharmacological activities. However, the whole plant has been used in most of the studies. As mentioned before, seed is used to treat indigestion and dysentery in traditional medicines. Anyway, there is no report of any pharmacological activity of seed. Up to this point, no pharmacological active compound has been isolated from *A. vaginalis*. Moreover, a variety of extracts (aqueous, benzene, chloroform, ethanol, ethyl acetate, hexane, methanol, and petroleum ether) were used to study the pharmacological properties. Despite that, methanol has been used in a larger number of the reported studies. Now, there is no scientific evidence available for any of the traditional medicinal use of *A. vaginalis*. Only the applicable studies reported using the lowest concentration/dose used are discussed in detail below.

Reported *in vivo* pharmacological properties

Anticancer property

Aerial ethyl acetate fraction of methanol extract (400 mg/kg) was orally administered to mammary tumorigenesis rats for four weeks. The results showed that there was a 50% reduction in the mammary tumor. Tamoxifen at a dose of 2 mg/kg was used as a standard drug in this study (30).

Hepatoprotective property

Rathi et al. (2015) orally administered aerial ethanol extract (200 mg/kg) to Nitrobenzene-induced hepatic damaged rats. After 30 days, it was observed that there was a normalization in blood marker enzymes and elevation in the antioxidation by enzymes. Silymarin at a dose of 25 mg/kg was used as a standard drug in this investigation (28).

Reported *in vitro* pharmacological properties

Antibacterial property

Antibacterial properties were studied using the aerial part of *A. vaginalis*. At a concentration of 0.2 mg/ml of methanol extract and its fractions showed antibacterial properties in the following assays: methanol extract: *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Proteus vulgaris* assays; Acetone fraction: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Proteus vulgaris* assays; Chloroform fraction: *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* assays; n-Butanol fraction: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, and *Proteus vulgaris* assays. Tetracycline was used as a positive control in this study. Besides, the authors did not state the concentration of tetracycline used in this study (24).

Table 1. Reported pharmacological properties of various parts of *A. vaginalis*

Level of scientific evidence	Bioactivity	Part used	Extract / fraction	Assay / model	Dose / concentration	Reference
<i>In vivo</i>	Anticancer	Aerial	Ethyl acetate fraction (Methanol extract)	Mammary tumorigenesis	400 mg/kg	(30)
<i>In vivo</i>	Hepatoprotective	Aerial	Ethanol	Nitrobenzene-induced hepatic damaged	200 mg/kg	(28)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	Acetone fraction (Methanol extract)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	0.2 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	Chloroform fraction (methanol extract)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	0.5 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	Chloroform fraction (methanol extract)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	0.2 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	Methanol	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	0.2 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	Methanol	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	n-Butanol fraction (Methanol extract)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Aerial	n-Butanol fraction (Methanol extract)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	0.2 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antibacterial	Whole plant	Hexane, Ethyl acetate, Methanol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 mg/ml	(27)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	Acetone fraction (Methanol extract)	Human cancer SK-MEL-2 cell	49.1 µg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	Acetone fraction (Methanol extract)	Human cancers Hep-G2 cell	53.6 µg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	Chloroform fraction (methanol extract)	Human cancer SK-MEL-2 cell, Human cancers Hep-G2 cell	80.0 µg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	Chloroform fraction (Methanol extract), n-Butanol fraction (Methanol extract), Acetone fraction (Methanol extract)	MCF-7 breast cancer cell	80 µg/ml (LC ₅₀)	(30)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	Chloroform fraction (Methanol extract), n-Butanol fraction (Methanol extract), Acetone fraction (Methanol extract), Ethyl acetate fraction (Methanol extract)	MDA-MB 453 breast cancer cell	80 µg/ml (LC ₅₀)	(30)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	Ethyl acetate fraction (Methanol extract)	MCF-7 breast cancer cell	27 µg/ml (LC ₅₀)	(30)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	n-Butanol fraction (Methanol extract)	Human cancer SK-MEL-2 cell	48.8 µg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Anticancer	Aerial	n-Butanol fraction (Methanol extract)	Human cancers Hep-G2 cell	52.2 µg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antifungal	Aerial	Chloroform fraction (methanol extract)	<i>Aspergillus flavus</i>	0.2 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antifungal	Aerial	Chloroform fraction (methanol extract)	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	0.5 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antifungal	Aerial	Methanol, Acetone fraction (Methanol extract), n-Butanol fraction (Methanol extract)	<i>Aspergillus flavus</i>	0.5 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antifungal	Aerial	Methanol, Acetone fraction (Methanol extract), n-Butanol fraction (Methanol extract)	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	0.2 mg/ml	(24)
<i>In vitro</i>	Antifungal	Whole plant	Hexane, Ethyl acetate, Methanol	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	1 mg/ml	(27)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Leaf	Ethanol, Aqueous, Benzene	DPPH radical scavenging	800 µg	(23)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Leaf and stem	Aqueous	DPPH radical scavenging	309 Quercetin equivalent/g wet weight	(29)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Leaf and stem	Aqueous	FRAP	120 Quercetin equivalent/g wet weight	(29)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Leaf and stem	Ethanol	DPPH radical scavenging	346 Quercetin equivalent/g wet weight	(29)

Level of scientific evidence	Bioactivity	Part used	Extract / fraction	Assay / model	Dose / concentration	Reference
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Leaf and stem	Ethanol	FRAP	48 Quercetin equivalent/g wet weight	(29)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Root	Aqueous	DPPH radical scavenging	371.17 µg/ml (IC ₅₀)	(25)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Root	Chloroform	DPPH radical scavenging	243.64 µg/ml (IC ₅₀)	(25)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Root	Methanol	DPPH radical scavenging	144.92 µg/ml (IC ₅₀)	(25)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Root	Petroleum ether	DPPH radical scavenging	475.36 µg/ml (IC ₅₀)	(25)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Ethyl acetate	DPPH radical scavenging	254.65 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Ethyl acetate	H ₂ O ₂ scavenging	380.29 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Ethyl acetate	NO radical scavenging	362.07 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Hexane	DPPH radical scavenging	589.21 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Hexane	H ₂ O ₂ scavenging	464.66 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Hexane	NO radical scavenging	533.81 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Methanol	DPPH radical scavenging	261.40 µg/ml (IC ₅₀)	(23)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Methanol	H ₂ O ₂ scavenging	367.60 µg/ml (IC ₅₀)	(26)
<i>In vitro</i>	Antioxidant	Whole plant	Methanol	NO radical scavenging	456.36 µg/ml (IC ₅₀)	(26)

Abbreviation: IC₅₀: Half maximal inhibitory concentration, LC₅₀: Lethal Dose 50%, NS: Not Stated; FRAP: Ferric reducing antioxidant power, DPPH: 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, H₂O₂: Hydrogen peroxide, NO: Nitric Oxide

Antifungal property

Tapadiya et al. (2017) researched the antifungal properties of the aerial part of *A. vaginalis*. Antifungal properties were observed in methanol extract and its fractions of acetone and n-Butanol in *Aspergillus flavus* assay and methanol extract in *Candida albicans* and *Aspergillus niger* assays. The concentration of methanol extract and its fractions was used in all the above experiments was 0.2 mg/ml. Ketoconazole was used as a positive control in this research. Again, the authors did not state the concentration of the positive control used in this research (24).

Antioxidant property

The root extract of methanol (IC₅₀ 144.92 µg/ml) exhibited antioxidant property in 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl radical scavenging assay. Ascorbic acid was used as a positive control in this study. The authors did not state the concentration of ascorbic acid used in this study (25).

CONCLUSION

A. vaginalis is widely used in traditional medicines and at the moment it has only a limited amount of scientific evidence which are not related to its traditional medicinal uses. Hence, this work suggests that more pharmacological

properties of this plant species should be studied using further *in vitro* assays and *in vivo* and clinical models for traditional medicinal uses of this plant species. Further, compounds that have pharmacological properties should be isolated from *A. vaginalis*. These compounds could be used as lead compounds in future pharmacological researches to fight against killer illnesses. This work analyzed, summarized, and documented the reported pharmacological properties of *A. vaginalis*.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / This work received no funding.

Acknowledgments: The authors are grateful to their family members for their support to deliver this work.

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.970014>


REFERENCES

1. Kew Science. *Alysicarpus vaginalis* (L.) DC. Plants of the World Online. 2021. Available from: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:473569-1> (Accessed 30.06.21).
2. Burkill HM. The useful plants of west tropical African. 1995. Royal Botanic Gardens, Kew.

3. Ediriweera EA. Review on Medicinal uses of Weeds in Sri Lanka. *Tropical Agricultural Research and Extension*. 2010; 10: 11–16. <https://doi.org/10.4038/tare.v10i0.1865>
4. Kirtikar KR, Basu BD. *Indian medicinal plants*, Vol 11. Lalit Mohan Basu, Allahabad. 1935: 1347-1348.
5. Vivekanandarajah S, Rajamanoharan PR, Heinrich M, Munday M. Preparations and plants used to treat diabetes in Sri Lankan Siddha Medicine. Presented at the 3rd International Conference on Ayurveda, Unani, Siddha and Traditional Medicine, Institute of Indigenous Medicine, University of Colombo, Colombo. 2015; 67.
6. Vivekanandarajah S, Rajamanoharan PRS, Munday M, Heinrich M. Plants used to treat diabetes in Sri Lankan Siddha Medicine – An ethnopharmacological review of historical and modern sources. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016; 198: 531–599. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.053>
7. Vivekanandarajah S, Rajamanoharan P, Munday M, Heinrich M. Plants currently used to treat diabetes in Sri Lankan Siddha Medicine – an ethnobotanical survey in the Eastern Province. Presented at the World Congress Integrative Medicine & Health 2017: part three, Springer Nature, Berlin, Germany. 2017; 333. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1784-2>
8. Vivekanandarajah S, Rajamanoharan PRS, Heinrich M. Siddha Medicine in Eastern Sri Lanka Today–Continuity and Change in the Treatment of Diabetes. *Front. Pharmacol*. 2018; 9: 1022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01022>
9. Tirkey A. Some ethnomedicinal plants of family-Fabaceae of Chhattisgarh state. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2006; 5: 551–553.
10. Rajamanoharan, P., Vivekanandarajah, S. The role of honey in pediatric treatments in Sri Lankan Siddha Medicine. *Uludag Bee Journal*. 2021; 21: 83–90. <https://doi.org/10.31467/uluaricilik.851567>
11. Vivekanandarajah S. Antidiabetic plants used by Sri Lankan Tamils. *Jaffna Science Association Newsletter*. 2021; 28 (3): 3.
12. Vivekanandarajah S. நீரிழிவைக் கட்டுப்படுத்த இலங்கைத் தமிழர்கள் உபயோகித்த தாவரங்கள்- பகுதி: 1 (Plants used by Sri Lankan Tamils to manage diabetes – Part: 1). *Valampurii Newspaper* 2021.
13. Vivekanandarajah S. நீரிழிவைக் கட்டுப்படுத்த இலங்கைத் தமிழர்கள் உபயோகித்த தாவரங்கள்- பகுதி: 2 (Plants used by Sri Lankan Tamils to manage diabetes – Part: 2). *Valampurii Newspaper* 2021.
14. Vivekanandarajah S. நீரிழிவைக் கட்டுப்படுத்த இலங்கைத் தமிழர்கள் உபயோகித்த தாவரங்கள்- பகுதி: 3 (Plants used by Sri Lankan Tamils to manage diabetes – Part: 3). *Valampurii Newspaper*. 2021.
15. Vivekanandarajah S. Plants historically used by Sri Lankan Tamils to treat diabetes. Presented at The International Dr. Safiye Ali Multidisciplinary Studies Congress in Health Sciences, İzmir, Turkey. 2021.
16. Vivekanandarajah S. Plants used to treat diabetes in Sri Lankan Siddha Medicine (Ph.D. Thesis). University College London, London, UK. 2018.
17. Vivekanandarajah S. Plants historically used to treat diabetes in Sri Lankan Siddha Medicine. Presented at the International Seminar & Exhibition on Phytopharmaceuticals: Emerging Challenges and Opportunities, Ooty, India. 2017.
18. Vivekanandarajah S. Plants with Anti-Diabetes Mellitus Properties, 591, Appian Subramoniam, CRC Press (Taylor & Francis Group), Boca Raton (FL, USA). *Journal of Ethnopharmacology*. 2016; 191: 19–20. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.031>
19. Chopra. RN, Nayar SL, Chopra IC. *Glossary of Indian Medicinal Plants (Including the Supplement)*. Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi. 1986. 1956-1992.
20. Manandhar NP. *Plants and People of Nepal*. Timber Press. Oregon. Timber Press, USA. 2002. 599.
21. *Flora of China*. Available from <http://flora.huh.harvard.edu/china/>. Accessed on 02.08.2021
22. Liu H, Lei M, Liang X, Jiang Z, Guo X. Simultaneous determination of three purines in *Alysicarpus vaginalis* (L.) DC. by hollow fiber-based liquid-phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography. *Biomedical Chromatography*. 2014; 28: 311–316. <https://doi.org/10.1002/bmc.3022>
23. Nandhu M, Abhirami V, Sukanya S, Prabin J, Mary Helen P. Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of Leaf Extracts of *Alysicarpus vaginalis*. *Journal of emerging technologies and innovative research*. 2018; 5: 615–621.
24. Tapadiya G, Kale MA, Saboo S. Phytochemical characterization, anti-cancer and antimicrobial activity of isolated fractions of *Alysicarpus vaginalis*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2017; 12: 77–83.
25. Arya P, Mehta JP. Antioxidant Potential of Himalayan Medicinal Plants *Angelica glauca*, *Alysicarpus vaginalis*, and *Peristrophe bicalyculata*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2017; 6: 1892–1901. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.607.226>
26. Kurian S, Joseph L, Josekumar VS. PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND IN VITRO FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF SUCCESSIVE EXTRACTS OF *ALYSICARPUS VAGINALIS* VAR. *NUMMULARIFOLIUS* (DC.) MIQ. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017; 9: 231–234. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i6.16814>
27. Kurian S, Josekumar VS. PHYTOCHEMICAL SCREENING, ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND BRINE SHRIMP LETHALITY BIOASSAY OF DIFFERENT EXTRACTS OF *ALYSICARPUS VAGINALIS* VAR. *NUMMULARIFOLIUS* (DC.) MIQ. (FAMILY: FABACEAE). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017; 9: 1–6. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i1.15688>
28. Rathi MA, Meenakshi P, Gopalakrishnan VK. Hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Alysicarpus vaginalis* against nitrobenzene-induced hepatic damage in rats. *South Indian Journal of Biological Sciences*. 2015; 1: 60–65.
29. Rattanata N, Daduang S, Phaetchanla S, Bunyatratthata W, Promraksa B, Tavichakorntrakool R, Uthaiwat P, Boonsiri P, Daduang J. Antioxidant and antibacterial properties of selected Thai weed extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2014; 4: 890–895. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014APJTB-2014-0422>
30. Sakle NS, More SA, Mokale SN. Chemomodulatory effects of *Alysicarpus vaginalis* extract via mitochondria-dependent apoptosis and necroptosis in breast cancer. *Nutrition and Cancer*. 2020; 72: 1243–1253. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1670855>

Üçüncü Basamak Bir Hastanede Legionella Pneumophila Üriner Antijen Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of The Legionella Pneumophila Urinary Antigen Test Results of In A Tertiary Care Hospital

Pınar Şamlıoğlu¹ 

¹ Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Legionella cinsi bakteriler, su ve havalandırma sistemlerindeki sulara çoğalabilir, geniş sıcaklık ve pH aralıklarında yaşayabilirler. İnsanlarda grip benzeri üst solunum yolu enfeksiyonu (Pontiak Ateşi) ile duyarlı kişilerde ölümcül seyrebilen alt solunum yolu enfeksiyonlarına (Pnömoni, Lejyoner Hastalığı) neden olabilirler bu nedenle toplum sağlığı açısından önemli bakterilerdir. Legionella pnömonisinin (LP) tanısının erken teşhisi ve tedaviye erken dönemde başlanması yüksek orandaki mortalitesini engellemek için çok önemlidir. LP tanısında sıklıkla kullanılan idrar antijen testleri, toplum kökenli pnömonilerde etiyolojik tanıya yardımcı olan hızlı ve basit testlerdir. Üriner antijen testlerinin (UAT) kullanımı pnömonide hızlı bir şekilde antibiyotik tedavisine başlamaya yardımcı olabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız laboratuvarımızda beş yıllık sürede yapılan Legionella üriner antijen test sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01.01.2016-30.09.2021 tarihleri arasında gelen idrar örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. İdrar örnekleri Legionella antijen testi (Mascia Brunelli s.p.a., Legionella Pneumophila Card test, İtalya) ile üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

BULGULAR: Laboratuvarımıza 100 idrar örneği Legionella antijen testi yapılması istemiyle gönderilmiştir. 100 örnekten 99 tanesi (%99) negatif saptanmıştır. Dâhiliye Genel Servisi'nden gelen bir (%1) örnekte zayıf pozitiflik saptanmıştır.

SONUÇ: Legionella pnömonisi özellikle altta yatan diyabet gibi kronik hastalığı olanlarda ilerleyici seyrebilmektedir. Üriner antijen testleri tedaviye hızlı başlamak için önemlidir. Tanıyı destekleyici klinik bulguları ile birlikte testin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: legionella pneumophila, pnömoni, üriner antijen testleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: The bacteria of the genus Legionella can be grown in water and air conditioning systems, and they can live in wide temperature and pH ranges. In humans, influenza-like upper respiratory tract infection (Pontiac fever) can cause low respiratory tract infections (Pneumoniae, legionnaires' disease) in susceptible persons, which are important for public health. Early diagnosis and early initiation of treatment of Legionella pneumonia (LP) is very important to prevent high mortality. Urine antigen tests, which are frequently used in the diagnosis of LP, are fast and simple tests that help the etiologic diagnosis in community - acquired pneumonia. The use of urinary antigen tests (UATs) may help to initiate antibiotic therapy rapidly in pneumonia. The aim of this study is to retrospectively evaluate the results of Legionella urinary antigen test performed in our laboratory for five years.

MATERIALS AND METHODS: The urine specimens from the Microbiology Laboratory between 01.01.2016-30.09.2021 were retrospectively analyzed. The urine samples were studied in accordance with the recommendations of the manufacturer of Legionella antigen test (Mascia Brunelli s.p.a., Legionella Pneumophila Card test, Italy).

RESULTS: 100 urine specimens were sent to our laboratory for Legionella antigen testing. Of the 100 samples, 99 (99%) were negative. A positive (1%) sample from the Internal Medicine Service.

CONCLUSION: Legionella pneumonia may be progressive especially in patients with chronic diseases such as underlying diabetes. Urinary antigen tests are important for rapid onset of therapy. Evaluation of the test together with the clinical findings supporting the diagnosis is important.

Keywords: legionella pneumophila, pneumonia, urinary antigen tests

GİRİŞ

Lejyoner hastalığı, ilk olarak 1976 yılında Philadelphia'da bir otelde çıkan salgın sonucunda tanımlanmıştır. Salgında 182

kişi hastalanmış ve 29 kişi hayatını kaybetmiştir (1). Hayatını kaybeden hastalardan 1977 yılında yeni bir bakteri izole

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pınar Şamlıoğlu, MD, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir/Türkiye

E-Posta/E-Mail: psamlioglu@hotmail.com || Tel: +90 542 693 1795

Received/Geliş Tarihi: 06.10.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 03.11.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



edilmiş ve *Legionella pneumophila* olarak isimlendirilmiştir (2).

Legionella türleri gram-negatif, aerobik, küçük, basillerdir. *Legionella* cinsi 50'den fazla tür ve 70 serotip içerir; 20 türün insanda enfeksiyon yaptığı bilinmektedir. Avrupa ve Amerika'da lejyoner hastalığının %95'inden *L.pneumophila*, %5'inden ise *pneumophila*-dışı suşlar sorumludur (3,4).

Legionella bakterisinin yaşam alanı akarsular, göller ve termal sular gibi doğal su kaynaklarıdır. Bakterinin su sistemlerinin kolonizasyonunda suyun durgunluğu, sıcaklığı, suyun mikroflorası, ve biyofilm tabaka önemli rol oynar. *Legionella* bakterisinin su sistemlerinde çoğalması için ideal sıcaklık 35-45 °C'dir (5). *Legionella Pontiak* ateş ve pnömoni ile seyreden ve Lejyoner hastalığı denilen iki farklı hastalığa neden olabilir. Yıllık olarak bildirilen 20,000-30,000 Lejyoner hastalığı vakası bulunmaktadır. Bunların yaklaşık %25'nin hastaneden alındığı bildirilmektedir (6).

Avrupa ve Amerika'da bildirilen Lejyoner hastalığı olgularının yaklaşık %70-90'ında tanı idrar antijen testleri ile konmaktadır. İdrarda *Legionella* bakterisinin hücre duvarındaki lipopolisakarit antijeninin tespit edilmesi esasına dayanır. Kolay uygulanabilir olması, kart testin 15 dakika gibi kısa bir sürede sonuç alınabilmesi, hastalık semptomlarından 48-72 saat sonra pozitifleşmesi, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi ve özgüllüğün %100 yakın olması nedeniyle değerli bir testtir. Hastalığın ciddiyeti ile idrar antijeninin duyarlılığı koreledir. *L. pneumophila* serogrup 1 dışındaki diğer serogruplarda ve nonpneumophila türleri için güvenilir olmaması en büyük dezavantajdır. Bununla birlikte idrar antijen testlerinin özellikle bakteriyel yükü fazla olan hastalarda *L. pneumophila* serogrup 1 dışındaki diğer serogruplar ve nonpneumophila türlerinde de pozitif olabileceği akıld tutulmalıdır (7, 8, 9).

Bu çalışmadaki amacımız beş yıllık süre içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar örneklerinde *Legionella* üriner antijen test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01.01.2016-30.09.2021 tarihleri arasında gelen 100 idrar örneği sonucu retrospektif olarak incelenmiştir. İdrar örnekleri *Legionella* üriner antijen testi (Mascia Brunelli s.p.a., *Legionella Pneumophila* Card test, İtalya) ile üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

İdrar örnekleri standart kaplarda toplanmıştır. Örnekler 24 saat içinde test edilmiştir. Test prosedürüne göre hemen çalışılmayacak örnekler 14 güne kadar 2-8°C'de, daha uzun süre beklemesi gereken örnekler -20°C' de saklanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tüm örneklerin oda sıcaklığına gelmesi beklenmiştir. Her bir test tüpüne 100-150µl (3 damla) idrar örneği konmuştur. 50 µl (1damla) tampon eklenip karıştırılmıştır. Plastik damlalıkla 100-150µl (3 damla) kartın örnek kuyucuğuna konulmuştur. 15 dakika inkübasyon sonucunda değerlendirilmiştir. Kontrol bölgesinde mavi (C) ve test bölgesinde kırmızı (T) çizginin her ikisinin birlikte görülmesi pozitif, sadece kontrol bandı görülmesi negatif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Laboratuvarımıza 100 idrar örneği *Legionella* üriner antijen testi yapılması istemiyle gönderilmiştir. Örneklerin 50'si (%50) erkek, 50'si (%50) kadın hastalara aittir. 100 hastanın iki tanesi (%2) 18 yaş altı idi.

Legionella üriner antijen testi istemi ile gelen tüm idrar örneklerinden 32'ü yoğun bakım, 65'i serviste tedavisi devam eden hastalardan, 3'ü ise polikliniğe gelen hastalardan gönderilmişti. *Legionella* üriner antijen testi için gönderilen 100 idrar örneğinden 99'u negatif saptanmıştır. Dâhiliye Genel Servisi'nden gelen bir idrar (%1) örneğinde zayıf pozitiflik saptanmıştır. Tablo 1'de idrar örneklerinin geldiği birimlere göre sayısı gösterilmiştir.

Tablo 1. İdrar örneklerinin geldiği birimlere göre sayısı

Örneklerin geldiği servisler	Örnek Sayısı
Dâhiliye Genel Servis	46 (%46)
Koroner Yoğun Bakım	7 (%7)
Dâhiliye Yoğun Bakım	9 (%9)
Cerrahi Yoğun Bakım	2 (%2)
Anestezi Yoğun Bakım	12 (%12)
Çocuk Yoğun Bakım	1 (%1)
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	1 (%1)
Hematoloji Servis	3 (%3)
Cerrahi Servis	1 (%1)
Nöroloji Servis	3 (%3)
Nefroloji Servis	1 (%1)
Kalp Damar Cerrahi Servis	1 (%1)
Ortopedi Servis	1 (%1)
Kardiyoloji Servis	1 (%1)
Çocuk Enfeksiyon Servis	1 (%1)
Erişkin Enfeksiyon Servisi	7 (%7)
Poliklinikler (Dâhiliye, Çocuk Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları)	3 (%3)

TARTIŞMA

Legionella türlerine bağlı pnömoniye diğer pnömonilerden ayıran en önemli nokta; su sistemlerinde yerleşip çoğalabilmesinden dolayı etkenin kişiye çevresel bir kaynaktan ulaşmasıdır. Aynı nedenle hastalık epidemik karaktere sahiptir. Kişinin hastalığa yakalanabilmesi için her şeyden önce bir çevresel rezervuarın bulunması (havalandırma sistemi, soğutma kulesi, sıcak su tankları gibi), suyun bu rezervuardan kişiye ulaşabilmesi için bir neden veya aracı mekanizma bulunması (soğutma kulesi fanları, duş başlıkları, manav ve çiçek stantlarında kullanılan sprey nemlendiriciler, aspirasyon gibi) ve son olarak da kişinin bazı risk faktörlerine sahip duyarlı bir birey olması şeklinde sayılabilecek birden fazla koşulun bir araya gelmesi gereklidir.

Hastalık için başlıca risk faktörleri; erkek cinsiyet, sigara içilmesi, kronik kalp veya akciğer hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği, ileri yaş ve immünsüpresyondur (10,11,12,13). Çalışmamızda da gelen idrar örneklerinin hepsi hastanede yatan hastalara aitti. Bunların beş tanesi yoğun bakım hastasıydı.

Uzun yıllar Legionella enfeksiyonlarının tanısında kültür altın standart olmuştur. Kültüre göre daha hızlı sonuç alınabilecek test yöntemlerinin arayışına gidilerek dokudan direkt histokimyasal boyama, dokunun ya da solunum örneklerinin floresan antikor boyaması, idrardan antijen saptanması ve seroloji gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (14).

İdrarda Legionella antijenlerini tanımlayan çalışmalar Kohler ve ark. tarafından Indiana Üniversitesinde başlatılmıştır. Ticari olarak piyasada bulunan kitlerin duyarlılıkları %80-90, özgüllükleri ise %100'e yakındır.

Bu test özellikle balgam çıkaramayan hastalar için yararlıdır. Sadece serogrup 1'i saptaması testin kısıtlılığı olarak bilinmektedir. Fakat kültürdekinin aksine antibiyotik kullanımından etkilenmemesi testin avantajıdır (15).

L. Pneumophila enfeksiyonu yaşlılarda, immün sistemi baskılanmış kişilerde ve altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde daha sık görülürken, çocuklarda oldukça seyrek görülmektedir. Bu nedenle immün sistem baskılanması, malignite ya da organ transplantasyonu gibi enfeksiyon gelişim riski yüksek olan çocuklarda bu hızlı tanı testinin kullanılması uygun olacaktır (16). Çalışmamızda iki tane çocuk hastadan gelen idrar örneği bulunmaktaydı. Diğer örneklerimizin hepsi 18 yaş üzeri hastalara aitti.

İtalya'da yapılan çalışmada 3217 hastanın 1113 tanesine üriner antijen testi uygulanmıştır. %2,2 pozitiflik elde edilmiştir (17). Yapılan bir diğer çalışmada ise 1,941 hastanın 32'sinde (%1,6) üriner antijen testi pozitif saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da üriner antijen testi pozitifliği %1 saptanmıştır. Diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Hastaların klinik özellikleri ve tanılarına ulaşamamıştır. Bu çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Legionella türlerinin su sistemlerinde çoğalarak insan sağlığı açısından önemli bir risk faktörü oluşturduğu göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hastaneler, okullar, oteller gibi toplu yaşam alanlarında su sistemlerinin dezenfeksiyonu ve temizliği önem taşımaktadır.

Etik: Kısa rapor niteliğindeki bu makalede kullanılan tüm veriler retrospektif ve anonim olduğu için etik kurul onamına gerek duyulmamıştır.

Ethics committee approval was not required as all data used in this short report article were retrospective and anonymous.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/eggetbd.1005465>

KAYNAKLAR

1. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med. 1977; 297(22):1189-97. doi: 10.1056/NEJM197712012972201.
2. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med 1977;297(22):1197-203. doi: 10.1056/NEJM197712012972202.
3. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. Clin Microbiol Rev 2002; 15(3): 506-26. doi: 10.1128/CMR.15.3.506-526.2002.
4. Helbig JH, Bernander S, Castellani Pastoris M, J Etienne, V Gaia, S Lauwers et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21(10): 710-6. doi: 10.1007/s10096-002-0820-3.
5. Lau HY, Ashbolt NJ. The role of biofilms and protozoa in Legionella pathogenesis: implications for drinking water. J Appl Microbiol. 2009;107(2):368-78. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04208.x.

6. Stout JE, Goetz AM, Yu VL. Hospital epidemiology and infection control. 4th ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2011.
7. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. Lancet 2016; 387(10016): 376-85. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60078-2.
8. Joseph CA, Yadav R, Ricketts KD; European Working Group for Legionella Infections. Travel-associated Legionnaires disease in Europe in 2007. Euro Surveill 2009;14(18): 191-96. doi: 10.2807/es.e.14.18.19196-en.
9. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. J Med Microbiol 2001;50(6):509-16. doi: 10.1099/0022-1317-50-6-509.
10. Yu VL. Legionella pneumophila (Legionnaires' Diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2425-35.
11. Edelstein PH, Cianciotto NP. Legionella. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2711-21.
12. Vural T. Lejyoner hastalığı ve turizm. ANKEM Dergisi 2004;18:184-7.
13. Akbaş E, Gözalan A, Yılmaz GR ve ark. Lejyoner hastalığında tanı yaklaşımı: 1995-2002 yılları arasında incelenen olgularda klinik, mikrobiyolojik ve epidemiyolojik değerlendirme. FLORA 2003;8:148-57.
14. Cloud JL, Carroll KC, Pixton P, Erali M, Hillyard DR. Detection of Legionella species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. J Clin Microbiol 2000;38(5):1709-12. doi: 10.1128/JCM.38.5.1709-1712.2000.
15. Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. Baskı s.557, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
16. Çiftdoğan DY., Vardar F. Enfeksiyon Hastalıklarında Hızlı Tanı Testleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 159-166.
17. Carugati M, Aliberti S, Reyes LF, Sadud RF, Irfan M, Prat C et al. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study. ERJ Open Res 2018; 4(4): 00096-2018. doi: 10.1183/23120541.00096-2018.
18. Bellew S, Grijalva CG, Williams DJ, Anderson EJ, Wunderink RG, Zhu Y et al. Pneumococcal and Legionella Urinary Antigen Tests in Community-acquired Pneumonia: Prospective Evaluation of Indications for Testing. Clin Infect Dis 2019. 68(12):2026-2033. doi: 10.1093/cid/ciy826.