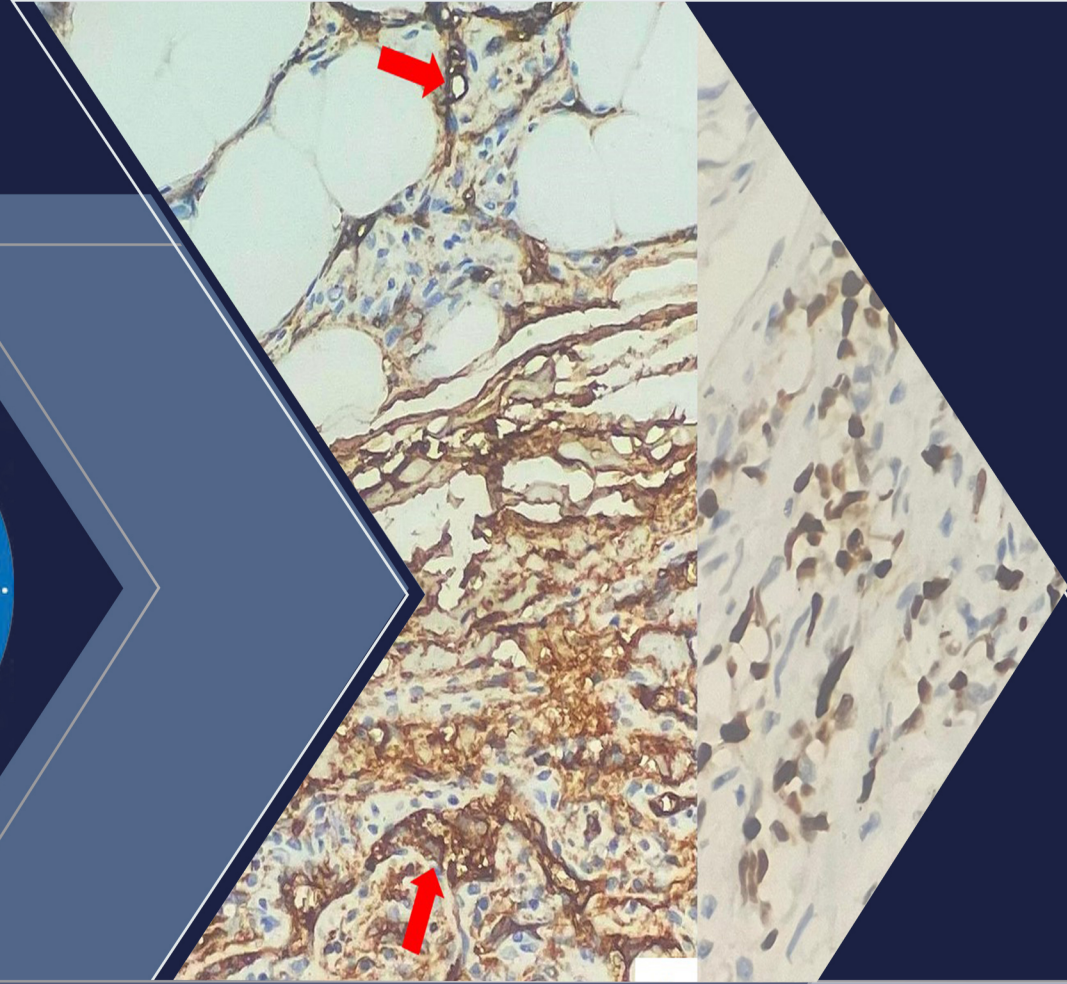


Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Aksaray University
Journal of Medical Science



Yıl:2023 Cilt:4 Sayı:3

<https://tip.aksaray.edu.tr>

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Cilt: 4 / Sayı: 3 / 2023

Aksaray University Journal of Medical Sciences

Editörler Kurulu

Baş Editör
Mehmet GÜL

Editörler

Cerrahi Bilimler Editörü
Ayşe Betül ÖZTÜRK

Cerrahi Bilimler Editör Yardımcısı
Kazım GEMİCİ

Dahili Bilimler Editörü
Hazen SARITAS

Dahili Bilimler Editör Yardımcıları
Sinan İNCİ
Kamil KOKULU

Temel Bilimler Editörü
Mehmet TAŞPINAR

Dil Editörü

Deniz ÖZKAN
Erdem ARSLAN

İstatistik Editörü
Can ATEŞ

Yazı İşleri Editörü
Kayhan MUTLU
Filiz TAŞPINAR

Danışma Kurulu

Ahmet Gökhan ÇAKIROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ali YILDIRIM
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aydın RÜSTEMOĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan AKÖZ
Anadn Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan SARITAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Başar CANDER
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

Behcet AL
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Cüneyt TURAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Emine Arzu KÖSE
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem EROL ÜNLÜER
SBÜ Bozyaka EAH Acil Tıp Kliniği

Figen COSKUN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fikret SAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hatice Sühan TOMAC
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

İsmet PARLAK
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Levent AVŞAROĞULLAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mehmet OKUMUŞ
Ankara EAH Acil Tıp Kliniği

Meltem AKKAS
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muammer Hakan POYRAZOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muhammet Gökhan TURTAY
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

Nalan METİN AKSU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Namık ÖZKAN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

Seçgin SÖYÜNCÜ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sıdıka Aysegül ERTASKIN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Zeynep GÖKCAN ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Volkan GENC
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adem YILDIRIM
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adnan BAYRAM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Can ATEŞ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fadime EROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halil KAYA
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH

İsa KILICASLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Keziban UÇAR KARABULUT
Başkent Üniversitesi Konya Uyg. ve Arş. Merkezi

Mustafa SERDENGEÇTİ
T C Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Mücahit KAPCI
Başakşehir Çam ve Sakura Devlet Hastanesi

Mücahit AVCIL
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Onur KARACA
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serkan KAYABAŞI
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sinan İNCİ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serife ÖZDİNÇ
Afyonkarahisar SBÜ Tıp Fakültesi

Yahya Kemal GÜNAYDIN
Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi EAH

Yavuz KATIRCI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören EAH

Burcu GÖRKEM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem ARSLAN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ersin ÖZEREN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Filiz TAŞPINAR
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kamil KOKULU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Melike ORDU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nurhan AKARAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

Editörler Kurulu-Danışma Kurulu	i
İçindekiler	ii
Akromegali Hastalarında Kolon Polip İnsidansı ve Poliplerin Klinik Özelliklerle İlişkisi Colonic Polyp Incidence in Patients with Acromegaly and Its Relationship with Clinical Characteristics <i>Ayşegül ŞAHİN, Savaş Volkan KIŞIOĞLU, Özlem KANBUROĞLU MELETLİ, Orhan ÖZGÜR</i>	1-5
Türkiye’den Pitriazis Rosea Hastalarıyla İlgili 2 Yıllık Bir Tecrübe: Alerjinin Patogenezdeki Rolü Nedir? Two Years of Experience Related to Pitriazis Rosea Patients From Turkey: Where to Place Allergy Topics in The Pathogenesis? <i>Emine Müge ACAR, Funda KEMERİZ, Melike ORDU</i>	6-10
Bir Tıp Fakültesi Hastanesinin Uluslararası Sağlık Turizmi Biriminin Verilerinin İncelenmesi An Analysis of the Data of the International Health Tourism Unit of a Medical Faculty Hospital <i>Hasan KÜÇÜKKENDİRCİ, Mehtap YÜCEL, Yasemin DURDURAN, Berrin OKKA, Sema DİLEK</i>	11-15
Tip 2 Diabetes Mellitusta Ketojenik Diyetin Etkileri Association Between Type 2 Diabetes Mellitus And Ketogenic Diet <i>Fadime GÖKTAŞ, Neslihan TEKİN KARACAER</i>	16-22
Büyüyen Sorun: Antimikrobiyal Direnç The Growing Problem: Antimicrobial Resistance <i>Erdem ARSLAN</i>	23-29
Bilateral Primer Meme Anjiyosarkomlu Olguda Multiple Soliter Subkutan Doku Metastazı ile Rekürrens Recurrrens with multiple solitary subcutaneous tissue metastases in a case with bilateral primary breast angiosarcoma <i>Lütfi SOYLU</i>	30-33
Paroksetine Kullanımına Bağlı Üriner İnkontinans: Bir Olgu Sunumu Urinary Incontinence Due to Paroxetine Use: A Case Report <i>Aslı EGELİ KARATAŞ, Mehmet Hamdi ÖRÜM</i>	34-36

Akromegali Hastalarında Kolon Polip İnsidansı ve Poliplerin Klinik Özelliklerle İlişkisi

Colonic Polyp Incidence in Patients with Acromegaly and Its Relationship with Clinical Characteristics

Ayşegül ŞAHİN^{1*}, Savaş Volkan KİŞİOĞLU²,
Özlem KANBUROĞLU MELETLİ³, Orhan ÖZGÜR⁴

¹Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray / TÜRKİYE

²Trabzon Yıldızlı Medikal Park Hastanesi, Trabzon / TÜRKİYE

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hatalıkları, Trabzon / TÜRKİYE

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Akromegalilerde kolon polip insidansının saptanması ve kolon polipi olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin, endokrinolojik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: KTÜ Tıp Fakültesinde, 70 Akromegali hastası, retrospektif olarak kolonoskopik bulgularına göre incelendi.

Bulgular: 70 Akromegali olgusunun 18'inde (%25,7) kolonda polip saptandı. Kolon polipleri ile sigara, hemoglobin, MCV ve bazal IGF-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bazal IGF-1 düzeyi, kolon polipi olan Akromegali hastalarında daha düşük bulundu (p=0,045).

Sonuç: Akromegali hastalarında kolonik polip insidansı %25,7 olarak saptandı, normal popülasyona göre artmış olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, kolon polip, IGF-1.

ABSTRACT

Aim: It was aimed to determine the incidence of colon polyps in Acromegaly and to compare the demographic characteristics, endocrinological and clinical parameters of patients with and without colon polyps.

Materials and Methods: 70 Patients with Acromegaly at KTU Faculty of Medicine were evaluated retrospectively according to their colonoscopic findings.

Results: Colon polyps were detected in 18 (25.7%) of 70 Acromegaly cases. There was a significant correlation was found between colon polyps and smoking, hemoglobin, MCV and basal IGF-1 levels. Basal IGF-1 levels were found to be low in patients with colon polyps (p=0,045).

Conclusion: The incidence of colonic polyps in patients with Acromegaly was found to be 25,7%, it was observed to be increased compared to the normal population.

Keywords: Acromegaly, colon polyp, IGF-1.

GİRİŞ

Akromegali, GH ve IGF-1'in aşırı salınımı sonucu gelişen, ilerleyici dış görünüş değişiklikleri ve sistemik komplikasyonlara yol açan nadir bir hastalıktır (1-4). Avrupa'da prevalansı milyonda 30-70 birey olarak tahmin edilmektedir (5, 6). Vakaların %95'inde neden hipofizer tümörden GH hipersekresyonudur.

Tanı anında hastalarda genellikle kaba yüz hatları, el-ayak büyümesi, yumuşak doku hipertrofisi mevcuttur. Diğer karakteristik bulguları; hiperhidrozis, guatr, osteoartrit, karpal tunel sendromu (KTS), görme bozuklukları, kolon polipleri, uyku apnesi, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon, kardiyak aritmilerdir.

Akromegali hastalarında hem benign hem de malign kolorektal tümör riski artmıştır (7). GH ve IGF1 düzeylerindeki artışın otokrin ve parakrin etkileri nedeniyle intestinal epitel hücrelerinde meydana gelen çoğalma ve epitel hücrelerinin proliferasyon ve göçünü uyaran mitojenik etki kolorektal neoplazi patogenezinin sorumlusu mekanizmadır (8). Ayrıca hiperinsülinemi, diabetes mellitus, değişen safra asit salgısı, değişen lokal immün yanıt, artmış bağırsak uzunluğu ve/veya bağırsak geçiş sürelerinin değişmesi gibi diğer faktörler akromegali hastalarında kolon polip oluşumu ve tekrarlamasına katkıda bulunabilir (9). Birçok bireysel çalışma, Akromegali hastalarında adenomatöz polip riskinin arttığını bildirmiştir (10, 11). Bu çalışmada da Akromegali hastalarının başta kolon polipleri olmak üzere kolon neoplazm sıklığı ve klinik özelliklerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, 2010-2017 yılları arasında, Akromegali tanısı olan 70 hasta, retroprospektif gözlemsel olarak incelendi. Çalışmanın amacı; Akromegali hastalarında kolon polip insidansının saptanması ve polipi olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin, endokrinolojik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılmasıdır. İncelenen parametreler; hasta yaşı, cinsiyeti, hastalık yaşı, başvuru şikayetleri, boy, kilo, sigara kullanım öyküsü, cerrahi ve medikal tedavileri, preoperatif, postoperatif, kolonoskopi anında ve sonradan bakılan GH ve IGF-1 değerleri, hipofiz adenom boyutları, tiroid ve batin ultrasonografileri, patoloji raporları, kolonoskopi bulguları, hastalık aktivasyonu, EKO'da IVS kalınlığı, hormonal ve metabolik veriler, komorbid hastalıklardır.

Akromegali popülasyonundaki kolonoskopi verileri, yine ülkemizde Köksal ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu 65 asemptomatik bireyden oluşan kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı (12). Çalışmamızda kolon polip insidansı ve kolorektal kanser riski Lieberman ve arkadaşlarının 2000 yılında 3196 asemptomatik bireyden oluşan çalışmanın verileri ve İmperiale ve arkadaşlarının 2000 yılında 1994 asemptomatik bireyde yapmış olduğu çalışmanın verileri ile karşılaştırıldı (13, 14).

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının

tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir

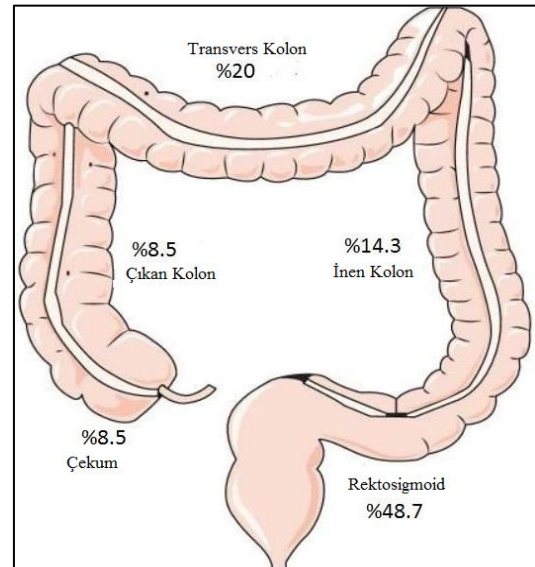
BULGULAR

Bu çalışmaya Akromegali tanılı 33'ü kadın (%47,1), 37'si erkek (%52,9) olmak üzere toplam 70 hasta dahil edildi. Akromegali hastalarının klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Akromegali Hastalarının Klinik Özellikleri.

Hasta sayısı	70
Erkek	37 (%52,9)
Kadın	33 (%47,1)
Yaş (yıl) (ort±SD) (min-max)	52 ± 12 (24-81)
Hastalık süresi (ay) (ort±SD) (min-max)	48 ± 86 (1-348)
Kolon polipi olan hasta sayısı	18 (%25,7)
VKİ (kg/m ²) (ort±SD) (min-max)	29,9 ± 5,3 (20,7-48,8)
Sigara içen	27 (%38,6)
Bazal GH seviyesi (ng/mL) (ort±SD) (min-max)	24,6 ± 16 (4-51)
Bazal IGF-1 seviyesi (ng/mL) (ort±SD) (min-max)	881 ± 276 (378-1360)
HbA1c (%) (ort±SD) (min-max)	6,7 ± 1,5 (5,2-13,3)
Açlık glukoz seviyesi (mg/dL) (ort±SD) (min-max)	110 ± 39,7 (71-384)
HOMA-IR (ort±SD) (min-max)	4,1 ± 4,4 (0,4-21)
Remisyonda	48 (%68,6)
Aktif hastalık	22 (%31,4)
Makroadenom (10 mm ve üzeri adenom)	51 (%85)
Mikroadenom (<10 mm)	9 (%15)
Tiroid nodulu	48 (%78,6)
IVS kalınlığı (mm) (ort±SD) (min-max)	12 ± 1,9 (8-18)
Safra kesesi patolojisi (taş, çamur, safra polipi)	18 (%25,7)

Kolonoskopi ile taranan 70 Akromegali olgusunun 18'inde (%25,7) toplamda 35 adet polip saptandı. Poliplerin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. Çalışmamızda Akromegali Hastalarında Kolorektal Poliplerin Dağılımı

Poliplerin %77,2'si adenomatöz, %20'si hiperplastik polip ve %2,8'i adenokanser olarak raporlandı. Tüm poliplerin 16'sı (%45,7) tübüler, 9'u (%25,8) tübülovilloz, 7'si (%20) hiperplastik polip, 2'si (%5,7) ileri displazi gösteren adenomatöz polip ve biri (%2,8) adenokanser olarak rapor edildi.

Polipi olan ve olmayan Akromegali hastalarının demografik ve klinik özellikleri ve bu özelliklerin polip ile olan ilişkileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo-2. Kolon Polipi Olan ve Olmayan Akromegali Hastalarının Profili ve Polip ile Olan İlişkileri.

	Polip olmayan hasta	Polip olan hasta	P
Hasta sayısı (%)	52 (74,3)	18 (25,7)	1,000
Erkek (%)	27 (%52)	10 (%55,5)	
Kadın (%)	25 (%48)	8 (%44,5)	
Yaş (yıl) (ort±SD)	51.6 ± 12.9	53.2 ± 9.2	0,637
VKİ (kg/m ²) (ort±SD)	29.7 ± 5.6	30.4 ± 4.1	0,654
Hastalık süresi (ay) (ort±SD)	46.2 ± 83	38.5 ± 76	0,179
Bazal GH (ng/mL)	22 ± 14.1	26.3 ± 18.3	0,582
Kolonoskopi anında GH (ng/mL)	6.69 ± 9.3	9.86 ± 11.8	0,067
Bazal IGF-1 (ng/mL)	925.3 ± 265	742.6 ± 272	0,045
Kolonoskopi anında IGF-1 (ng/mL)	551 ± 301	587 ± 200	0,514
HbA1c % (ort±SD)	6.68 ± 1.62	6.94 ± 1.45	0,358
HOMA-IR ≥ 2.5	12	6	0,669
Hemoglobin (<12 / 12 g/dL ve üzeri)	8 / 44	8 / 10	0,020
MCV (fL) (<80 / >80)	8 / 44	7 / 11	0,049
Sigara içen / içmeyen	16 / 36	11 / 7	0,046
Makroadenom (10 mm ve üzeri)	36 (%84)	15 (%88)	1,000
Mikroadenom (<10 mm)	7 (%16)	2 (%12)	1,000
Remisyonunda olan	38	10	0,278
Tiroid nodulu olan	34	14	1,000
IVS kalınlığı (mm) (ort±SD)	11.8 ± 1.77	12.6 ± 2.3	0,190
Somatostatin analog kullanımı	32	14	0,336

Kolon polipleri ile sigara, hemoglobin düzeyi, MCV düzeyi ve bazal IGF-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Akromegali tanılı 70 hastanın 27'sinin (%38,6) sigara kullandığı ve bunların içinde de polipi olan 18 hastanın 11'inin sigara içtiği saptandı. Akromegali hastalarında sigara ile kolon polipi arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0,046).

Kolon polipi olanların MCV düzeyi (<80 fL) ve hemoglobin düzeyi (<12 g/dL), polipi olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla (p=0,049), (p=0,020)). Ancak ferritin düzeyleri ile kolon polipi arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p=0,241).

Bazal GH düzeyleri, istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen (p=0,582), polip olanlarda daha yüksek bulundu. Kolon polipi olan Akromegali hastalarının, polipi olmayanlara göre, bazal IGF-1 ortalaması daha düşük bulundu. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı idi (p=0,045). Akromegali hastalarında kolon polipi ile bazal IGF-1 arasında ters bir ilişki olduğu saptandı.

Somatostatin analogu kullanan Akromegali hastaları ile safra kesesi patolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,007). Ancak somatostatin kullanan hastalar ile kolon polipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,336).

Kolon polipi olan ve olmayan Akromegali tanılı hastalarda yapılan değerlendirmede yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, bazal GH, kolonoskopi anındaki GH ve IGF-1 değerleri, HbA1c (%) düzeyi, HOMA-IR değeri, hipofiz adenom boyutu, hastalık aktivitesi, postoperatif kür, tiroid nodulu, IVS kalınlığı, somatostatin analog kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Akromegali hastalarının komorbid durumları ve kolon polipleriyle ilişkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo-3. Akromegali Hastalarının Komorbid Durumları ve Polip ile İlişkileri.

Hastalık	Hasta sayısı (%)	Polip olmayan	Polip olan	P
Diyabet	30 (%42,9)	22	8	1,000
Hipertansiyon	43 (%61,4)	30	13	0,418
Hiperlipidemi	25 (%35,7)	17	8	0,541
Tiroid nodül	48 (%78,6)	34	14	1,000
Safra kesesi taşı	10 (%14,3)	7	3	0,713
Safra kesesi polipi	4 (%5,7)	3	1	1,000
Safra kesesi çamuru	6 (%8,6)	2	4	0,036
OSAS	12 (%17,1)	6	6	0,064
KTS	19 (%27,1)	14	5	1,000
Total kanser	7 (%10)	4	3	0,363

OSAS: *Obstruktif uyku apne sendromu*

KTS: *Karapaltinel sendromu*

Toplam 7 hastada (%10) kanser saptandı. Üç hastada 2 kanser bir arada mevcuttu. Görülen kanserler; 3 tiroid papiller kanseri, 2 kolon kanseri, 2 mide kanseri, 1 akciğer kanseri, 1 endometriyum kanseri, 1 mesane kanseri.

Kanser tanısı olan yedi hastanın üçünün kolonoskopisinde polip saptandı. Görülen kanserler ile kolon polipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,363). Mide kanseri olan iki hastanın ikisinin de kolonda polipi vardı.

Batın ultrasonografisi ile safra kesesi değerlendirildiğinde; 4 hastada (%5,7) safra polipi, 10 hastada (%14,3) safra taşı, 6 hastada (%8,6) safra çamuru tespit edildi. İki hastada aynı anda safra çamuru ve safra taşı vardı. Kolon polipi ile olan ilişkileri istatistiksel olarak sırasıyla p=1,000, p=0,713, p=0,036 saptandı. Kolon polipi ile safra çamuru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,036).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Akromegali tanısı almış 70 hasta, retrospektif olarak incelendi. Kolonoskopik bulgularına göre, kolon polipi olan ve olmayan hastalar arasındaki demografik özellikler, endokrinolojik ve klinik parametreler karşılaştırıldı. Akromegali hastalarında kolon polip sıklığı çeşitli literatürlerde belirtilen, genel popülasyonda beklenen polip sıklığı ile kıyaslandı. Çalışmamızda Akromegali kolon polip

insidansı %25,7 tespit edildi. Bu oran literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda kolonik polip insidansı, çoğu çalışmada bildirilen %22-38 aralığına benzer bulundu (10, 15, 16, 17, 18, 19).

İmperiale ve arkadaşları, Akromegali olmayan asemptomatik kontrol gruplarında, kolon polip sıklığını %9 saptamıştır (14). Yaptığımız çalışma ile kıyaslayınca Akromegali hastalarında, kolon polipi sıklığının normal popülasyona göre belirgin derecede artmış olduğu görüldü. Rokkas ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı 9 kontrollü çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir meta-analizde, Akromegali hastalarında kontrollere kıyasla hem kolorektal kanser hem de kolonik polip sıklığında belirgin artış saptamış, adenomatöz polip ve kolon kanseri riskini sırasıyla 2.5 kat ve 4.4 kat artmış olarak saptamıştır (20). Ülkemizde Akromegali hastalarında kolorektal polip sıklığı üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Köksal ve arkadaşlarının ülkemizde 2014 de yapmış olduğu 66 Akromegali olgusunda kolorektal polip oranı %30,3 (20 hastada), 65 kişilik kontrol grubunda ise kolorektal polip oranını %12,3 (8 hasta) olarak saptamıştır (12). Köksal ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmanın kontrol grubuna göre kolorektal polip riskini 3.2 kat artmış olarak hesaplamıştır. Bizim çalışmamızda da kolon polip sıklığı Köksal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer bulundu. Çalışmamız Akromegali olgularında kolorektal neoplazm sıklığının arttığını desteklemektedir.

Literatür ile uyumlu olarak, sigara içen Akromegali hastalarında kolon polipine daha sık rastladık ($p=0,046$). Zhan ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu 350 kişilik bir çalışmada ileri yaş, sigara, kırmızı et tüketimini kolorektal polip oluşumu için risk faktörü olarak saptamıştır (21).

Çalışmamızda polipi olan Akromegali hastalarının bazal (tedavi öncesi) IGF-1 ortalaması, polipi olmayan Akromegali olgularına göre daha düşük saptandı. Ancak polipi olanların bazal IGF-1 ortalaması polipi olmayanlara göre düşük olsa da, normal popülasyona göre belirgin derecede yüksekti. Bu durum Akromegali hastalarında kolonik poliplerin IGF-1 yüksekliği ile ilişkili ancak IGF-1'in kantitatif değeri ile ilişkisiz olduğu yönünde açıklanabilir. Popovic ve arkadaşları gibi Barzilay ve arkadaşları da fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlu ve prolaktinomali hastalarda malign tümör insidansında artış saptamıştır (22, 23). Bu durum, tümörögeneziste GH ve IGF-1 yüksekliğinin tek başına etkili olmadığını, genetik ve çevresel faktörlerin kolorektal neoplazi gelişiminde önemli role sahip olduğunu desteklemektedir.

Boguszewski ve Ayuk, Türkiye'nin de içinde bulunduğu çeşitli ülkelerde yapılan 17 seriyi gözden geçirdi, Akromegalide genel kanser insidansını inceledi, 7723 Akromegali olgusunda 708 kanser vakası saptadı. Ortalama kanser insidansını %10,8 buldu (24). Biz de çalışmamızda, Akromegalilerde %10 (7 hastada) kanser saptadık. Türkiye'de Aydın S. tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada genel popülasyonda kanser insidansı %0,07 olarak bildirilmiştir (25). Lieberman ve arkadaşlarının 2000 yılında 3196 asemptomatik hastanın 30'unda (%0,9) kolon kanseri saptamıştır (13). İstatistikî karşılaştırma yapılamamasına rağmen, çalışmamızda Akromegalik hastalarda kanser

oranının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Akromegali hastalarında en sık rastlanan kanser tipinin kolorektal karsinom olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmesine rağmen (26, 27), bizim çalışmamızda, en sık tiroid kanserine (%4.2) rastlandı. 2010 yılında Güllü ve arkadaşları da Akromegalilerde en sık (%4,7) tiroid kanseri saptamıştır (28). Bu nedenle Akromegali tanılı tüm hastalarda mutlaka tiroid USG yapılmasını, 10 mm ve üzeri nodüllerden biyopsi alınmasını önerebiliriz. İkinci sıklıkla kolorektal ve mide kanseri saptandı. Mide kanseri olan iki hastanın kolonda polipinin olması, özellikle kolon polipi olan Akromegali hastalarında üst GİS endoskopisinin de yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Histopatolojik incelemelere göre kolon karsinomları mukozada belirgin bir yüzey erozyonu oluşturabilirken, adenomlar genellikle yüzey epitelinin bütünlüğünü korur ancak polip stromasına kanayabilir (29). Çalışmamızda kolonik polipli Akromegali hastalarının hemoglobin ve MCV değerleri polipi olmayan Akromegali hastalarına göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla ($p=0,020$), ($p=0,049$)). Akromegali hastalarında hemoglobin ve MCV değerlerinin normalden düşük olması, bu iki parametrenin kolonik polip varlığının öngörücüsü olabileceğini desteklemektedir. Aynı ilişki ferritin için saptanamadı ($p=0,241$). Bunun nedeni, ferritinin akut faz reaktanı olması, inflamasyon ve/veya enfeksiyon etkisiyle artmış veya normal ferritin düzeyleri ile açıklanabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, Akromegali hastalarında kolon polipi görülme sıklığı %25,7 saptandı. Literatür verileri ile yapılan karşılaştırmada kolonik polip sıklığının normal popülasyondan daha fazla olduğu kanaatine varıldı. Kolonoskopik incelemelerin %33'ünün yetersiz olması gerçek polip sıklığının daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Akromegali hastalarında kolon polip sıklığının artması, bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle tanı anında yaş ve hastalık süresi ne olursa olsun tüm kolonu kapsayan kolonoskopik işlemin mutlaka yapılması gerekmektedir. Mide kanseri olan iki hastanın kolonda polipinin olması, özellikle kolon polipi olan Akromegali hastalarında üst GİS endoskopisinin de yapılmasının gerektiğini desteklemektedir.

Sigara içenlerde, kolon poliplerinin daha sık görüldüğü saptandı. Kolon polipi olan Akromegali hastalarında, hemoglobin ve MCV değerleri normalden daha düşük bulundu. Bu nedenle hemoglobin ve MCV değerlerinin düşük olmasının kolon polipi varlığının öngörücüsü olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda Akromegali hastalarında %10 kanser saptandı. Çeşitli çalışmalarla yaptığımız karşılaştırma ile Akromegalik hastalarda kanser oranının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. En sık görülen kanserler başta tiroid, sonrasında kolon ve mide kanseridir. Tüm Akromegali hastalarının bu kanserler açısından taranmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda polipi olan Akromegali hastalarının bazal (tedavi öncesi) IGF-1 ortalaması, polipi olmayan Akromegali olgularına göre daha düşük saptandı. Ancak, polipi olanların bazal IGF-1 ortalaması polipi olmayanlara göre düşük olsa da, normal popülasyona göre belirgin derecede yüksekti. Bu durum Akromegali hastalarında kolonik poliplerin IGF-1 yüksekliği ile ilişkili ancak IGF-1'in kantitatif değeri ile ilişkisiz olduğu yönünde açıklanabilir. Ayrıca bu durum, tümörögeneziste GH ve IGF-1 yüksekliğinin tek başına etkili olmadığını, genetik ve çevresel faktörlerin kolorektal neoplazi gelişiminde önemli role sahip olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Colao, A., et al., Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*, 2004. 25(1): p. 102-52.
2. Melmed, S., Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*, 2006. 355(24): p. 2558-73.
3. Nabarro, J.D., Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1987. 26(4): p. 481-512.
4. Baldys-Waligorska, A., et al., The predictive value of the IGF-1 level in acromegaly patients treated by surgery and a somatostatin analogue. *Endokrynol Pol*, 2011. 62(5): p. 401-8.
5. Bengtsson, B.A., et al., Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*, 1988. 223(4): p. 327-35.
6. Ribeiro-Oliveira, A., Jr. and A. Barkan, The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8(10): p. 605-11.
7. Ron E, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991. 68(8): p.1673-7.
8. Cats A, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*. 1996. 56(3): p. 523-6.
9. Lois K, et al. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. 2015. 18(4): p.568-74.
10. Delhougne, B., et al., The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(11): p. 3223-6.
11. Terzolo, M., et al., Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(1): p. 84-90.
12. Koksall, A.R., et al., Increased prevalence of colorectal polyp in acromegaly patients: a case-control study. *Diagn Ther Endosc*, 2014. 2014: p. 152049.
13. Lieberman, D.A., et al., Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 162-8.
14. Imperiale, T.F., et al., Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 169-74.
15. Klein, I., et al., Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med*, 1982. 97(1): p. 27-30.
16. Jenkins, P.J., et al., Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. 47(1): p. 17-22.
17. Vasen, H.F., et al., Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 1994. 131(3): p. 235-7.
18. Ezzat, S., C. Strom, and S. Melmed, Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med*, 1991. 114(9): p. 754-5.
19. Terzolo, M., et al., High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Intern Med*, 1994. 154(11): p. 1272-6.
20. Rokkas, T., et al., Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(22): p. 3484-9.
21. Zhan, T., et al., Multiple behavioral factors are associated with occurrence of large, flat colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis*, 2017. 32(4): p. 575-582.
22. Popovic, V., et al., Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 49(4): p. 441-5.
23. Barzilay, J., G.J. Heatley, and G.W. Cushing, Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med*, 1991. 151(8): p. 1629-32.
24. Boguszewski, C.L. and J. Ayuk, MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*, 2016. 175(4): p. R147-56.
25. S, A., Türkiye'de üriner sistem kanserlerinin görülme sıklığı. *Türk Üroloji Dergisi*, 2007. 33: p. 392-397.
26. Orme, S.M., et al., Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(8): p. 2730-4.
27. Kurimoto, M., et al., The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J*, 2008. 55(1): p. 67-71.
28. Gullu, B.E., et al., Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*, 2010. 13(3): p. 242-8.
29. Sobin, L.H., The histopathology of bleeding from polyps and carcinomas of the large intestine. *Cancer*, 1985. 55(3): p. 577-81.

Türkiye'den Pitriazis Rosea Hastalarıyla İlgili 2 Yıllık Bir Tecrübe: Alerjinin Patogenezdaki Rolü Nedir?

Two Years of Experience Related to Pitriazis Rosea Patients From Turkey: Where to Place Allergy Topics in The Pathogenesis?

Emine Müge ACAR^{1*}, Funda KEMERİZ¹, Melike ORDU²

¹Yüksek İhtisas University Department of Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara / TÜRKİYE

²Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Pitriazis Rosea (PR), etiyojisi bilinmeyen papüloskuamöz bir deri döküntüsüdür. Etyopatogeneizde enfeksiyöz ajanların, genetik faktörlerin ve otoimmünitenin rol oynadığı öngörülmektedir. Çalışma kapsamında PR ile ilişkili demografik ve klinik özellikler ile altta yatan etiyojistik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca PR'nin atopi öyküsü ve alerjen maruziyeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 2018-2020 yılları arasında PR tanısı konan 170 hasta dâhil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet uyumlu 170 sağlıklı katılımcı çalışmaya katılmıştır. Hastaların komorbiditeleri, meslekleri, etiyojistik faktörleri, atopi öyküleri ve biyopsi örneklerinin histopatolojik özellikleri de kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 27.8±1.04, ortalama hastalık süresi 29.3±5.24 gün olarak tespit edilmiştir. En sık tetikleyici faktörler stres (% 44,1) ve enfeksiyonlar (%33,5) olmuştur. 26 hasta (%15,2), kendilerinin bitkilerle temaslarına neden olan bahçe işi öyküsü tariflemiştir. Stres anamnezi veren olgu sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p<0.001). Atopi öyküsü 28 hastada (%16,4) tespit edilmiştir. Atopi sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,765). Ancak PR nüksü olan hastalarda atopi sıklığı nüks olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p=0,002). Bitki teması öyküsü tanımlayan hastaların histolojisinde nispeten daha yüksek sayıda eozinofil görülmüştür (p<0.001).

Sonuç: Sonuç: Bu çalışmada PR en sık stres ve üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bulunsa da, kronik progresyon ve rekürrens gösteren PR'li hastalarda alerjen maruziyetinin önemli bir tetikleyici faktör olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: : Pitriazis rosea, alerjen, tetikleyici.

ABSTRACT

Aim: Pityriasis rosea (PR) is a papulosquamous skin eruption with an etiology of unknown origin. Infectious agents, genetic factors, and autoimmunity are suspected to play a role in the etiopathogenesis. The study was designed to evaluate the demographic and clinical characteristics and underlying etiologic factors associated with PR. It was also aimed to evaluate the relationship between PR and history of atopy and allergen exposure.

Materials and Methods: Materials and Methods: The study included 170 patients diagnosed with PR between 2018 and 2020. Age and gender-matched 170 healthy participants participated in the study. Comorbidities, occupations, etiological factors, atopy history and the histopathological features of the biopsy specimens of the patients were also recorded.

Results: Results: The mean age of the patients was 27.8±1.04, the mean disease duration was 29.3±5.24 days. Stress was the most common triggering factor (44.1%) followed by infections (33.5%). Twenty-six patients (15.2%) had gardening history that brought them in contact with plants. The number of cases describing stress was significantly higher than control group (p<0.001). 28 patients (16.4%) had a history of atopy. Between the groups, atopy frequency was not statistically significantly different (p=0.765). Nonetheless, atopy frequency was significantly higher in patients who had PR recurrence than the patients without recurrence (p=0.002). Relatively higher numbers of eosinophils were seen in the histology of the patients describing a history of plant contact (p<0.001).

Conclusion: Although PR was found most frequently associated with stress and upper respiratory tract infections in this study, it should be considered that allergen exposure may be a crucial triggering factor in patients with PR who have chronic progression and recurrence.

Keywords: Pityriasis rosea, allergen, trigger.

* Emine Müge ACAR
Yüksek İhtisas University Department of Faculty of Medicine,
Department of Dermatology, Ankara / TÜRKİYE
E-mail: drmugeacar@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9592-5599

INTRODUCTION

Pityriasis rosea (PR) is an acute exanthem, characterized by multiple, oval macules, papules, plaques, and occasional vesicles, 1 The etiopathogenesis of the disease is poorly understood. A probable viral etiology has been proposed, supported by the presence of prodromal symptoms in some patients, the spontaneous resolution of the eruption.1,2

Genetic factors and autoimmunity have been suggested to have a role in disease's etiopathogenesis. 3 Atopy has also been implicated in the etiology as atopy prevalence has been found to be higher in patients with recurrent PR.4 Furthermore, PR-like eruptions related to chemical use also exist in literature.5 The present study aimed to investigate the demographic and clinical features of PR patients and to evaluate the etiological causes related to PR. We also aimed to evaluate the relationship of PR with atopy history and allergen exposure.

Statistical analysis

IBM SPSS version 21.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. Normality was tested using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation, and categorical variables were presented as numbers and percentages. Fisher's exact test was used to analyse categorical variables.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective descriptive study included 170 patients admitted to our clinic between January 2018 and May 2020 and was conducted with Institutional Review Board protocol approval (dated: 22.06.2020; number: 06/16 from the local committee of Human Research Ethics Committees at Aksaray University). The patient characteristics including age, sex, occupation, comorbidities, residence, month and season of disease onset, recurrence numbers, resolution time, factors in etiology, atopy history, medication use, prodromal symptoms, clinical PR type, and a herald patch's presence and location were documented. PR diagnosis was made in patients when they had three essential features and at least one out of three optional features. The essential features consisted of circular or oval lesions, scaling on the majority of lesions, and a peripheral collarette of scale with central clearance on at least two lesions. Optional features were truncal and proximal limb distribution with less than 10% of lesions distal to the mid-upper arm and mid thighs, the majority of lesion being distributed among the ribs, and a herald patch appearing minimum two days prior the eruption. The exclusion criteria consisted of multiple small vesicles at the center of two or more lesions, the majority of lesions being on palmar and plantar skin surfaces, and clinical or serologic evidence of secondary syphilis.6 The diagnosis of thirty-four patients were also confirmed by histopathology. The patients' histopathology results were classified into three groups per the eosinophil numbers in overall investigated biopsy areas (HEX200): group 1: no eosinophils, group 2: Containing 1-5 eosinophils, group 3: 6-10 eosinophils, group 4: 10 or more eosinophils in biopsy area. The results were also classified according to the degree of spongiosis. Group 1: mild

intercellular bridges, group 2: increase in the number of mild intercellular bridges group 3: Vesicle and bulla formation.

RESULTS

61 (35.8%) male and 109 (64.2%) female patients were recruited, with a male/female ratio of 0.55. The mean age of the patients was 27.8 ± 1.04 , ranging from 2 to 64 years. The main disease duration was 29.3 ± 5.24 days and ranged between 1 and 365 days. The mean resolution time was 39 ± 17.7 days, ranging between 21 and 120 days.

137 patients (80.5%) resided in a city and 33 (19.5%) lived in rural areas. The vast majority of the patients were students (40%) followed by housewives (33.5%), construction workers (14.1 %), teachers (3.5%), officers (2.9%), farmers (2 %), police (1.5 %), market worker (1.5 %), marble worker (1 %), coffee worker (0.5 %), cargo worker (0.5 %), paperprocessing worker (0.5 %), hammam worker (0.5 %), textile worker (0.5 %), oil worker (0.5 %), driver (0.5 %), forester (0.5 %), guard (0.5 %) (Table 1).

Table-1. Occupational distribution of the study population.

Occupation	Number of patients	Percentage
Student	68	40
Housewife	47	33.5
Construction worker	24	14.1
Teacher	6	3.5
Officer	5	2.9
Farmer	4	2
Police	3	1.5
Market worker	3	1.5
Marbleworker	2	1
Cafeworker	1	0.5
Cargo worker	1	0.5
Paperprocessing worker	1	0.5
Hammam worker	1	0.5
Textile worker	1	0.5
Oil worker	1	0.5
Driver	1	0.5
Forester	1	0.5
Guard	1	0.5

75 patients had a history of stress (44.1%), 57 (33.5 %) patients had a history of infection. 26 (15.2%) patients had a gardening history and plant contact. These plants included tomato, chickpea, pepper, grass, cucumber, beans, lentil, sunflower, apple and plum. The patients contacted with these plants with hands for at least 30 minutes. PR occurred in 6 (3.5%) patients following particular food consumption, in 6 patients no causal factor was identified. (Table 2) Anemia was the most common comorbid disease. Table 3 presented the other comorbid diseases in detail. Fatigue (20.5%), arthralgia (16.4%), and headache (15.2%) were the major accompanying symptoms.

Table-2. Percentage of patients according to triggering factors.

Etiology	Number of patients	Percentage
Stress	75	44.1%
Infection	57	33.5%
Plant contact	26	15.2%
Tomato	6	23.07%
Chickpea	6	23.07%
Pepper	4	15.3%
Grass	3	11.5%
Cucumber	2	7.6%
Beans	1	3.8%
Lentil	1	3.8%
Sunflower	1	3.8%
Apple	1	3.8%
Plum	1	3.8%
Food Consumption	6	3.5%
Honey	1	16.6%
Sunflowerseed	1	16.6%
Beer	1	16.6%
Mussel	1	16.6%
Cheese	1	16.6%
Meat	1	16.6%

Table-3. Comorbidities accompanying pityriasis rosea.

Comorbidity	Number of Patients
Goitre	1
Chronic urticaria	4
Servix ca	1
Anemia	5
Gastritis	1
Asthma	2
Bone tumor	1
Diabetes	3
Allergic rhinitis	1
Hypertension	2

There was a herald patch in 107 patients (62.9%); most herald patches were on the trunk (in 59 patients, 55.14%), followed by extremities in 48 patients (44.8%). The classic PR type was present in 157 patients (94.1%), and 13 (5.9%) had an atypical PR type [the segmental type in two (1.1%), the purpuric type in two (1.1%), and the inverse type in nine (5.2%)]. There was facial involvement in one patient (0.9%).

Only one disease episode was observed in 144 patients (84.7%), 21 (12.3%) had two episodes, 4 (2.3%) had three episodes, and 1 (0.58%) had five episodes. 28 patients (16.4%) had a history of atopy. The most common month of PR onset was May (13.5%) and spring was the season in the most cases (28.8%). (Table 4)

Table-4. The distribution of patients according to months

Months	Number of patients	Percentage %
January	15	8.8
February	8	4.7
March	10	5.8
April	12	7
May	23	13.5
June	21	12.3
July	20	11.7
August	14	8.2
September	13	7.6
October	13	7.6
November	12	7
December	9	5.3
Seasons		
Spring	49	28.8
Summer	48	28.2
Winter	35	20.5
Autumn	38	22.35

The patients having a histopathology concordant with group 2 and 3, which consist relatively higher eosinophil numbers, constituted 28.6 % of the patient group with a history of plant contact. The histopathology of the patients without plant contact were consistent with either group 1 or group 2. In the patients with plant contact the percentage of cases in according to eosinophil numbers groups, the total number of the patient numbers in the groups 2,3 and 4 was statistically significantly higher than that of the patients without plant contact ($p < 0.001$) (Table 5). In the spongiosis grades groups, the percentage of the total number of cases in the plant contact groups 2 and 3 was statistically significantly higher than the group without plant contact ($p = 0.03$) (Table 6).

Table-5. The histopathological classification according to eosinophil numbers.

Eosinophil numbers in histopathology	Group 1 No eosinophil	Group 2 1-5 eosinophils	Group 3 6-10 eosinophils	Group 4 10 or more eosinophils	Group 2+3+4	P value
PR related to plant contact	2 (14.3%)	8 (57.1%)	3 (21.5%)	1 (7.1%)	12 (85.7%)	
PR unrelated to plant contact	15 (75%)	5 (25%)	0	0	5 (25%)	0,001*

*Fischer's exact test, $p < 0.05$ was considered statistically significant

Table-6. The histopathological classification according to spongiosis.

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 2+3	p value
PR related to plant contact	2 (14.3%)	5 (35.7%)	7 (50%)	12 (85.7%)	0.03*
PR unrelated to plant contact	10 (50%)	9 (45%)	1 (5%)	10 (50%)	

DISCUSSION

Characterized by erythematous scaly plaques, PR is a self-limited cutaneous eruption. The disease incidence was approximately 0.5–2%, and maximum incidence was observed between 10 and 35 years. 7,8 In this regard, the patients' mean age was 27.8 ± 1.04 in our study. Although female predominance was demonstrated in some studies, others reported no gender predilection.,9

PR etiopathogenesis remains unclear. Infective agents, such as viruses, bacteria, fungi and noninfectious causes including drugs and vaccines were emphasized in the etiology.10 Investigations examining the viral etiology of PR mostly focused on Human Herpes virus 6 (HHV-6) and HHV-7. In lesional skin, nonlesional skin, saliva, peripheral blood mononuclear cells, and serum of patients with PR, Watanabe et al. demonstrated evidence of both systemic active HHV-6 and HHV-7 infections.11 However, Kosuge reported that most PR patients demonstrated no significant differences in HHV-6 and HHV-7 antibody titers compared to patients with other skin diseases. This finding suggested that HHV-6 and HHV-7 may play a role in the etiology but other causative agents could also play a role in PR. It is also possible that latent activation of HHV-6 and HHV-7, which can be triggered by stress and a state of immunosuppression, may play a role in the etiopathogenesis of PR. 12 Stress was the most common triggering factor reported by the patients in our study (44.1%).

In 8% to 20% of patients, PR is related to recent upper respiratory tract infections.13 31.7% of the population had a previous upper respiratory tract infection in our study. Furthermore, in up to 69% of PR patients, prodromal symptoms have been observed. 13 78.3% of patients had prodromal symptoms in our study, being mostly fatigue. The possible role of viral etiology in PR has been supported by the high proportion of prodromal symptoms in our study.

In addition, some studies in the literature have suggested that extrinsic factors can trigger PR. Accordingly, a study by Egwin showed that 20% of the patients had new garment use history. The mechanism of this causal association has not been clear. 14 Suggesting that atypical cases of PR may actually represent a contact reaction, Zawar et al. revealed a PR-like eruption after the application of mustard oil, confirmed by a patch test.5 Twenty-six patients (15.2%) had gardening history and contact with plants in our study.

It is also striking that higher degree of spongiosis and higher numbers of eosinophils were seen in the histopathology of the biopsy specimens in this group. Spongiosis develops as a result of various immunological reactions and passage of the extravasated edema fluid from dermis into the epidermis resulting with osmotic pressure to epidermis. The severity of spongiosis may range from microscopic changes to macroscopic vesicle and bulla formation dependent on the amount of the allergen exposed.15 Higher degrees of spongiosis accompanying with high numbers of eosinophils may also highlight the role of allergic mechanisms in PR development in these patients. The lack of patch testing, which would further support an allergic etiology, is a limitation of our study.

In several studies, the relationships between PR and environmental factors such as air temperature, air humidity, and rainfall were investigated. An increased incidence of PR during fall, winter, and spring was found in some studies, which suggests an infectious cause. 1 Reports indicating no association between PR and seasonal variations also exist in the literature. 16,17 In our study, most cases occurred in the spring and summer; there was an association with plant contact in 29.1% of cases that developed in the summer and 10.2% of those developed in spring. Since relatively higher eosinophil numbers suggested an allergic mechanism in the histopathology of these patients, it is possible that plant allergens may have caused the high occurrence rate of PR in the summer.

Although PR etiopathogenesis has not been fully clarified, PR has been mostly related to viral etiology. One of the factors supporting the viral etiology of the disease is the low PR recurrence rate.18 Nonetheless, a recent study by Yüksel et al. determined the recurrence rate of PR as 25.9%, which was higher than previously reported, and disease recurrence was related to atopy.4 Similarly, patients with PR recurrence had a higher atopy frequency in our study. Increased susceptibility to PR, which is an inflammatory disease, may be caused by an increase in Immunglobulin E (IgE), mast cells, basophils, and eosinophil levels during the T helper 2 (Th2) inflammatory response in allergic diseases .4,19 There are also studies showing that there are pathways similar to cytokine traffic in allergic skin diseases in PR. Recent studies show that Th17 cells are involved in both allergic mechanisms and pityriasis rosea. 20,21 Contact reactions, which may play a role in PR etiology, are also frequently reported in atopic patients. 22

Viral genetic markers including HHV-6, HHV-7 on lesional and nonlesional skin specimens and in serum were not investigated in our study since it is a retrospective analysis. This is a limitation of the study.

In this study, in which we evaluated the clinical characteristics of patients with PR, the most common triggering factor reported by patients was stress, followed by upper respiratory tract infections. Plant contact may also be a triggering factor for PR by allergenic mechanisms as supported by the relatively high number of eosinophils and higher degree of spongiosis in the histopathology comparing with the histopathology of PR related to other causes. In this regard, we believe that PR may have a multifactorial pathogenesis in which atopy and allergic mechanisms may also be involved. More studies investigating the possible allergic etiology of PR are needed.

REFERENCE

- González LM, Allen R, Janniger CK, Schwartz RA. Pityriasis rosea: an important papulosquamous disorder. *Int J Dermatol* 2005; 44: 757-64.
- Chuang T, Perry HO, Ilstrup DM, Kurland LT. Recent upper respiratory tract infection and pityriasis rosea: a case control study of 249 matched pairs. *Br J Dermatol* 1983; 108: 587-91.
- Chuh A, Chan H, Zawar V. Pityriasis rosea—evidence for and against an infectious aetiology. *Epidemiol Infect.* 2004; 132:381–90.
- Yüksel M. Pityriasis rosea recurrence is much higher than

- previously known: a prospective study. *Acta Derm Venereol* 2019 ;99: 664-7.
5. Zavar V. Pityriasis rosea-like eruptions due to mustard oil application. *Indian J Dermatol Venereol and Leprol* 2005; 71(4): 282.
 6. Chuh, Antonio, et al. "Gianotti-Crosti syndrome, pityriasis rosea, asymmetrical periflexural exanthem, unilateral mediathoracic exanthem, eruptive pseudoangiomatosis and papular-purpuric gloves and socks syndrome: a brief review and arguments for diagnostic criteria." *Infectious disease reports* 4.1 (2012): e12.
 7. Truhan AP. Pityriasis rosea. *Am Fam Physician* 1984; 29:193-6.
 8. Chuang TY, Ilstrup DM, Perry HO, Kurland LT. Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota: 1969 to 1978. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 80-9.
 9. Stulberg DL, Wolfrey J. Pityriasis rosea. *Am Fam Physician*, 2004; 69(1): 87-91.
 10. Li A, Li P, Li Y, Li W, Li A. Recurrent pityriasis rosea: A case report. *Hum Vaccin Immun other.* 2018; 14: 1024-6.
 11. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Blauvelt A, Jacob SE, Orenstein, JM et al. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpes virus-7 and human herpes virus-6. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 793-7.
 12. Kosuge H, Tanaka T, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T et al. Epidemiological study of human herpes virus-6 and human herpes virus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2000; 143: 795-8.
 13. Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 241-4.
 14. Egwin AS, Martis J, Bhat RM, Kamath GH, Nanda KB. A clinical study on pityriasis rosea. *Indian J Dermatol* 2005; 50:136-8.
 15. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic skin diseases: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2016; 50(2): 189-213.
 16. Tay YK, Goh CL. One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 829-31.
 17. Harman M, Aytikin S, Akdeniz S, Inaloz HS. An epidemiological study of pityriasis rosea in the Eastern Anatolia. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 495-7.
 18. Mahajan K, Relhan V, Relhan AK, Garg VK. Pityriasis Rosea: an update on etiopathogenesis and management of difficult aspects. *Indian J Dermatol* 2016; 61: 375-84.
 19. Neoh CY, Tan AW, Mohamed K, Sun YJ, Tan SH. Characterization of the inflammatory cell infiltrate in herald patches and fully developed eruptions of pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 300-4.
 20. Topal FA, Zuberbier T, Makris MP, Hofmann M. The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020 Aug;20(4):367-373. doi: 10.1097/ACI.0000000000000658. PMID: 32590505.
 21. Francesco Drago, Giulia Ciccarese, Francesco Broccolo, Massimo Ghio, Paola Contini, Hajdhica Thanasi, Aurora Parodi, "The Role of Cytokines, Chemokines, and Growth Factors in the Pathogenesis of Pityriasis Rosea", *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 438963, 6 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/438963>
 22. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S114-22.

Bir Tıp Fakültesi Hastanesinin Uluslararası Sağlık Turizmi Biriminin Verilerinin İncelenmesi

An Analysis of the Data of the International Health Tourism Unit of a Medical Faculty Hospital

Hasan KÜÇÜKKENDİRCİ¹, Mehtap YÜCEL^{2*}, Yasemin DURDURAN¹, Berrin OKKA³,
Sema DİLEK⁴

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya / TÜRKİYE

²Bilecik Merkez Toplum Sağlığı Merkezi, Bilecik / TÜRKİYE

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Konya / TÜRKİYE

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Uluslararası Sağlık Turizmi Birimi, Konya / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, bir üniversite hastanesinin Uluslararası Sağlık Turizmi Birimi'ne bildirilen vakaların retrospektif olarak taranmasını ve tanımlayıcı özelliklerinin incelenmesini amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı türde tasarlanan bu araştırmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uluslararası Sağlık Turizmi Birimi'ne 1 Ocak 2010-31 Aralık 2022 tarihleri arasında gerçekleşen 895 dosya dâhil edilmiştir. Çalışmada 10 soruluk veri toplama formu kullanılmıştır. Toplanan veriler IBM SPSS Statistics, versiyon 27.0 (IBM Corp, Armonk,N.Y., USA) paket programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Uluslararası sağlık turizmi birimine en fazla başvurunun %31,7 ile 2022 yılında yapıldığı saptandı. Aylara göre değerlendirildiğinde ise en fazla başvuru %14,3 ile Ağustos ayıydı. Hastaların %0,3'ü sağlık turizmi, %99,7'si turist sağlığı kapsamında yapılan başvuruydu. Başvuranların %16,6'sı Afganistan, %10,6'sı Irak, %8,7'si Azerbaycan, %7,9'u Almanya'da ikamet ediyordu. 2010-2022 yılları arasında başvuran 895 hastanın en fazla başvuruda bulunduğu ilk üç bölüm sırasıyla %24,4 ile çocuk sağlığı ve hastalıkları, %11,8 ile iç hastalıkları, %9,2 ile acil tıp idi.

Sonuç: Bu çalışma ile hastaneye başvuran turist sayısının yıllar içinde özellikle yaz aylarında artış gösterdiği, sağlık turizmi amacı ile başvuran hasta sayısının oldukça düşük olduğu ortaya konmuştur. Başvuruların en fazla Afganistan, Irak, Azerbaycan ve Almanya'dan gelen turistler tarafından yapıldığı ve en fazla dâhili bilimlere başvuruların olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık, sağlık hizmetleri, tıbbi turizm.

ABSTRACT

Aim: This study aims to retrospectively review the cases reported to the International Health Tourism Unit of a university hospital and to examine their descriptive characteristics.

Materials and Methods: In this descriptive research, 895 files were included in the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital International Health Tourism Unit between 1 January 2010 and 31 December 2022. A data collection form with 10 questions was used in the study. The collected data were analysed using IBM SPSS Statistics, version 27.0 (IBM Corp, Armonk, N.Y., USA).

Results: It was found that the highest number of applications to the international health tourism unit was in 2022 with 31.7%. The highest number of applications per month was in August with 14.3%. 0.3% of the patients were registered for health tourism and 99.7% for tourist health. 16.6% of the applicants were from Afghanistan, 10.6% from Iraq, 8.7% from Azerbaijan and 7.9% from Germany. The first three departments where 895 patients applied most between 2010 and 2022 were children's health and diseases with 24.4%, internal diseases with 11.8% and emergency medicine with 9.2%.

Conclusion: This study has shown that the number of tourists applying to the hospital has increased over the years, especially in the summer months, and the number of patients applying for health tourism is quite low. It was found that most of the applications were made by tourists from Afghanistan, Iraq, Azerbaijan and Germany and that most of the applications were for internal medicine.

Keywords: Health, health service, medical tourism.

GİRİŞ

Sağlık hizmetine ihtiyaç duyan bireylere hizmet sunmayı amaçlayan sağlık turizmi, turizm ve sağlık sektörü içerisinde giderek artan bir öneme sahiptir. Sağlık turizmi ilişkili ve paydaşı olduğu tüm sektörlerle birlikte ülke ekonomisine yüksek katma değer sağlamak için büyük bir potansiyele sahiptir. Yılın her mevsiminde gerçekleşme imkânının olması da sağlık turizmini ayrıcalıklı kılmaktadır (1,2). Mevzuatta uluslararası sağlık turizmi, sağlık amaçlı yurtdışından ülkemize geçici bir süreliğine gelen, Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan veya Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmakla birlikte yurtdışında ikamet eden gerçek kişilerin aldıkları her türlü sağlık hizmeti ile bunlarla ilgili destek hizmetlerini ifade etmektedir. Ülkemizde herhangi bir nedenle geçici süreli olarak bulunan yabancıların, ülkemizde buldukları sırada ani gelişen hastalıklarda ve acil durumlarda sağlık hizmeti alması ise 'Turistin sağlığı' olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası sağlık turizmi ve turistin sağlığı kapsamında sağlık hizmeti alan bireyler, 'uluslararası sağlık turisti' olarak adlandırılmaktadır. Ülkemizde sağlık hizmetlerinin bu alanda işleyişinde, Sağlık Bakanlığı Sağlık Turizmi Dairesi Başkanlığı ve hastanelerde uluslararası sağlık turizmi birimleri yer almaktadır. Yine ilgili mevzuata göre uluslararası sağlık turizmi sağlık tesisinde, uluslararası sağlık turistinin kabul, kayıt, teşhis, tedavi, faturalandırma, taburculuk, tercümanlık ve aracı kuruluşlarla ilgili iş ve işlemlerin koordinasyonu ile görevli 'uluslararası sağlık turizmi birimi' oluşturulur (3).

Sağlık turizmi son yıllarda önem verilen bir konu olmakta ve Türkiye'de sağlık turizminin potansiyelini geliştirmek için Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere bazı kamu kurumları ve kuruluşları tarafından çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (4,5). Bu çalışmalar kapsamında kamu ve özel hastanelerde sağlık turizminin kapsadığı hastaların yönetimi ve takibi için birimler oluşturulmaktadır. Kamu ve özel hastaneler için uluslararası düzeyde sağlık hizmeti verebilmek, önemli bir etkinlik olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle turizmin önemli olduğu ülkelerde sağlık turizmi kapsamında hizmet verebilme potansiyelini arttırmak için yeni strateji ve politikalar geliştirme girişimleri bulunmaktadır (6).

Genel anlamda sağlık turizmi bireylere, daha hızlı ve daha ekonomik fiyata daha kaliteli sağlık hizmeti imkânı sunmaktadır. Ayrıca sağlık profesyonellerinin istihdam, kariyer ve vaka deneyim fırsatlarını arttırmaktadır (2). Son yıllarda dünya genelinde görülen hızlı turizm artışı içerisinde en fazla büyümenin, sağlık turizmi alanında yaşandığı belirtilmektedir. Sağlık turizminin önemi, birçok insanın tıbbi tedavi amacıyla ülkeler arasında seyahat etme olanaklarının artmasından dolayı giderek artmaktadır. Sağlık turizmi, son yıllarda birçok ülke tarafından politikalar geliştirilen ve yatırımlar yapılan önemli bir sektör haline gelmiştir (7).

Bu çalışma ile, bir üniversite hastanesi uluslararası sağlık turizmi birimine bildirilen vakaların retrospektif olarak taranması ve sosyodemografik özellikler, başvuru nedeni, başvuru poliklinikler, hastaneden kalış süreleri, başvuruların maliyet analizlerinin incelenmesi amaçlanmaktadır

MATERYAL VE METOT

Tanımlayıcı türde tasarlanan bu araştırmanın yapılabilmesi için 16 Aralık 2022 tarihli 2022/4078 karar numaralı etik kurul izni ve sonrasında hastane başhekimliğinden izin alınmıştır. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uluslararası Sağlık Turizmi Birimi'ne 1 Ocak 2010-31 Aralık 2022 tarihleri arasında gerçekleşen başvuruların tamamını kapsamaktadır. Araştırma için örneklem büyüklüğü hesaplanmamış olup belirlenen tarihler arasında açılan 895 dosya çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmada, literatür taranarak hazırlanan 10 soruluk bir kayıt formu kullanılmıştır. Bu form ile başvuruların yaşı, cinsiyeti, ülkesi, geliş tipi (sağlık turizmi-turistin sağlığı), başvuru nedeni, verilen hizmetler, tedavi süresi gibi özellikleri incelenmiş ve kaydedilmiştir. Her bir veri form yaklaşık 20 dakikada doldurulmuştur. Ayrıca SUT dışı uygulama kamu fiyat tarifesi üzerinden ücretlendirmesi yapılan birime başvurular, eskalasyon formülü kullanarak bugünkü ücretlendirme şeklinde güncellenmiştir.

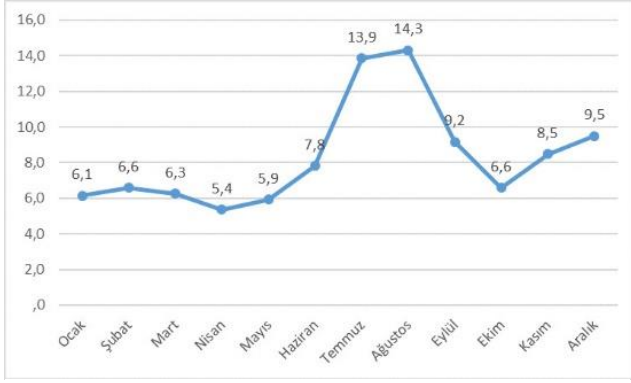
Araştırmaya ilişkin veriler 01-30 Ocak 2023 tarihleri arasında toplanmıştır. Verilerin girişi ve analizi, IBM SPSS Statistics, versiyon 27.0 (IBM Corp, Armonk,N.Y., USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Analizler sırasında; kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdelikler, sayısal verilerin özetlenmesinde ortalama±standart sapma ve ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri kullanılmıştır

BULGULAR

Çalışmaya, 1 Ocak 2010-31 Aralık 2022 tarihleri arasında uluslararası sağlık turizmi biriminde açılan 895 dosya dâhil edildi. Yıllara göre değerlendirildiğinde en fazla başvurunun %31,7 ile (n=284) 2022 yılında olduğu saptandı (Şekil 1). Aylara göre değerlendirildiğinde ise en fazla başvuru %14,3 ile (n=128) Ağustos ayı, %13,9 ile (n=124) Temmuz ayı idi (Şekil 2).



Şekil-1. Uluslararası Sağlık Turizmi Birimine Başvuların Yıllara Göre Dağılımı



Şekil-2. Uluslararası Sağlık Turizmi Birimine Başvuruların Aylara Göre Dağılımı.

Başvuruları incelenen 895 kişinin yaş ortancası 27,00 (12,00-45,00), %51,2'si (n=458) kadın, %48,8'i (n=437) erkekti. Başvuruların %0,3'ü (n=3) sağlık turizmi, %99,7'si (n=892) turistin sağlığı olarak yapılan başvuru idi. Hastaların %16,6'sının (n=149) Afganistan, %10,6'sının (n=95) Irak, %8,7'sinin (n=78) Azerbaycan, %7,9'unun (n=71) Almanya'da ikamet ettikleri saptandı (Tablo 1).

Tablo-1. Uluslararası Sağlık Turizmi Birimine Başvuranların Özellikleri.

Özellik	n (%)
Cinsiyet	Kadın 458 (51,2)
	Erkek 437 (48,8)
Başvuru Türü	Sağlık Turizmi 3 (0,3)
	Turistin Sağlığı 892 (99,7)
Başvuranların Ülkeleri	Afganistan 149 (16,6)
	Irak 95 (10,6)
	Azerbaycan 78 (8,7)
	Almanya 71 (7,9)
	Özbekistan 49 (5,5)
	Danimarka 35 (3,9)
	Hollanda 32 (3,6)
	Somali 31 (3,5)
	Avusturya 27 (3,0)
	Fas 23 (2,6)
	Fransa 23 (2,6)
	Rusya 22 (2,5)
	Türkmenistan 21 (2,3)
	Kırgızistan 20 (2,2)
	İsveç 19 (2,1)
	Ukrayna 14 (1,6)
	Kazakistan 12 (1,3)
	Belçika 12 (1,3)
Diğer* 162 (18,1)	

*Diğer Ülkeler: ABD, Afrika, Suudi Arabistan, Arnavutluk, BAE, Bahreyn, Birleşik Krallık, Bosna Hersek, Bulgaristan, Cezayir, Çek Cumhuriyeti, Endonezya, Etiyopya, Filipinler, Filistin, Finlandiya, Gana, Güney Kore, Gürcistan, Hindistan, İngiltere, İrlanda, İran, İspanya, İsrail, Kamerun, Kanada, Kenya, Kosova, Libya, Litvanya, Lübnan, Makedonya, Mısır, Moğolistan, Moldova, Norveç, Pakistan, Polonya, Romanya, Uganda, Ürdün, Yemen.

2010-2022 yılları arasında başvuran bu hastaların en fazla başvuruda bulunduğu ilk üç bölüm %24,4 ile (n=218) çocuk sağlığı ve hastalıkları, %11,8 ile (n=106) iç hastalıkları, %9,2 ile (n=82) acil tıp idi (Tablo 2).

Tablo-2. Hastaların Başvuruda Bulunduğu Bölümler

Başvuruda Bulunulan Bölüm (n=895)	n (%)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	218 (24,4)
İç Hastalıkları	106 (11,8)
Acil Tıp	82 (9,2)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	74 (8,3)
Genel Cerrahi	59 (6,6)
Göz Hastalıkları	45 (5,0)
Üroloji	41 (4,6)
Ortopedi ve Travmatoloji	34 (3,8)
Deri ve Zührevi Hastalıkları	29 (3,2)
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	28 (3,1)
Aile Hekimliği	27 (3,0)
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	19 (2,1)
Beyin ve Sinir Cerrahisi	18 (2,0)
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları	17 (1,9)
Kardiyoloji	16 (1,8)
Enfeksiyon Hastalıkları	16 (1,8)
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	14 (1,6)
Nöroloji	14 (1,6)
Kalp ve Damar Cerrahisi	13 (1,5)
Psikiyatri	8 (0,9)
Göğüs Hastalıkları	7 (0,8)
Tıbbi Genetik	4 (0,4)
Patoloji	2 (0,2)
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	1 (0,1)
Spor Hekimliği	1 (0,1)
İş Sağ Güvenliği	1 (0,1)
Adli Tıp	1 (0,1)

Hastaların %24,5'inin (n=219) sadece poliklinik başvurusu bulunduğu, %61,3'üne (n=549) gününbirlik yatış verildiği ve %14,2'sinin (n=127) ortanca 4 (2-7) gün servis yatışı olduğu saptandı. Hastaların başvuru sonrasında ortanca 520,00 (182,00-1582,00) ₺ ücret çıktığı tespit edildi. Hastaların %6,1'inin (n=55) borcunun olduğu saptandı. Ayrıca SUT dışı uygulama kamu fiyat tarifesi üzerinden ücretlendirmesi yapılan birime başvurular, eskalasyon formülü ile bugünkü ücretlendirme şeklinde güncellendiğinde ücret ortancası 1328,65 (559,93-4058,79) ₺ olarak hesaplandı

TARTIŞMA

Bir üniversite hastanesi uluslararası sağlık turizmi birimi'ne bildirilen vakaların taranarak bazı tanımlayıcı özelliklerinin incelenmesini amaçlayan bu çalışmada yıllar içerisinde başvuru oranlarının arttığı, 2019-2020 yıllarında ise düşüş olduğu saptanmıştır. TÜİK verilerine göre 2003 yılında Türkiye'yi ziyaret eden turist sayısının 15.774.505, 2022 yılında ise 51.369.26 kişi olduğu belirtilmiştir. Ancak tüm dünyada etkisini gösteren COVID-19 salgını nedeniyle 2020 yılında turist sayısının 15.893.967 olduğu bildirilmiştir. Bu rakama göre 2019 yılına göre 2020 yılında gelen turist sayısının %68,95 oranında azaldığı belirtilmiştir (8,9). Hastanenin uluslararası sağlık turizmi birimine başvuruların yıllara göre dağılımının da ülkemize gelen turist sayısı ile benzerlik göstermesi beklenen bir durumdur.

Bu çalışmada aylara göre değerlendirildiğinde en fazla başvurunun Ağustos ve Temmuz ayı olduğu belirlenmiştir.

Literatürde de bu çalışma ile benzer olarak Ağustos ayında sağlık hizmeti alan turist sayısının diğer aylara göre yüksek olduğu belirtilmiştir (10). Sağlık hizmeti alan turist sayılarının özellikle yaz aylarında artış göstermesinin nedeni Türkiye için geleneksel turizm hareketlerinin en yoğun olduğu dönemlerin bu aylar olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bu çalışmada 895 başvurunun yalnız üçünün sağlık turizmi nedeniyle hastaneye başvurduğu saptanmıştır. Sağlık turizmi için Türkiye önemli bir güce sahiptir. Türkiye'ye gelen uluslararası hastaların sayıları her geçen gün artmaktadır. Türkiye'nin sahip olduğu güç ve gelen hasta sayısındaki artış nedeniyle yetkilendirilen hastane sayısı da artmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından sağlık turizmi için Türkiye genelinde 621 hastane yetkilendirilmiştir (11). Yetkilendirilmiş hastane sayısı yıllar içinde artmasına rağmen uluslararası hastaların Türkiye'de yoğunlaştığı illerin başında Antalya, İstanbul, Ankara gelmektedir (12,13). Uluslararası hasta raporu verilerinin incelendiği bir çalışmada 2015 yılında hem sağlık turizmi hem de turistin sağlığı için hastaların sağlık hizmeti aldığı iller arasında ilk sırayı İstanbul'un aldığı ve onu, sırasıyla Ankara, Antalya, İzmir'in izlediği belirtilmiştir (10). Bu durum, sağlık turizmi ve turistin sağlığı için ilk tercih edilen merkezlerin seçiminde bazı illerde estetik amaçlı sağlık hizmeti gibi farklı alanlarda daha yoğun hizmet verilmesi, geleneksel turizm için caziplik, iklim, güvenlik, ulaşım açısından uygunluk, kültürel etkinlikler gibi faktörlerin etkili olabileceğini ve sağlık turizminin bu faktörlerle birlikte değerlendirilmesinin gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmada uluslararası sağlık turizmi birimine başvuran bireylerin ülkeleri değerlendirildiğinde, Afganistan, Irak, Azerbaycan ve Almanya'nın ilk sıralarda yer aldığı belirlenmiştir. Türkiye'ye hasta gönderen ülkeler, Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından beş gruba ayrılmıştır. Bunlardan birincisi; çeşitli nedenlerden ötürü bünyesinde fazla sayıda Türk nüfus barındıran Almanya, Fransa gibi ülkeler, ikincisi; hekim yetersizliği ve sağlık hizmetleri açısından altyapı yetersizliği bulunan Kazakistan, Özbekistan, Kırgızistan, Türkmenistan gibi Orta Asya'daki Türk Cumhuriyetleridir. Üçüncü grupta ise sigortalının çoğu hizmeti kapsamadığı ve sağlık hizmetlerinin pahalı olduğu İngiltere, Amerika gibi ülkelerdir. Dördüncü grup arz-talep dengesizliği nedeniyle bekleme sürelerinin ve hizmet alım sürelerinin uzun olduğu Kanada, İngiltere gibi ülkelerdir. Son olarak beşinci grupta ise ikili anlaşmalar nedeniyle Türkiye'ye ücretsiz hasta gönderen Sudan, Afganistan gibi ülkeler yer almaktadır (14). Ankara'da bulunan bir eğitim araştırma hastanesinde 2015 yılında yapılan, sağlık turizmi ve turistin sağlığı kapsamında gerçekleştirilen başvuruların incelendiği bir çalışmada ise en sık başvuruda bulunan üç ülkenin bu çalışma ile benzer olarak Afganistan, Irak, Azerbaycan olduğu belirtilmiştir (6). Başka bir çalışmada ise uluslararası hastaların sağlık hizmeti almak için geldiği ilk 10 ülke Libya'nın 45.118 hasta ile 2015 yılında ilk sırada yer aldığı, Almanya'nın 21.759 hasta ile 2016 yılında ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada 2015-2016 yıllarında sağlık turizmi için en fazla başvurunun Libya, turistin sağlığı kapsamında en fazla başvurunun Almanya'dan geldiği bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada bölümlere göre değerlendirildiğinde sırasıyla en fazla çocuk sağlığı ve hastalıkları, iç hastalıkları ve acil tıp birimine başvuruların olduğu saptanmıştır. Bu sıralamayı kadın hastalıkları ve doğum, genel cerrahi, göz hastalıkları gibi cerrahi bölümlerin takip ettiği tespit edilmiştir. Benzer bir çalışmada servis yatışı yapılarak tedavi edilen hastaların en sık başvurduğu üç bölümün genel cerrahi, göz hastalıkları ve acil servis olduğu belirtilmiştir (6). Başka bir çalışmada ise 2016-2016 yıllarında Türkiye'de turistin sağlığı kapsamında en fazla acil tıba başvuruların olduğu, sağlık turizmi için ise en fazla göz hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum bölümlerine başvuruların olduğu belirtilmiştir (10). Türkiye'de uluslararası sağlık hizmeti konusunda en fazla tercih edilen hizmetler arasında göz ameliyatları, tüp bebek uygulamaları ve diş hastalıkları ile ilgili uygulamalar yer almaktadır (15).

SONUÇ

Bir üniversite hastanesinin uluslararası sağlık turizmi birimine ait verilerin incelendiği bu çalışma ile yıllar içinde hastaneye başvuran turist sayısının COVID-19 pandemisinin görüldüğü yıllar dışında artış gösterdiği, özellikle yaz aylarında bu hastaların başvurularının yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada sağlık turizmi amacı ile başvuran hasta sayısı oldukça düşük saptanmıştır. Başvuran bireylerin en fazla Afganistan, Irak, Azerbaycan ve Almanya'dan gelen turistler tarafından yapıldığı ve en fazla dahili bilimlere başvuruların olduğu tespit edilmiştir.

TÜİK verilerine göre 2016 yılında Türkiye'ye gelen turistlerin sadece %0,1'i sağlık ve tıbbi nedenlerle geldiğini belirtirken, 2022 yılının son çeyreğinde bu oranın %3,2'ye yükseldiği görülmektedir (8). Ulaşım konusunda erişilebilirliğin kolaylaşması, kişilerin sağlıklarına verdiği önemin artması gibi nedenlerle sağlık turizmi, ülkelere çeşitli fırsatlar oluşturmaktadır. TÜİK verileri ve bu çalışmanın verileri hem Türkiye'nin hem de hastanemizin sağlık turizmi ve turistin sağlığı kapsamında bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar kapsamında uluslararası hasta kabul etmeyi planlayan hastanelerin özellikle başvuruların yoğun olarak geldiği ülkeler başta olmak üzere tüm ülkelerde doğru pazarlama ve tanıtım faaliyetlerini arttırması önerilebilir. Ayrıca hastanelerin belirli tıbbi uzmanlık alanlarına odaklanarak, uluslararası hastaların ihtiyaçlarına daha iyi yanıt verebileceği de akılda tutulmalıdır. Sağlık turizmi, hem hastalara hem de sağlık hizmeti sağlayıcılarına fırsatlar sunan bir alandır. Başarılı bir sağlık turizmi programı oluşturmak için yukarıdaki önerilere ek olarak, hedef kitlenin özellikleri ihtiyaçları ve beklentileri dikkate alınmalıdır.

Kısıtlılıklar

Bu araştırmanın bazı sınırlılıkları vardır. Araştırma için tek bir hastanenin verileri kullanılmıştır. Bu nedenle araştırma sonuçları sadece araştırmanın yapıldığı hastane ile sınırlıdır. Ayrıca uluslararası sağlık turizmi biriminde dosyası olan bireylerin verileri kullanılmış başvuranlardan direkt bilgi edinilememiştir. Bu nedenle hastane tercihleri, tercih nedenleri, hizmet memnuniyetleri araştırılmamış olup, uluslararası sağlık turizminin faaliyetlerini destekleyecek detaylı bilgi edinilememiştir. Ayrıca tanı kodlarındaki

farklılıklardan dolayı hastaların tanıları incelenememiş, akut veya kronik hastalık kaynaklı başvuruların ayrımı yapılamamıştır. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışma, sağlık turizminde önde gelen ülkeler arasına girme hedefinde olan Türkiye'nin tüm illerinde geliştirmesi gereken faaliyetler için yol gösterici olabilir. Ayrıca araştırma bulguları ilgili sağlık yöneticilerine, sağlık turizmi ve turistlerin sağlığı konusunda durum tespitine ve bu hizmetin geliştirilmesinde katkı sağlayabilir.

Etik Beyanname: Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.12.2022 tarih ve 2022/4078 karar numarasıyla onay alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ağaoglu FO, Karagöz N, Zabun S. Sağlık Turizmi Uygulamaları ve Türkiye'ye Getirilerini İlişkin Bir Değerlendirme. Cumhuriyet Üniversitesi İİBF Dergisi. 2019;20(2):428-50.
2. Şahin SK. Sağlık Turizminin Geliştirilmesinde Sağlık Bakanlıklarının Koordinatör Kuruluşları: Türkiye, Malezya ve Güney Kore Karşılaştırması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;10(4):983-92.
3. Resmi Gazete. Uluslararası Sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Hakkında Yönetmelik. 2017.
4. Edinsel S, Adıgüzel O. Türkiye'nin Sağlık Turizmi Açısından Son Beş Yıldaki Dünya Ülkeleri İçindeki Konumu ve Gelişmeleri. Çankırı Karatekin Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2014;4(2):167-90.
5. Koyuncu O, Gözlü M, Atıcı BK. Analysis and forecasts on the healthcare tourism income of Turkey". Journal of Economics, Finance and Accounting. 2016;3(3):222-33.
6. Top M, Aslan H, Zengin N. Sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Uygulamalarının Hasta Faturaları ve Teşhis İlişkili Gruplara Göre Maliyet Analizi. Finans Politik ve Ekonomik Yorumlar. 2018;(640):109-25.
7. Tengilimoğlu D. Sağlık turizmi ve devlet teşvikleri. Journal of Life Economics. 2021;8(1):1-10.
8. Türkiye İstatistik Kurumu. Turizm Verileri. Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turizm-Istatistikleri-IV.Ceyrek:-Ekim-Aralik-ve-Yillik,-2022>. Erişim Tarihi: 06.07.2023.
9. Türkiye Seyahat Acentaları Birliği, Sağlık Turizm Raporu, 2013. Erişim Adresi: https://www.tursab.org.tr/haberler/tursab-saglik-turizmi-raporu_11430 Erişim Tarihi: 05.07.2023.
10. Tontus, ÖH, Nebioglu S. Turkey as a health tourism destination: Reviewing of 2015-2016 data. J Tourism Hospit. 2018;7(1):1-7.
11. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Turizmi Dairesi Başkanlığı. Erişim Adresi: <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR-76664/yetkili-saglik-tesisleri.html> Erişim Tarihi:05.07.2023.
12. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı. Türkiye Medikal Turizm Değerlendirme Raporu. 2013.
13. Sülkü SN. Sağlık Turizminde Türkiye'nin Dünya'daki yeri ve Potansiyeli. Uluslararası İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi. 2017;3(1):99-133.
14. Dikmetaş Y, Dikmetaş E, Us H, Yabana B. Türkiye ve Dünya'da Sağlık Turizmi. Sağ.Perf.Kal.Derg. 2014;(8):27-42.
15. Şahbaz RP, Akdu U, Akdu S. Türkiye'de Medikal Turizm Uygulamaları; İstanbul ve Ankara Örneği. Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2012;15(27):267-96.

Tip 2 Diabetes Mellitusta Ketojenik Diyetin Etkileri

Association Between Type 2 Diabetes Mellitus And Ketogenic Diet

Fadime GÖKTAŞ^{1*}, Neslihan TEKİN KARACAER²

¹Aksaray Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aksaray / TÜRKİYE

²Aksaray Üniversitesi, Sabire Yazıcı Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Tip 2 DM hastaları için hazırlanmış iyi bir beslenme planı kan glikoz seviyelerini normal düzeylerde tutmaları için önemlidir. Diyabet hastaları için önerilen ketojenik diyet (KD), son yıllarda popüler olan, yüksek oranda yağ, düşük karbonhidrat ve orta düzeyde protein içeren ve bilimsel temelleri olan bir diyetdir. Diyabetin etiolojisinde yer alan sağlıksız beslenme ve obezite sorunu göz önüne alındığında KD'nin diyabet hastalarında kullanılabilirliği araştırmacıların merakını uyandırmıştır. Açlığın fizyolojik durumunu taklit eden KD ile vücutta yeterli karbonhidrat bulunmadığı için diyetle alınan yağlar veya depo yağlar, önce yağ asitlerine ve ardından keton cisimlerine dönüşerek beslenme ketozisi oluşturulur. Keton cisimleri beyin de dahil olmak üzere vücutta enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece kan glikoz düzeyi ve insülin salınımı kontrol altına alınabilir. Keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasının yanı sıra, sinyal moleküllü özellikleri ile vücutta birçok işleve sahiptir. KD modelinin kilit yönü, karbonhidratların 50 gr/günlük'den daha az alınmasının sağlanması ve hastaları nutrisyonel ketoziste tutmaktır. Günümüzde KD'nin diyabet hastalarında kilo verme, glikoz ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan diyabette ketozisin hastalar için güvenli olup olmadığı noktasında fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Bu derleme çalışmanın amacı KD'nin Tip 2 DM' patogenezinde ve yönetiminde olası rolünü ve etkilerini araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 DM; ketojenik diyet, düşük karbonhidrat diyeti, beslenme ketozisi.

ABSTRACT

A good nutrition plan for people with type 2 DM is important to maintain normal blood glucose levels. The ketogenic diet (KD), which is recommended for diabetic patients, is a scientifically based diet with high fat, low carbohydrate and moderate protein content that has become popular in recent years. Considering the problem of unhealthy diet and obesity in the etiology of diabetes, the usability of the KD in diabetic patients has aroused the curiosity of researchers. With the KD, which mimics the physiological state of hunger, dietary fats or stored fats, which are taken in the diet due to the lack of sufficient carbohydrates in the body, are first converted into fatty acids and then into ketone bodies, creating nutritional ketosis. Ketone bodies are used as an energy source in the body, including the brain. Thus, blood glucose levels and insulin release can be controlled. In addition to being used as an energy source, ketone bodies have many functions in the body with signaling molecule properties. The key aspect of the KD model is to maintain patients in nutritional ketosis with carbohydrate intake less than 50 g/day. Currently, KD has been shown to have positive effects on weight loss, glucose and lipid metabolism in diabetic patients. On the other hand, there is disagreement as to whether ketosis in diabetes is safe for patients. The aim of this review study is to investigate the possible role and effects of KD in the pathogenesis and management of Type 2 DM.

Key Words: Type 2 DM, ketogenic diet, low carbohydrate diet, nutritional ketosis.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etki mekanizmasındaki bozukluklar nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden istenilen düzeyde yararlanamaması sonucu gelişen, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). DM'nin en önemli bulgusu yetersiz insülin salınımı veya insülin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. Diyabetin etiolojisinde ise genetik sebepler, yanlış beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam ve diğer çevresel etkenler rol oynamaktadır. Tüm diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturan, hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterize Tip 2 DM genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda toplumlardaki hızlı büyüme, sağlıksız ve düzensiz beslenme, obezite ve sedanter yaşam prevalanslarındaki artışlar nedeniyle çocuk ve adolesan yaşlarında da Tip 2 DM sıklığı giderek artmaktadır (2).

Başarılı bir diyabet tedavisinin temel hedefleri fazla kilolu ve obez hastalarda ağırlığı azaltmak, yaşam tarzı değişiklikleri ve glikoz düşürücü ilaçlar ile hiperglisemiyi kişiselleştirilmiş bir hedef aralığında tutmaktır (3). Yaşam tarzı müdahaleleri Tip 2 DM yönetim stratejileri arasında ilk sırada yer almaktadır. Doğru bir beslenme planı diyabet hastalarının kan glikoz seviyelerinin normal düzeylerde kalmasını sağlayacaktır. Bu amaçla literatürde diyabet hastaları için önerilen birçok diyet türü bulunmaktadır. Ancak prediyabet ve Tip 2 DM hastalarında hiperglisemiyi kontrol etmek için optimal bir diyetin ne olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Şöyle ki, iyi bir glisemik kontrol sağlayabilmek için kilo vermenin ve toplam kalori alımının azaltılmasının önemli olduğu gerçektir. Ancak hastalara tavsiye edilmesi gereken 3 ana gıda bileşeninin (karbonhidrat, yağ ve protein) ideal oranı halen belirsizliğini korumaktadır (4).

Ketojenik diyet (KD), keton cisimlerinin üretimini teşvik etmek amacıyla uygulanan besin içeriğinin büyük bir kısmı yağlardan oluşan ve karbonhidrat kaynaklarının çok sınırlı olduğu bir diyet rejimidir. Son on yılda KD'lere ilgi hızla artmıştır ve keton cisimlerinin kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve nörodejenerasyon gibi birçok hastalıkta potansiyel bir terapötik strateji olduğu düşünülmektedir (5). Bu derleme çalışmanın amacı KD'nin Tip 2 DM'li bireylerde glisemik değişkenlik, lipid profili, vücut ağırlığı, oksidatif stres ve ilaç kullanımı üzerindeki etkisinin yanı sıra hastalığın tedavisinde etkinliği ve tolere edilebilirliğini/pratikliğini tartışmaktır.

Ketojenik Diyet (KD)

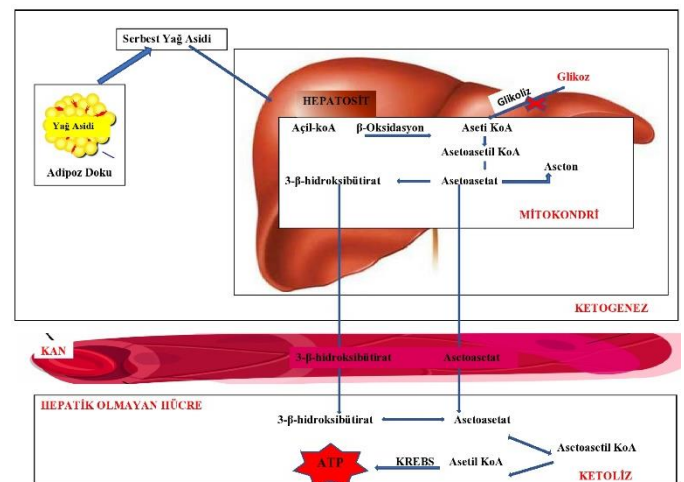
KD, yüksek oranda yağ, düşük karbonhidrat ve orta düzeyde protein içeren bilimsel temelleri olan bir diyettir. 1900'lerin başında, insülinin keşfinden önce, kan glikoz seviyesini düşük tutmak ve insülin duyarlılığını geliştirmek için düşük karbonhidratlı diyetler diyabet tedavisinde kullanılıyordu. Ancak 1921'de insülinin keşfi KD'nin klinik

kullanımını azaltmıştır (5). KD, açlığın metabolik durumunu taklit etmek amacıyla; kalori kaynağının karbonhidratlar yerine ağırlıklı olarak yağlardan sağlanarak karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda ve keton cisimlerinin üretiminde artış ile enerji metabolizmasında radikal bir değişikliğe neden olur (6). Son yıllarda KD'nin kilo yönetimi ve beslenme ketozisini indükleyerek metabolik sendromun önlenmesindeki yararlı etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasının yanısıra, sinyal molekülleri olarak da işlev görmesi sebebiyle KD; Tip 2 DM, epilepsi, obezite, diyabet, Alzheimer, Parkinson, polikistik over sendromu ve kanser gibi hastalıklarda etkileri araştırılmıştır.

Son çalışmalar KD'nin hastaların kilo vermesine, metabolik sendrom belirtilerini tersine çevirmesine, Tip 2 DM hastaları için insülin gereksinimlerini azaltmasına veya ortadan kaldırmasına yardımcı olma konusunda umut vaat etmektedir (7). Diğer taraftan yüksek yağ içeriği nedeniyle bu diyet ile ilgili bazı endişeler de bulunmaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar KD'nin hepatik inflamasyona ve dislipidemiye neden olabileceğini göstermiştir. Ayrıca hastaların KD'ye uyumunun daha zayıf olduğu da görülmüştür (8,9). Bu nedenle KD ve Tip 2 DM arasındaki ilişkilerin altında yatan mekanizmalar hala bir tartışma konusudur.

Keton Metabolizması

Keton gövdesi oksidasyonu, açlık, yenidoğan dönemi, egzersiz sonrası, gebelik ve düşük karbonhidratlı diyetlere bağlılık dahil olmak üzere sayısız fizyolojik durumda ekstrahepatik dokulardaki enerji metabolizmasına önemli katkı sağlar (10). Yağ asitlerinin β -oksidasyonunun artması ile oluşan asetil-KoA'lar, karaciğer mitokondrisinde glikozun yerini alacak alternatif bir yakıt kaynağı olan keton cisimlerine (asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton) çevrilerek dolaşıma verilir. Sistemik dolaşıma verilen keton cisimleri başta beyin olmak üzere ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır (11). Keton cisimlerinin sentezi (ketogenez) ve yıkımı (ketoliz) birlikte keton metabolizmasını oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil-1. Keton metabolizması

Bu biyokimyasal yollar sayesinde sınırlı karbonhidrat kaynaklarının mevcudiyetinde veya karbonhidratların etkili bir şekilde kullanılmadığı durumlarda enerjinin büyük bir kısmı yağlardan elde edilir. Bir gecelik açlıktan sonra ketogenez ile oluşan keton cisimleri vücudun enerji ihtiyacının %2-6'sını karşılarken, 3 günlük bir açlıktan sonra enerji ihtiyacının %30-40'ını karşılar (12). Temel gıda bileşenlerinden olan ve beslenmede önemli role sahip olan yağlar, vücudun en konsantr enerji kaynağıdır. Çünkü yağlar, ağırlık ve hacim başına daha fazla enerji depolar ayrıca çözünürlüğü ve konformasyonun korunması için ilave su gerekmez. Şöyle ki insan vücudunda kaslarda bulunan glikojen ağırlık olarak 1/3 (glikoz/su) oranında suya bağlı olarak depolanır. Bununla birlikte yapılarında karbonhidrat ve proteinlere kıyasla düşük sayıda oksijen atomuna karşılık yüksek sayıda karbon atomu içerdiği için yağlar, karbonhidrat ve proteinlerin birim ağırlığı başına iki katından daha fazla enerji (1 gr yağ 9 kcal, 1 gr karbonhidrat 4 kcal ve 1 gr protein 4 kcal) sağlar (13).

Normal dengeli bir diyet, beyin ve diğer dokuların glikoz gereksinimlerini karşılamak için yeterli besin içeriğini sağlar. Bu koşullar altında karaciğer tarafından ketogenez ihmal edilebilir düzeydedir, plazma keton konsantrasyonu genellikle 0,5 mM/L'den düşüktür ve sirkadiyen salınımlar sergiler (10). 24 saatlik açlık veya uzun süreli egzersizden sonra sağlıklı bireylerin kanında çok az miktarda (yaklaşık 1 mM/L) keton cisimleri bulunur (fizyolojik ketoz). Fizyolojik ketozis durumunda böbrek eşiği aşılmadığı için keton cisimleri idrarda bulunmazlar (14). Keton cisimlerinin artması ile görülen genel bozukluk tablosuna ketozis adı verilir. Ketozis ile ilgili bazı ilginç ve doğal gerçekler şunlardır; insan beyni doğum sonrası erken evrede keton cisimlerine ihtiyaç duyar. Kolostrumun yüksek yağ ve düşük laktoz içeriği nedeniyle yenidoğanların metabolizması hafif ketotiktir. Yeni doğan insan beyninin tükettiği enerjinin yaklaşık yarısı β -OHB'dendir. Emzirmeden birkaç gün sonra laktoz içeriği artar ve ketozis kaybolur. Bununla birlikte kuşlar, göç için birincil metabolik yakıt olan yağları kullanırlar. Diğer taraftan kontrolsüz diyabette keton cisimlerinin kan düzeyi 20 mM/L'ye kadar çıkabilir (15). Farklı fizyolojik koşullarda plazmadaki keton cisimlerinin konsantrasyonları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo-1. Farklı fizyolojik koşullarda insan plazmasındaki keton düzeyleri.

Fizyolojik Durum	Plazmada β -OHB Konsantrasyonu (mM/L)
Normal sirkadiyen varyasyon	0,1-0,4
Uzun süreli egzersizden sonra	0,3-2
1-2 günlük oruçtan sonra	1-2
2-3 haftalık oruçtan sonra	5-7
1-3 haftalık ketojenik diyetten sonra	0,5-5
Diyabetik ketoasidoz sırasında	3-25

Ketogenezin Kontrolü

Ketogenez hızı, üç enzimin aktivitesine bağlıdır; periferik adipositlerden salınan hormona duyarlı lipaz, karaciğerde bulunan asetil-KoA karboksilaz ve HMG-KoA sentaz. Bu enzimlerin salınımı ketogenezi inhibe etme görevi gören dolaşımdaki insülin ve ketogenezi uyarıcı işlevi gören epinefrin ve glukagon tarafından mükemmel bir şekilde kontrol edilir (16). Örneğin insülin, hormona duyarlı lipazın fosforilasyonunu tetikleyerek ketogenezi inhibe eder ve asetil-KoA karboksilazı uyararak lipogenezi aktive eder. Glukagon ise cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından hem lipaz hem de asetil-KoA karboksilazın fosforilasyonunu tetikleyerek ketogenezi uyarır. Özetle düşük bir glukagon/insülin oranı ketogenezi inhibe ederken, yüksek bir glukagon/insülin oranı, açlık veya diyabette olduğu gibi, adipositlerde lipolizi teşvik ederek ve karaciğerde SYA'lerinin β -oksidasyonunu uyararak ketogenezi destekler (17). Madison ve ark. çalışmalarında açlık durumunda artan keton vücut seviyelerinin "kendi kendini frenleme" etkisi yarattığını bildirmişlerdir. Bunun nedeninin ise yüksek keton seviyelerinin, insülin salınmasını uyararak (düşük glikoz seviyelerine rağmen), adipoz doku, insülinin yağ asidi salımı üzerindeki inhibitör etkisine karşı artan bir duyarlılık geliştirir ve keton cisimlerinin kendileri doğrudan lipolizi inhibe eder (18).

Ketojenik Diyetin Biyokimyası

KD, beslenme ketozisine neden olan çok düşük karbonhidrat (<50 g/gün veya <10 g/gün enerji alımı), yüksek yağ (toplam enerjinin >%75'i) içeren diyet olarak tanımlanır. KD modelinin kilit yönü, karbonhidratların 50 gr/günlük'den daha az alınmasının sağlanmasıdır. Bunun için bu diyet karbonhidrat içeriği yüksek besinler (tahıllar, nişastalı sebzeler, meyveler vb.) tamamen çıkarılır. Böylece glikozdan enerji alımı sınırlanarak vücut metabolizmasını glikoliz yerine keton cisimlerinin oksidasyonuna yönlendirerek metabolizmayı ketogeneze doğru kaydırır (16). Karbonhidrat tüketimi büyük ölçüde azaltıldığında vücut hem diyet trigliseritlerini hem de adipoz dokularda bulunan trigliseritleri lipoliz yoluyla parçalayarak keton cisimlerini elde eder. KD'deki üretilen keton cisimlerinin miktarı, beslenme veya fizyolojik ketozis olarak adlandırılan 0.5 ile 3 mM/L arasındadır. Vücut karbonhidratlardan mahrum kaldığı sürece, metabolizma ketotik durumda kalır. Keton cisimleri kan pH'ında herhangi bir değişiklik olmaksızın küçük konsantrasyonlarda üretildiğinden (1-5 mM/L), DM ile ilişkili yaşamı tehdit eden ketoasidozdan farklı olarak beslenme ketozisi oldukça güvenli kabul edilir (8).

Daha düşük karbonhidratlı beslenme planında önerilen yiyecek seçenekleri şunları içerir: nişastalı olmayan sebzeler, balık, et, kümes hayvanları ve yumurta gibi protein içeren yiyecekler, zeytinyağı ve tereyağı gibi doğal yağlar, fındık, avokado gibi doğal olarak yağ, lif ve/veya protein içeren gıdalar (19). KD'nin yağ içeriğinin daha az doymuş yağlarla veya daha fazla çoklu doymamış yağlar ile değiştirilmesiyle,

karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde KD'nin daha az zararlı hale getirilerek daha iyi ketoneminin sağlanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca orta zincirli yağ asitlerinin (hindistan cevizi yağı ve hurma çekirdeği yağı gibi) takviyeleri ketozu indüklemektedir. Bu yağ asitleri grubu, lenfatik sistem yerine doğrudan portal vene emilerek karaciğerde β -oksidasyonla hızla keton cisimlerine dönüşür (14). Son 20 yıldır bu diyetin konfor ve uygulanabilirliğini arttırmak amacıyla kolaylaştırılmış ve modifiye edilmiş çeşitli KD formları önerilmiştir.

Tip 2 DM'de Ketojenik Diyet

Tip 2 DM, hem farmasötik hem de teknolojik tedavi seçeneklerindeki son gelişmelere rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Diyabette Tıbbi Bakım Standartları 2021'de, karbonhidrat kısıtlı beslenme tedavisinin Tip 2 DM'nin yönetimi için uygun bir seçenek olduğunu kabul etmektedir (20). Diyabet hastalarının beslenme programına yeni bir kapı açan KD'nin kısa vadede iştah azalmasında, kilo vermede ve glisemik kontrolü sağlamada etkili olduğu düşünülmektedir. Günlük diyet karbonhidrat alımının aşırı derecede kısıtlanması, monosakkaritlerin emiliminde bir düşüşe neden olur, kan glikoz seviyelerini düşürür ve DM hastalarında sık görülen kan şekeri dalgalanmalarını sınırlar, bu da glikoz metabolizmasının pozitif yönde düzenlenmesinin bir göstergesi olarak düşünülmektedir (21). Tip 2 DM'de KD'nin öngörülen etkileri aşağıda açıklanmıştır.

Glisemik Kontrol Üzerine Etkileri

Hiperglisemi, diyabetin en belirgin özelliğidir ve karbonhidrat kısıtlaması, kan glikoz düzeylerini düşürmede büyük etkiye sahiptir. Diyet karbonhidratları insülin salgılanması için ana itici güçtür ve glisemik indeksleri (GI) (alımlarından sonra kan glikozunun ne kadar hızlı yükseldiğini gösteren bir indeks) ve glisemik yükleri (karbonhidrat miktarı ve glisemik indeksten türetilir) bakımından birbirinden farklıdır (22). Karbonhidrat kısıtlaması insülin gereksinimlerinde azalma, insülin duyarlılığında iyileşme ve postprandiyal glikoz düzeylerinin düşmesini sağlayabilir. KD'nin çok düşük sindirilebilir karbonhidrat içeriği nedeniyle glisemik indeksi çok düşüktür. Böylece yemek sonrası aşırı yükselmeyen glikoz seviyeleri nedeniyle insülin salınımında çok düşük artışlar olur. Zhang ve ark. sekiz hafta boyunca KD ile beslenen diyabetik farelerde glisemik kontrolün sağlandığını ve glikoz homeostazının iyileştiğini belirtmişlerdir (23). Tip 2 DM'nin ortaya çıkışındaki temel mekanizmanın hiperinsülinemi ve insülin direnci olduğu bilinmektedir. İnsülin direncinin en belirgin özelliği, kas hücrelerinin dolaşımdaki glikozu alma yeteneğinin bozulmasıdır. İnsülin direncine sahip bir kişi, iskelet kasında enerji için oksidasyonun aksine, diyet karbonhidratının büyük bir kısmını, yağa dönüştürüldüğü (yani de novo lipogenez) karaciğere yönlendirecektir (24). Diyetteki karbonhidrat, yağa dönüştürülemez miktarda sınırlandırıldığında, insülin

direncinin belirti ve semptomları iyileşir veya genellikle tamamen kaybolur. KD ile indüklenen periferik kanda ketozda hafif bir artış, periferik insülin duyarlılığını artırabilirken, hiperinsülinemi ile ilişkili stresi azaltabilir. Ayrıca eksojen insülin gereksinimlerini azaltarak glisemik profilleri iyileştirebilir (25). 13 çalışmayı içeren sistematik bir meta analiz çalışmasına göre, KD'nin temel besin ögesi gereksinimlerini karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda negatif bir enerji dengesi oluşturduğu belirlenmiştir (7). Westman ve ark. ve Partsalaki ve ark., KD'nin karbonhidratın neden olduğu glisemik yanıtı azaltarak ve potansiyel insülin direncini iyileştirerek Tip 2 DM'yi iyileştirdiğini göstermişlerdir (26,27). HbA1c seviyesi, Tip 2 DM'li hastalarda son 2-3 aydaki ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını yansıtabilir. Uzun vadeli glisemik regülasyonu izlemek için etkili bir parametre olan HbA1c diyabetin teşhisi ve yönetimi için altın standart bir indeks olarak kabul edilir (28). Araştırmacılar, karbonhidrat kısıtlamasının HbA1c düzeylerini düşürmede en büyük etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Hallberg ve ark. 349 Tip 2 DM'li yetişkin hasta üzerinde yaptığı bir yıllık KD uygulaması sonucunda HbA1c düzeylerinde %1.3'lük bir azalma olmuştur (5). Tip 2 DM'nin klinik sonuçlarının KD kaynaklı iyileşmesinin altında yatan moleküler mekanizma, sistem biyolojisi yaklaşımı çalışmalarında da araştırılmıştır. Bu çalışmalarda insülin direnci ile ketozun ana yolları arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Şöyle ki, insülin direnci yolunun bir efektör proteini olan glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4), KD'nin anahtar yollarından biri olan yağ asitleri metabolizmasının proteinleri ile doğrudan bir ilişkisi olduğu ayrıca keton cisimlerinin spesifik sitokinleri bloke ederek bazı enflamatuvar süreçleri hafiflettiği belirlenmiştir (29).

Lipidler Profili Üzerine Etkileri

KD uygulamalarında serum lipidleri ve lipid metabolizmasının akıbeti araştırmacılar için her zaman bir endişe kaynağı olmuştur. Yağlar, karbonhidratlardan daha yüksek kaloriye sahip olduğundan yüksek yağlı bir diyetin daha yüksek bir enerji alımına eşlik edeceğine ve obeziteye neden olabileceğine inanılmaktadır (30). Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada, düşük karbonhidratlı bir diyetin lipid profilinde önemli faydalar sağladığı hayvan ve klinik çalışmalarında gösterilmiştir. Dashti ve ark. obez ve diyabetik olan 64 hastaya 56 hafta boyunca uygulanan KD'nin etkilerini araştırdılar. Uzun süreli KD uygulamasını takiben kan-lipid parametrelerinde; TG'nin 3,67 mM/L, TC'nin 1,88 mM/L ve LDL'nin 1,78 mM/L azaldığı, HDL'nin ise 0,14 mM/L arttığı gözlenmiştir (31). KD'nin lipid metabolizmasını arttırdığı bir gerçektir. KD, tüm vücutta yağ asidi oksidasyonunu ve karaciğer ketogenezini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle bu diyetin karaciğer yağını azalttığı gösterilmiştir (32,33). Ayrıca, KD endojen kolesterol sentezini de etkilemektedir. Şöyle ki; kolesterol biyosentezinde anahtar bir enzim olan HMG-KoA redüktaz insülin tarafından aktive edilir. Artan kan glikoz konsantrasyonları ve daha yüksek insülin seviyeleri, endojen kolesterol sentezinin artmasına

neden olur. Bu nedenle, diyet karbonhidratlarının ve uygun kolesterol alımının azaltılması, kolesterol biyosentezinin inhibisyonuna yol açacaktır (31). Tip 2 DM'de insülin direnci olan hastalarda lipid metabolizması bozuklukları yaygın görülen önemli bir sorundur. Dislipidemi, hücreler için lipotoksik olup, insülin direncine yol açar ve/veya onu ağırlaştırır. Bu tablonun en belirgin göstergesi ise Trigliserit (TG) ve SYA artışıdır. Dolayısıyla diyabetik hastalarda lipid profilinin iyileştirilmesi insülin direncini de etkileyecektir (34). Diğer taraftan bazı araştırmacılar ise düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı KD'nin diyabetli hastalarda lipid profilini kötüleştirilebileceğine dikkat çekmişlerdir. Lima ve ark. KD uygulanan 38 hastada diyetin 3. ayında başlangıç değerlerine göre Total kolesterol, TG, LDL, HDL düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın diyetin 6. ayında da devam ettiğini tespit etmişlerdir (35).

Glikoz Düşürücü İlaç Kullanımına Etkileri

ADA, Tip 2 DM'li hastalar için, karbonhidrat kısıtlı beslenme düzenlerinin antihiperlipidemik ilaçlara olan ihtiyacı azalttığı bildirmiştir (20). KD'nin insülin ve hipoglisemik ilaçlarla paralel olarak kısa veya uzun süre uygulandığı birkaç çalışmada, KD'nin glisemik düzeyi iyileştirmenin yanı sıra bu tür ilaçlara olan ihtiyacı azaltmadaki terapötik etkisini göstermiştir. Saslow ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KD'den sonra katılımcıların %60'ı sülfonilüreleri ve/veya dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerini (DPP-4) inhibitörlerini ve %30'u metformini bırakırken, kontrol grubunda ilaç kullanımında bir değişiklik olmamıştır (36). Webster ve ark. Tip 2 DM'li hastalarda 15 ay uygulanan düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet sonrasında 11 hastanın 8'inde insülinin tedavisinin sonlandırıldığını bildirmişlerdir (3). Başka bir çalışmada diyabetik ketoasidoz riskinin artması nedeniyle, SGLT-2 inhibitörleri alan hastaların çok düşük karbonhidratlı/ketojenik diyetlerden kaçınmaları bildirilmiştir (37). Antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda KD'nin güvenli bir şekilde başlatılabilmesi için hipoglisemi ve hipotansiyon riskini azaltmak ve ilaç dozunu ayarlamak gerekir. Randomize kontrollü bir çalışmada Tip 2 DM hastalarında KD uygulanmasının önündeki engellerin aşılması ve uygulanabilirliğinin sağlanması için disiplinlerarası bakım ekiplerinin dahil olduğu, hipoglisemi ve hipotansiyona neden olabilecek ilaçları azaltarak ve kan şekeri ve kan basıncı düzenli olarak değerlendirilerek başarı elde edilebileceğini önermiştir (19).

Ağırlığa Etkileri

KD'nin kilo verme mekanizması temel olarak, lipoliz ve glukoneogenezin artışına karşılık lipogenezdeki azalmayı teşvik eden insülin seviyelerinin düşürülmesiyle ilişkilidir. Şöyle ki, KD sırasında yemek sonrası düşük insülin seviyeleri, vücut ağırlığı ve yağ kaybını açıklayan kritik bir faktördür (31). Hallberg ve ark. tarafında yapılan bir çalışmada diyabetik hastalar bir yıl boyunca KD ile takip edilmiştir. %92'si obez hastalardan oluşan bu çalışmada hastaların vücut ağırlığında

ortalama %12 oranında bir azalma görülmüştür (5). Çok sayıda meta-analiz ve inceleme, KD'nin vücut ağırlığı kontrolü üzerindeki etkisini araştırmış ve beslenme ketozunun vücut ağırlığı yönetiminde yararlı bir süreç olduğu belirtmişlerdir (38,39). Bununla birlikte, KD'nin vücut ağırlığı kaybı üzerindeki kesin mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar, KD'nin ya doğrudan keton cisimlerini etkileyerek ya da iştah kontrol hormonlarını (glukagon benzeri peptit-1, kolesistokinin, ghrelin) düzenleyerek iştahı baskıladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda KD'lerden sonra yüksek yağ tüketiminin, lipogenezde azalma, lipolizde ve glukoneogenezde artmaya bağlı metabolik etkilerin olabileceği düşünülmüştür (33). Genel olarak, başlangıçtaki kilo kaybının diürece atfedilebileceği görülmektedir. Keton cisimlerinin atılımı (ketonüri) renal sodyumu ve dolayısıyla idrarla su kaybını artırır. Ek olarak, KD'nin erken evresinin belirgin bir özelliği olan glikojenoliz, eşlik eden su salınımı ile ilişkilidir (depolanmış her 1 gr glikojen için yaklaşık 3 gr su depolanır). Daha sonraki kilo kaybı için araştırmacılar ketonların beyin tokluk merkezi üzerinde hareket ettiğini ve açlığı bastırdığını öne sürmüşlerdir (31,40).

Keton Cisimleri ve Oksidatif Stres

Keton metabolizması glikolize kıyasla oksidatif stresi azaltmaktadır. KD'nin mitokondriyal biyogenezi uyardığı, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği böylece oksidatif stresi azalttığı ayrıca karaciğerdeki lipid peroksidasyonunu azaltarak oksidatif hasarı önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Keton cisimleri arasında en çok çalışılan β -OHB'nin mitokondriyal solunumu iyileştirdiği ve kompleks I işlev bozukluğunu atlayarak sebest radikal üretimini azalttığı gösterilmiştir (41). Parry ve ark. 10 aylık 344 rat ve izokalorik KD ve standart diyetin kullanıldığı bir deneyde, karaciğer ve iskelet kas dokusu SOD1 ve CAT düzeylerinin KD'de anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek buldular (42). Kronik hiperglisemi ile seyreden diyabet, vücutta inflamatuvar bir ortam oluşturarak oksidatif strese yol açarak diyabet tablosunu ağırlaştırır. KD'nin diyabetik hastalarda oksidatif stresin iyileştirilmesinde yararlı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnsan ve hayvanlar ile yapılan çalışmalarda diyabette KD'nin koruyucu ve tedavi edici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Falk ve ark. keton cisimlerinin, reaktif oksijen türlerinin azalması ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin artması yoluyla antiinflamatuvar ajanlar olarak işlev gördüğünü göstermiştir (43).

Ketojenik Diyetin Yan Etkileri

KD'nin kısa vadeli olumsuz etkileri, genellikle diyet tedavisinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar. En yaygın olanları hipoglisemi, uyuşukluk, sinirlilik, metabolik asidoz, kusma, dehidrasyon ve gastrointestinal problemlerdir (44). Bu komplikasyonlar karbonhidrattan yağ bazlı enerji kullanımına (keto-adaptasyon) geçişe bağlı olduğu için oldukça öngörülebilir ve potansiyel olarak önlenbilir

görülmektedir (31). KD'yi hızlı başlatmaktan ziyade kademeli, yavaş başlama yöntemiyle, aç kalma olmadan, sıvı veya kalori kısıtlaması olmadan ve sıvı formülasyonla diyetle başlanması gelişebilecek komplikasyonları büyük ölçüde önler. KD'nin uzun süreli yan etkileri ise vitamin ve mineral eksiklikleridir. Çözüm olarak KD süresince günlük elektrolit, multivitamin, potasyum sitrat ve kalsiyum, D vitamini ve mineral takviyesi yapılmalıdır (45). Bazı çalışmalarda KD'nin böbrek taşı oluşumu ve ürik asit üretiminin artması ve atılımının azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni sınırlı sıvı alımı ve susuzluğun keton cisimleri tarafından bastırılmasıdır. DM'li hastalarda KD'nin etkinliği nedeniyle, hipoglisemi meydana gelebilir ve uygulanması gereken insülin dozunda önemli bir azalmaya veya oral antidiyabetik ilaçların kesilmesine neden olabilir. Bu nedenle insülin veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir (46,47). KD ile ilgili bir diğer endişe, serbest radikallerle savaşan polifenoller ve antioksidanlar içeren meyve ve sebzeler gibi sağlıklı gıdaların alımında azalma olmasıdır. Tip 2 DM, oksidatif stres ile ilişkilidir ve polifenollerin ve antioksidanların arzını sınırlamak, vücuttaki antioksidan-oksidasyon sisteminin dengesizliğini artırabilir. Bu durumu aşmak için özellikle Tip 2 DM'li hastalarda KD'nin polifenol ekstreleri ve antioksidanlarla desteklenmesi önerilmektedir (48).

SONUÇ

Tip 2 DM'nin en önemli bulgusu yetersiz insülin salınımı veya insülin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. KD, yağ metabolizmasıyla keton cisimleri üretiminin indüklendiği bir diyet formudur. KD, Tip 2 DM'li hastalarda kilo kaybı, glisemik kontrolün ve lipid kontrollerinin iyileştirilmesi üzerine etkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır. KD uygulanan DM hastalarını nutrisyonel ketoziste (0,5-3,0 mM/L) tutarak olumlu sonuçlar alınabilir. Diğer taraftan DM hastalarında KD ile gelişebilecek olumsuz etkilerin, kilo kaybı ve glisemik kontrolün iyileştirilmesinden kaynaklanan faydalarla dengelemek gerekir. KD, sürdürülebilirliği zor bir diyet olduğu için disiplinler arası ekip iş birliği ile hastanın bu süreçte yakın takip edilmesi önemlidir. KD'nin Tip 2 DM hastalarında potansiyel tedavi yöntemi olarak kabul etmek için daha çok klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Yayınlanma tarihi Kasım 2018.
2. Goyal R, Nguyen M, Jialal L. Glucose Intolerance. StatPearls Publishing; 2022.
3. Webster CC, Murphy TE, Larmuth KM, Noakes TD, Smith JA. Diet, Diabetes Status, and Personal Experiences of Individuals With Type 2 Diabetes Who Self-Selected and Followed a Low Carbohydrate High Fat Diet. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;5: 12:2567-2582.
4. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic Review and Meta-Analysis of Different Dietary Approaches to the Management of Type 2 Diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3):505-16.
5. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: a Narrative Review of The Evidence. *Nutrients.* 2019;11(4):766.
6. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep.* 2021;27;21(9):32.
7. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L. Effect of the Ketogenic Diet on Glycemic Control, Insulin Resistance, and Lipid Metabolism in Patients With T2DM: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Diabetes.* 2020;30;10(1):38.
8. Burkitt MJ, Doherty JM, Schugar RC, Travers S, Weber ML, Wentz AE. An Overlooked Danger of Ketogenic Diets: Making The Case That Ketone Bodies Induce Vascular Damage by the Same Mechanisms as Glucose. *Nutrition.* 2020;75-76,110763.
9. Asrih M, Altirriba J, Rohner-Jeanrenaud F, Jornayvaz FR. Ketogenic Diet Impairs FGF21 Signaling and Promotes Differential Inflammatory Responses in the Liver and White Adipose Tissue. *PLoS One.* 2015;10,0126364.
10. Puchalska P, Crawford PA. Multi-Dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017;7;25(2):262-284.
11. Delikanlı Akbay G. Effects of CD on PCOS. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2021;6(2), 93-102.
12. Laffel L. Ketone Bodies: A Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(6):412-26.
13. Field CJ, Robinson L. Dietary Fats. *Adv Nutr.* 2019;1;10(4):722-724.
14. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;20;21(22):8767.
15. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S. Efficacy and Safety of Low and Very Low Carbohydrate Diets for Type 2 Diabetes Remission: Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Randomized Trial Data. *BMJ.* 2021;372,4743.
16. Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old But Gold Biochemistry. *Nutrients.* 2019;17;11,10,2497.
17. Carey GB. Mechanisms Regulating Adipocyte Lipolysis. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 441: 157-170.
18. Madison II, Mebane D, Unger RH, Lochner A. The Hypoglycemic Action of Ketones. Evidence for a Stimulatory Feedback of Ketones on The Pancreatic Beta Cells. *J clin invest.* 1964;43(3):408-15.
19. Cucuzzella M, Riley K, Isaacs D. Adapting Medication for Type 2 Diabetes to a Low Carbohydrate Diet. *Front Nutr.* 2021;9;8:688540.
20. American Diabetes Association Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: 2013. *Diabetes Care.* 2013;36,12-32.
21. Yancy WS, Vernon MC, Westman EC. A Pilot Trial of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet in Patients With Type 2 Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2003; 1:239-243.
22. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2019;26;11(5):962.
23. Zhang Q, Shen F, Shen W, Xia J, Wang J. High-Intensity Interval Training Attenuates Ketogenic Diet-Induced Liver Fibrosis in Type 2 Diabetic Mice By Ameliorating TGF- β 1/Smad Signaling. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020;13, 4209-4219.
24. Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The Role of Muscle Insulin Resistance in the Pathogenesis of Atherogenic Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with the Metabolic Syndrome. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30:273-90.
25. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic Diet in Endocrine Disorders: Current Perspectives. *J Postgrad Med.* 2017; 63:242-251.
26. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The Effect of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet Versus a

- Low-Glycemic Index Diet on Glycemic Control in T2DM Mellitus. *Nutr Metab.* 2008; 5:36.
27. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic Impact of a Ketogenic Diet Compared to a Hypocaloric Diet in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25:697-704.
 28. Dashti, H. M. Beneficial Effects of Ketogenic Diet in Obese Diabetic Subjects. *Mol Cell Biochem.* 2007;302,249-256.
 29. Farrés J. Revealing the Molecular Relationship Between Type 2 Diabetes and the Metabolic Changes Induced by a Very-Low-Carbohydrate Low-Fat Ketogenic Diet. *Nutr Metab.* 2010;7,88-88.
 30. Al-Khalifa A, Mathew TC, Al-Zaid NS, Mathew E, Dashti HM. Therapeutic Role of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in Diabetes. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1177-85.
 31. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of Low Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract.* 2020;30(3),223-235.
 32. Walton CM, Perry K, Hart RH, Berry SL, Bikman BT. Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day Ketogenic Diet. *J. Diabetes Res.* 2019; 14:8681959.
 33. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J. Ketogenic Diet for Human Diseases: The Underlying Mechanisms and Potential for Clinical Implementations. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;17;7(1):11.
 34. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. 2019. Pathogenesis of Insulin Resistance and Atherogenic Dyslipidemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7,362–370.
 35. Lima PA, Baldini Prudencio M, Murakami DK. Effect of Classic Ketogenic Diet Treatment on Lipoprotein Subfractions in Children and Adolescents With Refractory Epilepsy. *Nutrition.* 2017;33, 271-7.
 36. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD. Twelve-Month Outcomes of A Randomized Trial of a Moderate-Carbohydrate Versus Very Low-Carbohydrate Diet in Overweight Adults with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7(12):304.
 37. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglt-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016; 22:753-762.
 38. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-Low-Carbohydrate Ketogenic Diet V. Low-Fat Diet for Long-Term Weight Loss: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Nutr.* 2013; 110:1178-1187.
 39. Paoli A, Rubini A, Volek J. Beyond Weight Loss: A Review of the Therapeutic Uses of Very-Low-Carbohydrate (Ketogenic) Diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67,789-796.
 40. McPherson PAC, McEneny J. The Biochemistry of Ketogenesis and its Role in Weight Management, Neurological Disease and Oxidative Stress. *J Physiol Biochem.* 2012;68, 141-151.
 41. Achanta LB, Rae CD. B-Hydroxybutyrate in the Brain: One Molecule, Multiple Mechanisms. *Neurochem Res.* 2017;42(1):35-49.
 42. Parry-Strong A, Wright-McNaughton M, Weatherall M. Very Low Carbohydrate (Ketogenic) Diets in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12): 2431-2442.
 43. Falk RE, Cederbaum SD, Blass JP, Gibson GE, Kark RA. Ketonic Diet in the Management of Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *Pediatrics.* 1976;58,713-721
 44. Zarnowska IM. Therapeutic Use of The Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to be Learned. *Nutrients.* 2020;27;12(9):2616.
 45. Küçük SC, Yıbar A. Popüler Diyet Akımlarının Vücut Ağırlığı ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda.* 2021;19(1), 98-107.
 46. Xiong J. Fatty Acid Oxidation in Cell Fate Determination. *Trends in Biochemical Sciences.* 2018; 43(11), 854-857.
 47. Kolb H, Kempf K, Röhling M. Ketone Bodies: From Enemy to Friend and Guardian Angel. *BMC Med.* 2021;19,313.
 48. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute Oxidative Stress and Systemic Nrf2 Activation by the Ketogenic Diet. *Neurobiol Dis.* 2010; 40:238-44.

Büyüyen Sorun: Antimikrobiyal Direnç

The Growing Problem: Antimicrobial Resistance

Erdem ARSLAN^{1*}

¹Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Antimikrobiyaller, daha önce ölümcül ve bulaşıcı olduğu bilinen enfeksiyonların hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlayarak modern tıpta devrim yaratan ilaçlardır. Antimikrobiyaller sayesinde günümüzde insan ömrü 20. yüzyılın başlarına göre yaklaşık 30 yıl daha uzundur. Ancak dünya nüfusundaki artış, en yeni ilaçlara ulaşma isteği, antimikrobiyallerin dikkatsiz ve gereksiz kullanımı sonucunda 1945 yılından beri bilinen antimikrobiyal direnç sorunu 2000'li yılların başından itibaren önemli küresel halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir.

Antimikrobiyal direnç, bakterilerin antimikrobiyal ajanların bakterisidal veya bakteriyostatik etkilerine karşı koyabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Antimikrobiyal dirençli patojenlerin artan prevalansı, kullandığı antimikrobiyallerin etkinliğini kaybetmesine neden olarak enfeksiyon tedavisinin başarısını azaltmaktadır. Antimikrobiyal direnç, hastanede yatış süresini, sağlık hizmetleri için harcanan iş gücünü ve enfeksiyonların mortalite ve morbiditesini artıran küresel bir sağlık sorunudur. Buna ek olarak, birçok ilaç üreticisi 1980'lerde ve sonrasında antimikrobiyal araştırma ve geliştirme çalışmalarını, yatırım getirisinin yetersiz olması nedeniyle tamamen sonlandırmıştır. Bu durum bir yandan dirençli patojenlerin yaygınlığını artırmakta, halen kullanılmakta olan antimikrobiyallerin etkinliğini azaltmakta ve klinik kullanımdan kaldırılmasına neden olmaktadır. Diğer yandan, klinik kullanıma yeni antimikrobiyallerin sunulmamasına neden olmaktadır.

Etkili antimikrobiyal kemoterapi sağlamak ve direnci önlemek amacıyla DSÖ ve EMA, direncin belirlenmesi, izlenmesi ve antimikrobiyal direnç konusunda farkındalığın artırılarak önlem alınmasını içeren eylem planları hazırlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, antibiyotik direnci, antimikrobiyal direnç gelişimi.

ABSTRACT

Antimicrobials are drugs that have revolutionized modern medicine by providing rapid and effective treatment of infections previously known to be lethal and contagious. Thanks to antimicrobials, human lifespan today is about 30 years longer than it was at the beginning of the 20th century. However, as a result of the increase in the world population, the desire to access the latest drugs, the careless and unnecessary use of antimicrobials, the problem of antimicrobial resistance, which has been known since 1945, has become one of the important global public health problems since the early 2000s.

Antimicrobial resistance is defined as the ability of bacteria to resist the bactericidal or bacteriostatic effects of antimicrobial agents. The increasing prevalence of antimicrobial resistant pathogens causes the loss of effectiveness of antimicrobials in use, reducing the success of infection treatment. Antimicrobial resistance is a global health problem that increases the duration of hospitalization, the workforce spent on healthcare, and mortality and morbidity of the infections. Additionally, many pharmaceutical manufacturers completely terminated their antimicrobial research and development efforts in the 1980s and thereafter due to suboptimal return on investment. On the one hand, this situation increases the prevalence of resistant pathogens, decreases the efficacy of antimicrobials currently in use which results in removal from clinical use. On the other hand, it causes lack of new antimicrobials in clinical use.

In order to provide effective antimicrobial chemotherapy and prevent resistance, WHO and EMA have prepared action plans that include identifying and monitoring resistance and taking precautions by increasing awareness on antimicrobial resistance.

Key Words: Antimicrobial resistance, antibiotic resistance, emergence of resistance.

*Erdem ARSLAN
Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Medicinal
Pharmacology, Aksaray / TÜRKİYE
E-mail: erdemarslan@aksaray.edu.tr
ORCID: 0000-0002-4992-5915

ABBREVIATIONS

Origin of Antimicrobial Resistance

Antimicrobials have been used in medicine for therapeutic and research purposes for over 80 years. Also, until 2006, antimicrobials were widely used in agricultural and commercial production areas, and as a result, the intense selective effect on bacterial ecosystems caused changes in the genetic structure of bacteria (1-3). Although a linear relationship between the widespread use of antimicrobials and the development of resistance has not yet been established, it has been shown by some researchers that widespread use may increase the development of resistance (4-7). There are no long periods between introducing an antimicrobial into clinical use and developing resistance to that antimicrobial (Figure 1).

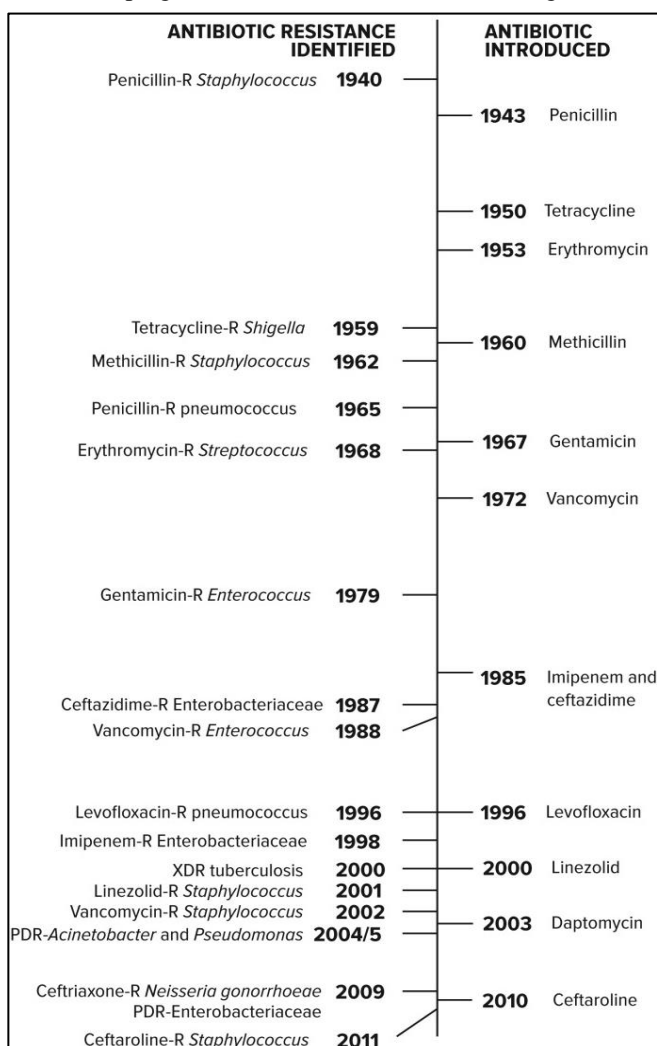


Figure-1. Developing Antibiotic Resistance (13)

Although the development of resistance is a predictable process, it cannot be specifically predicted due to its multifactorial and complex structure and the ability of some microorganisms to acquire resistance more easily than others. (5,8).

Although there is no proven data on exactly when antimicrobial resistance occurs or where it originates, the general opinion is that compounds that negatively affect bacterial life in the environment trigger the formation of

specific or non-specific antimicrobial resistance (4). Antimicrobial resistance is an adaptation process, and it has been reported that some genes encoding antimicrobial resistance also have metabolic functions (9). For example, the resorption pumps responsible for MDR remove many toxic substances, such as heavy metals, from the cell, in addition to antimicrobials (10,11). It has been reported that bacteria isolated from the intestinal flora of arthropods, which are thought to have never been exposed to antimicrobial agents, create antimicrobial resistance by transferring some genes to *E. coli* (4,12). More importantly, 11 of the 433 Enterobacterial isolates, known as the Murray collection and isolated before the introduction of antimicrobials, are resistant to many antimicrobials. It was determined that 24% of the bacteria in this collection could transmit plasmids (13).

Antimicrobial Resistance and the Environment

Antimicrobial resistance is a form of adaptation that has existed for longer than the introduction of antimicrobial compounds and that bacteria have developed to protect themselves from environmental factors. Environmental factors in bacterial ecosystems that risk bacterial life are considered important in forming antimicrobial resistance (4,8).

Antimicrobials are essential for the treatment of bacterial infections in humans and animals. Therefore, the effectiveness of antimicrobials should be preserved (4). The widespread use of antimicrobials, their careless selection, and the selective effect of environmental pollution on bacteria cause changes in the genetic structure of the bacteria, and resistance may develop (2, 3). The problem grows as the resistance transfers to other bacteria. The incidence of infections caused by resistant pathogens increases, causing time, cost, and labor loss. An increase in hospitalization rate and duration, morbidity, and mortality is also observed (Figure 2) (14-16). Antimicrobial resistance is predicted to be the most important cause of death in 2050 (Figure 3) (17).

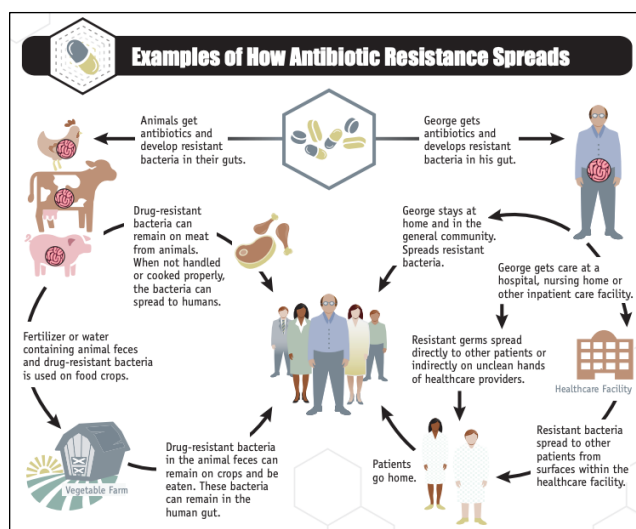


Figure-2. Emergence of Antimicrobial Resistance (13)

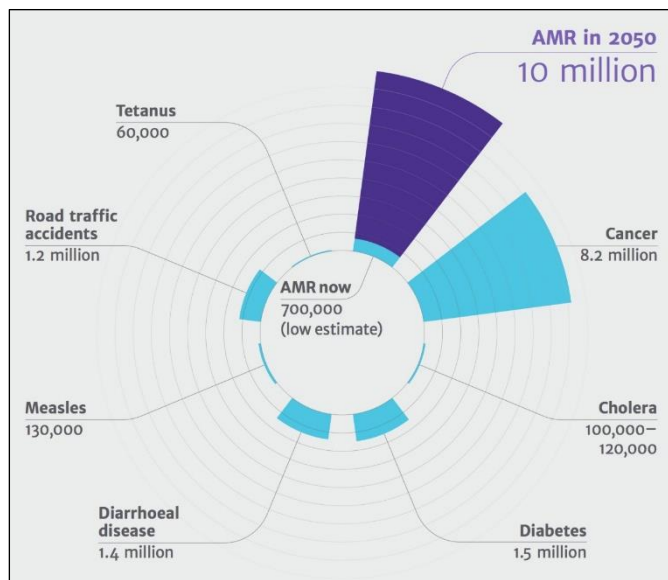


Figure-3. Estimated Antimicrobial Resistance Related Deaths in 2050 (17)

The concept of antimicrobial resistance can be classified according to its characteristic features: clinical resistance, microbiological resistance, inherent, acquired, cross, and multidrug resistance (8).

Clinical Resistance: Clinical resistance is defined as the failure of a bacterial infection to respond to the applied treatment, and since it is independent of the genetic characteristics of the bacteria, it does not provide detailed information about the character of antimicrobial resistance (8).

Microbiological Resistance: Microbiological resistance is determined by whether a bacterium has any resistance genetic factor or mechanism. Microbiological resistance can be measured quantitatively and defined by characteristic features such as sensitive, moderately sensitive, resistant, or methicillin-resistant (8).

Natural Resistance: Bacteria may resist some antimicrobials due to their structure. This type of resistance is a fundamental characteristic of the bacteria and is not related to the concentration or application time of the antimicrobial. Natural resistance results from the absence of the target structure of the relevant antimicrobial as a species characteristic of the microorganism or the structural inability of the antimicrobial to reach its target. Since gram-negative bacteria have multilayered peptidoglycan cell walls, they are naturally resistant to vancomycin and methicillin, and enterococci are naturally resistant to cephalosporins. Microorganisms that do not have a cell wall, such as L forms of bacteria and mycoplasmas, are naturally resistant to cell wall synthesis inhibitors such as penicillin. Likewise, metabolically inactive bacterial spores or dormant forms of bacteria naturally resist antimicrobials. Because for many antimicrobials to be effective, the bacteria must be metabolically active (8, 18). Natural resistance is transmitted clonally, and no strain of the naturally resistant strain to an antimicrobial is affected by the applied antibiotic.

Acquired Resistance: It is a type of resistance that develops due to changes in the genetic structure of bacteria. Due to genetic changes, a bacterium may not be affected by antimicrobials that are known to be sensitive for a while. Acquired resistance may develop from chromosomal or extrachromosomal sources (8).

Chromosomal Resistance: It develops as a result of mutations in the bacterial chromosomal structure and is called de novo resistance. De novo resistance is characterized by the gradual increase of single mutations that initially lead to low-impact resistance, turning into high-impact resistance. De novo resistance develops especially due to mutations in chromosomal regions responsible for synthesizing macromolecules associated with antimicrobial activity, such as proteins or enzymes, and can only be transferred clonally (vertically). Bacterial DNA has a very fragile structure. Environmental factors such as UV rays, oxidation, temperature changes, chemical agents, and antimicrobial compounds can trigger mutations (19, 20).

Extrachromosomal Resistance (Transferable Resistance): It occurs when extrachromosomal mobile genetic materials such as plasmids, transposons, integrons, or gene cassettes are transferred between bacteria by methods such as conjugation, transformation, or transposition. Exposure of bacteria to subtherapeutic doses of antimicrobials makes antimicrobial resistance an advantage. For this reason, the presence of antimicrobials in the environment is considered a provoking reason for the transfer of antimicrobial resistance genes (8).

Extrachromosomal Mobile Genetic Materials

Extrachromosomal genetic materials have evolutionary importance in sustaining genetic diversity, can be transferred between bacteria, and are responsible for developing genetic variation by integrating into fixed structures such as DNA. The most important structures are plasmids, transposons, integrons, and gene cassettes (21).

Plasmids: Plasmids are extrachromosomal DNA particles in a circular structure that can replicate independently of the chromosome. In general, plasmids are not necessary structures for bacteria to survive. However, they are important drivers of bacterial evolution as they influence bacterial replication, metabolism, fertility, and, more importantly, resistance to toxins, bacteriophages, and antimicrobials. Many bacterial species are capable of plasmid transfer and expression. This results in the spread of characteristics encoded by plasmids in bacterial ecosystems. Plasmids can be transferred between bacteria belonging to the same or different genera. Plasmids that carry resistance genes against antimicrobial, heavy metal, or chemical agents in their structures are defined as R (resistance)-plasmids. An R-plasmid can carry many resistance factors, so the transfer of R-plasmids between bacteria can cause the development of antimicrobial resistance

more quickly and effectively than chromosomal mutations. Many R-plasmids have been identified to date. R-plasmids obtained from bacterial isolates of human and animal origin show great structural similarities (21,22).

Transposons: Transposons are short DNA fragments that can integrate into the structures of chromosomes, plasmids, and bacteriophages and move between these structures. They cannot self-replicate and must be protected within a functional piece of DNA (plasmid or chromosome). Transposons of Gram-negative bacteria are nonconjugative unless integrated into a conjugative plasmid or DNA structure. *Bacteroides* spp and Gram-positive bacteria may have conjugative characteristics. Transposons carrying resistance genes can easily integrate into the structure of plasmids and subsequently into the structure of bacterial DNA. Many transposons carrying resistance factors can be carried with the same plasmid, so many resistance factors can be transferred between bacteria with a single conjugation. Antimicrobial resistance factors can reach many bacterial populations through the movement of transposons within and between bacteria. However, the most important effect of transposons in the spread of antimicrobial resistance is that they increase the host diversity of antimicrobial resistance genes (8, 23).

Integrans and Gene Cassettes: Integrans are defined as mobile gene expression elements. They contain the integrase gene, gene cassettes, and the recombination site for that gene in their structures. The integrase gene is responsible for integrating the gene cassette carried by the integran into other DNA. Integrans are located in the structures of chromosomes, plasmids, or transposons, and many integrans have been reported to carry antimicrobial resistance factors (24, 25).

Transfer of Mobile Resistance Factors Between Bacteria

Extrachromosomal resistance factors are the most important reason for the spread of antimicrobial resistance. The resistance factor is transferred actively or passively between bacteria from the same and different genera, mainly by conjugation, transformation, or transduction pathways. The NDM1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1) gene, identified in 2008 and located on the IncH1 plasmid, shows that resistance to β -lactam antimicrobials is also transferable, and this resistance can spread rapidly. This gene spread to more than 40 countries between 2008 and 2013 (26). Similarly, plasmid-mediated quinolone resistance was first described in 1998 and has now spread globally (27).

Conjugation: Conjugation is the most researched mechanism among horizontal gene transfer mechanisms and is defined as the multistage transfer of genetic material due to the contact of two bacterial cells. A cytoplasmic bridge called the sex pilus forms between bacterial cells, and mobile genetic material is transferred from one bacterium to another through this structure. For conjugation to occur, genes encoding

conjugative properties or autonomously replicating plasmids must be present in the genetic structure of bacteria (28, 29). Conjugation is considered the most important mechanism responsible for the transfer of antimicrobial resistance genes because it provides more effective gene transfer than transformation and covers a wider variety of bacteria than transduction (30). Transfer of antimicrobial resistance genes via conjugation can occur in many soil- and water-based ecosystems (31). In addition, the fact that plasmids and transposons can be transferred between different taxonomic groups via conjugation shows the importance of this mechanism in the spread of antimicrobial resistance genes (32). Transfer of antimicrobial resistance genes via plasmids is responsible for developing and spreading resistance against β -lactam, quinolone, aminoglycoside, tetracycline, and sulfonamide group antimicrobials (18). More importantly, many antimicrobial resistance genes are located on the same plasmid, which causes multidrug resistance to become widespread. Plasmid transfer is not the only way to transfer resistance genes to new hosts. Transposons and integrans can also be transferred via conjugation. Conjugative transposons, especially found in Gram-positive bacteria, can transfer genes without a plasmid. In recent years, it has been understood that resistance genes are carried, especially by transposons (32).

Transformation: Transformation is the incorporation of free DNA into the bacterial cell. The genetic material released by the lysis of a bacterium is recognized by another bacterium through cytoplasmic receptors and taken into the bacterium by the cell membrane. It is thought that changes in penicillin-binding protein (PBP) occur through transformation due to gene transfer between *Neisseria* species and pathogenic and non-pathogenic streptococcus species. Research has shown that the transformation capacity of bacteria exposed to sub-therapeutic doses of antimicrobials increases. This shows that antimicrobials trigger the transfer of resistance genes (33).

Transduction: Transduction is the transfer of resistance genes via bacteriophage. The bacteriophage that infects a bacterial cell is released when the bacterium is lysed and can carry the genetic material of that bacterium to another bacterium. It is often applied for resistance transfer under laboratory conditions. The importance of transduction in terms of clinical resistance developing under in vitro conditions is unknown (1, 2, 34). However, the fact that some bacteriophages have a wide host range of bacteria from different species suggests that transduction has an important potential in spreading antimicrobial resistance genes (36, 37).

Cross Resistance: A microorganism species that becomes resistant to an antimicrobial may also develop resistance to other antimicrobials that are similar in structure or mode of action to this antimicrobial agent (Cross Resistance). Although cross-resistance is generally observed between antimicrobials with similar structures, such as erythromycin and other macrolides, cross-resistance can also be observed between

antimicrobials with very different structures, such as erythromycin and lincomycin (1, 2, 34).

Multidrug Resistance: The development of resistance of a microorganism against many antimicrobials with different structures and effects is defined as multidrug resistance (MDR). This concept covers many definitions, such as extensively drug-resistant (XDR), Pan drug-resistant (PDR), and multidrug-resistant (MDR). In order to avoid possible confusion, international terminology was created with the joint efforts of the European Center for Disease Control and Prevention (ECDC) and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). According to this terminology, disseminated drug resistance is defined as resistance to two or fewer antimicrobial agents belonging to each group from all antimicrobial groups. Fully drug-resistant, resistance to all members within all antimicrobial categories; Multidrug resistance is defined as resistance to three or more antimicrobial agents belonging to different groups (37). MDR, regulated by multiple antibiotic loci (*mar*), is characterized by a decrease in the intracellular accumulation of the drug due to a structural change in the membrane proteins of bacteria (38). In gram-negative bacteria, MDR develops as a result of the activation of the resorption pump of the resistance nodulation division (RND). The retrograde pump AcrAB-TolC, which is responsible for MDR for Enterobacteriaceae bacteria, ensures the excretion of many compounds, including different groups of antimicrobials (fluoroquinolone, β -lactam, macrolide, tetracycline, and sulfonamide group compounds and trimethoprim), biocides and dyes, out of the cell (16)

Antimicrobial Resistance Mechanisms

Resistant microorganisms are protected from the inhibitory activity of antimicrobials by preventing the compound from reaching the target site, changing the target structure, protecting the target site, and changing the structure of the compound (35). Preventing antimicrobial agents from reaching their target structures in bacterial cells occurs due to decreasing the permeability of the cell membrane and removing the antimicrobial entering the cell via the efflux pump. The target structure is maintained through mutation and replacement of the molecule with protective structures. Its antimicrobial structure can be changed by enzymatic inactivation or modification (39).

Preventing Antimicrobials from Reaching Their Target: Preventing antimicrobials from reaching their targets within the bacterial cell occurs by decreasing the permeability of the cell membrane to the antimicrobial agent and removing the antimicrobial agents from the cell (40).

Decreased Permeability of the Cell Membrane: Gram-negative bacteria are less permeable to many antimicrobials than Gram-positive bacteria due to the selective outer layer of their cell membranes. Hydrophilic antimicrobials pass through the cell membrane by binding to porin proteins. The major

porin proteins (OmpF and OmpC) found in the Enterobacteriaceae family are nonselective. Bacteria can reduce cell permeability by reducing the number of nonselective porin proteins or replacing them with selective proteins. This is a resistance mechanism that develops against carbapenems and cephalosporins in the Enterobacteriaceae family (35, 40).

Active Efflux: Unlike the efflux pump AcrAB-TolC, which is responsible for MDR for Enterobacteriaceae bacteria and is responsible for the extracellular excretion of many antimicrobials, some efflux pumps are more specific. For example, *oqxA*, *oqxB*, *qepA1*, and *qepA2* genes enable the removal of hydrophilic fluoroquinolones from the cell (41, 42). Generally, the activities of efflux pumps are regulated through chromosome and plasmid genes. This situation is essential regarding the spread of antimicrobial resistance (35).

Protection of Target Structure: Changing the target structure of antimicrobials within the bacterial cell occurs by changing the molecular properties of the target structure as a result of chromosomal mutations and adding protective proteins to the target structure (41)

Mutation: Many antimicrobials bind specifically to their target structure in bacteria and prevent the normal activities of these structures. Mutations that cause molecular changes in target structures prevent antimicrobials from binding to these structures (42). Thus, the target structure continues its regular activity. Quinolone resistance-determining region (QRDR) mutations can be shown as an example of this type of resistance. The localization of the mutations are the *gyrA* and *gyrB* genes, which encode the DNA gyrase enzyme, and the *parC* and *parE* genes, which encode the topoisomerase IV enzyme. As a result of the mutation, the molecular structure of DNA gyrase and topoisomerase enzymes changes, and the bacteria are protected from the inhibition of fluoroquinolones (25, 41-46).

Reconfiguration of the Target Molecule with Protective Structures: The target structures of antimicrobials can also be changed by binding protective molecules to these structures. Qnr proteins responsible for transferable fluoroquinolone resistance bind to DNA gyrase and topoisomerase enzymes, causing changes in the molecular structure. As a result of this change, fluoroquinolones are prevented from binding to the DNA gyrase enzyme, and thus, DNA gyrase and topoisomerase IV enzymes are protected from the inhibition of fluoroquinolones (25, 47).

Altering the Structure of Antimicrobials

The structures of antimicrobials can be changed through enzymes secreted by bacteria. This event occurs by enzymatic inactivation or enzymatic modification (41).

Enzymatic Inactivation: Enzymatic inactivation of antimicrobials occurs due to the decomposition of their

molecular structures through hydrolysis. Today, many enzymes have been identified that inactivate β -lactam, aminoglycoside, phenicol, and macrolide group antimicrobials. There are also isozymes that degrade different antimicrobials belonging to the same group. β -lactamase group enzymes, which decompose the lactam ring in the structures of β -lactam group antimicrobials, can be an example of this situation (35).

Enzymatic Modification: Bacteria have many enzymes that prevent antimicrobials from binding to their targets by adding chemical groups such as acetyl, phosphate, and acyl to their molecular structures. The aminoglycoside acetyltransferase enzyme, encoded by the *aac(6)-Ib-cr* gene, acetylates hydrophilic fluoroquinolones such as ciprofloxacin and norfloxacin, as well as aminoglycosides, and reduces their activities (35, 47-49).

CONCLUSION

Antimicrobials are essential for the treatment of bacterial infections in humans and animals. Therefore, the effectiveness of antimicrobials should be preserved (4). The widespread use of antimicrobials, their careless selection, and the selective effect of environmental pollution on bacteria cause changes in the genetic structure of the bacteria, and resistance may develop (2, 3). The problem grows as the resistance transfers to other bacteria. The incidence of infections caused by resistant pathogens increases, causing time, cost, and labor loss. An increase in hospitalization rate and duration, morbidity, and mortality is also observed (14-16). It is predicted that antimicrobial resistance will be the most important cause of death in 2050 (16, 17)

The joint working group of the World Health Organization (WHO), the World Organization for Animal Health (OIE), and the American Food and Agriculture Organization (FAO) aims to prevent the development of resistance in veterinary and human medicine and has prepared a global action plan for this purpose.

The objectives to be achieved according to this plan are:

1. To raise awareness at a professional level about antimicrobial resistance through effective communication and training programs,
2. Strengthening and improving scientific evidence on antimicrobial resistance with monitoring programs and scientific research,
3. To reduce the incidence of infection by creating effective sanitation, hygiene, biosecurity, and infection control programs,
4. Optimizing and monitoring the use of antimicrobials in the human and veterinary field,
5. To create sustainable investment resources for developing new antimicrobial agents, antimicrobial resistance detection methods, vaccines, and other measures in all countries.

WHO and EMA recommend identifying and monitoring resistance to prevent effective antimicrobial chemotherapy and resistance (8, 16). In Europe, European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals (EASSA) and European Food Safety Authority (EFSA) are programs that aim to monitor resistance in pathogens of animal origin. EFSA focuses on monitoring antimicrobial resistance in nutritional animals and food of animal origin. In addition, many monitoring programs such as GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) and TATFAR (The Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance) are implemented to monitor antimicrobial resistance within the framework of the FDA and WHO (17). Additionally, restricting the use of antimicrobials can reduce the risk of resistance (50).

REFERENCES

1. Tenover FC, Hughes JM (1996) The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 275: 300-304.
2. Yue L, Jiang H, Liao X et al (2008) Prevalance of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in poultry and swine clinical isolates of *Escherichia coli*. *Veterinary Microbiology* 132: 414-420.
3. Venglovsky J, Sasakova N, Placha I (2009) Pathogens and antibiotic residues in animal manures and hygenic and ecological risks related to subsequent land application. *Biosource Technology* 100: 5386-5391.
4. Allen HK, Donato J, Wang HH et al (2010) Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology* 8: 251-259.
5. McEwen SA, Fedorka-Cray PJ (2002) Antimicrobial use and resistance in animals. *Clinical Infectious Diseases* 34 Suppl 3: S93-S106.
6. Mindlin SZ, Petrova MA, Bass IA et al (2006) Origin, evolution, and migration of drug resistance genes. *Genetika* 42: 1495-1511.
7. Seppala H, Klaukka T, VuopioVarkila J et al (1997) The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A *Streptococci* in Finland. *Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The New England Journal of Medicine* 337: 441-446.
8. EMA 1999 Marbofloxacin summary report 2 EMEA/MRL/692/99-FINAL.
9. Lu K, Asano R, Davies J (2004) Antimicrobial resistance gene delivery in animal feeds. *Emerging Infectious Diseases* 10: 679-683.
10. Nies DH (2003) Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes. *FEMS Microbiology Reviews* 27: 313-339.
11. Poole K (2005) Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56: 20-51.
12. Kadavy DR, Hornby JM, Haverkost T Et al (2000) Natural antibiotic resistance of bacteria isolated from larvae of the oil fly, *Helaeomyia petrolei* *Applied Environmental Microbiology* 66: 4615-4619.
13. Hughes VM, Datta N (1983) Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. *Nature* 302: 725-726.
14. Finch RG, Metlay JP, Davey PG et al (2004) Educational interventions to improve antibiotic use in the community: report from the International Forum on Antibiotic Resistance (IFAR) colloquium, 2002. *Lancet Infectious Diseases* 4: 44-53.
15. Kollef MH (2003) The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *American Journal of Medcine* 115: 582-584.
16. WHO (2014) Antimicrobial resistance: global report on surveillance, World Health Organization.

17. O'Neill, Jim. "Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations." (2016).
18. Huddleston JR (2014) Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. *Infection and Drug Resistance* 7: 167-176.
19. CDC (2013) Antibiotic resistance threats in the United States: Threat Report, 2013.
20. Drlica K (2003) The mutant selection window and antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52: 11-17.
21. Abd el Rahim KA, Hassanein AM, Abd el Azeiz HAEH et al (2015) Prevalence, plasmids and antibiotic resistance correlation of enteric bacteria in different drinking water resources in Sohag, Egypt. *Jundishapur Journal of Microbiology* DOI: 10.5812/jjm.18648
22. Kruse, H (1994) Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology* 60: 4015-4021.
23. Brown D, Macgowan A (2010) Harmonization of antimicrobial susceptibility testing breakpoints in Europe: Implications for reporting intermediate susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65: 183-185.
24. Butaye P, Cloeckaert A, Schwarz S et al (2003) Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22: 205-210.
25. Hall RM (1997) Mobile gene cassettes and integrons: Moving antibiotic resistance genes in Gram-negative bacteria. *Ciba Foundation Symposium* 207: 192-202.
26. Jang J, Luo Y, Li J et al (2010) Characterization of clinical *Escherichia coli* isolates from China containing transferable quinolone resistance determinants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65: 453-459
27. Dalhoff A (2012) Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012: 976273.
28. Smillie C, Garcillan-Barcia MP, Francia MV et al (2010) Mobility of plasmids. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74: 434-452.
29. Wozniak RA, Waldor MK (2010) Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nature Reviews in Microbiology* 8: 552-563.
30. Norman A, Hansen LH, Sorensen SJ (2009) Conjugative plasmids: vessels of the communal gene pool. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 364: 2275-2289.
31. Davison J (1999) Genetic exchange between bacteria in the environment. *Plasmid* 42: 73-91
32. Von-Wintersdorf CJ, Penders J, Van-Niekerk JM et al (2016) Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology* 7: 00173.
33. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ (2016) Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation *Environment International* 86: 140-149. Lee CR, Cho IH, Jeong BC et al (2013) Strategies to minimize antibiotic resistance. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 10: 4274-4305.
34. Pallo-Zimmerman L, Byron J, Graves T (2010) Fluoroquinolones: then and now. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 32: 1-9.
35. Blair J M, Webber MA, Bayley AJ et al (2015) Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* 13: 42-51.
36. Mazaheri Nezhad Fard R, Barton MD, Heuzenroeder MW (2011) Bacteriophage-mediated transduction of antibiotic resistance in *Enterococci*. *Letters in Applied Microbiology* 52: 559-564.
37. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 18: 268-281.
38. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF et al (2006) qnr prevalence in ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50: 2872-2874.
39. Giguere S, Prescott JF, Dowling FM (2013) *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, John Wiley & Sons, London, pp 3-11.
40. Tamber S, Hancock RE (2003) On the mechanism of solute uptake in *Pseudomonas*. *Frontiers in Bioscience* 8: s472-483.
41. Strahilevitz J, Jacoby G, Hooper D et al (2009) Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clinical Microbiology Reviews* 22: 664-689.
42. Yamane K, Wachio J, Suzuki S et al (2008) Plasmid-mediated qepA gene among *Escherichia coli* isolates from Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52: 1564-1566.
43. Bast D, Low D, Duncan C, Kilburn L et al (2000) Fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: Contributions of type II topoisomerase mutations and efflux to levels of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44: 3049-3054.
44. Cattoir V, Varca A, Greub G et al (2010) In vitro susceptibility of *Acinobaculum schaalii* to 12 antimicrobial agents and molecular analysis of fluoroquinolone resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65: 2514-2517.
45. Martinez L, Pascual A, Jacoby G (1998) Quinolone resistance from a transferable plasmid. *The Lancet* 351: 797-799.
46. Martinez J, Briales A, Velasco C et al (2011) Discrepancies in fluoroquinolone clinical categories between the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and CLSI for *Escherichia coli* harbouring qnr genes and mutations in gyrA and parC. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66: 1405-1413.
47. Veldman K, Cavaco L, Mevius D et al (2011) International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in salmonella enterica and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and environment in 13 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66: 1278-1286.
48. Cavaco L, Hasman H, Xia S, Aarestrup F (2009) qnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Kentucky and *bovismorbificans* strains of human origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 53: 603-608.
49. Park Y, Yu J, Kim S et al (2010) Prevalance and characteristics of qnr determinants and aac(6')-Ib-cr isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65: 2041-2053.
50. Shallcross LJ, Davies DS. Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *British Journal of General Practice*. 2014 Dec 1;64(629):604-5.

Bilateral Primer Meme Anjiyosarkomlu Olguda Multiple Soliter Subkutan Doku Metastazı ile Rekürrens

Recurrrens with multiple solitary subcutaneous tissue metastases in a case with bilateral primary breast angiosarcoma

Lütfi SOYLU^{1*}

¹Özel Ankara Güven Hastanesi, Ankara / TÜRKİYE

ÖZET

Memenin primer anjiyosarkomu oldukça nadirdir. Radyolojik bulgular primer anjiyosarkomlu olguların üçte birinde tamamen normaldir. Erken gelişen lokal nüks ve metastaz nedeniyle prognozu genellikle kötüdür. Tedavide başlıca yaklaşım cerrahi olmasına rağmen tümörün agresif seyri nedeniyle cerrahi girişim bazen yetersiz kalabilmektedir. Adjuvan veya neoadjuvan olarak uygulanacak kemoterapi ve radyoterapinin ise tedavideki etkinliği halen net değildir. Bu yazıda bilateral primer meme anjiyosarkomu olan ve multipl ciltaltı metastaz ile nüks eden olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme, anjiyosarkom, soliter subkutan doku metastazı.

ABSTRACT

Primary angiosarcoma of the breast is quite rare. Radiological findings are completely normal in a third of cases with primary angiosarcoma. Its prognosis is usually poor due to early local recurrence and metastasis. Although the main approach to treatment is surgery, surgical intervention may sometimes be insufficient due to the aggressive course of the tumor. The efficacy of chemotherapy and radiotherapy to be administered as adjuvant or neoadjuvant is still unclear. The effectiveness of chemotherapy and radiotherapy, which will be administered as adjuvant or neoadjuvant, in the treatment is still unclear. In this article, a case with bilateral primary breast angiosarcoma and recurrent with multiple subcutaneous metastases is presented.

Key Words: Breast, angiosarcoma, solitary subcutaneous tissue metastasis.

GİRİŞ

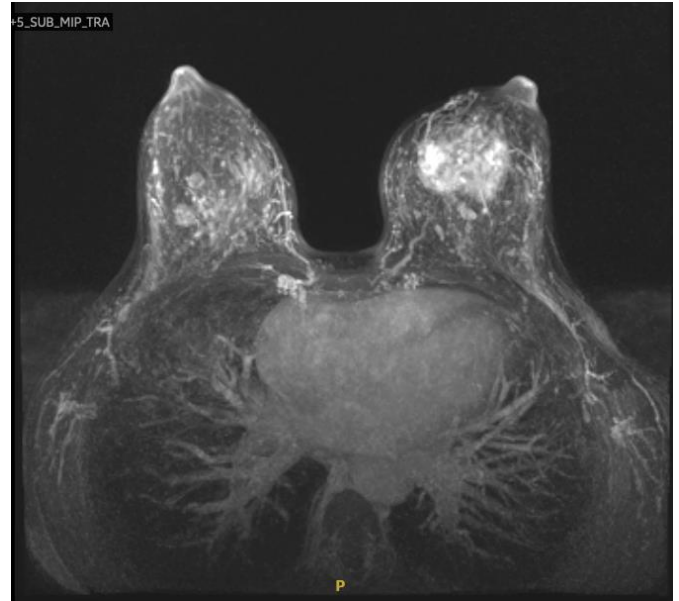
Anjiyosarkomlar, vasküler ve lenfatik kanalları kaplayan endotel hücrelerinden kaynaklanan ve yüksek oranda lokal nüks, metastaz ve mortaliteye sahip nadir görülen yumuşak doku sarkomlarıdır (1). Memenin primer anjiyosarkomu yaygın değildir ve tüm meme tümörlerinin sadece % 0.04'ünü ve meme sarkomlarının yaklaşık % 8'ini temsil eder. Primer meme anjiyosarkomunda 5 yıllık sağkalım % 8 ile % 50 arasındadır (2). Diğer bölgelerdeki anjiyosarkomların aksine, primer meme anjiyosarkomu genç kadınları etkileme eğilimindedir. Bu tür sarkomlar esas olarak hematogen olarak yayılır, en sık akciğerde görülür. Bu yazıda, bilateral primer anjiyosarkom (PBA) ve multiple subkutan metastazları olan nadir bir Primer Bilateral meme angiosarkom vakasını tanımlıyor ve ameliyat edilen vakaların takip protokollerini tartışıyoruz.

OLGU

41 yaşında bayan hastanın sol meme ağrısı sebebi ile yapılan muayenesinde alt iç kadranda yaklaşık 4 cm çapında kitle tespit edildi ultrasonografi ve mamografide (Resim1) belirgin bir patoloji tespit edilmedi. Hasta manyetik rezonans (MR) ile değerlendirildi. (Resim:2) Mr da heterojen kontrastlanma ve belirgin difüzyon kısıtlaması tespit edildi.

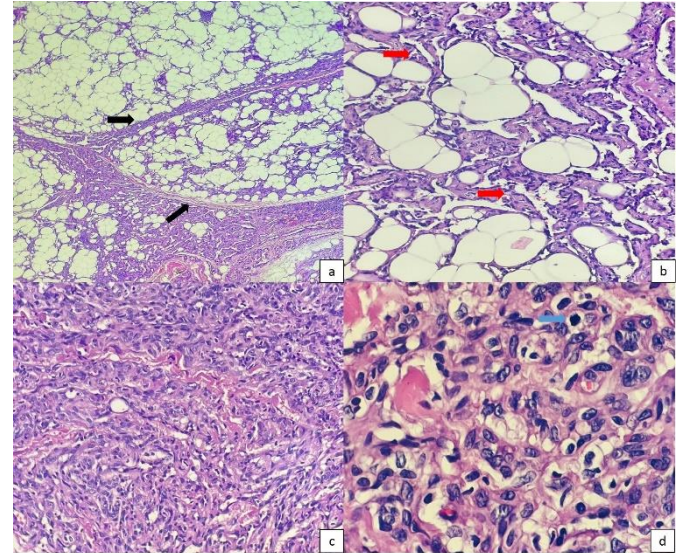


Resim-1. Mamografik olarak belirgin bir tutulum yok



Resim-2.Sol memede 43x 40x38 mm boyutunda heterojen kontrastlanma ve belirgin difüzyon kısıtlılığı gösteren BİRADS-5 kitle lezyonu

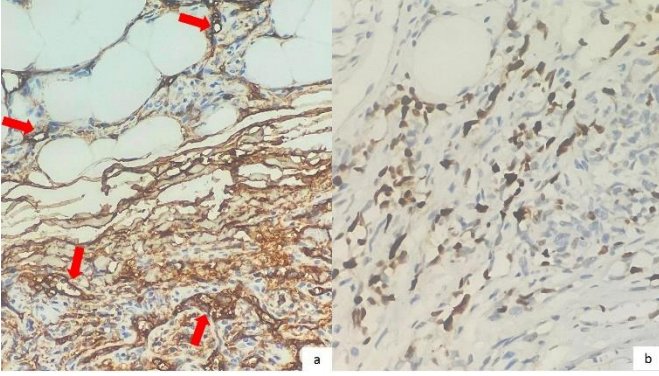
Anamnezinde radyoterapi almayan hastanın bilinen ek hastalığı yoktu. 2 kez meme fibroadenomu sebebi ile eksizyon yapılmış olan hastanın sol memedeki lezyonu için yapılan tru-cut biyopsi sonucu vasküler mezankimal tümör olarak değerlendirildi. Hastadan cerrahi öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaya bu öntanı ile yapılan eksizyonel biyopsi ile düşük dereceli angiosarkom tanısı kondu. (Resim:3)



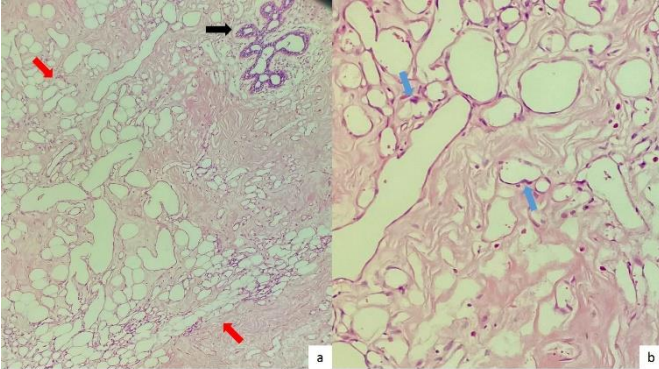
Resim-3. Meme de low grade angiosarcoma 1a. Stromayı (kırmızı okla) kesen ve terminal duktal lobüler birimlerinden (siyah ok) sızan düzensiz anastomoz yapan vasküler kanallar (HEX40). 1b. Orta derece atipili endotelial hücreler (mavi ok) (HEX400).

PET-BT yapılan değerlendirme de memedeki cerrahi sonrası inflamasyona sekonder tutulum haricinde bir patoloji tespit edilmedi. Takiben mastektomi ve protez ile rekonstrüksiyon ameliyatı yapıldı. 3 ay sonra karşı memede 2,5 cm çapında benzer bir lezyon tespit edildi. Buraya yapılan tru-cut biyopsi ile kitlenin low grade angiosarkom olduğu görüldü. Basit mastektomi ve rekonstrüksiyon yapılan

hastanın patolojik incelemesi yine düşük dereceli angiosarkom ile uyumlu idi. Hastaya takibinde herhangi bir ek tedavi verilmedi. 27 ay sonra karın sağ alt kadranda cilt altında ele gelen kitleye yapılan eksizyonel biyopsi sonucu da 5 cm boyutunda grade 2 perinöral invazyon gösteren primer anjiyosarkomdan kaynaklı immünohistokimyasal olarak CD31 ve CD34 pozitif metastatik kitle olarak belirlendi. (Resim: 4-5)



Resim-4. Abdomen duvarında Grade 2 angiosarkoma 1a. Fibröz bantlarla ayrılmış tümörün nodüler proliferasyonu (siyah ok) (HEX40). 1b. Yağ dokuyu infiltrate eden atipik endotel hücrelerle kaplı düzensiz şekilde anastomoz yapan vasküler kanallar (kırmızı ok) (HEX200). 1c. Tümör solid komponenti (HEX200). 1d. Belirgin pleomorfizm ve atipik mitozis (mavi ok) gösteren solid alanlarda pulpa endotelial hücreler (mavi ok). (HEX400).



Resim-5. Tümör immünohistokimyası 1a. CD 34 güçlü ve diffüz expressionu (clone QBEnd/10) (x200). 1b. Ki67 (clone A0485) proliferasyon indeksi 10% (x400).

Takiben tüm vücut taraması yapılan hastanın sol memede cilt altında 1 cm çapında ayrıca sırtta interskapüler alanda cilt altında bulunan kitlelere yapılan eksizyonel biyopsi materyallerinin patoloji sonuçları da angiosarkom olarak tespit edildi. Hasta metastatik bilateral meme angiosarkom tanısı ile kemoterapi planına alındı ve takip edilmektedir. Hastadan tetkik ve tedavi sürecinin bilimsel paylaşımı için onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

Meme sarkomları, meme stromasından kaynaklanan heterojen bir malign neoplazm grubudur. Anjiyosarkomlar en yaygın biçimlerinden biridir. Meme sarkomu damarların endotel tabakasından gelişir (3). Meme anjiyosarkomu primer olarak görülebilir veya daha yaygın olarak meme karsinomu

için mastektomi ve radyoterapi tedavisinin bir sonucu olarak görülmektedir (4).

Meme anjiyosarkomu hematojen yolla metastaz yapmaya eğilimlidir. Daha çok akciğer, cilt, karaciğer, kemik, merkezi sinir sistem, dalak, over ve kalp metastaz yaptığı bölgelerdir (5). Meme anjiyosarkomu bizim vakamızda olduğu gibi kanser öyküsü veya bilinen diğer risk faktörleri olmayan genç kadınlarda (20 ila 50 yaş arası) daha sık görülür (6). Vakaların yaklaşık %10'u gebelik ve hemen sonrası dönemde rapor edildiğinden, hormonal bir etiyojolojiyi düşündüren sınırlı kanıt bulunmaktadır.

Sağ meme sol memeden daha sık etkilenir. Memenin primer anjiyosarkomları genellikle yaşamın üçüncü ve dördüncü dekadında gelişir, menopoz sonrası vakalar da bildirilmiştir. Ameliyat öncesi primer meme angiosarkomunu (PMA) teşhis etmek genellikle zordur. Radyografik olarak meme anjiyosarkomlarında patogenetik özellikler görülmez. Ultrasonografi genellikle başarısız olur. Sınırlı veya net olmayan sınırları ile bağımsız bir lezyon veya çoklu lezyonlar hipoeoik, hiperekoik veya heterojen olabilir. Genellikle mamogramlarda kötü tanımlanmış kitleler olarak görünürler. Kalsifikasyonlar görülebilir ancak meme karsinomlarında görülenlerden farklıdır (7).

Genelikle görüntüleme yanlış negatiflik ve spesifik olmayan bulgular olasılığı göz önüne alındığında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ayırıcı tanıda yararlı olabilir ve meme angiosarkomundan şüphelenildiğinde hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesinde kullanılır. Bilgisayarlı tomografinin (BT) meme lezyonlarının tanısında geniş bir uygulaması yoktur. Pozitron emisyon tomografisinin (PET-CT) tanıdaki rolü hakkında bilgi eksikliği var. Birincil ve metastatik lokalizasyonların F-18 flor-2-deoksi-D-glikoza (FDG) afinitesi olduğu görülmektedir.

Meme anjiyosarkomlarının başlıca klinik belirtileri arasında hızla büyüyen ağrısız bir kitledir. Anjiyosarkomlu hastaların yaklaşık% 2'sinde memede yaygın genişleme görülür (8). Çok az sayıda hastadan kitle olmadan cilt lezyonları ciltte eritem şeklinde görülebilir. Ameliyattan önce ince iğne biyopsi veya aspirasyon biyopsi ile teşhis her zaman zordur. Şüpheli vakalarda kesin tanı eksizyonel biyopsi ile yapılabilir (9). Bizim olgumuzda tru-cut biyopsi sonucu stromal tümör olarak değerlendirildi. Yapılan eksizyonel biyopsi sonucu ile angiosarkom tanısı kondu ve sonuç olarak mastektomi yapıldı.

Histopatolojik olarak meme angiosarkomları farklı derecelerde ortaya çıkabilir. Düşük dereceli anjiyosarkomlar iyi biçimlendirilmiş anastomoz yapan vasküler kanallardan oluşan, orta dereceli anjiyosarkomlar önemli bir neoplastik vasküler büyüme ile ve yüksek dereceli anjiyosarkomlarda lokalize nekroz, enfarktüs ve kanama tespit edilir. Meme angiosarkomunu invaziv karsinomlardan ayırmak için immünohistokimya çok önemlidir. Anjiyosarkomun endotel belirteçleri CD 34, CD 31 ve faktör VIII'dir. Daha yüksek Ki 67 indeksi kötü prognozla bağlantılıdır.

Meme anjiyosarkomu için başlıca tedavi cerrahidir ve genellikle total mastektomi yapılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonunu gereksiz kılan kural hematojen yayılımdır. Bölgesel lenf nodu tutulumu %10 dan azdır. Sadece aksillayı istila eden büyük kitleler aksiller düğüm diseksiyonu gerektirir. Kemoterapi tedavisinin yüksek dereceli lezyonlarda ve metastaz gelişen olgularda faydalı olduğu görülmektedir. Ameliyat öncesi radyoterapi anjiyosarkom tedavisinde endike değildir.

Rezeke edilemeyen ve/veya metastatik anjiyosarkom vakalarında standart bir sistemik tedavi yoktur. Paclitaxel, ilerlemiş anjiyosarkom için tercih edilen tedavi yöntemidir. Pazopanib ve bevacizumab monoterapisi gibi bazı ilaçlar ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Son zamanlarda eribulin mesilat ve trabectedinin anjiyosarkomda etkinliği rapor edilmiştir. Radyoterapinin kullanımı özellikle radyasyon ilişkili meme angiosarkomunda hala tartışmalıdır.

Hem primer hem de sekonder meme anjiyosarkomlarının meme karsinomundan daha kötü prognozu vardır. Diferansiyasyon derecesi, hem lokal başarısızlık hem de metastaz açısından önemli bir prognostik değere sahiptir. İyi diferansiye tümörler daha iyi prognoz ve daha düşük metastaz oranı ile daha yüksek sağkalım oranına sahiptir. Orta derecede diferansiyasyon gösteren vakalar için prognoz sınırlı sayıda vaka nedeniyle net değildir. Hücresel görünüm, tümörün sınır infiltrasyonu mitoz sayısı ve stromal atipi gibi diğer tümör özellikleri daha düşük prognoz değerine sahiptir. Düşük dereceli tümörlerde 5 yıllık hastalısız sağ kalım oranı % 76 ortanca yaşam 15 yıl iken yüksek dereceli tümörlerde bu sadece% 15 ve sağkalım <15 ay olarak bildirilmiştir. Çoğu vakada tanı sırasında tümör boyutu 4 cm'ten büyüktür (10). 5 cm'den büyük anjiyosarkomlarda hastalısız sağ kalım 5 cm'den küçük anjiyosarkomlardan daha kısadır. 5 cm'den küçük tümörler genellikle kötü risk faktörlerin varlığında dahi daha iyi bir prognoza sahiptir. Lokal nüks için en önemli risk faktörü pozitif cerrahi sınırdır. Lokal nüks mantar şeklinde vasküler bir kitle olarak görülür ve bu hastaların hayat kalitesini bozan en önemli faktördür.

Meme angiosarkomu radyolojik değerlendirme ve biyopsi ile tanısı zor konabilecek bir hastalıktır. Bizim olgumuzda olduğu gibi tanı eksizyonel biyopsi ile konabilmektedir. Meme angiosarkom tanısı alan hastalar yüksek mortalite ve metastaz oranları nedeni ile yakın takip edilmeli. Anjiyosarkom tanısı alan hastalarda mümkün olduğunca geniş cerrahi sınırlarda ve uygun cerrahi derinlikte eksizyonlar planlanmalıdır. Sunumunu yaptığımız olgudaki gibi masum görünen hemen her kitlenin angiosarkom metastazı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sato F, Tamamoto T. Breast angiosarcoma after primary breast cancer surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022;75: 2882-2889.
2. Po-Hsin Lee, Yun-An Chen, Pin-Kuei Fu. A 27-year-old female presented with diffuse alveolar haemorrhage due to breast angiosarcoma with lung metastasis *Respirol Case Rep* 2019; 25: 7(5)
3. Tripathy S, Rastogi S, Prakash S, Thankarajan Arun Raj S, Sagar S, Ahmed Shamim S. Solitary Subcutaneous Tissue Metastasis as Recurrence in a Case of Primary Angiosarcoma of Breast: Findings on 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Computed Tomography. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2021; 36:2
4. Bonito FJP, de Almeida Cerejeira D, Dahlstedt-Ferreira C, Oliveira Coelho H, Rosas R. 0.Radiation-induced angiosarcoma of the breast: A review. *Breast J*. 2020;26:458-463.
5. Gutkin PM, Ganjoo KN, Lohman M, von Eyben R, Charville GW, Nazerali RS, Dirbas FM, Horst KC. Angiosarcoma of the Breast Management and Outcomes. *Am J Clin Oncol*. 2020 ;43:820-825.
6. Wang XY, Jakowski J, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009, 13(3):147–150.
7. Wen-Hai Wu, Qing-Lin Ji, Zhi-Zheng Li, Qian-Nan Wang, Shu-Ying Liu and Jin-Fen Yu. Mammography and MRI manifestations of breast angiosarcoma. *BMC Women's Health* 2019;19:73
8. Xiaojuan Q, Yu W, Lan Y, Qing L, Mingxing X. Metastasis of primary breast angiosarcoma to axillary and supraclavicular lymph nodes: a rare case diagnosed using imaging data. *Journal of International Medical Research* 2021; 49: 1–5
9. Esposito E, Avino F, di Giacomo R, Donzelli I, Marone U, Melucci MT, Rinaldo C, Ruffolo F, Saponara R, Siani C, Tortoriello R, Botti G, Rinaldo M, Fucito A. Angiosarcoma of the breast, the unknown—a review of the current literature. *Transl Cancer Res*. 2019;8:510-517
10. Ooe Y, Terakawa H, Kawashima H, Ikeda H, Inaki N. Bilateral primary angiosarcoma of the breast: a case report. *J Med Case Rep*. 2023; 21:60

Paroksetin Kullanımına Bağlı Üriner İnkontinans: Bir Olgu Sunumu

Urinary Incontinence Due to Paroxetine Use: A Case Report

Aslı EGELİ KARATAŞ¹, Mehmet Hamdi ÖRÜM^{2*}

¹Tarsus Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Mersin / TÜRKİYE

²Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Elazığ / TÜRKİYE

ÖZET

Panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve majör depresif bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan paroksetin üriner inkontinansa yol açabilir. Bu yazıda, paroksetin kullanımıyla ilişkilendirilen bir üriner inkontinans olgusu ele alındı. Panik bozukluğu tanısıyla paroksetin 20 mg/gün başlanan 66 yaşındaki kadın hastada tedavinin 8'nci gününde üriner inkontinans ortaya çıktı. Öyküden yola çıkılarak mevcut yan etki paroksetin kullanımı ile ilişkilendirildi ve ilaç kesildi. Paroksetin kesilmesini takiben yirmi dört saat içinde üriner inkontinans ortadan kalktı. Hastanın panik bozukluğu ile ilişkili tedavisi tamamlandı. Takiplerinde üriner inkontinans gözlenmedi. Sonuç olarak, paroksetin kullanımına bağlı olarak üriner inkontinans görülebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Paroksetin, yan etkiler, üriner inkontinans, SSGİ

ABSTRACT

Paroxetine, used in the treatment of psychiatric disorders such as panic disorder, generalized anxiety disorder, and major depressive disorder, may cause urinary incontinence. In this paper, a case of urinary incontinence associated with paroxetine use was discussed. Urinary incontinence occurred on the 8th day of treatment in a 66-year-old female patient who was started on paroxetine 20 mg/day with the diagnosis of panic disorder. Based on the history, the current side effect was associated with the use of paroxetine and the drug was discontinued. Urinary incontinence disappeared within twenty-four hours following discontinuation of paroxetine. The patient's treatment for panic disorder was completed. No urinary incontinence was observed during follow-up. As a result, it should not be forgotten that urinary incontinence may occur due to the use of paroxetine.

Keywords: Paroxetine, side effects, urinary incontinence, SSRI

*Mehmet Hamdi ÖRÜM
Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Psikiyatri Kliniği, Elazığ / TÜRKİYE
E-mail: mhorum@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-4154-0738

Geliş Tarihi : 21.10.2023
Kabul Tarihi : 08.01.2024

GİRİŞ

Bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) olan paroksetin majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Paroksetin, oral alımı takiben gastrointestinal sistemden neredeyse tamamen emilir ve emilim gıdalardan etkilenmez. Pik konsantrasyonuna oral uygulamadan sonra yaklaşık beş saatte ve kararlı durum plazma konsantrasyonuna yaklaşık on günde ulaşılır. Sitokrom P450 2D6 tarafından metabolize edilen paroksetinin ortalama yarı ömrü yirmi bir saattir. Bulantı, sedasyon, ejakülasyon bozukluğu, libidoda azalma, kabızlık, ishal ve terleme artışı paroksetin kullanımıyla ilişkili bazı yaygın görülen yan etkilerdir [1]. Üriner inkontinans SSGİ kullanımına bağlı olarak daha az sıklıkta ortaya çıkabilen bir yan etkidir [2]. Bu çalışmada, panik bozukluğu tanısıyla takip edilen bir kadın hastada paroksetinin neden olduğu üriner inkontinansın incelenmesi amaçlanmıştır.

OLGU

İki çocuk sahibi, ilkökul mezunu ve ev hanımı olan 66 yaşında kadın hastada meme malignitesini takiben kaygı, huzursuzluk, ölüm korkusu ve uykusuzluk şikâyetleri ortaya çıkmış. Mastektomi ve radyoterapi sonrasında özellikle geceleri ortaya çıkan, aniden başlayan, ataklar halinde seyreden çarpıntı, terleme, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleriyle hastanemizin acil servisine başvurmuş. Alınan öykü ve psikiyatrik değerlendirme sonrasında hastaya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabının Beşinci Baskısı (DSM-5)'e göre panik bozukluğu tanısıyla paroksetin 20 mg/gün başlandı. Paroksetin tedavisinin sekizinci gününde ani başlangıçlı idrara sıkışma hissi ve istem dışı idrar kaçırma ortaya çıktı. Meme malignitesi dışında organik bir hastalığı olmayan hastanın paroksetin dışında kullandığı bir ilacı yoktu. Hasta üroloji ve enfeksiyon hastalıklarına konsülte edildi. Tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve vital bulguları normal sınırlardaydı. Alkol, madde ve sigara kullanımı yoktu. Üriner inkontinansın olası genel tıbbi nedenleri dışlandıktan sonra mevcut durum ilacın bir yan etkisi olarak değerlendirildi ve dokuzuncu gün ilaç kesildi. Yaklaşık yirmi dört saat içinde üriner inkontinans ortadan kayboldu. Hastaya psikiyatrik bozukluğunu tedavi etmek amacıyla essitalopram 10 mg/gün başlandı ve iki ayın sonunda psikiyatrik belirtilerde azalma görüldü. Psikiyatrik tedaviye devam edilirken takiplerde yeni bir yan etki saptanmadı. Hasta ve yakınları paroksetin kullanımına bağlı üriner inkontinans konusunda uyarıldı ve hastadan verilerinin yayınlanması için aydınlatılmış onam alındı. Bu yan etki, farmakovijilans çalışmaları kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirildi (Olgu Numarası=00-065-657-586). Hastanın Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği (NADRPS) skoru 6 olarak belirlendi [3].

TARTIŞMA

Bu olgu sunumu, diğer tıbbi nedenlerin dışlanması sonrasında paroksetin kullanımına bağlı üriner inkontinans olarak değerlendirildi. NADRPS skoru bir olasılık kategorisine göre değerlendirilmektedir: Genel puan 9 veya daha yüksekse "kesin", 5-8 puan arası için "olası", 1-4 için "mümkün" ve 0 ise "olası değil". Bu olgu sunumunda NADRPS skoru, ilaç kullanımı ile yan etki arasında "olası" bir ilişkiyi gösteriyordu [3].

İnkontinans, idrarı tutamama, istemsiz idrar kaçırma veya mesane kontrolünün kaybı olarak tanımlanmaktadır. Karın içi basıncının artışına bağlı olarak damla damla idrar kaçırma şeklinde görülen tipine stres inkontinans; aniden idrar yapma hissi ile idrar kaçırma şeklinde görülen tipine de urge inkontinans adı verilmektedir. Urge inkontinans bir aşırı aktif mesane belirtisidir. Aşırı aktif mesane, yetişkin nüfusunun %16-17'sini etkilemektedir. Yetişkin kadınların %43'ünde 'bazen', %33'ünde 'sıklıkla' aşırı aktif mesane görülmektedir [4]. Günümüzde psikiyatrik bozuklukların tedavisinde en sık kullanılan psikotropik ilaç grubu olan antidepresanlar, yaygın görülen yan etkilerinin yanı sıra noktüri ve üriner inkontinans gibi daha az görülen yan etkilere de neden olabilmektedir [5]. Asplund ve ark. [6] SSGİ kullanan hastaların üriner inkontinans yaşama sıklığının kullanmayanlara göre iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Geçmiş çalışmalar SSGİ kullanımına bağlı üriner inkontinansın yılda 1000 hasta başına yaklaşık 14 olgu oranında olduğunu bildirmiştir [2].

Pease ve ark. [7] anksiyete belirtilerine yönelik olarak başlanan sertralinin bir aylık tedavi sonrasında üriner inkontinansa neden olduğunu ve ilacın kesilmesiyle belirtilerin ortadan kalktığını bildirmiştir. Polimeni ve ark. [8] bir aylık venlafaksin tedavisi sonrasında ortaya çıkan üriner inkontinansın venlafaksin kesilmesinin ikinci gününde ortadan kaybolduğunu ve sertralin başlanan hastada benzer bir yan etkinin görülmediğini bildirmiştir. Serotonin kaynaklı aktivasyon, mesane sfinkter tonusunun modülasyonu veya 5-HT4 reseptör agonizmasına bağlı mesanenin detrüsör kas kolinerjik iletiminin güçlendirilmesi antidepresanlara bağlı üriner inkontinans için önerilen mekanizmalardır [7]. Bununla birlikte antidepresanlara bağlı üriner inkontinansın kesin mekanizması ve farklı 5-HT reseptör alt tiplerinin rolleri henüz belirlenmemiştir. SSGİ kullanan hastaların dâhil edildiği geriye dönük bir takip çalışması, sertralin kullanan hastaların fluvoksamin, fluoksetin veya paroksetin ile tedavi edilenlere kıyasla daha sık üriner inkontinans geliştirdiğini göstermiştir [2]. Albayrak ve ark. [9]'ın ileriye dönük çalışmasında ise fluoksetinin üriner inkontinans ile en sık, sertralinin ise en az ilişkili antidepresan olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların olası nedenlerinin ilerleyen çalışmalarda araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Paroksetine bağlı üriner inkontinans her ne kadar olgu düzeyinde yeterince işlenmemiş olsa da Albayrak ve ark. [9] ve Solmaz ve ark. [5]'in çalışmaları, paroksetinin de diğer SSGİ'ler gibi üriner inkontinans belirtileriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. SSGİ'lerin uyku evreleri üzerine etkilerinin de mevcut yan etkinin olası bir nedeni olabileceği

düşünülmektedir. Diğer SSGİ'ler gibi paroksetin de REM uyku süresinde belirgin bir azalma ve REM uyku latansında artışa neden olmaktadır [10].

Aşırı aktif mesane tedavisinin ilk sıra ilaçları antikolinerjik ilaçlardır ancak düşük etkinlikleri ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle alternatif tedavi arayışlarına girilmiştir. Semptomlar geleneksel antikolinerjik ilaçlarla tedaviye dirençliyse ya da tolere edilemeyen yan etkiler görüldüyse amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar reçete edilir. Bir dual serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin üriner inkontinans ataklarının sıklığını önemli ölçüde azaltır ve sızıntı hacmini azaltır; bu nedenle kadınlarda stres üriner inkontinansın tedavisi için önerilmiştir. Amitriptilin ve duloksetin gibi bazı antidepresanlar üriner inkontinansın tedavisinde kullanılırken, sertralin ve venlafaksin gibi bazı antidepresanlar üriner inkontinansa yol açabilmektedir. Bu her antidepresanın benzersiz bir moleküler yapıya ve reseptör profiline sahip olmasıyla ilgilidir [9].

Sonuç olarak, psikiyatrik belirtilerin tedavisi amacıyla kullanılan paroksetin ve SSGİ'ler başta olmak üzere diğer antidepresanların, sosyal ve psikolojik sorunlarla da ilişkili olabilen üriner inkontinansa yol açabileceği unutulmamalıdır. Klinisyenler geçmiş obstetrik komplikasyonlar, idrar yollarıyla ilgili anormallikler, enfeksiyon, diyabetes mellitus gibi olası üriner inkontinans nedenlerini dışladıktan sonra paroksetini de içeren antidepresan kullanımlarını sorgulamalıdır. Mevcut olgu başta ruh sağlığı profesyonelleri olmak üzere antidepresan reçete eden ya da antidepresan kullanımı olan hasta gruplarını takip eden klinisyenlerin farkındalık düzeyini artırmak amacıyla yazılmıştır. Paroksetine bağlı üriner inkontinansın patofizyolojik mekanizmalarını açıklamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansman: Herhangi bir kurumdan mali destek alınmamıştır.

Etik Açıklamalar: Bireyin çalışmaya katılımı gönüllüdür ve çalışma öncesinde bireyden aydınlatılmış onam alınmıştır. Olgu sunumu çerçevesinde değerlendirildiği için etik kurul izni alınmamıştır. Uygulama sırasında Helsinki Deklerasyonuna uygun hareket edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Marks DM, Park MH, Ham BJ, Han C, Patkar AA, Masand PS, et al. Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(6):783-794.
2. Movig KL, Leufkens HG, Belitser SV, Lenderink AW, Egberts AC. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(4):271-279.
3. Kose S, Akin E, Cetin M. Adverse drug reactions and causality: The Turkish version of naranjo adverse drug reactions probability scale. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2017;27(2):205-206.
4. Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology.* 2011;77(5):1081-1087.
5. Solmaz V, Albayrak S, Tekatas A, Aksoy D, Gençten Y, İnanır S, et al. Evaluation of Overactive Bladder in Male Antidepressant Users: A Prospective Study. *Int Neurourol J.* 2017;21(1):62-67.
6. Asplund R, Johansson S, Henriksson S, Isacson G. Nocturia, depression and antidepressant medication. *BJU Int.* 2005;95(6):820-823.
7. Pease E, Singh B, Ziegelmann M, Betcher H. Dose-Dependent Urinary Incontinence with Sertraline Use in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(4):117-121.
8. Polimeni G, Salvo F, Cutroneo P, Nati G, Russo A, Giustini ES, et al. Venlafaxine-induced urinary incontinence resolved after switching to sertraline. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28(5):247-248.
9. Albayrak S, Solmaz V, Gencden Y, Firat F, Oran Demir M, Aksoy D, et al. Assessment of overactive bladder in women antidepressant users. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(9):1479-1484.
10. Sharpley AL, Williamson DJ, Attenburrow ME, Pearson G, Sargent P, Cowen PJ. The effects of paroxetine and nefazodone on sleep: a placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;126(1):50-54.