



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume : 29

Sayı / Number : 1

Yıl / Year : 2015



ISSN : 1300-6622

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt: 29 Sayı: 1 Yıl: 2015

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.015.107.806

ISSN: 1300 - 6622

1. Baskı

Derginin Sahibi : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi - Baş Editör, Prof. Dr. Tülay CANDA

Editör : Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

Sorumlu Müdür : Prof. Dr. Erdem ÖZKARA

Editörler Kurulu : Prof. Dr. Canan ÇOKER, Prof. Dr. Gül GÜNER, Prof. Dr. Hatice DURAK, Prof. Dr. İzge GÜNAL ,
Prof. Dr. Reyhan UÇKU, Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Zeynep GÜLAY,
Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, Prof. Dr. Sezer UYSAL, Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, Doç. Dr. Koray ATİLA

Teknik Kurul : Yunus KARSLI

Yönetici Editör : Işık EZBER

Yönetim Yeri : T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü : Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir.
4 ayda bir yayımlanır.

Dergi URL : <http://www.journalagent.com/deutip>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İzmir
Tel: (232) 412 22 63
e-posta: tipdersisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

Dergide yayımlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergide yayımlanan makaleler kaynak gösterilmeden kullanılamaz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi TÜRK TIP DİZİNİ ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : 24 Mart 2016

Basım Adedi : 160 adet

Basım Yeri Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası
DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR
Tel : 0(232) 301 93 00 - Fax : 0(232) 301 93 13

İçindekiler

Araştırma Yazıları

- Lokal İleri Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Tedavi Öncesi Serum Karsinoembriyonik Antijen Düzeylerinin Neoadjuvan Tedaviye Yanıtı Öngörülebilirliği**, Tolga Önder, A. Emre Canda, Cibran Heybeli, Hülya Ellidokuz, Cem Terzi, Mehmet Füzün 1 - 8
- Abdominal Aort Anevrizmasında Endovasküler Tedavi Sonrası Anevrizma Kesesi, Trombüs Çapı ve Yükünün Değerlendirilmesi ve Risk Faktörleri ile İlişkinin İrdelenmesi**, Koray Ünsal, Deniz Necdet Tiban, Tuğra Gençınar, Özalp Karabay, Erdem Silistreli, Aytaç Gülcü 9 - 21
- Psoriyazis Vulgarisli Olgularda Kullanılan Tedavi Yöntemlerinin Etkinliklerinin Değerlendirilmesi**, Özlem Özbağcıvan, Sevgi Akarsu, Turna İlknur, Serap Maden, Emel Fetil 23 - 30
- Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Gebelerin Doğum Öncesi Bakım İçin Aile Hekimliği Hizmetlerini Kullanma Durumu**, Hande Bahadır, Hatice Şimşek, Berrin Acar 31 - 39

Olgu Sunumları

- Hiperkalsemi ve Patolojik Kemik Fraktürü İle Prezente Olan Bir İntravasküler B Hücreli Lenfoma Olgusu**, Yusuf Savran, Bilgin Cömert, Sermin Özkal 41 - 43
- Primer İntestinal Lenfanjiektazi: Diyet Tedavisine Yanıt Veren Bir Olgu**, Ahmet Baştürk, Reha Artan, Aygen Yılmaz, M. Tekinalp Gelen 45 - 49

Derlemeler

- Renal kistik ekinokokkoz: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**, Ali Erhan Eren, Cabir Alan, Ahmet Reşit Erşay, Gürhan Adam, Emrah Demirci, Gökbay Baştürk 51 - 55
- Aksiyel Spondiloartropati Tedavisine Güncel Yaklaşımlar**, Sema Yılmaz 57 - 64

Yazara Bilgi

..... I - IV

Lokal İleri Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Tedavi Öncesi Serum Karsinoembriyonik Antijen Düzeylerinin Neoadjuvan Tedaviye Yanıtı Öngörülebilirliği

PREDICTIVE EFFECT OF PRE-NEOAJUVANT THERAPY SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN LEVELS ON RESPONSE TO NEOAJUVANT THERAPY IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER PATIENTS

Tolga ÖNDER¹, A. Emre CANDA², Cihan HEYBELİ³, Hülya ELLİDOKUZ⁴, Cem TERZİ², Mehmet FÜZÜN²

¹Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

³Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda lokal ileri evre rektum kanseri tanısı alan hastalarda, neoadjuvan tedavi öncesi serum Karsinoembriyonik Antijen (CEA) düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri arasındaki birlikteliği değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: 1993-2009 yılları arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı alıp takipleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 138 hasta incelendi. Tüm hastalara toplam 45-50 Gy dozunda (20-25 günde) preoperatif radyoterapi uygulandı ve eş zamanlı 5-Fluorouracil (225mg/m²/gün, haftanın 5 günü) kemoterapisi verildi. Neoadjuvan tedavi sonrası 6-8 hafta içerisinde hastalar total mezorektal eksizyon tekniği ile opere edildi. Neoadjuvan tedavi öncesi hastalardan çalışılan serum CEA düzeyleri, neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri ile birlikte değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama izlem süresi 42 ay olan hastaların ortalama yaşının 58 ± 13 ve 89 (%64,5)'unun erkek olduğu belirlendi. Preoperatif evrelerine bakıldığında, 24'ü evre II (%17,4), 114'ü evre III (%82,6) olarak bulundu. 83 (%60,1) hastaya sfinkter Koruyucu Cerrahi (SKC) yapılırken diğer hastalara Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) uygulandı. Postoperatif 8 (%5,8) hastada patolojik tam yanıt saptandı. Hastaların 86'sında (%62,3) neoadjuvan tedavi sonrası evre gerilemesi saptandı. Ortalama CEA değeri 11,1 ± 23,6 ng/ml (dağılım; 0,32-202ng/ml) idi. 74 hastanın (%53,6) CEA düzeyi ≤5 ng/ml olarak kaydedildi. İzlemde 19 hastada lokorejyonel nüks saptandı. Neoadjuvan tedavi öncesi CEA düzeyi 3,5 ng/mL altında olan hastalarda lokorejyonel nüks sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Neoadjuvan tedaviye yanıtılarda genel sağ kalım 127±13 ay ($p<0,001$), hastalısız sağ kalım 99,9 ± 11,2 ay ($p<0,001$) olarak hesaplandı.

Tartışma ve sonuç: Tedavi öncesi ≤3,5 ng/ml CEA değeri neoadjuvan tedaviye yanıt konusunda fikir verebilir.

Anahtar sözcükler: karsinoembriyonik antijen, kolorektal kanser, neoadjuvan tedavi

Cihan HEYBELİ
Sarıkamış Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Bölüm
KARS

ABSTRACT

Introduction: We aimed to analyse the association of pre-neoadjuvant serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels with neoadjuvant therapy response criteria in patients with locally advanced rectum cancer.

Methods: 138 patients diagnosed as rectum cancer with locally advanced disease between 1993-2009 in our institution were enrolled. Preoperative radiotherapy was performed in a total dose of 45-50 Gy divided to 20-25 days to all patients with concomitant 5-Fluorouracil (5-FU) 225 mg/m²/day. Patients were operated with total mesorectal excision within 6-8 weeks following neoadjuvant therapy. Pre-neoadjuvant serum CEA levels was evaluated with neoadjuvant therapy response criteria.

Results: Of patients, mean follow-up was 42 months, mean age was 58±13 and 89 were male (%64.5). Based on preoperative stage, 24 were stage II (%17.4) and 114 were stage III (%82.6). Sphincter sparing surgery was performed in 83 of patients (%60.1), abdominoperineal resection was done for remaining. Postoperative pathological complete remission was succeed in 8 patients (%5.8). In 86 patients (%62.3) downstaging was observed after neoadjuvant therapy. Mean CEA levels was 11.1 ± 23.6 ng/ml (min: 0.32, max: 202ng/ml). CEA levels was ≤5 ng/ml in 74 patients (%53.6). 19 patients were found to have locoregional relaps in follow-up. In patients with ≤3.5 ng/mL of pre-neoadjuvant CEA levels locoregional relaps was rarer and this was statistically significant. General survival was 127 ± 13 months and disease-free survival was 99.9 ± 11 months in neoadjuvant therapy responders (*p*<0.001).

Discussion and Conclusion: Serum CEA levels of ≤3.5 ng/ml may predict better response to neoadjuvant treatment.

Key words: carcinoembryonic antigen, colorectal cancer, neoadjuvant therapy

AMAÇ

Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser kolorektal kanserdir. Son 20 yılda tarama programlarına bağlı olarak insidansı azalmakla birlikte her iki cinsiyette halen ölüme yol açan üçüncü sıklıktaki kanserdir. Hastalığın evresine göre sağkalım oranı değişmekle beraber 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla %65 ve %58'dir (1). Primer tedavi şekli cerrahidir. Total Mezorektal Eksizyon (TME)'unda cerrahi prosedüre katılması ile lokal hastalığın kontrolü açısından büyük gelişme sağlansa da lokal rekürrens oranları %10-30 gibi yüksek oranda seyretmektedir (2,3).

2001 yılında yapılan Kapiteijn ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında total mezorektal eksizyon öncesi verilen radyoterapinin rektal kanserli hastalarda lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir (4). Sauer ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladığı çalışmada ise preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda lokal nüksün belirgin şekilde daha düşük olduğu gösterilmiş olsa da 5 yıllık izlemde sağkalım açısından belirgin bir farklılık gösterilememiştir (5). Lokal ileri rektal kanserlerde neoadjuvant eş zamanlı kemoradyoterapinin belirgin faydasına rağmen hastaların %40 kadarında tedaviye yanıt cerrahi müdahalenin gecikmesi ve toksisite riskleri

nedeniyle kötüdür (6). Yine de lokal ileri rektal kanserlerde preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi ile lokal nüks oranında azalma ve hastalığın evresinde gerileme olasılığı artmaktadır ve bu tedavi artık bir standart haline gelmiştir (7). Preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi uygulansa da lokal nüks ve uzak metastaz oranı %20 dolaylarındadır (8).

Neoadjuvan tedavi sonrası rektum karsinomlu hastalarda %30'lara varan Patolojik Tam Yanıt (ypTY) alındığı bilinmekle birlikte, hastaların bir kısmında sınırlı bir yanıt görülmekte ve bazılarında ise KRT'ye direnç bulunmaktadır (9). Uygulanacak KRT protokolünden önce hastaların tedaviye olacak yanıtlarının öngörülmesi büyük avantajlar sağlayabilir. Bu yanıtı öngörebileceği düşünülen klinik ve histopatolojik değişkenler çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (10-12). CEA özellikle kolorektal malignitelerde güvenilirliğinin fazla olması ve maliyetinin düşük olması nedeni ile geniş bir kullanım alanı bulmuştur (13).

Lokal ileri evre rektal kanserlerde preoperatif CEA düzeylerinin neoadjuvan eş zamanlı kemoradyoterapiye cevabı ve patolojik yanıtı ön görmedeki etkisi çok sayıda çalışmada incelenmiştir (14,15). Bu çalışmalarda gruplar

karşılaştırılırken farklı CEA düzeyleri eşik olarak belirlenmiştir. Das ve arkadaşları ile Moreno Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada CEA sınır değeri 2.5 ng/mL olarak alınmıştır (16,17). Bu çalışmalarda da tedavi öncesi CEA düzeyinin belirlenen eşik değer üzerinde olması durumunda daha düşük oranda patolojik tam yanıt sağlandığı belirtilmiştir. Yine de bu çalışmalarda tedavi öncesi CEA düzeylerinin kemoradyoterapiye yanıtı öngöremediği saptanmıştır. Diğer bir yandan Park ve arkadaşlarının çalışmasında CEA düzeyi 5 ng/mL üzerinde olan hastaların preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapiye daha düşük oranda yanıt verdiği görülmüştür (18). Benzer sonuçların elde edildiği başka bir çalışmada CEA düzeylerinin bu öngördürücü etkisinin sigara içen bireylerde önemini yitirebileceği saptanmıştır (19). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında CEA eşik değeri 6 ng/mL olarak alınmış, bu çalışmada kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyi normale gelen hastalar ile CEA düzeyi tedavi öncesi zaten düşük olan hastalar arasında patolojik tam yanıt arasında farklılık saptanmamıştır (20). Kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyinin normal düzeylere düşmesi özellikle tedavi öncesi CEA düzeyi yüksek olanlarda patolojik tam yanıtı öngörmüştür. 333 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (21). 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyinin düşük olmasının patolojik tam yanıt için bağımsız bir faktör olduğu, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyinin normal düzeylere gelmesinin de patolojik tam yanıtın güçlü bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (22). Huang ve arkadaşlarının 5 yıllık hastaliksiz sağ kalımı değerlendirdiği çalışmada da tedavi sonrası CEA düzeyinin tedavi öncesine göre %50'den daha az düştüğü grupta hastaliksiz sağkalımın belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir (23).

Bizler de lokal ileri evre rektum kansinomu tanısı alıp neoadjuvan KRT almasına karar verilen hasta grubumuzda, neoadjuvan tedavi öncesi belirlenen serum CEA düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1993 ve 2009 yılları arasında lokal ileri (T3-T4 ya da N+) rektum kansinomu tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Tedavi planlaması hastaların fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları, endoskopik işlem raporları ve radyolojik tetkikleri (BT ve MRG) değerlendirilerek yapıldı.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi. Tüm hastalara eş zamanlı KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile beraber santral damar yolundan 5-FU 225mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon şeklinde uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofsky performans skalası ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23MV) X ışınları ile dört alan foton tekniği kullanılarak toplam 45-50 Gy doz, 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlar halinde, 20-25 günde uygulandı.

Cerrahi Teknik. Hastalarda cerrahi zamanlaması neoadjuvan tedavisi sonrası 6- 8 hafta arasındaydı. Bütün hastalara TME tekniği ile radikal rezeksiyon uygulandı. Cerrahi sırasında, tümörden en az 2 cm distale inilemediği durumlarda negatif cerrahi sınırı sağlayabilmek için Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) uygulandı. Negatif cerrahi sınırının güvenle sağlandığı durumlarda sfinkter koruyucu cerrahi (SKC; aşağı anterior rezeksiyon, çok aşağı anterior rezeksiyon, koloanal anastomoz) uygulandı. Anastomozu bulunan hastalara koruyucu ileostomi açıldı.

Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi. Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi hastaların klinik ve patolojik evrelerinin karşılaştırılması ile yapıldı. Patoloji spesmeninde tümör hücrelerine rastlanmaması-pT0N0- ypTY, T veya N evresinde gerileme görülmesi kısmi yanıt (KY), T'de gerileme TG, N'de gerileme NG, herhangi bir gerilemenin saptanmaması halinde "yanıt yok" olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanına niteliksel

verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, student-t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

138 hastanın 49'unun (%35,5) kadın olduğu saptandı. Hastaların ortalama yaşı 58 ± 13 (dağılım, 21 - 87) olarak belirlendi. Tümör yerleşimi 92 hastada (%66,7) alt rektum, 31 hastada (%22,5) orta rektum, 15 hastada (%10,8) üst rektum idi. Çalışma dahilindeki hastaların tümörlerinin histolojik dağılımına bakıldığında, 117 hastada (%84,8) adenokarsinom saptanırken, 21 hastanın (%15,2) patolojisi müsinöz, taşlı yüzük hücreli ya da medüller karsinom olduğu görüldü. Hastaların preoperatif evre dağılımlarına bakıldığında 24 (%17,4) hasta evre II, 114 (%82,6) hasta evre III olarak değerlendirildi.

SKC hastaların 83 tanesine (%60,1) uygulanırken 55 (%39,9) hastaya APR yapıldı.

Neoadjuvan Tedaviye Yanıt. Neoadjuvan tedaviye yanıt incelendiğinde, 8 hastada (%5,8) ypTY, 106 hastada (%76,8) KY saptanırken 24 hastada (%17,4) neoadjuvan tedaviye yanıt saptanmadı. Neoadjuvan tedavi öncesi 114 olan evre III hastaların sayısı, neoadjuvan KRT ve cerrahi sonrası 41 olarak belirlendi. Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi CEA değerleri, ortalama $11,1 \pm 23,6$ ng/ml (dağılım; 0,32-202 ng/ml) olarak ölçüldü. CEA değerleri üst sınır 5 ng/ml olarak alındığında yapılan sınıflamaya göre: 74 hastanın (%53,6) CEA düzeyi ≤ 5 ng/ml iken, 64 hastanın (%46,4) CEA düzeyi > 5 ng/ml olarak saptandı. CEA düzeyleri ile T ve N evresindeki gerileme incelendiğinde, $CEA \leq 5$ ng/ml olan hastalarda T evresindeki gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (Tablo I).

Benzer şekilde neoadjuvan KRT sonrası evre gerilemesinin $CEA \leq 5$ ng/ml olan grupta daha fazla olduğu görüldü (Tablo II).

Tablo I. CEA ve T evresindeki gerileme arasındaki ilişki

CEA ^a	T Evresinde Gerileme		Toplam n(%)
	Yok n(%)	Var n(%)	
≤ 5	26 (35,1)	48 (64,9)	74 (100)
> 5	38 (59,3)	26 (40,7)	64 (100)
Toplam	64 (100)	74 (100)	138 (100)

*Serum CEA düzeyi düşük olan grupta T evresinde gerileme anlamlı düzeyde daha belirgindir ($p=0,004$).

Tablo II. CEA ve evre gerilemesi arasındaki ilişki

CEA ^b	Evre Gerilemesi		Toplam n(%)
	Yok n(%)	Var n(%)	
≤ 5	19 (25,6)	55 (74,4)	74 (100,0)
> 5	33 (51,6)	31 (48,4)	64 (100,0)
Toplam	52 (100,0)	86 (100,0)	138 (100,0)

*Serum CEA düzeyi düşük olan grupta evre gerilemesi anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$).

Seride ortalama izlem süresinin $42,6 \pm 34,2$ ay (dağılım; 1-203 ay) olduğu belirlendi. İzlemde 19 hastada lokorejyonel nüks saptanmıştır. CEA eşik değeri 3,5 ng/mL olarak değerlendirildiğinde CEA düzeyi 3,5 ng/mL altında olan hastalarda anlamlı şekilde daha az oranda lokorejyonel nüks görülürken ($p=0,03$), 5 ng/mL eşik değeri alındığında bu istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur ($p=0,125$).

Tedaviye yanıt ve genel sağkalım değerlendirildiğinde tedaviye yanıt verenlerde genel sağkalım $127,5 \pm 13,3$ ay; yanıt vermeyenlerde ise $50,3 \pm 8,7$ ay olarak hesaplandı (Şekil a). Tedaviye yanıt verenlerde hastalıksız sağkalım $99,9 \pm 11,2$ ay; yanıt vermeyenlerde ise $40,5 \pm 8,9$ ay olarak bulunmuştur (Şekil b).

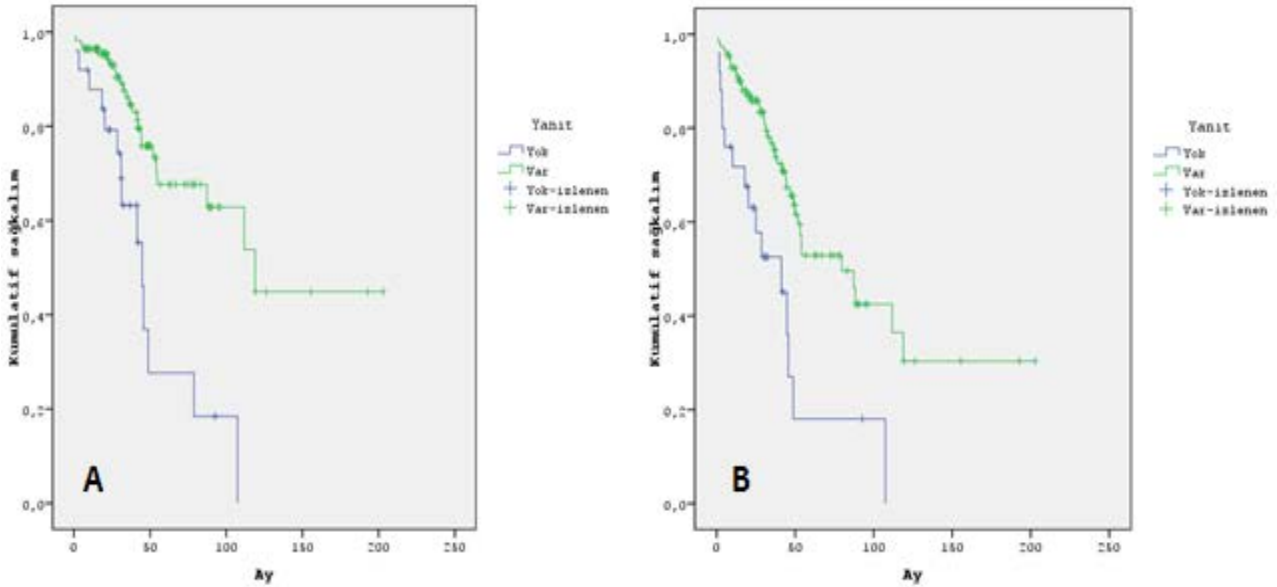
Uzak metastaz açısından incelendiğinde ise hastaların 31 (%22,5)'inde metastaz (Karaciğer, akciğer, kemik, beyin) gelişmiştir. Peroperatuvar (30 gün) mortalite oranı %0,72 (1 hasta; postoperatif 6. günde MI ile)'dir. İzlem süresinde 100 (%72,5) hasta sağ iken, 38 (%27,5) hasta ölmüştür.

Olguların ortalama yaşam süreleri $109,9 \pm 11,6$ ay olmakla birlikte, seride 1 yıllık tahmini sağkalım %94,9, 3 yıllık tahmini sağkalım %80,4 ve 5 yıllık tahmini sağkalım %60,4 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Neoadjuvan tedavi öncesi bakılan serum CEA düzeylerinin tedavi sonrası evre gerilemesi ve patolojik tam yanıt konusunda fikir verebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaları destekler şekilde çalışmamızda da tedavi öncesi CEA düzeyi ≤ 5 ng/ml olan hastalarda T evresinde gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. N evresindeki gerileme de $CEA \leq 5$ ng/ml olan grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Neoadjuvan tedavi öncesi CEA düzeyi 3,5 ng/mL altında olan hastalarda izlemde daha düşük oranda lokorejyonel nüks saptandı. Çalışmamızda 8 (%5,8) hastada patolojik tam yanıt saptanmıştır ve literatürle uyumludur.

Şekil a. Tedaviye yanıt verenlerde genel sağkalım süresi daha yüksek saptanmıştır ($p \leq 0,001$)
b. Tedaviye yanıt verenlerde hastalıksız sağkalım süresi daha yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0,001$)



Çalışmada yaşlılık sınırı olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlılık sınırı olan 65 yaş alındığında yaş grupları ile KRT yanıtı arasında, T evre gerilemesi ve N evre gerilemesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yaş sınırı 50 olarak değerlendirildiğinde KRT'ye olan yanıtın 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha fazla olduğu görüldü ve bu sonuç istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı şekilde yorumlanabilir ($p=0,054$). Moral ve ark. çalışmasında yaş sınırı 60 olarak belirlendiğinde 60 yaş altı hastalarda KRT yanıtının 60 yaş üzeri hastalara göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir (25,26).

Erkek vaka sayısı kadın vaka sayısına oranla daha fazla tespit edilmiştir (E:K=2.2:1) ve literatür ile uyumludur (2,3). Yine literatüre benzer şekilde yaş ve cinsiyet ile lokal nüks ve ortalama sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Sauer ve ark. preoperatif KRT'nin SKC şansını arttırdığını bildirmişlerdir (5). Buşko ve ark. yaptığı sistematik bir derlemede neoadjuvan KRT sonrası tümör küçülmesi ya da tam yanıtın SKC oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamadığı gösterilmiştir (24). Çalışmamızda benzer şekilde KRT'ye yanıt ile SKC arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tümörün T evresi ve N evresindeki gerilemenin SKC yapılabilirliğini arttırdığına ait bir bulguya rastlanamamıştır. Sonuçlarımıza göre tümörün yerleşim yeri ile yapılan ameliyat arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). SKC anlamlı olarak orta ve üst rektum yerleşimli tümörü olan hastalarda daha fazla uygulanmıştır. Bu bulgular ışığında SKC yapılabilirliği ile ilgili en önemli etmenlerin cerrahın tercihi, cerrahi teknik ve tümörün yerleşim yeri olduğunu düşünüyoruz. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutunda küçülme olsa dahi tümörün distal sınırında bir değişme olmayabilir ve distal sağlam cerrahi sınır sağlamak amacı ile KRT yanıtı iyi olsa bile hastalara APR yapılması tercih edilebilir.

Çalışmadaki olguların 117'si (%84,8) adenokarsinom idi. Hastaların histolojik tümör dağılımları literatür ile uyumlu idi. Histolojik tür ile lokorejyonel nüks, uzak metastaz ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde neoadjuvan tedavinin özellikle distal

yerleşimli tümörlerde rezektabiliteyi ve tümörün lokal kontrolünü arttırdığı ve sağkalımı da uzattığına dair birçok yayın vardır. Çalışmamızda kemoradyoterapi sonrası tam ya da kısmi yanıtı olan hastalarda lokorejyonel nüks, yanıtı olmayan hastalara göre daha az saptandı (sırasıyla %5,4, %20,8; $p=0,025$). Uzak metastaz açısından bu iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,052$). KRT'ye yanıtı olan 114 hastanın 86 (%76,1)'inde evre gerilemesi saptandı ($p<0,001$). Tedaviye yanıt verenlerde ortalama sağkalım yanıt vermeyenlere göre daha iyiydi (sırası ile; $99,9 \pm 11,2$ ay; $40,5 \pm 8,9$ ay; $p<0,001$).

Çalışmamızın zayıf yönleri retrospektif olması, tedavi sonrası CEA düzeylerine ulaşamadığından CEA düzeylerindeki düşüşün prognoza etkisinin gösterilememiş olmasıdır. Ayrıca hastalardan sigara anamnezinin alınmamış olması da CEA düzeyleri konusunda güvenilirliği azaltabilir. Diğer bir yandan hastaların daha uzun bir izlem süresi ile birlikte değerlendirilmesi genel sağkalım konusunda daha güvenilir bilgiler sunacaktır.

SONUÇ

Neoadjuvan KRT tedavisinin lokal ileri her hastaya uygulanmasıyla bazı hastalarda aşırı tedaviye yol açılması konusunun hala tartışıldığı günümüzde, aynı klinikopatolojik özelliklere sahip hasta gruplarında bile neoadjuvan tedavi'ye farklı düzeyde yanıtların alınması yanıtı öngörmeye ve yanıtı değerlendirmede farklı belirteçlere ihtiyaç olduğunun göstergesidir.

Çalışmamızda lokal ileri rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavinin tümör evre gerilemesine katkıda bulunduğunu saptadık. Tedavi öncesi CEA değerlerinin (5ng/ml sınırı ile) tümörün T evresindeki gerilemeyi ve evre gerilemesini öngörmeye kullanılabileceğini bu konuda yapılan diğer çalışmaları destekler şekilde gösterdik. Çalışmamızdaki bulgular ışığında SKC yapılmasında en önemli faktörün tümörün yerleşim yeri olduğu görülmektedir.

Yaş faktörünün dikkate alındığı çalışma dizaynları oluşturulursa yaş faktörünün etkisi daha net olarak belirlenebilir.

Sonuç olarak preoperatif $\leq 3,5$ ng/ml CEA değeri neoadjuvan tedaviye ile evre gerilemesinin daha yüksek olasılıkla elde edilebileceği ve lokorejyonel nüks sıklığında azalma sağlanabileceği konusunda fikir verebilir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf> (ulaşım tarihi: 20 Haziran 2015).
2. Redston M. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (Eds): Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2003: 441-472.
3. Iacobuzio -Donahue CA. Epithelial Neoplasms of the Colorectum. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (Eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2005;367-394.
4. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.
5. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer" *The New England Journal of Medicine*, 2004;351:1731-1740.
6. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. "Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23:8688-8696.
7. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Rectal Cancer, Version 3;2012.
8. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. "Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer," *Annals of Surgery*, 2005;241: 829-838.
9. Ji Won Park, Seok-Byung Lim, Dae Yong Kim, et al. CEA as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;74:810-817.
10. Terzi C, Canda AE, Sagol O, et al. Survivin, p53 and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:37-45.
11. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:673-688.
12. Rodel C, Martus H, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
13. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327.
14. Yeo SG, Kim DY, Chang HJ, et al. Reappraisal of pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with rectal cancer receiving preoperative chemoradiotherapy. *Tumori*. 2013;99:93-99.
15. Park JW, Lim SB, Kim DY, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:810-817.
16. Das P, Skibber JM, Rodrigues-Bigas MA, et al. "Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer," *Cancer*, 2007;1:1750-1755.
17. Moreno García V, Cejas P. Blanco Codesido M. et al. "Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy," *International Journal of Colorectal Disease*, 2009;24:741-748.
18. Park YA, Sohn SK, Seong J, et al. "Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer," *Journal of Surgical Oncology*, 2006; 93:145-150.
19. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA - a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:859-868.
20. Yang KL, Yang SH, Liang WY, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome

- of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. *Radiat Oncol* 2013;1:8:43.
21. Kim CW, Yu CS, Yang SS, et al. Clinical significance of pre- to post chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3271-3277.
 22. Kleiman A, Al-Khamis A, Farsi A, et al. Normalization of CEA Levels Post-Neoadjuvant Therapy is a Strong Predictor of Pathologic Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1106-1112.
 23. Huang CS, Lin JK, Wang LW, et al. Assessment of the value of carcinoembryonic antigen reduction ratio as a prognosis factor in rectal cancer. *Am J Surg* 2014;208:99-105.
 24. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radiochemotherapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radioth Oncol* 2006;80:4-12.
 25. Moral M, M Jesus Fdez-Acenero, Rosa Cubares, Angel Suarez. Factors influencing histological response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal carcinoma. *Pathology-Research and practice*. 2009;205:695-699.

Abdominal Aort Anevrizmasında Endovasküler Tedavi Sonrası Anevrizma Kesesi, Trombüs Çapı ve Yükünün Değerlendirilmesi ve Risk Faktörleri ile İlişkisinin İrdelenmesi

EVALUATION OF ANEURYSMAL SAC, TROMBUS DIAMETER AND LOAD FOLLOWING ENDOVASCULAR TREATMENT OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM EVALUATION OF AORTIC ANEURYSM FOLLOWING ENDOVASCULAR TREATMENT

Koray ÜNSAL¹, Deniz Necdet TİHAN^{2,3}, Tuğra GENÇPINAR¹, Özalp KARABAY¹, Erdem SİLİSTRELİ¹, Aytaç GÜLCÜ⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

²Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: Abdominal aort anevrizmalarının endovasküler onarım sonrasında anevrizma morfolojisinin yeniden modellenmesinde, anevrizma çapı, trombüs çapı ve yükündeki erken dönem değişikliklerin değerlendirilmesi ve hasta grubunun risk faktörleri ile bağlantılı olarak prognozun ve tedavinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Aort anevrizması ön tanısıyla bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-A) tetkiki ile değerlendirilen ve endovasküler tedavi için uygun görülen 150 hasta çalışma kapsamında incelendi. İşlem öncesi ve 1., 3., 6. ve 12. ay sonrasında radyolojik izlemleri BT-A ile yapılan 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Kalan hastalar, BT-A tetkiklerinin dış merkezli olmasından dolayı değerlendirmeye alınmadılar. Çalışmaya dahil edilen 52 ile 93 yaşları arasındaki (ortalama 69,08) 32 erkek, 5 kadın hastanın preoperatif ve postoperatif BT-A görüntüleri arşivden alınarak retrospektif değerlendirildi. Aksial, koronal ve sagittal görüntülerde anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve trombüs yük ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik özellikleri arşiv kayıtlarından ve merkez laboratuvar verilerinden elde edildi.

Bulgular: On iki aylık dönemde endovasküler tedavi sonrasında kese çapında 7,4 mm küçülme olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 1. ayda ortalama trombüs çapında artış izlenirken, zamanla azalma olduğu görüldü ($p<0,001$). Trombüs yükünde de 1. ay sonrasında artış izlenirken, ilerleyen takiplerde azalma olduğu saptandı ($p<0,001$). Söz konusu değişimlerin yandaş hastalıklardan ve sigara kullanımından bağımsız olduğu gözlemlendi. Sadece ikili antikoagülan kullanan grupta tip II endoleak sıklığı daha fazla bulundu.

Sonuç: Preoperatif-postoperatif anevrizma morfolojisinin karşılaştırılması, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine ve komplikasyonların öngörülmesine olanak sağlayabilir. Değerlendirdiğimiz üç kriterde de endovasküler aortik anevrizma onarımı (EVAR) sonrasında anlamlı değişiklikler gösterilmiştir. Veriler ışığında

Deniz Necdet Tihan
Şevket Yılmaz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği
BURSA

anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve yükündeki değişikliklerin ve endoleak oluşumunun prognozu etkileyeceğini ve tekli antiplatelet tedavisinin daha uygun olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: EVAR, aort, anevrizma, minimal invazif, BT anjiyografi.

ABSTRACT

Objective: We emphasize to evaluate and to predict the progress on the aneurysm morphology remodeling, aneurysm diameter, thrombus size on the patients and to determine the influence of the related risk factors in their early period follow-up after endovascular repair for abdominal aortic aneurysm.

Materials and methods: Hundred and fifty patients who underwent computerized tomography angiography (CT-A) examination with aneurysm diagnosis and deemed suitable for endovascular repair were evaluated. Thirty-seven of cases who have been followed preoperatively and postoperative first, third, sixth and twelfth month with CT-A were included on the study. The remaining patients who couldn't have been properly followed-up, excluded from the study.

Results: At the end of the twelve-month follow-up period, diameter reduction of the aneurysm sac was found 7,4 mm ($p < 0,001$). On the first postoperative month, mean thrombus diameter increased, however the diameter decreased gradually in next follow-up period ($p < 0,001$). At the end of the first month, thrombus load also increased, whereas it was reduced on the first-year follow-up ($p < 0,001$). All observed improvements seemed to be independent from comorbidities and smoking. Only in antiagregant-anticoagulant groups, type II endoleak incidence was found higher.

Conclusion: Comparison of preoperative-postoperative aneurysm morphology could allow to evaluate the effectiveness of treatment and predict possible complications. The study reveals significantly positive changes in all of the three criterias. Changes in aneurysm sac diameter, thrombus diameter and load may affect the prognosis. Also, in our opinion, single antiplatelet therapy is more convenient for patients who underwent endovascular aortic aneurysm repair (EVAR).

Keywords: EVAR, aorta, aneurysm, minimally invasive, CT angiography

Abdominal aort anevrizması (AAA), diafragma altı aortun herhangi bir segmentinin kişinin yaşı ve vücut yüzeyine göre olması gereken transvers çapının en az iki katına çıkması ile kendini gösteren irreversibl, progressif ve dejeneratif bir hastalıktır (1-3). Aortik anevrizma onarımının amacı aort rüptürünün engellenmesidir (4-7). Açık cerrahi veya endovasküler anevrizma tedavi yöntemlerinin nihai hedefi anevrizma kesesinin dolaşımdan tamamen dışlanması ve zayıflamış aort duvarı üzerindeki basıncın ortadan kaldırılmasıdır (8-10). 1990'lı yılların başlarından beri endovasküler aortik anevrizma tamiri (EVAR), AAA tedavisinde açık cerrahiye alternatif olmuş ve operasyon mortalitesini azaltmıştır (4-6,11). Anevrizmanın dolaşımdan dışlanmasının kese boyutlarında küçülmeye yol açacağı düşünüldükçe, postoperatif takipte kese boyutları tatminkâr bir parametre olarak kullanılmaktadır (12-16). Bununla birlikte kese boyutlarında büyüme rüptür riskiyle yakından ilişkilidir. Ayrıca trombüs yükü ve trombüs

çapının değerlendirilmesi de, endoleak takibi açısından iyi bir göstergedir (17,18). Endovasküler tamir sonrası anevrizma kese davranışını etkileyebilecek bağımsız değişkenleri inceleyen araştırmalar mevcuttur (14,19,20). Preoperatif anevrizma çapı, trombüs yükü, aortanın yan dallarının sayısı ve çapı, minor boyun çapı, proksimal boyun uzunluğu, boyun plak/trombüs varlığı, boyun şekli, endoleak, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, antiagregan ve antikoagulan tedavi incelenen başlıca parametrelerdir. Preoperatif trombüs yükü, maksimum trombüs kalınlığı, trombüsle kaplı anevrizma çeperi yüzdesi veya maksimum aort çapı seviyesinde alan yüzdesi parametreleri ile tanımlanmaktadır. Sigara kullanımının aortik remodellenme üzerinde prediktif etkisi saptanmamıştır (21). Antikoagülasyon (warfarin) kullanımı EVAR sonrası özellikle tip II olmak üzere endoleak gelişimini arttırmaktadır (22). Persistan tip II endoleak olan ve çoklu antiplatelet tedavi alan hastalarda da kese boyutlarında küçülme beklenmemelidir

(17,22,23). Kese boyutlarında anlamlı küçülme, tedavi başarısının sürekliliği açısından kuvvetli bir göstergedir (14,18).

Bu çalışma ile; abdominal aort anevrizması nedeniyle endovasküler stent-greft ile tedavi edilen hasta grubunun tedavi sonrası takip BT-angiografilerinde, anevrizma kese ve trombüs çapı ile trombüs yükündeki değişikliklerinin değerlendirilmesi ve hasta grubunun taşıdığı risk faktörleri ile bağlantılı olarak prognozun ve tedavinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2004–2011 yılları arasında abdominal aort anevrizması (AAA) ön tanısı ile BT-A tetkiki ile değerlendirilen ve sonucunda endovasküler tedavi için uygun görülen 150 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Bu hastalardan işlem öncesi ve 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay sonrasında radyolojik takipleri BT-A ile yapılan, arşiv kayıtları ve merkez laboratuvar verileri klinik ölçütlerimize uyan 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Kalan hastaların ya preoperatif ya da postoperatif BT-A tetkiklerinin dış merkezli olması, preoperatif görüntülemelerinin MRG ile yapılmış olması, dosya kayıtlarının ya da merkez laboratuvar verilerinin yeterli olmamasından dolayı değerlendirme yapılamadı ve 113 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dış merkezlerde yapılan BT-A tetkikleri, EVAR uygulaması için yeterli kalitede olmakla birlikte, trombüs yükü gibi bazı ölçüm ve değerlendirmeler açısından kendi kurumumuzun sistemi ile entegre olamadığından, bu BT-A tetkikleri ile başvuran hastalar çalışma dışında bırakıldılar.

Çalışmaya dahil edilen ve yaşları 52 ile 93 arasında değişen (ortalama 69,08) 32 erkek, 5 kadın hastanın hem preoperatif hem de postoperatif BT-A görüntüleri arşivden retrospektif olarak değerlendirildi. Axial, koronal ve sagittal görüntüler üzerinden anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve trombüs yük ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik özellikleri arşiv kayıtlarından ve merkez laboratuvar verilerinden elde edildi.

Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül

Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Ayrıca bu çalışmaya katılan her hastadan aydınlatıcı yazılı onam alınmıştır.

BT-A tetkik protokolü:

Tüm hastaların hem preoperatif hem de postoperatif BT-A tetkiki 64-kesitli multislice BT cihazı (philips brilliance 64) ile uygun "field of view" (fov) değerlerinde abdominal tüm aorta ile ana femoral artere kadar iliak arterleri içine alacak şekilde 1,5 mm kesit kalınlığı ve 0 mm intervaller ile elde edildi. Tetkiklerde yoğunluğu 320-400 mg/dL non-iyonik iyotlu kontrast madde kullanıldı. Tetkik öncesinde 12-16 mL, 4 mL/sn hızla kontrast madde enjeksiyonu ile uygun anatomik lokalizasyondan gecikme zamanı (time-lapse) hesaplandı. Yaklaşık 100-120 mL total kontrast madde enjeksiyonu sonrasında aksiyel görüntüler elde edildi.

Değerlendirme:

Arşivimizde düzenli takipleri bulunan 37 hastanın preoperatif ve postoperatif 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay takip BT-A incelemeleri çalışmada değerlendirmeye alınarak anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve trombüs yüzdesindeki değişiklikler incelendi. Anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve trombüs yüzdesindeki değişimler axial, koronal ve sagittal BT-A görüntüleri üzerinden tek araştırmacı tarafından birkaç kez yapılan ölçümler sonucunda elde edilen verilerle değerlendirildi. Bu değişimlerin değerlendirilmesinde anevrizmanın en geniş olduğu kesitte vertebra düzeyi, arter orifisleri, aort duvar kalsifikasyonları referans noktaları belirlenerek, postoperatif tetkikte de aynı düzeyden geçen kesit saptandı ve ölçümler yapıldı. Hastaların demografik özellikleri arşiv kayıtlarından hasta dosyaları incelenerek belirlendi. Merkez laboratuvarı kayıtlarından elde edilen veriler kullanıldı.

İstatistik:

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Öncelikle bulgular tanımlandı. Anevrizmal preoperatif verilerle postoperatif veriler karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda olgu sayısı >30 olduğu için parametrik test kullanıldı.

İkili karşılaştırılan bağımlı gruplarda Repeated Measures of Anova analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 37 olgunun yaşları 52 ile 93 arasında olup, ortalama 69,08 olarak bulundu. Hastaların 32 si erkek (%86,5), 5'i kadındı (%13,5) (Tablo I).

Tablo I. Hasta cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	N	Oran (%)
Erkek	32	86,5
Kadın	5	13,5
Toplam	37	100

Preoperatif tetkiklerde yapılan ölçümlerde olguların anevrizma kese çapları 42 mm ile 98 mm arasında olup ortalama 60,81 mm idi. Postoperatif ölçümlerde 1. ay ortalama anevrizma kese çapı 60,30 mm, 3. ay ortalama 57,43 mm, 6. ay ortalama 54,35 mm, 12. ay 53,41 mm idi. Minimum anevrizma kese çapı 28 mm, maksimum anevrizma kese çapı ise 98 mm olarak ölçüldü.

Bu progressif azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo II).

Örnek olguların tomografide anevrizma kese çaplarının preoperatif ve postoperatif değişimleri Resim 1 (a, b) ve Resim 2 (a, b)'de görülmektedir.

Preoperatif trombüs çapı minimum 8 mm, maksimum 43 mm, ortalama 20,57 mm ölçüldü. Postoperatif ölçümlerde 1. ay ortalama trombüs çapı 27,73 mm, 3. ay ortalama 25,49 mm, 6. ay ortalama 23,49 mm, 12. ay ortalama 23,32 mm idi. Ölçümler incelendiğinde postoperatif 1. ayda ortalama trombüs çapında artış varken zamanla giderek azalma olduğu ancak postoperatif 12. ayda bile preoperatif değerlerden daha yüksek olduğu görüldü. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo II).

Preoperatif trombüs yükü minimum %25, maksimum %91, ortalama %57,86 ölçüldü. Postoperatif ölçümlerde ortalama trombüs yükü 1. ay %80,70, 3. ay %78,19, 6. ay %76,24, 12. ay %75,57 idi. Trombüs çap değişimlerine benzer şekilde 1. ay sonrasında artış varken zamanla giderek azalma olduğu ancak 12. aydaki değerlerin hala preoperatif değerlerden yüksek olduğu görüldü. Bu değişimler de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo II). Bu bulgular eşliğinde abdominal aort anevrizma morfolojisinin EVAR sonrasında 3. aydan sonra yeniden şekillendiği (remodelling) gözlemlendi.

Tablo II. Anevrizma kese çapındaki, trombüs çapındaki ve trombüs yükündeki değişimlerin preoperatif-postoperatif karşılaştırılması

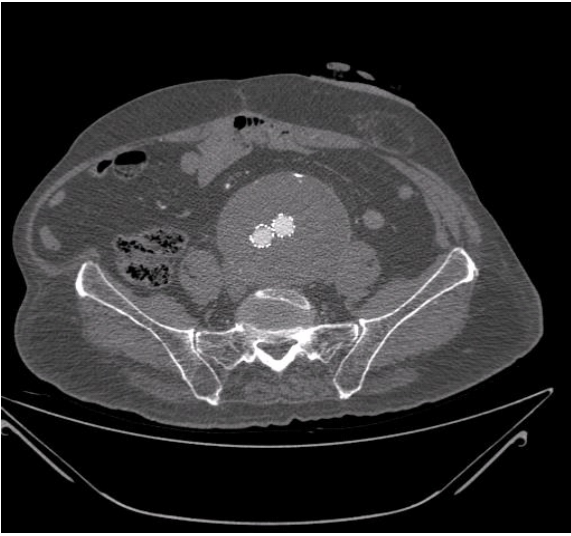
	Preoperatif değerler (ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum)	Postoperatif 1. ay değerler (ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum)	Postoperatif 3. ay değerler (ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum)	Postoperatif 6. ay değerler (ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum)	Postoperatif 12. ay değerler (ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum)
Anevrizma kese çapı (mm)	60,81±11,18 (42-98) ($p<0,001$)	60,30±11,28 (40-98) ($p<0,001$)	57,43±12,70 (28-90) ($p<0,001$)	54,35±13,78 (28-90) ($p<0,001$)	53,41±14,15 (28-90) ($p<0,001$)
Trombüs çapı (mm)	20,57±9,66 (8-43) ($p<0,001$)	27,73±7,52 (13-45) ($p<0,001$)	25,49±8,39 (7-40) ($p<0,001$)	23,49±8,32 (7-40) ($p<0,001$)	23,22±10,02 (7-55) ($p<0,001$)
Trombüs yükü (%)	57,8±19,91 (25-91) ($p<0,001$)	80,0±12,37 (35-95) ($p<0,001$)	78,9±14,15 (35-94) ($p<0,001$)	76,4±14,05 (35-94) ($p<0,001$)	75,7±13,85 (35-92) ($p<0,001$)



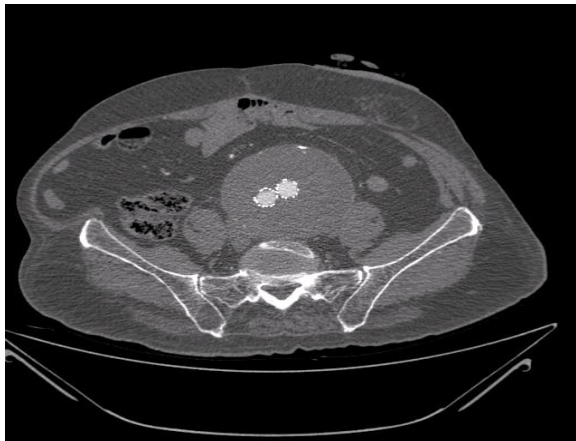
Resim 1a. Preop anevrizma çapı - Olgu 1



Resim 2b. Postop anevrizma çapı - Olgu 2



Resim 1b. Postop anevrizma çapı - Olgu 1



Resim 2a. Preop anevrizma çapı - Olgu 2

Hastaların taşıdığı risk faktörlerinin dağılımına baktığımızda; hastalarda hipertansiyon %86,5, hiperlipidemi %45,9, periferik arter hastalığı %40,5, kronik obstruktif akciğer hastalığı %21,6, koroner arter hastalığı %51,4, periferik anevrizma varlığı %18,9 görülürken, sigara içen %78,4, sigara içmeyen %21,6, sadece aspirin kullanan %59,5, aspirin + clopidogrel kullananlarda ise %40,5 idi (Tablo III).

Hastaların taşıdığı risk faktörü açısından en yüksek oran hipertansiyon ve sigarada; en düşük oran kronik obstruktif akciğer hastalığında (KOA) ve periferik arter hastalığında (PAH) görüldü.

Tablo III. Hasta risk faktörü dağılımı

Risk Faktörü	Oran (%)
Hipertansiyon	86,5
Hiperlipidemi	45,9
Periferik arter hastalığı	40,5
Sigara	78,4
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	21,6
Koroner arter hastalığı	51,4
Periferik anevrizma	18,9
Aspirin kullanımı	59,5
Aspirin + Clopidogrel kullanımı	40,5

Çalışmamızın ikinci kısmında anevrizma kese çapı, trombüs çapı, trombüs yükündeki değişimler hastaların taşıdığı risk faktörler üzerinden ikili gruplar halinde değerlendirildi.

Anevrizma kese çap değişimi hipertansiyona göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlıyken ($p<0,001$), hipertansiyon varlığı yönünden gruplandırıldığında 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,49$) (Tablo IV).

Trombüs çapı değişimi hipertansiyona göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) iken, hipertansiyon varlığı yönünden 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,32$) (Tablo IV).

Trombüs yük değişimin hipertansiyona göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) iken, hipertansiyon varlığı yönünden gruplandırıldığında 2

grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,35$) (Tablo IV).

Trombüs yük değişimi sigara kullanımına göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) iken, sigara kullanımı yönünden 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,25$) (Tablo V).

Anevrizma kese çap değişimi sigara kullanımına göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) bulundu. Sigara varlığı yönünden 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,02$) (Tablo V).

Anevrizma kese çap değişimi antiplatelet kullanımına göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) bulundu. Antiplatelet kullanımı yönünden 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,70$) (Tablo VI).

Tablo IV. Anevrizma kese çapındaki, trombüs çapındaki ve trombüs yükündeki değişimlerin preoperatif-postoperatif karşılaştırılması - Hipertansiyona varlığına göre alt grup analizleri

		Preoperatif değerler (ortalama ± standart sapma)	Postoperatif 1. ay değerler (ortalama ± standart sapma)	Postoperatif 3. ay değerler (ortalama ± standart sapma)	Postoperatif 6. ay değerler (ortalama ± standart sapma)	Postoperatif 12. ay değerler (ortalama ± standart sapma)
Anevrizma kese çapı (mm) ($p=0,49$)	Grup 1 (hipertansif hastalar)	61±11	60±11	58±13	55±14	54±14
	Grup 2 (normotansif hastalar)	57±6	57±6	55±7	49±8	49±12
Trombüs çapı (mm) ($p=0,32$)	Grup 1 (hipertansif hastalar)	20±9	27±7	25±8	23±8	22±8
	Grup 2 (normotansif hastalar)	22±13	31±5	29±4	24±3	28±15
Trombüs yükü (%) ($p=0,35$)	Grup 1 (hipertansif hastalar)	57±18	80±13	77±14	75±14	74±14
	Grup 2 (normotansif hastalar)	59±27	85±5	84±7	83±8	80±10

Tablo V. Anevrizma kese çapındaki ve trombüs yükündeki değişimlerin preoperatif-postoperatif karşılaştırılması - Sigara kullanımına göre alt grup analizleri

		Preoperatif değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 1. ay değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 3. ay değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 6. ay değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 12. ay değerler (ortalama±standart sapma)
Anevrizma kese çapı (mm) (p=0,02)	Grup 1 (sigara kullanıyor)	63±11	62±11	60±12	56±13	55±14
	Grup 2 (sigara kullanmıyor)	52±6	51±7	48±10	45±9	45±10
Trombüs yükü (%) (p=0,25)	Grup 1 (sigara kullanıyor)	58±20	81±13	80±13	77±13	77±13
	Grup 2 (sigara kullanmıyor)	57±17	77±8	71±14	70±15	69±15

Tablo VI. Anevrizma kese çapındaki, trombüs çapındaki ve trombüs yükündeki değişimlerin preoperatif-postoperatif karşılaştırılması - Antiagregan kullanımına göre alt grup analizleri

		Preoperatif değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 1. ay değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 3. ay değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 6. ay değerler (ortalama±standart sapma)	Postoperatif 12. ay değerler (ortalama±standart sapma)
Anevrizma kese çapı (mm) (p=0,70)	Grup 1 (sadece asetil salisilat kullanıyor)	60±12	60±12	56±13	53±13	51±13
	Grup 2 (asetil salisilat + clopidogrel kullanıyor)	60±10	59±10	58±12	56±15	55±15
Trombüs çapı (mm) (p=0,63)	Grup 1 (sadece asetil salisilat kullanıyor)	21±10	29±7	26±8	24±7	22±8
	Grup 2 (asetil salisilat + clopidogrel kullanıyor)	19±18	25±7	24±8	22±9	23±12
Trombüs yükü (%) (p=0,15)	Grup 1 (sadece asetil salisilat kullanıyor)	55±19	78±14	75±16	73±16	73±15
	Grup 2 (asetil salisilat + clopidogrel kullanıyor)	61±20	84±6	81±8	79±9	79±9

Trombüs çapı değişimi antiplatelet kullanımına göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) idi. Antiplatelet kullanımı yönünden 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,63$) (Tablo VI).

Trombüs yükü değişiminin antiplatelet kullanımına göre değerlendirildi. Ölçümler arası fark anlamlı ($p<0,001$) olarak değerlendirildi. Antikoagulan kullanımı yönünden

gruplandırıldığı 2 grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,15$) (Tablo VI).

Endoleak oranı antiagregan kullanımına göre değerlendirildi. Çalışmada saptanan bir tip I endoleak olgusu revizyona alındı. Dört tip II endoleak olgusunun takiplerde spontan gerilediği ve anevrizma çapında artış olmadığı gözlemlendi (Tablo VII).

Tablo VII. Endoleak oranının antiagregan kullanımına göre değerlendirilmesi

Endoleak	Grup 1 (n=22)(%)	Grup 2 (n=15)(%)
Tip I	0 (0)	1 (2,7)
Tip II	0 (0)	4 (10,8)
Total	0 (0)	5 (13,5)

(Sayı ve %, Grup 1: Aspirin kullanan, Grup 2: Aspirin + clopidogrel kullanan)

Sonuçta, operasyonlar sonrasında anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve trombüs yükü açısından 37 olguda yapılan ölçümlerin tümü istatistiksel olarak anlamlı biçimde değişmişti. Bu değişim, operasyondan sonrası 12. aya kadar belirgin azalmayı gösteriyordu.

Bununla birlikte olgu serisinde söz konusu değişim değerlendirildiğinde HT, sigara, antikoagülan kullanımı gibi etmenlerden bağımsız olarak gözlenmekteydi. Sayılan bu değişkenler açısından gruplayarak değerlendirdiğimiz ölçümler (yukarıdaki değişkenlerin, risk etmenlerinin varlığına ya da yokluğuna göre) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekteydi.

TARTIŞMA

Parodi (24) tarafından 1994 yılında klinik uygulaması rapor edilen EVAR ile abdominal aort anevrizma onarımı, açık cerrahiye karşı minimal invaziv bir alternatif olmuş, operasyon mortalite ve morbiditesini azaltmıştır. Günümüzde bazı merkezlerde EVAR %60 oranında uygulanır olmuştur (25). EVAR başlangıçta özellikle komorbiditesi çok hasta grubunda açık cerrahiye alternatif olarak düşünülmüş, ancak yapılan geniş katımlı çalışmalar yöntemin tüm abdominal aort anevrizmalı hastalar için uygun ve daha az invaziv olduğunu ortaya çıkarmıştır (5,6,8,16). Yüksek riskli olgularda kısa

hospitalizasyon ve operasyon zamanı, kısa yoğun bakım süresi, daha az komplikasyon ve günlük hayata hızlı dönüş EVAR için avantaj sayılırken; yüksek maliyetli stent-greftler, sık radyolojik görüntüleme ihtiyacı, ikinci bir girişim olasılığı, adjuvan prosedürler ve uzamış hasta takibi dezavantajdır (3,11). EVAR ile ilgili esas sorun, yöntemin geç dönem sonuçlarının henüz kesinlik kazanmamış olmasıdır. Genel ölüm oranlarına bakıldığında EVAR ile açık cerrahi arasında anlamlı fark bulunmazken, yapılan çalışmalarda EVAR uygulanan hastalarda 3 yıllık süre içinde anevrizma ile ilişkili ölümlerin daha düşük oranda olduğu bulunmuştur (11,16, 25-27).

Tüm olumlu sonuçlarına karşın EVAR ile abdominal aort anevrizma tedavisi sonrası, anevrizma kesesi, trombüs çapı ve trombüs yükünde fark oluşması gibi anevrizma morfolojisinde zaman içinde oluşan değişikliklerin etkilenebileceği düşünülmüş ve bu alanda çalışmalar yapılmıştır (14,28,29). Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda üzerinde durulan anevrizma kesesi çap değişikliklerine ek olarak trombüs çapı ve trombüs yükündeki zaman içinde oluşan farklılaşma da değerlendirmeye alındı ve bu değişikliklerin hastaların taşıdığı risk faktörleri ile ilişkisi incelenerek endovasküler tedavi sonrası takibe ve prognoza farklı bir boyut getirmesi amaçlandı.

Çalışmamızda öncelikle EVAR sonrası erken dönemde anevrizma çapında değişiklik olup olmadığına bakıldı. İlk üç aylık sürede anevrizma kese çapı ortalama 3,5 mm küçülürken, altı aylık sürede 6,46 mm, 12 aylık sürede 7,5 mm küçüldüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bulgularımız literatür verileriyle uyumluydu. EUROSTAR işbirliği çerçevesinde EVAR ile tedavi edilen 676 AAA olgusu üzerindeki çok merkezli çalışmada 3 yıllık takipte %8 olguda anevrizmal büyüme saptanmıştır (30). Sınırlı oranda büyüme gösteren grup dışında anevrizma çapları küçülmüştür. EVAR TRIAL çalışmasında yer alan Sandford ve ark. (31), 5 yıllık takip verilerinde anevrizma kese çapında postoperatif ortalama 7,5 mm küçülme olduğunu bildirmişlerdir. Rapor edilen veriler, çalışmamızdaki 12 aylık süre sonunda bulduğumuz verilerle uyumluydu.

Resch ve ark. (32), 84 olguluk seride, EVAR sonrası anevrizma kese çapı ilk 1 yılda ortalama 9 mm küçüldüğünü saptanmışlardır.

Diğer araştırmalarda olduğu gibi, çalışma grubumuzda da endoleak gelişen olgular saptandı. Bir hastaya tip I endoleak nedeniyle revizyon uygulandı. Dört tip II endoleak hastasında konservatif kalındı ve takiplerinde endoleak'ın spontan gerilediği ve anevrizma çapında artış olmadığı gözlemlendi. Sık radyolojik takiplerle hastaların anevrizma morfolojisi incelenmiş olup, bu yaklaşım günümüzde tip II endoleak olguları için kabul görmektedir; nitekim lumbal ve hipogastrik arterlerin tip II endoleak gelişiminde etkileri büyüktür (17). Bobadilla ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada AAA'na yönelik uygulanan EVAR sonrası endoleak insidansını %20-30 arasında bulmuşlardır. Çalışmamızda bu oran %13,5 olarak bulundu. Endoleak oranının çalışmamızda daha düşük olmasının nedenini, uygun greft boyu seçimine ve EVAR için zorunlu anatomik kriterlere uyulmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Endovasküler tedavi sonrası anevrizma kese çapında gerileme olması beklenen bulgudur (14). Anevrizma kesesini EVAR sonrası dolaşımdan dışlama mantığı ile uyumlu olan bu sonuç, çalışmamızda da ortaya konuldu. Ancak EVAR sonrası anevrizma çapında artış olan olgularda, mutlaka neden ortaya konulmalı ve gerekli girişim yapılmalıdır (19,33).

Çalışmamızda ayrıca EVAR sonrası trombüs çapı ve trombüs yükündeki değişiklikler de ele alındı. Sonuçlarımıza göre preoperatif değerlendirmelerle yapılan karşılaştırmada, ilk 1 aylık postoperatif dönemde trombüs çapının ve yükünün istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği ancak ilerleyen 3, 6 ve 12 aylık takiplerde gerileme olduğu saptandı. Yine de trombüs çapının ve yükünün 12 aylık takibin sonunda preoperatif değerlere gerilemediği görüldü. Literatür araştırmamızda bu konu ile ilgili fazla çalışma saptanamadı. Birkaç çalışmada EVAR sonrası anevrizma kesesi dolaşımdan dışlandığı için trombüsün organize olup "remodeling" üzerinde etkisinin olmayacağı yönünde kanaat bildirilmektedir (18,34). Çalışmamızın 12 aylık takip sonrasında trombüs çapı ve yükündeki postoperatif değerlerin preoperatif

değerlere nispeten yakın olduğu ancak preoperatif değerlerin altına gerilemediği görüldü. Anevrizma çapında gerileme olmasına karşın, trombüs çap ve yükünde beklenen gerileme sağlanamamış olmasının nedeni saptanamadı.

Çalışmamızda olguların %86,5'i erkek, %13,5'i kadındı. Bu oran literatür verileriyle uyumluydu (35,36). AAA erkeklerde 60 yaş üzerinde %6 oranında görülürken bu oran kadınlarda %1 dolayındadır (4,11,28). Kadınlarda AAA sıklığı daha düşük olmasına karşın mortalite ve morbidite daha yüksektir. Nitekim Mehta ve ark. (37) 2002-2009 yılları arasında 2631 hasta ile yaptıkları çalışmada, kadınlarda EVAR sonrası mortalite ve morbidite oranının erkeklerden daha fazla olduğunu saptamışlardır. Kadın hastalarda intraoperatif anevrizma boyun ve iliak arter rüptür insidansı daha yüksek, ortalama kan kaybı daha fazla, perioperatif komplikasyonlar daha sık, ortalama hastane kalış süresi daha uzundur. Kadınlarda ayrıca EVAR ile açık cerrahi arasında ölüm oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (%3,2-%5,7); erkeklerde ise bu oran EVAR sonrası %0,96, açık cerrahi sonrası %4,7 dir ve fark anlamlıdır (37).

Çalışmamızın ikinci kısmında anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve yükündeki EVAR sonrası değişimlerinin hastaların taşıdığı risk faktörleri ile ilişkisi incelendi.

Olgularda hipertansiyon %86,5, hiperlipidemi %45,9, periferik arter hastalığı %40,5, kronik obstruktif akciğer hastalığı %21,6, koroner arter hastalığı %51,4, periferik anevrizma varlığı %18,9 görülürken; sigara kullanan %78,4, sadece aspirin kullanan %59,5, aspirin + clopidogrel kullanan hasta sayısı ise %40,5 idi. EVAR 1 çalışmasında ağır KAH olan hastalarda AAA görülme oranı %50 iken, karotis stenozu olan hastalarda bu oran %25 kadardır (6). Aynı çalışmada EVAR sonrası hastaların %35,9'unun aspirin + statin kullandığı belirtilmiş olmakla beraber, clopidogrel kullanımı ile ilgili veri yoktu (6). Çalışmamızda hastaların %51,4'ü KAH'dı ve %59,5'i sadece aspirin kullanırken, %40,5'i hem aspirin hem de clopidogrel kullanıyordu. Tip II endoleak saptanan dört olgu da aspirin + clopidogrel kullanan gruptandı. Bobadilla ve ark. (22) çalışmalarında AAA'na yönelik

EVAR sonrası endoleak insidansını %20-30 arasında bulmuşlar ve aynı çalışmada warfarinin endoleak üzerine etkisini araştırmışlardır. 127 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada warfarin kullanan grupta endoleak oranı %54 iken, tekli antiplatelet tedavisi alan grupta bu oran %25 olarak bulunmuştur (22). Aoki ve ark. (23) yaptıkları bir araştırmada AAA'na yönelik EVAR uygulaması sonrası antiplatelet tedavisi ve tip II endoleak gelişiminin, anevrizma kese davranışına etkisine bakmışlar ve EVAR sonrası hastaların sadece %60'ında anevrizma kesesinin dolaşımdan tamamen dışlandığını ve küçüldüğünü belirlemişlerdir. Anevrizma kese davranışının hiperlipidemi, çoklu antiplatelet kullanımı, anevrizma proksimal boyun uzunluğu, işlem öncesi anevrizma kese çapı ve tip II endoleak ile ilişkisi araştırılmış ve sadece çoklu antiplatelet ve tip II endoleak'in kese davranışına etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (23). Benzer şekilde, çalışmamızda da tip II endoleak gelişen tüm olgularda aspirin + clopidogrel kullanımı vardı. Tüm bu nedenlerden dolayı anevrizma kese çapındaki değişikliklerin ve endoleak oluşumunun prognozu etkileyeceği ve tekli antiplatelet tedavisinin daha uygun olduğunu düşünüyoruz.

Aortik anevrizma gelişimi açısından en etkili çevresel etmen sigaradır (21). Bu nedenle fizyopatolojileri farklı olsa da AAA'lı hastaların büyük kısmı aynı zamanda KAH vardır. Çalışma grubumuzda da olguların %78,4'ü sigara kullanıcısıydı. Koole ve ark. (21) çalışmalarında sigaranın EVAR sonrası anevrizma kese genişlemesi üzerindeki etkilerini değerlendirmişler ve sigara içenlerde perkütan transluminal anjioplasti (PTA) girişimi ve greft migrasyon oranlarını daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, tip II endoleak oranı sigara içen grupta %35,5 iken sigara içmeyen grupta %58,5 oranında görülmüştür (21). Yazarlar bu bulgu ışığında, sigaranın "remodeling" üzerinde prediktif etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da sigara içimi ile anevrizma kese çapı davranışı ve tip II endoleak gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sigara kullanan ve kullanmayan her iki grupta da anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve trombüs yükündeki değişiklikler benzer şekildeydi.

SONUÇ

Elimizdeki olgu serisinde operasyonlar sonrasında anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve yükü açısından yaptığımız ölçümlerin tümü istatistiksel olarak anlamlı biçimde değişmiş, bu değişim preoperatif dönemden postoperatif 12. aya kadar belirgin azalma göstermiştir. Ayrıca çalışmamızdaki söz konusu değişiklikler, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara gibi etmenlerden bağımsız olarak gözlemlendi. Sadece ikili antikoagulan kullanan grupta endoleak insidansı daha yüksek bulundu. Literatür verileriyle uyumlu olarak anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve yükündeki EVAR tedavi sonrası değişimlerin, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu görüldü.

Buna ek olarak, anevrizma kese çapındaki değişikliklerin ve endoleak oluşumunun prognozu etkileyeceği ve tekli antiplatelet tedavisinin, kombinasyon tedavisine oranla daha uygun olacağı kanaatindeyiz. Her ne kadar çalışmamızda warfarinin endoleak üzerine olan etkisi değerlendirilmemiş olsa da, ileride yapılacak geniş serili çalışmalarda warfarinin de parametrelerden biri olarak değerlendirilerek endoleak üzerindeki etkisinin araştırılması, kombinasyon tedavileri ile daha iyi sonuçlar elde etmemiz için yararlı bilgiler sağlayacaktır.

Endovasküler tedavi ile abdominal aort anevrizma onarımı yapılan hasta grubumuz kabul görmüş protokollere uygun olarak yakın takip altındadır ve çalışmamızdaki belirleyicilere göre uzun vadede yapılabilecek değerlendirmelere olanak sağlayacaktır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar da vardır. Öncelikle 150 olgudan oluşan EVAR ile tedavi edilmiş AAA hasta grubumuzdan sadece 37 olgu çalışma kriterlerimize tam uygun bulunmuştur. Bu durumun esas nedenleri, bir kısım hastanın ilk tanıda başka merkezlerde yapılmış incelemeleri ile başvurması ve bu incelemelerin kliniğimiz veri tabanı ve bilgisayar işletim sistemlerinde değerlendirilemeyecek nitelikte olması, bazı hastalarımızın takiplerine farklı merkezlerde devam etmesi ve kontrol incelemelerini bize ulaştırmalarına karşın bunların yine sistemimize uyumlu olmaması ve

bazı hastalarımızda ise işlem öncesi ya da sonrası incelemelerinin MR-anjiyografi ile yapılmış olmasıdır. Her ne kadar hastanemiz dışındaki merkezlerde yapılan BT-A incelemeleri standart EVAR uygulamaları için yeterli olsalar da, bu incelemelerin hastanemiz sistemi ile entegrasyonunda bazı uyumsuzluklar olması nedeniyle ileri ölçümler yapılamamış ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmak zorunda kalmıştır. İleride yapılacak daha standardize tomografi çekimleri, daha fazla sayıda hastanın daha homojen değerlendirilmesini sağlayacak ve daha geniş serili çalışmaların verileri değerlendirilebilecektir.

Aynı şekilde hastaların demografik özellikleri ve taşıdığı risk faktörleri retrospektif olarak hasta dosyaları üzerinden elde edilebilmiş, hastalarla yüzyüze görüşme yapılamamıştır. Bu anlamda elde ettiğimiz veriler hasta dosyası kaynaklıdır. Bu yönlerden bakılacak olursa merkezimizde zaman içinde uygun niteliklere sahip daha büyük çalışma gruplarımızın olmasıyla, özellikle anevrizma kese çapı, trombüs çapı ve yükündeki tedavi sonrası değişimlerin, hasta risk faktörleri ile ilişkisinin değerinin daha kesin veriler ile ortaya konulması olasıdır.

Çalışmamızdaki bir başka kısıtlılık da takip süresinin 12 ay ile sınırlı kalmasıdır. Ancak bu bir erken dönem çalışmasıdır ve elde edilen sonuçlar yüksek oranda literatür verileriyle paralellik göstermektedir.

Etik Kurul Onamı

Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı

Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sukgu M, Kaushel P, Vincent L, Susana P. Ultrasound-determined diameter measurements are more accurate than axial computed tomography after endovascular aortic aneurysm repair. Presented at the Western Vascular Society Annual Meeting, Tucson, Ariz, 2009; 19-20.
2. Teutelink A, Muhs BE, Vincken KL, et al. Use of dynamic computed tomography to evaluate pre- and

postoperative aortic changes in AAA patients undergoing endovascular aneurysm repair. J Endovasc ther 2007;14:44-49.

3. Wolf YG, Bernstein EF. A current perspective on the natural history of abdominal aortic aneurysms. Cardiovasc Surg 1994;2: 16-22.
4. Norwood M, Lloyd G, Bown M, Fishwick G, London NJ, Sayers RD. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Postgrad Med J 2007;83:21-27.
5. Timaran CH, Veith FJ, Rosero EB, et al. Endovascular aortic aneurysm repair in patients with the highest risk and in-hospital mortality in the United States. Arch Surg 2007;142:520-525.
6. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1). 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. Lancet 2004;4-10;364:843-848.
7. Hsiao CY, Hsu CP, Chen WY, et al. Early outcome of endovascular repair for contained ruptured abdominal aortic aneurysm. J Chin Med Assoc 2011;74:105-109.
8. Foster J, Ghosh J, Baguneid M. In patients with ruptured abdominal aortic aneurysm does endovascular repair improve 30-day mortality? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010;10:611-619.
9. van Keulen JW, Moll FL, Barwegen GK, Vonken EP, van Herwaarden JA. Pulsatile distension of the proximal aneurysm neck is larger in patients with stent graft migration. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010;40:326-331.
10. Jim J, Rubin BG, Geraghty PJ, Sanchez LA. Long-term outcomes of endovascular aneurysm repair for challenging aortic necks using the Talent endograft. Vascular 2011;19:132-140.
11. Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell JT. Endovascular Aneurysm Repair trial participants. Incidence of cardiovascular events and death after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the randomized EVAR trial 1. Br J Surg 2011;98:935-942.
12. Jim J, Rubin BG, Geraghty PJ, Criado FJ, Sanchez LA. Outcome of endovascular repair of small and large abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg 2011;25:306-314.

13. Mastracci TM, Clase CM, Devereaux PJ, Cinà CS. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: a survey of Canadian vascular surgeons. *Can J Surg* 2008;51:142-148.
14. Houballah R, Majewski M, Becquemin JP. Significant sac retraction after endovascular aneurysm repair is a robust indicator of durable treatment success. *J Vasc Surg* 2010;52:878-883.
15. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;20:362:1863-1871.
16. Brown LC, Greenhalgh RM, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, Wyatt MG. Secondary interventions and mortality following endovascular aortic aneurysm repair: device-specific results from the UK EVAR trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:281-290.
17. Marchiori A, von Ristow A, Guimaraes M, Schönholz C, Uflacker R. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *J Endovasc Ther* 2011;18:299-305.
18. Sadek M, Dexter DJ, Rockman CB, et al. Preoperative relative abdominal aortic aneurysm thrombus burden predicts endoleak and sac enlargement after endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2013;27:1036-1041.
19. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation*. 2011;123:2848-2855.
20. Hogg ME, Morasch MD, Park T, Flannery WD, Makaroun MS, Cho JS. Long-term sac behavior after endovascular abdominal aortic aneurysm repair with the Excluder low-permeability endoprosthesis. *J Vasc Surg*. 2011;53:1178-1183.
21. Koole D, Moll FL, Buth J, et al. EUROSTAR collaborators. The influence of smoking on endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012;55:1581-1586.
22. Bobadilla JL, Hoch JR, Levenson GE, Tefera G. The effect of warfarin therapy on endoleak development after endovascular aneurysm repair (EVAR) of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2010;52:267-271.
23. Aoki A, Suezawa T, Sangawa K, Tago M. Effect of type II endoleaks and antiplatelet therapy on abdominal aortic aneurysm shrinkage after endovascular repair. *J Vasc Surg* 2011;54:947-951.
24. Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. *Surg Technol Int* 1994;3:431-436.
25. Sensi L, Tedesco D, Mimmi S, et al. AAA-Working Group. Hospitalization Rates and Post-Operative Mortality for Abdominal Aortic Aneurysm in Italy over the Period 2000-2011. *PLoS One* 2013;8:83855.
26. De Rango P, Verzini F, Parlani G, et al. Comparison of surveillance vs. Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (CAESAR) Investigators. Quality of life in patients with small abdominal aortic aneurysm: the effect of early endovascular repair versus surveillance in the CAESAR trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:324-331.
27. Brown LC, Greenhalgh RM, Thompson SG, Powell JT. EVAR Trial Participants. Does Evar alter the rate of cardiovascular events in patients with abdominal aortic aneurysm considered unfit for open repair? Results from the randomised Evar Trial 2. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:396-402.
28. Powell JT, Brown LC. The long-term results of the UK Evar Trials: The sting in the tail. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:44-46.
29. van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, Moll FL, van Herwaarden JA. Potential value of aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2009;16:506-513.
30. Leurs LJ, Hobo R, Buth J. EUROSTAR Collaborators. The multicenter experience with a third-generation endovascular device for abdominal aortic aneurysm repair. A report from EUROSTAR database. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004;45:293-300.
31. Sandford RM, Bown MJ, Sayers RD, Fishwick G, London NJ, Nasim A. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair: 5-year follow-up results. *Ann Vasc Surg* 2008;22:372-378.
32. Resch T, Ivancev K, Brunkwall J, Nirhov N, Malina M, Lindblad B. Midterm changes in aortic aneurysm morphology after endovascular repair. *J Endovasc Ther* 2000;7:279-285.

33. Dias NV, Ivancev K, Kölbel T, Resch T, Malina M, Sonesson B. Intra-aneurysm sac pressure in patients with unchanged AAA diameter after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:35-41.
34. Cornelissen SA, Verhagen HJ, van Herwaarden JA, Vonken EJ, Moll FL, Bartels LW. Lack of thrombus organization in nonshrinking aneurysms years after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;56:938-942.
35. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-1618.
36. Wu XJ, Jin X, Zhang SY, et al. [Mid-term results of endovascular aneurysm repair for infrarenal abdominal aortic aneurysm.] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90:1743-1746.
37. Mehta M, Byrne WJ, Robinson H, et al. Women derive less benefit from elective endovascular aneurysm repair than men. *J Vasc Surg* 2012;55:906-913.

Psoriyazis vulgarisli olgularda kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT METHODS USED IN PSORIASIS VULGARIS PATIENTS

Özlem ÖZBAĞÇIVAN, Sevgi AKARSU, Turna İLKNUR, Serap MADEN, Emel FETİL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Psoriyazis vulgarisin tedavisinde topikal preparatlar, foto(kemo)terapi, geleneksel sistemik ajanlar ve biyolojik ajan tedavilerini içeren çeşitli seçenekler kullanılmaktadır. Psoriyazis vulgariste artrit gibi sistemik tutulumların yanı sıra yaşam kalitesi düzeylerinde azalma ve psikolojik etkilenimlerin olması, bu hastalığı etkin tedavi yöntemlerinin seçiminin önemini vurgulamaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde yatırılarak tetkik ve tedavi edilen psoriyazis vulgarisli olgularda kullanılmış olan tedavi seçeneklerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kliniğimizde Ocak 2005-Aralık 2013 tarihleri arasında psoriyazis vulgaris tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen olgular arasında 251 olgunun verileri retrospektif olarak taranmıştır. Olguların demografik, klinik verileri, uygulanan tedavi yöntemleri ile başlangıç ve 8. hafta PAŞİ skorları kaydedilmiştir.

Bulgular: Topikal tedavi başlanan olgularda tedavi öncesi PAŞİ skorları, diğer tedavi gruplarına oranla daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Başlangıç değerlerine göre tüm tedavi gruplarında 8. hafta PAŞİ skorlarında anlamlı gerileme izlenmiştir ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$). Hastanede yatış süresi foto(kemo)terapi uygulanan hastalarda diğer tedavi seçeneklerine oranla yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Psoriyatik artritli olan olgularda metotreksatin daha fazla tercih edildiği belirlenmiştir ($p=0,007$).

Tartışma ve Sonuç: Psoriyazis tedavi seçenekleri arasında olan topikal preparatlar, foto(kemo)terapi, geleneksel sistemik ajanlar ve biyolojik ajanlar doğru endikasyonlar ile uygun hastalarda kullanıldıklarında hepsi de etkin olan tedavilerdir. Bununla birlikte bu tedavilerin birbirine üstünlüğünü değerlendirebilmek için farklı psoriyazis tiplerini içeren, yaşam kalitelerindeki etkilenimi belirleyen ve remisyon sürelerinin de izleme alındığı daha geniş olgu serili prospektif araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Psoriyazis vulgaris, topikal preparatlar, foto(kemo)terapi, geleneksel sistemik ajanlar, biyolojik ajanlar

ABSTRACT:

Objective: A wide variety of treatment options are available to treat psoriasis including topical preparations, photo(chemo)therapy, traditional systemic agents and biological agents. As well as systemic manifestations such as arthritis, reduction in quality of life and psychological influences emphasize the importance of choosing effective treatment options. Our aim is to evaluate the effectiveness of the treatment options in psoriasis vulgaris patients who were hospitalized and treated in our clinic.

Methods: In this study, the files of 251 psoriasis vulgaris patients who had been hospitalized between January 2005 and December 2013 were retrospectively reviewed. Demographic and clinical data, treatment methods, baseline and week 8 PASI scores were recorded.

Results: Baseline PASI scores were significantly lower in patients who underwent topical treatments than the other treatment groups ($p<0.001$). Significant decline was observed in week 8 PASI scores compared with baseline in all the treatment groups ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). Duration of the hospitalization was higher in patients who underwent photo (chemo)therapy compared to the other treatment options ($p<0.001$). It was determined that methotrexate was more preferred in patients with psoriatic arthritis ($p=0.007$).

Discussion and Conclusion: Treatment options in psoriasis that include topical preparations, photo(chemo)therapy, traditional systemic agents and biological agents are all effective treatments if they

Özlem ÖZBAĞÇIVAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Ana Bilim Dalı,
İZMİR

are used in appropriate patients with right indications. However, to evaluate the superiority of this treatment options to each other, there is a need for prospective follow-up studies with wider series of different types of psoriasis, including the effects of quality of life and remission periods.

Key words: Psoriasis vulgaris, topical preparations, photo(chemo)therapy, traditional systemic agents, biological agents

Psoriasis vulgaris (PV) genellikle dizler, dirsekler, saçlı deri ve lumbosakral alanlarda eritemli, skuamli ve papüler lezyonlar ile karakterize kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. Toplumda %1-2 oranında gözlenen bu tablonun genetik yatkınlığı bulunan bireylerde bazı ilaçlar, psikojenik faktörler, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, alkol ve sigara gibi uyarıcı faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,2). Ortalama başlangıç yaşı genellikle 30-40'lı yaşlar olmakla birlikte 16-22 yaşları ve 57-60 yaşları arasında pik yaparak bimodal dağılım göstermektedir (3).

Psoriasis vulgarisin tedavisinde topikal preparatlar, fototerapi (dar bant ultraviyole B; dbUVB), fotokemoterapi (psoralen+UVA; PUVA), geleneksel sistemik ajanlar ve biyolojik ajan tedavilerini içeren çeşitli seçenekler kullanılmaktadır (4,5). Geleneksel sistemik ajanların ve son yıllarda kullanıma giren bazı biyolojik ajanların yüksek başarı oranlarına rağmen, PV'de topikal preparatlar halen en sık kullanılan tedavi seçenekleridir (6). Hastalığa eşlik edebilen psoriatik artrit varlığına ek olarak yaşam kalitesi ve psikolojik yönden etkilenimi üzerine yapılan çeşitli araştırmalar, olguların %90'ından fazlasında kronik plak tipi lezyonlarla karakterize PV'de etkin tedavi yöntemleri seçiminin önemini vurgulamaktadır (2).

Bu çalışmada kliniğimizde yatırılarak izlenen PV'li olguların demografik ve klinik özellikleri ile kullanılan tedavilere yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve retrospektif özellikte olan bu araştırmada ocak 2005-aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde PV tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen olgular arasından 251 olgunun verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Olguların cinsiyet ve yaş gibi demografik verileri yanında hastalık süresi, etkilenen vücut alanları, psoriasis uyarıcı faktörlerin varlığı, eşlik eden hastalıkları, PV klinik tipi ve şiddeti,

psoriatik artrit varlığı, hastanede yatış süreleri ile PV için başlanmış olan tedavileri kaydedilmiştir. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde PAŞİ ("Psoriasis Alan Şiddet İndeksi") skorlaması kullanılmış olup, tedavilerin 0. ve 8. haftalarındaki PAŞİ skorları kaydedilmiştir. PAŞİ skoru 10 ve altındaki olgular hafif-orta şiddette psoriasis, 10'un üzerindeki olgular ise şiddetli psoriasis olarak kabul edilmiştir. Dosyalardaki kayıtları eksik olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma öncesinde yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Veriler SPSS 17 sunumu kullanılarak analiz edilmiş olup tanımlayıcı analiz ile sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak verilmiş, diğer değişkenlerin ise yüzde (%) sıklıkları elde edilmiştir. Olguların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesinde ki-kare testi, Fisher'in kesinlik testi, bağımlı ve bağımsız gruplarda t testi, ANOVA testi, Friedman varyans analizi, bağımlı ve bağımsız gruplarda varyans analizi testleri kullanılmış olup istatistiksel olarak $p<0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmamızda yer alan 115 (%45.8)'i kadın, 136 (%54.2)'sı erkek toplam 251 olgunun yaş aralıklarının 5-83 yıl (48.1±17.2) arasında değiştiği, PV lezyonlarının ise 33 (%13.1) olguda plak tipte iken 218 (%86.9) olguda guttat saçılımlı plak tipte olduğu belirlenmiştir. Olguların 69 (%27.5)'unda topikal kortikosteroidler, 21 (%8.4)'inde kalsipotriol, 36 (%14.3)'sında kalsipotriol+kortikosteroid kombinasyonu ve 17 (%6.8)'sinde antralin olmak üzere toplam 143 (%57) olguda topikal preparatların; 12 (%4.8)'sinde metotreksat, 11 (%4.4)'inde asitretin, 15 (%6)'inde siklosporin olmak üzere toplam 38 (%15.1) olguda geleneksel sistemik ajanların; 4 (%1.6)'ünde PUVA ve 61 (%24.3)'inde dbUVB olmak üzere toplam 65 (%25.9) olguda foto(kemo)terapinin; 1 (%0.4)'inde infliksimab, 1 (%0.4)'inde etanersept ve 3 (%1.2)'ünde adalimumab olmak üzere toplam 5 (%2) olguda ise biyolojik ajanların

kullanıldığı saptanmıştır. 13 (%5.2) olgunun 18 yaşın altında olduğu belirlenmiş olup 10 (%77)'unda topikal preparatların, 2 (%15.4)'sinde dbUVB'nin ve 1 (%7.7)'inde siklosporin tedavisinin başlandığı saptanmıştır. 2 (%0.8) olgunun ise gebe olduğu ve topikal kortikosteroid tedavisi aldığı belirlenmiştir.

Olgularda hastalık sürelerinin 3-600 ay (161.5±142.0) arasında değiştiği belirlenmiş olup hastalık süreleri ile seçilen tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p=0.218$). Hastanedeki ortalama yatış sürelerinin ise 3-113 gün (17.1±15.5 gün) arasında değiştiği izlenmiş olup topikal preparat kullanan olgularda 13.0±7.8 gün, geleneksel sistemik bir ajan alan olgularda 17.5±10.5 gün, foto(kemo)terapi uygulanan olgularda 25.7±24.6 gün, biyolojik bir ajan kullanan olgularda ise 19.4±12.5 gün olarak bulunmuştur. Hastanede yatış süresi, foto(kemo)terapi alan olgularda diğer tedavi seçeneklerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Olgulara ait klinik ve demografik özellikler Tablo I'de gösterilmektedir.

Araştırmadaki olgularda tedavi öncesi PAŞİ skorlarının 1-32 (10.3±5.6) arasında değiştiği belirlenmiştir. 153 (%61) olguda hafif-orta şiddette psoriasis, 98 (%39) olguda ise şiddetli psoriasis varlığı belirlenmiş olup topikal preparat başlanan olgularda şiddetli psoriasis oranının ve PAŞİ skorlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Olgularda, PAŞİ skorundaki yükseklik ile birlikte hastanedeki ortalama yatış süresinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.001$). Olgularda kullanılan tedavi seçenekleri ile PAŞİ skorlarındaki gerileme oranları Tablo II'de gösterilmektedir. Her bir tedavi grubu için tedavi sonrası PAŞİ skorlarındaki gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PAŞİ skorundaki gerileme oranlarının yaş ($p=0.696$), cinsiyet ($p=0.777$), aile öyküsü ($p=0.477$), hastalık süresi ($p=0.172$), hastanede yatış süresi ($p=0.164$), PV klinik tipi ($p=0.547$), tutulum alanları ($p=0.199$), psoriatik artrit varlığı ($p=0.217$), ek hastalık varlığı ($p=0.223$) ve uyaran faktörlerin varlığı ($p=0.697$) ile anlamlı bir korelasyon göstermediği, ilk PAŞİ skorundaki yükseklik ile ise pozitif yönde zayıf bir korelasyon gösterdiği ($p=0.007$, $r=0.170$) belirlenmiştir. Araştırmamızdaki olguların 149 (%59.4)'unda ek sistemik hastalık varlığı izlenmiştir. En sık görülen üç hastalık sırası

ile; 66 (%26.3) olgu ile hipertansiyon, 34 (%13.5) olgu ile diyabet, 29 (%11.6) olgu ile tiroid hastalıkları olarak belirlenmiştir. Olguların 83 (%33.1)'ünde ilaçlar ve enfeksiyonlar olmak üzere psoriasis uyaran bir faktör varlığı olduğu saptanmıştır. Uyaran ilaç olarak belirlenen ilaçlar arasında en sık asetil salisilik asit, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, furosemid ve beta laktam grubu antibiyotikler yer almıştır. Uyaran enfeksiyonlardan ise en sık üst solunum yolu enfeksiyonları ve genitoüriner sistem enfeksiyonları tespit edilmiştir.

Araştırmamızdaki olguların 19 (%7.6)'unda psoriatik artrit varlığı saptanmıştır. Psoriatik artrit ile yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi, PV klinik tipi, tutulum alanları ve uyaran faktör varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. İlk PAŞİ skorundaki yükseklik ($p=0.032$, $r=0.136$) ve ek sistemik hastalık varlığı ($p<0.001$, $r=0.237$) ile psoriatik artrit varlığı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Topikal preparat başlanan olguların 11 (%7.7)'inde, metotreksat tedavisi başlanan olguların 4 (%33.3)'ünde, siklosporin tedavisi başlanan olguların 2 (%13.3)'sinde, dbUVB tedavisi başlanan olguların 1 (%1.6)'inde ve biyolojik ajan tedavisi başlanan olguların 1 (%20)'inde psoriatik artrit varlığı belirlenmiş olup metotreksat tedavisinin aktif psoriatik artrit olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tercih edildiği belirlenmiştir ($p=0.007$).

TARTIŞMA

Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan multifaktöriyel kompleks bir hastalıktır (1,3). Bu tablonun multisistemik bir hastalık olduğuna dair kanıtlar her geçen gün artmakla birlikte, hastaların yaklaşık % 15-20'sinde olmak üzere en sık psoriatik artrit ile birlikte görüldüğü bildirilmektedir (2,3,7). Tedavide kullanılan topikal veya sistemik immünomodülatör ajanlara olan yanıt ile birlikte patogenezinde doğal ve edinsel immün sistemin önemli rol oynadığı gösterilmiş olan psoriasis, birçok araştırmacı tarafından derinin "immün aracılı inflamatuvar hastalığı" olarak da sınıflandırılmaktadır (1,3,7).

Tablo I. Olguların klinik ve demografik özellikleri, kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinlikleri

Özellikler	Topikal ajanlar (n=143)	Geleneksel sistemik ajanlar (n=38)			Foto(kemo)terapi (n=65)			Biyolojik ajanlar (n=5)	p değeri
		Asitretin (n=11)	Siklosporin (n=15)	Metotreksat (n=12)	dbUVB (n=61)	PUVA (n=4)			
Yaş (ort±ss, yıl)	47.3±18.1	48.5±19.8	40.4±14.0	48.0±13.4	51.2±16.2	55.0±17.4	50.6±10.3	0.423	
Cinsiyet, n(%)									
Kadın	73 (%51)	3 (%27.3)	4 (%26.7)	5 (%41.7)	26 (%42.6)	1 (%25)	3 (%60)	0.407	
Erkek	70 (%49)	8 (%72.7)	11 (%73.3)	7 (%58.3)	35 (%57.4)	3 (%75)	2 (%40)		
Aile öyküsü, n (%)	18 (%12.6)	3 (%27.3)	0	1 (%8.3)	6 (%9.8)	0	1 (%20)	0.645	
Hastalık süresi (ort±ss, ay)	147.3±136.6	227.5±181.3	185.0±145.6	110.3±110.3	183.8±154.4	231.0±99.6	146.4±44.4	0.218	
Yatış süresi (ort±ss, gün)	13.0±7.8	12.7±5.1	21.8±14.5	16.4±6.8	25.6±25.1	26.5±17.2	19.4±12.5	<0.001*	
PV klinik tipi, n(%)									
Plak tip	11 (%7.7)	3 (%27.3)	4 (%26.7)	2 (%16.7)	11 (%18)	0	2 (%40)	0.061	
Guttat saçlımlı plak tip	132 (%92.3)	8 (%72.7)	11 (%73.3)	10 (%83.3)	50 (%82)	4 (%100)	3 (%60)		
PV klinik şiddeti, n (%)									
PAŞİ ≤ 10	107 (%74.8)	3 (%27.3)	6 (%40)	7 (%58.3)	27 (%44.3)	2 (%50)	1 (%20)	<0.001**	
PAŞİ > 10	36 (%25.2)	8 (%72.7)	9 (%60)	5 (%41.7)	34 (%55.7)	2 (%50)	4 (%80)		
Tutulmuş alanları, n(%)									
Saçlı deri	104 (%72.7)	8 (%72.7)	14 (%93.3)	8 (%66.7)	52 (%85.2)	3 (%75)	4 (%80)	0.147	
Gövde	122 (%85.3)	11 (%100)	15 (%100)	11 (%91.7)	58 (%95.1)	4 (%100)	5 (%100)	0.116	
Üst ekstremiteler	129 (%90.2)	9 (%81.8)	15 (%100)	11 (%91.7)	60 (%98.4)	4 (%100)	5 (%100)	0.315	
Alt ekstremiteler	142 (%99.3)	11 (%100)	14 (%93.3)	10 (%83.3)	60 (%98.4)	4 (%100)	5 (%100)	0.106	
Tumak	11 (%7.7)	3 (%27.3)	1 (%6.7)	1 (%8.3)	6 (%9.8)	0	1 (%20)	0.186	
Psoriyatik artrit, n(%)	11 (7.7)	0	2 (13.3)	4 (33.3)	1 (1.6)	0	1 (20)	0.007***	
Ek hastalıklar									
Hipertansiyon	89 (62.2)	7 (63.6)	6 (40)	8 (66.7)	32 (52.5)	3 (75)	4 (80)	0.569	
Diyabet	39 (%27.3)	5 (%45.5)	1 (%6.7)	2 (%16.7)	15 (%24.6)	2 (%50)	2 (40)	0.285	
Tiroid hastalığı	18 (%12.6)	2 (%18.2)	2 (%13.3)	3 (%25)	6 (%9.8)	1 (%25)	2 (40)	0.450	
Hiperlipidemi	14 (%9.8)	1 (%9.1)	1 (%6.7)	0	12 (%19.7)	0	1 (%20)	0.348	
Koronar arter hastalığı	15 (%10.5)	1 (%9.1)	0	2 (%16.7)	3 (%4.9)	0	2 (40)	0.482	
Serovasküler hastalıklar	12 (%8.4)	0	1 (%6.7)	2 (%16.7)	1 (%1.6)	0	0	0.122	
Malignite	6 (%4.2)	0	0	1 (%8.3)	0	0	0	0.304	
	4 (%2.8)	0	0	0	1 (%1.6)	0	0	0.963	
Uyaran faktörler									
İlaçlar	50 (%35)	2 (%18.2)	4 (%26.7)	2 (%16.7)	24 (%39.3)	0	1 (%20)	0.372	
Enfeksiyonlar	35 (%24.5)	1 (%9.1)	4 (%26.7)	2 (%16.7)	18 (%29.6)	0	1 (%20)	0.412	
	15 (%10.5)	1 (%9.1)	0	0	6 (%9.8)	0	0	0.633	

*: Foto(kemo)terapi alan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun yatış süresi

**: Topikal ajanlar alan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla sayıda psoriasisli olgu sayısı

***: Metotreksat alan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek psoriasisli artrit oranı

Tablo II. Olgularda kullanılan tedavi seçenekleri ile PAŞİ skorlarındaki gerileme oranları

Kullanılan tedaviler	Olgu sayısının (%)	0. hafta PAŞİ	8. hafta PAŞİ	PAŞİ'deki gerileme oranı	P değeri
Topikal preparatlar	143 (%57)	9.9±4.8	4.7±3.4	%52.5	<0.001*
Kortikosteroidler	69 (%27.5)	10.3±5.7	5.4±3.8	%47.6	<0.001*
Kalsipotriol	21 (%8.4)	9.5±5.2	5.2±2.7	%45.3	<0.001*
Kortikosteroid +kalsipotriol	36(%14.3)	9.7±4.3	4.9±2.3	%49.5	<0.001*
Antralin	17 (%6.8)	11.7±5.2	5.2±4.4	%55.6	<0.001*
Geleneksel sistemik ajanlar	38 (%15.1)	13.6±7.7	6.9±4.7	%49.3	<0.001*
Metotreksat	12 (%4.8)	12.2±7.5	5.9±5.5	%51.6	0.003*
Asitretin	11 (%4.4)	15.1±7.9	7.7±3.4	%49.0	0.001*
Siklosporin	15 (%6)	12.7±7.7	3.8±1.7	%70.1	<0.001*
Foto(kemo)terapi	65 (%25.9)	11.2±3.9	5.8±3.9	%48.2	<0.001*
dbUVB	61 (%24.3)	11.1±4.0	6.0±3.9	%45.9	<0.001*
PUVA	4 (%1.6)	12.0±2.2	4.5±0.6	%62.5	0.003*
Biyolojik ajanlar	5 (%2)	19.8±6.6	4.7±2.8	%76.3	0.001*
Adalimumab	3 (%1.2)	23.3±5.7	6.7±1.5	%71.2	-
İnfliksımab	1 (%0.4)	14	2	%85.7	-
Etanersept	1 (%0.4)	22	3	%86.4	-

*: 8. Hafta PAŞİ skorunda gerileme oranı istatistiksel olarak anlamlılık gösteren olgular

Psoriasis hastalarında tedavi seçiminde ve izleminde hastalık şiddetinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu ölçümlerden "PAŞİ" skorlaması klinik araştırmalarda en sık kullanılan yöntem olup, PAŞİ skorunun 10'un üzerinde olması yaygın ve şiddetli hastalığı ifade etmektedir. Hastalara uygun tedavilerin seçilmesinde PAŞİ skorunun yanısıra yaş, cinsiyet, psoriasis tipi, lokalizasyonu, psoriatik artrit varlığı, yaşam kalitesine olan etkileri, önceki dönemlerde fayda görülmeyen tedaviler, hastalığın seyri, uyarıcı faktörlerin varlığı ve genel sağlık durumu gibi birçok faktör de göz önünde bulundurulmaktadır (29,10).

Araştırmamızdaki olgularda topikal preparatların daha çok hafif-orta şiddette psoriasisli olgularda ve guttat saçılımlı plak psoriasisli olgularda başladığı belirlenmiştir. Topikal kortikosteroidler hızlı ve güçlü etki başlangıçları nedeniyle psoriasis tedavisinde en sık tercih edilen topikal seçeneklerdir (11-13). Bizim olgularımızda da 69 (%27.5) olgu ile en sık tercih edilen topikal tedavi seçeneğini kortikosteroidler oluşturmuştur. Olguların 21 (%8.4)'inde kalsipotriol, 36 (%14.3)'sında kalsipotriol+kortikosteroid kombinasyonu içeren topikal preparatlar kullanılmıştır. Kalsipotriol, topikal

kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında daha az etkili ve klinik yanıtı daha yavaş olan bir seçenektir. Bu nedenle genellikle topikal kortikosteroid tedavileri sonrası ardışık tedavide veya kortikosteroidler ile kombine olarak kullanılmaktadır (14). Araştırmamızda da kalsipotriol+kortikosteroid kombinasyonunun daha çok tercih edildiği ve bu olgularda hem topikal kortikosteroid kullanılan olgularda göre hem de kalsipotriol kullanılan olgularda göre 8. haftada PAŞİ değerinde gerileme oranının daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Diğer topikal tedavi seçeneği olan antralinin kullanıldığı 17 (%6.8) olguda ise tedavi öncesi PAŞİ skorunun diğer topikal tedavi seçeneklerine göre yüksek olduğu belirlenmiştir. PAŞİ skoru yüksek olan olgularda kronik, dirençli, kalın ve geniş psoriasis plaklarının daha fazla bulunduğu ve bu plaklarda yüksek etkinliğinden dolayı antralinin daha çok tercih edilmiş olabileceği düşünülmüştür. Psoriasis tedavisinde bilinen en eski tedavi yöntemi olan antralin, kronik kalın plaklarda hızla absorbe edilmekte olan etkinliği yüksek bir preparattır (6). Araştırmamızda topikal preparatlar kullanılan olgularda da 8. hafta PAŞİ

skorunda en yüksek gerileme oranının antralin kullanılan olgularda izlendiği belirlenmiştir.

Araştırmamızdaki olguların 61 (%24.3)'inde dbUVB ve 4 (%1.6)'ünde PUVA tedavisi olmak üzere toplam 65 (%25.9) olguda foto(kemo)terapi kullanılmış olup tedavi sonrası PAŞİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Şiddetli hastalığı olan olgularda hem UVA hem de UVB immünmodülatör etki göstermekte olup guttat tip lezyonlarda ve ince plaklarda etkinlikleri daha yüksektir (6). Araştırmamızda da foto(kemo)terapinin tercih edildiği 65 olgunun 54 (%83.1)'ünü guttat saçılımlı plak psoriasisli olgular oluşturmuştur. Çocuklarda dbUVB tedavisinin PUVA tedavisine göre daha güvenilir olması nedeniyle 12 yaşındaki iki olguya da dbUVB uygulanmıştır (15,16). UVA ışınlarının deri altı dokulara penetrasyonu UVB'ye göre daha fazladır. Bu nedenle göreceli olarak kalın ve dirençli psoriasis plaklarında PUVA'nın etkinliği dbUVB'ye göre daha fazladır (17). Araştırmamızda da PUVA tedavisi uygulanan olgularda 8. haftada PAŞİ değerindeki gerileme oranı dbUVB'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Foto(kemo)terapi uygulanan olgularda en önemli sorunlardan biri genellikle haftada üç veya dört kez olan tedavi protokolleri gereği hastaların tedaviye ulaşım zorluklarıdır. Araştırmamızda da foto(kemo)terapi alan olgularda hastanedeki ortalama yatış süreleri diğer tedavi seçeneklerine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun, olguların tedavi gereksinimleri ve sosyo-ekonomik faktörler birlikte değerlendirilerek yatış sürelerinin uzatılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Araştırmamızdaki olguların 38 (%15.1)'inde geleneksel sistemik ajanlar kullanılmıştır. Psoriasisde geleneksel sistemik ajanlar olan metotreksat, retinoidler ve siklosporin 20 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Özellikle son 10 yıldır yaşam kalitelerini değerlendiren çalışmaların artmasıyla kullanım oranları artış göstermiştir (12,18,19). Araştırmamızdaki olguların 12 (%4.8)'inde metotreksat kullanıldığı belirlenmiştir. Literatürde psoriasis tedavisi için metotreksatın haftada 7.5-25 mg dozlarında kullanımı önerilmektedir. Araştırmamızda metotreksat kullanılan olguların 6 (%50)'sında 15 mg/hafta, 4 (%33.3)'ünde 10 mg/hafta ve 2 (%16.7)'sinde 7.5 mg/hafta şeklinde başlandığı

belirlenmiştir. Elghandour ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir araştırmada 8. haftada metotreksat tedavisi ile dbUVB'nin etkinliği karşılaştırılmış ve PAŞİ skorlarındaki gerileme oranları sırası ile %53 ile %60 olarak belirlenmiştir (20). Bizim araştırmamızda da metotreksat tedavisinin 8. haftasında PAŞİ skorundaki gerileme oranı %51.6 olarak bulunmuş olup, tedavi sonrası PAŞİ skorundaki azalma başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmamızda dikkati çeken bir diğer nokta da metotreksatın hastalığın artritlik formunda olan yararından dolayı aktif artritlik yakınmaları olan olgularda daha fazla tercih edilmiş olmasıdır (11).

Araştırmamızdaki 11 (%4.4) olguda asitretin tedavisinin başlandığı belirlenmiştir. Sentetik A vitamini türevi olan asitretin, klinik pratikte en sık kullanılan retinoiddir (6,21). Asitretin diğer sistemik ajanlardan farklı olarak immünsupresyon oluşturmayan tek sistemik ajandır. Bununla birlikte etkinliğinin geç başlaması ve teratojen olması kullanımını sınırlandıran başlıca faktörlerdendir (22). Asitretin araştırmamızda 8 (%72.7) erkek ve doğurganlık çağındaki olmayan 3 (%27.3) kadın hastada kullanılmış olup 6 olguda 35 mg/gün, 4 olguda 30 mg/gün ve 1 olguda 25 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Yapılan araştırmalarda 10 mg/gün, 25 mg/gün ve 50 mg/gün dozlarında kullanılan asitretin tedavisi sonrası 8. haftadaki PAŞİ skorunda izlenen gerileme sırasıyla %61, %79 ve %86 olarak bulunmuştur (22). Wu ve ark. yaptığı araştırmada ise 8. hafta PAŞİ skorundaki gerileme oranı %42.7 olarak bildirilmiştir (23). Araştırmamızda asitretin kullanan olgularda 8. haftada PAŞİ skorunda gerileme oranı %49 olarak belirlenmiştir. Bu oranın diğer geleneksel sistemik ajanları kullanan olgulara göre daha düşük kalmasının nedeninin, asitretinin etkinliğinin geç başlaması olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızdaki olguların 15 (%6)'inde siklosporin kullanıldığı belirlenmiştir. Siklosporin, hızlı etki başlangıcı nedeniyle sıklıkla şiddetli psoriasisde tercih edilmektedir. Siklosporin tedavisinde önerilen doz rejimleri; yüksek doz ile tedaviye başlayarak doz azaltılmasına gidilmesi veya düşük doz ile başlayarak doz artışına gidilmesi şeklindedir (24). Yapılan araştırmalarda 2.5 mg/kg/gün doz ile tedaviye başlanan olguların %50'sinin, 5

mg/kg/gün doz ile tedaviye başlanan olguların ise %60-70'inin 10-16. haftalar arasında istenilen yanıtı ulaştığı belirtilmektedir (11,12,25). Araştırmamızdaki olguların 10'unda siklosporinin 3 mg/kg/gün dozunda başlanarak doz artışına gidildiği, 5'inde ise 5 mg/kg/gün dozunda başlanarak doz düşümüne gidildiği belirlenmiştir. Doz artışı rejimi uygulanan olgularda PAŞİ skorunda gerileme oranı %69.4 olarak, doz düşümü rejimi uygulanan olgularda ise %71.1 olarak hesaplanmıştır. Tüm olgularda tedavi sonrası PAŞİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Geleneksel sistemik ajanlar kullanan olgularda 8. hafta PAŞİ değerinde en fazla gerileme siklosporin kullanan olgularda izlenmiş olup bu durum siklosporinin hızlı etki başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir.

Araştırmamızdaki olguların 5 (%2)'inde biyolojik ajan tedavileri kullanıldığı belirlenmiştir. Psoriasisde kullanılan biyolojik ajanların başlıcaları; TNF-alfa inhibitörleri olan adalimumab, infliksimab ve etanersept ile IL 12/23 antagonisti olan ustekinumab'dır. Bu ajanlar, immün sistemin ve inflamatuvar kaskadın spesifik bölgelerini hedefleyen rekombinant moleküllerdir (3). Bu nedenle geleneksel sistemik tedavilere göre daha az immünsupresif oldukları düşünülmekle birlikte, tüberküloz ya da hepatit gibi ciddi aktif enfeksiyonu olanlarda, orta ve şiddetli kalp yetmezliğinde, gebelik ya da laktasyon dönemindeki kadınlarda kullanılmaları kontrendikedir. Biyolojik ajanların kullanımını

KAYNAKLAR

- 1- Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:3-9.
- 2- Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:1-20.
- 3- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
- 4- Kamili QU, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:37-58.
- 5- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.

sınırlandıran bir diğer neden ise, bu ajanların geleneksel sistemik ajanlardan yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin kullanılmadığı orta ve şiddetli psoriasisde kullanılmalarının önerilmesidir (26). Ayrıca geçmiş dönemlere oranla kullanımları giderek artan bu ajanların araştırmamızda sayıca düşük kalmasının diğer nedenlerinin de biyolojik ajan tedavilerinin hastalar tarafından bireysel olarak uygulanabilir olması ve hızlı iyileşme sağlaması nedeniyle düzenli hasta kontrolleri ve arşiv verilerinin oluşturulamaması olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; araştırmamızda PV'li olgulardaki demografik ve klinik özellikler ile kullanılan tedaviye alınan klinik yanıtlar değerlendirilmiştir. Topikal preparatlar, foto(kemo)terapi, geleneksel sistemik ajanlar ve biyolojik ajanlar doğru endikasyonlar ile uygun hastalarda kullanıldıklarında PV'de etkin olan tedavilerdir. Araştırmamızın retrospektif özellikte olması ve bazı tedavi gruplarında veri eksiklikleri olması, olgu sayımızın kısıtlanmasına neden olmuştur. Bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, PV'de kullanılan tedavilerin birbirine üstünlüğünü değerlendirebilmek için farklı psoriasis klinik tiplerini içeren, tedavilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini belirleyen ve remisyon sürelerinin de izleme alındığı daha geniş olgu serili prospektif araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

- 6- Agrawal U, Gupta M, Dube D, Vyas SP. Options and opportunities for clinical management and treatment of psoriasis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2013;3:51-90.
- 7- Gerdes S, Mrowietz U. Impact of comorbidities on the management of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:21-36.
- 8- Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:30-6.
- 9- Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
- 10- Van de Kerkhof PC. Options for the treatment of psoriasis: a multifactorial approach. *Clin Dermatol* 2008;26:419-23.

- 11- Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 2014;5:25-34.
- 12- Paul C, Gallini A, Maza A et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:2-11.
- 13- Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:399-410.
- 14- Kamili QU, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:37-58.
- 15- Lara-Corrales I, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr* 2013;7:25-33.
- 16- Trueb RM. Therapies for childhood psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:137-59.
- 17- Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin* 2014;32(3):255-66.
- 18- Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26(5):438-47.
- 19- Dubertret L. Retinoids, methotrexate and cyclosporine. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:79-94.
- 20- Elghandour TM, Youssef Sel S, Aly DG, Abd Elhameed MS, Abdel Moneim MM. Effect of Narrow Band Ultraviolet B Therapy versus Methotrexate on Serum Levels of Interleukin-17 and Interleukin-23 in Egyptian Patients with Severe Psoriasis. *Dermatol Res Pract* 2013;2013:618269.
- 21- Sbidian E, Maza A, Montaudié H et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:28-33.
- 22- Carretero G, Ribera M, Belinchón I et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(7):598-616.
- 23- Wu C, Jin HZ, Shu D, Li F, He CX, Qiao J, Yu XL, Zhang Y, He YB, Liu TJ. Efficacy and safety of Tripterygium wilfordii hook F versus acitretin in moderate to severe psoriasis vulgaris: a randomized clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(4):443-9.
- 24- Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(5):838-53.
- 25- Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:805705.
- 26- Jabbar-Lopez ZK, Wu KC, Reynolds NJ. Newer agents for psoriasis in adults. *BMJ* 2014;349:402.

Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Gebelerin Doğum Öncesi Bakım İçin Aile Hekimliği Hizmetlerini Kullanma Durumu

USE OF THE FAMILY MEDICINE SERVICES FOR PRENATAL CARE BY THE PREGNANTS WHO ADMITTED TO A UNIVERSITY HOSPITAL

Hande BAHADIR¹, Hatice ŞİMŞEK¹, Berrin ACAR²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: Üniversite hastanesine başvuran gebelerin doğum öncesi bakım için aile hekimliği hizmetlerini kullanma durumunu değerlendirmektir.

Yöntemler: Tanımlayıcı tipteki araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi gebe polikliniğinde yapılmıştır. 15-31 Aralık 2013 tarihleri arasında polikliniğe başvuran tüm gebeler çalışmaya alınmış, 242 gebeye ulaşılmıştır. Veri toplama aracı olarak 22 soruluk anket kullanılmıştır. Sonuçlar sıklık dağılımları ve ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

Bulgular: Araştırmaya katılan gebelerin %77,3'ü 21-34 yaş grubunda, %43,7'si ilköğretim düzeyinde öğrenime sahiptir. Ortanca gebelik saptanma haftası 5.haftadır. Araştırmaya katılan gebelerin %10,5'i (n=25) doğum öncesi bakım için en sık Aile Sağlığı Merkezlerini (ASM) tercih etmektedir. En sık ASM'leri tercih eden gebelerin %79,2'si sağlık merkezini yakınlığı nedeniyle tercih ettiğini belirtmiştir. Doğum öncesi bakım için birinci basamak dışı sağlık kurumlarını tercih eden gebelerde öğrenim düzeyi ve çalışma oranı daha yüksek olmakla birlikte anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Gebeliğin saptandığı hafta ile ilk ziyaret arasında geçen süre ASM'leri tercih eden gebelerde anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Gebelik izlemi için en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerde gebeliklerinde kendileriyle veya bebekleriyle ilgili bir sorun yaşama sıklığı daha yüksek olmakla birlikte anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tartışma ve sonuç: Ülkemizde "zorunlu sevk zinciri" uygulanmasa da sağlıkla ilgili her durumda bireyin ilk başvuru noktası birinci basamak sağlık kurumları olmalıdır. Çalışma grubunda doğum öncesi bakım hizmetleri için birinci basamak sağlık kurumlarını tercih etme sıklığı %10,5 bulunmuş, bireylerin tüm basamaklara doğrudan başvurdukları gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: doğum öncesi bakım, birinci basamak sağlık hizmetleri, sağlıkta dönüşüm, aile hekimliği sistemi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluating the usage of the family medicine services for antenatal care by pregnant women who admitted to the University Hospital.

Methods: This descriptive study has been conducted in the antenatal clinic of the Dokuz Eylül University Hospital. All pregnant women who were admitted to the

Hande BAHADIR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı AD
İZMİR

clinic between 15 and 31 December 2013 has been recruited to the study. Results have been presented as frequency distributions and mean±standard deviation.

Results: Among the participants, 77.3% are between 21-34 age group and 43.7% of women have secondary school or a lower educational level. The median determination of pregnancy is 5 weeks. 10.5% of women mostly prefer Family Health Center(FHC) for antenatal care. 79.2% of the women who preferred FHC's choose these centers because of the location. The time between the pregnancy determination week and the first antenatal care visit is significantly higher in pregnant women who prefer FHC's ($p<0.05$).

Discussion and conclusion: The "referral chain system" is not applied in our country but in each case the first contact point should be primary health care institutions. The frequency preferences of primary health care services in the study group was 10.5%, it was observed that individuals applied to each step directly.

Keywords: antenatal care, primary health services, health transformation, family medicine system

Dünyada her yıl yüz binlerce kadın gebelik komplikasyonları nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1). Anneyi gebelik, beslenme ve bebek bakımı hakkında bilgilendirmeyi, karşılaştığı zorluklara karşı desteklemeyi, bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklamayı ve fetüsün gelişimini izlemeyi amaçlayan doğum öncesi bakım (DÖB) anne ölümlerini engellemedeki en önemli araçlardan biridir (2,3).

Son 20 yılda tüm dünyada anne ölümlerinde %47'lik bir düşüş sağlansa da Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2013 yılı verisine göre tamamına yakını gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere hala her gün yaklaşık 800 kadın gebelik ve doğum komplikasyonları nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerin bu konudaki dezavantajlı durumu yalnızca dünya nüfusunun %90'ının bu ülkelerde yaşamasıyla açıklanmaya çalışılmamalıdır. Gelişmiş ülkelerde bireylerin gelir ve öğrenim düzeylerinin yüksek olması, gayri safi milli hâsıladan sağlığa ayrılan payın yüksekliği, temel sağlık hizmetlerine ulaşımın bir insan hakkı olarak görülmesi, birinci basamak sağlık hizmetlerinin ve erken tanı ve tedavi olanaklarının gelişmiş olması, doğurganlığın düşük olması, kişi başına düşen sağlık personelinin yüksek olması gibi birçok olumlu neden annelere sağlıklı yaşam hakkını sunmaktadır.

Türkiye'de gebeler DÖB için çoğunlukla ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarına gitmektedir (4). Doğum öncesi bakımın koruma odaklı yaklaşıma sahip birinci basamak sağlık kurumlarında yapılması; aşılama

ve gebe eğitimi örnek olmak üzere tüm koruyucu hizmetlere erişimi artırır ve olumsuz gebelik sonuçlarının sıklığını azaltır (5). Bu nedenle DÖB için gebelerin ilk başvuru noktası kolay ulaşımın sağlanabildiği, sağlık kaynaklarının verimli kullanımına olanak tanıyan birinci basamak sağlık kurumları olmalı, sağlık personelinin gerekli gördüğü durumlarda gebenin sevki bir üst basamağa yapılmalıdır (6).

Basamaklandırılmış bir sağlık sisteminde tüm bireylerin sağlığa erişimi kolay, ucuz ve ulaşılabilir olur. Her ne kadar ülkemizde birinci basamak sağlık sistemi ücretsiz olmasa da diğer basamaklara göre daha ucuz olması tüm bireylerin sağlığa erişimde kısmen eşit olmasını sağlamaktadır.

Bireylerin doğrudan ikinci veya üçüncü basamak sağlık kurumlarına gitmelerinin ana nedenlerinden biri üst basamaklara erişimde birinci basamak sevkinin zorunlu kılınmamasıdır. Gebelerin birinci basamak sağlık kurumları yerine ikinci ve üçüncü basamak kurumları tercih etmelerindeki diğer etmenlerin belirlenmesi de birinci basamak sağlık kurumlarını güçlendirmek ve bireyleri bu kurumlara yönlendirebilmek açısından önemlidir. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran gebelerin DÖB için birinci basamak sağlık kurumlarını kullanma durumunu ve bunu etkileyen etmenleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki araştırma İzmir ilinde bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'nde yapılmıştır. Çalışmanın örnek büyüklüğü sağlık ocağı döneminde yapılan TNSA-1998'de DÖB alan 2306 annenin birinci basamak sağlık sistemi kullanımının %16,3 bulunmasından yola çıkılarak hesaplanmıştır (2). Aile hekimliği sistemi ile gebelerin birinci basamak sağlık hizmetleri kullanımının %20,0 olduğu varsayılmış ve Epi-Info Statcalc programı kullanılarak büyüklüğü bilinmeyen bir evrende %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile gereken en küçük örnek büyüklüğü 246 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya 15-31 Aralık 2013 tarihleri arasında polikliniğe başvuran tüm gebeler alınmıştır. Bu süreçte polikliniğe başvuran 279 gebeden 29'u çalışmayı reddetmiş, 8'i çalışmayı yarım bırakmıştır. Sonuçta 242 gebeye ulaşılmış ve ulaşma oranı %86,7 olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın değişkenleri; gebenin yaşı, öğrenim, çalışma ve hane gelir durumu, sağlık harcamalarını ne şekilde karşıladığı, gebelik haftası, toplam gebelik, doğum ve düşük sayısı, gebeliğin kaçınıcı haftasında ve kim tarafından saptandığı, ilk kontrol zamanı, gebeliğinde kendisi veya bebeğiyle ilgili sorun yaşayıp yaşamadığı, gebelik izlemi için kaç çeşit sağlık kurumundan hizmet aldığı, en sık izlem aldığı sağlık kurumunun tipi, en sık izlem aldığı sağlık kurumunu seçme nedeni, bağlı olduğu aile hekimini bilme ve eğer biliyorsa aile hekimini ismen bilme durumu, bağlı olduğu aile sağlığı elemanını bilme ve eğer biliyorsa ismen bilme durumu ve ASM'de verilen hizmetleri bilme durumudur.

Veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş 22 soruluk bir anket kullanılmıştır. Hazırlanan anket formunun denemesi 10 kişi üzerinde yapılmıştır. Anket yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanmış, veri SPSS 15.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar sıklık dağılımları ve ortalama±standart sapma (en küçük- en büyük değer) olarak sunulmuştur. Gebelerin sosyodemografik ve gebelik özelliklerinin, DÖB için en sık kullanılan kuruma göre dağılımı değerlendirilirken ki-kare analizi ve t testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Çalışmanın etik onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan

(05.12.2013 tarih ve 2013/44-14 karar numarası ile) alınmıştır.

BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi gebe polikliniğine çalışma tarihleri arasında başvuran 242 gebenin bulguları aşağıda sunulmuştur.

Araştırmaya katılan gebelerin yaş ortalaması $29,0 \pm 5,6$ (17-42)'dir ve %77,3'ü 21-34 arası yaş grubundadır. Gebelerin %3,7'si ilkokulu bitirmemişken, %42,5'i ilköğretim düzeyinde öğrenime sahiptir (Tablo I). Yaşadıkları evdeki kişi sayısı $3,1 \pm 1,3$ (1-9), ailelerinin aylık geliri $2,123 \pm 1,594$ TL'dir (0-10,000 TL). Gebelerin %98,8'inin sağlık harcamaları Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından karşılanırken, %1,2'sinin herhangi bir sosyal güvencesi yoktur.

Ortalama gebelik haftası $25,9 \pm 9,7$ (4-41), toplam gebelik sayısı $2,4 \pm 1,5$ (1-10) ve doğum sayısı $0,9 \pm 1,1$ (0-6)'dir. Gebelerin %33,5'inin ilk gebeliği olduğu belirlenmiştir. Gebelerin %74,0'ı daha önce hiç düşük yapmamış, %16,5'i bir kez, %9,5'i iki ya da daha fazla düşük yapmıştır. İlk gebelik kontrollerini $7,9 \pm 3,1$ (2-22) haftada yaptırmışlardır. Gebeliğin saptanması ile ilk gebelik kontrolleri arasında geçen süre $2,0 \pm 1,9$ (0-11) haftadır.

Gebelerin %97,9'unun gebeliği ilk 12 hafta içinde saptanmıştır ve ortanca gebelik saptanma haftası 5. haftadır. İlk trimesterden sonra saptanan 2 gebelik, ilk gebelikleri olmayan 35 yaş üzeri bireylerdir (Tablo II). Gebeliklerin %40,9'unun hastanedeki doktor tarafından, %29,8'inin gebenin kendisinin yaptığı test ile, %15,3'ünün ASM'deki aile sağlığı elemanı tarafından, %11,6'sının aile hekimi tarafından, %2,1'nin özel hekim tarafından ve %0,4'ünün hastanedeki hemşire tarafından saptandığı belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki gebeler içinde DÖB amacıyla en sık ASM'yi tercih eden gebelerin oranı %10,5'tir (n=25). Üniversite hastanesine başvuran gebelerin %87,6'sı birinci basamak sağlık kurumundan, %38,8'i de özel sağlık kurumlarından eşzamanlı hizmet almaktadır (Tablo II). DÖB için gebelerin %44,2'si iki, %44,2'si üç ve %8,3'ü dört farklı kurumdan hizmet almaktadır.

Tablo I. Olguların tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı

Özellik	n (%)
Yaş grubu (n=240)*	
19 yaş ve altı	8 (3,3)
20-34 yaş arası	187 (77,3)
35 yaş ve üzeri	45 (18,6)
Öğrenim durumu (n=242)	
İlkokulu bitirmemiş	9 (3,7)
İlkokul mezunu	48 (19,8)
Ortaokul mezunu	55 (22,7)
Lise mezunu	65 (26,9)
Yüksekokul/Üniversite	65 (26,9)
Çalışma durumu (n=242)	
Çalışıyor	104 (43,0)
Çalışmıyor	138 (57,0)

*Yaş bilgisini vermeyen ve bilmiyorum diyen 2 katılımcı için yaş bilgisi girilmemiş ve yaş analizi 240 birey üzerinden yapılmıştır.

Tablo II. Üniversiteye başvuran gebelerin gebeliklerinin saptanma zamanı ve DÖB aldıkları kuruma ilişkin özellikler

Saptanma zamanı (n=239)*	n (%)
0-4. gebelik haftaları arasında	70 (28,9)
5-8. gebelik haftaları arasında	143 (59,1)
9-12. gebelik haftaları arasında	24 (9,9)
13-16. gebelik haftaları arasında	1 (0,4)
17-20. gebelik haftaları arasında	0 (0,0)
21-24. gebelik haftaları arasında	1 (0,4)
Gebelik izleminin en sık alındığı yer (n=237)**	
Üniversite Hastanesi	169 (71,3)
Özel Hastane/Muayenehane	30 (12,7)
ASM	25 (10,5)
Devlet Hastanesi/Doğumevi	13 (5,5)
Ek olarak olarak ASM'den hizmet alma (n=242)	212 (87,6)
Ek olarak özel hastane/muayenehaneden hizmet alma (n=242)	94 (38,8)
Ek olarak devlet hastanesi/doğumevinden hizmet alma (n=242)	75 (31,0)

*Gebeliğinin saptanma zamanını bilmeyen 3 gebe analiz dışı bırakılmıştır.

**Gebelik izlemini en sık aldığı yer sorusuna herhangi bir tercihim diyen veya iki ayrı kurumu da eşit oranda kullandığını söyleyen 5 gebe analiz dışı bırakılmıştır.

En sık ASM'leri tercih eden gebelerin %79,2'si bu kurumu evine ya da çalıştığı yere yakın olduğu için, %12,5'i sağlık personeline güvendiği için, %4,2'si sağlık kurumuna güvendiği için ve %4,2'si sosyal güvencesi tarafından karşılandığı için tercih ettiklerini belirtmiştir. DÖB amacıyla en sık Devlet Hastanelerini tercih eden 13 gebenin %53,8'i bu kurumları evine ya da çalıştığı yere yakın olduğu için tercih ettiğini söylemiştir. DÖB amacıyla en sık özel sağlık kurumlarını tercih eden 30 gebenin %31,0'ı sağlık kurumuna güvendiğini, %27,6'sı sağlık personeline güvendiğini belirtmişken, bazı gebeler şu an içinde buldukları gebelik sürecinin riskli olması, eski riskli gebelik öykülerinin olması, infertilite tedavisi sonrası aynı hekimle gebelik sürecine devam etmek istemeleri ve yakınlarının önerileri nedeniyle özel sağlık kurumlarını tercih ettiklerini belirtmişlerdir. DÖB amacıyla en sık Üniversite Hastanesini tercih eden ve çalışma grubunun %71,3'ünü oluşturan 169 gebenin %43,5'i sağlık kurumuna güvendiği için kurumu seçtiğini belirtmiştir (Tablo III).

Tablo IV'de gebelerin en sık DÖB aldıkları kuruma göre bazı sosyodemografik ve gebeliğe ilişkin özelliklerinin dağılımı verilmiştir. Kurumlar birinci basamak (ASM) ve birinci basamak dışı (devlet hastaneleri, özel sağlık kurumları ve üniversite hastaneleri) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. DÖB için en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullananların yaş ortalaması $27,4 \pm 6,0$, en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullananların yaş ortalaması $29,3 \pm 5,5$ 'dir ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,064$). DÖB için en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerin %64,0'ı ortaokul ve üzerinde öğrenim düzeyine sahipken, bu oran en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerde %77,4'e yükselmektedir, ancak aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,139$). DÖB için en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerin %28,0'ı çalışmakta iken, bu oran en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerde %44,8'e yükselmektedir, ancak aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,108$).

DÖB için en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerin gebelikleri anlamlı olarak daha erken gebelik haftalarında saptanmıştır ($p<0,001$) ve bu bireylerin gebeliklerinin saptanması ile ilk kontrolleri arasında geçen süre anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,02$).

Tablo III. Gebelerin izlem için en sık başvurduğu sağlık merkezini seçme nedenlerinin dağılımı***

	ASM (%)	Devlet Hastanesi/ Doğumevi (%)	Üniversite Hastanesi (%)	Özel Hastane/ Muayenehane (%)
Evine/çalıştığı yere yakınlığı	79,2	53,8	19,6	24,1
Sağlık personeline güvenmesi	12,5	15,4	11,3	27,6
Sağlık kuruluşuna güvenmesi	4,2	15,4	43,5	31,0
Diğer	4,2 ¹	15,4 ²	25,8 ³	17,1 ⁴
Toplam	100,0	100,0	100,0	100,0

¹**Diğer:** Sosyal güvencesi tarafından karşılanması (%4,2)

²**Diğer:** Eş zamanlı kurumun başka bölümlerinde kontrolü olması (%7,7), infertilite tedavisini bu kurumda almış olması (%7,7)

³**Diğer:** Yakınlarının önerisi (%5,4), riskli gebelik nedeniyle sevk edilmesi (%4,8), sosyal güvencesi tarafından karşılanması (%4,8), eş zamanlı kurumun başka bölümlerinde kontrolünün olması (%4,2), istediği tüm tahlilleri yaptırabilmesi (%3,0), eski riskli gebelik öyküsü (%1,8), infertilite tedavisini bu kurumda almış olması (%1,8)

⁴**Diğer:** Riskli gebelik nedeniyle sevk edilmesi (%3,4), eski riskli gebelik öyküsü (%3,4), yakınlarının önerisi (%3,4), infertilite tedavisini bu kurumda almış olması (%6,9)

*** Sütun yüzdesi alınmıştır.

Gebelikleri sırasında, gebelerin %26,4'ü kendilerine ilişkin, %5,8'i bebeklerine ilişkin sorun yaşamaktadır. Gebelik izlemi için en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerde gebeliklerinde kendileriyle veya bebekleriyle ilgili bir problem yaşama sıklığı daha yüksek olmakla birlikte anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Gebelerin %96,3'ü aile hekimlerinin kim olduğunu bilmelerine karşın, bu grubun %19,3'ü aile hekiminin adını bilmemektedir. En sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerin %100,0'ı, en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerin %95,8'i aile hekimlerini bilmektedir ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,603$). Aile hekimini bilen gebelerden en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerin %96'sı, en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerin ise %78,8'i aile hekiminin adını bilmektedir ve aralarında anlamlı fark vardır ($p=0,026$). Gebelere aile sağlığı elemanları sorulduğunda, %85,1'i aile sağlığı elemanının kim olduğunu bilmekte, bunların içinden %27,2'si aile sağlığı elemanının adını bilmemektedir. DÖB için en sık birinci basamak sağlık kurumunu kullanan gebelerin %92,0'ı; birinci basamak dışı sağlık kurumunu kullanan gebelerin %84,0'ı aile sağlığı elemanının kim olduğunu bilmektedir ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,387$). Aile sağlığı elemanını bilen gebelerden en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerin %52,2'si, en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerin ise %75,8'i aile sağlığı elemanının adını bilmektedir ve aralarında anlamlı fark vardır ($p=0,016$).

ASM'lerde verilen gebelik hizmetleri açısından incelendiğinde gebe takibi sırasında kan tahlillerinin yapıldığını, ağırlık ve kan basıncının ölçüldüğünün ve Çocuk Kalp Seslerinin (ÇKS) dinlendiğini bilme en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerde anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Gebe takibi sırasında yapılan tetanoz aşısının bilinme oranı her iki grupta benzerdir ($p=0,865$) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Ülkemizde 2010 yılında yürürlüğe giren Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği ile 2010 yılı sonunda temel sağlık hizmeti veren sağlık ocakları yerini hem kentsel hem de kırsal alanda ASM'lere bırakmıştır (7). Birinci basamak sağlık kurumlarının temel görevi bireylerin sağlığına koruyucu odaklı hizmetlerle bütünsel olarak yaklaşmaktır. Bedensel, psikolojik ve sosyal olarak sağlıklı anne ve bebekleri hedefleyen DÖB'de koruyucu sağlık hizmetleri açısından tartışmasız öneme sahiptir.

İzmir'de aile hekimliği sistemine geçildikten yaklaşık 6.5 yıl sonra üçüncü basamak bir sağlık kurumunda gerçekleştirilen bu çalışmada DÖB hizmetleri için birinci basamak sağlık kurumlarını tercih sıklığı %10,5 bulunmuştur.

Tablo IV. Gebelerin en sık DÖB aldıkları kuruma göre sosyodemografik ve gebeliğe ilişkin özellikleri

Özellik	DÖB için en sık kullanılan kurum		p
	Birinci Basamak Kurum n (%)***	Birinci Basamak Dışı Kurum n (%)***	
Yaş grubu	20 yaş altı	9 (4,3)	0,622
	20-34 yaş arası	159 (75,7)	
	35 yaş ve üzeri	42 (20,0)	
Öğrenim durumu	İlkokul mezunu ve altı	48 (22,6)	0,139
	Ortaokul mezunu ve üzeri	164 (77,4)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	95 (44,8)	0,108
	Çalışmıyor	117 (55,2)	
Gebelikte gebeye veya bebeğe ilişkin sorun yaşama	4 (16,0)	65 (30,7)	0,127
Aile hekiminin kim olduğunu bilme	25 (100,0)	203 (95,8)	0,603
Aile hekiminin adını bilme	24 (96,0)	160 (78,8)	0,026
Aile sağlığı elemanının kim olduğunu bilme	23 (92,0)	178 (84,0)	0,387
Aile sağlığı elemanının adını bilme	12 (52,2)	135 (75,8)	0,016
ASM'de gebe takibi sırasında tetanoz aşısı yapıldığını bilme	18 (72,0)	156 (73,6)	0,865
ASM'de gebe takibi sırasında kan tahlili yapıldığını bilme	23 (92,0)	135 (63,7)	0,004
ASM'de gebe takibi sırasında ağırlık ölçüldüğünü bilme	23 (92,0)	144 (67,9)	0,013
ASM'de gebe takibi sırasında kan basıncı ölçüldüğünü bilme	23 (92,0)	145 (68,4)	0,014
ASM'de gebe takibi sırasında ÇKS dinlendiğini bilme	21 (84,0)	130 (61,3)	0,026
	Ort ± ss	Ort ± ss	
Gebeliğin saptandığı hafta	8,0 ± 2,9	5,6 ± 2,4	<0,001
Gebeliğin saptanması ile ilk kontrol arasında geçen süre	2,7 ± 1,9	1,9 ± 1,9	0,020

*** Sütun yüzdesi alınmıştır.

242 gebeye ulaşılan çalışmada katılımcıların yaş ortalaması 29,0'dır ve %21,9'u gebelik için riskli yaş grupları olan 19 yaş altı ve 35 yaş ve üzeri yaş gruplarındadır. Kayseri'de yine üçüncü basamak bir sağlık kurumunda yapılan benzer bir çalışmada gebelerin yaş ortalaması 27,6 olarak belirtilmiştir (8). Çalışmamızdaki yaş ortalamasının yüksek çıkmasının, özellikle 35 yaş ve üzeri gebelerin yüksek oluşu (%18,6), İzmir ilinde kadınların yüksekokul ve üniversite öğrenimine yüksek oranda devam etmeleri ve yüksek çalışma oranları nedeniyle yapılan geç evlilikler ve geç çocuk sahibi olmaları olabilir. Yükseköğrenim düzeyine sahip olan kadınların ilk evlilik yaşlarının düşük öğrenim düzeyine sahip olan kadınlara göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarla da gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda anlamlı fark bulunmama ile birlikte DÖB için birinci basamak dışı sağlık kurumlarını tercih eden gebelerin yaş ve öğrenim düzeylerinin daha yüksek

olduğu görülmektedir. Öğrenim düzeyindeki düşmeyle birinci basamak sağlık kurumlarının kullanımının artışı Çöl ve arkadaşlarının sağlık ocağı döneminde yaptıkları çalışmanın sonucuyla da örtüşmektedir (4). Manisa'da yapılan bir başka çalışmada ilkokul ve üstü öğrenim düzeyine sahip olan kadınların öğrenim düzeyi düşük olan kadınlara göre birinci basamak sağlık sistemini daha az tercih ettiği belirtilmiştir (10). Bu durumda yüksek öğrenim düzeyine sahip bireylerin genel olarak daha yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmaları nedeniyle diğer sağlık kurumlarına daha kolay ulaşmaları etkili olabilir.

DÖB'ün gebeliğin olumsuz sonuçlarını önlemek açısından daha etkili olabilmesi için gebeliğin erken dönemlerinde başlaması gereklidir (11). Çalışmamızdaki gebelerin %97,9'unun gebeliği ilk 12 hafta içinde saptanmıştır ve ortanca gebelik saptanma haftası 5.haftadır. Çalışma grubumuzda ilk ziyarette ortanca

gebelik süresi 1.8 ay yani yaklaşık 7.9 hafta olarak bulunmuştur. TNSA 2008'de kentsel alanda ilk ziyarette ortalama gebelik süresi kırsal alanda daha da uzamakla birlikte 2.0 ay yani yaklaşık 8 hafta olarak bulunmuşken, TNSA-2013'de 1.7 ay yani yaklaşık 7.4 hafta olarak bulunmuştur (11,12). İzmir iline komşu olan Manisa ilinde yapılan Manisa Nüfus ve Sağlık Araştırması (MNSA) 2005'de de gebelerin ilk ziyaret ortancasının TNSA-2008'in sonucuyla aynı olduğu belirlenmiştir (13). Aydın'da yapılan bir çalışmada ilk gebelik izleminin zamanı 3.5 ay yani yaklaşık 15.1 hafta olarak bulunmuştur (14). Yapılan tüm bu çalışmalar hem kırsal hem de kentsel alan gebelikleri içermektedir. Çalışma grubumuzda gebeliğin erken saptanmasının nedeni çalışmamızın ülkenin batısındaki bir il merkezinde ve üçüncü basamak bir sağlık kurumunda gerçekleştirilmiş olması olabilir.

Çalışmamıza katılan gebelerin yalnızca %3,5'i DÖB için tek kurumdan hizmet almaktadır. TNSA-1998'de de aynı gebelik için birden fazla kaynaktan hizmet alındığı, en çok özel sağlık kurumlarının tercih edildiği, kentsel alanda özel sağlık kurumlarının %62,0, birinci basamak sağlık kurumlarının kullanımının %14,0 olduğu belirtilmiştir (2).

Çalışma grubumuzda en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullanan gebelerin ortalama gebelik saptanma haftası 8. hafta iken, en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerin ortalama gebelik saptanma haftası 5,6 olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı fark vardır. Gebeliğin saptanması ile ilk kontrol arasında geçen süre de en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebelerde anlamlı olarak düşüktür. Bu durum çalışma grubumuzdaki ilkökul mezunu ve altı öğrenim düzeyine sahip olanların oranının en sık birinci basamak sağlık kurumlarını kullananlarda daha yüksek olması olabilir.

Çalışma grubumuzda aile hekimini (%96,3) ve aile sağlığı elemanını (%85,0) bilme oranı her iki grupta da yüksektir. 2011 yılında Kayseri'de her iki cins üzerinde toplam 800 birey üzerinde yapılan tanımlayıcı bir çalışmanın sonucuna göre bireylerin %8,0'ı aile hekimini bilmemekte iken %31,0'ı aile hekimini bilmekte ancak ismini bilmemektedir (15). Manisa'da 15 yaş ve üzeri

kadınlarda aile hekiminin ismini bilme %84,0, aile sağlığı elemanının ismini bilme %36,2 olarak belirtilmiştir (10). Balı ve arkadaşlarının sağlık ocağı döneminde yaptıkları çalışmada gebelerin %83,0'ının bağlı olduğu sağlık ocağını bildiği belirtilmiştir (8). Aile hekimini bilme durumunu aile sağlığı merkezini bilme durumuyla eşdeğer tutarsak, çalışma grubumuzdaki gebelerin bağlı oldukları kurumu bilme oranlarının yüksek olduğunu tahmin edebiliriz. Bizim çalışmamızdaki tüm bu yüksek oranların görece yüksek öğrenim düzeyiyle ilgisi olabilir.

En sık birinci basamak sağlık kurumunu kullanan gebelerde aile hekiminin ve aile sağlığı elemanının kim olduğunu bilme daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bir yükseklik yoktur. Aile hekiminin adını bilme ise en sık birinci basamak sağlık kurumunu kullanan gebelerde anlamlı olarak daha yüksektir. Aile sağlığı elemanının adını bilme her iki grupta düşmekle birlikte diğerlerinin aksine en sık birinci basamak dışı sağlık kurumunu kullanan gebelerde anlamlı olarak yüksektir.

DSÖ tarafından 2009 yılında Türkiye, anne ve yenidoğan tetanozunun elimine edildiği ülke olarak açıklanmıştır (16). Gebelikte yapılan tetanoz aşısının anne adayını ve yenidoğanı hastalığa karşı korumadaki önemi büyüktür. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin en önemlilerinden biri olan aşılama doğum öncesi bakım için en sık ASM'leri kullanan gebelerde en az bilineni iken, en sık birinci basamak dışı sağlık kurumlarını kullanan gebeler içinde en sık bilinenidir. Balı ve arkadaşlarının sağlık ocağı döneminde yaptığı çalışmada birinci basamak hizmetlerinden en fazla bilineni aşılama hizmeti olarak bulunmuştur (8). Çalışmamızda gebelerin %72,3'ünün bağlı oldukları aile sağlığı merkezlerinde tetanoz aşısının yapıldığını bildiği sonucu çıkmıştır. Geriye kalan gebeler hizmet verilmiyor ya da hizmeti bilmiyorum yanıtını vermiştir. Gebelik döneminde tetanoz aşısının birinci dozu 20. gebelik haftasında uygulanmaktadır. Çalışmaya katılan ve tetanoz aşısı verilmiyor ya da bilmiyorum diyen gebelerin %67,2'sinin 20. gebelik haftasının altında olması, bağışıklama hizmetini bu grubun neden bilmediğini açıklayabilmektedir. Ancak %32,8'i 20.gebelik haftasını geçmiş anne adaylarıdır ve tetanoz hastalığına karşı bağışıklık durumlarıyla ilgili bir bilgi yoktur. ASM'de gebe takibi sırasında verilen diğer gebelik hizmetlerini

(kan tahlili, kilo takibi, kan basıncı ölçümü ve çocuk kalp seslerinin dinletilmesi) bilme ise en sık birinci basamak sağlık kurumunu kullanan gebelerde anlamlı olarak yüksektir.

Çalışmamızda üçüncü basamak sağlık kurumlarına başvuran gebelerde DÖB hizmetleri için en sık birinci basamak sağlık kurumlarını tercih sıklığı %10,5 bulunmuştur. Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetlerini tercih sıklığı farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Sağlık ocağı döneminde yapılan TNSA-1998’de DÖB alan 2306 annenin birinci basamak sağlık sistemi kullanımı %16,3 bulunmuştur (2). Çöl ve ark. kadınların yalnızca %22,6’sının sağlık ocağına gebelik kontrolü için gittiğini belirtmiştir (4). Balcı ve ark. üçüncü basamak sağlık kuruluşuna başvuran gebelerin %63,7’sinin DÖB için sağlık ocağını kullandığını belirtmiştir (8). Bizim çalışmamızdaki oran diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu farkın nedeni, TNSA-1998 çalışması dışında, diğer çalışmalarda gebelerin gebelikleri boyunca birinci basamak sağlık kurumlarını kullanma durumları göz önüne alınmıştır. Bizim çalışmamızla aynı sonuç değişkenini sorgulayan TNSA-1998’de ortaya çıkan farkın nedeni ise sağlık ocağı sisteminden aile hekimliği sistemine geçiş ile bireylerin birinci basamak sağlık sistemini daha az kullanmaya başlamaları olabilir.

Sağlık kurumunun tercihinde en önemli etkenlerden biri coğrafi yakınlıktır. Çalışmamızda DÖB için ASM’leri ve devlet hastanelerini tercih eden gebelerin en sık tercih etme nedeni kurumun evine ya da çalıştığı yere yakın olmasıdır. Sağlık personeline ve kuruma duyulan güven sağlık kurumunun tercihinde önemli olan bir diğer etmendir. Çalışmamızda DÖB için özel sağlık kurumlarını ve üniversite hastanelerini tercih eden gebelerin en sık tercih etme nedeni sağlık kurumuna güvenmeleridir. Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bireylere tercih ettikleri sağlık kurumunu tercih etme nedenleri sorulduğunda benzer şekilde en sık olarak yakınlık ve güvenilirlik yanıtlarını vermişlerdir (17). Taş’ın kamuya ait özel bir dal hastanesinde yaptığı çalışmada, bireylerin bu üçüncü basamak sağlık kurumunu tercih etmelerindeki en önemli 2 etken yakınlarının tavsiyesi ve doktor tavsiyesi olmuştur. Bizim çalışmamızda en sık neden

olarak ortaya çıkan sağlık kurumuna güven ise seçimde üçüncü sırada, coğrafi uzaklık ise son sıralarda yer almıştır (18).

Kısıtlılıklar: Üniversite hastanesi tabanlı yapılmış olan çalışmanın sonuçları toplumun genelini yansıtmamaktadır. Sonuçlar yalnızca araştırma evreni için genellenebilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Ülkemizde “zorunlu sevk zinciri” uygulanmasa da sağlıkla ilgili her durumda bireyin ilk başvuru noktası birinci basamak sağlık kurumları olmalıdır. İzmir ilinde aile hekimliği sistemine geçildikten yaklaşık 6,5 yıl sonra bir üniversite hastanesinde yapılan bu çalışma koruyucu sağlık hizmetlerinden biri olan gebe takibi için birinci basamak sağlık hizmetlerinin çok düşük oranda kullanıldığını göstermiştir. Önlenebilir anne ölümlerini engellemedeki en önemli ve ulaşılabilir araç olan DÖB için gebelerin ilk başvuru noktası kolay ulaşımın sağlanabildiği birinci basamak sağlık kurumları olmalı, sağlık personelinin gerekli gördüğü durumlarda gebenin sevki bir üst basamağa yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Maternal Mortality Media Center. İnternet erişimi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/> (Erişim tarihi 12 Ekim 2014).
2. Akın A ve Özvarış ŞB. Türkiye’de Doğum Öncesi Bakım Hizmetlerinden Yararlanma, Türkiye’de Ana Sağlığı, Aile Planlaması Hizmetleri ve İsteyerek Düşükler: TNSA 1998 İleri Analiz Sonuçları. 2002. Hacettepe Üniversitesi, Türkiye Aile Sağlığı ve Planlaması Vakfı, UNFPA, Ankara. İnternet erişimi: http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/turkiyede_dogum_onesi.pdf, (Erişim tarihi 11 Ağustos 2014).
3. Carroli G, Rooney C, Villar J. How affective is antenatal care in preventing maternal mortality and serious morbidity? An overview of the evidence, Blackwell Science Ltd, Pediatric and Perinatal Epidemiology 2001; 15:1-42. İnternet erişimi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243499>, (Erişim tarihi 07 Eylül 2014).

4. Çöl M, Kıran S, Çalışkan D, Akdur R. Bir Üniversite Hastanesinde Doğum Yapan Kadınlarda Doğum Öncesi Bakımın Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 51:71-79, İnternet erişimi: <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/36/873/11079.pdf>, (Erişim tarihi 11 Kasım 2014).
5. Durusoy R, Davas A, Ergin I, Hassoy H, Tanık F. İzmir’de İkinci ve Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşlarına Başvuran Gebelerin Aile Hekimi Tarafından İzlenme Sıklıkları ve Etkileyen Etmenler. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi; 2011;9. İnternet erişimi: <http://tjph.org/ojs/index.php>
6. /TJPH/article/view/12/23, (Erişim tarihi 13 Ekim 2014).
7. İlhan MN, Tüzün H, Aycan S, Aksakal FN, Özkan S. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuranların Sağlık Hizmeti Kullanma Özellikleri ve Bazı Sosyoekonomik Belirteçlerle Değişimi: Sağlık Reformu Öncesi Son Saptamalar. Toplum Hekimliği Bülteni, 2006;25. İnternet erişimi: http://www.thb.hacettepe.edu.tr/arsiv/2006/sayi_3/basli_k6.pdf, (Erişim tarihi 21 Ekim 2014).
8. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye’de Aile Hekimliği. T.C Sağlık Bakanlığı. İnternet erişimi: <http://ailehekimligi.gov.tr/aile-hekimlii/tuerkiyedeki-aile-hekimlii.html>, (Erişim tarihi 12 Eylül 2014).
9. Balcı E, Gün İ, Özçelik B, Öztürk A. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Polikliniğine Başvuran Gebelerin Sevk ve Sağlık Ocaklarını Kullanma Durumu. Sağlık Bilimleri Dergisi, 2005;1491-96. İnternet erişimi: http://sagens.erciyes.edu.tr/dergi/SBD_14_2_2005/iskender_gun.pdf, (Erişim tarihi 11 Aralık 2013).
10. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2013. İnternet erişimi: http://thsk.saglik.gov.tr/Dosya/kronik_hastaliklar/tkh-final-raporu-tr.pdf, (Erişim tarihi 12 Ocak 2015).
11. Bambal Ö, Lağarlı T, Eser E ve ark. Manisa merkez yarı kentsel bölgede bir aile sağlığı birimine kayıtlı kadınlarda bazı birinci basamak sağlık hizmet özelliklerinin değerlendirilmesi, Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2010;8. İnternet erişimi: <http://tjph.org/ojs/index.php>
12. TNSA,2008. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması 2008. İnternet erişimi: <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008-AnaRapor.pdf> (Erişim tarihi 11 Şubat 2014).
13. TNSA, 2013. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması 2013, İnternet erişimi: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA_2013_anarapor.pdf (Erişim tarihi 4 Şubat 2015).
14. MNSA, 2005. Manisa Nüfus ve Sağlık Araştırması. Celal Bayar Üniversitesi, İnternet erişimi: http://halksagligiokulu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/new%20pdf%20combined.pdf, (Erişim tarihi 10 Ocak 2015).
15. Ergin F, Aksu H, Demiröz H. Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Bakım Hizmetlerinin Nicelik ve Niteliği. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2010; 13:4. İnternet erişimi: <http://e-dergi.atauni.edu.tr/ataunihem/article/viewFile/1025005910/1025005701> (Erişim tarihi 28 Ağustos 2014).
16. Öztürk A. Kayseri’de Aile Hekimlerine Başvuru Durumu ve Memnuniyet Düzeyi. İnternet erişimi: http://halksagligiokulu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/15.UHSK%20K%C4%B0TAP_14_10_12.pdf, (Erişim tarihi 11 Ocak 2015).
17. WHO, 2009. Weekly epidemiological record. İnternet erişimi: <http://www.who.int/wer/2009/wer8417.pdf?ua=1>, (Erişim tarihi 12 Mayıs 2015).
18. wer8417.pdf?ua=1, (Erişim tarihi 12 Mayıs 2015).
19. Çetinkaya F, Baykan Z, Naçar M. Yetişkinlerin Aile Hekimliği Uygulaması ile İlgili Düşünceleri ve Aile Hekimlerine Başvuru Durumu. TAF Prev Med Bull. 2013; 12: 417-424. İnternet erişimi: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=21337>Erişim tarihi 11 Ocak 2015).
20. fulltextpdf.php?mno=21337Erişim tarihi 11 Ocak 2015).
21. Taş D. Sağlık Hizmet Kalitesinin Ölçümüne İlişkin Bir Araştırma Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi 4.sayı: 79-102. İnternet erişimi: http://www.kalite.saglik.gov.tr/content/files/duyurular_2011/2011/09_mart_2011/5.makale.pdf, (Erişim tarihi 10 Şubat 2015).

Hiperkalsemi ve Patolojik Kemik Fraktürü İle Prezente Olan Bir İntravasküler B Hücreli Lenfoma Olgusu

A CASE OF INTRAVASCULAR B-CELL LYMPHOMA PRESENTED WITH HYPERCALCEMIA AND PATHOLOGIC BONE FRACTURE

Yusuf SAVRAN¹, Bilgin CÖMERT¹, Sermin ÖZKAL²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), sık görülen ve genellikle periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve kemik iliği baskılanmasına bağlı bulgularla ve/veya ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomlar ile prezente olan bir hematolojik malignitedir. Bilinen komorbid hastalığı bulunmayan 48 yaşındaki bayan hasta Ortopedi polikliniğine sağ kalça ağrısı ile başvurmuştur. Çekilen direkt grafide sağ femur alt uçta fraktür ve kan tahlillerinde kalsiyum düzeyi: 21 mg/dl saptanan hasta servise yatırılarak opere edilmiştir. Acil hemodiyaliz başlanan hastanın hiperkalsemi etyolojisine yönelik bakılan tetkiklerinde PTH ve D-vitamini düzeyleri normal bulunmuştur. Operasyon sırasında alınan kemik biyopsisinde DBBHL rapor edilmiştir. Bize göre bu olguyu ayrıcalıklı kılan en önemli özellik, patoloji tanısı Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olmasına rağmen periferik yada intraabdominal, intratorasik lenf nodu ve karaciğer, dalak tutulumunun olmaması ve patolojik fraktür ve malign hiperkalsemi ile prezente olmasıdır. Literatürde nadir görülen bu prezentasyon şeklinin DBBHL' nin bir subtipi olan intravasküler B hücreli lenfomaya bağlı olduğu ve gelişen hiperkalseminin de PTH ilişkili peptide bağlı olduğu belirtilmektedir.

Anahtar sözcükler: Lenfoma, hiperkalsemi, patolojik kırık, intravasküler lenfoma

ABSTRACT

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), is a frequent hematologic malignancy generally presenting as peripheral lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, symptoms due to bone marrow suppression and/or B symptoms such as fever, night sweat and weight loss. 48-years old otherwise healthy woman applied to the Orthopedics clinic with the complaint of pain in her right hip. On radiographical examination right distal femur fracture was diagnosed. Biochemical blood examination revealed a plasma calcium level as high as 21 mg/dl. She was internalized and operated. Meanwhile, hemodialysis treatment was started emergently. Further examination for the etiology of hypercalcemia put out normal levels of PTH and vitamin-D. The bone specimen sent to pathological examination came out as DLBCL. The most striking point in this case on our point of view was the presentation. Though, the pathological diagnosis being DLBCL, neither a lymphadenopathy nor an organomegaly was observed. In the literature this was

Yusuf SAVRAN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

35340 İnciraltı

İZMİR

attributed to a very rare type of DLBCL known as intravascular B-cell lymphoma and the hypercalcemia was shown to be due to PTH related peptide secretion.

Keywords: lymphoma, hypercalcemia, pathologic fracture, intravascular lymphoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, maligniteler içinde sık görülür (1). Genellikle periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve kemik iliği baskılanmasına bağlı bulgularla ve/veya B semptomları ile prezente olması beklenir (2). Biz, alışılmadık bir klinik prezentasyonla başvuran ve yapılan ileri incelemelerde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı konulan bir hastamızı sizlerle paylaşmak istedik.

Olgu: Bilinen komorbid hastalığı bulunmayan 48 yaşındaki bayan hasta Ortopedi polikliniğine sağ kalça ağrısı ile başvurmuştur. Çekilen direkt grafide sağ femur alt uçta fraktür saptanan hasta servise yatırılarak opere edilmiştir. Laboratuvar incelemelerde hipokrom mikrositer anemi (Hgb: 5.7 gr/dl), sedimentasyon yüksekliği (> 100 mm/s) ve serum kalsiyumu yüksekliği (21 mg/ dl) saptanan hasta Nefroloji bölümü ile konsülte edilerek acil hemodiyaliz tedavisine başlanmıştır. Hiperkalsemi etyolojisine yönelik bakılan PTH: 2.4 pg/ml ve 25-OH D vitamin < 3 ng/ml olarak çok düşük bulunmuştur. Ortopedi tarafından operasyon sırasında alınan kemik biyopsisi Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma olarak raporlanmıştır. Çekilen kemik sintigrafisinde torakal vertebralarda ve sol femur proksimalinde aktivite tutulumunun arttığı görülmüştür. Postoperatif dönemde Ortopedi servisinde yatmakta iken düşme sonucu sol femur subtrokanterik fraktür gelişen hasta yeniden operasyona alınmıştır. Ortopedik açıdan stabil hale gelen hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla Hematoloji servisine devredilmiş. Yapılan kemik iliği biyopsisi de Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olarak rapor edilmiştir. Çekilen FDG PET BT'de iskelet sisteminin tümünde diffüz artmış FDG tutulumu olmakla beraber karaciğer, dalak ya da lenf nodüllerinde tutulum izlenmemiştir. Diğer incelemelerde santral hipotiroidizm ile uyumlu sonuç gelmesi, bakılan ön hipofiz ve adrenal hormonlarında santral panhipopituitarizm saptanması üzerine metilprednisolon ve levotiroksin tedavisi başlanmıştır. Çekilen Beyin MRI 'da hipofiz, infundibulum ve hipotalamusta hastalık tutulumu saptanmış, ilk kür R-CHOP kemoterapisi

başlanmıştır. Kemoterapi sonrası nötropenik dönemde gelişen multilober pnömoni ve buna bağlı akut solunum yetmezliği ve septik şok gelişen hasta Dahiliye Yoğun Bakımına alınmıştır. Hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği başlandı. Hemodinamik instabilite nedeniyle noradrenalin infüzyonu ve enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek kombine geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmıştır. Aralıklı olarak hemodiyalize devam edilmiştir. Uygun antibiyoterapi ve hemodinamik destek ile genel durumu düzelmeye başlayan hastanın vasopressor destek dozu kademeli olarak azaltılarak kesilmiştir. Hasta uygun şartlarda ekstübe edilmiştir. Hemodiyaliz ihtiyacı kalmayınca diyaliz kateteri çekilmiştir. Ancak hiperkalsemi ile başvuran hastanın kemoterapi sonrası dönemde dirençli hipokalsemileri olması nedeniyle Kalsitriol başlanmış ve günlük kalsiyum replasmanı yapılmıştır. Genel durumu düzelen ve yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hasta tedavisine devam edilmek üzere Hematoloji servisine devredilmiştir.

Tartışma: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Non-Hodgkin Lenfomalar arasında en sık görülen subtip olmasına karşın varyantı olan intravasküler büyük B hücreli lenfoma çok nadir görülen bir formudur. Ekstravasküler tutulum ve periferik kanda saptanabilen lenfoma hücreleri olmaksızın pekçok organda küçük ve orta çaplı damar lümenleri içinde ortaya çıkan büyük malign tümör hücrelerinin intravasküler proliferasyonu ile karakterizedir (3-7). Patognomonik klinik, laboratuvar ve radyolojik belirtilerinin olmaması ve spesifik olmayan prezentasyon şekilleri nedeniyle tanı histopatolojiye dayanmaktadır (8). Bize göre bu olguyu ayrıcalıklı kılan en önemli özellik, patoloji tanısının Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olmasına karşın periferik, intraabdominal ya da intratorasik lenf nodu, karaciğer, dalak tutulumunun olmaması ve patolojik kırık ve malign hiperkalsemi ile prezente olmasıdır. Literatürde nadir görülen bu prezentasyon şeklinin Diffüz Büyük B hücreli lenfomanın bir subtipi olan intravasküler B hücreli

lenfomaya bağlı olduğu ve gelişen hiperkalseminin de PTH ilişkili peptide (PTHrP) bağlı olduğu belirtilmektedir (9-13). PTH ve 25-OH D vitamin düzeylerinin düşük saptanmasına karşın teknik yetersizliklerden PTHrP düzeyi çalıştırılmamıştır. Ancak eldeki bulgular bu olgunun PTHrP'e bağlı hiperkalsemi ile prezente olan bir intravasküler B hücreli lenfoma olduğunu işaret etmektedir.

Sonuç: Malign hiperkalsemi ile başvuran hastalarda altta yatan etyoloji araştırılırken çok seyrek olarak görülen intravasküler B hücreli lenfomanın da akılda tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow, S.H.; Campo, E.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Pileri, S.A.; Stein, H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; IARC Press: Lyon, France, 2008.
2. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug;87(2):146-71.
3. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3168-73.
4. Bai X, Li X, Wan L, Wang G, Jia N, Geng J. Intravascular large B-cell lymphoma of the kidney: a case report. *Diagn Pathol*. 2011 Sep 23;6:86.
5. Kotake T, Kosugi S, Takimoto T, Nakata S, Shiga J, Nagate Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma presenting pulmonary arterial hypertension as an initial manifestation. *Intern Med*. 2010;49(1):51-4.
6. Kitanaka A, Kubota Y, Imataki O, Ohnishi H, Fukumoto T, Kurokohchi K, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with FDG accumulation in the lung lacking CT/(67) gallium scintigraphy abnormality. *Hematol Oncol*. 2009 Mar;27(1):46-9.
7. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(2):173-83.
8. Nakashima MO, Roy DB, Nagamine M, Rouillet MR, Gabriel CA, Sood SL, et al. Intravascular large B-cell lymphoma: a mimicker of many maladies and a difficult and often delayed diagnosis. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):e138-40.
9. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, et al. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol*. 2011 Dec;94(6):567-70.
10. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res*. 2003;18:579-82.
11. Ha JM, Kim E, Lee WJ, Hwang JW, Yune S, Ko YH, et al. Unusual manifestation of intravascular large B-cell lymphoma: severe hypercalcemia with parathyroid hormone-related protein. *Cancer Res Treat*. 2014 Jul;46(3):307-11.
12. Hanihara T, Takahashi T, Shimada T, Mizuguchi M, Yagishita S. Parathyroid hormone-related protein-associated hypercalcemia in probable intravascular lymphoma of B-cell type. *Am J Hematol*. 1996 Oct;53(2):144-5.
13. Curtis JL, Warnock ML, Conrad DJ, Helfend LK, Boushey HA. Intravascular (angiotropic) large-cell lymphoma ('malignant angioendotheliomatosis') with small vessel pulmonary vascular obstruction and hypercalcemia. *West J Med*. 1991 Jul;155(1):72-6.

Primer İntestinal Lenfanjiektazi: Diyet tedavisine yanıt veren bir olgu

PRIMARY INTESTINAL LYMPHANGIECTASIA: A CASE THAT RESPONSE TO DIET THERAPY

Ahmet BAŞTÜRK¹, Reha ARTAN¹, Aygen YILMAZ¹, M. Tekinalp GELEN²

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD

ÖZ:

İntestinal lenfanjiektazi, hipoalbuminemi bulgusu olan hastalarda çok nadir görülen protein kaybettiren enteropati nedenidir. Genellikle çocukluk ve genç erişkin yaşlarda sporadik veya ailesel olarak ortaya çıkar. Büyüme geriliği ve kronik ishal yakınması ile başvuran dokuz aylık kız bebekte periferik ödem ve hipoalbuminemi bulgusu dikkati çekti. Hipoalbuminemi ayırıcı tanısında fekal alfa 1 antitripsin düzeyi yüksekliği nedeniyle endoskopi ve biyopsi yapıldı. Endoskopide görülen beyaz plaklar ve biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde geniş laktealler saptanarak intestinal lenfanjiektazi tanısı kondu. Sekonder nedenler dışlandı için primer intestinal lenfanjiektazi düşünüldü. Hasta proteinden zengin, düşük yağlı, orta zincirli yağ asitlerinden zengin trigliserid içeren tedavi amaçlı beslenme düzenlemesine yanıt verdi.

Anahtar Kelimeler: Lenfanjiektazi, protein kaybettiren enteropati, endoskopi, biyopsi.

ABSTRACT

Intestinal lymphangiectasia is a rarely seen cause of protein-losing enteropathy in patients with symptoms of hypoalbuminemia. It usually occurs sporadically or can be familial in children and young adults. Symptoms of peripheral edema and hypoalbuminemia were remarkable in a nine-month old female infant with complaints of growth delay and chronic diarrhea. In the differential diagnosis of the hypoalbuminemia due to high levels of fecal alpha-1 antitrypsin levels, endoscopy and biopsy were performed. The white plaque layers and the histopathological examination of the biopsy material showed dilated lacteals which indicate the diagnosis of the intestinal lymphangiectasia. Primary intestinal lymphangiectasia was considered based on the elimination of secondary causes. The patient responded to a protein rich, low fat, and monounsaturated fatty acid rich triglyceride containing treatment-based nutrition regimen.

Keywords: Lymphangiectasia, protein-losing enteropathy, endoscopy, biopsy.

Ahmet BAŞTÜRK
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Gastroenteroloji BD
ANTALYA

Bu makale 50. Türk Pediatri Kongresi Rixos Sungate Hotel Kemer/Antalya 26-30 Mayıs 2014, poster olarak sunulmuştur.

Protein kaybettiren enteropati, gastrointestinal kanaldan plazma proteinlerinin kaybı ile karakterize bölgesel ya da sistemik nedenlere bağlı bir grup hastalığa verilen ortak addır. Sağlıklı bireylerde, protein katabolizmasında sindirim kanalının önemli bir payı yoktur. Ancak protein kaybettiren enteropatilerde belirti oluşturacak düzeyde protein kaybı olur. İntestinal lenfanjektazi, seyrek görülen bir protein kaybettiren enteropatidir. Primer, sekonder ve fonksiyonel biçimi tanımlanmıştır (1,2).

Periferik ödem ve hipoalbuminemi bulgusu olan; düşük yağlı, proteinden zengin orta zincirli yağ asitlerinden zengin trigliserid içeren tedavi amaçlı beslenme düzenlemesine yanıt veren primer intestinal lenfanjektazi tanımlı olgunun sunulması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

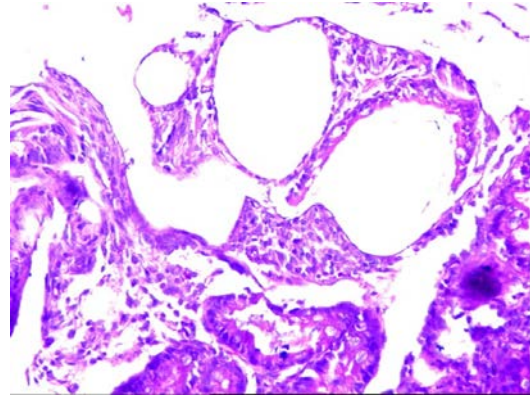
Dokuz aylık kız bebek, büyüme geriliği, özellikle son on gündür olan el, ayaklar ve karın bölgesinde şişlik yakınması ile hastanemizin çocuk gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Doğumundan beri günde üç-dört defa bol miktarda sulu dışkılama yakınması varmış. Büyüme geriliği ve kronik ishal yakınması ile çeşitli hastanelerde incelenip izlenmiş. Preterm 32 haftalık, 2600 gram ağırlığında doğum öyküsü var, üst solunum yolları enfeksiyonu için antibiyotik kullanımı dışında özgeçmişinde özellik yok idi. Soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde karın gerginliği, el ve ayak sırtı ödemi, pretibial ödem dışında bir özellik görülmedi. Vücut ağırlığı (VA) 6.4 kg (<3 Persantil), boy 67 cm (3-10 Persantil) idi. Laboratuvar bulgularında hemoglobin 10.9 g/dL (N:9-11), trombosit 217000/mm³ (N:150000-450000), lökosit 3400/mm³ (N:3600 – 10000), periferik yaymada %40 oranında lenfosit olup atipik lenfosit gözlenmedi. C reaktif protein 0.5 mg/L (N:0-4.9), total protein 3.9 g/dL (N:4.5-6.4), albümin 1.8 g/dL (N:2.5-4.5), ferritin 12.6 ng/mL (N:15-140), amilaz 40 U/L (N:30-130), lipaz 20 U/L (N:0-60), 25-OH D vitamini 15.4 ng/mL (N:20-43), Immunglobulin (Ig)G 120 mg/dL (N: 463-1006), IgA 12 mg/dL (N:17-69), IgM 34 mg/dL (N:17-69) trigliserid 369 mg/dL (N:40-160) saptandı. Dışkıda yağ (++) ve tam idrar incelemesi normal bulundu. Diğer laboratuvar incelemelerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Batın

ultrasonografisinde, yaygın asit dışında bir özellik gözlenmedi. Fekal alfa-1 antitripsin düzeyi belirgin yüksek (49 mg/dL) saptanan hastada protein kaybettiren enteropati düşünüldü. Üst sindirim sisteminin endoskopik incelemesinde duodenum mukozasında beyaz plak biçiminde görünüm izlendi



Şekil 1: Endoskopide duodenumun ikinci kısmında beyaz plak tarzında görünüm.

Biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, bazı alanlarda villus uçlarında lenfatik damarlarda lakteal oluşturacak şekilde gözlenen belirgin dilatasyon bulgusu; intestinal lenfanjektazi ile uyumlu olarak değerlendirildi



Şekil 2: (HEx200) Duodenum biyopsisinin histopatolojisinde genişlemiş lenfatik kanallar (ok ile işaretli)

İntestinal lenfanjektaziye neden olabilecek sekonder nedenlerden dolayı yapılan ekokardiyografi, PPD testleri normaldi. Ultrasonografide uterusu olan ancak overleri görülemeyen hastanın karyotipi 46 XX olarak saptandı.

Albümin ve IgG düzeyindeki düşüklük nedeniyle insan albümini infüzyonu ve intravenöz IgG yapıldı. 105 kcal/kg/gün, 5 gr/kg/gün protein, %50'si orta zincirli yağ asitlerinden zengin trigliserid (MCT) içerikli olmak üzere toplamda 1 gr/kg/gün yağ, 3 gr/kg/gün karbonhidrat olacak şekilde proteinden zengin, yağdan fakir beslenmeye uygun diyet düzenlemesi başlandı. Bir aylık tedavinin bitiminde yakınmaları tümüyle düzelen, ödemi gerilemekle birlikte kilosu artmaya başlayan hastanın fizik muayenede karın gerginliği, el ve ayaklarda ödem gözlenmedi. VA 7.5 kg (10-25 Persantil) boy:67 cm (3-10 Persantil) saptandı. Yapılan incelemelerde hemoglobin 11.5 gr/dL, ferritin 20 ng/mL, albumin 4.2 gr/dL, Ig G 640 mg/dL, 25-OH D vitamini 24 ng/mL ve trigliserit düzeyi 148 mg/dL olup normal değerlendirildi. Kontrol batın ultrasonografisinde asit gözlenmedi. Genel durumu iyi olan hasta diyet tedavisi ile taburcu edilip poliklinik izlemine alındı. Üç ay süreyle iyi tolere edilen diyet sayesinde bebeğin karın gerginliği gözlenmedi ve ultrasonografik kontrollerde asite rastlanmadı. Hastanın diyetle tedavisi süresince ve sekiz aylık izleminde ek sorunu olmadı, büyüme ve gelişmesinin 10-25. Persantilde olduğu görüldü. Çalışma öncesi hasta yakınından yazılı ve sözlü onam alındı.

TARTIŞMA

İntestinal lenfanjiyektazi, protein kaybettiren enteropatinin seyrek saptanan nedenlerindedir. İntestinal lenfanjiyektazi, sıklıkla çocukluk ve genç erişkin yaşlarda sporadik veya ailesel olarak ortaya çıkar. Lenfanjiyektazi, gastrointestinal lenfatiklerin dilatasyonu sonucu ve lenf sıvısı kaybından kaynaklanan hipoproteinemi, ödem ve lenfositopeni ile karakterize bir hastalıktır (3). Lenfanjiyektazi, yalnızca lamina propria yerleşimli olabileceği gibi mukoza, submukoza, seroza ve mezenter içine alacak şekilde yaygın olabilir. İnce bağırsakların tümünü veya yalnızca bir segmentini tutabilir. Bazı olgularda vücudun başka yerindeki lenfatiklerde şilöz asit ve/veya şilotoraks oluşumu da bildirilmiştir (4). Doğuştan iç organ lenfatikleri hipoplazik olduğundan lenf akımı zorlaşır ve intestinal lenfatik basınç artar. Buna bağlı ince bağırsak ve mezenter lenf damarları genişler. Genişlemiş lenf damarları (laktealler) yırtılarak lenf sıvısı ve lenfositler bağırsak lümenine

ve/veya periton boşluğuna geçer. Plazmada albümin, immünoglobulin ve diğer protein düzeyleri azalır. Hipoalbüminemi, hipogammaglobulinemi ve periferik kanda lenfositopeni gelişebilir. Aralıklı, kronik ishal, steatore gerçekleşebilir. Steatorenin şiddetli olduğu olgularda hipokalsemi gelişebilir (4,5). Olgumuzda hipoalbüminemi, kronik ishal ve steatore görüldü. Lenfositopeni, hipogammaglobulinemi, anergi ve bozulmuş allograft reddi gibi bağışıklık sorunlarına yol açabilir. Lipidlerin, demir ve bazı eser elementlerin düzeyleri etkilenebilir (6). Olgumuzda hipogammaglobulinemi, demir eksikliği ve steatore gözlemlendi. Bu olgularda genellikle kronik ishal ve periferik ödem nedeniyle yaşamın ilk on yılında tanı konmaktadır (4). Olgumuz dokuz aylık iken büyümenin geri kalması, kronik ishal ve periferik ödem nedeniyle başvurmuştu. Hastalığın tanısında en önemli basamak, biyopsi ile desteklenen endoskopik incelemedir (7). Endoskopide, mukozada beyaz plak şeklinde gözlenen lekeler, beyaz villusların ve şilöz sıvı varlığının göstergesidir. Beyaz nodüllerin büyüklüğü 1 mm'den 8 mm'ye kadar değişebilir. Mukoza yaygın biçimde bembeyaz olabileceği gibi olgumuzda olduğu gibi plak tarzında alanlar da içerebilir. Bazen normal görünümlü mukozada submukozal tümör gibi duran submukozal yükseltiler izlenebilir. Endoskopik olarak kuşukulu görülen, duodenum ve jejunum mukozasından alınan biyopsilerde, olgumuzda görüldüğü gibi mukozal ve submukozada genişlemiş lenfatiklerin görülmesi tanıyı destekler (8,9). İntestinal lezyonlar segmental veya lokalize olduğunda endoskopik bulgu vermeyebilir. Böyle durumlarda, video kapsül endoskopi veya enteroskopi ile intestinal lenfanjiyektazi varlığını saptama olasılığı vardır (10,11).

Sekonder intestinal lenfanjiyektazi nedenleri çeşitlidir. Konstrüktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği, fontan cerrahisi gibi kalp hastalıkları, tüberküloz, lenfoma, retroperitoneal fibrozis, kemoterapi, infeksiyon ve toksik etkenler, pankreatit, sarkoidoz gibi nedenler olgumuzda bulunmadı (4,12).

Lenfanjiyektazi ile ilişkili sendromlara (Sarı tırnak, Von Recklinghausen, Turner (X0), Noonan, Klippel-Trenaunay ve Hennekam) ilişkin özellikler, olgumuzda gözlenmedi (13,14).

Fonksiyonel duodenal lenfanjiyektazi konusunda çok az sayıda yayın vardır. Fonksiyonel duodenal lenfanjiyektazinin primer ve sekonderden en önemli farkı, protein kaybının olmamasıdır (15). Endoskopide duodenum mukozasında küçük beyaz noktalar görülür. Submukozal elevasyon bulunmaz ve jejunum normal görünümündedir (1,16).

Proteinden zengin, orta zincirli trigliserid içeren yağdan fakir tedavi amaçlı beslenme düzenlemesine olgumuz çok iyi yanıt verdi. Bu beslenme düzenlemesi, intestinal lenfanjiyektazi tedavisinde ana unsurdur (17). Bugüne kadar, birkaç yayın intestinal lenfanjiyektazi tedavisinde oktreotidin katkısını desteklemiştir. Oktreotid (150-200 mikrogram, günde iki kez ya da yavaş salınımlı biçim) klinik, biyokimyasal (albümin düzeyleri) ve histolojik iyileşmeye neden olabilir (18,19).

İnce barsak rezeksiyonu intestinal lenfanjiyektazinin segmental ve lokalize olduğu nadir durumlarda yararlı olmaktadır (20,21). Fonksiyonel duodenal lenfanjiyektazi olguları, izlem ve tedavi gerektirmez (1,22). Sekonder intestinal lenfanjiyektazide, altta yatan neden ortadan kaldırılabiliirse tedavi sağlanmış olur (23).

Sonuç olarak, hipoalbüminemi bulgusu olan hastalarda intestinal lenfanjiyektaziden kuşulanılmalı, fekal alfa-1 antitripsin düzeyine bakılmalıdır. Hastalığın tanısında endoskopi ve biyopsi, kritik öneme sahiptir. Endoskopide beyaz plak görünen mukoza kısımlarından biyopsi alınması hastalığın tanısında önemli yer tutmaktadır. Primer intestinal lenfanjiyektazinin tedavisinde proteinden zengin, orta zincirli trigliseridleri içeren yağdan fakir beslenme düzenlemesi uygundur.

KAYNAKLAR

1. Patel AS, DeRidder PH. Endoscopic appearance and significance of functional lymphangiectasia of the duodenal mucosa. *Gastrointest Endosc* 1990;36(4):376-378.
2. Zeng Y, Wang F, Williams ED, Chow CW. Lymphatics in the Alimentary Tract of Children in Health and Disease: Study on Mucosal Biopsies Using the Monoclonal Antibody D2-40. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8(5): 541-549.
3. Vignes S, Carcelain G. Increased surface receptor Fas (CD95) levels on CD4+ lymphocytes in patients with primary intestinal lymphangiectasia. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(2):252-256.
4. Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3(2): 19-23.
5. Van Biervliet S, Velde SV, Robberecht E, Van Winckel M. Hypocalcemic seizures: sign of intestinal disease? *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70(2):243-244.
6. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Feb 22; 3: 5. doi:10.1186/1750-1172-3-5.
7. Akçaören Z. Intestinal biopsy in chronic diarrhea. *Türkiye Klinikleri. Pediatr Sci* 2009; 5(2): 37-43.
8. Kim JH, Bak YT, Kim JS, Seol SY, Shin BK, Kim HK. Clinical significance of duodenal lymphangiectasia incidentally found during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2009;41(6): 510-515.
9. Nazlıgül Y, Ensari A, Özden A. Intestinal lymphangiectasia and functional lymphangiectasia (a case report). *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004; 3(2): 98-101.
10. Chamouard P, Nehme-Schuster H, Simler JM, Finck G, Baumann R, Pasquali JL. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *Dig Liver Dis* 2006;38(9):699-703.
11. Fang YH, Zhang BL, Wu JG, Chen CX. A primary intestinal lymphangiectasia patient diagnosed by capsule endoscopy and confirmed at surgery: a case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13(15): 2263-2265.
12. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P et al. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(4): 484-486.
13. Samman P, White WF. The "yellow nail" syndrome. *Br J Dermatol*. 1964;76(4):153-157.
14. Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989;34(4):593-600.

15. Van der Meer SB, Forget PP, Willebrand D. Intestinal lymphangiectasia without protein loss in a child with abdominal pain J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 10(2):246-248.
16. Femppel J, Lux G, Kaduk B, Roesch W. Functional lymphangiectasia of the duodenal mucosa. Endoscopy 1978;10(1):44-46.
17. Jeffries GH, Champan A, Sleisenger MH. Low fat diet in intestinal lymphangiectasia: its effect on albumin metabolism. N Engl J Med 1964; 270(15):761-766.
18. Kuroiwa G, Takayama T, Sato Y et al. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide. J Gastroenterol 2001;36(2):129-132.
19. Klingenberg RD, Homann N, Ludwig D. Type I intestinal lymphangiectasia treated successfully with slow-release octreotide. Dig Dis Sci 2003;48(8):1506-1509.
20. Warshaw AL, Waldmann TA, Laster L. Protein-losing enteropathy and malabsorption in regional enteritis: cure by limited ileal resection. Ann Surg 1973;178(5): 578-580.
21. Chen CP, Chao Y, Li CP et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. World J Gastroenterol 2003;9(12):2880-2882.
22. Barnes RE, DeRidder PH. Fat absorption in patients with functional intestinal lymphangiectasia and lymphangiectic cysts. Am J Gastroenterol 1993;88(6):887-890.
23. Holmgren D, Berggren H, Wählander H, Hallberg M, Myrdal U. Reversal of protein-losing enteropathy in a child with Fontan circulation is correlated with central venous pressure after heart transplantation. Pediatr Transplant 2001;5(2):135-137.

Renal kistik ekinokokkoz: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

RENAL CYSTIC ECHINOCOCCOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Ali Erhan EREN¹, Cabir ALAN², Ahmet Reşit ERSAY², Gürhan ADAM³, Emrah DEMİRCİ², Gökhan BAŞTÜRK²

¹ Mardin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZ

Zoonotik bir enfeksiyon olan kistik ekinokokkoz E. Granulosusun neden olduğu bir enfeksiyondur. Tüm vücutta öncelikle karaciğer ve akciğer tutulumu görülmesine karşın nadiren de olsa böbrek tutulumu da görülmektedir. Spesifik klinik bulgusu olmayan renal tutulum, genellikle kitle etkisine bağlı ortaya çıkan semptomlar nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tespit belirlenmektedir. Klinik belirtiler, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme yöntemleri ile tanısı konulmaktadır. Tedavisi cerrahidir. Kliniğimizde 2 olgu benzer semptomlar ile tanısı konulduktan sonra cerrahi olarak tedavi edildi. Biz bu iki olguyu, ilgili kaynakların ışığında sunduk.

ABSTRACT

Cystic echinococcosis is a zoonotic infection caused by Echinococcus Granulosus. Although in the whole body, primarily occur in liver and lung, renal involvement is also occurs but rarely. Renal involvement with non-specific signs, usually detected during the examinations because of mass effect symptoms. It is diagnosed by clinical symptoms, laboratory results and imaging methods. Treatment is surgery. In our clinic, two patients who have similar symptoms are treated by surgery after diagnosis. In this study, we present these two cases and review the literature.

Keywords: renal cyst, renal Echinococcus

Ali Erhan EREN
Mardin Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği
MARDİN

Zoonotik bir enfeksiyon olan kistik ekinokokkoz E. Granulosusun neden olduğu bir enfeksiyondur. E. Granulosus, paraziter ara konakçılardan insana geçer (1,20). Tüm vücutta tutulum yapabilmesine karşın %90-95 karaciğeri ve akciğerleri tutar. Ayrıca dalak, abdominal ve pelvik kavite, kaslar, deri, beyin, kemikler, kalp ve over

tutulumu da görülebilir (2,3). Renal tutulum tüm kist hidatik hastalıkları içinde %2 oranında görülmektedir (4). Genito-üriner sistemde tutulum böbreklerde daha sık olmakla birlikte çok nadir olarak prostat, mesane ve epididimde de görülebilmektedir. Ekinokokkozis biri E. Granulosus tarafından oluşturulan klasik hidatik kist,

diğeri E. Multilocularis tarafından oluşturulan ve daha agresif yayılım gösteren multiloküler kistlerdir.

Renal ekinokokkozis, klinik olarak genellikle lomber bölgede hafif bir ağrıya neden olur. Ayrıca lomber bölgede ele gelen kitle hissedilebilir. Nadir olarak hastaların idrarında beyazımsı, üzüm benzeri veziküller görülebilir. Kistin kitlesel etkisine bağlı olarak etraf dokulara bası olabilir. Bu basıya bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu veya kronik renal yetmezlik gibi obstrüksiyona bağlı genito-üriner sistem bulguları gelişebilir (5,6). Ayrıca hematüri, dizüri gibi non-spesifik semptomlar da görülebilir. Eğer kist rüptüre olursa anaflaksi ve eozinofili görülebilir (7).

Renal kistik ekinokokkoz tedavisinde perkütan aspirasyon, enjeksiyon ve re-aspirasyon denenebilir. Deneyim gereken bir yöntem olmasının yanında multiloküler kistlerde başarı oranı yaklaşık %70'lerdedir (15). Oral albendazol tedavisinin başarı oranı %40 dır (12). Bu nedenle renal kistik ekinokokkozda cerrahi tedavi gereklidir (16).

Bu çalışmamızda renal ekinokokkoz nedeniyle cerrahi uyguladığımız iki olguyu ilgili kaynakların eşliğinde sunduk.

OLGU 1

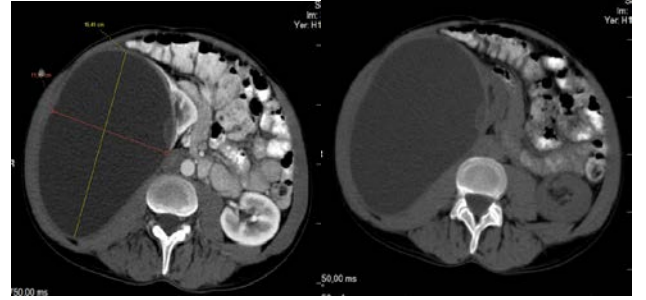
35 yaşında erkek hasta, 6 yıldır var olan ve zamanla artan karında şişlik yakınması ile genel cerrahi kliniğine başvurmuştur. Yapılan klinik muayenesinde karın sağ kadranda ele gelen kitle saptandı. Defans ve rebound alınmayan hastanın arteriyel kan basıncı ve koltuk altı ısısı normal olarak ölçüldü. Hastanın geçmişinde travma öyküsü yoktu. Gemi çalışanı olarak görev yapan hasta Türkiye'nin batı bölgesinde hayvancılık yapılan bir bölgede yaşamaktaydı.

Laboratuvar bulgularında dikkate değer bir değişim yoktu. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı 7800, hemoglobin değeri: 13,7 g/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 12 mm/s olarak saptandı ve rutin idrar incelemede özellik saptanmadı. Orta düzey bir eozinofili saptandı. Serum ekinokok indirekt hemaglutinin testinin pozitif olduğu görüldü (1/80).

Görüntüleme: Ultrasonografide sağ hemiabdomenin

tamamını kaplayan ekoik, lobule konturlu, hafif vaskülarize kitle saptandı. Kitlenin ortasında nodülerite, alt duvarda dantel gibi hiperekoik görünüm vardı. Tüm batın kontrastlı tomografide 22×16×11 cm boyutlarında, +3 HU, çeperi hafif kalın minimal kontrastlanan kitlenin orta kısmında dantel benzeri kalınlaşma görüldü. Kitlenin daha ileri incelemesi için yapılan MR görüntülemesinde kist hidatik tanısı doğrulandı.

Tüm bulgular dikkate alınarak renal kist hidatik ön tanısı ile yatışı yapılan hastaya açık cerrahi girişim uygulandı. Kist en blok olarak çıkartıldı ve sağ nefrektomi yapıldı.



Şekil 1. Sağ böbrek orta bölümünde 22X16x11 cm boyutlarında kist hidatik ile uyumlu kistik kitle. Kontrast madde sonrası kitlede kontrast tutuluşu izlenmemektedir.

OLGU 2

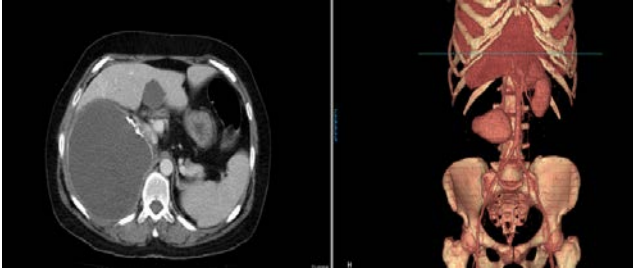
49 yaşında bayan hasta acil servise karın ağrısı ve karında şişlik yakınması ile başvurdu. Hastanın batın muayenesinde özellik saptanmadı. Arteriyel kan basıncı ve koltuk altı ısısı normal olarak bulundu. Hayvancılık ile uğraşan hastanın yakınmasının ara ara tekrarladığı öğrenildi.

Laboratuvar: Tam kan sayımında beyaz küre 9400, hemoglobin değeri 12,4 g/dl olan hastada eozinofil sayımı normal sınırlarda saptandı. Tam idrar incelemede özellik saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 78 mm/s olan hastada yapılan ekinokok indirekt hemaglutinin testi negatif bulundu.

Görüntüleme: Hastaya acil şartlarda yapılan tüm batın usg de sağ böbrek ve sağ adrenal lojunda 19x12x8 cm lik

lobüle konturlu, anekoik, vaskülarizasyon göstermeyen, solid komponent ya da septa izlenmeyen kistik kitle saptandı. Üroloji kliniğine danışılan hastanın çekilen tüm batın kontrastlı BT sinde hepatorenal fossada çapı en geniş yerde 14 cm, kalın duvarlı ve minimal kalsifikasyon izlenen hipodens kitle ön planda kist hidatik olarak değerlendirildi.

Servise yatışı yapılan hastanın kistik kitlesi açık cerrahi ile en blok olarak çıkarıldı.



Şekil 2. Kontrastlı tüm batın tomografisinde , Sağ böbrek üst polde 19x12x8 cm boyutlarında, duvarında kalsifikasyon içeren, belirgin kontrast tutmayan kist hidatik ile uyumlu kistik kitle

TARTIŞMA

Üniloküler kistik ekinokokkoz, tenya (sestod) ailesinde yer alan *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Tanımlanmış 6 alt türü olmasına karşın insanlarda hastalık yapan iki önemli tür *E. Granulosus* ve *E. Multilocularis*in paraziter ara konakçılardan insana geçmesiyle meydana gelir (1,20). Kistin yaşam döngüsünde köpekler en önemli kesin konaktır. Ara konaklar ise genellikle koyun, sığır gibi otçul hayvanlardır. İnsan ise rastlantısal ara konaktır. *E. granulosus* köpek barsağına yumurtasını bırakır ve bunlar koyun, sığır ya da insan tarafından alınır ve barsaklarda açılarak tüm vücuda yayılır. Daha sonra köpekler tarafından tekrar bu hayvanların yenmesi ile parazit yaşam döngüsünü tamamlar.

Kistik ekinokokkozun renal tutulumu spesifik klinik özelliklere sahip olmasa da, özellikle ülkemiz gibi hastalığın endemik olduğu bölgelerde renal kistik kitlelerin ayırımında göz önünde bulundurulması gerekir. Ülkemiz ekinokokkoz için endemik bir bölge olarak

tanımlanmaktadır (19,21) Kistik ekinokokkoz genellikle karaciğer ve akciğerlerde görülmektedir. Renal tutulum tüm kist hidatik olgularının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Renal tutulumda tanı için spesifik semptom ya da bulgu yoktur. Tanıda epidemiyolojik veriler, klinik belirtiler, görüntüleme yöntemleri, direkt tanı yöntemleri, serolojik yöntemler ve moleküler yöntemlerden yararlanılabilir (8). Epidemiyolojik veri; yaşanan bölge ve hastanın mesleği tanıda kuşkulandırılmasına neden olur. Kistin yerleşim yerine göre klinik bulgular verebilir. Kist idrar yollarına açıldığı zaman kütiküler tabaka, yavru keseler ve mikroskopik incelemede skoleksler görülerek tanınır. Serolojik olarak en çok kullanılan primer testler indirekt hemagglütinasyon, lateks aglütinasyon ve ELİSA testleridir. Serolojik tanıda daha bir çok test kullanılabilir de standart haline gelmiş duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir test yoktur (9,10,11,22,23). Ancak genel olarak uygulama kolaylığı, maliyet düşüklüğü ve nispeten yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeniyle indirekt hemagglütinin ve elisa testleri öncelikli olarak kullanılmaktadır (14). Olgularımızdan ikisi de hayvan teması için risk içermekte olup birinde indirekt hemagglütinasyon testi pozitif saptanmıştı. Hastaların sadece %20 sinde eozinofili görülebilir(16). Bizim bir olgumuzda da eozinofili saptanmıştır.

Görüntüleme yöntemi olarak batın ultrasonografi, bilgisayarlı tüm batın kontrastlı tomografi ve MR ayırıcı tanıda öncelikle kullanılır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde de her zaman kesin ve spesifik bulgular elde edilemeyebilir ancak özellikle ülkemiz gibi ekinokokkoz için endemik olan bölgelerde tüm vücutta olduğu gibi renal kistik kitlelerde de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Her iki olgumuzda da kistler ultrasonografi ile saptanmış tüm batın BT ile ileri incelemeleri yapılmıştır. Olgulardan birinin BT sinde görülen merkezi dantel benzeri görünüm germinal tabaka olarak düşünülmüştür. Bazen direkt üriner sistem grafisinde kalsifiye kistler tanıda yardımcı olabilir. Ama bu durumda bile tanıyı usg, BT ve MR ile doğrulamak daha güvenilirdir (usg spesifitesi %80) (13). İntravenöz ürogram kist ile renal kaliksiyel sistem arasında bağlantıyı belirlemek için kullanılabilir (12).

Cerrahi girişimde en önemli komplikasyon kist rüptürüdür. Cerrahi işlemin çeşitli yöntemleri vardır. Böbreğin wedge rezeksiyonu ya da parsiyel nefrektomi ile yapılan total eksizyon, perikistektomi ve ardından marsipulizasyon ya da uçların yeniden yaklaştırılması denenebilir. Eğer en blok çıkarım yerine parsiyel kist eksizyonu düşünülüyorsa kistin içine skoleksial ajan (%20 hipertonic salin, chlorhexidine, %80 ethanol, %0,5 cetrimide, %72 H₂O₂ veya %0,5 silver nitrat) uygulandıktan sonra yapılmalıdır (17). Eğer cerrahi sırasında kist rüptürü olursa antihistaminik ve steroid uygulanmalıdır (18). İki olguda da enblok çıkartım başarılı, birinde beraberinde nefrektomi yapılmasına rağmen diğer olguda böbrek korunabilmiştir. Hidatik hastalığın primer tedavisi cerrahi olmakla birlikte ameliyata kontrendikasyon varsa, hasta cerrahi müdahaleyi reddediyorsa, ameliyattan sonra nüks oluşmuşsa, ameliyat sahası kist sıvısı ile kontamine olmuşsa, kist sayısı çok olup müdahale zorsa albendazol sekonder tedavi ajanı olarak endikedir.

Sonuç olarak renal kist hidatik nadir görülen bir olgu olmasına karşın renal kistlerin ayırıcı tanısında akılda tutulması gerekir. Tanısı konulduktan sonra tedavisi cerrahi olarak yapılmalı ve cerrahi sırasında özellikle kist rüptüründen kaçınılmalı ve bunun için gereken önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Buckley RJ, Smith S, Herschon S, Comisarow RH, Barkin M. Echinococcal disease of the kidney presenting as a renal filling defect. *J Urol* 1985; 133: 660-661.
- Eckert J, Gemmell M, Meslin F, Pawłowski Z World Health Organization and World Organization for Animal Health, 2001. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. Eckert J, Gemmell M, Meslin F, Pawłowski Z, eds.
- Schantz P, Kern P, Brunetti E. Echinococcosis. Guerrant R, Walker D, Weller P, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*. Philadelphia, PA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2006; 1304-1326.
- Ameur A, Lezrek M, Boumdin H, et al. Hydatid cyst of the kidney based on the series of 34 cases. *Prog Urol* 2002;12:409-414.
- Seenu V, Misra MC, Tiwari SC, Jab R, Chandrashekhar C. Primary pelvic hydatid cyst presenting with obstructive uropathy and renal failure. *Postgrad Med J* 1994;70:930-932.
- Porcaro AB, Novella G, Beltrami P, Ficarra V, Antonioli SZ, Malossini G. Case report: Retroperitoneal pelvic hydatid disease. *Int Urol Nephrol* 2002;33:23-25.
- Polat P, Kantarcı M, Alper F, et al. Hydatid disease from head to toe. *Radiographics* 2003;23:475-494.
- Yılmaz GR, Babür C. Ekinokokkoz tanısı *Türk Hij Den Biyol Derg* 2007; 64: 35-44.
- Pawłowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern.
- Craig PS. Immunodiagnosis of and a comparison of techniques for diagnosis of canine echinococcosis. In: *Compendium on cystic echinococcosis in Africa and Middle Eastern Countries with special reference to Morocco*.
- Guisantes JA. Progress on the laboratory diagnosis of the human hydatid disease from the recent past till the present. *Arch Int Hidatid* 1997;32:136-140.
- Amid G, Punit T, Pramod KS, Suresh K, Anup KK. Extragenitourinary retroperitoneal primary hydatid cyst: a rare cause of bilateral lower ureteric obstruction and unilateral limb edema *saudi journal of kidney diseases and transplantation* 2013;24,991-994.
- Rami M, Khattala K, ElMadi A, Afifi MA, Bouabdallah Y. The renal hydatid cyst: report on 4 cases. *The Pan African Medical Journal* 2011;8:31.
- Altıntaş N, Yazar S. Cystic Echinococcosis'te tanı. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 1999; 23:160-168.
- Cushieri SA, Steele RJ, Moosa AR. *Treatment of Hydatid Cyst, Essential Surgical Practice*, 4th ed. Arnold Publishers, Oxford. Butterworth-Heineann; 2000;350.

16. Ceylan C, Odabaş Ö, Serel TA, Baytok Ö, Temuçin T. Dev Böbrek Kistik Ekinokok Hastalığı: Olgu Sunumu *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2013;37:61-63.
17. Zmerli S, Ayed M, Horchani A, Chami I, El Ouakdi M, Ben Slama MR. Hydatid cyst of the kidney: diagnosis and treatment. *World J Surg* 2001;25:68-74.
18. Horchani A, Nouira Y, Kbaier I, Attyaoui F, Zribi AS. Hydatid cyst of the kidney. A report of 147 controlled cases. *Eur Urol* 2000;38:461-467.
19. Craig PS, Manus DP, Lightowers MW, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:385-394.
20. Tünger Ö. Dünyada kistik ekinokokkoz epidomiyolojisi *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2013;37:47-52.
21. Altintas N. Past to present: echinococcosis in Turkey. *Acta Trop* 2003;85:105112.
22. Eckert J, Gemmell MA, Melsin FX, Pawlowski ZS (eds) *World Organization for Animal Health, Paris, France* 2001:20-68.
23. Andersen FL, Ouhelli H, Kachani M (eds). *Brigham Young University, Print Services, Provo, 1997:85-118. Echinococcus granulosus.*

Aksiyel Spondiloartropati Tedavisine Güncel Yaklaşımlar

UPDATE TREATMENT APPROACHES TO AXIAL SPONDYLARTHRTIS

Sema YILMAZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

ÖZ

Aksiyel spondiloartropati, omurgayı ve sakroiliak eklemleri tutan, inflamatuvar bel ağrısı ve ilerleyici omurga tutukluğuna neden olan kronik inflamatuvar romatolojik bir hastalıktır. Aksiyel spondiloartropati tedavisinin amaçları; ağrı ve tutukluk gibi semptomları azaltmak, postürü korumak ve omurga füzyonunu önlemektir. Ankilozan spondilitin aksiyel tutulumunda hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ve anti-tümör nekroz faktör alfa ilaçlar, aksiyel spondiloartropati tedavisinde etkinliği olan ilaçlardır.

Anahtar sözcükler: Aksiyel, spondiloartropati, tedavi

ABSTRACT

Axial spondyloarthritis is a chronic inflammatory rheumatic disease of the axial skeleton and sacroiliac joints manifested by inflammatory spinal pain and progressive spinal stiffness. The goals of therapy for patients with axial spondyloarthritis are to reduce symptoms such as pain and stiffness, maintain posture and prevent spinal fusion. Disease-modifying antirheumatic drugs have no proven efficacy for axial manifestations of ankylosing spondylitis. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-tumor necrosis factor alpha drugs are the effective drugs for axial spondyloarthritis.

Keywords: Axial, spondyloarthritis, treatment

Sema YILMAZ

Selçuk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Romatoloji BD
KONYA

Ankilozan Spondilit (AS), Spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların prototipidir. AS, başlıca sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, ekstraartiküler klinik bulgular gösteren, nedeni tam olarak bilinmeyen, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. AS prevalansı beyaz ırkta %0,5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülmektedir (1). Ülkemizin batı bölgesinde yer alan İzmir’de SpA prevalansı %1,05 iken, AS prevalansı %0,49’dur (2). Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2-3 kat daha fazla hastalığa rastlanmaktadır.

Hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir.

AS’li hastalarda kas-iskelet sistemine ait sakroiliit, spondilit, alt ekstremitte büyük eklemlerinde asimetric oligoartiküler artrit, entezit, spondilodiskit ve osteoporoz gibi bulgular saptanabilir. Akut anterior üveit, iskelet dışı sisteme ait en sık görülen bulgudur. Gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi, sulanma veya görmede bulanıklık ile kendini gösterir. AS’li hastaların %60’ında asemptomatik kolit, %10-15 hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı eşlik

edebilir. Kardiyovasküler tutulum nadir olmakla birlikte, aort yetmezliği, atrioventriküler blok, iskemik kalp hastalığı ve miyokardial disfonksiyon gelişebilir. AS'li hastalarda akciğer tutulumu olarak restriktif tipte solunum kısıtlılığı, bilateral apikal pulmoner fibrozis, nadiren kavitasyon ve aspergillus kolonizasyonu görülebilir. AS'deki nörolojik bulgular olarak, vertebral kırıklara bağlı nörolojik hasar, atlantoaksiyal sublüksasyon ve cauda equina sendromu gelişebilir. AS'li hastaların renal tutulumunda IgA nefropatisinin yanı sıra Non-Steroid Anti İnflamatuar (NSAİ) ilaç kullanımına bağlı interstisyel nefrit ve uzun hastalıkta amiloidoz izlenebilir (1).

Son dönemde SpA grubu hastalıklar, baskın bulgularına göre aksiyel ve periferik SpA olarak sınıflandırılmıştır. Aksiyel SpA terimi, sakroiliak eklem ve omurga tutulumunun ön planda olduğu, hem non-radyografik erken evreyi, hem de ankiloz gibi hastalığın geç evresini tanımlamaktadır. Periferik SpA'de, periferik artrit, daktilit ve entezitin ön planda olduğu hastalar vurgulanmaktadır.

İnflamatuar bel ağrısı olan ancak direkt grafilerde sakroiliit varlığının saptanmadığı döneme non-radyografik aksiyel SpA denilmektedir. Non-radyografik aksiyel SpA hastalığının AS'nin erken formu olduğunu öne süren çeşitli araştırmacılar olmasına karşın güncel görüş her iki hastalığın birbirlerinden farklı olduğu yönündedir (3). SpA'lar klinik olarak AS'ye göre daha heterojen olup, etyopatogenezleri daha farklıdır. Bu durum iki hastalığın benzer spektrumda yer alsalar bile, aynı olmadığını en önemli kanıtlardır. Genetik açıdan bu hastalıklar incelendiklerinde, HLA-B27 oranlarının non-radyografik aksiyel SpA'da daha düşük, demografik olarak değerlendirildiklerinde ise AS hastalarında erkek oranının daha fazla olması bu farklılığı desteklemektedir (4). Bununla beraber, her iki hastalık grubunda biyolojik tedaviye yanıt oranlarının farklı olması da bu durumu desteklemektedir (5).

Yapılan çalışmalar, non-radyografik aksiyel SpA ve AS hastalarında hastalık yüklerinin birbirine benzediğini ortaya koymuştur. Rudwaleit ve arkadaşları, non-radyografik aksiyel SpA ve AS hastalarını karşılaştırdıklarında, artrit, entezit, üveit ve daktilit gelişimi gibi klinik parametrelerle halsizlik, gece ağrısı, sabah sertliği, hastalık aktivitesi ve hastanın genel değerlendirilmesi gibi değişkenlerin her iki grupta benzer

oranda olduğunu rapor etmişlerdir (6). Yapılan çalışmalarda, non-radyografik aksiyel SpA hastalarında hastalık yükünü oluşturan ilk 3 nedenin omurga ağrısı, yaşam kalitesinde azalma ve sabah tutukluğu olduğu tespit edilmiştir (7,8).

Aksiyel SpA'da ilk bulgu sıklıkla inflamatuvar bel ağrısıdır. Bel ağrısının 40 yaş öncesi ve sinsi başlaması, ağrının 3 aydan fazla sürmesi, 30 dakikadan fazla sabah sertliğinin olması, egzersizle düzelmesi, gecenin ikinci yarısında ağrı ile uyanması ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara iyi yanıt vermesi inflamatuvar bel ağrısının başlıca özellikleridir (9).

Aksiyel SpA'li hastalarda sakroiliak eklem tutulumuna bağlı olarak sağ ve sol gluteal bölgeler arasında yer değiştiren ağrı görülebilmektedir. Hastalık ilerledikçe semptomlar vertebral kolonun üst kısımlarına doğru ilerler, bel hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz düzleşir, torasik kifoz artar ve kostavertebral eklem tutulumuna bağlı göğüs ekspansiyonu kısıtlanır. İleri aşamalarda tüm vertebral kolonda ankiloz gelişebilir.

2009 yılında ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) çalışma grubu erken hastalıkta manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve HLA B27'yi kullanarak henüz radyografik hasar oluşmadan erken dönemde hastalığının tanınabilmesi ve erken tedavi başlanabilmesini hedef alan ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir (10) (Tablo I).

AS hastalarında tedavinin amaçları; ağrı ve tutukluğun giderilmesi, deformitelerin engellenmesi, eklem hareketliliğinin sağlanması ve korunması, sistemik komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılması şeklindedir.

2010 yılında ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) ortaklaşa güncelledikleri tedavi kılavuzlarında uygulanacak tedavi planlanırken hastalığın mevcut bulguları, semptomların şiddeti, klinik bulgular, prognostik faktörler, hastaya ait yaş, komorbid hastalıklar ve ilaçlar gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (11).

Tablo I. Aksiyel SpA İçin 2009 ASAS Sınıflandırma Kriterleri
3 aydan uzun süren bel ağrısı ve yaş <45 olan hastalar

Görüntüleme sakroiliit * + ≥ 1 SpA bulgusu** veya HLA B27 + ≥ 2 diğer SpA bulgusu	
*Görüntüleme sakroiliit	** SpA bulguları
- MRG'da SpA ile ilişkili sakroiliiti düşündüren aktif (akut) inflamasyon veya - Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	- İnflamatuar bel ağrısı - Artrit - Artmış CRP - Entezit - Daktilit - Psöriazis - Crohn hastalığı / ülseratif kolit - SpA için aile öyküsü - HLA B27 - Üveit - Artmış CRP

ASAS/EULAR çalışma gruplarının 2010 yılında güncellediği AS tedavi önerileri maddeler halinde aşağıda yer almaktadır.

1. AS tedavisi aşağıdaki maddelere göre düzenlenmelidir:
 - a. Hastalığın mevcut bulguları (aksiyel, periferik, entezal, eklem dışı semptomlar ve bulgular)
 - b. Mevcut semptomların düzeyi, klinik bulgular ve prognostik faktörler
 - c. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, komorbidite, birlikte kullanılan ilaçlar, psikososyal faktörler)
2. AS'de hastalık monitörizasyonu aşağıdaki maddeleri içermelidir:
 - a. Hastalık öyküsü (örneğin sorgulamalar)
 - b. Klinik parametreler
 - c. Laboratuvar testleri
 - d. Görüntüleme
3. Hasta izleminde, klinik tablo ve **ASAS** kriterleri

dikkate alınmalıdır. Monitörizasyon sıklığı; semptomların seyri, şiddeti ve ilaç tedavisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

4. AS'de non-farmakolojik tedavilerin temelini hasta eğitimi ve düzenli egzersizler oluşturmaktadır. Ev egzersizleri etkilidir. Bireysel ve grup halinde yapılan yer ve su içi egzersizleri gibi fizik tedavi yöntemleri, ev egzersizlerinden daha etkili olmaktadır. Hasta dernekleri ve yardım grupları faydalı olabilmektedir.
5. Psöriazis, üveit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ekstra-artiküler tutulumlar, ilgili uzmanlık alanları ile işbirliği içinde takip edilmelidir. Romatologlar, kardiyovasküler riskler ve osteoporoz açısından dikkatli olmalıdır.
6. Non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar (siklo-oksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri dahil), ağrı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Sürekli aktif ve semptomatik olan hastalarda devamlı NSAİ ilaçların kullanımı tercih edilmelidir. NSAİ ilaç kullanımı esnasında kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
7. Parasetamol ve opioid gibi analjezikler, ağrının kontrolü için NSAİ ilaçların yetersiz ve kontrendike ve/veya iyi tolere edilemediği hastalarda tercih edilebilmektedir.
8. Kas-iskelet inflamasyonunun bulunduğu lokal bölgelere kortikosteroid enjeksiyonları uygulanabilmektedir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımına dair kanıt bulunmamaktadır.
9. Aksiyel hastalığın tedavisinde sülfasalazin ve metotreksat gibi hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD)'ın yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Sülfasalazin periferik artrit olan hastalarda kullanılabilir.
10. Anti-tümör nekroz faktör (TNF) ilaçlar, konvansiyonel tedavilere rağmen dirençli ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda ASAS önerileri doğrultusunda verilmelidir. Aksiyel tutulumlu

hastalarda anti-TNF tedavi öncesi veya birlikte DMARD kullanma zorunluluğunu destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Aksiyel, periferik ve entezal tutulumlu hastalarda, çeşitli anti-TNF ilaçların farklı etkinlikte olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Bununla beraber, inflamatuvar bağırsak hastalığın varlığında farklı gastrointestinal etkinlik açısından, değişik anti-TNF ilaçların kullanımı dikkate alınmalıdır. AS'de anti-TNF ilaçlar dışında diğer biyolojik ajanların kullanımına dair kanıt bulunmamaktadır.

11. Total kalça artroplastisi, inatçı ağrısı veya özürlülüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın düşünülmelidir. Spinal düzeltici osteotomi ciddi deformitesi olan hastalarda yararlı olabilmektedir. Akut vertebral kırığı olan AS'li hastalar, spinal cerrahi uzmanı tarafından konsülte edilmelidir.

12. Hastalığın seyri esnasında önemli bir değişiklik olursa, inflamasyondan ziyade, spinal fraktür gibi diğer nedenler göz önünde bulundurulmalı, görüntüleme yöntemleri gibi tanıyı doğrulayacak yöntemler kullanılmalıdır.

ASAS çalışma grubunun 2010 yılında güncellediği aksiyel SpA'li hastalarda anti-TNF ilaç kullanım tedavi önerileri Tablo II'de yer almaktadır (12).

AS hastalarında ilaçsız tedavi yaklaşımları ve ilaç tedavisi birbirini tamamlayıcı özellik göstermektedir.

Egzersiz: Aksiyel ve periferik SpA hastalarının tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır. Egzersiz, ağrının azalmasına ve eklem hareketliliğine yardımcı olmakta, spinal mobiliteyi, kas kuvvetini ve dayanıklılığı arttırmaktadır. AS'liler için seçilen egzersizlerin kasları güçlendirici, solunum fonksiyonlarını geliştirici ve olumsuz postüral değişikliklerinden koruyucu tarzda olmasına dikkat edilmelidir (13). AS'lilere önerilen egzersizler; spinal mobilitenin devamlılığını sağlamak amacıyla omurga hareket açıklığına yönelik germe egzersizleri, postürün iyileşmesi ve devamlılığının korunmasında spinal ekstensör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, göğüs ekspansiyonunun geliştirilmesi ve

devamlılığını sağlayıcı solunum egzersizleri, pulmoner fonksiyonları ve kardiyak kapasitesinin gelişimini sağlayarak fiziksel çalışma kapasitesinin iyileştirilmesinde rol oynayan, düşük yoğunluklu aerobik tarzında egzersizlerdir. Farklı egzersiz tiplerinin karşılaştırıldığı çalışmalar, ev egzersizlerinin etkin olduğunu, bununla beraber fizyoterapist eşliğinde yapılan bireysel ve grup egzersizlerinin ev egzersizlerine göre ağırlı ve mobilite üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir (14).

AS'li hastalara yaşam kalitesini artırmak için düzenli ve yaşam boyu spor yapmaları önerilmelidir. Bununla beraber hentbol, futbol ve basketbol gibi omurga travma riskini arttıracak takım sporlarından uzak durulmalıdır.

Tablo II. 2010 ASAS Aksiyel SpA Anti-TNF İlaç Kullanım Önerileri

Hasta seçimi Tedavi Önerileri

Tanı Hastalar modifiye New York kriterleri veya aksiyel SpA için ASAS kriterlerini doldurmuş olmalı

Aktif hastalık 4 haftadan fazla süren aktif hastalık BASDAI \geq 4 ve uzman görüşünün olması

Tedavi başarısızlığı En az 2 NSAİ ilacın 4 haftadan fazla, kontrendike olmaksızın, maksimum dozda veya tolere edilebilen anti-inflamatuvar dozda kullanılmış olması

Aksiyel tutulumu ön planda olan hastalarda anti-TNF ilaç başlamadan önce DMARD kullanımının gerekli olmaması

Semptomatik periferik artritli olan hastalarda en az 1 lokal steroid enjeksiyona yetersiz yanıt vermesi ve tercihen sülfasalazin olmak üzere terapötik dozda bir DMARD'ın kullanılmış olması

Semptomatik enteziti olan hastalarda uygun lokal tedaviye yanıt alınmaması

Hastalığın değerlendirilmesi Günlük pratikte kullanılan ASAS kriterleri ve BASDAI

Yanıtın değerlendirilmesi

Tedaviye yanıt kriterleri BASDAI'da %50 değişiklik veya BASDAI skorunda 2 birim düşme ve ilacın devamı için uzman görüşünün alınması

Tedavinin değerlendirme zamanı En az 12 hafta sonra olmalı

Non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar: Aksiyel ve periferik tutulumlu AS'li hastalarda ilk tercih edilen ilaçlardır. NSAİ ilaçlar, ağrı ve sabah tutukluğunu giderip fiziksel fonksiyonu düzeltirler. Aksiyel semptomların, periferik eklem ağrısı ve entezal ağrının azaltılmasında plaseboya göre daha etkilidirler (15). NSAİ ilaçlar, ağrı üzerine sağladıkları katkının yanı sıra yapısal hasar üzerine olumlu etkileri de bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, aksiyel SpA'lı hastalar, düzenli veya lüzum halinde NSAİ ilaç kullandığında, devamlı kullanan hastalarda yeni kemik oluşumunun diğer gruba göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber, CRP'si yüksek seyreden ve bazalde sindesmotitleri olan grupta devamlı NSAİ kullanımının daha etkili olduğu saptanmıştır (16).

NSAİ ilaç tedavisinin etkinliği, düzenli bir şekilde ve anti-inflamatuvar dozda kullanmaya bağlıdır. NSAİ ilaçların kullanımında 48 saat içerisinde bel ağrısı ve tutukluğu anlamlı olarak düzelmekle birlikte, ilacın kesilmesinden sonra semptomlar nüks etmektedir. Doz uygulaması hastanın semptomlarına göre yapılmalıdır. Uzun dönem kullanımları gastrointestinal, renal ve kardiyak toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçların mümkün olan en kısa süre ve etkili en düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir. Analjezikler ve opioidler, aktif AS hastalarında nadir olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, ağrının kontrolü için NSAİ ilaçların yetersiz, kontrendike veya iyi tolere edilemediği hastalarda tercih edilmektedir.

Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD): Sülfasalazin DMARD grubu içinde en çok araştırılan ilaçtır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, sülfasalazinin periferik artritte etkili olmasına rağmen, aksiyel tutulumunda etkili olmadığını göstermiştir. 11 randomize klinik çalışma içeren bir meta-analizde, sülfasalazinin plaseboya oranla spinal tutukluk ve sedimentasyon seviyesinde azalma yaptığı saptanmıştır (17). Periferik artrit dışında, sülfasalazinin anterior üveit ataklarını geriletebildiği gösterilmiştir. 4 ay maksimum dozda sülfasalazin kullanılmasına rağmen etkinlik sağlanamaması halinde ilacın kesilmesi önerilmektedir. Anti-TNF ilaçların periferik ve aksiyel tutulumunda çok etkili olması nedeniyle sülfasalazin kullanımı son zamanlarda azalmıştır (18).

DMARD grubu ilaçlardan olan metotreksatın aksiyel tutulumunda etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (19). Bununla beraber ön planda periferik tutulumu olan AS'li hastalarda ilk tercih sülfasalazin olmak kaydıyla metotreksat da tedavide yer almaktadır (20).

Kortikosteroidler: AS'li hastalarda sistemik kortikosteroidlerin etkili olduğu dair net kanıt bulunmamakla birlikte, yüksek doz steroidin kısa süreli verilmesinin yararlı olabileceğini gösteren sınırlı veriler bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, NSAİ ilaçlara dirençli AS'li hastalarda 2 hafta süreyle günlük 50 mg ve 20 mg prednizolon verildiğinde; günlük 50 mg steroid alan grupta, diğer gruba ve plaseboya oranla BASDAI ve ağrı skorunda anlamlı iyileşme görülmüştür (21).

Lokal steroid enjeksiyonu inflame eklemde hızlı ve uzun süreli analjezi sağlayabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eşliğinde sakroiliak eklem enjeksiyonları ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, inflame sakroiliak eklem triamsinolon asetonidin BT eşliğinde yapılan enjeksiyon ile aksiyel SpA'lı hastalarda inflamatuvar bel ağrısında anlamlı bir azalma izlenmiş, ayrıca MRG ile saptanan inflamasyonda da gerileme olduğu saptanmıştır (22). Benzer olarak dinamik MRG eşliğinde yapılan lokal steroid enjeksiyonuyla aksiyel SpA hastaların %80'inde semptomatik iyileşme elde edilmiş ve MRG takiplerinde hastaların %90'ında subkondral kemik ödeminde 3.ayda rezolüsyon saptanmış ve hiçbir hastada yan etki ortaya çıkmamıştır (23).

Anti-TNF α ilaçlar: AS tedavisinde en ciddi gelişme anti-TNF α ilaçlar ile olmuştur. Ülkemizde AS tedavisi için onay almış 4 tane anti-TNF α ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar, infliksimab (şimerik monoklonal anti-TNF antikor), etanersept (rekombinan çözünür TNF reseptörü), adalimumab ve golimumab (rekombinan insan monoklonal anti-TNF antikor)'dur. Bu ilaçlar hem aksiyel tutulumda, hem de periferik artrit, entezit, psöriazis ve üveit gibi bulgular varlığında etkili tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (24).

ASAS çalışma grubunun 2010 yılında güncellediği aksiyel SpA'lı hastalarda anti-TNF ilaç kullanım tedavi

önerilerine göre, 4 haftadan fazla en az 2 NSAİ ilacın maksimum dozda veya tolere edilebilen anti-inflamatuar dozda kullanılmasına rağmen ve BASDAI skoru ≥ 4 olup aktif hastalığı olan ve uzman görüşü alınan hastalara başka bir DMARD denenmeksizin anti-TNF α ilaç tedavisi verilebilir (12).

AS tedavisinde anti-TNF α ilaçların etkinlikleri birbirine benzer olmakla birlikte, eşlik eden gastrointestinal tutulum veya üveit gibi göz tutulumu varlığında, etkisi izlenmeyen veya daha az etkin olduğu bilinen etanerseptin yerine infliksimab ve adalimumab gibi monoklonal anti-TNF antikoru tercih edilmelidir (25-27).

AS'li hastalarda anti-TNF α ilaç yanıt kriterleri; ilaç alındıktan en az 12 hafta sonra, BASDAI skorunda 2 birim düşme veya %50 değişiklik olmasıdır. Şimerik monoklonal anti-TNF antikoru olan infliksimaba yanıt vermeyen AS'li hastalar, farklı farmakolojik yapıda olan çözünür TNF reseptörü olan etanerseptin cevab verebilmektedir (28). Sonuç olarak bir ilaca yanıtızlık, farklı farmakolojik yapıya sahip diğer ilaç için yanıtızlık anlamı taşımamalıdır. Anti-TNF α ilaçları ile majör klinik cevap alındıktan sonra ilaç kesilince hastaların büyük çoğunluğunda ilk 6-12 ay içinde hastalık tekrar alevlenmektedir (29). Sistematik çalışma olmamakla birlikte relaps durumunda ilacın dozu ve doz aralığı modifiye edilebilmektedir.

İnfliksimab, adalimumab ve golimumab alan hastalarda ilaca karşı antikor gelişebilmekle birlikte, anti-TNF α ilaca DMARD eklenmesinin klinik yanıt oranlarının değiştirmedini, veri tabanları ise birlikte DMARD kullanılmasının ilacı kullanmaya devam etme oranların etkilemediğini göstermekte, bu nedenle AS'de anti-TNF α ilaçlarla birlikte DMARD kullanım zorunluluğu bulunmamaktadır (30).

Anti-TNF α ilaçların radyolojik progresyonu önlemede etkileri net olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda erken dönemde ve en az ilk 4 yıl ilaç tedavisi alıp takip edilen AS'li hastalarda radyolojik progresyonda anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (31,32). Bununla beraber, Anti-TNF α ilaçlar inflamasyon bölgesinde sindezmofit oluşumunu artırmaktadır. Sonuç olarak, anti-TNF α

ilaçların yapısal hasarı önlemede başarısızlığı, ilaçların hastalığın geç döneminde başlanmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle anti-TNF α ilaçlara hastalığın erken döneminde başlanması önerilmektedir (33).

Cerrahi: Total kalça artroplastisi, inatçı ağrısı veya özürüllüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan artroplastisi, hastalık başlangıcı erken yaşta olan hastalarda, aksiyel ve entezal tutulumu olanlarda daha sık uygulanmaktadır (34). Spinal düzeltici osteotomi, ciddi spinal deformitesi olan hastalarda yararlı olabilmektedir. AS'li hastalarda travma olmaksızın ani boyun ve bel ağrısı gelişirse akut vertebral kırık akla gelmeli ve omurga cerrahisi uzmanı tarafından mutlaka konsülte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:747-756.
2. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-309.
3. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, Brown MA. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:162-164.
4. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:539-553.
5. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-822.
6. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-727.
7. Burgos-Vargas R, Braun J. Inflammatory back pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:487-499.
8. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:501-512.

9. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-788.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
11. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
12. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908.
13. Passalent LA, Soever LJ, O'Shea FD, Inman RD. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality. *J Rheumatol* 2010;37:835-841.
14. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1672-1675.
15. Calin R, Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:801-803.
16. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondylarthritis: results from the German Spondylarthritis Inception Cohort 2012;71:1616-1622.
17. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-731.
18. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: relic or niche medication? *Arthritis Rheum* 2011;63:1472-1474.
19. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD004524.
20. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-1574.
21. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243-246.
22. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-664.
23. Gunaydın I, Pereira PL, Daikeler T, et al. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injections of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: a pilot study. *J Rheumatol* 2000;27:424-428.
24. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158.
25. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-863.
26. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922-929.
27. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with

- ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-345.
28. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-816.
29. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:388-392.
30. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
31. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-2654.
32. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-715.
33. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946-954.
34. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:73-81.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar Editöre gönderilir. (ADRES: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörler Kurulu 35340 Balçova-İzmir)
Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).
Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, **onay alındığı yazıda belirtilmelidir.**

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

Genel İlkeler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır. Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayınlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

Yazım biçemi

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

II

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

Özet

Türkçe ve İngilizce özet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective): Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method): Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler

Bulgular (Results): Ana bulgular

Sonuç (Conclusion): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkarılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırılması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words): 3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu sayfada yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

Yazının Metni

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

"Giriş" diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenilirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul görüşünü içerir. Yöntem çalışmaların aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistik yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir.

Dergi Yazıları: Pugazhennti S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, Microprocessors and computers in the clinical laboratory, In:Tietz NW, ed. Fundamental of clinical chemistry, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşta: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines. Medl Aust 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.
ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

Tablo, Şekil ve Resimler

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120'den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> 'internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

IV

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....
.....
.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilisel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşılabilmesi halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

<u>Yazar adı</u>	<u>Tarih, İmza</u>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	