

Bu Sayıda;

- Dupuytren Kontraktürü
- Uçucu Gazlarla Zehirlenme
- Kolorektal Kanserde RAS Mutasyonu
- Romatoid Artrit ve Kas Güçleri
- Tonsillit ve Mutlak Nötrofil Sayısının İlişkisi
- VPA ile İndüklenmiş Otizm Modelinde Malformasyonlar
- Direnç Egzersizinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesine Etkisi
- Serviks Kanserinde Radyoterapi
- Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi
- Akut Lösemi ve Alopesi
- Demir Eksikliği Anemisinde HbA1c
- Skolyoz ve Postoperatif Yoğun Bakım Riskleri
- Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterina ve Melatonin
- Kistik Nefroma
- Böbrek Hastalarının Öğrenim Gereksinimleri
- KIKUCHI-FUJIMOTO Hastalığı
- Siyah Kıllı Dil
- Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar
- Hipopituitarizm
- İlaç Erupsiyonları

Yayın Kurulu

- Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör)
- Dr. İlker ERCAN
- Dr. Ulviye YALÇINKAYA
- Dr. İlker M. KAFA
- Dr. Yavuz PEHLİVAN
- Dr. Özen ÖZ GÜL

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Dupuytren Kontraktürü: Parsiyel Fasiektomi Uygulanan 32 Hastanın Retrospektif Analizi Sercan ÇAPKIN/ Tufan KALELİ.....	119
Uçucu Gazlarla Zehirlenmeye Bağlı Ölümler: Retrospektif Otopsi Çalışması Murat Serdar GÜRSES/ Taner AYDOĞAN/ Bülent EREN/ Filiz EREN.....	125
Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların RAS Mutasyon Durumuna Göre Klinik ve Patolojik Özellikleri Mehmet SEZEN/ Murat ARAZ.....	131
Romatoid Artritli Kadın Hastalarda Üst Ekstremitelerde Hangi Kasların Güçleri Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonellik ve Engellilik İle İlişkilidir? Ozan Volkan YURDAKUL/ Okan KÜÇÜKAKKAŞ.....	137
Erişkin Hastalarda Akut Bakteriyel Tonsillit Tanısını Öngörmeye Mutlak Nötrofil Sayısının (MNS) Kullanımı Murat Sertan ŞAHİN/ Ömer Afşın ÖZMEN.....	145
Valproik Asitle İndüklenmiş Otizm Spektrum Bozukluğu Sıçan Modelinde Doğumsal Malformasyonlar Süeda TUNÇAK/ Bülent GÖREN/ Tayfun UZBAY/ Pınar ÖZ.....	151
Hafif/Orta Şiddette Alt veya Üst Ekstremitelerde Direnç Egzersizlerinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Hacı Osman ÜNAL/ Funda COŞKUN/ Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI/ Yusuf Emin GÖKALP/ Fadil ÖZYENER.....	157
Serviks Kanserli Radyoterapisinde Kullanılan Radyoterapi Tekniklerinin Farklı Foton Enerjilerinin Karşılaştırılması Abdulhamit TURAN/ Ece Ayfer CURA/ Burcu İBİCİOĞLU/ Sema GÖZCÜ TUNÇ/ Candan DEMİRÖZ ABAKAY/ Sibel KAHRAMAN CETİNTAŞ/ Meral KURT/ Zenciye KIRAY.....	163
Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi Pınar UZUN USLU/ Sevdâ Çiğdem ERER ÖZBEK/ Rabia TÛTÛNCÛ TOKER/ Mehmet OKAN.....	169
Akut Lösemi Hastalarında Alopesinin Beden İmajı ve Benlik Saygısına Etkisi Seda PEHLİVAN/ Dilek DOĞAN/ Beyza Nur KAHRAMAN/ Fahir ÖZKALEMKAŞ.....	173
Demir Eksikliği Anemisi Olan Premenapozal Kadınlarda Serum HbA1c Düzeylerinin Değerlendirilmesi Eray ATALAY/ Ömer KARAAĞAÇ/ Kaan TUR/ Pınar ŞİŞMAN.....	179
Skolyoz Cerrahisi Sonrası Postoperatif Yoğun Bakım Gereksiniminin Belirlenmesinde Preoperatif ve İntraoperatif Risk Faktörleri Sinan BORA/ Selcan YEREBAKAN/ Belgin YAVAŞCAOĞLU.....	185
Melatoninin Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterinadaki Koruyucu Etkisi: Histolojik Çalışma Cemile Merve SEYMEN/ Gülnur TAKE KAPLANOĞLU.....	191
Kistik Nefromalı Olguların Klinikopatolojik Özellikleri; Olgu Serisi Berna AYTAÇ VURUŞKAN/ Sevdâ AKYOL/ Hakan VURUŞKAN.....	199
Böbrek Hastalarının Klinikte Yatışı Sürede Öğrenim Gereksinimlerinin Tespiti Meltem ESKİCİOĞLU/ Eda ÜNAL/ Aysel ÖZDEMİR.....	205
OLGU BİLDİRİMLERİ	
KIKUCHİ-FUJİMOTO Hastalığı; 3 Olgu Sunumu Elif SELVİOĞLU/ İrfan YAVAŞOĞLU/ Ali Zahit BOLAMAN/ İbrahim METEOĞLU/ Esin YİĞİTBAŞI.....	211
9 Yaşında Bir Çocuk Hastada Gelişen Siyah Kılılı Dil (Lingua villosa nigra): Olgu Sunumu Nuran ÖZÇİFTÇİ ERTUĞRAL/ Hacer ERGİN.....	215
DERLEMELER	
Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Canan ERSOY/ Alparslan ERSOY.....	219
Erişkinde Hipopituitarizmin Tanı ve Tedavisi Pınar ŞİŞMAN/ Özen ÖZ GÛL.....	225
İlaç Erupsiyonları Sinan ÖZÇELİK.....	231

Kapak Resmi: Seymen ve Take Kaplanoğlu'nun "Melatoninin Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterinadaki Koruyucu Etkisi: Histolojik Çalışma" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ISSN 1300-414X



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 45 / Sayı 2 / 2019

Volume 45 / Issue 2 / 2019

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör

Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Uludağ University Medical Faculty
Cilt 45 / Sayı 2 / 2019

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu
Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /
Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

DANIŞMA KURULU

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.**

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi	Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi	Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü
Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi	Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi	Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi	Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi	Dr.Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi	Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi
Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi	Dr.İbrahim AKDAĞ Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Osman SAATÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Tayyup ŞİMŞEK Akdeniz Üniversitesi
Dr.Bahriye Oya İTİL Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Mehmet ERGÜN Gazi Üniversitesi	Dr.Pervin TOPÇUOĞLU Ankara Üniversitesi	Dr.Turan ACICAN Ankara Üniversitesi
Dr.Cemil EKİNCİ Ankara Üniversitesi	Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU Sütçü İmam Üniversitesi	Dr.Raşit MİDİLLİ Ege Üniversitesi	Dr.Ulus Ali ŞANLI Ege Üniversitesi
Dr.Cengiz ÇETİN Osmangazi Üniversitesi	Dr.Mehmet UYAR Ege Üniversitesi	Dr.M.Reşat DABAK Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Ülver DERİCİ Gazi Üniversitesi
Dr.Cevdet DURAN Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Murat BİRTANE Trakya Üniversitesi	Dr.Sema DEMİRÇİN Akdeniz Üniversitesi	Dr.Ümit ZEYBEK İstanbul Üniversitesi
Dr.Durmuş ETİZ Osmangazi Üniversitesi	Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU Erciyes Üniversitesi	Dr.Serdar KAHVECİOĞLU Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Zihni SANUS İstanbul Üniversitesi
Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi Üniversitesi			

Biyoistatistik Danışmanları

Dr.Deniz SİĞİRLİ
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA
Bursa Uludağ Üniversitesi

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır. Dergi basımında asitsiz ve çevreye uyumlu kağıt kullanılmaktadır.

Yazışma Adresi: Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri /
16059 Görükle-BURSA

Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: tipyayinkom@uludag.edu.tr

Web sayfası: <http://www.uludagtipdergisi.org>

Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Dupuytren Kontraktürü: Parsiyel Fasiektomi Uygulanan 32 Hastanın Retrospektif Analizi

Sercan ÇAPKIN/ Tufan KALELİ119

Uçucu Gazlarla Zehirlenmeye Bağlı Ölümler: Retrospektif Otopsi Çalışması

Murat Serdar GÜRSES/ Taner AYDOĞAN/ Bülent EREN/ Filiz EREN125

Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların RAS Mutasyon Durumuna Göre Klinik ve Patolojik Özellikleri

Mehmet SEZEN/ Murat ARAZ131

Romatoid Artritli Kadın Hastalarda Üst Ekstremitelerde Hangi Kasların Güçleri Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonellik ve Engellilik İle İlişkilidir?

Ozan Volkan YURDAKUL/ Okan KÜÇÜKAKKAŞ137

Erişkin Hastalarda Akut Bakteriyel Tonsillit Tanısını Öngörmede Mutlak Nötrofil Sayısının (MNS) Kullanımı

Murat Sertan ŞAHİN/ Ömer Afşın ÖZMEN145

Valproik Asitle İndüklenmiş Otizm Spektrum Bozukluğu Sıçan Modelinde Doğumsal Malformasyonlar

Süeda TUNÇAK/ Bülent GÖREN/ Tayfun UZBAY/ Pınar ÖZ151

Hafif/Orta Şiddette Alt veya Üst Ekstremitelerde Direnç Egzersizlerinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Hacı Osman ÜNAL/ Funda COŞKUN/ Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI/
Yusuf Emin GÖKALP/ Fadıl ÖZYENER157

Serviks Kanseri Radyoterapisinde Kullanılan Radyoterapi Tekniklerinin Farklı Foton Enerjilerinin Karşılaştırılması

Abdulhamit TURAN/ Ece Ayfer CURA/ Burcu İBİCİOĞLU/ Sema GÖZCÜ TUNÇ/
Candan DEMİRÖZ ABAKAY/ Sibel KAHRAMAN CETİNTAŞ/ Meral KURT/ Zenciye KIRAY163

Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi

Pınar UZUN USLU/ Sevda Çiğdem ERER ÖZBEK/ Rabia TÜTÜNCÜ TOKER/
Mehmet OKAN169

Akut Lösemi Hastalarında Alopesinin Beden İmajı ve Benlik Saygısına Etkisi

Seda PEHLİVAN/ Dilek DOĞAN/ Beyza Nur KAHRAMAN/ Fahir ÖZKALEMKAŞ173

Demir Eksikliği Anemisi Olan Premenapozal Kadınlarda Serum HbA1c Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Eray ATALAY/ Ömer KARAAĞAÇ/ Kaan TUR/ Pınar ŞİŞMAN179

Skolyoz Cerrahisi Sonrası Postoperatif Yoğun Bakım Gereksiniminin Belirlenmesinde Preoperatif ve İntraoperatif Risk Faktörleri

Sinan BORA/ Selcan YEREBAKAN/ Belgin YAVAŞCAOĞLU185

Melatoninin Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterinadaki Koruyucu Etkisi: Histolojik Çalışma	
Cemile Merve SEYMEN/ Gülnur TAKE KAPLANOĞLU	191
Kistik Nefromalı Olguların Klinikopatolojik Özellikleri; Olgu Serisi	
Berna AYTAÇ VURUŞKAN/ Sevda AKYOL/ Hakan VURUŞKAN	199
Böbrek Hastalarının Klinikte Yattığı Sürede Öğrenim Gereksinimlerinin Tespiti	
Meltem ESKİCİOĞLU/ Eda ÜNAL/ Aysel ÖZDEMİR	205

OLGU BİLDİRİMLERİ

KIKUCHİ-FUJİMOTO Hastalığı; 3 Olgu Sunumu	
Elif SELVİOĞLU/ İrfan YAVAŞOĞLU/ Ali Zahit BOLAMAN/ İbrahim METEOĞLU/ Esin YİĞİTBAŞI	211
9 Yaşında Bir Çocuk Hastada Gelişen Siyah Kıllı Dil (Lingua villosa nigra): Olgu Sunumu	
Nuran ÖZÇİFTÇİ ERTUĞRAL/ Hacer ERGİN	215

DERLEMELER

Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	
Canan ERSOY/ Alparslan ERSOY	219
Erişkinde Hipopituitarizmin Tanı ve Tedavisi	
Pınar ŞİŞMAN/ Özen ÖZ GÜL	225
İlaç Erupsiyonları	
Sinan ÖZÇELİK	231

Kapak Resmi: Seymen ve Take Kaplanoğlu'nun "Melatoninin Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterinadaki Koruyucu Etkisi: Histolojik Çalışma" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Dupuytren Kontraktürü: Parsiyel Fasiektomi Uygulanan 32 Hastanın Retrospektif Analizi

Sercan ÇAPKIN, Tufan KALELİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Dupuytren kontraktürü nedeniyle parsiyel fasiektomi uyguladığımız 32 hastanın demografik ve klinik özellikleri, fonksiyonel sonuçları, komplikasyon ve nüks oranları güncel literatür eşliğinde tartışıldı. Çalışmamızda; erkek/kadın oranı: 7/1, hastalığın başlangıcındaki ortalama yaş 55.4±7.1, cerrahi esnasındaki ortalama yaş 60.4±8.1 olarak tespit edildi. 7 hastada (%21.875) aile öyküsü, 22 hastada (%68.75) sigara kullanımı, 6 hastada (%18,75) düzenli alkol kullanımı, 10 hastada (%31,25) tip 2 diyabet, 2 hastada (%6.25) karaciğer hastalığı, 1 hastada (%3.125) epilepsiye bağlı uzun süre barbitürat kullanımı gibi etiyolojik faktörler mevcuttu. En sık etkilenen parmak 26 hasta (%81.25) ile yüzük parmağı olup, 18 hastada (%56.25) küçük parmak, 8 hastada (%25) orta parmak, 1 hastada (%3.125) işaret parmağı tutulumu vardı. Ameliyat öncesi, ortalama total pasif ekstansiyon kaybı (TPEK) 89.68±30.29, ameliyat sonrası ortalama TPEK 6.09±6.44 olarak bulundu. Ameliyat sonrası ortalama total ekstansiyon kazancı %93.2 olarak bulundu. Ortalama takip süresi 70±44 ay olup, bu süre içerisinde 1 hastada (%3.125) nüks görüldü. 2 hastada pansumanlara sekonder iyileşen cilt nekrozu, 1 hastada geçici hipoestezi olmak üzere toplam 3 hastada (%9.375) komplikasyon meydana geldi. MKF ve PIP eklem kontraktüründe yeterli düzelme sağlanması, komplikasyon ve nüks oranlarının düşük olması nedeniyle parsiyel fasiektomi dupuytren kontraktürünün cerrahi tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Dupuytren Hastalığı. Kontraktür. Parsiyel fasiektomi.

Dupuytren's Contracture: Retrospective Analysis of 32 Patients Operated by Partial Fasciectomy

ABSTRACT

Demographic and clinical features of 32 patients diagnosed with dupuytren contracture and operated by partial fasciectomy were included in this study. Functional results, complications and recurrence rates were discussed with current literature. In our study male/female ratio was 7/1, mean age at onset of disease was 55.4±7.1, mean age at surgery was 60.4±8.1. There were etiological factors such as a family history in 7 patients (21.875%), smoking in 22 patients (68.75%), regular alcohol use in 6 patients (18.75%), type 2 diabetes in 10 patients (31.25%), hepatic disease in 2 patients (6.25%), long term barbiturate use for epilepsy in 1 patients (3.125%). The most often involved finger was the ring finger in 26 patients (81.25%), the small finger in 18 patients (56.25%), middle finger in 8 patients (25%) and index finger in 1 patient (3.125%). The pre-operative mean total passive extension deficit (TPEK) was 89.68±30.29, the post-operative mean TPEK was 6.09±6.44. The post-operative mean total extension gain was 93.2%. The mean follow-up was 70±44 months, 1 patient (3.125%) had a recurrence in this period. The overall complications occurred in 3 patients (9.375%), including skin necrosis in 2 patients (treated with dressings) and temporary hypoesthesia in 1 patient. The partial fasciectomy is an effective and reliable method for the surgical treatment of dupuytren contracture because of improvement enough correction in the MCF and PIP joint contracture, the low rate of complication and recurrence rates.

Key Words: Dupuytren's disease. Contracture. Partial Fasciectomy.

Geliş Tarihi: 02 Ocak 2019
Kabul Tarihi: 08 Nisan 2019

Dr. Sercan ÇAPKIN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.,
El Cerrahisi Bilim Dalı,
16059, Görükle BURSA
Tel.: 0506 842 75 96
E-posta: sercancapkkn@gmail.com

Dupuytren kontraktürü, parmakların ilerleyici fleksiyon deformitesine neden olan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen palmar fasyanın fibroproliferatif bir hastalığıdır. İlk olarak Henry Cline tarafından tanımlanan hastalık daha sonra Fransız cerrah Baron Dupuytren tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanarak kendi ismiyle anılmaya başlanmıştır^{1,2}. Hastalık tipik olarak kuzey Avrupa'daki yaşlı erkekleri etkiler. Erkek/kadın oranı 7/1 ile 15/1 arasında değişmekle birlikte, erkeklerde kadınlara nazaran daha erken yaşlarda başlayıp daha ciddi hastalığa neden olur³. Palmar cildin çukurlaşması ve kalınlaşması en erken belirtidir. Bununla birlikte tanı cilt veya fasyaya lokalize ağrısız sert bir

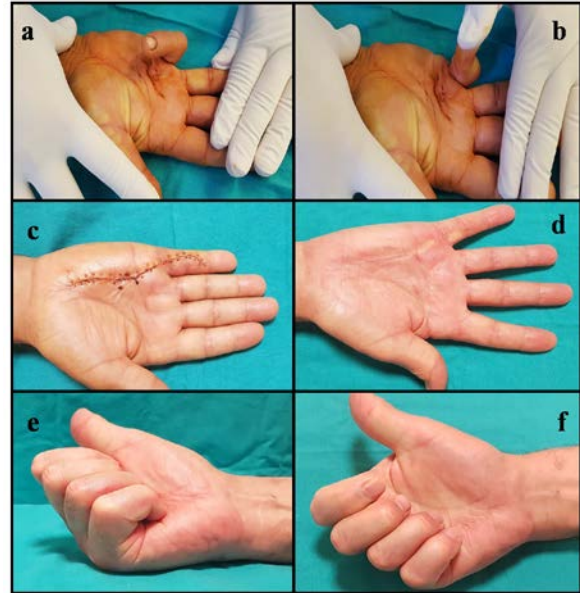
nodülün varlığı ile konur. Nodül aylar/yıllar içerisinde korda dönüşür. Kord bir kez meydana geldiğinde zaman içerisinde kasılarak metakarpofalangeal (MKF) eklem ve proksimal interfalangeal (PİP) eklemde ilerleyici fleksiyon kontraktürüne yol açar. Sonunda çalışma ve günlük aktivitelerde işlev bozukluğuna yol açan kozmetik bir deformite ortaya çıkar. En sık yüzük ve küçük parmaklar etkilenir⁴. Dupuytren hastalığı; Garrod' un eklem yastıkçıkları (%44-54), plantar fibromatozis (Ledderhose hastalığı, %6-31) ve penil fibromatozis (Peyronie hastalığı, %2-8) gibi vücudun diğer bölümlerinde de görülebilir. Ayrıca epilepsi nedeniyle uzun süre barbitürat kullanımı, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, romatoid artrit, hiperkolesterolemi, HIV enfeksiyonu, miyokard enfaktüsü, sigara ve alkol kullanımı, ağır el işi gerektiren mesleki yatkınlık, geçirilmiş travma öyküsü gibi bir çok etyolojik faktör tanımlanmıştır³⁻⁵. Dupuytren hastalığı histopatolojik olarak; proliferatif faz, involusyonel faz ve rezidüel faz olarak Luck tarafından 3 evreye ayrılmıştır⁶. Klinik olarak ise parmaklardaki ekstansiyon kaybı derecesine göre Tubiana tarafından 4 evreye ayrılmıştır⁷. Cerrahi; MKF eklemde >30° fleksiyon kontraktürü, PİP eklemde herhangi bir derecede kontraktür ve ayrıca ağırlı nodül varlığında endikedir^{8,9}. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında; total fasiektomi, parsiyel fasiektomi, dermofasiektomi, fasyotomi, perkütan iğne fasyotomisi bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanı parsiyel fasiektomidir¹⁰⁻¹³. Parsiyel fasiektomi McGrouther tarafından tanımlanmış olup sadece anormal olan palmar ve dijital fasyanın rezeksiyonunu içerir⁸.

Bu makalede dupuytren kontraktürü nedeniyle parsiyel fasiektomi uygulanan 32 hastanın demografik ve klinik özellikleri, fonksiyonel sonuçları, komplikasyon ve nüks oranları güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza başlamadan önce Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2018-21/5). Eylül 2007-Ocak 2018 tarihleri arasında dupuytren kontraktürü nedeniyle parsiyel fasiektomi uygulanan 32 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, taraf, dominant el, tutulan parmaklar, kontraktürün başlama yaşı, cerrahi esnasındaki yaş gibi demografik verileri ile meydana gelen komplikasyonlar, nüks ve cerrahi sonrası düzelme miktarı geriye dönük incelendi. Aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, diyabet, karaciğer hastalığı, epilepsi, ağır el işi gerektiren mesleki yatkınlık, geçirilmiş travma öyküsü gibi dupuytren hastalığının etiyolojisinde rol oynayan faktörler sorgulandı. Ameliyat öncesi tüm hastaların en fazla kontraktür bulunan parmağında, MKF ve PİP eklem ekstansiyon kaybı gonyometre ile ölçülerek total pasif

ekstansiyon kaybı (TPEK) hesaplandı. Hastalar ölçülen TPEK'na göre Tubiana tarafından tanımlanan 4 evreye ayrıldı. MKF eklemde >30° ve/veya PİP eklemde herhangi bir derecede kontraktür varlığı ya da 'table top testi' pozitifliği cerrahi endikasyon kriteri olarak belirlendi. Daha önce ameliyat edilmiş ve nüks gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Rejyonel ya da genel anestezi uygulanan hastaların cerrahi işlemi (parsiyel fasiektomi), kola uygulanan turnike altında 4.3 kat büyütme cerrahi loop kullanılarak yapıldı. Ameliyat sonrası tüm hastalara 2 hafta süreyle MKF ve interfalangeal eklemleri ekstansiyonda tutan volar alçı-atel uygulandı. Ameliyattan 7 gün sonra tüm hastalara MKF ve PİP eklem hareket açıklığını sağlamak için aktif ve pasif, fleksiyon/ekstansiyon egzersizleri başlandı. İkinci haftanın sonunda dikeşler alınarak atel çıkarıldı (Şekil 1). Sekizinci haftanın sonuna kadar parmakları ekstansiyonda tutan volar gece splinti uygulandı. Ameliyat sonrası son kontrollerde hastaların MKF ve PİP eklem ekstansiyon kaybı gonyometre ile ölçülerek TPEK hesaplandı.



Şekil 1:

Ameliyat öncesi klinik görünüm (a), pasif ekstansiyonda 5. parmağın klinik görünümü (b), parsiyel fasiektomiden 14 gün sonra dikeşler alındığında klinik görünüm (c), İkinci ayın sonunda parmakların fonksiyonel görünümü (d, e, f).

Veriler, Microsoft Excel programına girilerek ortalama ve standart hata değerleri hesaplandı ve elde edilen sonuçlar literatür eşliğinde tartışıldı.

Bulgular

Parsiyel fasiektomi uygulanan 32 hastanın 28'i erkek, 4'ü kadın, erkek/kadın oranı: 7/1 idi. Hastalığın başlangıcındaki ortalama yaş 55.4±7.1, cerrahi esnasın-

Dupuytren Kontraktürü

daki ortalama yaş 60.4±8.1 olarak tespit edildi. 20 hastada dominant el tutulumu olup, 15 hastada sağ el, 17 hastada sol el tutulumu vardı (Tablo I). 7 hastada (%21.875) aile öyküsü, 22 hastada sigara kullanımı (%68.75), 6 hastada (%18.75) düzenli alkol kullanımı, 10 hastada (%31,25) tip 2 diyabet, 2 hastada (%6.25) karaciğer hastalığı, 1 hastada (%3.125) epilepsiye bağlı uzun süre barbitürat kullanımı gibi etiyolojik faktörler mevcuttu. 6 hastada (%18.75) ise herhangi bir etiyolojik faktör tespit edilmedi (Tablo II). Hastaların sistemik muayenesinde Peyronie hastalığı, Ledderhose hastalığı gibi dupuytren hastalığı ile birlikte görülen hastalıklara rastlanmadı. 4 hastada (%12.5) bilateral tutulum olup, diğer taraf cerrahi endikasyon kriterleri dışında olduğundan ameliyat edilmedi. 16 hastada (%50) tek parmak, 11 hastada (%34.375) iki parmak, 5 hastada (%15.625) üç parmak tutulumu vardı. En sık etkilenen parmak 26 hasta (%81.25) ile yüzük parmağı olup, 18 hastada (%56.25) küçük parmak, 8 hastada (%25) orta parmak, 1 hastada (%3.125) işaret parmağı tutulumu vardı.

Tablo I. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta sayısı	32
Cinsiyet	Erkek: 28 (%87.5), kadın: 4 (%12.5)
Hastalığın başlangıcındaki ortalama yaş	55.4±7.1 (dağılım: 43-70 yıl)
Cerrahi sırasındaki ortalama yaş	60.4±8.1 (dağılım: 47-73 yıl)
Taraf	Sağ: 15(%46.875), sol: 17 (%53.125)
Dominant el	20 (%62,5)
Komplikasyon	3 (%9.375)
Nüks	1 (%3.125)
Ortalama takip süresi (ay)	70±44

Tablo II. Etiyolojik faktörler.

Etiyolojik faktörler	Hasta sayısı (%)
Aile öyküsü	7 (%21.875)
Sigara kullanımı	22 (%68.75)
Alkol kullanımı	6 (%18.75)
Tip 2 diyabet	10 (%31,25)
Karaciğer hastalığı	2 (%6.25)
Epilepsi	1 (%3.125)
Titreşim maruziyeti (işçi)	12 (%37.5)
Travma öyküsü	1 (%3.125)

Ameliyat öncesi ölçülen TPEK'na göre hastalar, Tubiana tarafından tanımlanan 4 evreye ayrıldı. 5 hasta (%15.625) evre I, 9 hasta (%28.125) evre II, 13 hasta (%40.625) evre III, 5 hasta (%15.625) evre IV olarak sınıflandırıldı (Tablo III). Ameliyat öncesi MKF eklem ortalama pasif ekstansiyon kaybı 55.15±15.88, PİP eklem ortalama pasif ekstansiyon kaybı 35±21.77, ortalama TPEK 89.68±30.29 olarak

bulundu. Ameliyat sonrası son kontrollerde ölçülen MKF eklem ortalama pasif ekstansiyon kaybı 1.56±2.97, PİP eklem ortalama pasif ekstansiyon kaybı 4.53±4.28, ortalama TPEK 6.09±6.44 olarak bulundu (Tablo IV). Elde edilen ekstansiyon kazancı MKF eklemden %97.17, PİP eklemden %87.05, total ekstansiyon kazancı %93.2 olarak bulundu.

Tablo III. Tubiana sınıflamasına göre hastaların dağılımı.

Evre	Total pasif ekstansiyon kaybı	Hasta sayısı (%)
I	(0°-45°)	5 (%15.625)
II	(45°-90°)	9 (%28.125)
III	(90°-135°)	13 (%40.625)
IV	(> 135°)	5(%15.625)

Tablo IV. Pre-operatif ve post-operatif son kontrollerde ölçülen pasif ekstansiyon kaybı.

Eklem	Pre-operatif	Post-operatif
MKF	55.15±15.88	1.56±2.97
PİP	35±21.77	4.53±4.28
Total	89.68±30.29	6.09±6.44

Ortalama takip süresi 70±44 ay olup, bu süre içerisinde 1 hastada (%3.125) nüks görüldü. 2 hastada pansumanlara sekonder iyileşen cilt nekrozu, 1 hastada geçici hipoestezi olmak üzere toplam 3 hastada (%9.375) komplikasyon meydana geldi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışma ve günlük aktivitelerde işlev bozukluğuna yol açan dupuytren hastalığının tedavisi genellikle cerrahidir. Özellikle PİP eklem kontraktür süresi arttıkça ligamentlerin pozisyonundaki kalıcı değişikliğe bağlı olarak eklem kontraktürü geri dönüşümsüz hale gelir. Kontraktürün düzeltilebilmesi için cerrahinin zamanlaması önemlidir. Bu nedenle, MKF eklemden >30° fleksiyon kontraktürü, PİP eklemden herhangi bir derecede kontraktür varlığında cerrahi tedavi önerilmektedir^{9,14}. Cerrahi tedavinin amacı hastalıklı fasyayı çıkarmak ve böylece kontraktürü düzeltmektir. Cerrahi seçenekler, hastalıklı fasyanın basit olarak yırtıldığı fasyotomi ve hastalıklı fasyanın çıkarıldığı fasiotomi olarak iki gruba ayrılabilir¹⁵.

18. yüzyılda Henry Cline tarafından patolojik kordlar kesilerek yapılan fasyotomi ya da aponörotomi dupuytren kontraktürü için tanımlanan ilk tedavi oldu¹⁶. Açık ya da perkütan olarak yapılabilen fasyotomi, MKF eklem için izole kontraktürleri için önerilmiştir¹⁷. Perkütan iğne fasyotomisi ile kısa vadede mükemmel sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen erken dönemde nüks oranları yüksektir. Özellikle basit tedavi isteyen uzun dönem mükemmel sonuçların daha az önemli

olduğu yaşlı hastalarda, MKF eklemine izole ve ılımlı kontraktürlerinde perkütan iğne fasyotomisi önerilmektedir^{15,18}.

19. yüzyılın sonunda anestezideki gelişmeler ile birlikte hastalıklı fasyanın tam ya da kısmi eksizyonu dupuytren kontraktürünün standart tedavisi haline geldi. Daha sonra daha az invaziv ve komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle yalnızca hastalıklı fasyanın çıkarıldığı parsiyel fasyektomi en sık kullanılan yöntem oldu^{16,19,20}.

Sistemik bir derlemede parsiyel fasyektomi uygulanan hastaların %61-97'sinde %100'lük bir düzelme olduğu ve kontraktür açılarındaki %58-79 derecelik bir iyileşme olduğu bildirilmiştir¹⁰. Coert ve ark. parsiyel fasyektomi uyguladıkları 261 hastadan oluşan çalışmalarında; MKF eklemde %94.2'lik ekstansiyon kazancı, PİP eklemde %71.5'lik ekstansiyon kazancı bildirmişlerdir¹⁹. Parsiyel fasyektomi uyguladığımız 32 hastada tatmin edici sonuçlar elde edildi. Hastaların son yapılan kontrollerinde total ekstansiyon kazancı %93.2 olarak bulundu.

Crean ve ark. parsiyel fasyektomi uygulanan hastalarda komplikasyon oranını ortalama %24 (%18-37) olarak bildirmiştir. En sık görülen komplikasyon %18 ile nöropraksi olup, dijital sinir yaralanması %4.3, dijital arter yaralanması %1, enfeksiyon %3.6, hematoma %1.1, kompleks bölgesel ağrı sendromu %5.5, cilt problemleri %2.4 olarak bildirilmiştir¹⁰. Çalışmamızda 2 hastada pansumanlara sekonder iyileşen cilt nekrozu, 1 hastada geçici hipoestezi olmak üzere toplam 3 hastada (%9.375) komplikasyon meydana geldi. Dias ve Braybrooke dupuytren kontraktürü nedeniyle ameliyat olan 1117 hastanın ameliyat sonuçlarını gözden geçirdikleri çalışmalarında cerrahi öncesi deformitenin şiddeti ile komplikasyon oranları arasında açık bir korelasyon tespit etmişler. Buna göre deformitenin şiddeti arttıkça meydana gelebilecek komplikasyon oranlarının artacağı kanısına varmışlar²¹.

Nüks oranları tedavi şekline ve hastalara ilişkin faktörlere bağlı olmakla birlikte aynı zamanda takip süresine ve nüksün tanımına bağlıdır¹⁰. Literatürde nüks için çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada nüks, cerrahi sırasında tam veya tama yakın düzelme sağlanan eklem kontraktürünün yeniden şekillenmesi olarak tanımlanmıştır²¹. Yazarlar 7 yıllık takip süresince nüks oranını bu tanıma göre %12 olarak bildirmişlerdir²². Ancak farklı nüks tanımları ile literatürde değişik oranlarda nüks bildirilmiştir. Tonkin ve ark. nüks oranlarını kadınlarda %54, erkeklerde %25 olarak bildirmişlerdir²³. Mäkelä ve ark. ortalama 3.2 yıllık takip süresince nüks oranını %27 olarak bildirmişlerdir²⁴. Anwar ve ark. 109 kadın hastadan oluşan çalışmalarında nüks oranını %14 olarak bildirmişlerdir²⁵. Sistemik bir derlemede ortalama 4 yıllık takip süresince nüks oranı %39 olarak bildirilmiştir¹⁰. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada nüks oranlarını azaltmak için parsiyel fasyektomi uygulanan

hastalara 24 hafta gece splinti ve en az 8 hafta ev egzersizi protokolü uygulanmış. 30 hasta ortalama 4.9 yıl takip edildiğinde 2 ay içerisinde splint kullanımını bırakmış 2 hastada (%7) nüks gelişmiş²⁶. Parsiyel fasyektomi uyguladığımız 32 hastaya ameliyat sonrası 8 hafta gece splinti uygulandı ve yalnızca 1 hastada (%3.125) nüks görüldü. Nüks gelişen hasta aile öyküsü pozitif ve Tubiana sınıflamasına göre evre IV (ameliyat öncesi TPEK:145°)'tü.

Dupuytren kontraktürünün cerrahi tedavisinde; iğne veya açık fasyotomi, segmental veya parsiyel fasyektomi ve dermofasyektomi gibi teknikler kullanılmaktadır²⁷. Bu ameliyat teknikleri ile ilgili başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmasına rağmen, farklı ameliyat tekniklerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar yeterli sayıda değildir¹³. Van Rijssen ve ark. yapmış oldukları prospektif bir çalışmada; hasta memnuniyeti ve parmak ekstansiyonu açısından parsiyel fasyektominin, perkütan iğne fasyotomisine göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bulmuşlardır²⁸. Ayrıca sistemik bir derlemede nüks oranı; iğne fasyotomisinde (%50-58), parsiyel fasyektomiden (%12-39) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur²⁹. Bryan ve Ghorbal, küçük bir cilt insizyonu kullanarak yaptıkları kapalı fasyotomi ile ortalama 5.3 yıllık takip sonrası nüks oranını %45 olarak bildirmişlerdir³⁰. Moermans tarafından tanımlanan, küçük kavisli cilt insizyonları kullanılarak yapılan segmental fasyektomi ile ortalama 2.9 yıllık takip sonrası %38 nüks bildirilmiştir³¹. Aynı tekniğin kullanıldığı bir başka çalışmada, ortalama 2.5 yıllık takip sonrası nüks oranı %16 olarak bildirilmiştir³². Dermofasyektomide, parsiyel fasyektomiden farklı olarak hastalıklı ciltte eksize edilir ve yara yeri tam kat cilt grefti ile kapatılır. Yaygın cilt tutulumu olan diffüz tip dupuytren kontraktürünün cerrahi tedavisinde önerilmektedir. Diffüz tutulumu olan 103 hastalık bir seride nüks oranı %11.6 olarak bulunmuştur³³. Ancak herhangi bir cerrahi tekniği önermek için; fonksiyonel sonuçlar, komplikasyonlar ve nüks oranlarını da içeren prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Parmakların aktif ve pasif, fleksiyon/ekstansiyon egzersizlerine hastanın ağrısı izin verdiği ölçüde; eklem sertliğini önlemek, elde edilen yeni hareket açıklığını korumak ve deformitenin nüks etmesini önlemek için mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır^{14,35}. Çalışmamızda ameliyattan 7 gün sonra tüm hastalara MKF ve PİP eklem hareket açıklığını sağlamak için aktif ve pasif, fleksiyon/ekstansiyon egzersizleri başlandı ve 8 hafta ev egzersizi protokolü uygulandı. Ameliyat sonrası uygulanan volar alçı-atel ikinci haftanın sonunda çıkarılarak sekizinci haftanın sonuna kadar parmakları ekstansiyonda tutan volar gece splinti uygulandı.

Dupuytren hastalığında; pozitif aile öyküsü, bilateral tutulum, ektopik hastalık varlığı (Garrod'un eklem yastıkçıkları, Ledderhose hastalığı, Peyronie hastalığı)

Dupuytren Kontraktürü

ve başlangıç yaşının 45'in altında olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda hastalık daha agresif seyreder ve nüks oranları daha yüksektir^{3,27}. Çalışmamızda 7 hastada (%21.875) aile öyküsü pozitif, 4 hastada (%12.5) bilateral tutulum olup, ektopik hastalığa rastlanmadı.

Dupuytren hastalığının patolojik anatomisi ile etiyolojik ve prognostik faktörleri literatürde ayrıntılı bir şekilde tanımlanmasına rağmen altın standart bir tedavi yöntemi konusunda görüş birliği yoktur. Tedavinin başarısı için eklem kontraktürleri geri dönüşümsüz hale gelmeden cerrahi planlanması önemli olup, cerrahi prosedürler loop altında geniş bir cerrahi sahada komşu nörovasküler yapılara ve fleksör tendonlara zarar vermeyecek şekilde gerçekleştirilmelidir. Cerrahi sonrası nüksü önlemek ve parmakların hareket açıklığını tekrar kazanmak için erken aktif/pasif hareket başlanmalı ve gece splinti kullanılmalıdır.

Sonuç olarak; MKF ve PİP eklem kontraktüründe yeterli düzelme sağlanması, komplikasyon ve nüks oranlarının düşük olması nedeniyle parsiyel fasiektomi dupuytren kontraktürünün cerrahi tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Thurston A. Dupuytren's disease or Cooper's contracture? Kenneth Fitzpatrick Russell Memorial Lecture. ANZ J Surg 2003;73(7):529-35.
2. Townley WA, Baker R, Sheppard N, Grobelaar AO. Dupuytren's contracture unfolded. BMJ 2006;332(7538):397-400.
3. Hindocha S. Risk Factors, Disease Associations, and Dupuytren Diathesis. Hand Clin 2018;34(3):307-14
4. Rayan GM. Clinical presentation and types of Dupuytren's disease. Hand Clin 1999;15(1):87-96.
5. Geoghegan JM, Forbes J, Clark DI, Smith C, Hubbard R. Dupuytren's disease risk factors. J Hand Surg Br 2004;29(5):423-6.
6. Luck JV. Dupuytren's contracture; a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. J Bone Joint Surg Am 1959;41(4):635-64.
7. Tubiana R. Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. Ann Chir Main 1986;5(1):5-11.
8. McGrouther DA. Dupuytren's contracture. In: Green's operative hand surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.159-85.
9. Smith AC. Diagnosis and indications for surgical treatment. Hand Clin. 1991;7(4):635-42.
10. Crean SM, Gerber RA, Graverand MP, Boyd DM, Cappelleri JC. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. J Hand Surg Eur 2011;36(5):396-407.
11. Desai SS, Hentz VR. The treatment of Dupuytren disease. J Hand Surg Am 2011; 36(5):936-42.
12. Eaton C. Percutaneous fasciotomy for Dupuytren's contracture. J Hand Surg Am 2011;36(5):910-5.
13. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease-a systematic review. J Hand Surg Eur 2010;35(8):623-6.
14. Au-Yong IT, Wildin CJ, Dias JJ, Page RE. A review of common practice in Dupuytren surgery. Tech Hand Up Extrem Surg 2005;9(4):178-87.
15. van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy in dupuytren's disease. J Hand Surg Br 2006;31(5):498-501.
16. Wilson GR. Current surgical treatment of Dupuytren's disease. Br J Clin Pract 1997;51(2):106-10.
17. Bryan AS, Ghorbal MS. The long-term results of closed palmar fasciotomy in the management of Dupuytren's contracture. J Hand Surg Br 1988;13(3):254-6.
18. Foucher G, Medina J, Navarro R. Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results. J Hand Surg Br 2003;28(5):427-31.
19. Coert JH, Nérin JP, Meek MF. Results of partial fasciectomy for Dupuytren disease in 261 consecutive patients. Ann Plast Surg 2006;57(1):13-7.
20. Werker PM, Pess GM, van Rijssen AL, Denkler K. Correction of contracture and recurrence rates of Dupuytren contracture following invasive treatment: the importance of clear definitions. J Hand Surg Am 2012;37(10):2095-105.
21. Dias JJ, Braybrooke J. Dupuytren's contracture: an audit of the outcomes of surgery. J Hand Surg Br 2006;31(5):514-21.
22. Dias JJ, Singh HP, Ullah A, Bhowal B, Thompson JR. Patterns of recontracture after surgical correction of Dupuytren disease. J Hand Surg Am 2013;38(10):1987-93.
23. Tonkin MA, Burke FD, Varian JPW. Dupuytren's contracture: a comparative study of fasciectomy and dermofasciectomy in one hundred patients. J Hand Surg Br 1984;9(2):156-62.
24. Mäkelä EA, Jaroma H, Harju A, Anttila S, Vainio J. Dupuytren's contracture: the long-term results after day surgery. J Hand Surg Br 1991;16(3):272-4.
25. Anwar MU, Al Ghazal SK, Boome RS. Results of surgical treatment of Dupuytren's disease in women: a review of 109 consecutive patients. J Hand Surg Am 2007;32(9):1423-8.
26. Kitridis D, Karamitsou P, Giannaros I, Papadakis N, Sinopidis C, Givissis P. Dupuytren's disease: limited fasciectomy, night splinting, and hand exercises-long-term results. Eur J Orthop Surg Traumatol 2018;doi:10.1007/s00590-018-2340-6. [Epub ahead of print]
27. Dias JJ, Aziz S. Fasciectomy for Dupuytren Contracture. Hand Clin 2018;34(3):351-66.
28. van Rijssen AL, Gerbrandy FS, Ter Linden H, Klip H, Werker PM. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week followup study. J Hand Surg Am 2006;31(5):717-25.
29. Chen NC, Srinivasan RC, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes of fasciotomy, aponeurotomy, and collagenase treatments for Dupuytren's contracture. Hand 2011;6(3):250-5.
30. Bryan AS, Ghorbal MS. The long-term results of closed palmar fasciotomy in the management of Dupuytren's contracture. J Hand Surg Br 1998;13(3):254-6.
31. Moermans JP. Long-term results after segmental aponeurotomy for Dupuytren's disease. J Hand Surg Br 1996;21(6):797-800.
32. Clibbon JJ, Logan AM. Palmar segmental aponeurotomy for Dupuytren's disease with metacarpophalangeal flexion contracture. J Hand Surg Br 2001;26(4):360-1.
33. Armstrong JR, Hurren JS, Logan AM. Dermofasciectomy in the management of Dupuytren's disease. J Bone Joint Surg Br 2000;82(1):90-4.
34. Abbott K, Denney J, Burke FD, McGrouther DA. A review of attitudes to splintage in Dupuytren's contracture. J Hand Surg Br 1987;12(3):326-8.

Uçucu Gazlarla Zehirlenmeye Bağlı Ölümler: Retrospektif Otopsi Çalışması*

Murat Serdar GÜRSES¹, Taner AYDOĞAN², Bülent EREN¹, Filiz EREN¹

¹ Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Uçucu maddeler hızlı, keyif verici, hafif öfori yapan etkileri nedeniyle gençler arasında sıklıkla kullanılır. Ülkemizde ve dünyada yaygın bir halk sağlığı problemi olan uçucu madde kötüye kullanımı önemli derecede mortalite ve morbiditeden sorumludur. Bu çalışmamızın amacı uçucu madde zehirlenmesine bağlı otopsi yapılmış vakalardaki ölüm nedenlerini, ölüm mekanizmasını, ölüm orjini, toksikolojik analiz raporları ve vakalarının sosyodemografik özelliklerini tartışmaktır. Çalışmamızda Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesince 01/01/2016 ve 01/08/2018 tarihleri arasında otopsi yapılmış olan toplam 4625 vaka retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya, uçucu gaz zehirlenmesi sonucu öldüğü tespit edilen 11 vaka dahil edilmiştir. Vakaların tamamı erkek olup yaşları 15-62 arasında değişmektedir. Vakaların yarısından fazlasının 18 yaş ve altı (n=5, %55.6) olduğu tespit edildi. Vakaların 5 tanesinde ölüm orjini intihar olduğu geriye kalan 6 vaka ise ölüm orjini kaza olduğu tespit edildi. 11 vakanın 8'inde histopatolojik inceleme yapıldı. Yapılan toksikolojik incelemelerde; bütan, etan, propan, toluen, heksan, isobütan gibi uçucu gazlar tespit edildi. Organların mikroskopik ve makroskopik incelemesinde; non-spesifik bulgular ve akciğerlerin ağırlıklarında anlamlı artış tespit edildi. Bu ölümlerde otopsi bulguları ve histopatolojik bulgular non-spesifik bulgulardır. Ancak toksikolojik analiz raporları, olay yeri, tanık ifadeleri ve tıbbi öykü yardımcı olabilir. Özellikle bu tür vakalarda otopsinin çok hızlı yapılması ve usulüne uygun alınan numunelerin hava ile temas kurulmadan laboratuvara ulaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uçucu madde. Bütan. Otopsi.

Death due to Intoxication with Volatile Gases: Retrospective Autopsy Study

ABSTRACT

Volatile substances are frequently used by young people because of their fast, entertaining and mild drunkenness effects. Volatile substance abuse is a common public health problem in our country and in the world, and responsible for significant mortality and morbidity. The aim of this study was to discuss the mechanism of death, cause of death, type of death, toxicological analysis reports and sociodemographic characteristics of autopsy cases due to volatile substance poisoning. In our study, a total of 4625 patients who were autopsied between 01/01/2016 and 01/08/2018 by the The Council of Forensic Medicine, Bursa Group Presidency Morgue Department were evaluated retrospectively. The study included 11 cases that were found to have died as a result of volatile gas poisoning. All cases were male and their ages ranged from 15 to 62 years. More than half of the cases were at 18 years of age or below. (n = 5, 55.6%). In five of the cases, death type was suicide and the remaining 6 cases were accidental deaths. Histopathological examination was performed in 8 of 11 cases. In toxicological investigations; volatile gases such as butane, ethane, propane, toluene, hexane, isobutane were detected. Microscopic and macroscopic examination of organs revealed mostly nonspecific findings and a significant increase in the weight of the lungs were determined. Especially in such cases, the autopsy should be performed quickly and the samples taken properly should be delivered to the laboratory without contact with air.

Key Words: Volatile substance. Butane. Autopsy.

Geliş Tarihi: 11 Ocak 2019
Kabul Tarihi: 08 Nisan 2019

* 16. Ulusal Adli Tıp Günleri'nde poster bildiri olarak sunulmuştur (24-28 Ekim 2018, Antalya).

Dr. Murat Serdar GÜRSES
Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı
Üçevler Mah., Esra Sk. No:4
Nilüfer, BURSA
Tel.: 0537 020 47 06
E-posta: muratserdardurses@gmail.com

Ergenler arasında sıklıkla görülen uçucu madde ("inhalan madde" olarak da adlandırılır) kötüye kullanımı tüm dünyada bir halk sağlığı problemidir. Çocuklar ve gençler arasında uçucu maddeler, özellikle erişiminin kolay olması, ucuz olması ve hızlı etki göstermesinden dolayı tercih edilirler¹. Bu amaçla kullanılacak bütan, toluen, propan, dimetil eter, etil klorid, aseton, izopropan, etil asetat gibi birçok uçucu madde ve bunların olduğu karışımlar vardır². Bu uçucu maddeler tutkal ve yapıştırıcılar, aerosoller (deodorant, oda spreyi, saç spreyi vs.), anestezi maddeleri, temizleyici ürünler ve solventler, gazlar (çakmak gazı, yakıt gazı,

oje söküçüler, tiner, boya söküçüler vs.) olarak 5 grupta sınıflandırılmıştır². Uçucu maddeler vücuda koklamakla ya da nefes alma sırasında alınır. Maddenin yapısına göre direk bir kap içerisinde koklama ile, bir beze emdirilerek ağız ve burundan nefes alınarak ya da torba içerisinde nefes alınarak vücuda alınır³.

Yaygın bir halk sağlığı problemi olan uçucu madde inhalasyonu önemli derecede morbidite ve mortaliteden sorumludur⁴. ABD’de yakın zamanda yürütülen çalışmalarda; uçucu madde inhalasyonunun son yıllarda büyük oranda artış gösterdiği, sıklıkla adölesanlarda görülen uçucu madde inhalasyonu alışkanlığının adölesan popülasyonunun %9 ila %20 civarında bulunduğu tespit edilmiştir⁵⁻⁸. Ülkemizde kesin bilgiler olmamakla birlikte ortaöğretim çocuklarında uçucu madde kullanım oranının %5.1 olduğu bildirilmiştir⁹.

Çakmak gazı, doğal gaz ya da tüp gazı ile intihar ya da kaza sonucu ölümler gerçekleşmektedir. Literatürde n-bütan, propan, isobütan gibi uçucu maddeleri içeren çakmak gazının nefes alınarak çekilmesi sonucu ani ölümler bildirilmiştir¹⁰⁻¹¹. Kimyasal formülü C₄H₁₀ olan bütan, gaz halinde getirilerek kötü kullanımı özelliği olan renksiz, kokusuz ve lipofilik bir maddedir¹⁰.

Bizim bu çalışmamızda ilk amacımız, Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığında 2016-2018 yılları arasında otopsi yapılan ve toksikolojik analiz raporunda kanında n-bütan, etan, isobütan, toluen, hexan ve propan tespit edilen vakaları yaş, cinsiyet, sosyodemografik özellikleri, ölüm nedenleri, ölüm orjini, dokuların histopatolojik özelliklerine göre incelemek ve güncel literatür eşliğinde tartışmaktır. İkinci amacımız, ölüm vakalarında adli otopsinin ölüm nedeninin saptanmasındaki yeri ve önemini literatür eşliğinde tartışmak ve kullanımı giderek artan uçucu madde kullanımını önlemek için öneriler sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından etik izin alınmıştır (18/09/2018 tarihli ve 21589509/2018/692 sayılı yazı). Çalışmamızda Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesince 01/01/2016 ve 01/08/2018 tarihleri arasında otopsi yapılmış olan toplam 4625 vaka retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza, ölüm sebebi çeşitli uçucu gazlara bağlı zehirlenme olarak tespit edilmiş toplam 11 vaka dahil edilmiştir. Bu vakaların ölü muayene zabıt varakası, vakaların sosyodemografik özellikleri, olay yeri, ölüm yeri, otopsi bulguları, otopsi fotoğrafları, histopatolojik inceleme raporları ve toksikolojik analiz raporları değerlendirilmiştir.

Otopsi sırasında cesetlerden elde edilen kan numunelerinin uçucu madde analizi Head Space Gaz Kromatografi Kütle Spektrometresi (HS/GC/MS) cihazı ile

gerçekleştirildi. Otopsi sırasında alınan dokular, %10’luk formaldehit solüsyonuna konulduktan sonra rutin doku takibine alındı. Dokular Hematoksi-len ve eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Çalışmanın doğası gereği herhangi bir istatistiksel analiz kullanılmadı. Sadece sosyodemografik veriler için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Ayrıca cinsiyet, ölüm orjini, ölüm yeri gibi kriterler için alt gruplar oluşturuldu ve yüzdelik olarak hesaplandı.

Bulgular

4625 vakanın 11 tanesinde ölüm nedeninin uçucu gazların inhalasyonu sonucu gerçekleştiği görüldü. Ölü muayene zabıt evrakı incelemesinde; 6 vakanın ölümünün olay yerinde gerçekleştiği, diğer 5 vakanın ise hastane acil servisinde öldüğü (hastaneye girişinde ortalama 1.5 saat içinde eks) kayıtlıdır. Bütün vakalarda otopsi raporlarında, ölüm nedenleri uçucu madde zehirlenmesi sonucu öldüğü kayıtlıdır. Vakaların tamamı erkek olup yaşları 15-62 arasında değişmektedir (yaş ortalaması ± standart sapma, 29.55±17.68). Vakaların yarısından fazlasının 18 yaş veya altında (n=5, %55.6) olduğu tespit edildi. Vakaların 5 tanesinde ölüm orjini intihar olduğu, geriye kalan 6 vaka da ise ölüm orjininin kaza olduğu tespit edildi. Vakalara ait karakteristik özellikler Tablo I’de gösterildi. Yapılan toksikolojik incelemelerde; bütan, etan, propan, toluen, heksan, isobütan gibi uçucu gazlar tespit edildi (Tablo II). 8 Vakada histopatolojik inceleme yapılmış, 3 vakada ise histopatolojik inceleme yapılmamıştır. Histopatolojik inceleme yapılan vakaların akciğer ve kalp dokularına ait bulgular Tablo III’de gösterildi. Vakaların tamamında akciğer ağırlıklarında ileri derecede artış tespit edildi.

Tablo I. Vakaların karakteristik özellikleri

Vaka no	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (m)	Beden Kütle İndeksi (kg/m ²)	Ölüm Orjini	Ölüm yeri/ölü bulunduğu yer	Uçucu maddenin temin yolu
1	Erkek	16	70,5	1,75	23	Kaza	Olay yeri (otoyol)	Çakmak gazı
2	Erkek	40	52,9	1,7	18,3	İntihar	Olay yeri (ev)	Doğalgaz borusu
3	Erkek	15	56,5	1,65	20,8	Kaza	Olay yeri (sokak)	Çakmak gazı
4	Erkek	62	71,25	1,7	24,7	İntihar	Hastane	Mutfak tüpü
5	Erkek	15	64,1	1,76	20,7	Kaza	Hastane	Çakmak gazı
6	Erkek	25	65,85	1,74	21,8	İntihar	Olay yeri (ev)	Doğalgaz borusu
7	Erkek	18	88,9	1,84	26,3	Kaza	Hastane	Çakmak gazı
8	Erkek	57	74,3	1,72	25,1	İntihar	Olay yeri (ev)	Doğalgaz borusu
9	Erkek	42	61,1	1,7	21,1	İntihar	Olay yeri (ev)	Mutfak tüpü
10	Erkek	19	74	1,8	22,9	Kaza	Hastane	Çakmak gazı
11	Erkek	16	52	1,62	19,8	Kaza	Hastane	Çakmak gazı

Uçucu Gazlarla Zehirlenme

Tablo II. Toksikolojik analiz sonucu kanda tespit edilen uçucu gaz tipleri

Tespit edilen gaz tipi	Vaka sayısı	%
Bütan	5	45,5
Bütan+etan	3	27,3
Bütan+propan	2	18,2
Toluen+heksan+bütan+isobütan	1	9

Tablo III. Kalp ve akciğerlerin histopatolojik bulguları

Yaş	Kalp	Akciğer
16	Konjesyon	Alveol lümenlerinde eritrosit ekstravazasyonu, serum eksudasyonu, pigment yüklü makrofajlar, duvarlarda yer yer harabiyet
40	Küçük bir alanda (0,3 x 0,1 cm) kas demetleri arasında, bir kısım kas demetlerini ortadan kaldıran kronik iltihabi hücre infiltrasyonu ve diğer alanlarda konjesyon, perivasküler lipomatosis	Plevrada kalınlaşma, interstisyel fibrozis, ödem, konjesyon, alveol duvarlarında yer yer harabiyet
62	Kas dokusunu ortadan kaldıran olgun bağ dokusundan oluşmuş eski infarkt ile uyumlu bulgular, myosit stoplazmalarında genişleme, konjesyone damar yapıları	Alveol lümenlerinde eritrosit ekstravazasyonu, serum eksudasyonu
15	Konjesyon.	Ödem, konjesyon, pigment yüklü makrofajlar
25	Konjesyon	Ödem, konjesyon, pigment yüklü makrofajlar
57	Konjesyon, yağlı değişiklikler	Kesitlerde alveollerde amfizematöz genişleme, içlerinde ekstravaze eritrositler ve hemosiderin yüklü makrofajlar, bazı alveollerde yer yer nötrofil polimorflar
42	Konjesyon	Alveol duvarlarında harabiyet, ödem, konjesyon, pigment yüklü makrofajlar, hafif antrakoz,
19	Myosit stoplazmalarında yer yer genişleme, konjesyon	Yoğun ödem, pigment yüklü makrofajlar

Otopsi sırasında dış ve iç muayenede vakalarda herhangi bir travmatik bulgu tespit edilmedi. Çakmak gazı inhalasyonu sonucu ölen bir vakada özefagusta mide içeriği izlendi. İntihar etmek için doğalgaz borusunu kesen bir vaka ile banyoda mutfak tüpünü açarak ölen vaka olmak üzere toplam 2 vakanın el bileklerinde eskiye ait tereddüt kesileri tespit edildi. Bir vakada sol koroner arter inen dalının 1 cm.den sonra 0.5 cm

derinliğinde 3 cm boyunca kas içerisinde seyrettiği (bridging) görüldü. 62 yaşındaki bir vakada koroner arterlerin tıkaçıcı düzeyde aterom plakları ile tıkalı olduğu ve kalbin makroskopik incelemesinde; septumda 3x4 cm.lik beyaz sedefi alan izlendi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamız, otopsi raporunda ölüm nedeni uçucu madde zehirlenmesi olan vakaların geriye dönük analizi yapılarak planlandı. Vakalarda tespit edilen uçucu maddelerin, intihar metodu olarak ve uçucu madde kötüye kullanımı olmak üzere 2 nedenden dolayı kullanıldığı görüldü. İntihar metodu olarak 3 vakada doğalgaz borusundan uçucu maddenin nefes alma ile vücuda alındığı ve diğer 2 intihar vakasında ise ortama bırakılan sıvılaştırılmış petrol gazının (LPG) solunması sonucu vücuda alındığı görüldü. Geriye kalan 6 vakamız ise sosyal bir problem olan çakmak gazı istemli inhalasyonu/kötüye kullanımı sonucu olan ölüm vakaları idi. Serimizde olmamakla birlikte otopotik amaçlı kullanılan propan-bütan gaz karışımı ölümlü vakalar da bildirilmiştir¹².

Uçucu maddeler piyasada serbestçe satılan ve birçok ürünün içerisinde yer alan maddelerdir. Uçucu maddeler hızlı, keyif verici, hafif öfori yapan etkileri nedeniyle çocuklar ve ergenler arasında tercih edilirler^{1,7,8,13}. Uçucu madde kullanımı yaşı 6 yaş altından başlayıp 60 yaş üstüne kadar değişmekle birlikte genelde çocuklar ve ergenler arasında daha sık görülmektedir⁷. Dolayısıyla yaygın bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çakmak gazı kötüye kullanımına bağlı ölümlerin en sık erkek cinsiyette ve genelde ergen çocuklarda görüldüğü bildirilmektedir¹⁰. Öztürk ve arkadaşlarının İstanbul merkezli 26 ili kapsayan otopsi çalışmasında, çakmak gazı inhalasyonuna bağlı 56 ölümlü vaka bildirmişlerdir. Vakaların tamamının erkek olduğu ve 18 yaş ve altı yaş grubunun ise vakaların %75'i olduğu bildirilmiştir¹⁰. Bork ve arkadaşlarının otopsi çalışmasında da benzer olarak vakaların tamamının erkek olduğu ve yaş aralığının ise 14-17 yaş olduğunu belirtmişlerdir¹¹. Bizim çalışmamızda verilerimizin literatür ile uyumlu olarak çakmak gazı istemli inhalasyonu/kötüye kullanımı sonucu ölen 6 vakanın tamamının erkek olduğu ve yaşlarının 15-19 yaş aralığında olduğu görüldü. Dünyada da durumun benzer olduğu görüldü. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan büyük veri sayısı olan bir çalışmada, uçucu madde kullanım oranlarında erkek cinsiyetin %74 oranında olduğu ve 13-19 yaş aralığındaki çocukların %54 ve 6-12 yaş aralığındaki çocuk oranının ise %15 olduğu bildirilmiştir⁷.

Halk sağlığı problemi olan uçucu madde kullanımının ülkemizde giderek arttığını söyleyebiliriz¹⁴. Ülkemizde kesin bilgiler olmamakla birlikte ortaöğretim çocuklarında uçucu madde kullanım oranının %5.1 ol-

duğu bildirilmiştir⁹. Ergenler arasında yaşam boyu en az bir kez uçucu madde kullanımının ise %8.8 olduğu bildirilmiştir¹⁴. Avustralya'da 12-17 yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir araştırmada ise yaşam boyu en az bir kez uçucu madde kullanımı oranı %27.3 olarak bildirilmiştir¹⁵.

Uçucu madde inhalasyonu önemli ölçüde morbidite ve mortaliteden sorumludur⁴. Suffokasyon, tehlikeli hareketlere bağlı travma, vagal inhibisyon, solunum depresyonu ve kardiyak aritmi gibi nedenlerle ani ölüm meydana gelmektedir. Bu anirin %50'den fazlasının direk kardiyak etkilere bağlı olduğu belirtilmiştir^{16,17}. Ancak otopside genelde kanda ya da dokularda tespit edilen n-bütan, isobütan, propan vb. uçucu gazlar dışında çok fazla anlamlı bulgu tespit edilmeyebilir. Otopsi sırasında ölüm sebebinin ve orijininin araştırılması komplike bir süreçtir¹⁷. Çalışmalarda iç organların histopatolojik incelemesinde; akciğerlerdeki anlamlı ağırlık farkından başka, organlarda konjesyon gibi spesifik olmayan bulgular tespit edildiği bildirilmiştir^{10,11}. Bizim çalışmamızda da 8 vakada histopatolojik inceleme yapılmasına rağmen akciğerlerde alveol lümenlerinde eritrosit ekstrasvazasyonu, ödem ve konjesyon ve kalpte ise konjesyon gibi spesifik olmayan bulgular tespit edildi. Ancak vakalarımızın tamamında kan numunelerinde uçucu maddelerin en az biri tespit edildi. Uçucu madde kullanımı ya da uçucu madde solumasına bağlı (intihar amaçlı) ölümlerde olay yeri ayrı bir önem arz etmektedir. Çakmak gazı kullanımına bağlı bütün vakalarımızda olay yerinde çakmak gazı tüpü bulunduğu kayıtlıdır. Olay yerinden elde edilecek bulgular otopsi yapan hekimi alert duruma getirmektedir. Çünkü bu vakalara en kısa sürede otopsi yapılmalıdır. Uçucu maddenin solunması nedeniyle doğrudan maruz kalan akciğerlerden alınan örneğin açık havaya maruz bırakılmaksızın kapalı plastik kap/poşet içerisinde laboratuara ulaştırılması gerekmektedir¹⁸. Aksi takdirde uçucu maddeler toksikolojik analizde tespit edilmeyebilir. Ayrıca uzun süre hastane tedavisindeki vakalarda n-bütan, isobütan, propan gibi uçucu maddeler otopsi sırasında elde edilemeyebilir¹⁰. Bu tür vakalarda olay yeri ve tıbbi öykü ölüm nedeninin tespitinde yardımcı olabilir. Akcan ve arkadaşları tarafından olay yerinde çakmak gazı dolmuş tüpünün bulunduğu ve hikayede arkadaşları ile uçucu madde soluduktan sonra hastaneye kaldırılırken yolda öldüğü bildirilen vakanın toksikolojik analizlerde herhangi bir uçucu madde tespit edilmediği ve ölüm nedenini gaz içeriğindeki bütanın akut kardiyotoksik etkilerine ikincil olduğu kanaatine varıldığı bildirilmiştir¹⁸. Bizim vakalarımızın tamamında kan analizlerinde uçucu maddelerden bir ya da birden fazlası tespit edildi. Hastanede ölen 5 vakanın tamamına 6-12 saat içerisinde otopsi yapılırken olay yerinde ölen ya da ölü bulunan 6 vakaya ise 8-24 saat arasında otopsi yapılmıştı. Biz, uçucu madde kullanımı sonucu ölen vaka-

lara en kısa sürede otopsi yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Bizim vakalarımızda ölüm nedenlerinin uçucu madde zehirlenmesine bağlı akut toksik etkiler sonucu olduğu kanaatine varıldı. Bir vakamızda sol koroner arterin dalında 4 cm uzunluğunda bridging tespit edilmişti. Bu gazların özellikle kardiyotoksik etkileri düşünüldüğünde^{16,17} vakamızdaki gibi koroner arter anomalileri durumunda ölümün daha da kolaylaşabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak bu çalışma, farklı ölüm orjinlerinde kullanılmasına rağmen uçucu maddelerin de kullanımına bağlı ani ölümler ile ilgili detaylı bilgiler sunmaktadır. Ucuz olması, elde edilebilmesi ve kötüye kullanımı kolay olan ev tipi ürünlerin içeriğinde bulunması nedeni ile, özellikle gençler tarafından artan sıklıkta kullanıldığı dünyada ve ülkemizde çeşitli çalışmalarda belirtilen uçucu maddelerin, artan mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu kanaatindeyiz. Bu maddelerin satış ve kullanımının yasal olarak düzenlenmesinin yanında özellikle genç erişkin gruplar başta olmak üzere toplumda riskli grupların bu tür maddelerin kullanımının olası sonuçları hususunda eğitilmesi, adli tıp pratiğinde bu vakalara yaklaşımın standardize hale getirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kerner K, "Current topics in inhalant abuse," NIDA Research Monograph, vol. 85, pp. 8-29, 1988.
2. Howard MO, Bowen SE, Garland EL, Perron BE, Vaughn MG. Inhalant use and inhalant use disorders in the United States. *Addict Sci Clin Pract*. 2011 ;6(1):18-31. Review.
3. Anderson CE, Loomis GA. Recognition and prevention of inhalant abuse. *Am Fam Physician*. 2003 Sep 1;68(5):869-74. Review.
4. Kile SJ, Camilleri CC, Latchaw RE, et al. Bithalamic lesions of butane encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2006 ; 35(6):439-41.
5. Freedenthal S, Vaughn MG, Jenson JM, Howard MO. Inhalant use and suicidality among incarcerated youth. *Drug Alcohol Depend* 2007;90:81-8.
6. Beasley M, Frampton L, Fountain J. Inhalant abuse in New Zealand. *N Z Med J* 2006;119:U1952.
7. Spiller HA. Epidemiology of volatile substance abuse (VSA) cases reported to US poison centers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2004;30:155-65.
8. Howard MO, Balster RL, Cottler LB, Wu LT, Vaughn MG. Inhalant use among incarcerated adolescents in the United States: prevalence, characteristics, and correlates of use. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:197-209.
9. Ögel K, Çorapçıoğlu A, Sır A, Tamar M, Tot Ş, Doğan O ve ark. Dokuz ilde ilk ve ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. *Türk Psikiyatri Derg* 2004; 15:112-118.
10. Özdemir E, Eş H, Demir M, Üzün İ. Forensic medical evaluation of deaths resulting from inhalation of cigarette lighter refill fuel in Turkey. *Leg Med (Tokyo)*. 2017;24:1-6.

Uçucu Gazlarla Zehirlenme

11. Bork, T., Celbis, O., Petekkaya, S., Oner, B. S., & Samdanci, E. Sudden death in relation to inhaling lighter fluid in adolescents. *Romanian Journal of Legal Medicine*, 2017; 25(4):379-383.
12. Jackowski C, Römhild W, Aebi B, Bernhard W, Krause D, Dirnhofer R. Autoerotic accident by inhalation of propane-butane gas mixture. *Am J Forensic Med Pathol*. 2005;26(4):355-9.
13. Kumar S, Grover S, Kulhara P, Mattoo SK, Basu D, Biswas P at al. Inhalant abuse: A clinic-based study. *Indian J Psychiatry* 2008; 50:117-120.
14. Ögel K, Tamar D, Evren C, Çakmak D. Uçucu madde kullanımının yaygınlığı: Çok merkezli bir araştırmanın verilerinin değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000; 1:220-224.
15. White VB, Bariola EE. Australian secondary school students' use of tobacco, alcohol, and over-the counter and illicit substances in 2011, December 2012.
16. Williams DR, Cole SJ. Ventricular fibrillation following butane gas inhalation. *Resuscitation* 1998;37:43-5. 5.
17. Pfeiffer H, Al Khaddam M, Brinkmann B, Köhler H, Beike J. Sudden death after iobutane sniffing: A report of two forensic cases. *Int J Legal Med* 2006;120:168-73.
18. Akcan R, Çekin N, Hilal A, Arslan MM. Gençlerde uçucu madde soluma sonucu ani ölüm: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;(37)2:154-56.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların RAS Mutasyon Durumuna Göre Klinik ve Patolojik Özellikleri

Mehmet SEZEN¹, Murat ARAZ²

¹ Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon.

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya.

ÖZET

Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda tanı anındaki histopatolojik ve klinik özelliklerin RAS mutasyon durumuna göre karşılaştırılması amaçlandı. Bu kesitsel çalışma için, 01.04.2012-24.08.2017 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin onkoloji merkezinde takip ve tedavisi yapılmış toplam 530 kolorektal kanser tanısı almış hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, tanı anında metastatik hastalığa sahip veya takipleri boyunca metastaz gelişen ve RAS mutasyonu bakılmış 75 hasta dahil edildi. RAS mutant olan ve olmayan hastaların tümör lokalizasyonu, tanı anındaki metastaz yerleri, tümör belirteçleri, tümör diferansiyasyon derecesi ve genel sağkalım süreleri arasındaki farklılıklar analiz edildi. RAS mutasyonu sıklığı %50.7 olarak saptandı. Klinik ve patolojik özellikler açısından bakıldığında RAS mutant ve wild gruplar arasında istatistiksel anlamı farklılık saptamadık. RAS mutasyon durumuna göre genel sağkalım süreleri incelendiğinde, RAS wild tip olan hastaların 2 yıllık genel sağkalımı %59 iken, RAS mutant hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalımı %27.8 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). Ancak, RAS wild hastaların ilk hat tedavisinde bevacizumab veya cetuximab/panitumumab alan hastaların ortalama sağkalımları arasında (sırasıyla %57.1'e karşı %70.7; $p=0.221$) istatistiksel fark saptanmadı. Bu çalışmada, metastatik kolorektal kanserli hastalarımızın RAS mutasyon durumunun daha ziyade Batılı ülkelere benzer olduğunu ve hastaların tanı anındaki klinik ve patolojik özelliklerinin RAS mutasyon durumundan bağımsız olduğunu saptadık. Ancak bu konuda yapılacak prospektif ve daha geniş katımlı çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Klinik ve patolojik özellikler. Kolorektal kanser. RAS mutasyonu.

Clinical and Pathological Properties of Patients with Metastatic Colorectal Cancer According to the RAS Mutation Status

ABSTRACT

We aimed to compare the clinical and histopathologic features at the time of diagnosis of patients with metastatic colorectal cancer according to the RAS mutation status. In this cross-sectional study, archive records of patients with diagnosing colorectal cancer who were followed-up and treated at oncology center of an university hospital in Turkey between 01.04.2012 and 24.08.2017 was analyzed retrospectively. A totally 530 patients' archive records were evaluated. The relationship between the RAS mutant/wild groups and primary tumor localization, location of metastases at diagnosis, tumor markers, tumor differentiation grade and overall survival rates were compared with the literature data. We found no statistically significant difference between RAS mutant and wild groups. When overall survival rates were compared with the RAS mutation status, the overall survival of 2 years in patients with RAS wild type was 59% while the 2 year overall survival of RAS mutant patients was 27.8% and this difference was statistically significant ($p = 0.004$). However, there was no statistically significant difference between the median survival of patients receiving bevacizumab or cetuximab/panitumumab in the first line treatment of RAS wild patients (57.1% versus 70.7%; $p=0.221$, respectively). In this study, we determined that RAS mutation status of our patients with metastatic colorectal cancer is more similar to Western countries and the clinical and pathological characteristics of patients at the time of diagnosis are independent of RAS mutation status. However, there is still need broader participation and prospective trials in this subject.

Key Words: Clinical and pathological properties. Colorectal cancer. RAS mutation.

Geliş Tarihi: 08 Şubat 2019

Kabul Tarihi: 08 Nisan 2019

Dr. Murat ARAZ
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Konya.
Tel.: 0505 503 40 59
E-posta: zaratarum@yahoo.com

Rat Sarcoma (K-RAS) geni, kolorektal karsinom (KRK) gelişimindeki genetik yollardan biri olan tümör baskılayıcı yolda bir proto-onkogen olarak işlev görür. Aynı zamanda ekstrasellüler mitojenik sinyallerin iletiminde rol alan, GTP bağlayabilen bir membran proteinidir¹. RAS gen mutasyonları farklı kanser tiplerinde farklı insidanslarda bulunmaktadır. En yüksek oranda pankreas kanserlerinde (%90) olmak üzere, kolonda (%50), akciğer adenokarsinomlarında (%30), tiroid tümörlerinde (%50) ve myeloid lösemilerde (%30) bu mutasyona rastlanmaktadır².

Metastatik KRK'li hastalarda RAS mutasyonu saptanmamışsa (wild tip) cetuksimab ve panitumumab gibi epidermal büyüme faktörü receptör inhibisyonu yapan ilaçların (anti-EGFR) standart kemoterapiye eklenmesiyle sağkalım sürelerinin uzadığı kanıtlandığından, tedavi planı yapılmadan önce mutlaka K-RAS ve N-RAS mutasyon analizinin yapılması önerilmektedir³⁻⁵. Ancak, CALGB/SWOG, FIRE-3, PEAK gibi en önemli KLİNİK çalışmalar çoğunlukla RAS mutasyon durumunun tedavi tercihini belirleyecek prediktif bir belirteç olup olmadığına yoğunlaşmışlardır⁵. Tanı anındaki RAS mutasyon durumuna göre KRK'li hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile ilgili literatürde sınırlı çalışma ise vardır⁶⁻⁷.

Biz bu çalışmada RAS gen mutasyon analizi yapılmış metastatik KRK'li hastalarda RAS mutant olan ve olmayan grupları; tümör lokalizasyonu, tanı anındaki metastaz yerleri, tümör belirteçleri ile ilişkisi, tümör diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi ve genel sağkalım açısından karşılaştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmada, 01.04.2012-01.01.2017 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takipli tüm KRK'li hastaların arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük, tanı anında metastatik olan veya takipleri boyunca metastaz gelişen hastalarda RAS mutasyonu bakılmış olması olarak belirlendi. RAS mutasyonu bakılmamış, metastatik olmayan ve takip verileri dosyada kayıtlı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 530 KRK tanısı almış olan hasta dosyası tarandı. Tanı anında veya takipleri sırasında metastaz saptanmayan 375 hasta ve metastatik olduğu halde RAS mutasyon analizi yapılmamış olan 80 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların RAS mutasyon sonucu, primer tümör histolojisi ve lokalizasyonu, diferansiyasyon derecesi, tanı anındaki metastaz yerleri, tümör belirteçlerinin kan seviyeleri ve genel sağkalım süreleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Niteliksel veriler % ve sıklık olarak belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student t-testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Genel sağkalım son kontrol veya eksi-

tus tarihinden metastatik hastalık tanı tarihi çıkarılarak bulundu. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım üzerine etkili olabilecek değişkenler log-rank testi ile analiz edildi. Çalışmadaki tüm p değerleri çift yönlü olup p<0,05 bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı şekilde ifade edildi.

Bu İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi'nin yapılabilmesi için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.08.2017 tarih ve 2017/8-210 karar numarası ile izin alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine ve iyi klinik uygulamalara uygun olarak yapılmıştır.

Bulgular

Metastatik, RAS mutasyonu bakılmış 75 KRK'li hastanın verileri analiz edildi. Hastaların ortalama takip süreleri 24 ay idi. RAS bakılan hastaların %50.7'sinde K-RAS mutant görüldü. Hastaların sadece %32'sinde (24 hasta) N-RAS ve %40'ında (30 hasta) B-RAF mutasyonu çalışılmıştı. Ancak sadece bir hastada N-RAS mutant (%1,3) ve B-RAF mutant (%1,3) saptandığı için değerlendirme yapılırken N-RAS ve B-RAF mutasyonu göz önüne alınmadı. Bu nedenle RAS mutant ifadesi K-RAS mutant olanları tanımlamak için kullanıldı. Mutasyon durumu Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. RAS ve B-RAF mutasyon durumları

Parametre	Wild tip n-(%)	Mutant n-(%)	Bilinmiyor n-(%)
K-RAS	37-(49.3)	38-(50.7)	0-0
N-RAS	23-(30.7)	1-(1.3)	51-(68)
B-RAF	29-(38.7)	1-(1.3)	45-(60)

RAS wild tip hastalarda ortalama yaş 59 iken, mutant grupta 63 idi. Hastalarımızın RAS mutasyon durumuna göre cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve performans skorları incelendiğinde, wild ve mutant grupların birbirine benzer oldukları görüldü. Hastaların demografik özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Tümörün metastaz yaptığı bölgelere baktığımızda RAS wild grubun %67'sinde (31 hasta) karaciğere, %9'unda (4 hasta) akciğere, %9'unda (4 hasta) peritona, %7'sinde (3 hasta) batın içi lenf noduna ve %4'ünde overe (2 hasta) metastaz yaptığı ve %4'ünde (2 hasta) lokal nüks olduğu saptandı. RAS mutant grupta ise wild gruba benzer şekilde metastaz oranı en yüksek organ %60 oranında (32 hasta) karaciğerdi. %18'inde (10 hasta) akciğere, %10'unda (5 hasta) batın içi lenf noduna, %8'inde (4 hasta) peritona metastaz yaptığı ve %4'ünde (2 hasta) lokal nüks saptandı. Hastaların çoğunluğunun tümör gradı belirtilmemiştir. İki grup içinde de primertümörün en sık lokalize

Kolorektal Kanserde RAS Mutasyonu

olduğu bölge rektum idi. İki grup arasında RAS mutasyon durumuna göre tümörün gradı, primertümörün yerleşim yeri ve metastaz bölgeleri açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo III)

Tablo II. RAS Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Demografik Özellikleri

Parametre	Ras Wild n-(%)	Ras Mutant n-(%)	p
Cinsiyet			
Erkek	21-(56.8)	17-(44.7)	0.359
Kadın	16-(43.2)	21-(55.3)	
Yaş (medyan, min-max)	59, 23-83	63.5, 32-82	0.259
ECOG*			
0	3-(8.1)	3-(7.9)	0.586
1	9-(24.3)	6-(15.8)	
2	1-(2.7)	2-(5.3)	
3	1-(2.7)	3-(7.9)	
Bilinmiyor	23-(62.2)	24-(63.1)	
Sigara			
Var	18-(48.6)	22-(57.9)	0.469
Yok	16-(43.2)	13-(34.2)	
Bilinmiyor	3-(8.1)	3-(7.9)	

*ECOG: EasternCooperativeOncologyGroup

Tablo III. RAS Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Histopatolojik ve Klinik Özellikleri

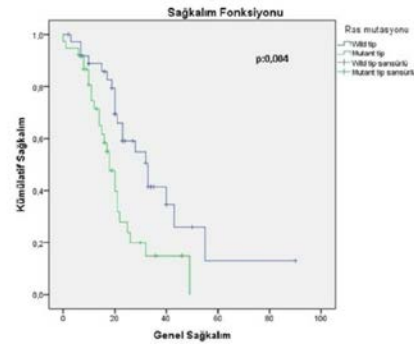
Parametre	Ras Wild n-(%)	Ras Mutant n-(%)	p
Grade			
Grade 1	5-(13.5)	4-(10.5)	0.852
Grade 2	13-(35.2)	11-(29)	
Grade 3	3-(8.1)	4-(10.5)	
Bilinmeyen	16-(43.2)	19-(50)	
Lokalizasyon			
Sağ kolon	5-(13.6)	3-(7.8)	0.903
Transvers kolon	2-(5.4)	2-(5.2)	
Sol kolon	4-(10.8)	4-(10.5)	
Sigmoid	12-(32.4)	12-(31.5)	
Rektum	14-(37.8)	15-(39.89)	
Çekum	0-(0)	2-(5.2)	
Metastaz Yeri			
Karaciğer	31-(67)	32-(60)	1
Akciğer	4-(9)	10-(18)	0.137
Batın lenf nodu	3-(7)	5-(10)	0.711
Periton	4-(9)	4-(8)	1
Lokal nüks	2-(4)	2-(4)	0.615
Over	2-(4)	0-(0)	0.240

Hastalarımızın tanı anındaki CEA ve CA 19-9 düzeyleri RAS mutasyon durumuna göre bakıldığında, RAS mutantlarda RAS wild tip olanlara göre sayısal olarak ortalama kan tümör belirteçleri seviyesi daha yüksek olsa da tanı anındaki CEA ve CA 19-9 düzeyleri ara-

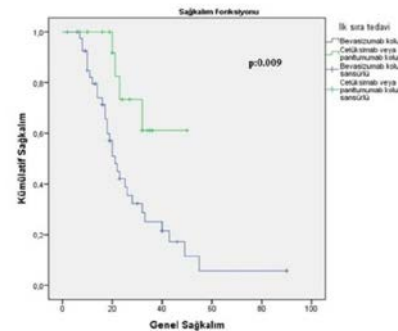
sında (CEA için 25'e karşı 19, p=0.646; CA 19.9 için 81'e karşı 16, p=0.074; sırası ile); istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Birinci hat tedavide anjiogenesis inhibisyonu yaparak etki gösteren bevacizumab ile kombine kemoterapi alan 41 hastanın 39'u sol kolon, 2'si sağ kolona yerleşim gösterirken; epidermal büyüme faktör reseptörünü inhibe ederek etki gösteren cetuksimab veya panitumumab ile kombine kemoterapi alan 18 hastanın 13'ü sol kolon, 3'ü sağ kolon ve 2'si transvers kolona yerleşim gösteriyordu. RAS wild tip olup birinci hat tedavide bevacizumab ile kombine kemoterapi alan 14 hastanın hepsinde primer tümör sol kolona lokalizasyon gösterirken, cetuksimab veya panitumumab ile kombine kemoterapi alan 17 hastada, primer tümör 13'ünde sol kolona, 2'sinde sağ kolona ve 1'inde ise transvers kolona lokalizasyon gösteriyordu.

RAS mutasyon durumuna göre genel sağkalım süreleri incelendiğinde, RAS wild tip olan hastaların 2 yıllık genel sağkalımı %59 iken, RAS mutant hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalımı%27.8 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). (Şekil 1) İlk hat kemoterapi ile kombine bevacizumab veya cetuksimab/panitumumab alan tüm hastalar genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında ise; cetuksimab/panitumumab tedavisi alan hasta grubunda 2 yıllık genel sağkalım%73.3 iken, bevacizumab alan grupta ise 2 yıllık genel sağkalım % 42 olarak saptandı (p=0.009). (Şekil 2)

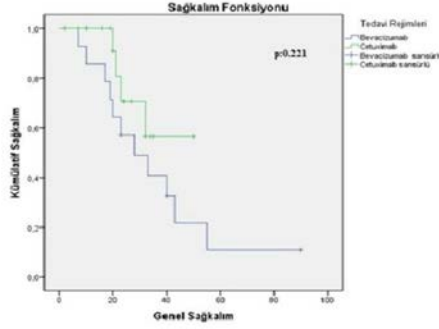


Şekil 1: RAS mutant ve wild hastaların sağkalım grafiği



Şekil 2: İlk hat tedaviye göre hastaların sağkalımlarının karşılaştırılması

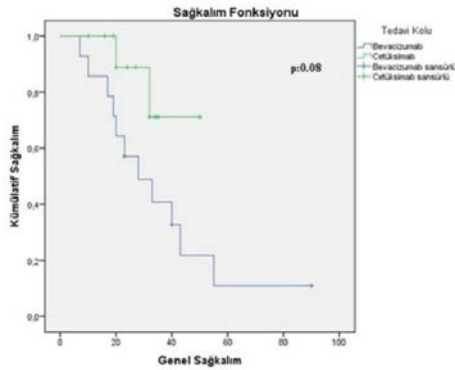
RAS wild tip ve ilk sıra tedavi bevacizumab ile kombine kemoterapi alan hastaların 2 yıllık genel sağkalımını %57.1 iken, cetuximab/panitumumab bazlı tedavi alan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım ise %70.7 olarak hesaplandı. Medyan genel sağkalım bevacizumab kolunda 21 ay iken cetuksimab/panitumumab kolunda ise 25.5 ay olarak saptandı, ancak bu fark istatistiksel farklılığa ulaşamadı. ($p=0.221$). (Şekil 3)



Şekil 3:

RAS wild tip grupta ilk hat tedaviye göre hastaların sağkalımlarının karşılaştırılması

Raswild ve primer tümör lokalizasyonu sol kolon olan hastaların aldıkları tedaviye göre 2 yıllık sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; bevacizumab kolunda 2 yıllık genel sağkalım %57.1 iken, cetuksimab/panitumumab kolunda ise bu oran %88.9 olarak saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.08$). (Şekil 4)



Şekil 4:

RAS wild tip ve primer tümör lokalizasyonu sol kolon olan hastaların ilk hat tedaviye göre sağkalımlarının karşılaştırılması

RAS wild tip ve primer tümörü sağ kolon yerleşimli olan hastalarda birinci hat tedavide cetuksimab/panitumumab alanlarda ortalama genel sağkalım 10 ay (min:7, max:23) iken; RAS wild ve sol kolon yerleşimli primer tümörü olan hastalarda birinci sıra tedavide cetuksimab/panitumumab alanlarda medyan genel sağkalım 25.5 ay (min: 10, max: 50) olarak saptandı. RAS wild ve sağ kolon yerleşimli hastalarımızın

hiçbiri ilk hat tedavide bevacizumab kullanmadığı için değerlendirme yapılamadı.

Tartışma

Bu kesitsel çalışmada, metastatik KRK 'li hastaların yaklaşık yarısında RAS mutasyonu pozitif olarak saptadık. Klinik ve patolojik özellikler açısından bakıldığında RAS mutant ve wild gruplar arasında istatistiksel anlamı farklılık saptamadık. RAS wild tip olup ilk hat tedavide bevacizumab veya cetuksimab/panitumumab ile kombine kemoterapi alan hastalarda genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Literatüre bakıldığında, RAS mutasyon sıklığı Batı toplumlarında %55 oranında iken, Asyalı toplumlarda yapılan çalışmalarda bu oran daha düşük düzeyde saptanmıştır⁶. RAS mutasyon sıklığı Sao Paulo'da %49.2 ve Texas'da % 51.3⁸⁻⁹, Endonezya'da % 41⁶, Singapur'da % 33.3, Tahran'da %33.6 ve Japonya'da %37.8 oranında belirlenmiştir¹⁰⁻¹². Bizim çalışmamızdaki RAS mutasyon oranı (%50.7) daha ziyade Batı'lı toplumundaki sıklık ile uyumlu olarak saptandı.

Morris ve arkadaşlarının Texas'da yapmış oldukları çalışmada⁹, RAS mutasyonu pozitifliğinin müsinöz histoloji ile daha sık görüldüğü bildirilmiş olsa da ($P < 0.001$), bunun aksine, Koochak ve arkadaşlarının¹² Tahran'da yapmış oldukları çalışmada RAS mutasyonlarına non-müsinöz tümörlerde ($P=0.0001$) daha sık rastlanılmıştır¹². Bizim çalışmamızda ise tümör histolojik alt tipine bakılan hasta sayısı kısıtlı olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. RAS mutasyon durumuna göre tümör diferansiyasyonu iki grupta da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak çoğunlukla orta ve iyi derecede diferansiye olarak saptandı^{10,12}.

Çalışmamızda, iki grupta da en sık metastaz yeri karaciğer olarak izlenmekle birlikte, akciğer metastazı RAS mutant hastalarda RAS wild hastalara göre daha yüksek oranda izlendi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p=0.137$). Sao Paulo ve Texas'da metastatik KRK'li hastalar ile yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızla uyumlu olarak RAS mutant olan ve olmayan iki grupta da en sık metastaz yeri karaciğer olarak bildirilmiş ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır⁸⁻⁹. Bizim çalışmamızdan ve literatürdeki diğer sonuçlardan farklı olarak, Kawazoe ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları çalışmada RAS mutasyonundan bağımsız olarak kolorektal kanserin karaciğer metastazı ile hemen hemen aynı oranda lenf nodlarına da metastaz yaptığı bildirilmiştir¹¹.

Bizim çalışmamızda, RAS wild olan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı ve medyan genel sağkalımı mutant olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun ($p: 0.008$) bulundu. Sao Paulo, Texas ve Japon-

Kolorektal Kanserde RAS Mutasyonu

ya'da yapılan çalışmalarda medyan genel sağ kalım sonuçları bizim sonuçlar ile benzerdi^{8,9,11}. Sadece Sao Paulo'daki çalışmadaki sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ($p=0.407$) ulaşamamıştı⁸. Akman ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında ise, bizim çalışmamızdan ve literatürden farklı olarak RAS mutant hastaların medyan genel sağkalımı RAS wild olanlara göre daha uzun saptanmıştı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemekteydi¹³.

RAS wild olan ve ilk sıra tedavi olarak cetuksimab/panitumumab alan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım ve medyan genel sağkalım bevacizumab tedavisi alanlara göre sayısal olarak daha uzun izlenmesine rağmen istatistiksel fark saptamadık ($p=0.221$). En önemli çalışmalardan biri olan FIRE-3 çalışmasında¹⁴, aynı özellikleri taşıyan hasta popülasyonunda cetuksimab alan kolda medyan genel sağkalım daha uzun olup istatistiksel fark saptanmıştı (33.1 vs 25.6 ay, $p=0.011$), ancak diğer önemli ikinci çalışma olan CALBG çalışmasında¹⁵, iki grubun medyan genel sağkalımları birbirine çok yakın olup istatistiksel olarak fark saptanmamıştı (30 vs 29 ay, $p=0.08$). Tümör küçültme oranları ve progresyonsuz sağkalımları benzer olan bu iki çalışmada genel sağkalım arasındaki bu fark izah edilememiştir.

Çalışmamızda, RAS wild tip ve birinci hat tedavide cetuksimab/panitumumab alan hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre medyan genel sağkalım karşılaştırıldığında, sol kolon yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan genel sağkalım sağ kolon yerleşimli hastalara göre daha uzun (25.5 vs 10 ay) saptandı. Benzer şekilde, CRYSTAL çalışması (28.7 vs 18.5 ay, $p=0.003$) ve FIRE-3 (38.3 vs 18.3 $p<0.001$) çalışmasının retrospektif analizinde de, primer tümörün sol kolona yerleşimli olduğu hastalarda medyan genel sağkalım, çalışmamızla benzer şekilde istatistiksel anlamlı olarak daha uzun saptanmıştı¹⁶.

Ayrıca, FIRE-3 çalışmasının retrospektif analizinde RAS wild olan ve birinci sıra tedavide kemoterapi ile kombine bevacizumab alan hastalarda, primer tümör yerleşimi sol kolon olanlarda medyan genel sağkalım sağ kolon yerleşimli hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak uzun (28 vs 23 ay $p<0.04$) saptanmıştı¹⁶. Bizim çalışmamızda ise, RAS wild ve bevacizumab alan hastaların hepsi primer tümör sol kolon yerleşimli olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır.

Bizim çalışmamızda, RAS wild tip ve sol kolon yerleşimli tümörü olan hastalarımızın, birinci hat tedavi rejimine göre 2 yıllık genel sağkalım oranları karşılaştırıldığında; cetuksimab/panitumumab alan hastalarda bevacizumab alanlara göre genel sağkalım oranı sayısal olarak daha yüksek olmasına istatistiksel fark (%88.9 vs %57.1, $p=0.08$) saptanmadı. Burada istatistiksel fark saptanmamasının nedeni hasta sayımızın azlığına bağlanabilir. FIRE-3 çalışmasının retrospektif analizinde ise, çalışmamızdan farklı olarak cetuksimab alan kolda medyan genel sağkalım istatistiksel anlamlı

olarak (38.3 vs 28 ay, $p=0.002$) belirgin şekilde daha uzundu¹⁶.

Sonuç olarak, retrospektif tasarımı ve hasta sayısının azlığı çalışmamızın sonuçlarını yorumlarken kısıtlılıklar oluştursa da, metastatik KRK'li hastalarda RAS mutasyon durumunun daha ziyade Batılı ülkelere benzer olduğunu ve hastaların tanı anındaki klinik ve patolojik özelliklerinin RAS mutasyon durumundan bağımsız olduğunu saptadık. Ancak bu konuda yapılacak prospektif ve daha geniş katımlı çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiki analizlerini yapan Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D ve Nefroloji B.D.'dan Uzm. Dr. Sinan Kazan'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Zeng M, Kikuchi H, Pino MS, Chung DC. Hypoxia activates the K-ras proto-oncogene to stimulate angiogenesis and inhibit apoptosis in colon cancer cells. *PLoS One* 2010;5(6): e10966.
2. Jiang Y, Mackley H, Cheng H, Ajani JA. Use of K-Ras as a predictive biomarker for selecting anti-EGF receptor/pathway treatment. *Biomark Med* 2010 Aug; 4(4): 535-41.
3. Kim D, Hong YS, Kim JE, et al. Use of a high-throughput genotyping platform (OncoMap) for RAS mutation analysis to predict cetuximab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res Treat* 2017;49(1):37-43.
4. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-1034.
5. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;67:11-20.
6. Levi M, Prayogi G, Sastranagara F, et al. Clinicopathological Associations of K-RAS and N-RAS Mutations in Indonesian Colorectal Cancer Cohort. *J Gastrointest Cancer* 2017;1-8.
7. Zekri J, Karim SM, Al-Shehri A, Mahrous M, Darwish T, El Taani H. Frequency and clinical impact of KRAS mutations in patients with colorectal cancer from the middle east. *J Anal Oncol* 2016;5(2):67-74.
8. Ribeiro KB, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, et al. Clinical-pathological correlation of KRAS mutation status in metastatic colorectal adenocarcinoma. *World J Oncol* 2013;4(4-5):179-187.
9. Morris VK, Lucas FAS, Overman MJ, et al. Clinicopathologic characteristics and gene expression analyses of non-KRAS 12/13, RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(10):2008-2014.
10. Phua LC, Ng HW, Yeo AHL, et al. Prevalence of KRAS, BRAF, PI3K and EGFR mutations among Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett* 2015;10(4):2519-2526.
11. Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BioMed Cent Cancer* 2015;15:258.

12. Koochak A, Rakhshani N, Karbalaie Niya MH, et al. Mutation Analysis of KRAS and BRAF Genes in Metastatic Colorectal Cancer: a First Large Scale Study from Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(2):603–608.
13. Akman T, Oztop I, Baskin Y, et al. The association of clinicopathological features and survival in colorectal cancer patients with kras mutation status. *J Cancer Res Ther* 2016;12(1):96–102.
14. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *LancetOncol* 2014;15(10):1065–1075.
15. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Metastatic adenocarcinoma of the colon or re CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) oroxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated. *J Clin Oncol* 2014;20: 32(15_suppl): LBA3-LBA3.
16. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. In: *JAMA Oncology* 2017;194–201.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Romatoid Artritli Kadın Hastalarda Üst Ekstremitede Hangi Kasların Güçleri Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonellik ve Engellilik ile İlişkilidir?*

Ozan Volkan YURDAKUL, Okan KÜÇÜKAKKAŞ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmada kas gücü kaybına neden olan romatoid artrit (RA) hastalarında; dominant üst ekstremitede hangi kas gruplarının etkilendiğinin, bu etkilenmelerin hastalık aktivitesi, fonksiyonellik ve engellilik ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 30 RA hastası, 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubunda "hastalık aktivite skoru-28 (DAS28)", "üst ekstremitte fonksiyonel indeksi-15 (UEFI-15)" ve "sağlık değerlendirme anketi (HAQ)" skorları hesaplandı. Gönüllülerin dominant üst ekstremitelerinden; başparmak interfalanjiyal (IP) ve metakarpofalanjiyal (MKF), diğer parmakların proksimal interfalanjiyal (PIP) ve MKF eklem fleksörlerinden, el bileği ile dirsek fleksör ve ekstansörleri ile omuzun fleksör, ekstansör, iç rotator (IR), dış rotator (ER), abduktör ve addüktör kaslarının maksimum ve ortalama kas güçleri ölçüldü. Hastaların toplam PIP ve MKF (PIP_{toplam} , MKF_{toplam}) değerleri elde edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve boy açısından anlamlı fark görülmemiştir. Kas güçleri açısından; RA grubunda, başparmak IP ve MKF ile PIP_{toplam} , MKF_{toplam} ve el bileği fleksiyonunun maksimum ve ortalama değerleri, kontrol grubundan anlamlı düşük tespit edilirken; omuz ekstansiyonu ortalama ve addüksiyon, abduksiyon maksimum ve ortalama kas güçleri RA grubunda düşük tespit edilmiştir. DAS28 ile parmak fleksörleri, el bilek ekstansörleri ve dış rotatorlar haricindeki omuz kasları negatif ilişkililikten; UEFI-15 skorları ile bilek ekstansör ve omuz kuşağı kasları pozitif ilişkili bulunmuştur. HAQ skorlarının ortalama el bilek fleksiyonu, dirsek ekstansiyonu ve omuz kuşak kasları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. El ve el bileği kasları hastalık aktivitesinden en çok etkilenenler olmalarına rağmen dirsek ve omuz kuşağı kaslarının fonksiyonelliği ve engelliliği daha çok etkilediği görülmüştür. Üst ekstremitte kaslarının toplam kuvveti, hastalık aktivitesi; fonksiyonellik ve engellilik ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit. Kas gücü. DAS28. UEFI-15. HAQ.

Which Muscles' Strength in Upper Extremity are Related to Disease Activity, Functionality, and Disability in Female Patients with Rheumatoid Arthritis?

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate which muscle groups are affected in dominant upper extremity, and relation of these effects with disease activity, functionality, disability in patients with rheumatoid arthritis (RA) which causes muscle strength loss. 30 RA patients, 30 healthy volunteers were included in this study. In patient group, "disease activity score-28 (DAS28)", "upper extremity functional index-15 (UEFI-15)", "health assessment questionnaire (HAQ)" scores were calculated. From dominant upper extremities of volunteers; maximum and average muscle strengths of thumb interphalangeal (IP), metacarpophalangeal (MCP), proximalinterphalangeal (PIP) and MCP joint flexors of other fingers, wrist and elbow flexors/extensors, flexor, extensor, internal rotator (IR), external rotator (ER), abductor/adductor muscles of shoulder were measured. Total PIP/MCP (PIP_{total} , MCP_{total}) values of patients were obtained. There was no significant difference between patient and control groups in age/height. In muscle strengths; thumb IP, MCP/ PIP_{total} , MCP_{total} , wrist flexion mean and maximum values were significantly lower in RA group than control group; mean shoulder extension, maximum adduction/abduction, mean muscle strengths were low in RA group. DAS28, finger flexors, wrist extensors, shoulder muscles except ER were negatively related; UEFI-15 scores, wrist extensor, shoulder girdle muscles were positively related. HAQ scores were associated with mean wrist flexion, elbow extension, shoulder girdle muscles. Although hand and wrist muscles are the most affected by disease activity, it has been observed that elbow and shoulder girdle muscles affect functionality and disability more. Total strength of upper extremity muscles has been associated with disease activity, functionality and disability.

Key Words: Rheumatoid arthritis. Muscle strength. DAS28. UEFI-15. HAQ.

Geliş Tarihi: 09 Şubat 2019
Kabul Tarihi: 08 Nisan 2019

* "16. TIHUD International Internal Medicine Training Meetings" kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur (22 - 24 Şubat 2019, Bükreş/ Romanya)

Dr. Ozan Volkan YURDAKUL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Adnan Menderes Blv. 34093 Fatih / İstanbul
Tel.: 0554 372 51 27
E-posta: yurdakul_ozan@yahoo.com

Romatoid artrit (RA) otoimmünite kaynaklı eklem sinovyumunun etkilendiği, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır¹. Prevalansı Orta Avrupa'da ortalama %0,5 olarak tespit edilmiştir². Hastalık süresinin ve hastalık aktivitesinin artması ile sadece eklemler değil, eklem çevresindeki kaslar, bağlar ve tendon kılıfları da etkilenebilir¹. RA her ne kadar eklem inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olarak tanımlansa da vücut kompozisyonunda da değişiklik yapmaktadır. RA

hastalarında tedrici kas gücü kaybı aynı yaştaki genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir hatta çoğu zaman yaşlı popülasyon ile kıyaslanabilecek düzeydedir³. RA hastalarında normal veya artmış vücut ağırlığıyla birlikte kas kitlesinde kayıp ve aynı zamanda kas içi yağ kitlesinde artışla seyreden “romatoid kaşeksi” adlı fenomen hastalığın iyi bilinen özelliklerinden birisidir⁴. Bu duruma RA patogenezinde önemli rol oynayan tümör nekroz faktör (TNF)- α ve diğer bazı sitokinlerin kas üzerindeki katabolik etkileri neden olmaktadır⁵. Kas kitlesindeki kayıp, bu hasta grubunda kas gücündeki kayıpla ilişkili olup aynı zamanda RA, yaşla ilişkili sarkopenide de artışa neden olmaktadır^{6,7}.

Romatoid artrit vücut fonksiyonları üzerine etkisi günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu kısıtlanma ağrı, eklem hareket açıklığı (ROM) kısıtlanması, kas güçsüzlüğü ve aerobik kapasitede azalmanın birleşimi şeklinde gelişir⁸. Bu parametrelerden kas gücündeki azalma RA'nın daha ilk dönemlerinde tezahür etmektedir⁹. Hastalık aktivitesini azaltmak kadar hastalık progresyonunu durdurmak ve fonksiyonelliği korumak hatta bir miktar fonksiyon artışı kazanmak bu hastalar için elzemdir. Bunu sağlayabilmek için pratikte multidisipliner bir yaklaşımla ilaç tedavisi, egzersiz ve fizik tedavinin kombinasyonu olan bir tedavi şekli önerilmektedir¹⁰.

Günümüzde RA tedavisinde el egzersizleri kullanılmaktadır fakat son 50 yılda el egzersizlerinin bu hasta grubunda zararlı olabileceği düşünülmüştür¹¹. Dirençli egzersizler sırasında yapılan fleksiyon hareketinin mekanik stres aracılığıyla metakarpofalanjiyal (MKF) eklemler üzerine yük bindireceği öne sürülmüştür¹¹. Bu nedenle bu hastalara uzunca bir süre pasif egzersizleri ve germe egzersizlerini içeren kısıtlı bir egzersiz programı uygulanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RA hastalarında aktif egzersizlerin hastalık aktivitesini artırmadığı ve eklem harabiyetine yol açmadığı kanıtlanmıştır^{12,13}. American Collage of Rheumatology (ACR) kılavuzu eklemlere yönelik güçlendirme, aktif ROM içeren ev programları önermekle birlikte spesifik kas grupları için egzersiz önermemiştir¹⁴. Hatta güncel kılavuzlarda egzersizle ilgili öneri bulunmamaktadır¹⁵. Benzer şekilde European League Against Rheumatism (EULAR) de güncel kılavuzlarında erken artritte dinamik egzersizlerin gerekli olduğunu belirtmiş ama hangi kas gruplarının hedef alınacağını belirtmemiştir¹⁶.

Tedavi programlarının oluşturulması konusunda literatürde bir eksiklik olduğu görülmektedir. Bunun nedeni yapılan çalışmaların el fonksiyonlarındaki etkilenmeyi göz önüne alarak, çoğunlukla el parmakları ve el bileği bölgesiyle ilişkili kasların kas güçlerine yoğunlaşmış olmasıdır. Ayrıca çalışmalarda genellikle el fonksiyonları, tutma ve kavrama tarzında farklı kas gruplarının birlikte çalıştığı hareketlere yoğunlaşmış olup ayrı ayrı eklemleri hareket ettiren kaslar çalışılmamıştır¹⁷⁻¹⁹. Bu bağlamda bu çalışmanın amacı kadın RA

hastalarının dominant üst ekstremitelerinde hastalık aktivitesi ile etkilenen kas gruplarını tespit etmek, bu kas gruplarının üst ekstremitte fonksiyon kaybı ve engellilik ile ilişkisini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tasarımlı bu çalışmaya, kliniğimize başvuran 60 gönüllü (30 RA, 30 kontrol) dahil edilmiştir. Çalışma öncesi ilgili kurumun etik kurulundan onay alınmış olup (No: 23/275), çalışmaya katılanların yazılı onamı alınmıştır. Çalışma, World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. RA hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri: 1) 2010 ACR&EULAR RA sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı almış olmak 2) 6 aydan uzun semptom süresine sahip olmak 3) Kadın cinsiyet olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterleri hem RA hem kontrol grubu için: 1) Onam veremeyecek bilinç düzeyi 2) Ağır komorbiditeler (kanser, ağır kardiyovasküler hastalık ve mental hastalık) 3) Üst ekstremitte cerrahi öyküsü 4) Karpal tünel sendromu veya kas gücü defisiti yapacak nöropati şüphesi 5) Kas hastalıkları 6) Kronik tendon fonksiyon bozukluğuna sahip olmak 7) Gebelik olarak belirlenmiştir.

Hasta grubuna, polikliniğe başvuru günü içerisinde fiziyatrist tarafından eklem muayenesi yapıldı. RA hastalık aktivite skoru DAS28 (disease activity score-28)'in hesaplanması için serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi mg/L cinsinden saptandı ve hastadan genel sağlığını 0 ile 10 arasında (0=olabilecek en kötüden 10= olabilecek en iyi sağlık durumuna) puanlaması istendi. DAS28 değeri CRP ile DAS28 hesap makinesi ile hesaplandı. Daha sonra hastalardan sağlık değerlendirme anketini (HAQ) ve üst ekstremitte fonksiyonel indeksi-15 (UEFI-15)'i doldurmaları istenmiştir. HAQ, günlük yaşam aktivitelerinin 20 soruyla sorgulandığı ve her sorunun “0= rahatça yapıyorum; 1=biraz zorlanarak yapıyorum; 2= çok zor yapıyorum; 3= hiç yapamıyorum” şeklinde cevaplandığı toplam skoru 0 ile 60 arasında değişen bir anket olup; yüksek puan, yüksek engellilik düzeyini göstermektedir. UEFI-15 ise üst ekstremitte fonksiyonlarını içeren 15 sorunun sorulduğu, soruların “0= aşırı zor/yapamıyorum”dan “4= zorluk çekmiyorum” arasında puanlandığı, nihai skorun 0 ile 100 arasında değiştiği; düşük skorların daha fazla üst ekstremitte fonksiyon bozukluğunu gösterdiği bir ankettir.

Sonrasında fiziyatrist tarafından hastaların dominant üst ekstremitlerinden; başparmak interfalanjiyal (IP) ve metakarpofalanjiyal (MKF) eklem fleksiyonu, diğer tüm parmakların proksimal interfalanjiyal (PIP) ve MKF eklem fleksörlerinden, el bileği fleksör ve

Romatoid Artrit ve Kas Güçleri

ekstansörlerinden, dirsek fleksör ve ekstansörleri ile omuzun fleksör, ekstansör, iç rotator (IR), dış rotator (ER), abduktör ve addüktör kaslarından kas güçleri manuel muscle tester (Lafayette instrument company, IN, USA) cihazı ile ölçüldü. Bu cihaz 10 saniyelik basıpta uygulanabilen maksimum kuvvet ve 10 saniye boyunca uygulanabilen ortalama kuvveti kilogram cinsinden ölçebilen bir cihaz olup hastaların istenen hareketi 10 saniye boyunca uygulayabildikleri maksimum kuvvet ile uygulamaları istendi. Uygulayıcı, örnekle açıklamak amacıyla, ölçüm öncesi bir kez her hareketi kendi üzerinde tarif etti, hasta hareketi daha sonra uyguladı. Ölçümler yapılırken cihaza temas yüzeyi olarak parmaklarda parmak ucu, el bileği ölçümünde el ayası ve dorsal yüzü, dirsekte ön kol ortası, omuz hareketlerinden fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyonda kol orta noktası kullanıldı. El bilek fleksiyon ve ekstansiyonu dirsek gövdeye bitişik 90 derece fleksiyonda, ön kol pronasyonda; dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu omuz ve dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol supinasyonda ölçüldü. Omuz iç ve dış rotasyonları dirsek gövdeye bitişik ve 90 derece fleksiyon pozisyonunda, ön kol supinasyon - pronasyon orta noktasında, direnç noktası önkol orta yüzü olacak şekilde ölçüm yapıldı. Omuz abduksiyon ve adduksiyonu, omuz 90 derece abduksiyon pozisyonundan başlayacak şekilde dirsek ekstansiyonda ve önkol pronasyonda olacak şekilde ölçüldü. Hareketi değerlendirilen segmentin proksimalindeki segment, değerlendirici tarafından stabilize edildi. Ölçümlerden bazı örnekler şekil 1 ve şekil 2'de gösterilmiştir. Direnç yüzeyi olarak parmaklarda parmak aparatı kullanılırken, yüzey uygunluğu açısından diğer ölçümlerde konveks geniş aparat kullanıldı. Hastaların baş parmak haricindeki diğer parmaklarının PIP ve MKF maksimum ve ortalama kas kuvvetleri toplanarak o ekstremité için toplam PIP ve MKF (PIP_{toplam} , MKF_{toplam}) değerleri elde edildi.



Şekil 1:

İkinci proksimal interfalanijyal ve metakarpofalanijyal eklemlerin kas kuvvetlerinin ölçümü.



Şekil 2:

El bilek fleksör ve ekstansör kas kuvvetlerinin ölçümü.

Toplam 20 gönüllü (10 hasta ve 10 kontrol) ile yapılan pilot çalışmadan elde edilen güç analizinde (PIP_{toplam} maksimum) %5 hata payı, %80 güç ile standart etki büyüklüğü 0.83 olacak şekilde her bir gruba 23 vaka alınması yeterli görülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v23.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için (Ortalama \pm Standart Sapma), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde [n (%)] olarak belirtilmiştir. Normal dağılan sürekli veriler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında “Bağımsız Örneklem t-Testi” (Independent Sample t-Test) kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde “ki-kare” testi kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli veride bağımsız iki değişken arasındaki ilişkiyi tespit etmek için “Pearson Korelasyon Katsayısı ile korelasyon analizi” kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$, güven aralığı %95 olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 30 hasta, 30 sağlıklı kadın dahil edilmiş olup; hastaların yaş ortalaması 46.03 ± 11.7 yıl iken kontrol grubunun ise 47.2 ± 16.8 yıldır. RA grubunda boy ortalaması 160.7 ± 6.2 cm, kilo ortalaması 76.17 ± 12.6 kg, vücut kitle indeksi (VKİ) 29.71 ± 5.9 kg/m^2 iken kontrol grubunda sırasıyla 162.5 ± 5.5 cm, 63.3 ± 12.2 kg ve 24.04 ± 5.1 kg/m^2 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy ve el dominansı açısından anlamlı fark bulunmazken, kilo ve VKİ hasta grubunda fazla bulunmuştur. Hasta grubunda 2 kişi (%3.3) sadece nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, 20 kişi (%33.3) konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD), 5 kişi (%8.3) biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (bDMARD), 3 kişi (%5) hedefe spesifik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (tsDMARD) kullanıyordu. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta (n=30) ort \pm SS/n(%)	Kontrol (n=30) ort \pm SS/n(%)	p
Yaş (yıl)	46.03 \pm 11.7	47.2 \pm 16.8	0.740 ^t
Kilo (kg)	76.17 \pm 12.6	63.3 \pm 12.2	<0.001 ^t
Boy (cm)	160.7 \pm 6.2	162.5 \pm 5.5	0.240 ^t
VKİ (kg/m^2)	29.71 \pm 5.9	24.04 \pm 5.1	<0.001 ^t
Dominans			
sağ n(%)	27 (90%)	27 (90%)	1.000 ^{x2}
sol n(%)	3 (10%)	3 (10%)	
Hastalık süresi (ay)	77.7 \pm 71.8	-	
İlaç kullanımı			
NSAİİ	2 (3.3%)	-	
csDMARD	20 (33.3%)	-	
bDMARD	5 (8.3%)	-	
tsDMARD	3 (5%)	-	

t: independent sample t-test, χ^2 : ki kare testi, ort: ortalama, SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, NSAİİ: nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, DMARD: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, cs: konvansiyonel sentetik, b: biyolojik, ts: hedefe spesifik.

Hasta ve kontrol grubunun dominant ekstremitte kas güçleri karşılaştırıldığında; RA grubunda hastaların başparmak IP ve MKF fleksiyon ile diğer parmakların toplam PIP ve MKF fleksiyon maksimum ve ortalama kas güçleri, kontrol grubundaki gönüllülerden anlamlı düşük bulunmuştur. RA grubunda el bileği fleksiyonunun maksimum ve ortalama değerleri, kontrol grubundan anlamlı düşük tespit edilirken; el bilek ekstansiyon güçleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Dirsek ekleminin fleksiyon ve ekstansiyon kas kuvvetleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Omuz ekstansiyonu ortalama kas gücü, adduksiyon ve abduksiyon maksimum ve ortalama kas güçleri RA grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük tespit edilir-

ken; omuz iç rotasyonu maksimum ve ortalama değerleri RA grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Değerlendirilen diğer kaslarda iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Kas güçlerinin iki grup arasında karşılaştırması Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II. Gruplar arası kas güçlerinin karşılaştırılması

Kas Gücü	Hasta (n=30) ort \pm SS	Kontrol ort \pm SS	P
1. IP fleks maks	3.1 \pm 0.9	4.2 \pm 1.4	0.001
1. IP fleks ort	2.6 \pm 0.8	3.4 \pm 1.2	0.004
1. MKF fleks maks	3.1 \pm 1.1	4.1 \pm 1.0	<0.001
1. MKF fleks ort	2.5 \pm 0.8	3.4 \pm 1.0	<0.001
MKF _{toplam} fleks maks	9.0 \pm 2.4	11.3 \pm 3.2	0.003
MKF _{toplam} fleks ort	7.6 \pm 2.2	9.1 \pm 2.3	0.012
PIP _{toplam} fleks maks	8.5 \pm 2.0	10.6 \pm 3.1	0.002
PIP _{toplam} fleks ort	7.2 \pm 1.8	8.7 \pm 2.5	0.010
Bilek fleks maks	7.3 \pm 1.6	9.2 \pm 3.4	0.011
Bilek fleks ort	6.2 \pm 1.3	7.4 \pm 2.8	0.037
Bilek ekst maks	6.8 \pm 1.4	6.6 \pm 2.4	0.691
Bilek ekst ort	5.7 \pm 1.3	5.4 \pm 1.9	0.420
Dirsek fleks maks	11.1 \pm 3.1	10.0 \pm 2.2	0.131
Dirsek fleks ort	9.4 \pm 2.5	8.3 \pm 1.8	0.056
Dirsek ekst maks	9.3 \pm 2.5	10.6 \pm 3.3	0.077
Dirsek ekst ort	7.8 \pm 1.4	8.6 \pm 2.7	0.165
Omuz fleks maks	8.9 \pm 1.8	9.9 \pm 2.7	0.128
Omuz fleks ort	7.4 \pm 1.4	8.1 \pm 2.1	0.154
Omuz ekst maks	8.1 \pm 2.2	9.6 \pm 3.9	0.075
Omuz ekst ort	6.5 \pm 1.6	7.9 \pm 2.8	0.025
Omuz IR maks	10.4 \pm 1.9	9.0 \pm 3.6	0.046
Omuz IR ort	8.7 \pm 1.7	7.4 \pm 2.4	0.017
Omuz ER maks	8.6 \pm 2.4	8.7 \pm 2.4	0.869
Omuz ER ort	6.9 \pm 2.1	7.3 \pm 1.9	0.423
Omuz abd maks	8.2 \pm 2.1	10.6 \pm 3.3	0.001
Omuz abd ort	6.6 \pm 1.5	8.6 \pm 2.5	<0.001
Omuz add maks	10.1 \pm 2.6	11.6 \pm 3.2	0.043
Omuz add ort	8.2 \pm 2.0	9.5 \pm 2.4	0.020
Üst ekstremitte maks	112.4 \pm 21.0	126.0 \pm 27.0	0.034
Üst ekstremitte ort	93.4 \pm 17.1	103.1 \pm 20.1	0.050

Independent sample t-test, ort: ortalama, SS: standart sapma, IP: interfalanjiyal, PIP: proksimal interfalanjiyal, MKF: metakarpoalanjiyal, fleks: fleksiyon, ext: ekstansiyon, maks: maksimum.

Hastaların hastalık aktivitesi ile kas güçleri arasındaki ilişki irdelendiğinde; DAS28 ile 1. IP fleksiyon maksimum ve ortalama değerleri, maksimum MKF_{toplam} fleksiyon ve ortalama PIP_{toplam} kas gücü arasında orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon elde edilmiştir. Ayrıca benzer şekilde el bilek fleksiyonu ortalama, el bilek ekstansiyonu maksimum ve ortalama, omuz fleksiyonu maksimum ve ortalama ile üst ekstremitte toplam ortalama kas güçleri ile DAS28 arasında orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Hastaların UEFI-15 skorları ile kas güçlerinin ilişkisi incelendiğinde; el bilek ekstansiyon maksimum ve ortalama kas güçleri ile orta düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca omuz

Romatoid Artrit ve Kas Güçleri

fleksiyon, ekstansiyon, IR, adduksiyon ortalama kas güçleri ve omuz dış rotasyon maksimum kas güçleri ile UEFI-15 skorları arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. UEFI-15 skorları, üst ekstremitede ortalama kas güçleri toplamı ile pozitif yönde anlamlı ilişki gösterirken üst ekstremitede maksimum kas güçleri ile ilişkili bulunmamıştır.

Hastaların HAQ skorları ortalama el bilek fleksiyonu ve dirsek ekstansiyonu ile negatif ilişkili bulunmuştur. Omuzun ortalama ER ve maksimum adduksiyon kas güçleri dışındaki tüm kas kuvvetleri HAQ skorlarıyla anlamlı negatif ilişkili görünmektedir. Üst ekstremitede kas güçleri maksimum ve ortalama kas güçleri toplamı, HAQ skorlarıyla negatif ilişkilidir. Kas güçleri, ölçekler ve hastalık aktivite skorları arasındaki ilişkiler Tablo III'te sunulmuştur.

Tablo III. Romatoid artrit hastalarında kas güçleri, ölçekler ve hastalık aktivite skoru arasındaki ilişki

Kas Güçleri	UEFI-15 (r)	HAQ (r)	DAS28 (r)
1. IP fleks maks	0.357	-0.325	-0.499**
1. IP fleks ort	0.283	-0.299	-0.476**
1. MKF fleks maks	0.176	-0.168	-0.304
1. MKF fleks ort	0.029	-0.055	-0.297
MKF _{toplam} fleks maks	0.086	-0.135	-0.371*
MKF _{toplam} fleks ort	0.113	-0.186	-0.356
PIP _{toplam} fleks maks	0.300	-0.219	-0.391
PIP _{toplam} fleks ort	0.333	-0.240	-0.410*
Bilek fleks maks	0.227	-0.323	-0.321
Bilek fleks ort	0.321	-0.366*	-0.380*
Bilek ekst maks	0.476**	-0.238	-0.486**
Bilek ekst ort	0.495**	-0.272	-0.492**
Dirsek fleks maks	-0.009	-0.103	-0.173
Dirsek fleks ort	0.004	-0.104	-0.172
Dirsek ekst maks	0.242	-0.177	-0.079
Dirsek ekst ort	0.332	-0.437*	-0.262
Omuz fleks maks	0.338	-0.427*	-0.393*
Omuz fleks ort	0.391*	-0.428*	-0.411*
Omuz ekst maks	0.356	-0.400*	-0.170
Omuz ekst ort	0.401*	-0.445*	-0.236
Omuz IR maks	0.336	-0.515**	-0.198
Omuz IR ort	0.394*	-0.589**	-0.285
Omuz ER maks	0.417*	-0.418*	-0.327
Omuz ER ort	0.336	-0.317	-0.257
Omuz abd maks	0.341	-0.443*	-0.253
Omuz abd ort	0.338	-0.392*	-0.244
Omuz add maks	0.311	-0.358	-0.118
Omuz add ort	0.373*	-0.383*	-0.123
Üst ekstremitede maks	0.353	-0.398*	-0.357
Üst ekstremitede ort	0.380*	-0.424*	-0.393*

Pearson korelasyon analizi *p<0,05 **p<0,01, IP: interfalanjiyal, PIP: proksimal interfalanjiyal, MKF: metakarpofalanjiyal, fleks: fleksiyon, ext: ekstansiyon, maks: maksimum, UEFI-15: üst ekstremitede fonksiyonel indeksi-15, HAQ: sağlık değerlendirme anketi, DAS28: Hastalık aktivite skoru 28.

Tartışma ve Sonuç

Üst ekstremitede ve fonksiyonları günlük yaşam aktivitelerinin çoğunda kullanıldığından tam bağımsızlık için önem arz etmektedir²⁰. Uzun hastalık süresine sahip RA hastalarında sağlıklı insanlara göre kas kütlesi ve gücünde azalma, kas içi yağ kitlesinde artma olmaktadır²¹. Bu nedenle romatoid artrit hastalarında el ve el bileği kasları genellikle etkilendiğinden bu kaslara yönelik egzersizler tedavinin bir parçası olarak görülmektedir¹⁰. Fakat üst ekstremitenin kalan kaslarında bu değişimin ne kadar olduğu ve günlük yaşam aktivitelerini nasıl etkilediği yeterince çalışılmamıştır. Bu alana ışık tutan çalışmamızda, el ve el bileği kasları hastalık aktivitesinden en çok etkilenen kas grupları olarak tespit edilmiştir. Fakat el – el bileği kaslarından ziyade dirsek ekstansiyonu ve omuz kuşağı kaslarının ekstremitede fonksiyonelliği ve engelliliği daha çok etkilediği görülmüştür. Üst ekstremitede kaslarının toplam kuvveti hem hastalık aktivitesi hem de fonksiyonellik ve engellilik ile ilişkili bulunmuştur.

Utela ve ark.²² daha önce yaptıkları çalışmalarında, kavrama gücü, üst ve alt ekstremitede endüransını (alt ekstremitede çömelme, üst ekstremitede alternatif dambıl itme hareketi ile), fiziksel aktiviteyi (Kasari frekans, yoğunluk, süre (FIT) testi ile) ve gövde endüransını (sit-up hareketi ile) ölçmüşler, ayrıca hastalara kısa form (SF)-36'nın fiziksel fonksiyon skorunu doldurtmuşlardır. Gövde, üst ve alt ekstremitede kas gücü ve endüransının kombine edildiği kas performansı kompozit skorlarıyla DAS28 arasında negatif ilişki bulunmuşlar ayrıca hastalığı remisyonda olanlarda FIT indeksi, SF-36 fiziksel fonksiyon alt skorlarında anlamlı yükseklik görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, tüm vücut performansından ziyade romatoid artrit hastalarında daha fazla etkilenen üst ekstremitede kas güçlerinin fonksiyonellik ve engellilik ile ilişkisi irdelenmiştir. Fakat bu çalışmayla benzer şekilde, üst ekstremitede kas gücü ortalamalarının toplamının hastalık aktivitesi ile ilişkisi tespit edilmiştir. Hastalık aktivitesinin yüksekliği her ne kadar maksimum kas kuvvetlerinde azalmalar yapıyor olsa da bu ilişki orantısız olmayıp aktivite artışı maksimum kuvvetten ziyade ortalama üst ekstremitede kas kuvvetlerini etkilemektedir. Aynı şekilde, üst ekstremitede fonksiyonelliği de maksimum kuvvetten ziyade ortalama kas kuvvetleri ile ilişkili bulunmuştur. Engellilik ile hem maksimum hem ortalama kas kuvvetlerinin ilişkisi tespit edilirken ilişki ortalama kas kuvvetlerinde istatistiksel olarak daha kuvvetli görünmektedir. Bu hasta grubunda, kas endüransını arttırmak, maksimum kas kuvvetlerini arttırmaktan daha akılcı görünmektedir.

Parmak ucu, anahtar ve palmar tutma hareketleri ile kavrama hareket gücünün üst ekstremitede engelliliğini gösteren “the disabilities of the arm shoulder and hand (DASH)” ve el fonksiyonlarını gösteren “Michigan el

çıkıtısı anketi (MHQ)” ve DAS28 ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında Romero-Guzmán ve ark.²³, hastalık aktivitesi yüksek romatoid artrit hastalarında kontrol hastalarına göre tüm parametrelerde kötüleşme tespit etmişlerdir. Remisyondaki hastalarda ise DASH ve anahtar tutma gücü kontrol ile aynıken; MHQ, parmak ucu ve palmar tutma hareketlerini RA hastalarında kontrollere göre kötü bulmuşlardır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, DAS28’i el fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili bulmuşlar fakat üst ekstremitte fonksiyonları ile ilişkiyi çalışmamışlardır. Bir yıllık takipte DAS28 ile el fonksiyonlarındaki değişim ilişkili tespit etmişler. Bizim çalışmamızda; kitlesel fonksiyonel hareketler olan tutma ve kavrama kuvvetleri yerine el kas gruplarının spesifik olarak incelenmesi tercih edilmiştir. Bu nedenle el kas kuvvetleri MKF ve PIF eklemler ayrı olacak şekilde ölçüldü. İşlevlerinin diğer parmaklardan farklı olması nedeniyle, başparmak diğer parmalardan ayrı değerlendirildi. El kas kuvvetlerinin tamamı ve el bileğinde sadece fleksiyon kas kuvveti kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı, fakat el bilek ekstansiyon kas kuvveti hasta grubunda kontrol grubu ile benzerdi. El bilek ekstansörleri hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu. Yani el bilek ekstansörleri her ne kadar normal değerlerin altına düşmese de hastalık aktivitesinden etkilenmektedir. Enteresan bir şekilde, omuz iç rotasyonu maksimum ve ortalama değerleri RA grubunda hasta grubundan anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Bu durum zayıf kas kuvvetlerinin telafisi yönünde bazı kas kuvvetlerinde artış olabileceğini düşündürmektedir.

Stucki ve ark.²⁴ omuz, dirsek, el bileği, kalça, diz ve ayak bileği kaslarından askı terazisi ile yaptıkları ölçümlerin ortalaması ile bir kas kuvveti indeksi elde etmişler ve bu indeksin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Fakat çalışmalarına fonksiyonellikte önemli rolleri olan omuzun iç ve dış rotasyonlarını dahil etmemişler ve ayrı ayrı kas güçlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmamışlardır. Ayrıca analizlerini sadece kas gücüne yoğunlaştırmış, fonksiyonellik ve engelliliği göz ardı etmişlerdir. Çalışmamızda hastalık aktivitesi el- el bileği ve omuz eklemleri ile ilişkiliyken; fonksiyonelliği, dirsek ekstansiyon ve omuz kuşağı kas kuvvetlerinin etkilediği saptanmıştır. Bu nedenle bu hasta grubunda birleşik kas gruplarıyla değerlendirmeler yapmak yerine kas gruplarını ayrı ayrı değerlendirmek mantıklı görünmektedir.

RA hastalarında azalmış el fonksiyonları sıklıkla görülmekte olup bu durumun ağrı inhibisyonu, inaktivite, psikolojik faktörler, miyopati ve deformatelere bağlı olduğu düşünülmektedir.^{25,26} Petchiappan ve ark.²⁷ RA ve fibromiyalji hastalarında el kavrama kuvvetlerini araştırmışlar, RA hastalarında el kavrama kuvvetini fibromiyalji hastalarından daha düşük bulmuşlar ayrıca hem RA hem fibromiyalji hastalarının el kavrama kuvvetlerini normal popülasyondan düşük tespit

etmişlerdir. Bodur ve ark.²⁸ el engelliliği ve eklem hasarı ile çeşitli demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisini araştırmışlar; tutma ve kavramayı el engelliliği ve eklem hasarıyla en ilişkili parametreler olarak saptanmışlardır. Fakat bu çalışmada kas kuvvetlerinden sadece kavrama ve tutma güçlerine bakılmış ve üst ekstremiteden ziyade sadece el fonksiyonları göz önüne alınmıştır. Çalışmamız ışığında, bu hasta grubunda engellilik ve fonksiyonelliğin sadece el ile değerlendirilemeyeceği gösterilmiştir.

Dedeoğlu ve ark.¹⁷ bizim çalışmamızdan farklı olarak elle kavrama ve tutma güçlerini DAS28 dışında, HAQ ve fonksiyonel bozukluk sinyalleri (SOFI) indeksi ile ilişkili bulmuşlardır. SOFI indeksi üst ve alt ekstremitte fonksiyonelliğini bir arada değerlendiren bir indeks olduğundan biz çalışmamızda sadece üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendiren UEFI-15 skalasını kullanmayı uygun gördük. Ayrıca; dirsek ve omuz hareketlerinin fonksiyonelliğe katkısını da saptamaya çalıştık. Normal değerleri saptamak için kontrol grubunu çalışmamıza dahil ettik. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki fark metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

İlgi çekici bir başka nokta ise romatoid artritli hastalarda VKİ’nin kontrol hastalarına göre yüksek bulunmuş olmasıdır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Albrecht ve ark.²⁹ Alman popülasyona ait 3 büyük kohortu incelemişler ve inceledikleri tüm kohortlarda RA’lı hastalarda VKİ’yi genel popülasyondan fazla tespit etmişlerdir. Bu durumun romatoid artritli hastalarda eklem tutulumuna bağlı olarak fonksiyonel kapasitede azalma ve hareket azlığı ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer şekilde Feng ve ark.³⁰ yaptıkları meta-analizde yüksek VKİ ile RA arasında ilişki bulmuşlar, VKİ yüksek hastaların RA gelişimine yatkın oldukları sonucuna varmışlardır. Adipöz doku ile immünojenisite arasındaki ilişki son yıllarda ilgi çekmekte olup, bu bulgular hastaların el kaslarını kuvvetlendirici egzersizler dışında kilo kontrolü sağlayan ve büyük kas gruplarının güçlerini arttıran egzersizlere teşvik edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızdaki görece düşük örneklem sayısı sonuçları etkiliyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda üst ekstremitte kas güçlerinden parmak ekstansörleri ve el bileği ulnar ve radial deviasyonları ölçümdeki teknik zorluk ve günlük yaşam aktivitelerine etkilerinin kısıtlı olması nedeniyle değerlendirilememiştir. Ayrıca kas kuvvetinde homojenliği sağlamak adına sadece kadın cinsiyet çalışmaya alınmış olup erkek popülasyon değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bir başka kısıtlılık ise kullanılan farklı ilaçların kas gücü değerlendirmesi üzerine etkisinin araştırılmamış olmasıdır. Antiromatizmal ilaçların kas gücü üzerine direkt etkisi literatürde aydınlatılmamıştır. Fakat ilaç kullanımının

Romatoid Artrit ve Kas Güçleri

hastalık aktivitesini kontrol altına alarak romatoid kaşeksiyi düzeltmesi ve dolaylı yoldan kas gücünü arttırması beklenebilir.

Romatoid artrit hastalığında medikal tedavi seçenekleri ciddi oranda artmış olmasına rağmen hastaların birçoğu halen vücut fonksiyon kayıplarından şikayet etmektedir. Bunun önüne geçebilmek ancak medikal tedavi ve egzersiz programlarının bir arada uygulanmasıyla mümkün görünmektedir. Literatürdeki çalışmalar hastalık tutulumunun el eklemlerinde daha fazla olmasının etkisiyle genellikle el ve el bileği kas kuvvetlerinin değerlendirilmesine yoğunlaşmıştır. Diğer kas gruplarının hastalık aktivitesinden nasıl etkilendiği ile ilgili net veriler olmadığından biz bu çalışmada, kadın RA hastalarının dominant üst ekstremitelerinde hastalık aktivitesi ile etkilenen kas gruplarını tespit etmeyi, bu kas gruplarının üst ekstremitelik ve engellilik ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Bu çalışmamızda hastalık aktivitesi ile bu kas grupları ilişkili olmasına rağmen, fonksiyonellik ve engelliliğin bu kas gruplarından ziyade üst ekstremitenin daha büyük ve güçlü kas gruplarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Eklem tutulumu ile kas tutulumunun birbirinden farklı tutulum şekilleri olduğu göz önüne alınmalı, hastalarda fonksiyonellik kazanımları ve engellilikte azalma sağlanması isteniyorsa egzersiz programlarında el ile ilişkisiz kasların güçleri de göz önüne alınmalıdır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasıyla beraber en uygun egzersiz programlarına ulaşılabilecektir.

Kaynaklar

1. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 5:v3-11.
2. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130-136.
3. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev*. 2010;9(4):431-436.
4. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitis GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):445-451.
5. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(11):1183-1189.
6. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, et al. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *J Aging Res*. 2011;2011.
7. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014;33(5):737-748.
8. Madenci E, Gursoy S. Hand deformity in rheumatoid arthritis and its impact on the quality of life. *The pain clinic*. 2003;15(3):255-259.
9. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, et al. Muscle strength characteristics and central bone mineral density in women with recent onset rheumatoid arthritis compared with healthy controls. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(3):145-151.
10. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2nd ed. St. Louis: Elsevier; 2004.
11. Wozny W, Long C, 2nd. Electromyographic kinesiology of the rheumatoid hand. *Arch Phys Med Rehabil*. 1966;47(11):699-704.
12. Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Br J Rheumatol*. 1998;37(6):677-687.
13. de Jong Z, Vliet Vlieland TP. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):177-182.
14. Guidelines ACoRSoRA. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheumatism*. 2002;46(2):328-346.
15. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheumatology*. 2016;68(1):1-26.
16. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-959.
17. Dedeoglu M, Gafuroglu U, Yilmaz O, Bodur H. The relationship between hand grip and pinch strengths and disease activity, articular damage, pain, and disability in patients with rheumatoid arthritis: romatoid artritli hastalarda elle kavrama ve tutma guclerinin hastalik aktivitesi, eklem hasari, Agri ve engellilik ile iliskisi. *Turkish journal of rheumatology*. 2013;28(2):69-78.
18. Dogu B, Sirzai H, Yilmaz F, Polat B, Kuran B. Effects of isotonic and isometric hand exercises on pain, hand functions, dexterity and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(10):2625-2630.
19. Bodur H, Yılmaz Ö, Keskin D. Hand disability and related variables in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):541-544.
20. Eberhardt K, Sandqvist G, Geborek P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(2):109-112.
21. Baker JF, Von Feldt J, Mostoufi-Moab S, et al. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1612-1618.
22. Uutela TI, Kautiainen HJ, Häkkinen AH. Decreasing muscle performance associated with increasing disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194917.
23. Romero-Guzmán AK, Menchaca-Tapia VM, Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Patient and physician perspectives of hand function in a cohort of rheumatoid arthritis patients: the impact of disease activity. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:392.
24. Stucki G, Schonbachler J, Bruhlmann P, Mariacher S, Stoll T, Michel BA. Does a muscle strength index provide complementary information to traditional disease activity variables in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 1994;21(12):2200-2205.
25. Ekblom B, Lovgren O, Alderin M, Fridstrom M, Satterstrom G. Physical performance in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1974;3(3):121-125.
26. Tiselius P. Studies on joint temperature, joint stiffness and muscle weakness in rheumatoid arthritis. An experimental and clinical investigation. *Acta Rheumatol Scand*. 1969;14:Suppl 14:11+.
27. Petchiappan V, Selvam S, Dhanush M, Prabu N. Assessment of Handgrip Strength in Patients with Rheumatoid Arthritis and

- Fibromyalgia - Do They Differ? An Observational Study. *Archives of Medicine*. 2018;10(4:3):1-5.
28. Bodur H, Yilmaz O, Keskin D. Hand disability and related variables in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):541-544.
29. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:149.
30. Feng J, Chen Q, Yu F, et al. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2859.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Erişkin Hastalarda Akut Bakteriyel Tonsillit Tanısını Öngörmeye Mutlak Nötrofil Sayısının (MNS) Kullanımı

Murat Sertan ŞAHİN¹, Ömer Afşın ÖZMEN²

¹ Özel Tuzla Gisbir Hastanesi Kliniği, İstanbul.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Tonsillit; tüm dünyada en sık görülen hastalıklardan olup, hastalığın bakteriyel veya viral kökenli olduğunu saptamak kimi zaman çok zor olabilir. Bu çalışmada, "Mutlak Nötrofil Sayısının (MNS)" akut bakteriyel tonsillit tanısını öngörmeye prediktör olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmak istenmiştir. Çalışma Mayıs 2015- Mayıs 2016 tarihleri arasında boğaz ağrısı, ateş ve odinofaji şikayetleri ile değerlendirilen 42 hasta üzerinden yürütülmüştür. Kan testleri ve boğaz kültürleri uygulanmış ve MNS her hasta için tedavi başlamadan önce hesaplanmıştır. Lökosit sayısı ve MNS; boğaz kültüründe üreme saptanan 26 hastada istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna ek olarak; $MNS \geq 6,82$ olduğu takdirde; %92,3 sensitivite ve %93,7 spesifite ile yapılacak boğaz kültüründe üreme saptanacağı öngörülmüştür ($p < 0,001$). Bu bilgiler ışığında MNS'nin kolay uygulanabilir, hızlı ve güvenilir bir prediktör olarak akut bakteriyel tonsillit tanısında yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılabilmesi ve yüksek MNS düzeyi olan hastalara boğaz kültürü sonucu beklenmeden antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mutlak nötrofil sayısı. Prediktör. Boğaz kültürü. Tonsillit.

Usage of Absolute Neutrophil Count (ANC) as a Predictor For Acute Bacterial Tonsillitis in Adult Patients

ABSTRACT

Tonsillitis is a very common disease all over the world and it can be confusing to detect if it has bacterial or viral origin. In this study, it was aimed to investigate if absolute neutrophil count (ANC) can be used as a predictor to display acute bacterial tonsillitis. 42 patients with the complaints of sore throat, fever and odynophagia were examined by the physician between May 2015 and May 2016. Supporting blood tests and throat cultures were performed and ANC was calculated for all patients individually before the initiation of treatment. White blood cell count (WBCC) and ANC were significantly higher in 26 patients with positive throat culture ($p < 0,001$). Moreover, it was detected that $ANC \geq 6,82$ was able to predict positive culture results with %92,3 sensitivity and %93,7 specificity which was also statistically significant ($p < 0,001$). According to this, ANC can be used as an easy, fast and reliable predictor for acute bacterial tonsillitis with high sensitivity and specificity. In this sense, patients with high ANC can be treated with antibiotics without waiting for culture results.

Key Words: Absolute neutrophil count. Predictor. Throat culture. Tonsillitis.

Palatin tonsillerin immün sistemde çok önemli görevleri vardır ve Waldeyer halkasının en temel üyelerindedir¹. Tonsiller, gerek erişkinlerde gerekse çocuklarda immün sistemdeki görevlerini tam olarak yerine getiremez ve enfeksiyon ajanlarıyla sık sık karşılaşılırsa tonsillit dediğimiz bu bölgenin enfeksiyonu ile karşımıza çıkarlar². Sıklıkla tonsillit hastaları boğaz ağrısı, yüksek ateş, odinofaji ve trismus gibi şikayetlerle doktora başvurur. Tanı; fizik muayenenin ardın-

dan yapılan tam kan sayımı, boğaz kültürü, hızlı antijen testi gibi laboratuvar testleri ile doğrulanır³⁻⁵.

Tonsillitlerin büyük çoğunluğu viral kökenlidir ancak bakteriyel, fungal veya başka patojen kaynaklı da olabilir. Group A beta hemolytic streptococcus (GABHS) en sık saptanan bakteriyel ajandır ve bütün tonsillit olguların %15-30'undan sorumludur. Group C ve G Streptococci, Haemophilus influenzae, Nocardia, Corynebacteria ve Neisseria gonorrhoeae diğer önemli bakteriyel ajanlardır^{6,7}.

Tedavi seçimi altta yatan patojene göre yapılır. Etken patojen GABHS ise antibiyotik tedavisi olası ciddi komplikasyonlardan hastayı korumak adına mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır^{8,9}. Bunun aksine, etken viral ise tedavide antibiyotikler önerilmez ve destekleyici tedavi temel tedavi yaklaşımı olarak uygulanır. Dolayısıyla, etken patojenin doğru şekilde

Geliş Tarihi: 28 Ağustos 2018

Kabul Tarihi: 07 Mayıs 2019

Dr. Murat Sertan ŞAHİN
Özel Tuzla Gisbir Hastanesi KBB Kliniği, İstanbul
Tel.: 0536 290 27 05
E-posta: sertans7@hotmail.com

saptanması uygulanacak tedaviyi dizayn etmekte çok önemli rol oynar.

Centor kriterleri etken patojeni öngörmek amacıyla yıllardır kullanılmaktadır. Bu protokole göre, yüksek ateş ($>38,3^{\circ}\text{C}$), ön servikal lenfadenopati, eksudatif tonsillit ve öksürük yokluğu centor kriterlerini oluşturur^{10,11}. Centor kriterlerinden 3 veya daha fazla puan alan hastalığın sıklıkla bakteriyel tonsillitle ilişkili olduğu düşünülür ve antibiyotikle tedavi edilmesi önerilir. Ancak unutulmamalıdır ki, centor kriterlerinden alınan 4 puanda dahi bakteriyel hastalık olma ihtimali %50'dir¹².

Laboratuvar testleri arasında, tam kan sayımı hem en ucuz, hem en kolay hem de en ulaşılabilir olanıdır. Lökositoz hem bakteriyel hem de viral tonsillit tablosunda görülebilen bir laboratuvar bulgusudur, ancak periferik yaymada yüksek nötrofil dağılımı bakteriyel tonsilliti düşündürür. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ise periferik yaymadaki lökosit sayısındaki nötrofil yüzdesi olarak tanımlanabilir¹³⁻¹⁵.

Bu çalışmada, MNS ile boğaz kültürü sonuçları arasındaki ilişki incelenerek MNS'nin akut bakteriyel tonsillit tanısındaki prediktif değerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma lokal etik komite tarafından onaylanmış olup çalışma grubu Mayıs 2015 -Mayıs 2016 tarihleri arasında boğaz ağrısı, ateş, odinofaji şikayetleriyle hastaneye başvuran ve sonrasında fizik muayenede tonsillerin üzerinde hiperemi, beyaz plaklar görülerek akut tonsillit tanısı konulan 42 hastadan oluşmaktadır.

Fizik muayene sonrası tüm hastalara tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), Anti Streptolysin - O (ASO) ve ferritin ölçümlerini içeren kan testleri ve boğaz kültürü yapılmıştır. Her hasta için MNS değerleri lökosit sayısının periferik yaymadaki nötrofil yüzdesiyle çarpılması ile ayrı ayrı hesaplanmış olup, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin ardından destekleyici tedavi ivedilikle başlanmıştır. Antibiyotik tedavisinin başlanması için boğaz kültürü sonuçlarını görmek adına hastaların 2 gün sonraki ikinci ziyaretleri beklenmiştir.

Hastalar yapılan boğaz kültüründe elde edilen sonuçlara göre iki gruba ayrılmıştır. Boğaz kültürü uygulaması, bakteriyel tonsillit tanısında altın standart kabul edilen testtir ve tetkik edilen laboratuvar testlerinin analizi ile MNS'nin akut bakteriyel tonsillit tanısını öngörmedeki gücü, elde edilen sonuçların boğaz kültürü ile ilişkisi incelenerek araştırılmıştır.

Peritonsiller absesi, derin boyun enfeksiyonu veya ciddi komorbid hastalığı olan hastalar ile klinik bulguları Centor kriterleri ışığında bakteriyel tonsillit olarak düşünülmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel analizler Temmuz 2016'da uygulanmıştır. Tanımlayıcı datarlar sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiş olup Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır. Kültür pozitifliği için bağımsız parametrelerin saptanması için binominal logistik regresyon analizi uygulanmıştır ve MNS'nin cut-off seviyesini belirlemek için ROC testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS statistical software (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapılmış ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada yer alan 42 hastanın tamamı herhangi bir komplikasyon gelişmeden iyileşme gösterdi. Katılım gösteren hastaların 20'si erkek (%47.6); 22'si ise kadındı (%52.4). 26 hastada boğaz kültürü pozitif sonuçlanırken, 16 hastanın ise boğaz kültüründe üreme olmadı. Pozitif kültür sonucu olan grupta 11 erkek (%42.3) ve 15 kadın (%57.7) varken kültür sonucu negatif olan grupta 9 erkek (%56.2) ve 7 kadın (%43.8) mevcuttu. Pozitif kültür grubundaki hastaların ortalama yaşı 28.23 ± 13.56 iken negatif grupta ise 29.19 ± 11.40 idi.

Kültür grupları ortalama yaş, cinsiyet, CRP, ASO ve ferritin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında homojen bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşın, lökosit sayısı ve MNS açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. ($p<0.001$) (Tablo I).

Tablo I. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri ve kültür sonuçları.

	Kültür(+) (n:26)	Kültür (-) (n:16)	p değeri
Cinsiyet (20e, 22k)	11e (%42.3), 15k(%57.7)	9e (%56.2), 7k(%43.8)	0.527
Yaş	28.23 ± 13.56	29.19 ± 11.40	0.815
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.500 ± 2.216	7.56 ± 1.53	<0.001
Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.94 ± 2.05	5.10 ± 1.5	<0.001
C reaktif protein (mg/dL)	7.61 ± 4.82	4.76 ± 4.68	0.066
Anti Streptolysin-O (ASO)	87.50 (6-300)	77 (22-369)	0.407
Ferritin	91.24 ± 57.50	87.36 ± 47.98	0.823

ROC analizine göre ise MNS için cut-off değeri 6.82 olarak saptandı ve $\text{MNS} \geq 6.82$ olduğunda %92.3 sensitivite ve %93.7 spesifite ile pozitif kültür sonucunu öngördüğü bulundu.

Pozitif boğaz kültürü ile MNS düzeyleri ve lökosit sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, yüksek MNS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif kültür sonuçlarını predikte ederken ($p<0.001$); lökosit sayısının anlamlı şekilde bu öngörüğü sağlamadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo II).

Tonsillit ve Mutlak Nötrofil Sayısının İlişkisi

Tablo II. Kültür pozitifliği ve kan parametrelerinin ilişkisini yansıtan regresyon analizi tablosu.

	Univariate analiz			Multivariate analiz		
	OR	95% CI	p değeri	oR	95% CI	p değeri
C-reaktif protein (mg/dL)	0.86	0.73-1.02	0.078	1.09	1.0-1.200	0.05
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.99	0.998-1.0	0.001	0.925	0.73-1.17	0.52
Mutlak nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.99	0.998-1.0	<0.001*	0.99	0.99-1.00	<0.001

Tartışma ve Sonuç

Tonsillit, tonsillerin enfeksiyonu olup bakteriler, virüsler veya diğer patojenlerden kaynaklanabilir. Tedavinin planlanması ve en uygun tedavinin verilebilmesi açısından etiyolojide rol alan patojenin doğru saptanması hayati önem taşır. Viral patojenler daha sık görülür fakat bakteriyel enfeksiyonlar ciddi komplikasyon riski taşımalarından dolayı daha tehlikelidir ve daha çok önem arz eder^{16,17}. Bu nedenle, bakteriyel tonsillitler viral tonsillitlerden ayırt edilmeli ve mümkün olan en kısa sürede antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu çalışmada; MNS'nin hızlı, etkin ve güvenilir bir prediktör olarak bakteriyel tonsillit tanısında kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Centor kriterleri bu amaçla uzun yıllardır kullanılmaktadır fakat zaman zaman klinik bulgular iç içe geçmiş ve şüpheli olabilir. Dolayısıyla klinik bulguların laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmesi sıklıkla tercih edilir. Lökosit sayımı, CRP ve prokalsitonin ölçümleri bu amaçla en çok kullanılan testlerden bazılarıdır. Bunlara ek olarak hızlı antijen testi ve boğaz kültürü çalışmaları da sıklıkla kullanılır^{18,19}.

Son zamanlarda birçok yeni parametre farklı amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil / lenfosit oranı(NLR) üzerinde en fazla çalışma yapılan ve araştırılanlardan birisi olarak göze çarpmaktadır. NLR'nin; bazı kanserlerin, kronik inflamatuvar ve kardiyak hastalıkların prognoz tespitinde kullanımının araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır²⁰⁻²⁵. Ayrıca NLR son dönemlerde otolaringolojik çalışmalarda da araştırılmaya başlanmıştır. Örneğin; Tekin ve ark.²⁶ akut bakteriyel tonsillite sekonder gelişen derin boyun enfeksiyonu olan hastalarda, derin boyun enfeksiyonu gelişmeyen hastalara oranla daha yüksek NLR düzeyleri rapor etmişler ve NLR'nin prediktör olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında; hızlı, kolay uygulanabilir ve kolay ulaşılabilir bazı parametrelerin kullanım ihtiyacı belirgin olarak göze çarpmaktadır. Boğaz kültürlerinin uzun sürede sonuçlanması, hızlı antijen testlerine ulaşımın sıklıkla pek mümkün olmaması bu ihtiyacı doğurmaktadır. Bunlardan dolayı MNS'nin bu amaçla hızlı, kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir prediktör olarak kullanılabileceği düşünülmüş

ve araştırılmıştır. MNS, henüz kulak burun boğaz alanında çok yaygın kullanılmamış olsa da apendisit tanısı, Lenfoma ve bazı hematolojik malignitelerde prognoz takibi, infantlarda sepsis tanısını predikte etme gibi bir çok farklı disiplinde ve hastalıkta araştırmalara konu olmuştur²⁷⁻³¹. Bu çalışma ise kulak burun boğaz alanında MNS'nin akut bakteriyel tonsillit tanısını öngörmedeki rolünün incelenmesi ve sonraki çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir.

Lökosit sayısı da, hemen hemen her zaman enfeksiyon hastalıklarında yükselmektedir ama bu yükseliş hem bakteriyel hem de diğer enfeksiyonlarda olabildiği için eğer yükselme çok belirgin değilse çoğu zaman yardımcı ve güvenilir olmayabilir¹⁴. Ayrıca lökosit sayısı bazı sistemik hastalıklarda, ilaç veya yabancı madde kullanımlarında da yükselebildiği için yanıltıcı olabilmektedir. Al-Gwaiz ve ark.³² yaptıkları çalışmada bakteriyel enfeksiyonu öngörmekte MNS, lökosit sayısı gibi parametreleri incelemişler ve MNS'nin lökosit sayısına göre daha sensitif olduğunu saptamışlar. Bu çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış olup çalışmamızda farklı ve ek olarak MNS'nin 6.82 değerinin üzerindeyken akut bakteriyel tonsillit tanısını öngörmedeki gücünün anlamlı derecede arttığını gözlemledik.

Bazı çalışmalarda, prokalsitonin ve CRP'nin enfeksiyon hastalıklarında prediktör olarak kullanılabileceği rapor edilmektedir ancak bu parametreler de kronik inflamatuvar hastalıklarda ve sepsis durumunda da yükselmektedir^{33,34}. Buna ek olarak bahsedilen testler özellikli testler olup birçok sağlık hizmeti veren kurumda henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır bu yüzden daha basit ve daha kolay ulaşılabilir bir parametreye ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kullandığımız MNS tam kan sayımından kolayca hesaplanabilmekte, özel bir kite veya teknolojiye ihtiyaç duymamaktadır. Dahası tam kan sayımı en küçük sağlık kurumlarında bile bulunabilen, yapılması ve ulaşılması en kolay testlerin başında gelmektedir.

Bu çalışmanın güçlü tarafları; bakteriyel tonsillit tanısını öngörebilmek için oldukça kolay ulaşılabilir ve ucuz bir parametrenin seçilmiş olması ve MNS ile pozitif kültür sonuçları arasında yüksek sensitivite ve spesifite içeren güçlü bir korelasyon saptanmış olmasıdır. Buna karşın; çalışmanın geliştirilmesi gereken yönleri olarak nispeten düşük katılımlı hasta grubu olması ve hızlı antijen testi, prokalsitonin gibi diğer parametrelerinin kullanılmamış olması sayılabilir. Bu bağlamda mutlaktır ki daha yüksek örneklem gruplarıyla ve sonuçlarımızın prokalsitonin, hızlı antijen testi gibi parametrelerle desteklediği ek çalışmaların yapılması bakteriyel tonsillit tanısını koymada MNS'nin kullanımına olan güvenilirliliği de arttıracaktır.

Sonuç olarak bakteriyel tonsillit hayat kalitesine olan olumsuz etkisi ve zamanında tedavi edilmezse gelişebilecek komplikasyon risklerinden dolayı önemli bir sağlık problemidir. Kuşkusuz bu hastalığı tedavi eder-

ken atılacak ilk adım hastalığa neden olan etiyolojik ajanın ortaya konulmasıdır. Biz bu çalışmada MNS'nin bakteriyel tonsillit tanısında yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılabilirliğini araştırdık. Çalışmamızda yüksek MNS düzeylerinin ($MNS \geq 6.82$) pozitif boğaz kültürü sonuçlarıyla %92.3 sensitivite ve %93.7 spesifite ile güçlü bir korelasyon içinde olduğunu saptadık. Bundan yola çıkarak özetlemek gerekirse; bu çalışmamızın sonucunda $MNS \geq 6.82$ olduğu durumda klinik olarak bakteriyel tonsillit düşünülen hastalarda boğaz kültürü sonuçlarını beklemeden antibiyotik tedavisinin başlanması uygun olacağını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. McLafferty E, Hendry C, Farley A. The lymphatic system. *Nurs Stand* 2013;27(17):37-42.
2. Bathala S, Eccles R. A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis. *J Laryngol Otol* 2013;127(3):227-32.
3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:1279-82.
4. Group ESTG, Pelucchi C, Grigoryan L. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1-28.
5. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2011;33:48-58.
6. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and non-surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(4):973-87.
7. Vicedomini D, Lalinga G, Lugli N, D'Avino A. [Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office]. [Article in Italian]. *Minerva Pediatr* 2014;66:69-76.
8. C. Galer, E. Holbrook, J. Treves, et al. Grisel's syndrome: a case report and review of the literature, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2005;69:1689-92.
9. K. Ungkanont, R.F. Yellon, J.L. Weissman, et al. Head and neck space infections in infants and children, *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1995;112:375-82.
10. Aalbers J, O'Brien KK, Chan WS, et al. Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. *BMC Med* 2011;9:67.
11. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 2012;172:847-52.
12. Saengcharoen W, Jaisawang P, Udomcharoensab P, Buathong K, Lerkiatbundit S. Appropriateness of diagnosis of streptococcal pharyngitis among Thai community pharmacists according to the Centor criteria. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1318-25.
13. Mantovani, M.A. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon, Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity, *Nat. Rev. Immunol* 2011;11:519-31.
14. Amulic, C. Cazalet, G.L. Hayes, K.D. Metzler, A. Zychlinsky, Neutrophil function: from mechanisms to disease, *Annu. Rev. Immunol* 2012;30:459- 89.
15. Bachur RG, Dayan PS, Dudley NC, et al. The Influence of Age on the Diagnostic Performance of White Blood Cell Count and Absolute Neutrophil Count in Suspected Pediatric Appendicitis. *Acad Emerg Med* 2016; Jun 2. doi: 10.1111/acem.13018. [Epub ahead of print]
16. Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: prospective clinical cohort study. *BMJ* 2013;25:347:f6867. doi: 10.1136/bmj.f6867.
17. Wilkinson AE. Use of antibiotics in the management of sore throat. *Emerg Nurse* 2015;22:34-7.
18. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;134:771-81.
19. Dingle TC, Abbott AN, Fang FC. Reflexive culture in adolescents and adults with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2014;159:643-50.
20. Y. Jin, X. Ye, C. He, et al. Pretreatment neutrophil: lymphocyte ratio predicts survival for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma, *Head Neck* 2013; [Epub ahead of print].
21. J. Nunez, E. Nunez, V. Bodi, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction, *Am. J. Cardiol* 2008;101:747-52.
22. Ozbay, C. Kahraman, H.H. Balikci, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with peripheral vertigo: a prospective controlled clinical study, *Am. J. Otolaryngol* 2014;35:699-702.
23. M. Dogan, A. Akyel, M. Bilgin, et al. Can admission neutrophil to lymphocyte ratio predict infarct-related artery patency in ST-segment elevation myocardial infarction, *Clin. Appl. Thromb. Hemost* 2015; 21:172- 76.
24. Jin F, Han A, Shi F, Kong L, Yu J. The postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and changes in this ratio predict survival after the complete resection of stage I non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:6529-37.
25. Kawamura Y, Takeshita S, Kanai T, Yoshida Y, Nonoyama S. The Combined Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance with Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2016;178:281-84.
26. Tekin Baglam, Adem Binnetoglu, Ali Cemal Yumusakhuylu, Fethullah Gerin, Berat Demir, Murat Sari. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with deep neck space infection secondary to acute bacterial tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1421-4.
27. Corkum KS, Oyetunji TA, Grabowski JE, Rigsby CK, Lautz TB. Absolute neutrophil count as a diagnostic guide for the use of MRI in the workup of suspected appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2018;6:22.
28. Bachur RG, Dayan PS, Dudley NC, et al. The Influence of age on the diagnostic performance of white blood cell count and absolute neutrophil count in suspected pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med* 2016;23:1235-42.
29. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, et al. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants. *Acta Med Iran* 2015;53:408-11.
30. Rauf SE, Khan SA, Ali N, Afridi NK, Haroon M, Arslan A. Immature reticulocyte fraction and absolute neutrophil count as predictor of hemopoietic recovery in patients with acute lymphoblastic leukemia on remission induction chemotherapy. *Turk J Haematol* 2016;33:131-4.
31. Koh YW, Kang HJ, Park C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2012;138:846-54

Tonsillit ve Mutlak Nötrofil Sayısının İlişkisi

32. Al-Gwaiz LA, Babay HH. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med Princ Pract* 2007;16:344-7.
33. Wallbach M, Vasko R, Hoffmann S, Niewold TB, Müller GA, Korsten P. Elevated procalcitonin levels in a severe lupus flare without infection. *Lupus* 2016;25:1625-6.
34. Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M. Biochemical Markers for the Early Assessment of Neonatal Sepsis: the Role of Procalcitonin. *J Chemother* 2007;19:35-8.

Valproik Asitle İndüklenmiş Otizm Spektrum Bozukluğu Sıçan Modelinde Doğumsal Malformasyonlar

Süeda TUNÇAK¹, Bülent GÖREN¹, Tayfun UZBAY², Pınar ÖZ²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Nöropsikofarmakoloji Merkezi, İstanbul.

ÖZET

Otizm genetik ve çevresel bir etiolojiye sahip davranışsal, gelişimsel ve nörolojik semptomlarla görülen bir spektrum bozukluğudur. Prenatal dönemde valproik asit (VPA) maruziyeti sıçanlarda otizm benzeri semptomlara neden olur ve insanlarda da benzer etkiler göstermesi nedeniyle tercih edilen bir modeldir. Çalışmamızda 8 gebe Wistar albino sıçan kullanılmıştır. E12,5'de 5 anne sıçan 400 mg/kg/ml VPA'ye, 3 anne sıçan ise aynı volümde serum fizyolojije maruz kalmıştır. Doğan 79 yavru (n_{VPA} : 48, n_{ctrl} : 31) P22'de muayene edilmiştir. VPA'ye maruz kalmış 48 yavrudan 30'u malformasyonlara sahipken, kontrol grubu yavrularda herhangi bir malformasyon görülmemiştir. Görülen malformasyonlar; 48 hayvanın 22'sinde (%45,83) kuyruk kırılması, 8'inde (%16,66) ekstra parmak benzeri pati deformasyonu, ve 1'inde (%2,08) ayak duruş deformitesi ve motor kuvvet kaybı şeklindedir. Cinsiyetler arasında malformasyon dağılımı bakımından bir fark yoktur. Kuyruk kırılmaları lokasyon ve ciddiyet bakımından karakterize edilmiştir. Kuyruğun proksimal kısmında orta ve distal kısma göre daha fazla kırılma görülmüştür. Sonuçlarımız fiziksel malformasyonlar şeklinde karşımıza çıkan VPA'ın teratojenik etkilerini doğrular niteliktedir. Malformasyonlar ve davranışsal semptomlar arasındaki muhtemel ilişki için ek çalışmalar gerekmektedir. Bulgularımız VPA maruziyetiyle oluşturulan otizm modelinin semptomatik geçerliliğini artırmakta ve modelin semptomatik spektrumunu genişletmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm. Valproik Asit. Hayvan Modeli. Teratojen. Malformasyon.

Congenital Malformations in a VPA-Induced Rat Model of Autism Spectrum Disorder

ABSTRACT

Autism is a disorder with a spectrum of behavioral, developmental and neurological symptoms and has genetic and environmental etiology. Prenatal exposure to valproic acid (VPA) induces autism like symptoms in rodents and it is a favored model because of its similar aspects in humans. 8 pregnant Wistar albino rats were used in this study. 5 of them received 400 mg/kg/ml VPA and 3 of them received same volume of vehicle on E12.5. 79 offsprings (n_{VPA} : 48, n_{ctrl} : 31) were grossly examined on P22. Among 48 of the VPA exposed pups, 30 of them showed physical malformations whereas there were no malformations observed in the control group. Displayed malformations are as follows; tail bends in 22 out of 48 (45,83%), extra digit-like paw malformations in 8 out of 48 (16,66%) and position deformity with motor strength loss in foot in 1 out of 48 (2,08%). Distribution of the malformations among sexes was insignificant. Bends in tails were characterized by location and severity. Proximal tail bends were more common than middle and distal locations. Our results support the teratogenic effects of *in utero* VPA exposure which were seen as physical malformations. Further studies are required to unveil possible correlations of malformations with behavioral symptoms. Our findings enhance the facial validity of VPA induced models of autism and broaden model's symptomatic spectrum.

Key Words; Autism. Valproic Acid. Animal Model. Teratogen. Malformation.

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB), semptomların çeşitliliği ve görülme derecesi bireyden bireye farklılık gösteren, seyrinin genlerin ve çevrenin etkisiyle değişebildiği gelişimsel bir davranış bozukluğudur¹.

Erkek çocuklarında kız çocuklarına göre 4 kat daha fazla görülmesi bu bozukluğun cinsiyet üzerinden de incelenmesine neden olmuştur^{2,3}. Bireylerin OSB tanısı alması için yaşamın erken yıllarında üç temel semptomun ortaya çıkması beklenmektedir. Bunlar: (i) sosyal etkileşim becerilerinde eksiklikler, (ii) dil kullanımı ve iletişimde görülen yetersizlikler ve (iii) alışılmışın dışında stereotipik ve tekrarlayan davranışlardır¹. Tanıda ayırıcı olabilecek bir biyolojik belirteç olmaması nedeniyle davranışsal semptomlar kriter olarak kabul edilir. Bu nedenle, doğru ve objektif değerlendirme oldukça önemlidir⁴.

Geliş Tarihi: 01 Nisan 2019
Kabul Tarihi: 07 Mayıs 2019

Araş. Gör. Süeda TUNÇAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Bursa
Tel.: 0535 764 00 62
E-posta: suedatuncak@uludag.edu.tr

Otizmin fizyopatolojisini çalışmak için hayvan modellerine ihtiyaç duyulmaktadır⁵. Modeli oluşturacak tetikleyiciler genelde yaşamın ilk dönemlerinde uygulanır. Bu modellerden bazıları amigdala ve serebellum lezyon uygulamaları, genetik manipülasyonlar, valproik asit (VPA) gibi teratojenlere ya da Borna Hastalığı Virüsü gibi viral ajanlara maruziyettir⁶⁻⁹. Embriyonik dönemde VPA'ye maruz kalmış kemirgenler otizm benzeri semptomatik model olarak kabul görmüştür¹⁰⁻¹². Gebelik sırasında maruz kalınan VPA, embriyoda nöral tüp gelişimini etkileyerek bireyin doğum sonrası yaşamında otizm tanısı alma ihtimalini artıran D sınıfı antiepileptik bir ilaçtır¹³. İnsanlarda ve kemirgenlerde benzer bir teratojenik etkiye sahip olduğu için otizm hayvan modellerinde sıkça kullanılan bir biyolojik ajandır¹².

İncelenen hastalık veya bozukluğun modellenmesi ve bu modelin kabul görmesi için gruplanan kriterler yapısal kriterler, semptomatik kriterler ve öngörülse kriterler olarak üçe ayrılmaktadır. Yapısal kriterler, modelin temel aldığı hastalık veya bozuklukla benzer etiyolojik faktörlere sahip olmasıdır. Prenatal dönemde VPA uygulaması histon deasetilaz mekanizmasını inhibe ederek, eksitator/inhibitör dengeyi bozarak ve hiperserotoninemiye neden olarak otizmin insanlardaki etiyolojisine benzer şekilde etkiler göstermektedir¹⁴⁻¹⁶. Semptomatik kriterler, oluşturulan model ve incelenen hastalık veya bozukluğun semptomatik olarak benzer ve ortak etkilere sahip olmasıdır. VPA ile indüklenmiş otizm benzeri semptomatik modellerde insanlarda görülen ana semptomlardan olan sosyal etkileşimden kaçınma, iletişim becerilerinde bozukluk ve tekrarlayan davranışlar gözlemlenmektedir¹². Öngörülse kriterler ise hayvan modelinin tedaviye verdiği yanıt ve bu yanıtın insanlarda kullanılabilme derecesidir. VPA ile indüklenmiş otizm benzeri semptomatik modellerde donepezil gibi ilaçların veya çevresel zenginleştirmenin etkisi araştırılmakta ve insan çalışmaları için adım oluşturmaktadır^{17,18}.

Prenatal dönemde VPA maruziyetinin neden olduğu biyolojik etkiler arasında solunum, iskelet ve kardiyovasküler sistem bozuklukları, gelişimsel ve bilişsel gerilikler, yüz tipinde malformasyonlar gibi fiziksel semptomlar yer alır^{19,20}. Nöral tüp gelişimi sırasında VPA maruziyeti konjenital malformasyonların ve otistik semptomların oluşması için en riskli dönemdir²¹. Karbamazepin, gabapentin veya zonisamid gibi diğer antiepileptik ilaçlara göre VPA'nin malformasyon riski %10.93 oranı ile daha fazladır ve bu oran maruz kalınan doz ve zamanla ilişkilidir: yüksek doz daha yüksek risk anlamına gelmektedir^{22,23}. VPA'nin malformasyon oluşturmamasının arkasındaki olası mekanizmalardan biri, embriyodaki folik asit üzerindeki yıkıcı etkisidir. Böylelikle antioksidan dengesizliği oluşur ve embriyo oksidatif strese karşı daha savunmasız hale gelir²⁴. Bir diğer olası mekanizma ise VPA'nin histon deasetilaz inhibisyonu ile organ gelişimi üzerinde

neden olduğu epigenetik manipülasyonlar olarak düşünülmektedir¹⁴. Kemirgen hayvan modellerinde de benzer malformasyonların görülmesi ilaç çalışmaları için yüzeysel geçerliliği artırmaktadır^{25,26}.

Çalışmamızda VPA ile indüklenmiş otizm modeli sıçanlarda görülen konjenital malformasyonlar karakterize edilmiş, görülme sıklıkları raporlanmıştır. Çalışma ile birlikte embriyonik dönemde uygulanan VPA'nin otizmi modellemesinde yüzeysel geçerliliğinin artırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Tüm hayvanlar Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji laboratuvarlarında, kontrollü nem ve sıcaklık şartlarında 12 saat gündüz /12 saat gece döngüsünde *ad libitum* besin ve su imkanıyla barındırılmıştır. Çalışma Üsküdar Üniversitesi Deneysel Hayvanları Kullanımı Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2018-01). Östrus döngüsünde olduğu tespit edilen ortalama 300 gram ağırlıkta 8 adet dişi ve 8 adet erkek inbred yetişkin Wistar albino sıçan çiftleşme için kullanılmıştır. 24 saat boyunca 1:1 oranıyla erkeklerle aynı kafeste tutulan dişilerin gebelik taraması için vajinal plak ve vajinal smear örnekleri incelenmiştir. Smear örneklerinde spermatozoa görülen dişiler gebeliğin 0,5. (E0,5) gününde kabul edilmiş ve her biri ayrı kafeslere konularak gebelikleri takip altına alınmıştır.

Wistar albino sıçanlarda otizm modeli oluşturmak için E12,5'de yapılan 400 mg/kg VPA uygulaması yeterlidir²⁷. Deneysel grubuna serum fizyolojik içinde çözülmüş 400 mg/kg/ml VPA (Depakin liyofilize toz solüsyon, Sanofi, Aventis) toplam 1ml olacak şekilde, kontrol grubuna ise aynı hacimde izotonik serum fizyolojik çözelti tek doz *intraperitoneal* şekilde uygulanmıştır. Dişiler olası bir yan etki için enjeksiyon sonrası gözlem altında tutulmuştur.

Doğumun gerçekleştiği E22, postnatal gün 0 (P0) olarak kabul edilmiştir. Anne sıçanlar P21'e kadar yavrularıyla yaşamışlardır. Yavrular P21'de süttten kesilerek annelerinden ayrılmış ve aynı cinsiyetteki kardeşleriyle aynı kafeslere yerleştirilmiştir.

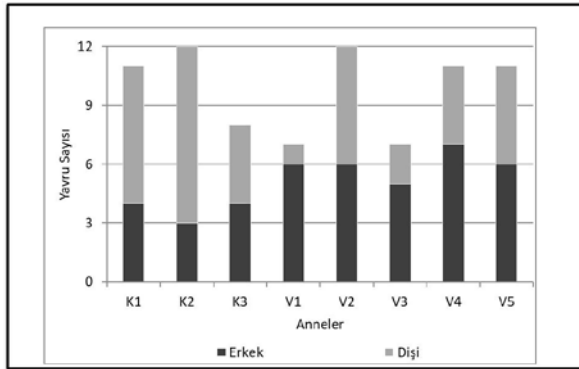
Yavrular P21'de tartılmış ve fiziksel olarak incelenmiştir. Kuyruk malformasyonları, malformasyonun lokasyonu, sayısı ve ciddiyeti göz önünde tutularak incelenmiştir. Lokasyon kuyruğun baş, orta ve sonu olarak ve ciddiyeti 0, 1, 2 ve 3 olarak değerlendirilmiştir. Ciddiyet skorlaması; 0: malformasyon yok, 1: kırılma açısı 135 dereceden büyük, 2: kırılma açısı 135 dereceden küçük veya iki adet 1. derece kırılma, 3: kırılma açısı 135 dereceden küçük ve torsiyon görülmesi şeklinde değerlendirilmiştir. Parmak malformasyonları ise var/yok olarak değerlendirilmiştir. Malformasyonların durumu zamanın etkisini anlayabilmek için P100'de tekrar incelenmiştir.

VPA ile İndüklenmiş Otizm Modelinde Malformasyonlar

İstatistiksel analiz Sigma Plot programı 12.5 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama değerler ve görülme yüzdeleri olarak değerlendirilmiştir. Kategorik veriler dağılımlarına göre Pearson Ki Kare veya Fisher Kesin Ki Kare testi ile değerlendirilmiştir. İki grup arası olan sürekli değişkenler Student T testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm testler için p değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda 8 anne kullanılarak elde edilen 79 yavru sıçan kullanılmış, bunlardan 5 anneye gebelik döneminde VPA uygulanmış dolayısıyla doğan 48 yavru embriyonik dönemde VPA'ye maruz kalmıştır. Kontrol grubunda ise 3 anneden elde edilen 31 yavru embriyonik dönemde *i.p.* serum fizyolojige maruz kalmıştır. VPA grubunda 30 erkek 18 dişi toplam 48, kontrol grubunda ise 11 erkek 20 dişi toplam 31 yavru bulunmaktadır (Şekil 1). Doğan yavru sayısı VPA ve kontrol grupları açısından değerlendirilmiş ve değerler arasında fark görülmemiştir ($p > 0.05$).



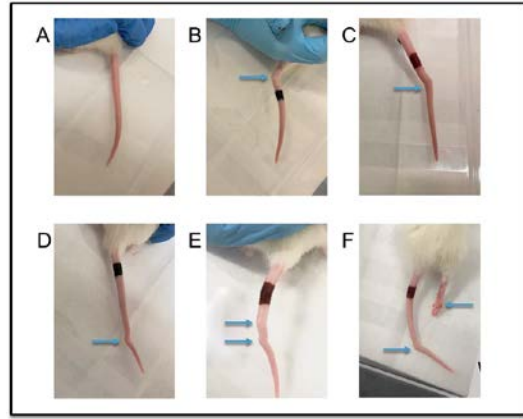
Şekil 1:

Çalışmada kullanılan anneler ve doğurdıkları yavru sayısı. (K1: Kontrol anne-1, K2: Kontrol anne-2, K3: Kontrol anne-3, V1: VPA'ye maruz kalmış anne-1, V2: VPA'ye maruz kalmış anne-2, V3: VPA'ye maruz kalmış anne-3, V4: VPA'ye maruz kalmış anne-4, V5: VPA'ye maruz kalmış anne-5).

VPA grubundaki 48 yavrunun 30'u malformasyona sahiptir, kontrol grubunda ise herhangi bir malformasyon gözlemlenmemiştir. Görülen malformasyonlar kuyruk kırılması (Şekil 2), patilerde parmak benzeri oluşumlar (Şekil 3) ve arka ayak duruş deformitesi ve gözlemsel olarak tespit edilen motor kuvvet kaybıdır (Şekil 2F). Bu malformasyonlardan 1, 2 ve 3. annenin yavrularında kuyruk kırılması, 4 ve 5. annenin yavrularında patilerde parmak benzeri oluşumlar ve yine 3. annenin bir yavrusunda ise arka ayakta görülen duruş deformitesi ve motor kuvvet kaybı gözlemlenmiştir.

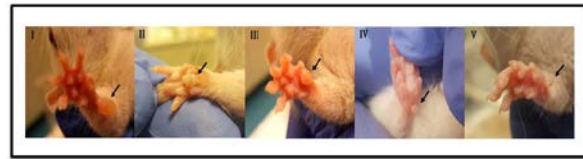
VPA'ye maruz kalmış toplam 48 hayvandan 22'si (%45,83) kuyruk malformasyonuna, 8'i (%16,66) patilerde parmak benzeri oluşumlara ve 1'i (%2,08)

arka ayakta görülen duruş deformitesi ve motor kuvvet kaybına sahiptir. Malformasyonları cinsiyetlere göre değerlendirdiğimizde, VPA'ye maruz kalmış 30 erkeğin 15'inde (%50,3), 18 dişinin 7'sinde (%38,88) kuyruk malformasyonu görülmektedir. Patilerde parmak benzeri oluşumlar 30 erkeğin 3'ünde (%10) ve 18 dişinin 5'inde (%27,77) görülmektedir. VPA'ye maruz kalmış 48 hayvan içinde yalnızca bir erkekte arka ayak deformitesi ve motor kuvvet kaybı görüldüğü için bu malformasyonun erkeklere oranı %3,33'tür (Şekil 4). VPA'ye maruz kalmış hayvanlar malformasyonlar açısından değerlendirildiğinde cinsiyete göre anlamlı bir fark görülmemektedir ($p > 0.05$)



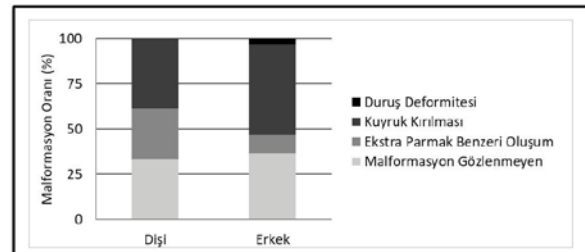
Şekil 2:

Gözlemlenen kuyruk malformasyonları ve lokasyonları. A) Kuyruk malformasyonu görülmeyen kontrol grubu sıçan, B) Kuyruğun baş kısmında görülen kırılma, C) Kuyruğun orta kısmında görülen kırılma, D) Kuyruğun son kısmında görülen kırılma, E) Kuyruğun iki bölgesinde görülen kırılma, F) Kuyruğun sonunda görülen kırılma ve arka ayakta görülen duruş deformitesi.



Şekil 3:

Ekstra parmak benzeri malformasyonlar. I: görülen en büyük ekstra parmak benzeri yapı, V: görülen en küçük ekstra parmak benzeri yapı. Oklar malformasyonun yerini göstermektedir.

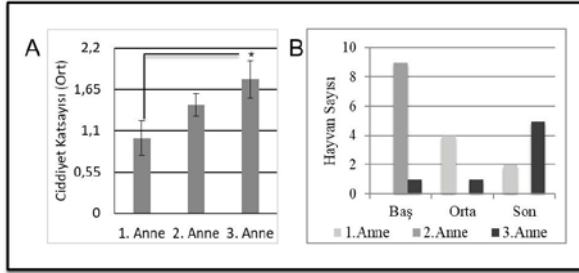


Şekil 4:

VPA grubu yavrularda görülen malformasyonların cinsiyete göre oranı ($n_{dişi}$: 18, n_{erkek} : 30).

Kuyruklarda görülen kırılmalar lokasyona ve kırılma ciddiyetine göre değerlendirilmiştir. 0 ile 3 arası skorlanan kırılma ciddiyeti kuyruktaki kırılma açısını değerlendirmek için kullanılmıştır. 3 numaralı annenin yavruları kuyruk kırılması bakımından VPA'ten daha çok etkilenmiştir (Şekil 5A).

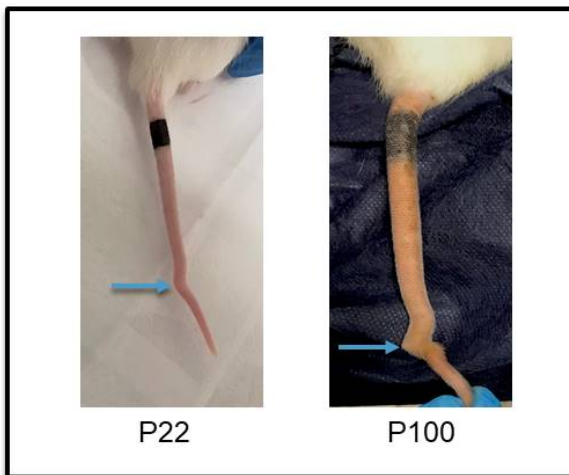
Kuyruk boyutları incelendiğinde, normalden kısa kuyruk görülmemiştir. Kuyruğun baş kısmında görülen kırılmalar kuyruktaki diğer bölgelere göre daha fazla görülmüştür (Şekil 5B).



Şekil 5:

Gözlemlenen kuyruk malformasyonlarının ciddiyet ve lokasyona göre değerlendirilmesi. A) Kuyruk malformasyonlarının annelere göre ciddiyet katsayıları. 3 numaralı annenin yavruları, 1 numaralı annenin yavrularına göre daha ciddi kuyruk malformasyonlarına sahiptir ($p < 0.05$). B) Kuyruk malformasyonlarının annelere göre lokasyonları.

Hayvanlar yetişkinliğe ulaştıklarında tekrar incelenen kuyruklarda düzelme görülmemiştir. Bazı hayvanların kuyrukları gelişmeyle birlikte kötüye gitmiştir. Şekil 6'da da belirtildiği gibi P22'de değerlendirildiğinde ciddiyet skoru 1 olan sıçan P100'de değerlendirildiğinde ciddiyet skoru 3'e çıkmıştır (Şekil 6).



Şekil 6:

VPA'e maruz kalmış sıçanda görülen kuyruk malformasyonunun zaman içinde değişimi.

Tartışma

Otizm spektrum halinde farklı çeşit ve ciddiyetlerde davranışsal ve fiziksel semptomlara sahip bir bozukluktur. 4:1 oranıyla erkeklerde daha sık görülürken, otizmlili hayvan modellerinde davranış testleri incelendiğinde her ne kadar bu oranın korunduğunu bildiren çalışmalar varsa da cinsiyetler açısından fark görülmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur^{12;28;29}. Saft ve diğerleri (2014) VPA'in malformasyonlar üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada 25 sıçanda gördükleri kuyruk malformasyonunun 16 erkek, 9 dişide olduğunu raporlamıştır²⁶. Ruhela ve diğerleri (2017) ise gözlemledikleri kuyruk, diş ve genital malformasyonların hepsinin erkek sıçanlarda daha çok görüldüğünü raporlamıştır²⁵. Kuyruk malformasyonları açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda VPA'e maruz kalmış erkek sıçanlarda diş sıçanlara göre daha fazla görülmesine rağmen oranlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Otizmin spektrum bozukluğu olması ve tanısı için birçok kriter ihtiyacı duyması nedeniyle oluşturduğumuz modelde cinsiyet farkının belirginleşebilmesi için ek çalışmalar gerektiği düşünülmektedir.

VPA kullanılarak oluşturulan kemirgen otizm modellerinde iskelet sisteminde çeşitli malformasyonlar görüldüğü bildirilmektedir^{30;31}. Servikal ve lomber kaburgalarda deformasyonlar, ekstra servikal omurga oluşumu, torasik omurgalarda kaynama gibi malformasyonlar VPA'e maruz kalmış sıçanlarda görülebilen iskelet malformasyonlarından birkaçıdır³⁰. VPA'e maruz bırakılan C57BL/6 farelerinde embriyonik uzuvlarda azalmış hücre içi pH post aksal elektrodaktili oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir³². Paradis ve Hales (2012) VPA'in uzuv gelişimi üzerinde genetik engelleme yaptığını öne sürmüştür. Histon deasetilaz mekanizmasında inhibitör etkiye sahip olmayan ve VPA'in amid türevi olan valpromid kullanılarak yaptıkları çalışmalarında, hayvanların uzuv gelişimlerinin etkilenmediğini göstermişlerdir³¹. Ruhela ve diğerleri (2017) malformasyonları inceledikleri çalışmalarında 2 yavruda pati malformasyonu gözlemlediklerini raporlamıştır²⁵. Yine aynı grup çalışmalarında 1 erkek sıçanda arka ayak motor kuvvet kaybı gördüklerini raporlamıştır. Paradis ve Hales'in (2012) bulguları bu durumun VPA'in epigenetik mekanizmalar üzerinden uzuvlarda kıkırdak ve kemik dokuları oluşumunu etkilemesi nedeniyle gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir³¹. Çalışmamızda embriyonik dönemde VPA'e maruz kalan sıçanlardan birinde gözlemlediğimiz arka ayak duruş deformitesi ve motor kuvvet kaybı Paradis ve Hales (2012)'in önerdiği gibi VPA'in uzuv gelişimi üzerindeki etkisinden dolayı gözlemlenmiş olabileceği gibi, enjeksiyon sırasında ilacın eşit dağılmaması ya da enjektörün embriyoya verdiği zarardan kaynaklanabileceğini de düşündürmektedir. Çalışmamızda VPA'e maruz kalmış 48 hayvanın

VPA ile İndüklenmiş Otizm Modelinde Malformasyonlar

8'inin patilerinde farklı boyutlarda parmak benzeri oluşumlar görülmüştür. Bildirdiğimiz kuyruk deformiteleri, parmak benzeri oluşumlar ve arka ayakta görülen duruş deformitesi prenatal VPA maruziyeti sonrası görülmesi muhtemel iskelet malformasyonlarına örnek olarak verilebilir.

Görülen iskelet sistemi malformasyonları arasında yüksek oranda görülen kuyruk deformasyonları kuyruk kısalması, kuyruğun çeşitli bölgelerinde oluşum kırılma ve bükülmeler olarak bildirilmektedir^{25;26}. Bunların arasında kuyruğun ortasında görülen basit kırılma en sık rastlanılan kırılma çeşididir²⁶. Çalışmamızda bildirdiğimiz malformasyonlarda en sık görülen malformasyon olan kuyruk deformiteleri arasında normalden kısa kuyruk görülmemiştir. Kırılmalar arasında en çok kuyruğun başında kırılma görülmüştür. Literatürden farklı olarak kuyruklardaki kırılmalar ciddiye açısından da değerlendirilmiştir^{25;26}. Kırılma açısından görülen farklılıklar VPA'in teratojenik etkisine karşı bireysel farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Kuyruğun baş, orta ve sonunda görülen çeşitli ciddiyetlerdeki kuyruk kırılmalarına neden olan farklılıklar ek çalışmalarla incelenmelidir. Çalışmamızda gözlemlediğimiz farklı annelerin yavrularındaki farklı malformasyon türleri, ve kuyruk malformasyonlarında görülen farklı lokasyonlar embriyonik dönem etkisini düşündürücü niteliktedir. Sıçanlarda kuyruk notokordu 12-13. embriyonik gün arasında oluşur ve bu süre içinde maruz kalınacak teratojenik ajanın kuyruk oluşumunda deformasyonlara neden olduğu bildirilmektedir^{26;33}. Çalışmamızda tüm enjeksiyonlar E12.5'de yapılmıştır, ancak enjeksiyon öncesi 24 saat çiftleşmeye bırakılan hayvanlar için çiftleşme ve konsepsiyonun gerçekleştiği kesin zaman belirsizdir. 24 saatlik dilimin ilk saatleri ve son saatleri arasındaki geçen süre, yaklaşık 22 günlük gebelik süresine sahip olan sıçanlar için embriyonik dönemde fark oluşturabilecek önemli bir zaman dilimidir.

Çeşitli çalışmalar maruz kalınan VPA dozunun malformasyonun derecesiyle korelasyonu ve farklı embriyonik dönemlerdeki maruziyetin farklı iskeletsel deformasyonlara sebep olduğu bildirilmektedir^{30;34;35}. Menagola ve diğerleri (1996) artan VPA dozunun malformasyon frekansını artırdığını göstermişlerdir. Vorhees ve diğerleri (1987) doz çalışması yaptıkları araştırmalarında 400 mg/kg dozun 200 mg/kg dozuna göre malformasyon açısından daha etkin olduğunu, 600 mg/kg dozun ise diğer dozlara göre embriyonik letalite açısından en etkin doz olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız 400 mg/kg VPA dozu otizm benzeri semptomatik model oluşturulmasında ve VPA'in teratojenik etkilerinin gözlemlenmesinde yeterli bir dozdur^{27;35}.

VPA ile indüklenmiş otizm modelleri OSB'nin çeşitli seviyelerde farklı semptomlara sahip bir spektrum bozukluğu olduğu dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Enjeksiyonlar tüm embriyoları aynı ve eşit şekilde

etkilemeyebilir. İlacın yarı ömrü ve dokular arası geçiş özellikleri değerlendirmeler sırasında dikkate alınmalıdır. Embriyonik dönemde VPA'ye maruz kalmış hayvan modellerindeki spektral anomaliler OSB araştırmaları için ortak bir model üzerinde uzlaşmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızın sonuçları embriyonik dönemde maruz kalınan VPA'in OSB modeli oluşturmanın yanı sıra teratojenik etkileri olduğunu göstermektedir. Bu etkiler fiziksel malformasyonlar olarak karşımıza çıkmıştır. Fiziksel malformasyonların ve davranışsal bozuklukların ilişkisi detaylı bir şekilde incelenmeye muhtaçtır. Bu incelemeler sonrasında VPA'in farklı dozlarının etki derecesi malformasyonların belirteç olarak kullanılmasıyla anlaşılabilirliği düşünülmektedir. Bu bilgi otizm özelliklerine yatkın endofenotiplerin ayırt edilmesi ve klinik ve genetik araştırmalar için otizm alt gruplarının belirlenmesinde önem taşıyabilir. Görülen malformasyonlar VPA ile indüklenmiş otizm modellerinde semptomatik kriterlerin geçerliliğini artırmakta ve modelin spektrumunu genişletmektedir.

Teşekkür

Öncelikle Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Kasım Özlük'e üniversiteler arası ortak çalışmaya verdiği destekten ötürü teşekkürü borç biliriz. Çalışma boyunca yardımlarından dolayı Vet. Hekim Burcu Çevrel ve Lab Teknisyeni Emre Karaca'ya ve deneyler sırasındaki özverileri ve hayvanlarımıza karşı sevgilerinden dolayı Şeyma Teomete, Bilge Ünal, Ayşe Mert ve Sümeyye Şirin'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. American Psychiatry Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5®, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
2. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, & Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology* 2009; 100(1), 1-22.
3. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry* 2011; 168(9): 904-12.
4. Volkmar FR ve Klin A. Issues in the classification of autism and related conditions. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* 2005; Volume 1, Third Edition, 5-41.
5. Nicolini C, Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp. Neurol.* 2017; 299:217-27
6. Lancaster K, Dietz DM, Moran TH, Pletnikov MV. Abnormal social behaviors in young and adult rats neonatally infected with borna disease virus. *Behav. Brain Res.* 2007; 176: 141-8.
7. Nakatani J, Tamada K, Hatanaka F, Ise S, Ohta H, Inoue K, Tomonaga S, Watanabe Y. et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell* 2009; 137(7): 1235-46.

8. Schneider T, Ziłkowska B, Gieryk A, Tyminska A, Przewlocki R. Prenatal exposure to valproic acid disturbs the encephalergic system functioning, basal hedonic tone, and emotional responses in an animal model of autism. *Psychopharmacology* 2007; 193: 547- 55.
9. Wolterink G, Daenen LE, Dubbeldam S, Gerrits MA, van Rijn R, Kruse CG, Van Der Heijden AM, et al. Early amygdala damage in the rat as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 11: 51-9.
10. Favre MR, Barkat TR, Mendola DL, Khazen G, Markram H, Markram K. General developmental health in the VPA-rat model of autism. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013; 7: 1-11.
11. Markram K, Rinaldi T, La Mendola D, Sandi C, Markram H. Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(4): 901-12.
12. Schneider T, Przewlocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(1): 80-9.
13. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology* 2009; 28(1): 1-10.
14. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2011; 35(5): 1254-65.
15. Kim KC, Choi CS, Kim JW, Han SH, Cheong JH, Ryu JH, Shin CY. MeCP2 modulates sex differences in the postsynaptic development of the valproate animal model of autism. *Mol Neurobiol.* 2014; 53(1): 40-56.
16. Miyazaki K, Narita N, Narita M. Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci.* 2005; 23: 287-97.
17. Kim JW, Seung H, Kwon KJ, Ko MJ, Lee EJ, Oh HA, et al. Subchronic treatment of donepezil rescues impaired social, hyperactive, and stereotypic behavior in valproic acid-induced animal model of autism. *PLoS One.* 2014; 9:e104927.
18. Schneider T, Turczak J, Przewlocki R. Environmental enrichment reverses behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: issues for a therapeutic approach in autism. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:36-46
19. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1995; 32(9): 724-7.
20. Stadelmaier R, Nasri H, Deutsch CK, Bauman M, Hun A, Stodgell CJ, Adams J, Holmes LB. Exposure to Sodium Valproate during Pregnancy: Facial Features and Signs of Autism. *Birth Defects Research* 2017; 109(14): 1134-43.
21. Rice D, Barone Jr S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(suppl 3): 511-33.
22. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. & EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology* 2011; 10(7): 609-17.
23. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *The Cochrane Library* 2016; 1-348.
24. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992; 42(4 Suppl 5):17-24.
25. Ruhela RK, Sarma P, Soni S, Prakash A, Medhi B. Congenital malformation and autism spectrum disorder: Insight from a rat model of autism spectrum disorder. *Indian Journal of Pharmacology* 2017; 49(3): 243-9.
26. Saft P, Toledo-Cardenas R, Coria-Avila GA, Perez-Pouchoulen M, Brug B, Hernandez ME, Manzo J. Characterization of four types of tail abnormalities in rats treated prenatally with valproic acid. *Revista Eneurobiologia* 2014; 5(9): 070714.
27. Kim KC, Kim P, Go HS, Choi CS, Yang SI, Cheong JH, Shin CH, Ko KH. The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague–Dawley rats. *Toxicology Letters* 2011; 201(2): 137-42.
28. Melancia F, Schiavi S, Servadio M, Cartocci V, Campolongo P, Palmery M, Pallottini V, Trezza V. Sex-specific autistic endophenotypes induced by prenatal exposure to valproic acid involve anandamide signalling. *British Journal of Pharmacology* 2018; 175(18): 3699-712.
29. Anshu K, Nair AK, Kumaresan UD, Kutty BM, Srinath S, Laxmi TR. Altered attentional processing in male and female rats in a prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *Autism Research*, 2017; 10(12), 1929-1944.
30. Menegola E, Broccia ML, Nau H, Prati M, Ricolfi R, Giavini E. Teratogenic effects of sodium valproate in mice and rats at midgestation and at term. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1996; 16(2): 97-108.
31. Paradis FH, Hales BF. Exposure to valproic acid inhibits chondrogenesis and osteogenesis in mid-organogenesis mouse limbs. *Toxicological Sciences* 2012; 131(1): 234-41.
32. Scott Jr WJ, Schreiner CM, Nau H, Vorhees CV, Beliles RP, Colvin J, McCandless D. Valproate-induced limb malformations in mice associated with reduction of intracellular pH. *Reproductive Toxicology* 1997; 11(4): 483-93.
33. Gajovic S, Kostovic-Knezevic L, Svajger A. Origin of the notochord in the rat embryo tail. *Anat Embryol (Berl)* 1989;179:305-10.
34. Menegola E, Broccia ML, Prati M, Giavini E. Stage-dependent skeletal malformations induced by valproic acid in rat. *International Journal of Developmental Biology* 2003; 42(1), 99-102.
35. Vorhees CV. Behavioral teratogenicity of valproic acid: selective effects on behavior after prenatal exposure to rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 1987; 92, 173-9.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Hafif/Orta Şiddette Alt veya Üst Ekstremitte Direnç Egzersizlerinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi*

Hacı Osman ÜNAL^{1,2}, Funda COŞKUN^{1,3}, Aşlı GÖREK DİLEKTAŞLI³, Yusuf Emin GÖKALP^{1,4}, Fadıl ÖZYENER⁵

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Nilvak Çekirge Rotary Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Bursaspor Kulübü, Vakıfköy, Bursa.

⁵ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmamızda, hafif/orta şiddette yapılan alt veya üst ekstremitte direnç egzersizlerinin kronik solunum sistemi sorunları olan kişilerde akciğer işlevleri ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. 35-80 yaş arası 20 kronik akciğer hastası ve 15 sağlıklı birey çalışmaya gönüllü oldu. Bu 2 grup kendi içlerinde alt ve üst ekstremitte direnç egzersizlerini yapmak üzere randomize olarak 2 alt gruba bölünerek toplam 4 grup oluşturuldu. Egzersiz programı günde 2-3 kere, haftada 3 gün ev programı şeklinde planlandı ve uygulamalı olarak katılımcılara gösterildi. Antrenmanın toplam süresi en az 2, en fazla 4 ay olmak üzere planlandı. Katılımcıların solunum fonksiyonları (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅) spirometrik ölçümlerle, yaşam kaliteleri ise St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile antrenman öncesi ve 2-4 ay sonrası değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilerek gruplar birbirleriyle ve kendi içlerinde karşılaştırıldı. Katılımcıların egzersiz programı öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05). Egzersiz programı sonrasında hasta grubun yaşam kalitesi anket skorları anlamlı düzeyde azaldı (p<0,001). Sonuç olarak, kronik akciğer sorunu olan hastalarda hafif/orta şiddette alt veya üst ekstremitte direnç egzersizlerinin de ev ortamında düzenli olarak yapılması halinde yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabileceği görüldü. SFT parametrelerine bu iyileşmenin somut olarak yansımaları için egzersiz şiddetinin ve egzersize devamlılığın sağlanmasında daha yakın izleme ve planlamanın yararlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Alt ekstremitte egzersizleri. Üst ekstremitte egzersizleri. Solunum işlevleri. Yaşam kalitesi.

The Effect of Mild/Moderate Lower or Upper Extremity Resistance Exercises on Pulmonary Functions and Quality of Life

ABSTRACT

In our study, we aimed to investigate the effects of lower or upper extremity resistance exercises on lung function and quality of life in people with chronic respiratory problems. Twenty chronic lung patients and 15 healthy subjects aged 35-80 were volunteered. In total 4 groups were formed by dividing these two groups randomly into 2 subgroups within themselves to perform lower and upper extremity resistance exercises. The home exercise program was 2-3 times a day, 3 days a week, and how to perform exercises were demonstrated to the participants. The training duration was planned for 2 to 4 months. Before and after the training program respiratory functions (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅) of the participants were evaluated by spirometric measurements and the quality of life was determined by St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The statistical significance level was accepted as p <0,05. When the respiratory function test parameters of the participants were compared before and after the exercise program, no significant difference was found (p >0,05). After the exercise program, the quality of life questionnaire scores of the patient group decreased significantly (p <0,001). As a result, it was seen that mild/moderate lower or upper extremity resistance exercises in patients with chronic lung problems could improve the quality of life if performed regularly in the home environment. Additionally, it was thought that in order to transform this quality improvement into the spirometric measurements, better planning of the intensity and closer monitoring of continuity of exercise could be useful.

Key Words: Lower extremity exercises. Upper extremity exercises. Respiratory functions. Quality of life.

Geliş Tarihi: 13 Şubat 2019
Kabul Tarihi: 16 Mayıs 2019

* 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur (1-4 Kasım 2018, Antalya)

Dr. Fadıl ÖZYENER
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0224 295 40 13
E-posta: fozyener@uludag.edu.tr

Egzersiz yaparken ve sonrasında oluşabilen nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi yakınmalar sağlık sorunu olmayan insanlarda da bazen gözlenebilir. Öte yandan benzer şikayetler gerek astım gerek kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı almış uzun süreden beri akciğer sorunları olan kişilerde daha sık görülür^{1,2}. KOAH, akciğer kapasitesinde azalma ve hava yolu direncinde artma ile karakterize,

kronik ilerleyici bir akciğer hastalığıdır³. Hastalarda akciğerin iş yükü ve ventilasyonun litre cinsinden işi artar. Bu sebeple bireylerde solunum yetersizliği, efor dispnesi ve fiziksel kapasitede azalma görülür⁴.

Astım, yaygın görülen ve her yaş grubunu etkileyen, oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de rol oynadığı bir hastalıktır^{2,5}. Havayolları daralmasının yanı sıra, inflamasyon ve bronşlarda aşırı duyarlılık ile karakterizedir. İleri yaşlarda daha sık görülen ve sigara içimi ile çok yakından ilişkili olan KOAH'ta ise solunum yüzeyinin kaybı daha ön plandadır. Gerek astım gerek KOAH fizyopatolojisinde ortak nokta olarak, akciğerlerin vücuda zararlı veya yabancı partiküllere/gazlara karşı anormal inflamasyon cevabı geliştirdikleri bildirilir^{1,5-7}. Akciğerlere lokalize veya sistemik olabilen inflamasyon ile havayollarının özellikle egzersiz sırasında ve/veya sonrasında gereken cevabı oluşturamaması yüzünden yu-karda anılan yakınmalar bu kişilerde daha siktir^{8,9}.

Ulaşılan evreye bağlı olarak hastalık ilerledikçe söz konusu şikayetleri tetikleyebileceği korkusu ile hareketli olmaktan veya egzersiz yapmaktan kaçınma, bu kişilerde sık görülmektedir. Oysa hem hareketsizlik hem de hastalığın ilerlemesi ile kondisyonsuzluğun fazlaşması ve kaslarda (özellikle solunumla ilgili olanlarda) atrofının ortaya çıkması daha da belirginleşebilir. Nefes darlığı, öksürük vd. semptomlar dinlenmede de günlük yaşamı giderek olumsuz etkilemeye başlar. Bir çok vakada geç kalınmış olarak tedaviye şikayetleri azaltmak ve/veya fiziksel gerileme sürecini yavaşlatmak için daha çok tempolu yürüme veya koşma gibi dayanıklılık egzersizleri, daha az olarak da ağırlık kaldırma vb. direnç egzersizleri eklenir¹⁰⁻¹².

Genel olarak hastaların kondisyonlarını özel olarak solunum kaslarının güçlendirmek için önerilen çeşitli egzersiz programlarının çoğunlukla 30 dakika veya fazla sürdürülmesi istenir¹⁰. Ancak bir çok hastaya setler arasında 1-2 dakikalık nefeslenme dışında kesintisiz yaptırılan 30 dakika ve üzeri egzersizler uzun ve sıkıcı gelebilmekte, ayrıca ciddi kas ağrısı, aşırı yorgunluk gibi şikayetlere yol açabilmektedir^{11,12}. Dolayısıyla hastaların günlük antrenmanlarını erken sonlandırması veya programı tamamen bırakmaları sonucu doğabilmektedir. Bu durumun önüne geçerek ileri dönemlerde özel rehabilitasyon programlarına ihtiyacı azaltmak veya olabildiğince geciktirmek için kişilerin özellikle ilk hastalık dönemlerinden itibaren (geç kalmadan) yapacakları ve kolay uyum sağlayacakları temel egzersiz programlarının geliştirilmesine gerek vardır.

Bu bağlamda, çalışmamızda hastaların alışkın oldukları ortamda, gün içinde bir kaç parçaya bölerek (her biri 5-10 dak süren, toplamda 20-25 dakikayı geçmeyen), hafif/orta şiddette alt veya üst ekstremitelere direnç egzersizlerini daha kolay yapabilecekleri öngörüsünde bulunduk. Alt veya üst ekstremitelere tercih edilerek olabildiğince az kas grubu kullanılması ile uyarılan

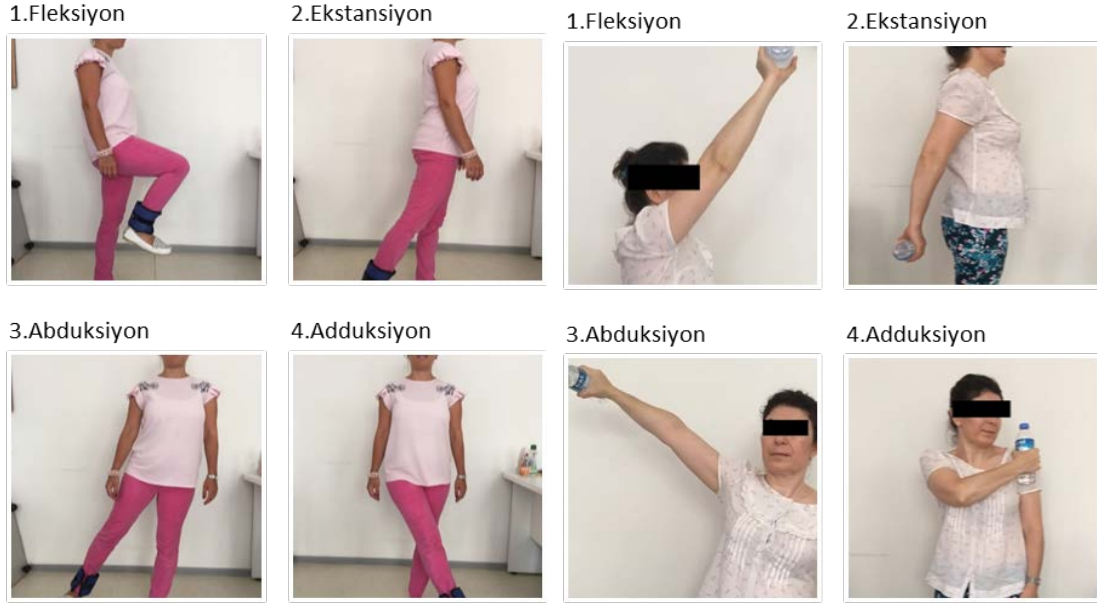
metabolik stresin en aza indirilmesi ve egzersiz programına devamlılığının en üst düzeye çıkarılması amaçlandı. Literatürde uygulanan egzersizin tipine, süresine ve şiddetine bağlı olarak akciğer işlevlerine üst ekstremitelere egzersizlerinin daha faydalı olduğunu bildiren çalışmalar olduğu kadar, alt veya üst kas gruplarına ağırlık vermenin bir fark yaratmadığını ileri süren çalışmalar da vardır^{1-4,7,10-12}. Bu yüzden, diğer birçok çalışmanın aksine erken dönemlerden itibaren, hafif kilolar ve basit aletler yardımı ile alt veya üst ekstremitelere gruplarına odaklanarak direnç egzersizine başlanmasının akciğer işlevleri üzerinde bir fark yaratıp yaratmadığını incelemek istedik. Aynı zamanda, alanda yaygın kullanılan, güvenilir bir anket olan St. George Solunum Anketi ile kişilerin hayat akışlarında yaptıkları bu değişikliğin yaşam kalitelerini nasıl etkilediğini de gözlemlemeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Bir Devlet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (2017-13/55). Çalışma için, aynı Üniversite'nin Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde tedavi ve takibine devam edilen, 35-80 yaş arası, solunum fonksiyon testi uygulanabilen, ev egzersiz programına katılım sağlayabilecek 20 hafif/orta düzey akciğer hastası (dönem 1-2) ile akciğer sorunu bulunmayan, eşdeğer yaş grubunda 15 birey gönüllü oldu. Bu gruplar kendi içlerinde alt ve üst ekstremitelere direnç egzersizlerini yapmak üzere masa üzerinden rastgele çektilen kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak 2 alt gruba bölündü. Hastalardan alt ekstremitelere egzersizi yapacak 10 (AEH), üst ekstremitelere egzersizi yapacak 10 (ÜEH), kontrol için akciğer sorunu olmayanlardan alt ekstremitelere egzersizi yapacak 7 (AEK), üst ekstremitelere egzersizi yapacak 8 (ÜEK) kişiden oluşan toplam 4 grup oluşturuldu. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' imzalatılarak fiziksel tanımlayıcı özellikleri ile ilgili veriler toplandı.

Egzersiz programı: Günde 2 veya 3 parçaya bölerek, haftada 3 gün, 5'er tekrarla başlayan ev programı başlangıçta uygulamalı olarak katılımcılara gösterildi. Günlük antrenmanın her parçası kişiye göre 5-10 dakika arası ve toplamda 20-25 dakikalık süreyi geçmeyecek şekilde gerçekleşti. Şekil-1'de gösterilen egzersiz hareketleri; alt ekstremitelerde bacağı bağlanan kum torbalarını olabildiğince öne, arkaya, sağa ve sola yukarı kaldırma olarak belirlendi (bacak fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyon ve addüksiyonu). Üst ekstremitelerde su şişesini veya gerektiğinde serbest demir ağırlıkları öne, arkaya, sağa ve sola yukarıya (kol fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyon ve addüksiyonu) kaldırma olarak belirlendi. Egzersizin başlangıç şiddeti hafif/orta düzeyde olacak şekilde katılımcıların kaldırdıkları 1 maksimum tekrarın %30 ağırlığına göre saptandı¹³. Katılımcılarla belirli dönemlerde

Direnç Egzersizinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesine Etkisi



Şekil 1:

Alt ve üst ekstremite direnç egzersizleri.

iletişime geçilerek ev programının gerçekleştirilmesi ve devamlılık izlendi. İlerleyen haftalarda ağırlık ve tekrar sayısını arttırmaları teşvik edildi. En az 2 en fazla 4 ay devam eden antrenman programı sonunda, kontrol grubu katılımcıların tamamında (%100), hasta grubu katılımcıların 9'unda (%45) kaldırdıkları ağırlık miktarında % 20-50 oranında artış saptandı. Hastalar program boyunca rutin tedavilerine devam etti. Tedavisi değiştirilen hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Solunum Fonksiyon testleri: Üniversitenin Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Solunum Laboratuvarı biriminde egzersiz programı öncesi ve 2-4 ay sonrasında katılımcıların FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ ölçümleri (ZAN@Spirometre, ABD ile) uluslararası standartlara göre yapıldı¹⁴.

Yaşam kalitesi ölçümü: Hasta grubuna egzersiz programı öncesi ve 2-4 ay sonrasında, 50 maddeden oluşan ve 3 alt boyutu (semptom-8 soru, etki-26 soru, aktivite-16 soru) olan St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) uygulandı¹⁵. SGRQ, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiş solunum hastalıkları için kapsamlı bir yaşam kalitesi anketidir¹⁶. Semptom alt boyutunda semptomların sıklık ve şiddetini ölçen, etki alt boyutunda hava yolu hastalığından kaynaklanan sosyal fonksiyon yetersizliği ve psikolojik sorunları değerlendiren, aktivite alt boyutunda nefes darlığına yol açan ve solunumu kısıtlayan aktiviteleri sorgulayan sorular mevcuttur. Her soruda hastanın verdiği cevaba göre '1' veya '0' puan verilir. Bu anketin toplam puan skoru 0-100 arasında değişmektedir. Skor 0'a ne kadar yakınsa sağlığın o kadar iyi, 100'e ne kadar yakınsa o kadar kötü olduğuna işaret etmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için bilgisayar ortamında SPSS 20.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle belirlendi. Parametrik veriler için sonuçlar 'ortalama ± standart sapma' şeklinde verildi. Ortalamalar arasındaki farkların hesaplanması t-testi ile yapıldı. Parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak sonuçlar 'medyan (minimum-maksimum)' şeklinde verildi. Tukey testiyle değerler arasındaki ilişkiler hesaplandı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya kabul edilen hasta grubu katılımcılar 35-80 yaş aralığındadır. Alt ekstremite egzersizi yapan hasta (AEH), üst ekstremite egzersizi yapan hasta (ÜEH), alt ekstremite egzersizi yapan kontrol (AEK), üst ekstremite egzersizi yapan kontrol (ÜEK) grubu katılımcıların fiziksel özellikleri (yaş, boy, kilo, VKİ) Tablo I'de gösterilmiştir.

Gerek hasta gerekse kontrol grubundaki katılımcıların egzersiz programı sonrasında solunum fonksiyon testi (SFT) parametrelerinde (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅) egzersiz programı öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo II).

Tablo I. Katılımcıların fiziksel özellikleri.

	AEH (n=10)	ÜEH (n=10)	AEK (n=7)	ÜEK (n=8)
Yaş (yıl)	50±8	53±9	49±10	44±9
Boy (cm)	164±8	163±6	159±8	166±7
Kilo (kg)	78±19	75±13	65±10	73±12
VKİ (kg/m ²)	28±7	28±4	25±2	26±2

Bulgular; Medyan±standart sapma olarak gösterilmiştir. AEH; Alt Ekstremitte egzersizi yapan Hasta grubu, ÜEH; Üst Ekstremitte egzersizi yapan Hasta grubu, AEK; Alt Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu, ÜEK; Üst Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu, VKİ; Vücut kitle indeksi.

Tablo II. Katılımcıların egzersiz öncesi ve sonrası SFT karşılaştırması.

SFT Parametresi	Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) değerleri [medyan(minimum-maksimum)]			
		EÖ	ES	p
FVC	AEH	3,47(2-4)	3,45(2-4)	>0,70
	ÜEH	3,43(2-4)	3,42(2-4)	
	AEK	3,18(2-4)	3,16(2-4)	
	ÜEK	3,50(1-5)	3,48(1-5)	
FEV ₁	AEH	2,88(2-3)	2,82(2-3)	>0,59
	ÜEH	2,79(2-3)	2,78(2-3)	
	AEK	2,63(2-3)	2,62(2-3)	
	ÜEK	2,92(1-4)	2,93(1-4)	
FEV ₁ /FVC	AEH	79,40(76-83)	79,20(76-82)	>0,28
	ÜEH	77,70(75-81)	77,70(75-81)	
	AEK	78,85(73-82)	78,71(74-81)	
	ÜEK	79,62(76-82)	79,75(75-82)	
PEF	AEH	7,16(6-8)	7,13(6-8)	>0,75
	ÜEH	7,31(5-8)	7,29(5-8)	
	AEK	6,82(5-8)	6,79(5-8)	
	ÜEK	7,19(4-9)	7,19(4-9)	
MEF ₇₅	AEH	6,29(5-7)	6,29(5-7)	>0,79
	ÜEH	6,47(5-7)	6,46(5-7)	
	AEK	6,08(5-7)	6,07(5-7)	
	ÜEK	6,37(4-8)	6,38(4-8)	
MEF ₅₀	AEH	4,14(3-4)	6,20(5-7)	>0,05
	ÜEH	4,04(3-4)	6,40(5-6)	
	AEK	3,96(3-4)	3,95(3-4)	
	ÜEK	4,21(2-5)	4,22(2-5)	
MEF ₂₅	AEH	1,70(1-2)	1,96(1-3)	>0,31
	ÜEH	1,51(1-2)	1,50(1-2)	
	AEK	1,56(0-2)	1,61(1-2)	
	ÜEK	1,73(0-2)	1,78(0-2)	

Bulgular; Medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmektedir. AEH(n=10); Alt Ekstremitte egzersizi yapan Hasta grubu, ÜEH(n=10); Üst Ekstremitte egzersizi yapan Hasta grubu, AEK(n=7); Alt Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu, ÜEK(n=8); Üst Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu. FVC; Zorlu Vital Kapasite, FEV₁; Zorlu Ekspiratuvar Volümün 1.saniyesi, PEF; Pik Ekspiratuvar Akım, MEF_{75,50,25}; Maksimum Ekspiratuvar Akımın %75, 50 ve 25'i.

Alt ve üst ekstremitte egzersizleri yapıldığında akciğer işlevleri açısından SFT parametrelerine yansıyan anlamlı bir değişikliğin oluşmadığı da yapılan analizler sonucu anlaşılmıştır. Hem AEH ile ÜEH grupları hem de AEK ile ÜEK grupları arasında, egzersiz programı sonrasında SFT parametreleri açısından anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir (p>0,05) (Tablo III).

Tablo III. Alt veya üst ekstremitte egzersizinin solunum fonksiyonlarına etkisi.

p	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	PEF	MEF ₇₅	MEF ₅₀	MEF ₂₅
AEH-ÜEH	0,82	0,59	0,14	0,91	0,82	0,82	0,05
AEK-ÜEK	0,38	0,29	0,23	0,48	0,56	0,24	0,56

AEH(n=10); Alt ekstremitte egzersizi yapan hasta grubu, ÜEH(n=10); Üst ekstremitte egzersizi yapan hasta grubu, AEK(n=7); Alt Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu, ÜEK(n=8); Üst Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu. FVC; Zorlu Vital Kapasite, FEV₁; Zorlu Ekspiratuvar Volümün 1.saniyesi, PEF; Pik Ekspiratuvar Akım, MEF_{75,50,25}; Maksimum Ekspiratuvar Akımın %75, 50 ve 25'i.

Tablo II ve Tablo III'teki veriler bir arada incelendiğinde katılımcıların yaptığı alt veya üst ekstremitte egzersizleri arasında (en azından bu antrenman süresi ve bu egzersiz şiddeti kapsamında) solunum işlevlerinde beklenen gelişmenin oluşması açısından bir fark saptanamamıştır.

Diğer taraftan AEH ve ÜEH gruplarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde ise bireylerin egzersiz sonrası St. George's Solunum Anketi puanları hem alt boyutlarda hem de toplam puan olarak egzersiz öncesine göre anlamlı düzeyde azalma göstermiştir (p<0,001) (Tablo IV).

Tablo IV. Hasta grubu St. George Solunum Anketi (SGRQ) puan karşılaştırması.

SGRQ bileşenleri	Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) değerleri (Ort. ± Std.Sapma)			
		EÖ	ES	p
Semptom	AEH	6,90±0,73	3,40±0,69	<0,001*
	ÜEH	6,80±0,78	3,00±0,66	
Aktivite	AEH	25,00±0,81	11,50±0,52	<0,001*
	ÜEH	24,70±0,94	11,80±1,13	
Etki	AEH	14,90±0,87	7,20±0,63	<0,001*
	ÜEH	14,40±1,34	6,80±0,78	
Toplam	AEH	46,80±1,54	21,10±0,87	<0,001*
	ÜEH	45,90±1,44	21,60±0,84	

Bulgular; Medyan±standart sapma olarak gösterilmiştir. Ort; Ortalama, Std; Standart, AEH (n=10); Alt Ekstremitte egzersizi yapan Hasta grubu, ÜEH (n=10); Üst Alt Ekstremitte egzersizi yapan Hasta grubu, AEK; Alt Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu, ÜEK; Üst Ekstremitte egzersizi yapan Kontrol grubu, SGRQ; St. George's Respiratory Questionnaire, *p<0,05.

Tartışma ve Sonuç

Pulmoner hastalıklar, mortalite ve morbidite nedeniyle çok önemlidir. Egzersiz intoleransı da solunum yolu hastalıklarının en önemli sonuçlarından birisidir. KOAH, kronik akciğer hastalıkları içinde en yaygın olanıdır ve başlıca solunum sistemi ile ilişkili ölümler-

Direnç Egzersizinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesine Etkisi

rin, aktivite ve katılım kısıtlanmalarının nedeni- dir^{5,11,17,18}. Hastalığın hafif evrelerinde, hastalarda ağır egzersiz sırasında dispne oluşabilir. Orta ve ileri dönem solunum hastaları ise normal günlük işleri yaparken bile sıkıntı yaşayabilirler. Egzersiz sırasında ise dispne ve bacak yorgunluğu hareketleri kısıtlayan temel semptomlardır^{5,10,17}. Amerikan Toraks Derneği, solunum hastalarının % 51'inde iş kapasitesinde yetersizliğin, % 70'inde normal fiziksel egzersizin, % 56'sında ev işlerinin, % 53'ünde sosyal aktivitelerin, % 50'sinde uykunun ve % 46'sında aile ile gerçekleştirilen aktivitelerinin kısıtlandığını rapor etmiştir¹⁸. Solunum hastalarında oluşan ataklar nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi semptomlar ile karakteristiktir¹⁹. Solunum hastalarının sağlık durumu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, hastalardaki aktivite kısıtlanmasının yaşam kalitesinin en önemli belirleyicisi olduğu bildirilmiştir²⁰. Bourbeau ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri 421 solunum hastasını kapsayan 6 ay takipli çalışmada hastalık atağının erken tanınmasını takiben hastaların % 71'inde SGRQ etki skorunda önemli ölçüde bozulma olduğu gösterilmiştir²¹. Coronell ve arkadaşları, hafif-orta şiddetli KOAH'lılarda ve normal fiziksel aktivite seviyesindeki hastalarda bile, kuadriseps kas enduransının sağlıklı kontrol olgularından daha düşük olduğunu ve bunun kas zayıflığı veya hastalık şiddetinden daha çok kas yorgunluğunun erken başlamasıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir²². KOAH'ta üst ekstremitte kas enduransı ile ilgili sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda biseps kası dayanıklılığının sağlıklı bireylerden % 10 daha düşük olduğu bildirilmiştir²³. Bensten ve arkadaşlarının çalışmalarında KOAH'lı hasta grubunda egzersiz sonrasında görülen ağrı şikayetinin oranı (%45), kontrol grubunda görülen ağrı şikayetinin oranına (%34) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur²⁴.

Ayrıca yukarıdaki anılan ve benzer bir dizi çalışmada; katılımcı bireylerden bazılarının, uzun süreli (özellikle $\geq 25-30$ dakika) ve yeterli dinlenme arası verilmeyen antrenmanları bir külfet olarak algıladıkları, yardımcı tedavi olarak kabul etmede, katılım ve devamlılık sağlamada isteksiz oldukları bildirilmiştir^{10,18,20-25}. Bu durumu göz önüne alarak düzenlenen çalışmamızda bireylere günlük yaşamları sırasında özellikle parçalara bölerek antrenman yaptırılmıştır. Gün içerisinde egzersiz hareketlerinin bir kısmının sabah, diğer kısımların öğleden sonrası ve/veya akşam saatlerinde yapılması tüm antrenmandan sıkılmayı veya yarıda bırakmayı en aza indirmiş, hareketlerin tamamlanması açısından devamlılık sağlamıştır. Ancak katılımcıların egzersiz programı sonrası SFT parametrelerinde egzersiz öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu noktada antrenman süresinin 4-6 ay veya daha fazla olması, haftalar içinde ağırlık ve tekrar sayısının biraz daha cesurca yükseltilmesinin bir fark yaratabileceği düşünülebilir. Nitekim daha üst

seviyedeki egzersiz şiddeti ile yapılan çalışmalarda hastaların solunum işlevi parametrelerinde ılımlı gelişmelerin saptanmasının yanı sıra günlük işlerini yapmada rahatlama bildirilmiştir^{12,26,27}.

Diğer taraftan, yapılan bazı çalışmalarda, bizim araştırmamızda olduğu gibi hastaların SFT parametreleri üzerine önemli bir farklılık olmasa da yaşam kalitesinde belirgin düzelmeler saptanmıştır^{26,28}. Çalışmamızda SGRQ yaşam kalitesi anketi ile egzersiz programı sonrasında hasta grubunun skorları anlamlı düzeyde azalmıştır. Toplam skorda 4 birimlik değişim anlamlı kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda toplam skorda her iki ekstremitte egzersiz grubunda da 20 puan üstü bir değişme görülmüş (Tablo IV) ve hastalarımızın yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme elde edilmiştir. Nispeten hafif/orta yoğunluktaki bir egzersiz programı bile hastalık semptomlarının şiddet ve sıklığında azalma, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde nispeten rahatlama, hastalığın oluşturduğu psikolojik durumda iyileşme sağlamıştır. Daha yüksek yoğunlukta ve bölünmeden yapılan egzersizlerle benzer sonuçlar bildiren bazı çalışmalar da vardır²⁵⁻²⁷. Ayrıca çalışmamızda; parçalara bölünmesi dolayısıyla daha az metabolik/psikolojik stres yüklemesi olduğundan, devamlılık %95 gibi yüksek bir oranda seyretmiştir. Anılan noktalar göz önüne alındığında, çalışmamız gün içinde parçalara bölünerek yapılan hafif/orta şiddeteki egzersizlerin de hastalara faydalı olabileceğini gösteren bir öncü araştırma vasfındadır.

Çalışmamızın kısıtları hasta ve kontrol gruplarında dinamometre vb. yöntemler yardımı ile kas gücündeki gelişmeyi ölçme imkânımızın olmayışıdır. Her iki grupta da gönüllü sayılarının biraz daha fazla olması ve daha uzun bir takip süresi, yine zaman kısıtlılığı dolayısıyla mümkün olamamıştır. Diğer yandan VKİ 30 üzeri olan kişilerde egzersizin daha kısa sürede ve daha belirgin etki göstermesi beklenir, ancak bu özellikteki hastalar çalışmamızda gönüllü olmaya çok daha az istekli olmuşlardır.

Sonuç olarak, kronik akciğer sorunu olan hastaların hafif/orta şiddette alt veya üst ekstremitte direnç egzersizlerini parçalara bölerek 2-3 kerede tamamlasalar bile ev ortamında düzenli yaparak yaşam kalitelerini yükseltebilecekleri görülmüştür. Yaşam kalitelerindeki bu belirgin ilerlemenin SFT sonuçlarına da somut olarak yansımaları için 2-4 aydan biraz daha uzun antrenman süresi gerektiği düşünülebilir. Ayrıca programdaki egzersizlerin başlangıçtan itibaren şiddetinin daha iyi belirlenmesi, yüklemelerin daha doğru ayarlanması ve hareketlerin tam gerçekleştirilme derecesinin daha yakından izlenmesi de yararlı olabilir. Bu noktalar göz önüne alındığında bu tür egzersiz programlarında, katılımcıların egzersiz ve hastalık ilişkisi bakımından daha fazla bilinçlendirilmeleri ihtiyacı belirgin hale gelmiştir. İlâveten, ev egzersiz programlarının umulan faydayı gösterme olasılığını daha da yükseltmek için hastanın bir yakınının da yeterli bi-

linçlendirme yapılarak tedavi programı destek ekibi içine alınması önerilebilir.

Kaynaklar

- Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease current burden and future projections. *European Respiratory Journal*. 2006; 27(2): 397-412.
- Yılmaz A, Erkan F. Astımda Maliyet Etkinlik Analizleri. *Toraks Dergisi*. 2002; 3(1):70-74.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung (GOLD) 2017. Erişim adresi: <http://www.goldcopd.com>. Erişim tarihi: 20.04.2019.
- Chacon PFS, Schon CF, Furtado VHLA et al. Support and rehabilitation of patients with pulmonary expansion deficit by using game therapy. *Annu Int.Conf*. 2016; 5632-5.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014 - 2017) Eylem Planı, Ankara, 2014; 947: 4-31.
- Fontana L, Lee SJ, Capitanelli I et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Farmers: A Systematic Review. *J Occup Environ Med*. 2017; 59(8):775-88.
- Sadhra S, Kurmi OP, Sadhra SS et al. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:725-34.
- Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004; 364: 613-620.
- Eapen MS, Myers S, Walters EH et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Rev Respir Med*. 2017; 1-13.
- British Thoracic Society Standarts of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Pulmonary Rehabilitation*. Thorax. 2001; 56: 827-83.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131(5): 4-42.
- Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2015; 25(3): 1-72
- Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Medicine&Science in Sports&Exercise*. 2004; 36 (4):674-688.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005; 26(2): 319-338.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory Medicine*. 1991; 85: 25-31.
- Mehmet P, Arzu Y, Ömer A ve ark. St. George solunum anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tüberküloz ve Toraks*. 2013; 61(2): 81-87.
- Kocabas A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Adana. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006; 3: 543.
- American Lung Association. *Lung Disease Data*. 2008; 27-54.
- Erk M. *Göğüs Hastalıkları II.Cilt*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul: 2001; 62 -659.
- Jones PW. Activity limitation and quality of life in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2007; (4):273- 8.
- Bourbeau J. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *European Respiratory Journal*. 2007; 30- 907.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2004; 24: 129- 136.
- Fritz M, Fransen E, Broekhuizen R et al. Limb muscle dysfunction in COPD: Effects of muscle wasting and exercise training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005; 37: 2-9.
- Bentsen S, Christine M, Bruce AC et al. Distinct pain profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2018; 13:801-811.
- Mancuso C, Sayles W, Robbins L, Phillips E. Barriers and facilitators to healthy physical activity in asthma patients. *Journal of Asthma*. 2006; 43(2):137-143.
- Pan L, Guo YZ, Yan JH et al. Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2012; 106: 1517-1525
- Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Effects of resistance training on respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease:a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 2013; 17: 217-226
- Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries results of a 2008 survey. *European Respiratory Journal*. 2010; 19(16):150-157.

Serviks Kanseri Radyoterapisinde Kullanılan Radyoterapi Tekniklerinin Farklı Foton Enerjilerinin Karşılaştırılması

Abdulhamit TURAN¹, Ece Ayfer CURA¹, Burcu İBİCİOĞLU², Sema GÖZCÜ TUNÇ³, Candan DEMİRÖZ ABAKAY³, Sibel KAHRAMAN CETİNTAŞ³, Meral KURT³, Zenciye KIRAY³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

² Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışma 2014-2017 yılları arasında Uludağ Üniversitesinde radyoterapi tedavisi almış, serviks kanseri tanılı 10 hastanın arşiv materyali kullanılarak retrospektif olarak yapılmıştır. Serviks kanseri radyoterapisinde kullanılan enerji seviyelerinin kullanılması amaçlanmıştır. Tedavi planlamasında kullanılan volumetrik ayarlı ark terapi (VMAT) ve yoğunluk ayarlı ark terapi (YART) 7 alan tekniği için 6 MV ve 15 MV enerjili foton enerjisi kullanılarak her hastaya özel 4 farklı planlama yapılmıştır. Planlanan hedef hacme 28 fraksiyondan 50.4 Gy doz verilmiş ve kritik organ olarak rektum, mesane, ince bağırsak, sağ ve sol femur başları konturlanarak dozimetrik karşılaştırma amaçlanmıştır. Ayrıca tedavi planı değerlendirme parametrelerinden Conformance İndeksi ve Homojenite İndeksi verileri de değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalar sonucunda en uygun PTV doz homojenitesi, CI değerini VMAT 15 MV, en iyi HI değerini YART 15 MV sağlamıştır. Mesane ve Rectum $D_{0.01}$ dozları açısından en iyi VMAT 6 MV tekniği, ince bağırsak D_{max} değeri YART 15 MV tekniğinde elde edilmiştir. Tüm tekniklerde doz dağılımları kabul edilebilir sınır içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Saçılan doz ve ikincil kanser riski düşünüldüğünde VMAT 6 MV tekniği diğer tekniklere oranla daha üstün bulundu. Bu yüzden yan etkiler ve çift oluşum meydana gelme ihtimali göz önüne alındığında tedavi tekniği olarak VMAT 6 MV tekniğinin uygun olduğunu desteklemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanser. Radyoterapi(RT). VMAT. YART. Düşük ve Yüksek Enerji.

The Dosimetric Comparison of the Different Photon Energy of Radiotherapy Techniques Used in the Treatment of Cervical Cancer

ABSTRACT

In this study, it was evaluated retrospectively the result of 10 patients with cervical cancer who treated with radiotherapy treatment in Uludağ University between 2014-2017 years. Four different plans were performed using 6 MV and 15 MV photon energies both for volumetric modulated arc therapy (VMAT) and intensity modulated arc therapy (IMRT) 7 field technique used in the treatment planning. All patient were to receive 50.4 Gy dose from 28 fractions. Our aim to organ at risks(OAR) such as; the rectal, bladder, small intestine, right and left femoral heads also Conformity Index(CI) and Homogeneity Index(HI) and total numbers of monitor units were evaluated. As a result of the comparison, the optimal PTV dose homogeneity, the CI value was better in VMAT 15 MV plans and IMRT 15 MV plans showed the best HI values. Bladder and rectum doses were obtained in VMAT 6 MV technique, small intestine doses in IMRT 15 MV technique. Regarding to all planning techniques, dose distributions were within acceptable limits. VMAT 6 MV technique is superior to other techniques when considering the scattered dose and the risk of secondary cancer. Therefore, considering side effects and double effect, VMAT may be preferred as a treatment technique.

Key Words: Cervix Cancer. Radiotherapy. VMAT. IMRT. Low and High Energy.

Geliş Tarihi: 05 Nisan 2019
Kabul Tarihi: 17 Mayıs 2019

Yük. Lisans Öğr. Abdulhamit TURAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel.: 0537 493 97 02
E-posta: abdulhamituran@gmail.com

Serviks kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen 4. kanser türüdür, kanser ölümlerinin de % 7,5'ini kapsamaktadır.¹ Türkiye de ise kadın kanserlerinde dokuzuncu sıradadır. Başlıca etkeni Human Papillomavirus (HPV) olan bu kanser ülkemizde düşük sıklıkta görülmesine rağmen, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından yapılmış olan analizlerde HPV'ye bağlı kanserler erkek kanserlerinin %1, kadın kanserlerinin ise %5-10'undan sorumludur. Benzer şekilde ülkemiz verileri incelendiğinde, HPV ile ilişkili kanserlerin kadınları daha çok etkilediği, kadınlarda

erkeklerin yaklaşık 5 katı HPV ilişkili kanser olduğu tahmin edilmektedir.²

Serviks kanseri radyoterapisinde geleneksel konformal 4 alan tekniği yaygın olarak kullanılır, ancak gerekli radyasyon alan boyutları göz önüne alındığında bu alan mesane, rektum, ince bağırsak, sigmoid gibi kritik organların önemli kısımlarını da kapsar. Pelvik Box şeklinde oluşturulan tedavi planında lenfatikler dahil tüm pelvis bölgesinin 25-28 fraksiyondan olacak şekilde toplam 45-50 Gy doz alması hedeflenmektedir.³ Konformal tekniğin, kritik organlar üzerinde istenmeyen dozlar verdiği, ışınlanan bölgede tedaviye bağlı yan etkilere yol açtığı, lokal kontrol ve sağ kalımı göz önüne alındığında, bunun büyük bir sorun oluşturmaktadır. Son yıllarda, jinekolojik tümör tedavisinde yoğunluk ayarlı radyoterapi kullanımına ilgi artmaktadır. YART tekniği, hedef alanın iyileştirilmesi için konformal radyoterapiye göre potansiyel yarar sağlar, ışınlama alanında bulunan kritik organların aldığı doz miktarını normal doku toksisitesini azaltır.⁴ Ancak YART'ta toplam monitör birimlerinde (TMU) radyasyon kaynaklı maligniteler olarak bilinen ikincil kanser riskini artıran bir artış olduğu bilinmektedir.⁵ Son zamanlarda kullanımı hızla artan Volumetric Arc Therapy (VMAT) YART tekniğine göre daha gelişmiş bir tedavi tekniğidir. VMAT tekniğinin öncelikli avantajı sabit gantri ile YART'dan daha hızlı bir sürede hastayı tedavi edebilmesidir. Tedavi süresi YART için 7,9-11.1 dakika arasında iken VMAT tekniğinde süre 2,9-4,6 dakika arasında olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise VMAT tekniğinin YART tekniğine göre daha verimli MU değeri verdiği ve bu yüzden kritik organ dozlarının daha az radyasyondan etkilendiği söylenmiştir. Süre ve toksite açısından VMAT tekniği diğer tekniklerden daha üstün olduğu gözlenmiştir.⁶ Tedavi planlamasında kullanılan yüksek ve düşük enerjili foton ışınlarının, vücuda girerken oluşturabilecekleri etki, maksimum doz noktaları ve yapacakları saçılmaların nasıl olacağı benzer değildir, bu nedenle oluşabilecek yan etkileri azaltmak ve dozun hedef hacimde daha homojen dağılmasını sağlamak için tedavide uygulanması en uygun enerjili fotonun seçilmesi gerekir.

Bu çalışmada amacımız retrospektif olarak elde edilen serviks kanseri tanısı olan hastaların tedavi planları oluşturularak farklı enerjili fotonlar kullanılarak hazırlanan VMAT ve YART tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmaktır. Bu planlardan mesane, rektum, sağ ve sol femur başı, ince bağırsak, sigmoid ve son olarak PTV'nin aldığı radyasyon dozları doz volüm histogramından elde edilecektir. Elde edilen doz volüm histogramından kritik organların aldığı dozları dozimetrik olarak karşılaştırılacaktır. Ayrıca plan objektiflerinin değerlendirilmesinde kullanılan Homojenite ve Conformite İndeksleride değerlendirmeye dahil edilecektir. Çalışma sonuçları SPSS veri analiziyle karşılaştırılacak, normal dağılıma uyan verilerde Pa-

rametrik testlerden Anova Testi, normal dağılıma uymayan verilerde Non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis Testi uygulanacaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi, Kontürleme ve Doz Sınırlamaları

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında tedavi görmüş, primer tümör bölgesi serviks olan 10 hasta Uludağ Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından 06 Kasım 2018 tarihli 2018-19/4nolu karar ile seçilerek retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların; planlama bilgisayarlı tomografi kesitleri üzerine radyasyon onkoloğu tarafından RTOG protokollerine uygun GrossTümör Hacmi (GTV), Klinik Hedef Hacim (CTV) ve kritik organların (mesane, rektum, ince bağırsak, sağ ve sol femur başları) konturlamaları yapılmıştır. "Set-up" hatalarını ve organ hareketlerini ortadan kaldırmak için çizilen CTV'ye 0,5 cm marj verilerek planlanan hedef hacimler (PTV) oluşturulmuştur. Elekta Synergy cihazda MONACO 5.1 TPS'de VMAT ve YART planları yapılmıştır. Yapılan planlarda 6 MV ve 15 MV enerjili ışınlar kullanılmıştır ve reçete edilen dozun 28 fraksiyon da 50,4 Gy olacak şekilde uygulanmıştır.

Öncelik planlanan hedef hacmin %98'inin verilmek istenen dozun %98'ini alması ve planın maksimum dozunun verilen dozun %110'unu geçmemesini sağlamaktır. Radyoterapide hedef hacme istenilen doz verilirken tümöre yakın kritik organların (mesane, rektum, ince bağırsak, sağ ve sol femur başı) korunması önemlidir. Planlarımızı oluştururken kritik organlar için doz sınırlamalarımızı Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic'e (QUANTEC) göre olup Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Kritik organ doz sınırlamaları

Mesane	V ₄₀ < %50	V ₅₀ < %35	
Rektum	V ₃₀₋₃₅ <60	V ₄₀ < %50	V ₅₀ < %35
İnce Bağırsak	D ₂ < 50Gy	V ₄₀ < %25	V ₄₅ <195cc
Femur Başları	D ₂ < 50Gy	V ₄₀ <%5	D ₂ <50

Dmean: Mean doz değeri, Dmax: Maksimum doz değeri,
V30%: 30 Gy alan hacim yüzdesi,
V40%: 40 Gy doz alan hacim yüzdesi

Tedavi Planlarının Hazırlanması

10 hasta seçilerek hazırlanan bu çalışmada CTV (klinik hedef hacim) primer tümör ve bölgesel lenf nodları olarak tanımlanmıştır. PTV (planlanan hedef hacim) ise CTV'ye 0,5 cm marj vererek oluşturulmuştur. VMAT ve YART planları doz optimizasyonu ve hesaplamaları için Monte Carlo algoritması kullanan Monaco TPS ile Elekta Synergy lineer akseleratörüne göre hazırlanmıştır. YART planları tersten planlama

Serviks Kanserinde Radyoterapi

(inverse planing) yöntemiyle 6 MV ve 15 MV X-ışını kullanılmıştır. Planlar ışın gantri açıları sırasıyla 0°, 51°, 102°, 153°, 204°, 255° ve 304° olacak şekilde 7 alan olarak hazırlanmıştır. VMAT tekniğinde oluşturulan planlarda ark başına maksimum kontrol noktası 140 ve minimum segment genişliği 1 cm olarak seçilmiş, gantri başlangıç açısı 180°, dönme açısı ise 360° saat yönünde olacak şekilde 2 ark kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences (SPSS Versiyon 20) programı yardımıyla planların istatistiksel analizi yapıldı. İstatistiksel analizde normal dağılıma uygunluk gösteren değerlerde Anova, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değerlerde Kruskal Wallis testi uygulandı. Sonuç olarak $p < 0,005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Planlaması yapılan tekniklerde verilmek istenen dozun, hedef hacim sarımı sağlanmıştır. Tablo II'de hedef hacimler için teknikler arasındaki dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır. Hedef hacimlerin aldıkları ortalama doz, maksimum ve minimum dozun yanı sıra CI ile HI değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Tablo III'de kritik organlar için teknikler arasındaki dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır. Kritik organlar için yapılan karşılaştırmaların sonuçları, medyan (minimum-maksimum), ortalama ve standart sapma değerleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo II. PTV'nin Dozimetrik Parametreleri

	VMAT 6MV	VMAT 15MV	YART 6MV	YART 15MV	p- değeri
PTV	D ₉₈ (50,47- 49,10)	49,91 (50,76- 49,32)	50,85 (50,96- 49,50)	50,75 (50,90- 49,49)	0,524
	D ₂ (54,34- 53,10)	53,41 (53,88- 53,67)	53,35 (53,98- 52,52)	53,78 (53,94- 52,60)	0,073
	D _{ort} (53,12- 51,61)	51,91 (51,85- 51,27)	52,22 (52,61- 51,04)	52,04 (52,38- 51,06)	0,02
	HI (0,053- 0,082)	0,069 (0,048- 0,085)	0,055 (0,048- 0,083)	0,055 (0,048- 0,080)	0,009
	CI (0,97- 0,99)	0,985 (0,92-1,00)	0,996 (0,98- 1,00)	0,994 (0,98- 1,00)	0,014

D₂%; PTV'nin %2'lik hacmin aldığı doz değeri, D₉₈%; PTV'nin %98'lik hacmin aldığı doz.

Homojenite İndeksi (HI) ve Konformite İndeksi (CI)

Konformite İndeksi (CI) ve Homojenite İndeksi (HI) parametreleri farklı tedavi tekniklerinde yapılan planların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Değerlendirmede bizim kullandığımız HI formülü, Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu'nun (ICRU) Rapor No:83'e göre;

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

şeklinde dir.

Konformite indeksi (CI) ise uygunluk derecesinin değerlendirilmesi için kullanılır. Dozun %98'ini alan PTV hacminin PTV'nin toplam volümüne oranı ile hesaplanmaktadır.⁷

$$CI = \frac{\text{Toplam dozun \%98'ini alan PTV hacmi}}{\text{PTV'nin toplam hacmi}}$$

Hedef Hacim

Hazırlanan planlar değerlendirildiğinde doz sarımı açısından D₉₈ ve D_{max} değerleri arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir bunun yanında D_{ort}, HI, CI değerleri açısından anlamlı farklar gözlenmiştir. En uygun D₉₈ dozunu, en düşük maksimum doz miktarını ve en iyi CI değerini VMAT 15 MV sağlarken, doz homojenitesi açısından en iyi HI değeri YART 15 MV sağlamıştır.

Riskli Organ Dozları

Yapılan tüm planlarda istenilen doz toleransları sağlandı. Yan etkiler ve ikincil kanser riski göz önünde tutularak yapılan tüm planlardaki dozlar minimize edildi.

Mesane: Mesane D_{max} ve D_{min} değerleri açısından teknikler arasında anlamlı fark bulunamamışken, D_{ort}, V₄₀, V₅₀ değerleri arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Diğer planlarla kıyasla en düşük V₄₀ hacmi VMAT 6 MV iken, en düşük V₅₀ hacmi VMAT 15 MV planında gözlenmiştir. Mesane dozları teknikler arasında değerlendirildiğinde VMAT 6 MV tekniği daha üstün olduğu gözlemlenmiştir.

Rektum: Rektum D_{max}, D_{ort}, D_{min}, V₄₀ değerleri açısından planlamalar arasında anlamlı fark yokken, V₅₀ hacminde anlamlı fark bulunmuştur. En düşük V₄₀, V₅₀ hacmi sırasıyla VMAT 15 MV ve VMAT 6 MV planlarında gözlenmiştir. VMAT 6 MV tekniği diğer tekniklere kıyasla daha iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir.

Tablo III. Kritik organ dozları

	Vmat 6 MV(Gy)	Vmat 15 MV	Yart 6 MV	Yart 15 MV	p-değeri	a	b	c	d	e	f	
Mesane	D _{max}	52,08±83,19	51,60±97,9	52,22±46,81	52,18±59,26	0,246	0,96	1,00	1,00	0,45	0,55	1,00
	D _{ort}	30,60±274,15	31,46±321,34	36,63±209,68	36,24±234,10	0,001	1,00	0,001	0,001	0,001	0,002	1,00
	D _{min}	14,07(17,28-12,08)	13,99(19,06-10,91)	15,55(21,60-7,74)	13,14(21,60-7,77)	0,745	0,821	0,406	0,597	0,406	0,880	0,384
	V ₄₀	31,27±6,01	33,30±4,99	42,33±4,73	41,74±5,43	0,001	1,000	0,001	0,001	0,003	0,007	1,000
	V ₅₀	8,81±4,32	8,72±4,78	13,28±4,56	10,91±4,98	0,001	1,000	0,001	0,001	0,003	0,007	1,000
Rektum	D _{max}	51,52±113,95	51,29±68,40	51,97±90,11	51,96±106,29	0,313	1,000	1,000	1,000	0,730	0,766	1,000
	D _{ort}	33,81(36,10-29,20)	34,58(37,12-25,35)	36,43(41,29-20,68)	36,14(41,17-20,68)	0,762	0,579	0,529	0,393	0,052	0,143	0,971
	D _{min}	15,53±271,09	15,33±254,32	14,48±453,27	14,43±501,39	0,884	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	V ₄₀	35,29(40,92-19,13)	35,04(41,38-23,01)	40,31(54,10-20,64)	41,50(50,06-20,94)	0,372	0,971	0,247	0,143	0,353	0,247	0,971
	V ₅₀	5,83(1,48-13,92)	5,87(2,67-8,85)	13,36(3,69-22,31)	11,87(2,40-21,36)	0,030	0,529	0,043	0,089	0,143	0,075	1,000
İnce Bağırsak	D _{max}	47,41±375,40	46,93±369,89	45,38±45,338	45,52±192,28	0,342	1,000	0,826	0,997	1,000	1,000	1,000
	D _{ort}	26,18(7,35-31,07)	26,42(8,63-29,43)	25,92(3,22-26,88)	25,87(7,39-30,87)	0,560	0,739	0,353	0,739	0,190	0,529	0,529
	D _{min}	10,76±610,93	10,48±595,56	12,29±771,83	10,75±680,26	0,928	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	V ₃₀	12,77(3,42-16,23)	13,83(3,9-19,34)	9,79(3,92-22,84)	10,46(3,24-21,47)	0,975	0,912	0,579	0,631	0,796	0,853	0,971
	V ₄₀	10,66±4,52	12,00±6,22	10,91±6,32	11,13±5,87	0,959	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Sağ Femur	D _{max}	34,15(26,79-37,07)	34,90(26,52-38,21)	38,05(33,55-39,81)	35,59(33,93-39,99)	0,002	0,481	0,015	0,01	0,063	0,005	0,393
	D _{ort}	15,48±446,11	16,86±451,80	10,35±264,05	11,00±247,10	0,001	1,000	0,020	0,057	0,002	0,006	1,000
	D _{min}	2,01(1,12-4,34)	1,79(0,83-7,02)	1,25(0,96-4,59)	1,15(0,73-5,35)	0,290	0,971	0,218	0,105	0,436	0,218	0,436
	V ₂₀	26,16(14,58-62,11)	40,58(18,40-57,81)	27,67(20,38-34,73)	27,38(22,40-33,05)	0,234	0,190	0,971	1,000	0,075	0,075	0,971
	V ₃₀	4,68(0,28-27,97)	7,15(0,28-15,73)	11,09(5,64-15,27)	8,90(4,57-15,47)	0,064	0,353	0,019	0,035	0,165	0,315	0,853
Sol Femur	D _{max}	34,61±382,47	34,38±368,08	36,78±218,71	37,97±192,38	0,032	1,000	0,707	0,108	0,506	0,071	1,000
	D _{ort}	14,32±241,50	15,07±375,83	13,09±399,31	13,71±424,50	0,664	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	D _{min}	2,39(1,14-4,28)	2,27(0,70-4,69)	1,51(0,90-4,87)	1,26(0,71-6,11)	0,632	0,853	0,393	0,280	0,436	0,481	0,796
	V ₂₀	30,18±12,45	33,84±14,21	30,24±9,46	31,65±10,19	0,181	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	V ₃₀	6,25(0,45-20,08)	9,09(0,36-22,59)	7,85(5,32-13,84)	5,54(5,76-15,79)	0,056	0,971	0,353	0,247	0,912	0,579	0,280
	V ₄₀	0,41(0,00-2,31)	0,28(0,00-2,31)	0,58(0,11-1,93)	1,42(0,25-2,26)	0,608	0,481	0,315	0,043	0,105	0,019	0,315
p-değeri	a=vmat 6 MV-vmat 15 MV , b=vmat 6 MV-Yart 6 MV, c= vmat 6 MV-yart 15 MV d= Vmat 15 MV- Yart 6 MV, e= Vmat 15 MV- Yart 15 MV, f= Yart 6 MV- Yart 15 MV											

ort: ortalama doz değeri, D_{max}: maksimum doz değeri, V₄₀ % : 40 Gy doz alan hacim yüzdesi, V₅₀: 50 Gy alan hacim yüzdesi

Femur Başları: Sağ femur analizlerinde D_{max}, D_{ort}, V₄₀ değerlerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. D_{min}, V₂₀, V₃₀ değerlerinde ise anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. En düşük D_{max}, V₂₀, V₃₀, V₄₀ değerlerinde VMAT 6 MV üstünlüğü gözlenmiştir.

Sol femur analizlerinde ise sadece D_{max} değerinde anlamlı fark bulunmuştur. Diğer değerlerde (D_{ort}, D_{min}, V₂₀, V₃₀, V₄₀) anlamlı fark bulunmamıştır.

İnce Bağırsak: İnce bağırsak dozları açısından istenilen doz kısıtlamaları tüm planlarda sağlanmıştır. Her iki teknikte de anlamlı fark olmamasına rağmen YART 6 MV planları daha düşük değerler vermiştir.

Sağlıklı Doku: Sağlıklı doku kısmında oluşan doz bakımından teknikler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo IV). Fakat saçılan dozlar açısından en küçük değer olan 500 cGy her iki teknikte de 6 MV ile yapılan planların daha az doz aldığı görülmektedir. Yani yüksek enerjili 15 MV kullanı-

Tablo IV. Sağlıklı Doku Doz Değerleri

Sağlıklı Doku	Vmat 6-Çark	Vmat 15-Çark	IMRT 6-7alan	IMRT 15-7alan	p- değeri	a	b	c	d	e	f
V ₄₀	5,11±2,09	5,32±2,13	5,05±2,39	5,21±2,31	0,993	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
V ₂₀	21,26±7,30	19,15±6,56	21,38±6,91	20,29±5,97	0,869	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
V ₁₀	37,58±12,65	36,81±12,52	33,82±12,52	34,37±11,14	0,868	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
V ₅	46,76±15,54	47,51±15,82	43,51±13,70	44,80±14,34	0,929	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
p-değeri	a=vmat 6 MV-vmat 15 MV , b=vmat 6 MV-Yart 6 MV, c= vmat 6 MV-yart 15 MV d= Vmat 15 MV- Yart 6 MV, e= Vmat 15 MV- Yart 15 MV, f= Yart 6 MV- Yart 15 MV										

Serviks Kanserinde Radyoterapi

mının sağlıklı dokuya saçılan dozu azaltmadığı ve anlamlı olmadığı görülmektedir. Yüksek enerjili X-ışınları kullanıldığında çift oluşum olayının gerçekleşme olasılığı artmaktadır. MLC Tungsten olduğu için etkileşim sonucunda nötron kontinasyonun artma olasılığı yüksektir. Bu yüzden de saçılan sekonder radyasyona bağlı olarak artmaktadır. Bu ise hem çalışanlar açısından hem de hasta açısından tedavide doz avantajı oluşturmaktadır.

Tartışma ve Sonuç

Serviks kanserinde radyoterapi, lokal ileri evre olguların yanı sıra erken evrelerde de tercih edilmektedir. Lokal ileri evre serviks kanserli olgularda intrakaviter ve eksternal radyoterapi uygulanması ile 5 yıllık sağ kalım Evre IB2-IIB için %60-70, evre IIIA için %45-50, evre IIIB için %25-30 ve evre IVA için %10-15 bildirilmektedir.⁸ Tedavi başarısını arttırmak amacıyla farklı tedavi yaklaşımları denenmiş, yapılan randomize çalışmalarda lokal ileri ve yüksek riskli opere olgularda eşzamanlı radyokemoterapi ile sağ kalım avantajı elde edilmiş ve National Cancer Institute serviks kanserlerinde radyokemoterapiyi standart tedavi olarak kabul etmiştir.^{9,10} Pelvik radyoterapi uygulamalarında en fazla karşılaşılan yan etki gastrointestinal ve genitouriner sistem komplikasyonlardır.¹¹ Uzun süreli sağ kalım göz önüne alınarak yaşam kalitesini etkileyebilecek bu yan etkileri en aza indirgeyerek tedavi planı hazırlamak gerekmektedir. Bu nedenle ışınlanan alandaki femur başları, ince bağırsak, mesane ve rektum koruması önem taşımaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle birçok kanser türünün tedavisinde YART ve VMAT tekniklerinin kullanılması yaygınlaşmıştır.

Yadav ve ark. yaptıkları çalışmada; 20 serviks kanserli olgu için VMAT 6-15 MV ışınları kullanılarak dozimetrik karşılaştırma yapmışlar ve tüm planlarında reçete edilen dozu PTV hacmine tam olarak verilmiştir. Yapılan çalışmada PTV dozları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).¹² Yapmış olduğumuz çalışmada PTV'nin doz homojenitesi açısından teknikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sternick ve ark. başka bir çalışmada, prostat kanserli olgularda 4-18 MV arasında değişen enerjileri kullanan YART planlarında doz dağılımında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.¹³ Bizim çalışmamızda da hazırlanan planlar PTV dozu açısından benzer bulunmuştur. Pirzkall ve ark. 6 MV kadar düşük enerjilerin bile, YART'ın pelvik tümörlerin tedavisi için kullanılan alanların sayısı (> 9 alan) yeterli olduğu sürece klinik olarak eşdeğer doz dağılımı üretebildiğini bildirmişlerdir.¹⁵ Thangavelu ve diğ. 15 MV'nin daha iyi hedef kapsama alanı sağladığını ve daha iyi OAR(Risk Altındaki organ)'ların korunmasını sağladığını, ancak nötron üretimi nedeniyle sekonder malignite riski olduğu için iyi bir seçenek olmadığını bildirmişlerdir.¹⁶

Deng ve ark yapmış olduğu çalışmada risk altında bulunan rektum ve mesanenin D_{mean} , V_{40} , V_{45} değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmadığını bildirmişlerdir. Solaiappan ve ark. V_{15} rektum ve V_{15} mesane hacminin aldığı doz yüzdesinin 10 MV foton enerjisi için daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda, mesane ve rektum V_{40} ile D_{mean} değerleri için VMAT ve YART teknikleri arasında istatistiksel fark bulunmuştur. En düşük ortalama değer VMAT 6 MV tekniği ile elde edilmiş sırasıyla 33,81(29,20-36,10) ve 30,60±274,15 VMAT 6 MV tekniğinden elde edilmiştir. Her iki kritik organın V_{40} değerleri arasında VMAT 6 MV ve VMAT 15 MV için anlamlı fark olmasa da en düşük V_{40} en düşük VMAT 6 MV'den elde ve rektum V_{40} değeri ise VMAT 15 MV'den elde edilmiştir.

VMAT tekniğinin ince bağırsak dozlarını düşürdüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır. İnce bağırsağın D_{max} , D_{ort} , D_{min} , V_{30} , V_{40} değerlerini incelediğimiz bu çalışmada, bu değerler için teknikler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak ince bağırsak ortalama doz değerinde en düşük veri VMAT 15 MV'de elde edilirken (10,48±595,56), diğer değerler için en düşük veriler YART 6 MV tekniğinden elde edilmiştir. (Tablo III)

HI değeri bakımında VMAT ve YART tedavi tekniklerini karşılaştıran Jia ve ark yapmış oldukları bu çalışmada HI açısından istatistiksel anlamda anlamlı fark olmadığını ($p=0,07$) ve sırasıyla HI değerlerini 3,3±1,1 ve 3,0±0,3 bulduklarını belirtmişlerdir.¹⁷ Farklı olarak çalışmamızda HI değerlerimiz arasında VMAT ve YART arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,009$) ve en düşük değer 0,055(0,048-0,083) ile YART tekniklerinde elde edilmiştir.

Sağlıklı dokuda önemli olan saçılan düşük doz bölgesinin ne kadar olduğudur. Bu da yüksek ve düşük enerji farkından kaynaklandığı için önemlidir. Sağlıklı dokuda düşük doz olarak V_5 , V_{10} , V_{20} değerleri, yüksek doz değeri olarak V_{40} verileri değerlendirmiş olup, teknikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo IV)

Sun ve ark 6 MV planının 18 MV planından % 18 daha fazla MU verdiğini bildirmiştir.¹⁸ Teknikler arasında anlamlı farklılık bulmuşlardır ($p=0,002$). En düşük değer ise (882,50±107,54) YART 6 MV tekniğinde elde edilmiştir.

Followill ve ark Geleneksel radyoterapiye kıyasla IMRT'nin ikincil kanser riskinin % 0.4 ila % 1 arası olabileceği sonucuna varmışlardır. Ancak bu oranın 6 MV foton enerjisi için olduğunu vurgulayarak 18MV kullanımında veya rotasyonel ark tedavilerinde bu değerlerin daha yüksek olduğunu tahmin etmektedirler.¹⁹

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz bu çalışmada VMAT ve YART tekniklerini kritik organ ve hedef hacim dozları açısından değerlendirdik. 6 MV enerjili

X-ışını demetleri ile VMAT ve YART teknikleri kullanılarak oluşturulan planlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer taraftan hastanın tedavi boyunca konforu ve set-up hataları düşünüldüğünde, tedavi süresinin VMAT tekniğinde daha kısa olması sebebiyle VMAT tekniği tercih edilebilir. Yüksek enerjili X-ışınları kullanıldığında çift oluşum olayının gerçekleşme olasılığı artacağından düşük enerjili 6 MV ışınlar tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Yadav, Girigesh, et al. "Dosimetric influence of photon beam energy and number of arcs on volumetric modulated arc therapy in carcinoma cervix: A planning study." *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 22.1 (2017): 1-9.
2. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
3. Mundt AJ, Mell LK & Roeske JC (2003) Preliminary Analysis Of Chronic Gastrointestinal Toxicity In Gynecology Patients Treated With Intensity-Modulated Whole Pelvic Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(5): 1354-1360.
4. Georg P, Georg D, Hillbrand M, Kirisits C, & Pötter R (2006). Factors Influencing Bowel Sparing In Intensity Modulated Whole Pelvic Radiotherapy For Gynaecological Malignancies. *Radiotherapy And Oncology*, 80(1): 19-26.
5. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1195-203.4
6. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field YART: Plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010;37:1350-9.
7. ICRU Report 83, *Journal of the ICRU*, Vol. 10, No. 1. Oxford University Press; 2010
8. Lehman, M., & Thomas, G. (2001). Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer?. *International Journal of Gynecological Cancer*, 11(2), 87-99.
9. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 1154-1161.
10. Peters AW, Liu PY, Barret RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.
11. Roeske J, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;8:1613-1621
12. Kumar, L., Yadav, G., Raman, K., Bhushan, M., & Pal, M. (2015). The dosimetric impact of different photon beam energy on RapidArc radiotherapy planning for cervix carcinoma. *Journal of Medical Physics/Association of Medical Physicists of India*, 40(4), 207
13. Sternick ES, Bleier AR, Carol MP, Curran BH, Holmes TW, Kania AA, et al. Intensity modulated radiation therapy: What photon energy is best? In: Leavitt DD, editor. *Proc. of 12th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy* Salt Lake City, Utah. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 1997. pp. 418-9.
14. Deng, X., Han, C., Chen, S., Xie, C., Yi, J., Zhou, Y., ... & Jin, X. (2017). Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of postoperative cervical cancer patients. *Journal of applied clinical medical physics*, 18(1), 25-31.
15. The effect of beam energy and number of fields on photon-based IMRT for deep-seated targets. Pirzkall A¹, Carol MP, Pickett B, Xia P, Roach M 3rd, Verhey LJ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jun 1;53(2):434-42.
16. Influence of photon energy on the quality of prostate intensity modulated radiation therapy plans based on analysis of physical indices. *J Med Phys*. 2011 Jan;36(1):29-34. doi: 10.4103/0971-6203.75469.
17. Jia, M. X., Zhang, X., Yin, C., Feng, G., Li, N., Gao, S., & Liu, D. W. (2014). Peripheral dose measurements in cervical cancer radiotherapy: a comparison of volumetric modulated arc therapy and step-and-shoot IMRT techniques. *Radiation Oncology*, 9(1), 61.
18. Sun M., Ma L. Treatment of exceptionally large prostate cancer patients with low-energy intensity-modulated photons. *J Appl Clin Med Phys*. 2006;7(4):43-49.
19. Kry, S. F., Salehpour, M., Followill, D. S., Stovall, M., Kuban, D. A., White, R. A., & Rosen, I. I. (2005). The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4), 1195-1203.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi

Pınar UZUN USLU¹, Sevda Çiğdem ERER ÖZBEK², Rabia TÜTÜNCÜ TOKER³,
Mehmet Sait OKAN³

1. Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Birimi, Eskişehir.
2. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.
3. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Distoni devamlı ya da aralıklı kas kasmalarının yol açtığı tekrarlayıcı, anormal istemsiz hareketler ve postür bozukluğudur. Distoniler başlangıç yaşına, yayılımına, etyolojisine göre sınıflandırılırlar. Distonide etyolojinin belirlenmesi tedaviye yaklaşımı değiştirmektedir. Çalışmamızda distonisi olan çocuk hastaların demografik özellikleri, sınıflandırması ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilmek istenmiştir. Çalışmamıza 2010 ve 2016 yılları arasında başvuran 18 yaş altı hastalar dahil edildi. Bu hastalardan distoni kelimesini içeren ön tanımlar (tanımlanmamış distoni, ilaca bağlı distoni, orofasiyal distoni gibi) girilmiş olan hastalar seçilerek dosyaları retrospektif olarak incelendi. Distoni tanısı olan 29 hasta tespit edildi. Yaş ortalamaları 10 olup (1 yaş-17 yaş arası) 13'ü kız, 16'sı erkek hastaydı. En sık saptanan sekonder distoni ve özellikle ilaca bağlı distonilerdi. Distonilerinin yayılım paternine bakıldığında ise en sık fokal distoni gözlemlendi. Primer distonilerde ilk tedavi olarak L-Dopa seçilirken, sekonder distonilerde tedavinin etyolojiye göre belirlendiği görüldü. Çocuk hastalarda distoniyi doğru tanıyabilmek ve sınıflandırmasını yapmak oldukça önemlidir. Çocuklarda sekonder distoni primer distonilerden daha fazla görülmektedir. Sekonder distonileri belirleyebilmek için hastalardan medikal öykülerini mutlaka içeren iyi bir anamnez alınmalı, ayrıca nörolojik muayenede distoniye eşlik eden tremor, kore, spastisite varlığı değerlendirilmelidir. Primer distonilerde ise L-Dopa tedavisi, Segawa Sendromu (Dopa yanıtı distoni) olasılığı nedeni ile ilk seçenek olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Distoni. Dopa yanıtı distoni. Distonik hastalıklar. Segawa Sendromu. Juvenil başlangıçlı distoni.

A Retrospective Evaluation of Pediatric Patients With Dystonia

ABSTRACT

Dystonia is a repetitive and involuntary movement and posture disorder caused by sustained or repetitive muscle contractions. Dystonias are classified based on the age of onset, anatomic distribution, and etiology. In dystonia, treatment is based on the underlying etiology. In our study, we review the demographic characteristics, classification and treatment approach of the children with dystonia. This study included the patients aged below 18 years old who were admitted to our clinic between 2010 and 2016. Of these patients, those with a preliminary diagnosis of word dystonia (e.g. unidentified dystonia, drug-related dystonia, orofacial dystonia) were selected and their data were retrospectively analyzed. A total of 29 patients with dystonia were included. The mean age was 10 years (range: 1 to 17 years). Of the patients, 13 were females and 16 were males. The most common form of dystonia was secondary dystonia and drug-related dystonia. The most common form of dystonia based on the anatomic distribution pattern was focal dystonia. While L-Dopa was the preferred initial treatment for primary dystonias, treatment was chosen based on the etiology in secondary dystonia. It is significantly important to accurately recognize and classify dystonia in children. Secondary dystonia is more common than primary dystonia in children. A thorough anamnesis including the medical history of the patient should be obtained, and additional presence of tremor, chorea, and spasticity should be evaluated in the neurological examination to identify secondary dystonias. In primary dystonias, L-Dopa treatment should be the first choice due to the possibility of Segawa Syndrome (Dopa-responsive dystonia).

Key Words: Dystonia. Dopa responsive dystonia. Dystonic disorders. Segawa Syndrome. Juvenile-onset dystonia.

Geliş Tarihi: 26 Ağustos 2018
Kabul Tarihi: 30 Mayıs 2019

Pınar UZUN USLU
Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Birimi,
71 Evler, Çavdarlar Sk.
Oduņpazarı, Eskişehir
Tel.: 0222 611 40 00
E-posta: drpınaruzun@gmail.com

Distoni ilk defa anormal bir kas kasmaması olarak 1911 yılında Oppenheim tarafından "dystonia musculorum deformans" olarak tanımlanmıştır¹. Günümüzde ise distoni sürekli ya da intermittan bir kas kasmamasına bağlı olarak ortaya çıkan tutulan bölgede tekrarlayıcı, bükücü hareketlere veya anormal postüre yol açan nörolojik bir sendrom olarak ifade edilmektedir. İstemsiz hareket ile distoniye ait bulgular artmaktadır². Distoniler başlangıç yaşına göre erken ve geç başlan-

gıçlı (>28 yaş), dağılımına göre fokal, segmental, multifokal, jeneralize, hemidistoni ve etyolojisine göre ise primer, heredodejeneratif ve sekonder olarak sınıflandırılırlar. Tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar antikolinergikler, dopaminerjikler ve GABAerjik ilaçlar, benzodiazepinler, antiepileptikler iken diğer tedavi seçenekleri botulinum toksin uygulamaları (Bo NT) ve cerrahi uygulamalardır.³⁻⁵ Çalışmamızda erken başlangıçlı distoni grubu olan çocuklarda, distoninin sıklığı, vücuttaki dağılımı, etyolojisi ve hastalara verilen tedavi ile tedaviye yanıt gözden geçirilmek istenmiştir.

Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniklerine 17.6.2010 ve 17.6.2016 yılları arasında başvuran 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Bu hastalardan distoni kelimesini içeren ön tanımlar (tanımlanmamış distoni, ilaca bağlı distoni, orofasiyal distoni gibi) girilmiş olan hastalar seçilerek dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Distoni tanısı olan 29 hasta tespit edildi. Bu hastaların yaş ortalamaları 10 olup, 13'ü kız, 16'sı erkek hastaydı. Bu hastalardaki distoni dağılımına göre sınıflandırıldığında 20'si fokal, 6'sı multifokal, 2'si jeneralize distoni ve 1 hasta ise hemidistoniydi. Etiyolojik sınıflama yapıldığında 5 hastanın primer, 1 hastanın psikojen distoni ve 23 hastanın sekonder distoni olduğu görüldü. Sekonder distoni nedenlerine bakıldığında 12'sinin ilaç yan etkisi (7'si metoklopramid, 2'si risperidon, 1'i aripiprazol, 1'i metilfenidat, 1'i kannabinoid e bağlı olarak) 6'sının serebral palsi (CP) olduğu saptandı. Geriye kalan 5 sekonder distoni hastasının ise Wilson, mitokondrial hastalık, otoimmün ensefalit, ADEM, marden walker sendromu tanısını aldığı görüldü (tablo I). Tedavi incelemelerine geçildiğinde ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkan distonili 12 hastanın 8'inin bulgularının biperiden uygulaması ile, 4'ünün ise yalnızca etyolojide yer alan ilacın kesilerek iyileşme sağlandığı tespit edildi. Etiyolojide serebral palsinin yer aldığı grupta ise 1 hastada tek başına baklofenden fayda yok iken, L-dopa ile kombinasyonda ya da epilepsinin eşlik ettiği grupta baklofene ek olarak klonozepam, valproik asit uygulandığında yanıtın kısmi olduğu görüldü. Primer distonili hastaların 3'üne L-Dopa yanıtı olmaması nedeni ile Bo NT uygulandığı saptandı. Bu üç hastanın 2'sinde tama yakın yanıt, 1'inde kısmi yanıt alındığı görüldü. Diğer 2 primer distoni tanılı hastanın ise 1'i L-Dopa ve baklofen tedavisine yanıt vermeyerek takipten çıktığı, 1 hastanın ise hafif düzey yazıcı tremoru nedeni ile rehabilitasyona yönlendirildiği gözlemlendi.

Tablo I. Distoni Tanısı Alan Çocuklarda Retrospektif Değerlendirme

Tanı Yaşı	Cinsiyeti	Dağılımı	Etyoloji	Tedavi	Tedaviye yanıt
6	E	Multifokal	Mitokondrial hastalık	Baklofen	Yok
4	K	Fokal	CP	-	-
10*	K	Hemidistoni	CP	Baklofen + Klonozepam + Okskarbamazepin	Var
11	E	Fokal	metoklopramid	Biperiden	Var
10*	E	Fokal	CP	Baklofen + valproik asit	Kısmi
16	E	Fokal	İdiyopatik	Botulinum	Var
14	K	Fokal	metoklopramid	Biperiden	Var
12	K	Ödeme özgü fokal	İdiyopatik	rehabilitasyon	Var
14	K	Fokal	metoklopramid	İlacın kesilmesi	Var
8	E	Multifokal	Metilfenidat	İlacın kesilmesi	Var
14	K	Fokal	Wilson	Biperiden	Kısmi
10	E	Jeneralize	metoklopramid	Diazepam	Var
12	E	Fokal	Risperidon	İlacın kesilmesi	Var
15	E	Fokal	Kannabinoid	Biperiden	Var
2*	E	Fokal	CP	Baklofen + fenobarbital	Yok
14	K	Fokal	İdiyopatik	Botulinum	Var
14	E	Fokal	İdiyopatik	Botulinum	Kısmi
15	K	Fokal	İdiyopatik	L-Dopa+baklofen	Yok
17	K	Multifokal	Aripiprazol	İlacın kesilmesi	Var
1	K	Fokal	ADEM	Rehabilitasyon	Bilinmiyor
9	E	Multifokal	CP	L-dopa + baklofen	Kısmi
3*	K	Fokal	CP	Baklofen+Klonozepam	Var
12	E	Fokal	Risperidon	Biperiden	Var
4	K	Fokal	metoklopramid	Biperiden	Var
2	E	Jeneralize	metoklopramid	Biperiden	Var
14	K	Multifokal	Marden Walker Sendromu	Baklofen	Var
5	E	Fokal	Otoimmün ensefalit	Valproik asit + tetraabenazın (kore eşlik etmekte)	Kısmi
16	E	Multifokal	metoklopramid	Biperiden	Var
16	E	Fokal	Psikojen	-	-

*Distoni tanısına ek olarak epilepsi tanısı olan hastalar.

Tartışma ve Sonuç

Distoni, deneyimli olmayan klinisyenler tarafından güç tanınabilen ve şikayet ile tanı arasında gecikmenin en çok yaşandığı hareket bozukluklarından biridir. Amerika Birleşik Devletlerinde 146 servikal distonili hasta ile 3. Basamak bir merkezde yapılan çalışmada semptomun başlangıcından tanı konana kadar geçen

Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi

sürenin 3,7 yıl olduğu tespit edilmiştir⁶. Avrupa ülkeleri, Kanada ve Avustralya’ da durum benzerdir.^{7,8} Bu nedenle son zamanlarda distoninin tanım ve sınıflandırması üzerine yapılan eğitimler artmıştır. 2013 de yeni bir konsensus oluşturularak tanım ve sınıflamada değişiklik yapılmıştır. “Sürekli kas kasılması” tanımının bleferospazm, tremor dominant distoni, miyoklonik distoni gibi tanıları gözden kaçırabileceği düşünülerek “sürekli ya da intermitten kas kasılması” literatüre girmiştir.² Çocuklarda distoniye yaklaşım yetişkinlerden farklı olmalıdır. Çocuklarda sekonder distoni primer distonilerden daha fazla görülmektedir. Hastalardan öncelikle iyi bir anemnez alınmalı, distoni akut başladıysa mutlaka ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Akut distonik reaksiyonlar dışlandıktan sonra distoni nedenlerine bakıldığında çalışmamızda en sık serebral palsinin sekonder distoni etyolojisinde yer aldığı görülmektedir. Literatüre bakıldığında diskinetik serebral palsi, edinilmiş çocukluk distonisinin en sık nedenidir. Serebral palsi vakalarının yaklaşık % 6-15’ini temsil eder ve Batı ülkelerinde binde toplam 0.15-0.25 oranında görülmektedir.⁹⁻¹¹ Distoni hastalarında muayene bulguları özellikle kore, atetoz, serebellar bulgular, spastisite olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Örneğin yaptığımız retrospektif taramada distoni ön tanısı ile değerlendirilen 1 hastanın, saptanan ek bulgulardan yola çıkılarak Wilson tanısı aldığı görülmüştür. Etiyolojide Wilson hastalığını belirleyebilmek sadece distoniye tedavi etmekle kalmayıp hastalığın seyrini durdurabilmek açısından çok önemlidir. Çocuklarda sekonder distoni nedenleri arasında kreatin eksikliği, organik asidüri, glukoz metabolizma bozuklukları da yer alabilir. Primer distoni grubuna bakıldığında konvansiyonel MRI çalışmalarının normal olduğu görülür. Bu grup izole kalıtsal distoni sendromları olarak karşımıza gelebilir. En sık DYT1 veya DYT6’da olduğu gibi birincil veya tek bulgu distonik bozukluklardan oluşur.^{12,13} TOR1A gen mutasyonlarına bağlı erken başlangıçlı DYT1, kalıtsal çocukluk distonisinin en sık nedenidir. Klasik olarak tek bir alt ekstremitede başlar ve diğer ekstremitelere ve gövdeye doğru ilerler, ancak sıklıkla boynu ve yüz korunur.^{14,15} Bununla birlikte, birçok fenotipik varyasyon bildirilmiştir. Gen ekspresyonu ailelerde bile değişkenlik gösterir ve DYT1 distoninin penetrasyonu sadece % 30’dur.^{16,17} THAP1 gen mutasyonlarına bağlı DYT6, belirgin kranioservikal tutulumu olan izole distonili çocuklarda düşünülmelidir. Spazmodik disfoninin eşlik etmesi önemli bir özelliktir.^{18,19} Primer distonilerde de muayeneye eşlik eden başka bulguların olması ayırıcı tanıya yönlendirmede önemlidir. Kombine kalıtsal distoniler olarak tanımlanan bu grupta DYT11 (miyoklonus distoni sendromu)’da olduğu gibi en yaygın olarak miyoklonus veya DYT5’te (L-dopa-yanıtlı distoni) parkinsonizm gibi başka bir hareket bozukluğunun eklendiği görülür. Tetrahidrobiopterin ve / veya dopamin sentezi yollarının fonksiyon bozukluğuna yol açan genetik mu-

tasyonlar,L-dopa yanıtlı distoniye neden olur. Klasik fenotip, 20 yaşından önce diurnal semptom dalgalanmaları ve levodopa tedavisine çarpıcı bir yanıt vermesidir.^{20,21} L-dopa yanıtlı distonide parkinson özellikleri, hastalık seyrinde daha sonra gelişebileceğinden çocuklarda sadece distoni olarak karşılaşılabılır. Bu nedenle etyolojide herhangi bir patoloji saptanmayan distonili çocuklarda erişkinlere göre daha çok karşılaşılabileceğimiz L-Dopa yanıtlı distoni mutlaka ayırıcı tanıları arasında yer almalıdır. Yapılan çalışmaların sonucu olarak yayınlanan algoritmalarda distoni tanısı konulduktan sonra etyoloji araştırılmasında dahi ilk basamakta L-dopa ya başlanarak yanıtın değerlendirilebileceği ifade edilmektedir. L-Dopa yanıtı yok ise fokal distonili hastalara ikinci basamakta Bo NT, multifokal ve jeneralize distonili hastalara ise antikolinorjik (trihexifenidil, tetraabenazin) tedavi önerilmektedir. Serebral palside olduğu gibi hastanın distonisine spastisite eşlik ediyor ise baklofen eklenmesi, ağrılı kas spazmları varsa benzodiazepin ya da amitriptilin eklenmesi iyi bir seçenek olacaktır.²² Medikal tedaviye yanıtız multifokal ya da jeneralize distonili hastalarda cerrahi tedavi olarak pallidal stimülasyon önerilmektedir. Serebral palsili olgularda ise pallidal stimülasyona alternatif olarak intratekal baklofen uygulaması da seçenekler arasındadır.

Sonuç olarak, çocuk hastalarda distoni tanısını koyarak sınıflamasını yapmak, tedaviyi belirlemek ve hastayı takibe alarak yanıtı gözlemek oldukça önemlidir. Plastisitesi yüksek olan bu genç beyinlerde, distonin erken tedavisi hastanın fonksiyonelliğini artırmakta, ortaya çıkabilecek ortopedik problemleri engellemekte, hem de depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeleri azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim’s 1911 paper on dystonia. *Mov Disord.* 2013; 28:851–62. [PubMed: 23893442]
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013; 28:863–73. [PubMed: 23649720]
3. Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 5:864–872, 2006
4. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM: Deep brain stimulation for Parkinson’s disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 26(4):374–380, 2013
5. Kartha N: Dystonia. *Clin Geriatr Med* 22:899–914, 2006
6. Tiderington E, Goodman EM, Rosen AR, Hapner ER, Johns MM 3rd, Evatt ML, et al. How long does it take to diagnose cervical dystonia? *J Neurol Sci.* 2013; 335:72–4.
7. Macerollo A, Superbo M, Gigante AF, Livrea P, Defazio G. Diagnostic delay in adult-onset dystonia: Data from an Italian movement disorder center. *J Clin Neurosci.* 2015; 22:608–10. This article describes the length of time to receive a diagnosis for cervical dystonia, blepharospasm and hand dystonia. [PubMed: 25577433]

8. Jog M, Chouinard S, Hobson D, Grimes D, Chen R, Bhogal M, et al. Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey. *Can J Neurol Sci.* 2011; 38:704–11. [PubMed: 21856572]
9. Kyllerman M, Bager B, Bensch J, Bille B, Olow I, Voss H. Dyskinetic cerebral palsy. I. Clinical categories, associated neurological abnormalities and incidences. *Acta Paediatr. Scand.* 1982;71:543–50.
10. Himmelman K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, Uvebrant P. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007;49:246–51.
11. Himmelman K, McManus V, Hagberg G, Uvebrant P, Kragehlo-Mann I, Cans C, et al. Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity. *Arch. Dis. Child.* 2009;94:921–6.
12. Carbon M, Kingsley PB, Su S, Smith GS, Spetsieris P, Bressman S, et al. Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Ann. Neurol.* 2004;56:283–6.
13. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, Rorden C, Morgan PS, Hurd MW, et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov. Disord.* 2007;22:1110–6.
14. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology.* 2000;54:1746–52.
15. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, et al. Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. *Neurology.* 2002;59:1780–2.
16. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov. Disord.* 2006;21:1782–4.
17. Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: A report of five cases and a review of the literature. *Mov. Disord.* 2003;18:706–11.
18. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, Heiman GA, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009;8:441–6.
19. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, Winkler S, Pawlack H, Hagenah J, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009;8:447–52.
20. Ichinose H, Suzuki T, Inagaki H, Ohye T, Nagatsu T. Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Biol. Chem.* 1999;380:1355–64.
21. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrol B, et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain.* 2009;132:1753–63.
22. Roubertie A, Mariani L.L, Fernandez-Alvarez E, Doummar D, and Roze E, Treatment for dystonia in childhood, *European Journal of Neurology* 2012, 19: 1292–1299

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Akut Lösemi Hastalarında Alopesinin Beden İmajı ve Benlik Saygısına Etkisi*

Seda PEHLİVAN¹, Dilek DOĞAN², Beyza Nur KAHRAMAN³, Fahir ÖZKALEMKAS⁴

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Orhaneli Devlet Hastanesi, Bursa.

³ Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kütahya.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışma, akut lösemi hastalarında alopesinin beden imajı ve benlik saygısına etkisini belirlemek ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmak amacıyla planlandı. Tanımlayıcı nitelikte olan çalışmaya, 6 aylık sürede hematoloji polikliniği, kliniği ve ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi gören 91 akut lösemi hastası ile 94 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmanın verileri, Hasta/Sağlıklı Bilgi Formu, Kemoterapiye Bağlı Alopeside Yaşam Kalitesi Ölçeği (KBAYKÖ), Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği ve Beden İmajı Ölçeği ile toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde; SPSS kullanılarak, yüzdellik, ki-kare, student t testi, ANOVA ve Pearson korelasyon analizleri yapıldı. Alopesi görülme oranı akut lösemi hastalarında %63.7, sağlıklı bireylerde ise %57.4 olarak bulundu ($p>0.05$). Ancak alopesi düzeyinin hastaların %84.5'inde gözle açıkça görülebilir, sağlıklı bireylerde ise %75'inde gözle belli belirsiz görülebilir şekilde olduğu saptandı ($p=0.000$). Hastaların genel sağlık puanı ile benlik saygısı ($p=0.000$) ve beden imajı ($p=0.000$) arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi. Alopesinin akut lösemi hastalarında benlik saygısını olumsuz etkilediği, beden imajını etkilemediği saptandı. Akut lösemi hastalarında genel sağlık ile ilişkisi göz önüne alındığında, alopesinin hastalar üzerindeki etkisi, benlik saygısı ve beden imajının değerlendirilmesinin gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi. Alopesi. Benlik saygısı. Beden imajı.

The Effect of Alopecia on Body Image and Self-Esteem in Acute Leukemia Patients

ABSTRACT

The aim of study was to determine the effect of alopecia on body image and self-esteem in acute leukemia patients and to compare with healthy individuals. The descriptive study was performed at the hematology outpatient polyclinic, clinic and chemotherapy unit within 6 months. 91 patients with acute leukemia and 94 healthy individuals were included in the study. Data were collected by Patient/Healthy Information Form, Chemotherapy Induced Alopecia Quality of Life Scale (CIAQLS), Rosenberg Self-Esteem Scale and Body Image Scale. Percentage, chi-square, student t test, ANOVA and Pearson correlation analyzes were performed by using SPSS. The rate of alopecia was 63.7% in acute leukemia patients and 57.4% in healthy individuals ($p>0.05$). However, alopecia level was found clearly seen in 84.5% of the patients and visibly invisible 75% in healthy individuals ($p=0.000$). It was determined that there was a positive relationship between the general health score of the patients and self-esteem and body image ($p=0.000$). Alopecia had negative effects on self-esteem in patients with acute leukemia and did not affect body image. Considering its relationship with general health in patients with acute leukemia, the effect of alopecia on patients, self-esteem and body image are thought to be evaluated.

Key Words: Acute leukemia. Alopecia. Self-esteem. Body image.

Geliş Tarihi: 29 Nisan 2019
Kabul Tarihi: 30 Mayıs 2019

* I. Uluslararası İç Hastalıkları Hemşireliği Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur (25-27 Kasım 2018, Antalya).

Dr. Seda PEHLİVAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği AD,
Nilüfer BURSA
Tel.: 42462, 0505 591 21 65
E-posta: pehlivans@uludag.edu.tr

Ülkemizde kanser insidansı 2014 yılında yüz binde 210.2 olarak bulunurken, hematolojik malignitelerin insidansının kadınlarda yüz binde 12.6 ve erkeklerde yüz binde 18.2 olduğu bildirilmiştir. Lösemiler ise; hematolojik maligniteler arasında ikinci sırada yer almaktadır¹. Kemik iliği ve kan kanseri olarak tanımlanan lösemi, akut ve kronik olarak ayrılmaktadır². Löseminin tedavisinde kullanılan antineoplastik tedavilere bağlı olarak hastalarda görülebilen yan etkiler; lökopeni, trombositopeni, anemi, ağrı, yorgunluk, alopesi, bulantı/kusma, uyku bozuklukları, mukozit ve konstipasyondur^{2,3}. Kanser tanısı almış olmanın yanı

sıra yaşanan bu yan etkiler, hastalarda anksiyete, depresyon, ağrı, seksüel fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, benlik kavramında değişme, beden imajından rahatsızlık gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durumda hastaların olağan uyum mekanizmaları sarsılır, geleceğe yönelik beklenti/planları bozulmakta ve sonuçta yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir^{3,4}.

İnsan vücudunda hayati bir biyolojik fonksiyonu olmasa da saç, vücut örtüsünün önemli bir parçasıdır. Saç, hem erkek hem de kadınlarda beden imajı ve kendini tanımlamada oynadığı önemli rol nedeniyle psikolojik değere sahiptir⁵. Kemoterapinin istenmeyen etkilerinden biri olan alopesiye bağlı olarak hastalar anksiyete, depresyon, negatif beden imajı ve düşük benlik saygısı gibi sorunlar yaşamaktadır³. Kanser ve uygulanan tedaviler, bireyin iyilik halini olumsuz etkilemekte ve yaşanan semptomlar bireyin psikolojik/bedensel bütünlüğüne yönelik tehditlere neden olmaktadır⁶.

Beden imajı, kanserden etkilenen birey için merkezi öneme sahiptir. Beden imajında bozulma, hastaların duygusal yönünün yanı sıra fonksiyonel organların işlevlerinin de olumsuz etkilenmesine neden olabilmektedir. Beden imajının bozulduğu durumlarda, olumsuz etkilenmenin azaltılabilmesi için hastanın işlevsel olan fonksiyonlarının desteklenmesi ve erken psikososyal desteğin sağlanması gerekmektedir⁶. Beden imajı ile benlik saygısı arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Benlik saygısı, kişinin kendi değerini ve özgüvenini duygusal olarak değerlendirmesini ifade ettiğinden kendisine duyduğu saygıyı tanımlanmaktadır. Bozulmuş benlik saygısı, kanser hastalarında sıklıkla karşılaşılan istenmeyen bir durumdur^{2,7}. Akut lösemi hastaları ile yapılan bir çalışmada, depresyon ve umutsuzluk düzeylerinin yüksek olduğu, depresyon ve umutsuzluk birbiriyle ilişkili olsa da, yapılan çok değişkenli analizde umutsuzluğun yaşlılık ve benlik saygısı ile ilişkili olduğunu bulunmuştur⁸. Benlik saygısının, hastalıklarla karşılaşma ve baş etme sürecinde oynadığı önemli rol nedeniyle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır³.

Hematolojik malignitesi olan bireylerin, iyilik halini yeniden kazanmalarına yardımcı olmak, iç/dış baş etme yöntemlerini güçlendirmek ve kısa zamanda normale dönmelerini kolaylaştırmak için destekleyici bakım oldukça önemlidir⁴. Bu doğrultuda hemşirelik bakımında, hematolojik malignitesi olan hastaların duygusal durumlarına daha fazla dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır^{2,4}. Hastalık ve tedavi sürecindeki önemi göz önüne alındığında; kanser tanısı ve tedavisi alan hastaların beden imajı ve benlik saygısı düzeyinin ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Literatürde; erişkin lösemi hastalarında saç dökülmesinin beden imajı ve benlik saygısına etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda çalışma, akut lösemi

hastalarında alopesinin beden imajı ve benlik saygısına etkisini belirlemek ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte olan çalışma, 01/03/2018 tarihinden itibaren 6 aylık sürede bir üniversite hastanesinin hematoloji bilim dalının poliklinik, klinik ve ayaktan kemoterapi ünitesinde takip ve tedavi edilen hastalar ile yapıldı. Çalışmaya, araştırmanın uygulama süresi içinde ulaşılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 91 akut lösemi hastası dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, ek hastalığı olan, iletişim problemi ya da psikiyatrik hastalığı olan ve anketin tamamını dolduramayanlar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca bilinen herhangi bir kronik/psikiyatrik hastalığı olmayan, hematoloji kliniği dışındaki hastaların yakınları ve hematoloji kliniği dışında hastanenin diğer çalışanlarından, çalışmaya katılmayı kabul eden 94 sağlıklı birey sağlıklı kontrol grubuna alındı. Sağlıklı kontrol grubundan elde edilen veriler, hastaların verileri ile karşılaştırıldı.

Veri Toplanması

Hastaların verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan Hasta Bilgi Formu, Kemoterapiye Bağlı Alopeside Yaşam Kalitesi Ölçeği, Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği ve Beden İmajı Ölçeği ile toplandı. Sağlıklı bireylere ise; araştırmacılar tarafından hazırlanan Sağlıklı Birey Bilgi Formu, Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği ve Beden İmajı Ölçeği uygulandı.

Hasta Bilgi Formu: hastaya ait sosyodemografik ve hastalık özelliklerinin yanı sıra tedavinin etkileri ve saç dökülmesine ilişkin 27 sorudan oluşmaktadır.

Sağlıklı Birey Bilgi Formu: bireye ait sosyodemografik özellikler ve saç dökülmesine ilişkin 16 soru bulunmaktadır.

Genel Sağlık Değerlendirmesi: Çalışmaya katılan tüm bireylerden, görsel analog skala ile “çok kötü”den “çok iyi” seviyeye giden çizgi üzerinde genel sağlık durumunu en iyi ifade eden yeri işaretlemesi istendi. Skalanın değerlendirilmesi, 0=çok kötü ve 10=çok iyi olacak şekilde araştırmacı tarafından ölçülerek yapıldı.

Kemoterapiye Bağlı Alopeside Yaşam Kalitesi Ölçeği (KBAYKÖ): Akbal Ateş ve Olgun (2011) tarafından geliştirilen beşli likert tipinde hazırlanmış 19 soruluk bir ölçektir. Ölçek, alopesinin hastanın yaşamına olumsuz etkilerine ilişkin ifadelerin yer aldığı “Genel Yaşama Olan Yansımaları Boyutu” (9-45 puan), iç dünyasındaki olumsuz etkilerine ilişkin ifadelerin yer aldığı “İç Dünyaya Olumsuz Yansımaları Boyutu” (6-30 puan), tersinden puanlanan ve olumlu ifadelerin yer aldığı “Pozitif Düşünceler Boyutu” (4-20 puan) olmak üzere toplam üç alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekten

Akut Lösemi ve Alopesi

alınan düşük puanlar hastaların yaşam kalitesindeki bozulmayı işaret etmektedir. Ölçekten alınacak puan 19-95 arasında değişmektedir. Ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0.88 olarak bulunmuştur³. Çalışmamızda ise cronbach alfa katsayısı 0.82 bulundu.

Beden İmajı Ölçeği: Secord ve Jourand tarafından geliştirilmiş (1953), Hovardaoğlu (1990) tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılarak Türk topluma uyarlanmıştır. Ölçek, her biri bir organ ya da vücudun bir bölümü (kol, bacak, yüz gibi) ya da bir işlevi (cinsel faaliyet düzeyi gibi) ile ilgili toplam 40 maddeden oluşmaktadır. Her bir maddenin puanı 1'den 5'e kadar değişmektedir. Ölçeğin toplam puanı 40-200 arasındadır ve yüksek puan yüksek doyum düzeyini göstermektedir. Ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0.91 olarak bulunmuştur⁹. Çalışmamızda cronbach alfa katsayısı 0.94 bulundu.

Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği: Rosenberg (1965) tarafından geliştirilmiş ve Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çuhadaroğlu (1986) tarafından yapılmıştır. 63 sorudan oluşan likert tipinde bir öz değerlendirme ölçeğinin ilk on maddesi benlik saygısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ölçek puanları 0-30 arasında değişmektedir ve puan yükseldikçe benlik saygısı yükselmektedir. Ayrıca ölçekten alınan puanlar, 30-26: maksimum düzeyde benlik saygısı, 15-25: normal benlik saygısı, 15 ve altı: azalmış benlik saygısı olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin geçerliliği yüksek olup, test-retest korelasyonu 0.82-0.88 arasında değişmektedir. Cronbach alfa katsayısı 0.77-0.88 arasında bulunmuştur^{10,11}. Çalışmamızda cronbach alfa katsayısı 0.86 olarak hesaplandı.

Anketler, katılımcıların kendileri tarafından yaklaşık 10-15 dakikada dolduruldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov Z testi ile belirlendi. Veriler normal dağılım gösterdiğinden analizlerde parametrik testler kullanıldı. Kesikli değişkenler için yüzdeler ve karşılaştırmalarda ki-kare analizleri yapıldı. Sürekli değişkenlerin, iki grup karşılaştırmasında student t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında çok yönlü varyans analizi ve değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizlerinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Etik Boyutu

Çalışmanın etik kurul izni Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 20.02.2018 ve Karar No: 2018-4/20). Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalar ve sağlıklı bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ve sağlıklı bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo I'de görülmektedir. Akut lösemi hastalarının yaş ortalaması 47.6 ± 15.5 yıl, %56'sı erkek, %70.3'ü evli, %43.5'i ilkökul mezunu idi. Hastaların %73.6'sı çalışmadığını ve %74.5'i orta düzeyde ekonomik duruma sahip olduğunu bildirdi (Tablo I). Hastaların hastalık süresi ortalamasının 47.64 ± 15.53 ay ve %72.5'inin hastalık tipinin akut miyeloid lösemi olduğu belirlendi. Akut lösemi hastalarının %82.4'ünün hastalık hakkında, %78.0'inin tedavi hakkında bilgi aldığı saptandı. Hastaların %64.8'i hastalığa uyum sağladığını, %61.5'i hastalığını "uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık" olarak algıladığını, %69.2'si tedaviye uyum sağladığını ve %57.1'i tedavinin olumsuz etkisini yaşadığını bildirdi (Tablo II).

Çalışmaya alınan bireylerde son zamanlarda yaşanan değişikliklerin gruplara göre dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir. Lösemili hastaların %50.5'inin günlük aktivitelerinde, %12.4'ünün aile hayatında, %12.1'inin kişilerarası ilişkilerde ve %24.2'sinin cinsel yaşamında son zamanlarda değişiklik yaşadığı saptandı. Akut lösemili bireylerin günlük aktiviteler, aile hayatı ve cinsel değişiklik yaşamaları oranlarının sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Saç dökülmesi görülme oranı akut lösemi hastalarında %63.7, sağlıklı bireylerde ise %57.4 olarak bulundu ($p > 0.05$). Saç dökülme oranı açısından gruplar arasında fark bulunmazken ($p > 0.05$), saç dökülme şiddetinin lösemili bireylerde anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p = 0.000$).

Tablo I. Çalışmaya alınan bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

	Lösemili Birey n (%)	Sağlıklı Birey n (%)	p
Yaş - yıl (ortalama \pm SS)	47.64 \pm 15.53	35.18 \pm 12.79	0.000
Cinsiyet			
Kadın	40 (44.0)	70 (74.5)	0.000
Erkek	51 (56.0)	24 (25.5)	
Medeni Durum			
Evli	64 (70.3)	50 (53.8)	0.332
Bekar	27 (29.7)	43 (46.2)	
Eğitim Durumu			
İlkökul	37 (43.5)	21 (21.5)	0.000
Ortaokul	13 (15.3)	2 (2.2)	
Lise	17 (20.0)	20 (21.5)	
Üniversite	18 (21.2)	50 (53.8)	
Çalışma Durumu			
Evet	23 (26.4)	76 (85.4)	0.000
Hayır	64 (73.6)	13 (14.6)	
Ekonomik Durum			
İyi	20 (22.2)	22 (24.4)	0.372
Orta	67 (74.5)	61 (67.8)	
Kötü	3 (3.3)	7 (7.8)	
Toplam	91 (100.0)	94 (100.0)	

Tablo II. Çalışmaya alınan akut lösemili bireylerin hastalık özelliklerinin dağılımı

	Lösemili Birey n (%)
Hastalık süresi - ay (ortalama±SS)	47.64±15.53
Hastalık tipi	
Akut Lenfoblastik Lösemi	25 (27.5)
Akut Miyeloid Lösemi	66 (72.5)
Hastalık hakkında bilgi alma	
Evet	75 (82.4)
Hayır	16 (17.6)
Tedavi hakkında bilgi alma	
Evet	71 (78.0)
Hayır	20 (22.0)
Hastalığa uyum sağlama	
Evet	59 (64.8)
Hayır	12 (13.2)
Kısmen	20 (22.0)
Hastalığı algılama	
Tedavi edilemeyen bir hastalık	6 (6.6)
Uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık	56 (61.5)
Kolay tedavi edilen bir hastalık	7 (7.7)
Fikrim yok	22 (24.2)
Tedaviye uyum sağlama	
Evet	63 (69.2)
Hayır	9 (9.9)
Kısmen	19 (20.9)
Tedavinin olumsuz etkisi	
Evet	52 (57.1)
Hayır	39 (42.9)
Toplam	91 (100.0)

Tablo III. Çalışmaya alınan bireylerde son zamanlarda yaşanan değişikliklerin gruplara göre dağılımı

	Lösemili Birey n (%)	Sağlıklı Birey n (%)	p
Günlük aktiviteler			
Değişiklik var	46 (50.5)	17 (18.1)	0.000
Değişiklik yok	45 (49.5)	77 (81.9)	
Aile hayatı			
Değişiklik var	16 (17.6)	7 (7.8)	0.032
Değişiklik yok	75 (82.4)	87 (82.2)	
Kişilerarası ilişkiler			
Değişiklik var	11 (12.1)	10 (10.6)	0.468
Değişiklik yok	80 (81.9)	54 (89.4)	
Cinsel yaşam			
Değişiklik var	22 (24.2)	6 (6.4)	0.001
Değişiklik yok	69 (75.8)	88 (93.6)	
Saç Dökülmesi			
Var	58 (63.7)	54 (57.4)	0.234
Yok	33 (36.3)	40 (42.6)	
Saç dökülmesinin şiddeti	n=58	n=54	
Aşırı-Gözle rahatlıkla görülebilir	49 (84.5)	11 (20.4)	0.000
Hafif-Gözle belli belirsiz görülebilir	9 (15.5)	43 (79.6)	
Toplam	91 (100.0)	94 (100.0)	

Çalışmaya alınan bireylerin genel sağlık puan ortalamaları açısından iki grup arasında fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Benlik saygısının, hastalardan saç

dökülmesi yaşayanlarda daha düşük ($p<0.05$) olduğu belirlenirken, sağlıklı grupta fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Her iki grup arasında benlik saygısı açısından fark bulunmazken, beden imajı açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.000$) (Tablo IV). Çalışmaya alınan bireylerin yaşları ile genel sağlık ve beden imajı arasında negatif korelasyon olduğu belirlenirken ($p<0.05$), benlik saygısı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Saç dökülmesi yaşayan hastaların kemoterapiye bağlı alopeside yaşam kalitesi puanı ile benlik saygısı ($r=0.264$, $p=0.045$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Genel sağlık puanı ile beden imajı ve benlik saygısı puanları arasında pozitif ilişki saptanırken, beden imajı ile benlik saygısı arasında da pozitif korelasyon olduğu belirlendi ($p<0.001$) (Tablo V).

Tablo IV. Çalışmaya alınan bireylerin genel sağlık, beden imajı ve benlik saygısı puan ortalamalarının gruplara göre dağılımı

	Genel sağlık ortalama±SS	Beden imajı ortalama±SS	Benlik saygısı ortalama±SS
Lösemili Birey			
Alopesi var	6.26±2.25	162.00±21.26	19.87±3.91
Alopesi yok	6.51±2.00	161.66±17.45	21.65±4.19
p	0.604	0.939	0.047
Sağlıklı Birey			
Alopesi var	7.24±2.43	152.38±27.68	22.18±6.80
Alopesi yok	6.37±1.90	144.12±28.82	20.65±4.55
p	0.065	0.166	0.194
Gruplararası p	0.120	0.000	0.491

Tablo V. Çalışmaya alınan hastaların bazı özellikleri ile genel sağlık, beden imajı ve benlik saygısı puanlarının korelasyonu

	Genel sağlık r p	Beden imajı r p	Benlik saygısı r p
Yaş	-0.272 0.000	0.044 0.548	0.202 0.006
Beden kitle indeksi	-0.188 0.018	-0.014 0.858	-0.109 0.160
Hastalık süresi	-0.034 0.763	-0.106 0.339	0.054 0.628
KBAYKÖ	-0.055 0.687	0.196 0.140	0.264 0.045
Genel sağlık	- -	0.355 0.000	0.407 0.000
Beden imajı	0.355 0.000	- -	0.298 0.000

Tartışma

Akut lösemi hastalarında alopesinin beden imajı ve benlik saygısına etkisini belirlemek amacıyla planlanan çalışmada, alopesi görülme oranının akut lösemi hastalarında %63.7 ve alopesi düzeyinin hastaların %84.5'inde gözle açıkça görülebilir şekilde olduğu saptandı. Alopesili akut lösemi hastaların yaşam kalitesinin iyi düzeyde olduğu belirlenirken, benlik saygısının daha düşük olduğu ve beden imajının değişmediği saptandı. Hastaların genel sağlık puanı ile benlik

Akut Lösemi ve Alopesi

saygısı ve beden imajı arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi. Akut lösemi hastalarında genel sağlık ile ilişkisi göz önüne alındığında, alopesinin hastalar üzerindeki olumsuz etkilerinin ve özellikle de kendini gerçekleştirme konusunda önemli olan benlik saygısı ve beden imajının değerlendirilmesinin gerektiği düşünülmektedir.

Kişiselliğin temel parçalarından biri olan saç, kişinin özel görünmesini sağlar. Boyanarak, kestirilerek, şekil verilerek istenilen özelliklere büründürülebildiğinden, imaj oluşumunda ve değişiminde kişinin hayatında önemli bir yeri vardır¹². Nedeni ne olursa olsun saçta istenmeyen değişimler ve özellikle de saç dökülmesi, kişide uyum bozukluğu, anksiyete, sosyal izolasyon, davranım bozukluğu, somatik veya seksüel işlev bozukluğu, suçluluk, beden imajından memnuniyetsizlik, depresyon gibi ciddi sorunlara neden olabilmektedir^{13,14}. Özellikle kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalarda görülen alopesi, hastalığın etkilerinin görülebilir hale gelerek dış çevre tarafından algılanmasına olanak sağladığından kişide travmaya neden olmaktadır. Alopesiye verilen yanıt kişinin algısı, hastalığa ve saçına yüklediği anlam ile ilişkili olmakla birlikte, beden imajı ve benlik saygısının ön plana çıkmasına neden olduğundan yaşanan olumsuz duyguların sebebi olabilmektedir¹⁵. İrmak ve arkadaşları (2008) kemoterapi uygulanan hastalarda saç kaybının en önemli üzüntü kaynağı olduğunu, tedaviden sonra saçlar yeniden çıksa da, geçici saç kaybının bile hastalarda büyük bir travmaya neden olduğunu bildirmektedir¹⁶. Zihinsel olarak hazır olsalar da, tarağa gelen ve yastığa dökülen saç demetleri ile karşılaşan hastaların şok yaşadıkları belirtilmektedir¹⁷. Kemoterapi uygulanan kanser hastalarının %70.9'unda gözle görülebilir saç dökülmesinin olduğu belirlenirken, kadınların, ek hastalığı olanların ve sağlığını kötü olarak algılayanların KBAYKÖ puan ortalamasının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır³. Çalışmamızda ise, alopesi görülme oranının %63,7 ve saç dökülmesi şiddetinin %84,5'inde açıkça gözle görülebilir şekilde olduğu belirlendi. Ayrıca, sosyodemografik özellikler ve genel sağlık ile KBAYKÖ arasında ilişki bulunmazken, benlik saygısı ile pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Bu sonuçlar, kemoterapi uygulanan lösemili hastalarda alopesinin önemli bir sorun olduğunu, ayrıca yaşam kalitesinde azalmaya ve psikososyal sorunlara neden olabileceğini göstermektedir.

Beden imajı, kişinin bedenini kendi zihninde nasıl canlandırdığını göstermekle birlikte, sosyal etkileşimlerden etkilenmektedir^{18,19}. İnsanın yaşamı boyunca kendine saygı ve zihinsel sağlığın önemli bir bileşeni olan beden imajı, kendini kabullenme, sosyal özgüven ve karşı cins tarafından çekici olma ile ilişkili olduğundan oldukça önemlidir⁷. Kanser hastalarına uygulanan tedaviler sonucu kaybedilen işlevler veya organlara bağlı olarak hastalarda bozulmuş benlik saygısı ve beden imajı sıklıkla görülebilmektedir². Jinekolojik ve

meme kanserli hastalar ile yapılan çalışmalarda, kanser hastalarında beden imajının bozulduğu bildirilmektedir^{7,20,21}. Hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, beden imajının sadece cinsiyetten etkilendiği, kadınlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir⁴. Çalışmamızda, lösemili hastaların beden imajı puan ortalamasının yüksek olduğu ve alopesiden etkilenmediği saptandı. Bu sonuç, alopesinin tedavinin geçici etkisi olarak ortaya çıkmasından kaynaklanabilir. Meme ve jinekolojik kanserlerde, kişinin vücut görüntüsünde yaşanan kalıcı değişiklikler, üreme/cinselliğin olumsuz etkilenmesi ve kendini daha az çekici hissetmesi gibi olumsuz durumların beden imajını daha fazla etkilediği düşünülmektedir.

Benlik saygısı; kişinin benliğine yönelik geliştirdiği olumlu/olumsuz tutumları veya kendini ne kadar değerli hissettiğini ifade etmektedir²². Vücut bütünlüğünün gözle görülebilir şekilde bozulduğu durumlarda (romatoid artrit, meme kanseri, jinekolojik kanserler, vb.), benlik saygısının azaldığı ve psikososyal sorunların arttığı bildirilmiştir^{7,19}. Üstündağ ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, jinekolojik kanserli kadınların benlik saygısının düşük olduğu belirlenmiştir⁷. Lösemi hastaları ile yapılan iki farklı çalışmada, lösemi hastalarının umutsuzluk düzeyinin yüksek olduğu ve yaşanan bu olumsuz duygunun benlik saygısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır^{2,8}. Çalışmamızda, alopesinin hastaların benlik saygısında azalmaya neden olduğu, benlik saygısının genel sağlık ve yaşam kalitesi ile ilişkili de olduğu belirlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda, hemşirelerin hastalık, tedaviler ve semptomların yönetimi konusunda vereceği eğitimlerin lösemi hastalarının umudunu, yaşam kalitesini ve benlik saygısını arttırmada oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

Düşük beden imajı ve benlik saygısına sahip bireylerin tedavide işbirliği yapmadıkları, sosyal ilişkilerinin sınırlı ve özgüvenlerinin düşük olduğu, hastalıkla mücadele etmeyi bırakmaya meyilli olduklarından, beden imajı ve benlik saygısı düzeylerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır¹⁹. Kemoterapi tedavisi planlanan hastaların bazıları, sadece alopesi nedeniyle tedavi olmayı reddedebilmektedir. Ancak tedaviye başladıktan sonra ortaya çıkan saç dökülmesinden 4-6 hafta sonra saçların tekrar uzadığı belirtilmektedir³. Beden imajı ve benlik saygısının bozulduğu durumlarda, olumsuz etkilenmenin azaltılabilmesi için işlevsel olan hasta fonksiyonlarının desteklenmesi, yeterli bilgilendirme ve erken psikososyal desteğin sağlanması gerekmektedir⁶. Eğitici ve destekleyici psikolojik bakımın hastaların özgüven ve özsaygısını arttırdığı bildirilmektedir⁴. Alopesi deneyimleyen hastalara etkili destek sağlanabilmesi için bu durumu yaşamının nasıl bir şey olduğunu iyi anlamak gerekir. Alopesi hızlı geliştiğinde kişinin kimliğine yönelik sıkıntı ve tehdit deneyimlediği, etkili başa çıkma stratejileri geliştirmek için mücadele ederken de utanç ve tecrit duyguları yaşadığı bildirilmiştir. Sosyal destek alope-

sinin psikolojik etkisinin iyileştirilmesine yardımcı olabileceken, bozulmuş sosyal işlevsellik ve sağlık çalışanlarının yetersiz destekleri nedeniyle sosyal desteğe istenilen düzeyde ulaşamamaktadır²³. Literatürde, uygulanan tedaviye bağlı saç dökülmesi beklenen hastalarda görülen olumsuz duygu ve düşüncelerin azaltılabilmesi için; önceden bilgilendirilmesi ve saçlarını tamamen kestirme veya bir peruk alma konusunda önerilerin sunulması gerektiği belirtilmektedir¹⁷. Yapılan çalışmalarda, hastaların yarısının alopesiyi gizleyici materyaller (eşarp, bone, bere, şapka) kullandıkları belirtilmektedir^{24,25}. Saç dökülmesini gizlemek için yaygın olarak kullanılan bu yöntemler kendine güveni artırabilir, ancak fark edilme ile ilgili endişeler kaygıyı artırabilir, yetersizlik duygusu yaratabilir ve sosyal faaliyetlerden kaçınmaya neden olabilir. Bu nedenle hastalara verilecek psikososyal destek hem yaşanan duygular hem de süreç ile başa çıkma açısından oldukça önemlidir²³.

Sonuç olarak akut lösemi hastalarının yarısından çoğunda tedavinin yan etkilerinden olan alopesinin görüldüğü ve alopesili hastaların yaşam kalitesinin iyi düzeyde olduğu belirlendi. Alopesinin akut lösemi hastalarında benlik saygısını olumsuz etkilediği, beden imajını etkilemediği saptandı. Akut lösemi hastalarında genel sağlık ile ilişkisi göz önüne alındığında, alopesinin hastalar üzerindeki etkisi, benlik saygısı ve beden imajının değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonucunda akut lösemi hastalarında alopesinin, beden imajı ve benlik saygısına yönelik olumsuz etkilerine dikkat çekilmiştir. Alopesi riski olan bireylere erken psikososyal destek ve danışmanlık hizmetleri verilerek bu olumsuz etkilerin azaltılabileceği düşünülmektedir. Böylece alopesiye bağlı ortaya çıkan beden imajı ve benlik saygısındaki olumsuz etkilerin genel sağlık üzerine etkileri de azaltılabilecektir.

Kaynaklar

- Şencan İ, İnce GN. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 2016.
- Parvan K, Tabrizi FJ, Rahmani A, Ghojzadeh M, Azadi A, Golchin M. The relationship between hope and self-esteem in patients with leukemia. *Journal of Caring Sciences* 2015;4:217-23.
- Ateş S, Olgun N. Kemoterapiye bağlı alopesi ve yaşam kalitesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2014;67-80.
- Zucchetti G, Bellini S, Bertolotti M, et al. Body image discomfort of adolescent and young adult hematologic cancer survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6:377-80.
- Guerra-Tapia A, Gonzalez-Guerra E. Hair cosmetics: dyes. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:833-9.
- Weber CS, Fliege H, Arck PC, Kreuzer KA, Rose M, Klapp BF. Patients with haematological malignancies show a restricted body focusing on function and emotion. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14:155-65.
- Üstündağ MF, Özcan H, Yazla E, Kıvrak Y, Aydın EF, Yılmaz M. Anxiety and depression symptoms, self-esteem and body image among patients with gynecological cancers: a cross-sectional study. *Kafkas J Med Sci* 2017;7:214-9.
- Geihman G, Zimmermann C, Deckert A, et al. Depression and hopelessness in patients with acute leukemia: the psychological impact of an acute and life-threatening disorder. *Psychooncology* 2016;25:979-89.
- Hovardaoğlu S. Vücut Algısı Ölçeğinin Güvenilirlik Ve Geçerlik Çalışması/Şizofrenik Ve Majör Depresif Hastaların Beden İmgelerinden Doyum Düzeyleri (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 1990.
- Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1965.
- Çuhadaroğlu F. Adölesanlarda Benlik Saygısı (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1986.
- Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol* 2001;19:161-6.
- Harth W, Blume-Peytavi U. Psychotrichology: psychosomatic aspects of hair diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:125-35.
- Trüeb RT. The difficult hair loss patient: a particular challenge. *Int J Trichol* 2013;5:110-4.
- Kara B, Fesci H. Kanserde öz-bakım ve yaşam kalitesi. *Hematoloji-Onkoloji* 2004;6:124-9.
- Irmak MK, Bilgin MG, Sızlan A. Hasta gözüyle kanser. *Koruyucu Hekimlik* 2008;7:167-72.
- MacDonald P. Supporting patients with alopecia. *Practice Nurse* 2007;33:46.
- Doğan T, Sapmaz F, Totan T. Beden imgesi baş etme stratejileri ölçeğinin türkçe uyarlaması: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2011;12:121-9.
- Kurt E, Özdilli K, Yorulmaz H. Romatoid artritli hastalarda beden imajı ve benlik saygısı. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013;50:202-8.
- Gümüş AB, Çam O. Relationships between early diagnosis attitudes in cervical cancer of women and levels of self-esteem, body perception and hopelessness. *Nobel Med* 2011;7:46-52.
- Denizgil T, Sönmez İ. Meme kanseri nedeni ile meme koruyucu cerrahi geçirmiş kadınlarla mastektomi operasyonu geçirmiş kadınlar arasında benlik saygısı, beden algısı, cinsel doyum ve cinsel yaşantılar üzerine etkisi. *Yeni Symposium* 2015;53:17.
- Kutaniş Özen R, Tunç T. Hemşirelerde benlik saygısı ile durumluk ve sürekli kaygı arasındaki ilişki: bir üniversite hastanesi örneği. "İş, Güç" Endüstri İlişkileri ve İnsan Kaynakları Dergisi 2013;15:1-15.
- Davey L, Clarke V, Jenkinson E. Living with alopecia areata: an online qualitative survey study. *Br J Dermatol* 2018;doi: 10.1111/bjd.17463.
- Hintistan S, Çilingir D, Nural N, Gürsoy A. Hematolojik kanserli hastaların kemoterapiye bağlı yaşadıkları semptomlara yönelik uygulamaları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;1:153-64.
- Ünsar S, Fındık ÜY, Kurt S, Özcan H. Kanserli hastalarda evde bakım ve semptom kontrolü. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;2:89-106.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Demir Eksikliği Anemisi Olan Premenapozal Kadınlarda Serum HbA1c Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Eray ATALAY¹, Ömer KARAAĞAÇ², Kaan TUR¹, Pınar ŞİŞMAN³

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars.

² Çumra Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çumra.

³ Medicana Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa.

ÖZET

Yapılan araştırmalarda demir eksikliği anemisi (DEA)'nin HbA1c düzeylerine etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Muhtemel nedenler arasında hemoglobinin kuarterner yapısındaki değişimler ve β globin zincirindeki glukasyonun DEA hastalarında kolaylaşmış olması ihtimali üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda diyabetik olmayan premenopozal kadınlarda DEA'nin HbA1c düzeyine olan etkisinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmamıza merkezimiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran 18-46 yaş arası premenopozal 91 hasta dahil edildi. Bu bireylerden hemoglobin değeri 12 mg/dl altında olan 45 birey hasta grup, hemoglobin değeri 12 mg/dl ve üzerinde olan sağlıklı 46 birey ise kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan grupların hemogram ve diğer demir parametrelerinin (demir, demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu) HbA1c ile arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması DEA'si olan grupta 32±10 yıl, kontrol grubunda ise 30±8 yıl idi. Demir eksikliği anemisi olan grubun serum HbA1c düzeyi, kontrol grubunun serum HbA1c düzeyinden yüksek olarak bulundu (sırasıyla; 5.6±0.2 ve 5.1±0.2, p<0.001). Çalışmamızda HbA1c düzeyi DEA olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamız sonucunda HbA1c düzeyleri yorumlanırken DEA ve diğer olası hata kaynakları konusuna dikkat edilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. DEA'nin etkin tedavisinin aneminin olumsuz etkilerini ve HbA1c yorumlanmasında oluşacak hataları ortadan kaldıracacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi. HbA1c. Ferritin. Anemi.

Evaluation of Serum HbA1c Levels in Premenopausal Women With Iron Deficiency Anemia

ABSTRACT

The effects of iron deficiency anemia (IDA) on HbA1c levels have not been elucidated. Possible causes include changes in the quaternary structure of hemoglobin and the possibility of facilitating glucose in the β globin chain in the patients with IDA. In our study, it was planned to investigate the effect of IDA on HbA1c in non-diabetic individuals. Ninety-five premenopausal patients aged between 18-46 years who were admitted to our outpatient clinic were included in our study. Forty-five patients with hemoglobin value below 12 mg/dl were classified as patient group and forty-six healthy subjects with hemoglobin value upper 12 mg/dl were classified as control group. The relationship between the hemogram and other iron parameters (iron, total iron binding capacity, ferritin, transferrin saturation) of the study groups were investigated. The mean age of the patients included in our study was 32±10 years in the patient group and 30 ± 8 years in the control group. The HbA1c level was %5.6±0.2 in the IDA group and %5.1±0.2 in the control group. HbA1c level of the control group was The difference between the groups was statistically significant (p <0.001). In our study, HbA1c level was significantly higher in the group with IDA. As a result of our study, it was concluded that IDA and other possible sources of error should be considered when interpreting HbA1c levels. It is thought that effective treatment of RIA will eliminate the negative effects of anemia and the errors that will occur in the interpretation of HbA1c.

Key Words: Iron deficiency anemia. HbA1c. Ferritin. Anemia.

Geliş Tarihi: 25 Ekim 2018
Kabul Tarihi: 03 Temmuz 2019

Dr. Pınar ŞİŞMAN
Medicana Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği, Bursa
Tel.: 0532 155 08 11
E-posta: drpinarsisman@gmail.com

Demir dünyada bol bulunan bir element olmasına rağmen demir eksikliği anemisi (DEA) sıkça gözlenmektedir. Demir, tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir element olmakla beraber canlı organizmasında ancak eser miktarda bulunmaktadır¹. Demirin vücuttaki en önemli görevi hemoglobin aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demirin kullanımında, taşınmasında ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima ferröz (Fe+2) veya ferrik (Fe+3) şekilde bulunur. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Elektron alıp verme özelli-

ği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır^{2,3}. Demir Eksikliği Anemisi eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demir ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunun %15'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir⁴.

Diabetes Mellitus (DM) tanısında Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2010 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre standardize edilmesi koşulu ile HbA1c değerinin %6.5 ve üzeri olmasının tanı testi parametrelerinden biri olarak kullanılabileceğini önermiştir⁵. Yetişkinlerde total hemoglobinin %97'sini oluşturan HbA (HbA₁) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. 1966 yılında HbA1c nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu ve tek farkının HbA1c beta zincirinin N- terminal ucundaki valin aminoasidine glukoz eklenmesi ile oluşan kararsız bir schiff bazı (aldimin, pre-HbA1c) olduğu ortaya konmuştur. Meydana gelen bu schiff bazı parçalanabilir veya amadori reaksiyonuna girerek kararlı ketoamin, HbA1c oluşturur^{6,7}. HbA1c glukoproteininin %80'ini oluşturmaktadır⁸. Sağlıklı bir şekilde HbA1c nin yorumlanması eritrosit ömrünün normal (120 gün) olmasına bağlıdır. Hemolitik hastalık veya eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar glukohemoglobin düzeyinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. Demir eksikliği olan vakalarda yaşlı eritrositlerin yüksek oranda olmasından dolayı HbA1c düzeyi normalden yüksek bulunabilir. Demir eksikliği anemisinde artan oksidatif stres sonucu salınan inflamasyon moleküllerinin hemoglobinin glikasyonunu artırması, DEA'de azalan total hemoglobin konsantrasyonuna bağlı glikozile hemoglobin oranının göreceli artması, DEA'sinde dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artmasından dolayı HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu açıklanmaya çalışılmıştır^{9,10}. Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden daha düşük bulunabilir. Üremik hastalarda da eritrosit yaşam süresi kıaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur. Bununla birlikte kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir¹¹⁻¹³. Diabetes mellitus ve DEA toplumunda sık gözlenen iki hastalıktır. DEA'nin DM'lu hastalarda hem tanı kriteri olan, hem de uzun dönem glukoz regülasyonunu gösteren HbA1c'yi etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda diyabetik olmayan premenopozal kadınlarda DEA'nin HbA1c'ye olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza merkezimiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran 18-46 yaş arası premenopozal 91 hasta dahil edildi. Bu bireylerden hemoglobin değeri 12 mg/dl

altında ve DEA olan 45 birey hasta grup, hemoglobin değeri 12 mg/dl üzerinde olan sağlıklı 46 birey kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışma için merkezimiz Etik Kurulu'ndan 26.10.2016 tarih ve 08 numaralı oturum, 121 sayılı izin alınmış olup hastaların dosya verileri ve laboratuvar tetkikleri ile retrospektif olarak incelendi. Çalışma için dışlama kriterleri; (i) bilinen DM öyküsü, (ii) insülin direnci oluşturan kortikosteroid gibi ilaçların kullanımı, (iii) son 3 ay içinde demir tedavisi kullanımı, (iv) malignite hikayesi, (v) diğer nedenlere bağlı anemi öyküsü bulunması (hemolitik anemi, talasemi v.b.), (vi) yakın zamanda geçirilmiş akut veya kronik enfeksiyon öyküsü, (vii) Cushing sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, malignite, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumlarının olması, (viii) demir eksikliği anemisi dışında herhangi bir hastalığın bulunması olarak belirlendi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için veriler incelenirken postmenopozal kadınların çoğunda diyabet, hipertansiyon, böbrek hastalığı, hipo-hipertiroidi gibi ek hastalıkların olduğu gözlemlendi. Bu nedenle postmenopozal hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hemogram verileri ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Bt pro 2401 cihazı ile bakıldı. Biyokimya parametreleri (AST, ALT, üre, kreatinin) Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. Serum Vitamin B12, folik asid, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, HbA1c düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi. Transferin Saturasyon İndeksi; serum demiri /TDBK x100 formülüyle hesaplandı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ); Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise Levene testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Independent-Samples T-Test, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. İkili kıyaslamalarda istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler multivariate modele dahil edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması DEA olan grupta 32 \pm 10 yıl, kontrol grubunda ise 30 \pm 8 yıl idi. DEA olan grup ile kontrol grubunun

Demir Eksikliği Anemisinde HbA1c

yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında kilo, boy ve VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. DEA grubu ile kontrol grubu arasında biyokimyasal kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizde ALT, AST, üre, kreatinin, vitamin B12 ve folik asid düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

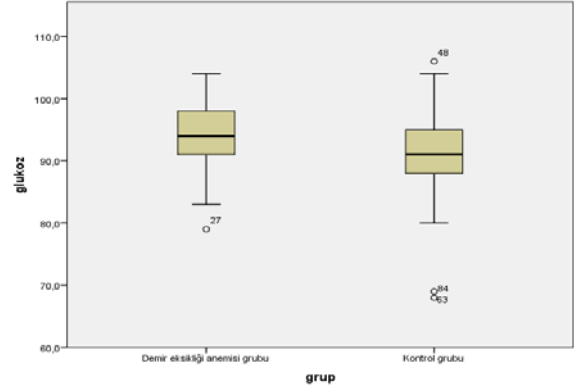
DEA grubunun hemoglobin düzeyi 10.0 ± 1.2 gr/dl iken kontrol grubunun 14.0 ± 0.9 gr/dl idi. DEA grubunun hematokrit, MCV ve RDW düzeyleri sırasıyla $\%32.2\pm 3.1$, 69.9 ± 5.7 fl ve $\%18.6\pm 2.3$ idi. Kontrol grubunun hematokrit, MCV ve RDW düzeyleri ise sırasıyla $\%42.4\pm 2.7$, 89.1 ± 4.1 fl ve $\%14.8\pm 1.1$ saptandı. DEA grubunun serum demir düzeyi 25.2 ± 8.9 $\mu\text{g/dl}$ ve kontrol grubunun serum demir düzeyi 106.3 ± 36.0 $\mu\text{g/dl}$ saptandı. DEA grubunun TDBK düzeyi $\%447.3\pm 41.6$ iken kontrol grubunun TDBK düzeyi $\%359.2\pm 38.4$ idi. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Tablo I).

Tablo I. Grupların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

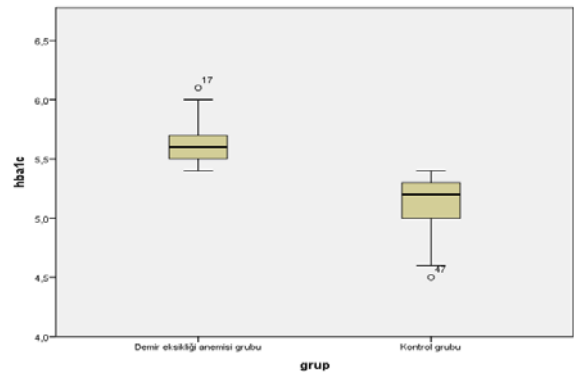
Parametre	DEA Grubu (n:45) ORT \pm SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT \pm SS	p değeri
Yaş (yıl)	32 \pm 10	30 \pm 8	0.643
VKİ (kg/m ²)	25.1 \pm 5.2	23.6 \pm 4.6	0.640
Hg (gr/dl)	10.0 \pm 1.2	14.0 \pm 0.9	<0.001
HCT(%)	32.2 \pm 3.1	42.4 \pm 2.7	<0.001
MCV(fl)	69.9 \pm 5.7	89.1 \pm 4.1	<0.001
TDBK	447.3 \pm 41.6	359.2 \pm 38.4	<0.001
TSİ (%)	5.7 \pm 2.1	30.2 \pm 10.7	<0.001
Ferritin (ng/ml)	4.0 \pm 2.0	31.3 \pm 15.4	<0.001
Glukoz(mg/dl)	94.2 \pm 5.8	91.2 \pm 7.8	0.039
HbA1c (%)	5.6 \pm 0.2	5.1 \pm 0.2	<0.001

DEA: Demir eksikliği anemisi, VKİ: Vücut kitle indeksi, Hg: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean Erythrocyte Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi), TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, TSİ: Transferrin saturasyon indeksi

DEA grubunun serum glukoz düzeyi, kontrol grubunun serum glukoz düzeyinden yüksek saptandı (sırasıyla; 94.2 ± 5.8 mg/dl ve 91.2 ± 7.8 mg/dl, $p=0.039$). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 1). Benzer şekilde DEA grubunun HbA1c düzeyi, kontrol grubunun HbA1c düzeyinden istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla; $\%5.6\pm 0.2$ ve $\%5.1\pm 0.2$, $p<0.001$) (Şekil 2).



Şekil 1.
Grupların Glukoz Düzeyleri



Şekil 2.
Grupların HbA1c Düzeyleri

Tartışma

Toplam glisemik maruziyet ve uzun dönem komplikasyon riski arasında yüksek ilişki, preanalitik dayanıklılığının daha yüksek oluşu, biyolojik varyasyonunun daha az oluşu, açlık ve eş zamanlı örnek alımı gibi zorunluluklara ihtiyaç duyulmaması, tanı ve tedavi protokollerine ilişkin rehberlerin düzenlenmiş olması ve plazma glukoz düzeylerinde meydana gelen anlık değişimlerinden etkilenmemesi HbA1c için önemli avantajlardır. Bu avantajlar göz önüne alındığında HbA1c ölçümünün, glukoz ölçümüne kıyasla DM tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde giderek daha fazla klinik önem kazandığı söylenebilir. HbA1c için referans aralık (normal değerler) $\% 4-6$ arasındadır¹⁴.

Glukoheglobin sentezi geri dönüşümsüzdür ve eritrositlerin yaşam süresi ve glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. HbA1c'nin yorumlanması eritrosit ömrünün normal olmasına bağlıdır. Eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar glukohemoglobin düzeyinde önemli ölçüde azalmaya neden olur¹⁵. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş hemoglobin içerdikleri gösterildiğinden, HbA1c'in ortalama eritrosit yaşı ile

ilişkili bir parametre olduğu bilinmektedir¹⁶. Hemolitik anemi gibi hastalıklarda ve akut kanamalarda HbA1c düzeyi normalden düşük bulunabilir. Normoglisemik kişilerde eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabilmesi bilinmektedir^{17,18}. Bunun nedeni dolaşımdaki genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. DEA'nde HbA1c oranı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni olarak da dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması gösterilmiştir^{19,20}. Bununla birlikte hematokrit düzeyindeki değişiklikler plazma hacmindeki olası değişimlere neden olarak hemokonsantrasyona yol açmakta ve HbA1c'yi etkileyebilmektedir²¹.

Sucu ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada nondiyabetik 222 DEA olan hasta, aynı özelliklerdeki DEA olmayan 476 birey ile karşılaştırılmış ve DEA olan bireylerin ortalama HbA1c düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır²². Hansen ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada ise DEA olan 10 hastada, 10 sağlıklı kontrol grubundan farksız buldukları HbA1c konsantrasyonunun, DEA olan gruba verilen demir tedavisi sonrasında anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu durumun nedeninin demir eksikliği anemisinde hemolitik komponentin çok az olması ve demir replasmanı sonrası artan yeni ve immatur eritrositlerin HbA1c konsantrasyonunu azaltması olduğunu öne sürerek glukozile hemoglobinin özellikle immatür eritrosit yapımının arttığı eritrosit popülasyon değişikliklerinin duyarlı bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir²³.

Alıcı ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada demir eksikliği anemisinde HbA1c ve fruktozamin değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada; diyabeti olmayan DEA grubunda demir tedavisi öncesi HbA1c düzeyi %5.74±0.66 iken, tedaviden 6 hafta sonra HbA1c düzeyi %5.23±0.40 saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır²⁴. Erkan ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada, DEA olan grupta demir tedavisinden önce ve sonra ortalama HbA1c düzeyleri sırasıyla %7.4±0.8 ve %6.2±0.6 olup istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir. Aynı çalışmada nondiyabetik hastalarda DEA olan gruptaki ortalama açlık kan şekere demir tedavisinden önce ve sonra 91.4±9.8 mg/dL ve 92.1±9.4 mg/dL olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır²⁵. Bir başka çalışmada DEA olan 50 hasta ile herhangi bir hastalığı olmayan 50 sağlıklı bireyin HbA1c düzeyleri ölçülmüş ve DEA grubunda HbA1c anlamlı yüksek bulunmuştur²⁶.

Kim ve ark.ları diyabetik olup olmadığı bilinmeyen 6666 kadın ve 3869 erkeği kapsayan araştırmalarında, kadınlarda demir eksikliğin glukoz düzeylerinden bağımsız olarak, %5.5- %6.5 arasında olan HbA1c düzeylerinde hafifçe ve yukarı doğru bir kaymaya yol açtığını göstermişlerdir²⁷. Bir başka çalışmada da DEA olan hastalara verilen oral demir tedavisinden sonra HbA1c ortalama seviyelerinin %6.15±0.6'den %5.25±0.25 seviyesine gerilediği gösterilmiştir.

Bu araştırmalarda HbA1c artışına neden olarak, kan glukozunun sabit olduğu ancak hemoglobin konsantrasyonunun düştüğü DEA'nde total hemoglobinin glukolize fraksiyonunda göreceli bir artış olduğu öne sürülmüştür²⁸.

Literatürdeki bu çalışmaların aksine Van Heyningen ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada diyabet olmayan hastalarda DEA olan grupta demir tedavisi öncesi ve sonrasında HbA1c seviyesinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır²⁹. Sinha ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada ise diğer tüm araştırmacıların aksine, DEA olan 55 hastanın HbA1c düzeylerini (%4.6) kontrol grubununkinden (%5.5) anlamlı düşük bulduklarını ve DEA olan hastaların 2 aylık demir tedavisi sonrası HbA1c düzeylerinde yükselme saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu sonuca neden olan durumların da beslenme faktörleri ya da bilinmeyen bir başka faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir³⁰. Başka bir çalışmada hemoglobin ile HbA1c arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bildirmiştir. Hemoglobin 10 g/dl'nin altında HbA1c %5.28, Hemoglobin 17 g/dl'nin üzerinde HbA1c %5.72 saptanmıştır³¹.

Brooks ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada, demir eksikliği hemoglobin molekülünün dörtlü şeklini değiştirebilir ve bundan dolayı beta globulin daha kolay glukolize olabilir fikrini öne sürmüşlerdir³². HbA1c ölçümü açısından farklı yöntemlerin farklı sonuçlar doğurabileceği birçok çalışmada öne sürülmüştür. Öte yandan Rai ve arkadaşları HbA1c ölçümü için farklı yöntemleri karşılaştırdığı araştırmasında, kalorimetrik metod, iyon değişim kromatografisi ve affinite kromatografisi arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir³³.

Diyabetik olsun ya da olmasın erişkinlerde DEA'nin değişik yöntemlerle ölçülmüş HbA1c düzeylerine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarının çok çelişkili olduğu görülmektedir. Yapılan araştırmalarda DEA'nin HbA1c düzeylerine etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada erişkin popülasyonda DEA varlığı ile HbA1c seviyeleri arasında birliktelik incelenmiş; DEA varlığında HbA1c seviyelerinin açlık plazma glukozu seviyesinden bağımsız olarak hafifçe yüksek olduğu saptanmıştır. DEA varlığında HbA1c seviyelerindeki değişimi diyabetik olmayan veya prediyabetik olan grupta saptamışlar ancak AKŞ seviyesi ≥ 126 mg/dl olan diyabetik grupta bu değişimi gözlemlememişler. Ayrıca DEA varlığı HbA1c seviyesinin % 6,5'dan küçük olan gruba daha ağırlıklı etkilerken HbA1c % 6,5'dan yüksek olan gruba etkilemediğini saptamışlar. Bu durumu DEA'nin HbA1c'ye etkisinde bir çok faktör rol oynadığından dolayı olduğunu vurgulamışlar, bu çalışmalar diyabet olmayan popülasyonlarda yapılmış olması sebebiyle DEA'nin varlığının HbA1c seviyelerini, ADA'nın diagnostik cutoff değeri olan <6,5%'a karşı $\geq 6,5\%$ değerlerinde etkileyip etkilemediği değerlendirilememiştir. Ancak, yüksek popülasyonlu bu çalış-

Demir Eksikliği Anemisinde HbA1c

mada tedavi almayan diyabetlilerde DEA'nin varlığının normoglisemik ve prediyabetik gruplarda HbA1c seviyesini yukarı çektiğini gözlemlemişler. DEA'nin, HbA1c değeri $\geq 6,5$ % olan veya AKŞ değeri ≥ 126 mg/dl olan grubu etkilemediğini saptamışlardır³⁴. 1999-2006 NHANES verilerine dayanarak yapılan bir çalışmada diyabet olmayan kadınların HbA1c seviyelerinin demir eksikliği olması durumunda $< 5,5\%$ değerinden $\geq 5,5\%$ değerine kaydığı gösterilmiştir²⁷.

DEA olan hastaların HbA1c seviyelerinin neden yükseldiği hala tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemel nedenler arasında Hb'nin kuartern yapısındaki değişimler ve β globin zincirindeki glikasyonun DEA hastalarında kolaylaşmış olması ihtimali üzerinde durulmaktadır³⁵. El-Agouza ve arkadaşlarının çalışmasında Hb konsantrasyonundaki azalma belli bir kan glukozu seviyesinde glikasyonu kolaylaştırmakta ve bu yüzden HbA1c, total HbA oranı içinde ölçülmektedir şeklinde bir öneri gelmiştir³⁶. DEA hastalarındaki eritrositlerin uzamış yaşam süresi de HbA1c seviyesinin yüksek çıkmasında etkilidir³⁷. Bazı çalışmalar ise DEA olduğu durumlarda normal hatta kısalmış eritrosit yaşam döngüsü olduğunu da bildirmişlerdir. Bu fenomenin mekanizmasını açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır³⁸⁻⁴⁰. Yapılan araştırmalarda DEA'sinin HbA1c düzeylerine etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Demir eksikliği anemisinde artan oksidatif stres sonucu salınan inflamasyon moleküllerinin hemoglobinin glikasyonunu artırması, DEA'de azalan total hemoglobin konsantrasyonuna bağlı glikozile hemoglobin oranının göreceli artması, DEA'sinde dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artmasından dolayı HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu açıklanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda DEA olan grubun HbA1c düzeyi, kontrol grubunun HbA1c düzeyinden yüksek saptanmıştır (sırasıyla; 5.6 ± 0.2 ve 5.1 ± 0.2 , $p < 0.001$). Çalışmamızda da, yapılan birçok çalışmada olduğu gibi, HbA1c düzeyi DEA olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamızın kesitsel küçük bir grup olması, retrospektif olması ve bundan dolayı demir eksikliği olan grubun tedavi sonrası HbA1c düzeyine bakılamamış olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. DEA'nin HbA1c düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmeye yönelik, diyabetik olan ve olmayan kişilerde daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte diyabet mellitusunu tanı ve izleminde HbA1c düzeyleri yorumlanırken DEA ve diğer olası hata kaynakları konusuna dikkat edilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. DEA'nin etkin tedavisinin aneminin olumsuz etkilerini ve HbA1c'nin yorumlanmasında oluşacak hataları ortadan kaldıracığı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal pediatri. Katkı dergisi 2003;(3): 327-345.
2. Acharya J, Punched NA, Taylor JA, Thompson PR, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. Eur J Haematol 1991;47: 287-91.
3. Neyzi O, Ertugrul T. Pediatri. Cilt 1.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.373.
4. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E. İç hastalıkları. 1.B. İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri: 2005.s.553- 57.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-- 2010. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1: S11-61.
6. Harris RA, Crabb D. W. Metabolic Interrelationships. In Devlin TM. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, New York: Wiley-Liss, 2002: 862-902.
7. Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, edition. Clinical Chemistry A Fundamental Text book. Philadelphia: WB Saunders, 271-2, 1992.
8. Sacks DB, Path FR. Carbohydrates. In Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 837-902.
9. Başkal N. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması. İçinde; Koloğlu. Endokrinoloji Temel ve Klinik; Prof Dr. Gürbüz Erdoğan (Editör), MN Medikal and Nobel. Ankara. 2005: 342-348.
10. American Diabetes Association. Report of The Expert Committee on The Diagnosis Classification of DM. Diabetes Care, 2000;23(Supl): 4-9.
11. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. Am J Med. 1981 Feb;70(2): 331-8.
12. Gram-Hansen P, Mourits-Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. [Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia]. Ugeskr Laeger. 1990 Feb 12;152 (7): 477-9.
13. Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. Diabetes Care. 1998 Oct;21(10): 1732-5.
14. Genc S, Omer B, Aycan-Ustyol E, Ince N, Bal F, Gurdol F. Evaluation of turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycated haemoglobin determination. J Clin Lab Anal. 2012 Nov;26(6): 481-5. doi: 10.1002/jcla.21550.
15. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2003.
16. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. Van Tıp Dergisi.2001;8(3): 105-110.
17. Sluiter WJ, van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. Lancet 1980;6:2: 531-2.
18. Mitchell TR, Anderson D, Shepperd J. Iron deficiency, haemochromatosis, and glycosylated haemoglobin. Lancet 1980; 4;2: 747.
19. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A.Burtis, Ph.D.Edward .Ashwood,M.d.Third Edition.2003.790-796.
20. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald,Fauci, Kasper, Hause R, Longo, Jameson, 2019-2025,15th edition.
21. Glycosylatedhemoglobin.https://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/glycos.htm Roerdinkholder-Stoelwinder
22. Sucu V, Yıldırım S, Durmuşcan M, Yetişkinlerde Demir eksikliği Anemisi ve Hemoglobin A1c Düzeyleri Arasındaki İlişki Türk Klinik Biyokimya Derg 2015;13(1): 7-14.

23. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mouritis-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin Deficiency (HbA1c) in iron- and vitamin B12. *Intern Med* 1990;227: 133-36.
24. Alici S, Vural H, Ecirli Ş. Demir Eksikliği Anemisinde HbA1c ve Fruktozamin Değerleri. http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/1997-06/html/1997-4-6-371-375.html Erişim Tarihi:20.06.2013.
25. Erkan C, Mustafa O, Aysen T. Effect of iron deficiency anemia on the levels of Hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004;112: 126-8.
26. Shanthi B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. *J Clin Diagn Res* 2013;7: 15-7.
27. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beekles GL. Association Between Iron Deficiency and HbA1c Levels Among Adults Without Diabetes In the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 *Diabetes Care* 2010;33: 780-5.
28. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haem* 2002;24: 285-9.
29. Van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated hemoglobin in iron deficiency anemia. *Lancet* 1985;1: 874.
30. Sinha N, Mishra TK, Singh T and Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels. *Ann Lab Med* 2012;32: 17-22.
31. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes* 2011;3(1): 67-73.
32. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1. *Lancet* 1980 Jul 19;2(8186): 141.
33. Rai KB, Pattabiraman TN: Glycosylated haemoglobin in iron-deficiency anaemia. *Indian J Med* 1986; 83:234-6. 37. Madhikarmi NL, Murty KR. Antioxidant enzymes and oxidative stress in the erythrocytes of iron deficiency anemic patients supplemented with vitamins. *Iran Biomed J* 2014;18: 82-7.
34. Jae W. Hong, Cheol R. Ku, Jung H. Noh. ; Association Between the Presence of Iron Deficiency Anemia and Hemoglobin A1c in Korean Adults (*Medicine* 94(20):e825)
35. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels. *Iran Biomed J* 2014;18: 88-93.
36. El-Agouza, I., A. Abu Shahla, and M. Sirdah. "The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis." *Clinical & laboratory haematology* 24.5 (2002): 285-289.
37. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009;1:9-17.
38. Verloop MC, van der W, Heier AJ. Radioactive iron studies in patients with iron deficiency anemia with concurrent abnormal hemolysis. *Blood*. 1960;15:791-806
39. Rasch CA, Cotton EK, Griggs RC, et al. Shortened survival of autotransfused 51Cr-labeled erythrocytes in infants with severe iron deficiency anemia. *Semin Hematol*. 1976;13:181-186.
40. Temperley IJ, Sharp AA. The life span of erythrocytes in iron deficiency anaemia. *J Clin Pathol*. 1962;15:346-349.

Skolyoz Cerrahisi Sonrası Postoperatif Yoğun Bakım Gereksiniminin Belirlenmesinde Preoperatif ve İntraoperatif Risk Faktörleri

Sinan BORA¹, Selcan YEREBAKAN², Belgin YAVAŞCAOĞLU²

¹ Nizip Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Nizip.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Skolyoz bozukluklarında yapılan düzeltici cerrahiler çoklu vertebra tutulumu nedeniyle çoğunlukla cerrahi ve anestezi süreleri uzun cerrahilerdir. Uzun cerrahi süre, füzyon yapılan vertebra sayısının çokluğu ve potansiyel kan kaybı nedeniyle, yüksek volümlerde sıvı ve kan ürünü uygulanmasını, postoperatif dönemde yakın izlem gerektirebilir. Çalışmamızda kurumumuzda 2013-2015 yılları arasında düzeltici skolyoz cerrahisi yapılan 155 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif ve intraoperatif veriler incelenerek yoğun bakım gereksinimini etkileyen risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı. Skolyoz cerrahisi geçiren 155 hastadan 25'inde yoğun bakım gereksinimi olduğu saptandı. Yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda ASA II (American Society of Anesthesiologists), Cobb açısı > 60°, nöromusküler skolyoz olmasının preoperatif risk faktörleri olduğu saptandı (p=0.000, p=0.011, p=0.000). Anestezi ve cerrahi sürelerin uzamasının, füzyon yapılan vertebra sayısındaki artışın neden olduğu cerrahi kanama ve transfüze edilen kan ürünü hacmindeki artışın intraoperatif risk faktörleri olduğu saptandı (p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0.006, p=0.000). Ek olarak uzayan cerrahi süre ve artan transfüzyon ihtiyacının beraberinde getirdiği hipotermi ve asidozun YB gereksinimini artırdığı saptandı (p=0.001, p=0.000). Preoperatif ve intraoperatif risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda, yoğun bakım gereksinimi olacak hastaların önceden belirlenmesi, yoğun bakım kaynaklarının yönetimine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Skolyoz cerrahisi. Anestezi. Yoğun Bakım. Risk Faktörleri.

Pre-Operative and Post-Operative Risk Factors in the Assessment of Intensive Care Necessity After Scoliosis Surgery

ABSTRACT

Corrective surgeries for scoliosis are usually long surgeries due to the involvement of multiple vertebrae. Extended surgical time, increased number of vertebrae fused and potential blood loss may require infusion of high volumes of fluid and blood products and may require intensive care postoperatively. Our study retrospectively analysed medical files of a total 155 patients that had scoliosis correction surgery under general anesthesia at our institute between 2013-2015. Among 155 patients, 25 patients needed intensive care after scoliosis surgery. Considering the characteristics of the patients that required intensive care, ASA II (American Society of Anaesthesiologists), Cobb angle > 60° and neuromuscular type scoliosis were identified as preoperative risk factors (p=0.000, p=0.011, p=0.000 respectively). Prolonged anesthesia and surgery, surgical blood loss and increased volume of blood product transfusion, which were caused by elevated number of vertebrae fused, were detected to be intraoperative risk factors in the patients requiring intensive care (p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0.006, p=0.000, respectively). It was also determined that hypothermia and acidosis induced by extended surgical duration and increased transfusion raised intensive care requirement (p=0.001, p=0.000, respectively). It may be possible to contribute to the management of intensive care resources if patients who may need intensive care can be predicted by taking preoperative and intraoperative risk factors into consideration.

Key Words: Scoliosis surgery. Anesthesia. Intensive Care. Risk Factors.

Skolyoz cerrahisi planlanan hastalarda, bu deformiteye ek olarak komplike nörolojik, kardiyovasküler ve solunum sistemi problemleri ile karşılaşılabilir^{1,2}. Ope-

rasyon süresinin uzun oluşu, prone pozisyon, cerrahi sahanın büyüklüğü, hipotermi, aşırı kan ve sıvı kaybı gibi pek çok sorun yaşanabilir. Bu sebeple skolyoz cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirme, monitorizasyon, skolyoz sebebiyle gelişmiş olan solunum ve kardiyovasküler sistemler üzerindeki değişikliklerin iyi bilinmesi, kanama kontrolü, anestezi yöntemi, hipotermi, sıvı dengesi, nöromonitorizasyon, ağrı kontrolü, postoperatif bakım ve sorunlar önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda skolyoz cerrahisi geçirmiş hastalarda preoperatif değerlendirme ve hazırlık aşamasından başlayarak, intraoperatif ve postoperatif taburculuk

Geliş Tarihi: 21 Şubat 2019
Kabul Tarihi: 03 Temmuz 2019

Dr. Selcan YEREBAKAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Görürkle / Bursa
Tel.: 0532 397 17 16
E-posta: selcanyerebakan@hotmail.com

dönemine kadar çeşitli parametreleri retrospektif olarak inceledik. Oluşabilecek sorunları önlemek ve sorunlara çözüm getirebilmek, mevcut yoğun bakım kaynak yönetimine katkı sağlamak için yoğun bakım gereksinimini etkileyen risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.11.2015 tarih ve 2015-11/9 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2013 ve 22 Ekim 2015 tarihleri arasındaki kurumumuzda genel anestezi altında skolyoz cerrahisi uygulanan 155 hasta dosyası tarandı. Hastaların preoperatif değerlendirmesinde yaş, cinsiyet, ASA sınıfı, vücut kitle indeksi, geçirilmiş omurga cerrahisi, Cobb açısı, skolyoz tipi, alışkanlıklar, sistemik hastalıklar (hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, astım, KOAH, serebral palsi, epilepsi, muskuler distrofi) incelendi. İntraoperatif dönemde ise anestezi tipi (inhalasyon anestezi, TİVA) operasyon süresi (anestezi süresi, cerrahi süre, ekstübasyon süresi), operasyonun başlangıç ve bitiş zamanı, cerrahinin boyutu (füzyon yapılan vertebra sayısı, T5 üstü, T5-T8 arası, T8 altı, lomber), kan kaybı miktarı, verilen kristalloid-kolloid hacmi, uygulanan kan hacmi, nöromonitörizasyon uygulaması, vücut ısısı, antifibrinolitik kullanımı, idrar miktarı (ml/h), AKG (arteryel kan gazı) anormallikleri incelendi. Postoperatif değerlendirmede yoğun bakım gereksinimi olan hastaların havayolu idamesi, yoğun bakıma transportu, yoğun bakıma transport nedeni (hipotansiyon, asidoz, komorbidite, monitörizasyon, hipotermi, diğer nedenler), yoğun bakımda ekstübasyon zamanı, postoperatif ağrı kontrolü, postoperatif erken ya da geç dönem komplikasyon, yoğun bakımda kalış süresi, operasyon sonrası hastanede kalış süresi hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından değerlendirildi. Ekstübasyon süresi, hastanın ekstübe edildiği postanestetik bitiş süresinin saat olarak hesaplanmasıyla elde edildi. Cerrahi vaka sonunda ekstübe edilen hastalar 0. saat ekstübasyon süresine sahipti.

Daha önce çok seviyeli posterior skolyoz cerrahisi geçiren (herhangi bir vertebra seviyesinde dekompresyonlar ve/veya füzyonlar) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Halihazırda entübe olan hastalar, trakeostomili hastalar, iki basamaklı bir işlem planlandığında, birinci ameliyat sonrası entübe izlenmesi planlanmış hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve

oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney u test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır, $p < 0,05$ anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Yoğun bakım gereksinimi olmayan (Grup A) ve olan (Grup B) grupta hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ASA değerleri ve VKI) Tablo-I'de sunulmuştur. Her iki grupta, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer bulundu. Grup B'de ASA II olan hasta oranı, Grup A'ya göre anlamlı olarak daha yüksekti (%60, %17,7) ($p=0,000$).

Tablo I. Hastaların demografik verileri

		Grup A		Grup B		p
		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		
Yaş (Yıl)		20,2 ± 12,5		16,3 ± 4,0		0,634
Cinsiyet	Kadın	94	72,3%	17	68,0%	0,466
	Erkek	36	27,7%	8	32,0%	0,662
ASA	I	107	82,3%	10	40,0%	0,237
	II	23	17,7%	15	60,0%	0,000
VKI(kg/m ²)		20,0 ± 4,3		17,4 ± 4,7		0,752

ASA: American Society of Anesthesiology

VKI: Vücut kitle indeksi

Her iki grupta da, geçirilmiş cerrahi oranı benzer bulunmuştur. Grup B'de $>60^\circ$ Cobb açısına sahip olan hasta sayısı, Grup A'ya göre anlamlı olarak daha yüksekti (%44, %12,3) ($p=0,011$) (Tablo-II). Nöromusküler skolyozu olan hastalarda yoğun bakım gereksiniminin daha fazla olduğu saptandı (%56, %13,1), ($p=0,000$) (Tablo II).

Tablo II. Geçirilmiş omurga cerrahisi, Cobb açısı ve Skolyoz tiplerinin gruplara göre değişimi

		Grup A		Grup B		p
		n	%	n	%	
Gecirilmiş Omurga Cerrahisi	Yok	117	90,00	20	80,00	0,153
	Var	13	10,00	5	20,00	
Cobb Açısı	40-50 °	20	15,40	1	4,00	0,543
	50-60 °	94	72,30	13	52,00	0,505
	> 60 °	16	12,30	11	44,00	0,011
Skolyoz Tipi	Konjenital	12	9,20	1	4,00	0,720
	İdiyopatik	101	77,70	10	40,00	0,880
	Nöromusküler	17	13,10	14	56,00	0,000

Her iki grupta da kardiyovasküler sistem hastalık oranı, solunum sistemi hastalığı oranı, diğer sistem hastalığı oranı benzer bulunmuştur (Tablo-III). Nörolojik sistem hastalığı ve kas-iskelet sistemi hastalığı olanlarda yoğun bakım gereksiniminin daha fazla olduğu saptandı ($p= 0.00$, $p=0,038$) (Tablo-III).

Skolyoz ve Postoperatif Yoğun Bakım Riskleri

Tablo III. Alışkanlıklar ve sistemik hastalıkların gruplar arasındaki değişimi

		Grup A		Grup B		p
		n	%	n	%	
Alışkanlık	Yok	130	100,00	25	100,00	-
	Var	0	0,00	0	0,00	
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	125	96,20	22	88,00	0,120
	ASKH	2	15,00	0	0,00	
	Aritmi	2	1,50	1	4,00	
	Diğer	1	0,80	2	8,00	
Solunum Sistemi Hastalığı	Yok	130	100,00	24	96,00	0,161
	Astım+Kistik F.	0	0,00	1	4,00	
Nörolojik Sistem Hastalığı	Yok	118	90,80	16	64,00	0,000
	Serebral Palsy	5	3,80	4	16,00	
	Epilepsi	5	8,00	4	16,00	
	Diğer	3	2,30	1	4,00	
Kas İskelet Sistemi Hastalığı	Yok	125	96,20	21	84,00	0,038
	Muskuler Distrofi	4	3,10	3	12,00	
	Diğer	1	0,80	2	8,00	
Diğer Sistem Hastalığı	Yok	128	98,50	23	92,00	0,122
	Guatr	2	1,50	0	0,00	
	Diabet	1	0,80	0	0,00	
	Down sendromu	0	0,00	1	4,00	
	Anemi	0	0,00	1	4,00	
Sklerozan kolanjit	0	0,00	1	4,00		

Grup B'de anestezi süresi, cerrahi süre, entübasyon süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$) (Tablo-IV). Her iki grupta cerrahi boyut ve nöromonitorizasyon kullanımı benzer bulunmuştur (Tablo-IV). Grup B'de füzyon yapılan vertebra sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.000$) (Tablo-IV). Grup B'de verilen eritrosit süspansiyonu miktarı ve kanama miktarı Grup A'ya göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p \leq 0.00$, $p=0.006$) (Tablo-IV). Her iki grupta verilen kolloid ve kristaloid miktarı benzer bulundu. (Tablo IV).

Tablo IV. Gruplar arasındaki intraoperatif değerlerin değişimi

		Grup A		Grup B		p
		Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	
Anestezi Tipi	TIVA	130	100%	25	100%	-
Anestezi süresi (Dk)		304 ± 97		409 ± 127		0,000
Cerrahi Süre(Dk)		289 ± 95		393 ± 125		0,000
Entübasyon Süresi(Dk)		317 ± 98		427 ± 131		0,000
Cerrahinin Boyutu						
T5 üstü		68	52,3%	0	0,0%	0,680
T5-T8 arası		92	70,8%	18	72,0%	0,907
T8 altı		95	73,2%	24	96,0%	0,125
Lomber		73	56,2%	16	64,0%	0,500
Nöromuskuler Monitorizasyon	Var	109	83,8%	13	52,0%	0,137
	Yok	21	16,2%	12	48,0%	
Füzyon Yapılan Vertebra Sayısı		8,4 ± 2,7		11,4 ± 2,6		0,000
Verilen ES Miktarı(ml)		341	448	612	401	0,000
Kanama Miktarı(ml)		656 ± 431		922 ± 559		0,006
Verilen Kristaloid Sıvı (ml)		2661 ± 800		2900 ± 1090		0,517
Verilen Kolloid Sıvı(ml)		361	224	440	220	0,119

ES: Eritrosit süspansiyonu

Preop vücut ısıları her iki grupta benzer bulunmuştur. Grup B'de Grup A'ya göre postop vücut ısı ($p=0.001$), en düşük ve en yüksek pH değerleri ($p=0.000$, $p=0,017$), en düşük ve en yüksek BE değerleri ($p=0.001$, $p=0,039$) anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo-V). Grup B'de en düşük ve en yüksek PCO₂ değerleri Grup A'ya göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.044$, $p=0.004$), (Tablo-V). Her iki grupta da en düşük ve en yüksek PO₂ değerleri, en düşük ve en yüksek laktat değerleri, Aldrete skorları benzer bulundu (Tablo-V)

Tablo V. Vücut ısı ve kan gazı değerlerinin gruplar arasındaki değişimi

	Grup A		Grup B		p
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Preop Vücut Isısı (°C)	36,6 ± 0,3		36,4 ± 0,2		0,058
Postop Vücut Isısı(°C)	35,8 ± 0,3		35,0 ± 0,9		0,001
En Düşük pH	7,37 ± 0,04		7,29 ± 0,05		0,000
En Yüksek pH	7,43 ± 0,05		7,40 ± 0,08		0,017
En Düşük PCO ₂ (mmHg)	34,1 ± 3,6		35,9 ± 4,1		0,044
En Yüksek PCO ₂ (mmHg)	38,6 ± 4,3		41,6 ± 4,0		0,004
En Düşük PO ₂ (mmHg)	141 ± 24		146 ± 25		0,334
En Yüksek PO ₂ (mmHg)	183 ± 26		233 ± 201		0,075
En Düşük Laktat (mmol/L)	6,6 ± 2,0		7,6 ± 2,4		0,136
En Yüksek Laktat (mmol/L)	11,7 ± 3,6		14,8 ± 7,3		0,218
En Düşük BE	-3,5 ± 2,3		-5,5 ± 2,7		0,001
En Yüksek BE	-1,4 ± 2,0		-2,6 ± 2,5		0,039
İdrar Miktarı (ml)	810 ± 423		1002 ± 572		0,187
Aldrete Skoru	2,0 ± 0,1		2,0 ± 0,0		0,792

Ph: Hidrojen kuvveti (Power of Hydrogen)

PCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı (Partial Pressure of Karbondioxide)

PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı (Partial Pressure of Oxygen)

BE: Baz eksisi (Base Excess)

Her iki grup arasında postoperatif komplikasyon oranı benzer bulunmuştur. Grup B'de opioid, NSAİ ilaç, parasetamol kullanım oranı Grup A'ya göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.000$, $p=0.037$, $p=0.000$), (Tablo-VI).

Grup B'de, yoğun bakım gereksinimi endikasyonları arasında etiyolojide 16 hastada %64 oranla en sık asidoz ve 14 hastada %56 oranıyla hipotermi yer aldığı görüldü (Tablo-VII).

Tablo VI. Gruplar arasındaki postoperatif komplikasyon oranı ve postoperatif analjezi yönetimi

		Grup A		Grup B		p
		n	%	n	%	
YB Transport Sırasında	Entübe			13	52	
	Ekstübe			12	48	
Postop Komplikasyon	Yok	119	91,5	21	84	0,243
	Erken dönem	9	6,9	3	12	
	Geç dönem	2	1,5	1	4	
Postop Ağrı Kontrolü	HKA	130	100	10	20	0,000
	Opioid	0	0	15	60	0,000
	NSAID	0	0	3	12	0,037
	Parasetamol	6	4,6	14	56	0,000

Tablo VII. Postoperatif yoğun bakım gereksinim endikasyonları

	n	%
Asidoz	16	64,0
Hipotermi	14	56,0
Oksijen tedavisi	11	44,0
Komorbidite	9	36,0
Monitorizasyon	4	16,0
Hipotansiyon	3	12,0
İnotrop ihtiyacı	3	12,0

Tablo VIII. Grup B'de ekstübasyon zamanları

	n	%	
Ekstübasyon Zamanı	0. saat	12	48,0
	İlk 8 saat	3	12,0
	8-24 saat	2	8,0
	24 saat sonrası	5	20,0
	48 saat sonrası	3	12,0

Grup B'de 18 hastanın 1 gün, pnömoni tedavisi alan 1 hastanın 4 gün süreyle yoğun bakımda izendiği saptandı (Tablo-IX). Hastanede kalış süresinin 129 hastada 3-5 gün arası, 23 hastada 5-7 gün arası, 1 hastada 7-9 gün arası ve 2 hastada 9 gün üzerinde olduğu görüldü.

Tablo IX. Yoğun bakım ve hastane taburculuk süreleri

	n	%	
YB kalış süresi(gün)	1 Gün	18	72,0
	2 Gün	4	16,0
	3 Gün	2	8,0
	4 gün	1	4,0
Hastanede kalış süresi(gün)	3-5 Gün	129	83,2
	5-7 gün	23	14,8
	7-9 Gün	1	0,8
	>9 Gün	2	1,2

Tartışma ve Sonuç

Skolyoz cerrahisinde, operasyon süresinin uzun oluşu, prone pozisyon, cerrahi sahanın büyüklüğü, hipotermi, aşırı kan ve sıvı kaybı gibi pek çok sorun yaşanabilir. Skolyoz cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirme, monitorizasyon, skolyoz sebebiyle gelişmiş olan solunum ve kardiyovasküler sistemler üzerindeki değişikliklerin iyi bilinmesi, kanama kontrolü, anestezi yöntemi, hipotermi, sıvı dengesi, nöromonitorizasyon, ağrı kontrolü, postoperatif bakım ve sorunlar önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda, preoperatif faktörlerden ASA düzeyi II olan hastaların yoğun bakım gereksiniminde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Zirka ve ark., çok seviyeli omurga cerrahisi sonrasında ekstübasyonun geciktirilmesiyle korele olan faktörleri araştırdıkları çalışmalarında, yaş ve ASA düzeyini anlamlı bulmuşlardır³.

Çalışmamızda skolyoz cerrahisi geçiren hastalarda Cobb açısının, 60° üzerinde olduğunda yoğun bakıma yatış oranında anlamlı bir artış görülmüştür. Koumburlis ve ark. yaptıkları çalışmada Cobb açısı >100° olan ciddi skolyoz olgularında, kronik solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişme riskinin arttığını belirtmişlerdir⁴. Eğriliğin derecesi ve nöromusküler hastalık, skolyozlu hastalarda soluma işlevlerini etkileyen iki asıl faktördür.

Çalışmamız, nöromusküler skolyozun yoğun bakım gereksiniminde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Nöromusküler skolyozlu olan bu hastalarda, eğriliğin derecesinin yanında, solunumun santral kontrolündeki ve solunum kaslarının motor nöronlarının innervasyonundaki bozukluklar ve motor fonksiyon kaybı nedenleri ile solunum sistemi işlevleri bozulur. Öksürük gibi koruma mekanizmalarının bozulması ile solunum sistemi enfeksiyonları tabloya eklenebilir. İnspirasyon kas gücünün kaybı sonucunda vital kapasite azalır. Hod-Feins ve ark. yaptığı çalışmada serebral palsi ve idiopatik skolyozlu çocuklarda pre-postoperatif parametreleri karşılaştırarak erken postoperatif komplikasyon insidansı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, serebral palsi olan çocuklarda özellikle pulmoner ve nörolojik komplikasyonlar açısından major komplikasyon oranının yüksek ve ekstübasyon sürelerinin daha uzun olduğunu saptamışlardır⁵. Bizim çalışmamızda toplam 25 yoğun bakım gereksinimi olan hastanın 13'ü solunum desteğine ihtiyaç duymuştur.

Çalışmamızda skolyoz cerrahisi geçiren hastalarda ortalama cerrahi, anestezi ve entübasyon süreleri yoğun bakım gereksinimi için anlamlı bulunmuştur. Zirka ve ark., yaptıkları çalışmada uzun süren prone pozisyonundaki çok seviyeli omurga cerrahisi ve ortalama 509 dakika üzerinde vaka süresi olmasının ekstübasyonun gecikmesiyle korelasyon gösterdiğini,

Skolyoz ve Postoperatif Yoğun Bakım Riskleri

ayrıca postoperatif pnömoni insidansının, cerrahi sonrası uzamış ekstübasyon süresi olan hastalarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir³. Çalışmamızda cerrahi süresi 393 dakika ve entübasyon süresi ortalama 427 dakika üzerindeki 13 hastada ekstübasyon geciktirilme kararının alındığı ve yoğun bakım gereksiniminin olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, cerrahinin boyutları değerlendirildiğinde opere edilen vertebra seviyesinin yoğun bakım gereksinimini etkileyen bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Johari ve ark. yaptığı bir çalışmada eğriliği proksimal yerleşimi olanlarda akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu belirtilmiştir⁶. Çalışmamızda skolyoz cerrahisi geçiren hastalarda füzyon yapılan vertebra sayısının 11 üzerinde olduğunda yoğun bakım gereksinimini etkileyen bir faktör olduğunu gördük. Hod-Feins ve ark. hem idiyopatik hem de nöromusküler skolyozda, daha uzun füzyonların daha düşük pulmoner komplikasyonlarla korele olduğunu bildirmişlerdir⁵. Guralaja ve ark. aksine 8 vertebradan daha uzun füzyon uzunluklarının, bu çalışmada erken postoperatif mekanik ventilasyon için kesin bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir⁷. Yoğun bakım gereksinimini etkileyen faktörlerden birisi de füzyon yapılan vertebra sayısı arttıkça gelişen kan kaybıdır. İleri dercede kan kaybı hem hemodinamik bozulmaya hem de sıvı, kan ve kan ürünü transfüzyonuna gereksinim geliştirebilir. Bu durum tranfüzyonla ilişkili sorunları beraberinde getirebilir. Allerjik reaksiyonlar yanında pulmoner komplikasyonlar (transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, ventilator ilişkili pnömoni) ekstübasyonu geciktirebilir. Bizim çalışmamızda da artan kanama hacmi ve verilen kan miktarı ile ilişkili olarak yoğun bakım gereksiniminde artış olduğu gözlemlendi. Guralaja ve ark. yaptığı çalışmada artan kanama hacmi ve verilen kan ürünü miktarının yanında, verilen kristaloid miktarının da postoperatif erken mekanik ventilasyon ihtiyacını etkilediğini belirtmişlerdir⁷.

Perioperatif hipotermi, anestezi ve cerrahinin ciddi bir komplikasyondur ve nöromusküler ilaçların etki süresini artırdığı gibi inhale ve intravenöz anestetiklerin de etkilerini uzatır⁸. Araştırmamızda sıvı ısıtıcıları ve sıcak hava üfleme ısı battaniyeleri bazı hastalarda hipotermi gelişimini önlemek amacıyla kullanıldığı buna rağmen hipotermi geliştiği, yoğun bakıma yatışı olan hastalarda postoperatif vücut ısılarının daha düşük olduğu görüldü. Guralaja ve ark. yaptıkları çalışmada skolyoz cerrahisinde postoperatif erken ekstübasyonda perioperatif hipotermi önlenmesinin önemini vurgulamıştır⁷.

Sajid ve ark. yaptıkları çalışmada cerrahi hastalarının perioperatif ısıtılması postoperatif yara yeri ağrısını, yara yeri enfeksiyonunu ve titremeyi azalttığını ayrıca hipotermi ilişkili koagülopatiyi önleyerek perioperatif kan kaybını da azalttığını saptamışlardır⁹. Perioperatif ısıtma, hipotermi sonuçlarından kaçınılması için çeşitli cerrahi disiplinlerdeki tüm hastalara rutin olarak verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Leslie ve ark. yaptığı çalışmada, perioperatif hipotermiyi engellemede en etkili yöntem preoperatif ısıtma, yüksek çevre sıcaklığı, ısıtılmış sıvı infüzyonu ve deri aracılıklı ısıtmanın yüksek riskli cerrahi hastada sonuçları iyileştirebileceğini belirtmişlerdir⁸.

Li ve ark. çalışmaları uzamış cerrahi süresi, anlamlı kan kaybı, geniş miktarda kristaloid-kolloid infüzyonu ve kan transfüzyonu gibi intraoperatif faktörlerin torasik ve lomber omurga cerrahisi sonrası gecikmiş ekstübasyona açısından risk faktörü olabileceğini göstermiştir¹⁰.

Araştırmamızın ana kısıtlayıcısı olarak skolyoz cerrahisi geçiren 155 hastanın tamamında, akciğer kapasitelerini ve operasyon gerekliliğini belirlemede solunum fonksiyon testinin (SFT) yapılmayıp. Bu muhtemelen, hastaların kardiyorespiratuar bozukluk gelişmeden hastalıklarının erken evresinde hekime başvurmaktan kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Zhang ve ark. 298 skolyoz hastası preoperatif solunum fonksiyon testleri yapıldıktan sonra cerrahi girişim de göz önüne alınarak postoperatif pulmoner komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Atelektazi, hidrotoraks, pnömotoraks, pnömoni, hipoksemi, postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi postoperatif komplikasyonların SFT değerleri normal olmayanlarda daha fazla görüldüğü bulunmuştur¹¹. Wang ve ark. postoperatif pulmoner komplikasyonların; Cobb açısı >75°, preoperative solunumsal hastalık, revizyon cerrahi ve torakoplasti varlığında anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir¹².

Bu araştırmayı kısıtlayan diğer bir durum ise kanama hacmini ve transfüzyon ihtiyacını azaltmada antifibrinolitik kullanılmamasıdır. Neilipovitz ve ark. yaptığı çalışmada, hem traneksamik asit hem de epsilon amino kaproik asitin skolyozda perioperatif kan kaybı ve transfüzyon gereksinimlerini azalttığı belirtilmiştir¹³. Kan kaybındaki azalmanın cerrahi hızlandırması ve erken ekstübasyonu kolaylaştırması beklenmektedir. Ancak, traneksamik asit kullanımı Guralaja ve ark. yaptığı çalışmada skolyoz cerrahisinde postoperatif erken ekstübasyon ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç olarak araştırmamız, skolyoz cerrahisi geçiren hastalarda nöromusküler skolyozun, Cobb açısı > 60° olmasının ve komorbidite varlığının yoğun bakım gereksiniminde preoperatif risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir. Yoğun bakımına gereksinimine neden olan intraoperatif risk faktörleri arasında da füzyon yapılan vertebra sayısının 11'den fazla oluşu, cerrahinin ve anestezi sürelerinin uzamasıyla birlikte artan kanama hacmi, verilen kan ürünü hacmi ile bu durumun beraberinde getirdiği hipotermi ve asidoz sorunları yaşayan hastalarda yoğun bakım gereksiniminin olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Klinik Anestezi. 5.baskı: Nobel tip; 2012, 1112-28.
2. Borgeat A, Blumenthal S. Postoperative pain management following scoliosis surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008; 21:313-6.
3. Zirka ve Ark. Factors That Correlate With the Decision to Delay Extubation After Multilevel Prone Spine Surgery *J. Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:167-171
4. Koumbourlis AC. Scoliosis and the respiratory system. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:152-60.
5. Hod-Feins R, Abu-Kishk I, Eshel G, Barr Y, Anekstein Y, Mirovsky Y. Risk factors affecting the immediate postoperative course in pediatric scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:2355-60.
6. Johari J, Sharifudin MA, Ab Rahman A, et al *Singapore Med J.* 2016;57:33-8.
7. Gurajala I, Ramachandran G, Iyengar R, Durga P. The preoperative and intraoperative risk factors for early postoperative mechanical ventilation after scoliosis surgery: A retrospective study. *Indian J Anaesth* 2013;57:14-8.
8. Leslie K, Sessler DI, Leslie K, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995;80:1007-14.
9. Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, Baig MK. The role of perioperative warming in surgery: a systematic review. *Med J* 2009 Jul;127:231-7.
10. Li F, Gorji R, Tallarico et al. Risk factors for delayed extubation in thoracic and lumbar spine surgery: a retrospective analysis of 135 patients. *J Anesth.* 2014 ;28:161-6 .
11. Zhang F, Wang K, Li FN. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss in spinal surgery: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 22;15:448.
12. Wang Y, Hai Y, Yueng L. Risk factors for postoperative pulmonary complications in the treatment of non-degenerative scoliosis by posterior instrumentation and fusion. *Eur Spine J* 2019; doi: 10.1007/s00586-019-05968-5. [Epub ahead of print]
13. Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-7.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Melatoninin Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterinadaki Koruyucu Etkisi: Histolojik Çalışma

Cemile Merve SEYMEN, Gülnur TAKE KAPLANOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme sağlığını olumsuz etkileyen endokrin ve metabolik bir hastalıktır ve uygulanan destek tedavileri arasında antioksidanların kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Çalışmamızda, deneysel PKOS modeli oluşturduğumuz sıçanların döllenme ve gamet taşınımı için kilit rol oynayan tuba uterina dokularında PKOS'un meydana getirebileceği olası değişimleri ve bu değişimler üzerinde ekzojen olarak uygulanan melatoninin koruyucu etkisinin incelenmesi amaçlandı. 6-8 haftalık Sprague dawley cinsi 32 adet dişi sıçan Sham Kontrol Grubu (%1 CMC/gün/gavaj), Melatonin Grubu (2 mg/kg/gün/subkutan), Deneysel PKOS Grubu (%1 CMC içerisinde çözünmüş 1 mg/kg Letrozol/gün/gavaj) ve Deneysel PKOS+Melatonin Grubu (1 mg/kg Letrozol/gün/gavaj+2 mg/kg melatonin/gün/subkutan) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 21 günlük deney bitiminde alınan tuba uterina doku örnekleri Hematoksilen-Eozin boyaması ile incelendi, dokuların epitel ve tüm duvar kalınlıkları ölçülerek, istatistiksel veriler hazırlandı. Deneysel PKOS modeli oluşturulmuş sıçanlarda, sendromun tuba uterina dokusunda kinosilyum ve epitelin de dahil olduğu çeşitli dejenerasyonlara yol açtığı ve epitelde proliferasyona sebep olduğu tespit edildi. Protektif melatonin uygulanmasının ise dejenerasyonları önemli ölçüde engellediği görüldü. Deneysel PKOS olgularında ekzojen melatonin uygulamasının tuba uterina koruma amaçlı kullanılabilceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Tuba Uterina, Melatonin, Sıçan.

The Protective Effect of Melatonin on Uterine Tube in Polycystic Ovary Syndrome: Histological Study

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disorder that affects reproductive health adversely. The use of antioxidants become widespread among treatments. We aimed to investigate the possible changes of uterine tube which play a key role in the gamete transport and fertilization, in the experimental PCOS model and also the protective effects of exogenous-applied melatonin on these changes. 6-8 weeks, 32 Sprague Dawley female rats were divided 4 equal groups: Sham Control Group (%1 CMC/day/gavage), Melatonin Group (2 mg/kg/day/subcutaneously), Experimental PCOS Group (1 mg/kg Letrozole [Dissolved in %1 CMC]/day/gavage) and Experimental PCOS+Melatonin Group (1mg/kg Letrozole [Dissolved in %1 CMC]/day/gavage + 2 mg/kg/day/subcutaneously). After the 21 days experiment, uterine tube tissues were taken and examined with Hematoxylin-Eosine. Statistical data were prepared by measuring epithelial height and the wall thickness of the tissues. Kinocilium, epithelium degenerations and epithelium proliferation were seen in uterine tube in the experimental PCOS model. It was observed that protectively applied melatonin inhibited these degenerations significantly. Exogenous melatonin administration could be used for protection the uterine tube against experimental PCOS.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Uterine Tube, Melatonin, Rat.

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya genelinde üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkileyen yaygın, ancak bir o kadar da kompleks yapıda olan endokrin ve metabolik bir hastalıktır¹. Menstrual siklusta oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm ve hirsütizm, polikistik yapıdaki overler ve endokrinopatiler ile karakterize olan PKOS, infertilitenin de en sık

karşılaşılan nedenleri arasında yer almaktadır^{2,3}. 2003 senesinde alınan Rotterdam kriterlerine göre; oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm ve overlerde polikistik ultrason görüntüsü kriterlerinden en az iki tanesine sahip kadınların bu sendromu taşıdığı kabul edilmektedir⁴. Dolayısı ile sendromun görülme sıklığı, teşhis konulan hasta sayısı ile doğru orantılı olarak gün geçtikçe artmakta, son araştırmalar bu oranın %18'e kadar ulaştığını göstermektedir⁵.

PKOS'un ortaya çıkmasında üreme hormonlarına, gonadotropin mekanizmasına, insülin aktivitesine, homeostazise ve kalıcı inflamasyona bağlı çeşitli sinyal yollarındaki genetik değişimlerin rol oynadığı düşünülmektedir⁶.

Ovaryan hiperandrojenizm ve değişmiş intraovaryan parakrin sinyalizasyon sonucu PKOS olgularında

Geliş Tarihi: 25 Nisan 2019

Kabul Tarihi: 03 Temmuz 2019

Dr. Cemile Merve SEYMEN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
4. Kat / No: 421 x
Beşevler, 06500, Ankara
Tel.: 0312 202 69 18
E-posta: cmerveseymen@gmail.com

folikül büyümesi bozulabilmekte ve foliküler gelişimin duraksamasına bağlı olarak, overin periferinde küçük antral foliküllerin birikiminin eşlik ettiği polikistik morfoloji gözlenmektedir. Bu sendroma sahip olgularda ayrıca bozulmuş oosit maturasyonu ve düşük fertilizasyon oranları gözlemlenmektedir. İlaveten, PKOS sonucu ortaya çıkan endokrinolojik ve metabolik anomalilerin endometrium üzerinde kompleks etkiye neden olması dolayısı ile implantasyon başarısızlıkları ve embriyonik gelişim yetersizlikleri de meydana gelmektedir^{6,7}.

PKOS'un da aralarında yer aldığı pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis ve prematür ovaryan yetmezliği gibi pekçok tıbbi faktör ovülasyon dengesini bozmanın veya hormonal komplikasyonlara yol açmanın yanısıra, tuba uterina'da da hasara neden olması dolayısı ile infertilite sebepleri arasında gösterilmektedir⁸.

Gametlerin veya embriyonun tubal transitisi kas kontraksiyonlarını, siliyer aktiviteyi ve tubal salgıların akışını da kapsayan kompleks ve üreme sağlığı için oldukça önemli bir süreçtir⁹. Bu süreç hormonal ve tubal mukus kompozisyonundaki değişimler, tedavi edilmemiş enfeksiyonlar, sigara ve yukarıda da sayılan jinekolojik pekçok hastalık dolayısı ile değişikliğe uğrayabilmektedir¹⁰. Bu anlamda, tubal subfertilite veya infertilite, infertilite etiolojisinin %30 gibi önemli bir bölümünü oluşturmaktadır¹¹. Tuba uterina epiteliyal hücre yoğunluğunda meydana gelecek bir bozulmanın oosit taşınımındaki aksamalar dolayısı ile menstrual döngüyü bozabileceği veya tuba uterina'nın hala etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi olması özelliği dahi düşünüldüğünde¹², overler ile uterus arasında serömüköz tübüler bir organ olan tuba uterina'nın üreme sağlığı açısından önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır¹³.

PKOS olgularında sıklıkla tercih edilen tedavi prosedürleri arasında egzersiz gibi hayat kalitesini arttıracak faktörlerin yaşama dahil edilmesi, diyet ve besin destek tedavileri yer almakta; son yıllarda yapılan çalışmalar bu desteklerin antioksidan özellik gösteren vitaminler, mineraller ve vitamin benzeri besinler olabileceğini vurgulamaktadır¹⁴. Başarılı bir üreme döngüsünün normal aydınlık/karanlık döngüsü ve ilişkili fizyolojik koşullara bağlı olduğu düşünüldüğünde ve antioksidan özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda¹⁵, bu destek tedavilerin arasında melatoninin de önemli yer alabileceği ortaya çıkmaktadır.

Melatonin, en zararlı serbest radikallerden biri olan hidroksil radikalini etkisiz hale getirebilen oldukça kuvvetli ve lipofilik özellikte olması dolayısı ile hücrelerin tüm organellerine ve çekirdeğine ulaşabilen, kan beyin bariyerini rahatlıkla geçebilen, antioksidan özellikte önemli bir hormondur¹⁶. Bu özellikleri dolayısı ile uykusuzluğun ve üreme işlevlerinin düzenlenmesinde, yaşlanmanın, kanserin ve serbest radikallerin toksik etkilerinin geciktirilmesinde etkili bir hormon olarak kabul edilmektedir^{17,18}.

PKOS tarafından bakıldığında, folikül gelişiminin bozulmasına bağlı intrafoliküler reaktif oksijen radi-

kallerinin artması ve beraberinde olaylanan oksidatif stres üzerinde gösterdiği antioksidan aktivitesi¹⁹, PKOS olgularında görülen düşük uyku kalitesini artırıcı etkisi²⁰ ve beraberinde antidepresan özelliği²¹, folikül gelişiminde kilit rol oynayan pek çok sinyal molekülü ve büyüme faktörünün regülasyonunda görev alması dolayısı ile²² melatoninin, tedavide önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, deneysel PKOS modeli oluşturduğumuz sıçanların döllenme ve gamet taşınımı için kilit rol oynayan tuba uterina dokularında PKOS'un meydana getirebileceği olası değişimleri ve bu değişimler üzerinde ekzojen olarak uygulanan melatoninin koruyucu etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Deneysel Tasarım ve Histolojik Yöntem

Ortalama 22 ±2°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık/karanlık döngüde, ad libitum içme suyu ve standart yem ile beslenen 6-8 haftalık Sprague dawley cinsi 32 adet dişi sıçan rastgele 4 gruba ayrıldı. 1.Grup (n=8) Sham Kontrol Grubu olarak belirlenmiş olup, deney süresince %1 CMC (Karboksümetil selüloz) gavaj yolu ile her gün uygulandı. 2.Grup (n=8) Melatonin Grubunda deney süresince %1 Etanol içerisinde 2 mg/kg melatonin çözünerek, PBS (Phosphate Buffer Saline) ile dilüe edilmiş ve elde edilen solüsyon subkutan enjeksiyon yolu ile uygulandı. 3.Grup Deneysel PKOS Grubu olarak belirlenmiş olup, %1 CMC içerisinde çözünmüş 1 mg/kg Letrozol deney süresince hergün gavaj yolu ile uygulandı. 4. Grup olan Deneysel PKOS+Melatonin Grubuna 1 mg/kg Letrozol gavaj yolu ile, 2 mg/kg melatonin ise subkutan enjeksiyon şeklinde deney süresince her gün uygulandı.

Uygulamalar, melatonin etkisinden maksimum derecede yararlanmak adına 21 günlük deney süresince her gün saat 16.00'da gerçekleştirildi.

Çalışma, 21.08.2017 tarih ve G.Ü.ET-17.065 kod numaralı karar ile Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca onaylanmıştır.

Sprague-dawley cinsi dişi sıçanlara 21 gün süresince 1 mg/kg Letrozol uygulaması yapılmasının, deneklerde PKOS modelinin oluşmasına yol açtığını destekleyen literatür bilgilerinden yola çıkarak^{23,24}, çalışmamızın deney prosedürü de aynı şekli ile uygulandı ve buna göre deneklerin deney bitiminde PKOS olduğu kabul edildi. Sakrifiye edilen deneklerin ovaryum doku örneklerinin hem makroskobik ve hem de mikroskobik düzeydeki incelemeleri sonucunda, literatür ile uyumlu şekilde polikistik görünüm sergilediği tespit edildi.

21 günlük deney bitiminde (22. günde) denekler yüksek doz anestezi altında (45mg/kg Ketamin ve /5mg/kg Xylazine) feda edilerek, tuba uterina doku örnekleri alındı.

Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterina ve Melatonin

Alınan doku örnekleri %10 nötral formaldehit solüsyonunda 72 saat süresince tespit edildikten sonra rutin ışık mikroskop takip işlemlerinden geçirildi ve parafin bloklar elde edildi. Tuba uterina dokusu isthmus bölgelerinden hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin histokimyasal boyası uygulandı, hazırlanan preparatlar Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, mikroskop altında değerlendirilerek, sisteme bağlı LAS programında resimleri çekildi.

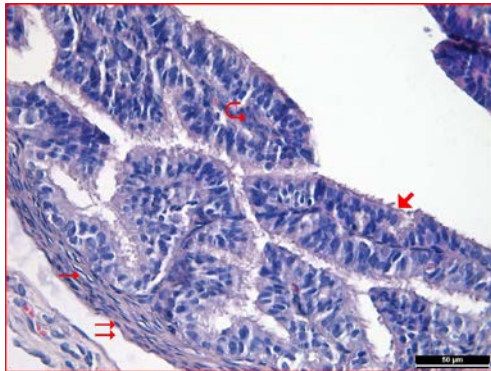
İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme yapabilmek amacıyla her denekten Hematoksilen-Eozin ile boyanan tuba uterina kesitlerinde her grup ve her denek için birbirinden bağımsız 6 farklı bölge seçilerek²⁵ epitel ve tüm duvar kalınlıkları Leica Q Vin 3 programında ölçülerek kaydedildi. Verilerin analizi Windows için SPSS 20.0 paket programından yapıldı. Gruplara ait veriler karşılaştırılarak, sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Gruplar arasında kalınlıkların ortanca değerler yönünden farklılığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilirken, gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklı olduğu Duncan çoklu karşılaştırma testi ile analiz edildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

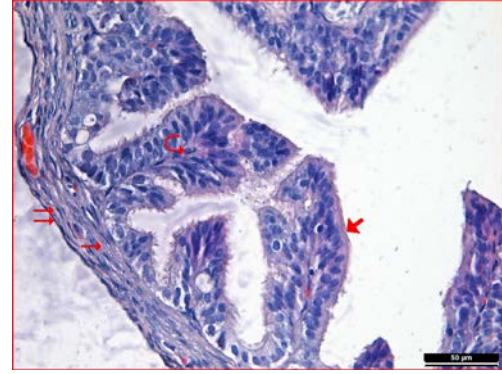
Histolojik Bulgular

Kontrol ve melatonin gruplarına ait tuba uterina dokusunda yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalarına ait incelemelerde; tuba uterina dokusunda tunika mukoza, kinosilyalı tek katlı prizmatik epitel ve gevşek bağ dokusu yapısındaki lamina propria ile normal görünümdeydi. Her iki grupta tunika muskularis içte sirküler, dışta longitudinal seyreden düz kasları ile normal görünümdeydi. Tunika seroza normal seyrindeydi (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1:

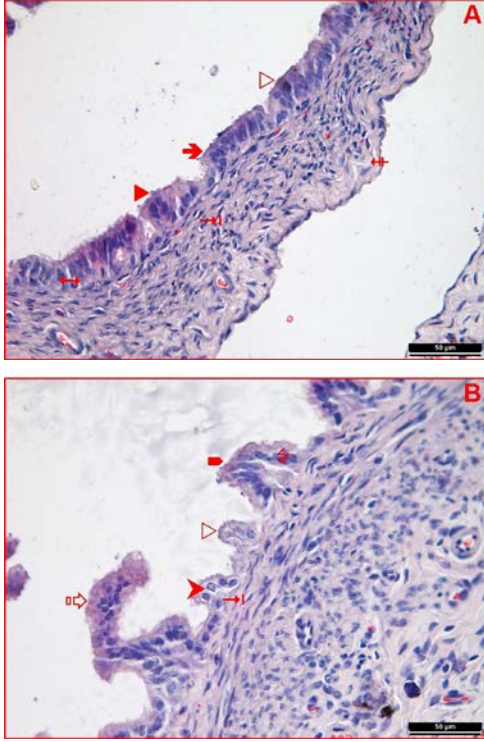
Kontrol grubuna ait tuba uterina kesitlerinde tek katlı kinosilyalı prizmatik epitel (→), lamina propria (↺), tunika muskularis (→) ve tunika seroza (↺) yapıları izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).



Şekil 2:

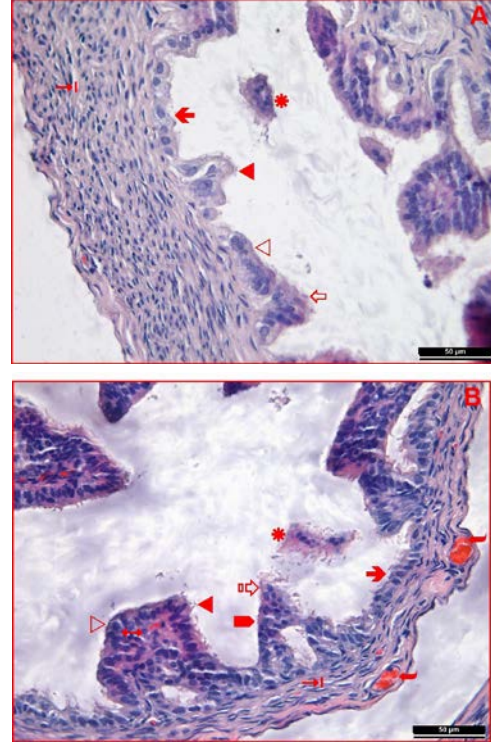
Melatonin grubuna ait tuba uterina kesitlerinde tek katlı kinosilyalı prizmatik epitel (→), lamina propria (↺), tunika muskularis (→) ve tunika seroza (↺) yapıları izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).

DeneySEL PKOS modeli oluşturulan gruba ait incelemelerde en dikkat çekici bulgulardan birinin, epitel boyunda meydana gelen azalma olduğu tespit edildi. Hücre boylarının tek katlı prizmatikten, özellikle bazı bölgelerde tek katlı alçak boylu prizmatik ve kübiğe doğru değiştiği izlendi (Şekil 3 ve 4). Bu bulgu, yapılan ölçümler sonucunda istatistiksel olarak da desteklendi ($p < 0,05$). Bu grupta, tunika mukozada yer yer düzleşme ve bazı alanlarda da evaginasyonların ortadan kalktığı görüldü (Şekil 3A ve 4A). Mukozal katlantıların halen devam ettiği bölgelerde ise bu katlantıların göreceli olarak kontrol ve melatonin grupları kadar yüksek olmadığı saptandı (Şekil 3B ve 4B). Epitel hücreleri yan yüz bağlantı birimlerinde muhtemel dejenerasyona bağlı ayrılmalar tespit edildi (Şekil 3 ve 4A). Epitele ait kinosilyumların, PKOS indüksiyonu ile birlikte çoğu bölgede silindiği, yer yer boylarının kısaldığı ve bazı alanlarda ise bir araya gelerek künt yapılar sergilediği belirgindi (Şekil 3 ve 4). Epitelin bazı bölgelerinde, patolojik görünümde epitelial proliferasyon izlendi (Şekil 3B ve 4B). Epitelin bazı alanlarda dökülerek, tuba uterina lümeninde debris benzeri oluşumlar meydana getirdiği dikkati çekti (Şekil 4). Bazı epitel hücrelerinde vakuolizasyon tespit edildi (Şekil 3B). Epitelin, altında seyreden lamina propria dokusundan yer yer ayrıldığı, bu anlamda tunika mukoza bütünlüğünün bozulduğu izlendi (Şekil 3B). Bazı alanlarda epitelin tek katlı düzenleniminden çıktığı tespit edildi (Şekil 4A). Epitel yüksekliğinin ve mukozal katlantıların azalmasına bağlı olarak, tuba uterina duvar kalınlığının kontrol ve melatonin gruplarına karşı azaldığı, istatistiksel ölçümler ile tespit edildi ($p < 0,05$). Bu grubun tunika muskularisine ait en dikkat çekici bulgu bazı düz kas hücrelerinde görülen vakuolizasyondur (Şekil 3 ve 4). Tunika serozaya ait incelemelerde, gevşek bağ dokusunun kontrol ve melatonin gruplarına kıyasla bazı bölgelerde kalınlaştığı (Şekil 3A) ve yine bazı alanlarda damar dilatasyonlarının belirgin olduğu dikkati çekti (Şekil 4B).



Şekil 3A ve 3B:

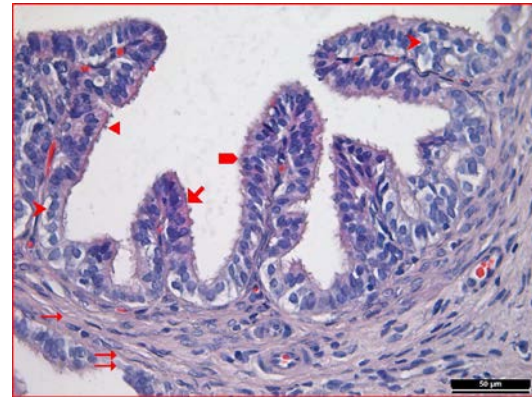
Deneysel PKOS modeli oluşturulan gruba ait tuba uterina kesitlerinde epitel boyunda azalma (➔), mukozal katlantılar (■), yan yüz bağlantı birimlerinde ayrılma (↔), kinosilyumlarda silinme (▷), kısa-künt yapılı kinosilyumlar (▶), epiteliyal proliferasyon (⊞), epitel hücrelerinde vakuolizasyon (▷), epitelin lamina propriadan ayrıldığı bölgeler (↔), düz kas hücrelerinde vakuolizasyon (➔) ve tunika seroza'ya ait kalınlaşmış gevşek bağ dokusu (⊞) izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).



Şekil 4A ve 4B:

Deneysel PKOS modeli oluşturulan gruba ait tuba uterina kesitlerinde epitel boyunda azalma (➔), mukozal katlantılar (■), kinosilyumlarda silinme (▷), kısa-künt yapılı kinosilyumlar (▶), epiteliyal proliferasyon (⊞), epitelde dökülmeye bağlı lümende debris oluşumu (*), tek katlı epitel düzenleniminden çıkan hücreler (⊞), düz kas hücrelerinde vakuolizasyon (➔) ve dilate damarlar (➔) izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).

Deneysel PKOS modeli oluşturulan ve melatonin uygulanan gruba ait yapılan incelemelerde doku genelinde morfolojik yapının kısmen korunduğu ilgiyi çekti; epitel boyunun ve mukozal katlantıların normal seyrine döndüğü, genel görüntünün yapıca kontrol ve melatonin uygulanan gruplar ile eşdeğer olduğu tespit edildi. Kinosilyumların bazı alanlarda normal görüntüsüne dönerken, bazı dar alanlarda halen kısa-künt görüntüsünün devam ettiği, ancak deneysel PKOS modeli oluşturulan grup ile kıyaslandığında tamamen silindiği herhangi bir bölge olmadığı dikkati çekti. Bu grupta vakuolizasyon gösteren epitel hücrelerinin halen sayıca fazla olduğu en dikkat çekici bulgu olarak nitelendirildi. Ancak epitel yan yüz bağlantılarında ve lamina propria kavşağında herhangi bir ayrılma ya da dejenerasyon izlenmedi. Tunika muskularis ve tunika seroza normal görünüşleri ile ayırt edildi (Şekil 5). Bu grupta epitel yüksekliği ve tüm duvar kalınlığının, yapılan ölçümler doğrultusunda kontrol ve melatonin uygulanan gruplara yaklaştığı istatistiksel olarak tespit edildi ($p < 0,05$) (Şekil 6).



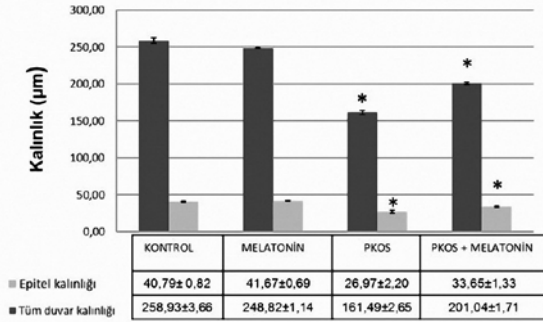
Şekil 5:

Deneysel PKOS modeli oluşturulan ve melatonin uygulanan gruba ait tuba uterina kesitlerinde tek katlı kinosilyalı prizmatik epitel (➔), mukozal katlantılar (■), kısa-künt yapılı kinosilyumlar (▶), epitel hücrelerinde vakuolizasyon (▷), tunika muskularis (➔) ve tunika seroza (↔) izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).

Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterina ve Melatonin

İstatistiksel Bulgular

Grupların epitel ve tüm duvar kalınlık ölçümleri birbirleriyle kıyaslandığında, deneysel PKOS modeli oluşturulan grupta epitel ve tüm duvar kalınlıklarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı izlendi ($p<0.05$). Deneysel PKOS modeli oluşturulan ve melatonin uygulaması yapılan grupta ise epitel ve tüm duvar kalınlıklarında, deneysel PKOS modeli oluşturulan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Şekil 6).



(*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar)

Şekil 6:

Epitel ve tüm duvar kalınlıkları ortalamalarının istatistiksel değerlendirmesi.

Tartışma ve Sonuç

Tuba uterina; üreme döngüsünde gamet taşınımı, fertilizasyon ve erken embriyonal gelişimde önemli rol oynamakta; gamet taşınımının tubal kas kontraksiyonu, siliyer aktivite ve tubal salgılardan etkilendiği bilinmektedir⁹. Bu nedenle, tuba uterina'nın da dahil olduğu pelvik anatomideki bozukluklar sperm hareketliliğini, oosit ve embriyo taşınımı ile fertilizasyonu olumsuz yönde etkilemektedir²⁶.

Zhu ve arkadaşları çalışmalarında, tuba uterina'nın özellikle sıçan ve ampulla-istmus bölgelerinde yer alan salgı hücrelerinden pek çok büyüme faktörü ve glikoprotein sentezlendiğini ve bu salgıların otokrin ya da parakrin yollar üzerinden tuba uterina hücrelerini, sperm ile embriyo hareket ve gelişimini düzenlediklerini; östrojen ve progesteronun tuba uterina'nın siliyer hareketlerini düzenlenmesinde önemli rol oynadıklarını bildirmişlerdir. Tubal doku ve ovaryum arası etkileşimin önemini vurgulayan araştırmacılar bu doğrultuda, insan tuba uterina epitel dokusunu fare sekonder follikülleri ile ko-kültüre etmişler ve fare korpus luteum salgısının, kültüre dokularda 13'den 18. güne kadar uzadığını tespit etmişlerdir. Benzer şekilde, oositler ile kültüre edilmiş epitel dokusundaki siliyer hareketlerin de daha düzenli olduğunu ölçümler ile ortaya koymuşlardır¹².

PKOS ile birlikte ortaya çıkan endokrinolojik ve metabolik anomalilerin endometrium üzerinde de komp-

leks etkiye neden olduğu, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri açısından; kronik östrojen, hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) üzerinden yüksek riske yol açtığı yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur²⁷⁻³⁰.

Bu doğrultuda, Xia ve arkadaşları çalışmalarında pelvik bölgede doku hasarına yol açan endometriozis ve adenomyozis olgularında insan tubal dokuları incelemişler ve özellikle endometriozis olgularında tuba uterina dokusuna ait ampulla ve istmus bölgelerinde siliyer atım sıklığının, silli hücre sayısının ve kas kitlesinin azaldığını tespit etmişlerdir²⁶.

Deneysel PKOS modeli oluşturduğumuz çalışmamızda tuba uterina dokusunda yaptığımız incelemelerde PKOS uygulanan grupta silyum yapılarının yoğun şekilde dejenere olduğu, yer yer tamamen silinerek kaybolduğu ve yer yer de bir araya gelerek kısa-künt yapılar oluşturduğu tespit edildi.

Briceag ve arkadaşları yayınladıkları derlemelerinde, tubal subfertilite ya da infertilitenin, infertilite etiyolojisinin %30 gibi önemli bir bölümünü oluşturduğunu belirtmekte ve genital tüberkülozun da dahil olduğu çeşitli enfeksiyonların, endometriozis ve geçirilen abdominal operasyonlar sonrası oluşabilecek komplikasyonların tubal infertilite faktörleri arasında yer alabileceğini belirtmişlerdir³¹. Benzer şekilde Lyons ve arkadaşları çalışmalarında sigara tüketimi, endometriozis ve mikrobiyal enfeksiyon gibi pek çok dış faktörün tubal silyumlarda hasara neden olduğunu ve bunun üremeyi olumsuz yönde etkileyeceğini bildirmişlerdir⁹.

Çalışmamızda deneysel PKOS modeli oluşturduğumuz gruba ait tuba uterina dokularının epitel hücrelerinde; hücre boyunda kısalma, yan yüz bağlantı birimlerinde bozulma ve yer yer yoğun proliferasyon tespit edildi, ayrıca mukozal katlantıların bazı bölgelerde tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi.

Yan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada implantasyon penceresi sırasında endometriyal reseptivitede olaylanacak hücre apoptozisini araştırmışlar ve bu doğrultuda PKOS dolayısı ile infertil olan hastalar ile menstrual siklusu düzenli ancak tubal patolojisi olan infertil hastaların endometrium dokularını çeşitli anti-korlar üzerinden karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, tubal patolojisi olan infertil hastalara kıyasla PKOS'lu hastalarda hücre apoptozisinin implantasyon penceresi sırasında azaldığını ve bunun, endometriyal reseptivitedeki azalmanın nedeni olabileceği kanısına varmışlardır³².

Günalan ve arkadaşlarının da yayınladıkları derlemelerinde belirttiği gibi, PKOS tedavisinde hayat kalitesinin artırılmasına yönelik uygulamaların yanısıra son yıllarda yapılan çalışmalar, uygun besin ya da antioksidanların da kullanımı üzerine de yoğunlaşmaktadır¹⁴.

Çalışmalar özellikle aydınlık maruziyeti ve melatonin sekresyonu ile düzensiz menstrual siklus arasında sıkı

bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır³³. Araştırmacılar düzgün bir sirkadiyen ritmin ve siklik melatoninin ovaryum fizyolojisi ve plasenta fonksiyonu açısından kritik rol oynadığını ortaya koymakta¹⁵, PKOS olgularında bozulmuş hormon dengesine bağlı olarak ortaya çıkan uykusuzluğun ve artmış oksidatif stresin tedavisinde melatonin kullanımının sirkadiyen ritmi de düzenlemesi üzerinden PKOS tedavilerinde kullanılabilirlik iyi bir ajan olduğunu belirtmektedir²⁰.

Tagliaferi ve arkadaşları 6 ay süresince ekzojen melatonin tedavisi uyguladıkları PKOS hastalarında yaptıkları incelemede androjen seviyelerinin azaldığını, buna karşılık hastaların folikül stimüle edici hormon seviyelerinde artış olaylandığını ortaya koymuşlardır³⁴.

Pai ve arkadaşları deneysel PKOS modeli oluşturdukları sıçanlarda 35 gün süresince 1 mg/kg melatonin uygulaması sonrasında kan glukoz, insülin, lipid, testosteron ve C reaktif protein düzeyleri ile ovaryum, uterus ve intraabdominal yağ dokusu üzerinde yaptıkları histopatolojik incelemeler sonucunda sıçanların metabolik ve üreme düzensizliklerinde olumlu değişimler gözlemlemişlerdir³⁵.

Yapılan literatür taramalarında PKOS modeli oluşturulmuş deneklerde melatonin uygulamasının tuba uterina dokusu üzerinde yol açtığı olası koruyucu etkiler ile ilgili ayrıntılı bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, bizim çalışmamızda PKOS uygulaması ile artan ve çoğunlukla tunika mukoza tabakasında gözlemlenen yoğun dejenerasyonlar üzerinde melatonin uygulamasının etkili koruma sağladığı tespit edildi; uygulamanın özellikle epitel organizasyonu ve kinosilyum yapısında olumlu değişimlere yol açtığı izlendi. Nikmard ve arkadaşları deneysel PKOS modeli oluşturdukları farelerin immatür oositlerini melatonin takviyesi ile kültüre etmişler ve oositlerin maturasyonunun, melatonin ilavesi ile arttığını gözlemlemişlerdir¹⁹.

Benzer şekilde Kim ve arkadaşları da in vitro maturasyon medyumlarına melatonin ilave ettikleri PKOS hastalarına ait oositlerin sitoplazmik maturasyonunda artışa yol açtığı sonucuna ulaşmışlardır³⁶.

PKOS ve melatonin ilişkisine ışık tutan bir başka çalışmada Li ve arkadaşları, Melatonin Reseptör-1 polimorfizmine sahip kadınların PKOS görülme sıklığı ile doğru orantılı olduğunu ortaya koymuştur³⁷.

Sonuç olarak; deneysel PKOS modeli oluşturulan sıçanlarda, meydana gelen bu sendromun gamet/embriyo taşınımı ve dölleme için oldukça önemli rol oynayan tuba uterina dokusunda yapısal dejenerasyonlara neden olduğu, bu etkisini özellikle fizyolojik işlevlerinde önemli role sahip yüzey epitel ve epitelin sahip olduğu kinosilyumlar üzerinde gösterdiği izlenirken, ayrıca epitelde proliferasyona sebep olduğu da tespit edildi. Protaktif melatonin uygulanmasının ise dejenerasyonları önemli ölçüde engellediği ilgiyi çekti.

Tüm bu veriler doğrultusunda, PKOS olgularında ekzojen melatonin uygulamasının tuba uterina dokusuna amaçlı kullanılabilirliği ve klinik tedaviye destek sağlayabileceği kanısına varıldı.

Referanslar

1. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: Polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertility and Sterility* 2018; 110(5): 794-809.
2. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews* 2015; 36(5): 487-525.
3. King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120(2-3):116-26.
4. RotterdamESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensusworkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1):41-7.
5. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010; 8:41.
6. Barakat MCP, Serafini PC, Simões RS, Maciel GAR, Soares JMS, Barakat EC. Systematic review of cell adhesion molecules and estrogen receptor expression in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2015; 129: 1-4.
7. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 20(2): 235-244.
8. Olooto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of female infertility; important etiological factors and management. *Journal of Microbiology and Biotechnology Research* 2012; 2(3): 379-385.
9. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human fallopian tube cilia. *Human Reproduction* 2006; 12(4): 363-372.
10. Ezziati M, Djahanbakhch O, Arian S, Carr BR. Tubal transport of gametes and embryos: A review of physiology and pathophysiology. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:1337-1347.
11. Schlegel PN, Fauser BC, Carrel DT, Racowsky C. Biennial review of infertility 2013; London, Springer, 1-264.
12. Zhu J, Xu Y, Rashedi AS, Pavone ME, Kim JJ, Woodruff TK, Burdette JE. Human fallopian tube epithelium co-culture with murine ovarian follicles reveals crosstalk in the reproductive cycle. *Molecular Human Reproduction* 2016; 22(11): 756-767.
13. Raidt J, Werner C, Menchen T, Dougherty GW, et al. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. *Human Reproduction* 2015; 30(12): 2871-2880.
14. Günalan E, Yaba A, Yılmaz B. The effect of nutrient supplementation in management of polycystic ovary syndrome associated metabolic dysfunctions: A critical review. *Journal of the Turkish German Gynecology Association* 2018; 19(4): 1-16.
15. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, et al. Melatonin and the circadian system: Contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014;102:321-8.
16. Aluç E. Rat Beyninde Yüksek Doz Radyasyonla Oluşan Akut Hasara Karşı Melatonin ve Diklofenak'ın Koruyucu Etkisi. *Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya* 2013; 62s.

Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterina ve Melatonin

17. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Reviews* 1999;12:151-180.
18. Baydas G, Özveren F, Akdemir I, Tuzcu M, Yasar A. Learning and memory deficits in rats induced by chronic thinner exposure are reversed by melatonin. *Journal of Pineal Research* 2005; 39:50-56.
19. Nikmard F, Hosseini E, Bakhtiyari M, Ashrafi M, Amidi F, Aflatoonian R. Effects of melatonin on oocyte maturation in PCOS Mouse model. *Animal Science Journal* 2017; 88:586-592.
20. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, Tolhurst M, Houldey A, Hill CM, Brook N, Macklon N, Cheong Y. Poor sleep in PCOS: is melatonin the culprit? *Human Reproduction* 2013; 28(5): 1348-1353.
21. Pai SA, Majumdar AS. Protective effects of melatonin against metabolic and reproductive disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66(12): 1710-1721.
22. Yücel GN, Take Kaplanoglu G, Seymen CM. Karanlığın Mucizesi: Melatonin ve ovaryum etkileşimi. *Dicle Tıp Dergisi* 2018; 45(1): 85-92.
23. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, Tang L. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLOS ONE* 2016; 11(4):e01553196.
24. Noorafshan A, Ahmadi M, Mesbah SF, Karbalay-Doust S. Stereological study of the effects of letrozole and estradiol valerate treatment on the ovary of rats, *Clin Exp Reprod Med* 2013; 40(3):115-121.
25. Akgöz S, Ilgaz C, Erdoğan D, Ömeroğlu S, Türkoğlu İ, Seymen CM. Bisfenol A'nın tuba uterina'da neonatal dönemde oluşturduğu değişikliklere karşı melatonin'in olası etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2018; 38(1): 21-9.
26. Xia W, Zhang D, Ouyang J, Liang Y, Zhang H, Huang Z, et al. Effects of pelvic endometriosis and adenomyosis on ciliary beat frequency and muscular contractions in the human fallopian tube. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16:48.
27. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism* 2006; 20(2): 235-244.
28. Giudice LC. Elucidating endometrial function in the post-genomic era. *Human Reproduction Update* 2003; 9: 223-235.
29. Elliott JL, Hosford SL, Demopoulos RI et al. Endometrial adenocarcinoma and polycystic ovary syndrome:risk factors, management, and prognosis. *Southern Medical Journal*, 2001; 94: 529-531.
30. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 2001; 98: 325-331.
31. Briceag I, Costache A, Purcarea VL, et al. Fallopian tubes- Literature review of anatomy and etiology in female infertility. *Journal of Medicine and Life* 2015; 8(2): 129-131.
32. Yan L, Wang A, Chen L, Shang W, Li M, Zhao Y. Expression of apoptosis-related genes in the endometrium of polycystic ovary syndrome patients during the window of implantation. *Gene* 2012; 506: 350-354.
33. Barron ML. Light exposure, melatonin secretion, and menstrual cycle parameters: An integrative review. *Biological Research for Nursing* 2007; 9(1): 49-69.
34. Tagliaferri V, Romualdi D, Scarini E, et al. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: A pilot study. *Reproductive Sciences* 2018; 25(2): 269-275.
35. Pai SA, Majumdar AS. Protective effects of melatonin against metabolic and reproductive disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *Journal of Pharmacy* 2014; 66: 1710-1721.
36. Kim MK, Park EA, Kim HJ, Choi WY, et al. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online* 2013; 26: 22-29.
37. Li C, Shi Y, Wang L, Chen ZJ. Melatonin receptor 1A gene polymorphism associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2011; 72: 130-134.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kistik Nefromalı Olguların Klinikopatolojik Özellikleri; Olgu Serisi

Berna AYTAÇ VURUŞKAN¹, Sevda AKYOL¹, Hakan VURUŞKAN²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kistik nefroma böbreğin nadir görülen multikistik benign tümördür. Hastanemizde 2005-2017 yılları arasında 1625 hasta böbrekte kitle nedeniyle opere olmuştur. Bu hastaların %1.2'si kistik nefroma tanısı almıştır. Çalışmamızda 2005-2017 yılları arasında, kistik nefroma tanısı almış 20 olgu, retrospektif olarak incelenerek, klinik ve histopatolojik özellikleri ortaya konuldu. Hasta kayıtlarından elde edilen bilgiler, klinik hikâyeleri, klinik tanısı ve cerrahi materyalin histopatolojik özelliklerine göre not edildi. Olguların 15'i kadındı. Yaş aralığı 1 - 63 arasındaydı. 12 vakada lomber veya yan ağrısı şikayeti mevcuttu. 14 hastaya radikal, 6 hastaya parsiyel nefrektomi yapıldı. Olguların takiplerinde rekürrens görülmedi. Kistik nefromalar klinik ve radyolojik olarak diğer kistik renal tümörlerle karışabilir, ayırıcı tanıda histopatolojik inceleme gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kistik nefroma. Böbrek. Erişkin. Pediatrik.

Clinicopathologic Features Of Cystic Nephroma; Series of Cases

ABSTRACT

Cystic nephroma is a rare multicystic benign tumor of kidney. In our hospital, 1625 patients were operated because of a kidney mass between 2005 and 2017. 1.2% of these patients were diagnosed as cystic nephroma. In our study we evaluated retrospectively the clinical and histopathologic features of 20 patients with cystic nephroma that were diagnosed between 2005-2017. Demographics of patients, clinical history, clinical diagnosis and pathologic characteristics of the specimen were assessed. 15 patients were female. Ages ranged from 1 to 63 years. 12 patients had lomber or flank pain. 14 patients underwent radical and 6 patients underwent partial nephrectomy. There was no recurrence during follow-up. Cystic nephromas mimic other cystic renal neoplasms clinically and radiologically, necessitating histopathological examination for definitive diagnosis.

Key Words: Cystic nephroma. Kidney. Adult. Pediatric.

Kistik nefromalar (KN) böbreğin nadir görülen multikistik benign tümörleridir¹. Tüm renal tümörlerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur². Etiyolojisi belirsizdir ve histogenezi tartışmalıdır³. Bimodal dağılım gösterirler, pediatrik ve erişkin yaş grubunda histogenetik-morfolojik olarak farklı hastalıklar olarak tanımlanmışlardır. Pediatrik yaş grubunda 3 ay - 2 yaş arasında ve erkeklerde sık görülürken, erişkin yaş grubunda 30 yaşından daha büyük ve kadın cinsiyette baskın olarak görülmektedir⁴. Pediatrik KN, metanefrik dokudan kaynaklanan benign karakterde tümörler iken erişkin

KN daha çok mikst epitelyal stromal tümörün (MEST) kistik lezyonu olarak değerlendirilmektedir^{5,6}. Kistik nefromalar belirleyici preoperatif tanı özellikleri bulunmadığı için günümüzde cerrahi tedavi edilmesi gereken lezyonlar olarak yerini korumaktadır⁷. Bu çalışmada tanı almış 20 KN olgusu geriye dönük olarak incelenerek ayırt ettirici klinik ve patolojik özellikleri analiz edilmiştir.

Gereç ve Yöntem

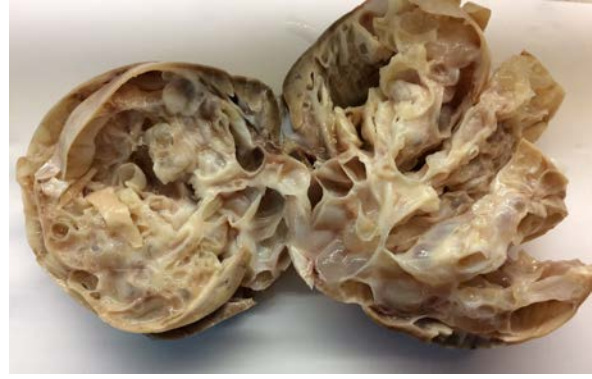
Çalışmamıza Ocak 2005 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, tanı almış 20 KN olgusu dahil edildi. Hastalara ait klinik bilgiler dosyalarından, ameliyat materyallerine ait patoloji raporları ile örnekleri Patoloji bölümünden sağlandı. Preparatlar tekrar değerlendirmek için çıkarıldı. Hastalara preoperatif olarak uygulanan radyolojik görüntüleme yöntemleri ve raporları gözden geçirilerek not edildi.

Geliş Tarihi: 25 Ekim 2018
Kabul Tarihi: 16 Temmuz 2019

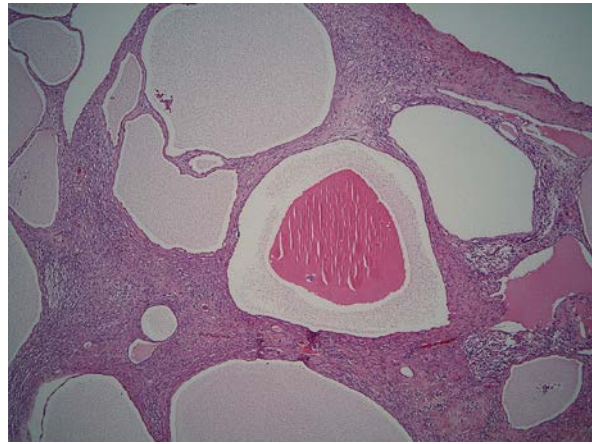
Dr. Sevda AKYOL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bursa
Tel.: 0 224 295 36 80
E-posta: sevdaakyol1@gmail.com

Bulgular

Olguların klinik bilgileri Tablo-I’de verilmiştir. Hastaların çoğu yan ağrısı şikayeti ile başvurmuştur (12/20, % 60). Klinik öyküler incelendiğinde 8 hastada eşlik eden çeşitli kronik hastalıklar mevcut iken 1 hastada diğer böbrekte renal hücreli karsinoma tespit edilmiştir. Ultrasonografide kistler genellikle hiperekoik septalar ile çevrelenmiş hipoekoik lezyonlar şeklinde raporlanmıştır. Bilgisayarlı tomografi görüntüleme yönteminde, böbrek içerisinde iyi sınırlı septasyonlar içeren multikistik yapılanmalar şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların hiç birinde kalsifikasyon veya perinefrik değişiklik görülmemiştir. Pediatrik 1 hastada ve tümör boyutu küçük saptanan 5 hastada parsiyel nefrektomi uygulanırken, 14 hasta tümör boyutu ve tümörlerin geniş damar yapılarına yakınlığı nedeniyle radikal nefrektomi operasyonu uygulanmıştır. Operasyon sonrası gönderilen materyallerin makroskopik incelemelerinde tümöral lezyonlar tamamen kistik, multiloküle özellikle olup kistlerin iç yüzeyi düzgün görünümde izlenmiştir (Şekil 1). Mikroskopik incelemede kistlerin küboidal veya hobnail tarzı epitel ile döşeli olduğu, kistler arasındaki stromanın ise değişen derecede hiyalinize işi hücrelerden, fibroblastlardan oluştuğu ve yer yer over stromasını andıran bir görünüme sahip olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 2). Her iki komponentte de sitolojik atipi görülmemiştir. İmmünohistokimyasal olarak, stromal komponentte CD10, düz kas aktini, östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör(PR) ile pozitiflik saptanmıştır (Şekil 3,4). Hastalarda postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Olguların takip aralığı 1-96 ay olup hastalarda rekürrens veya metastaz görülmemiştir.



Şekil 1:
Makroskopik olarak tümörler kistik ve multiloküle olup, kistlerin iç yüzeyi düzgün görünümündedir.



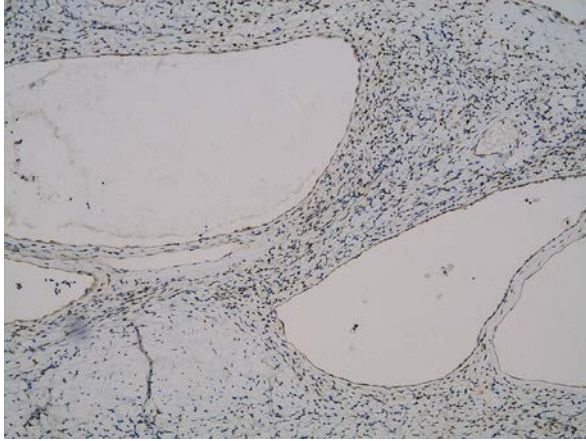
Şekil 2:
Basıklaşmış epitelle döşeli farklı çaplardaki kistler ve bu kistler arasında yerleşmiş işi hücrelerden oluşan stroma (HE x 100)

Tablo I. Kistik nefroma tanısı almış olguların klinik özellikleri.

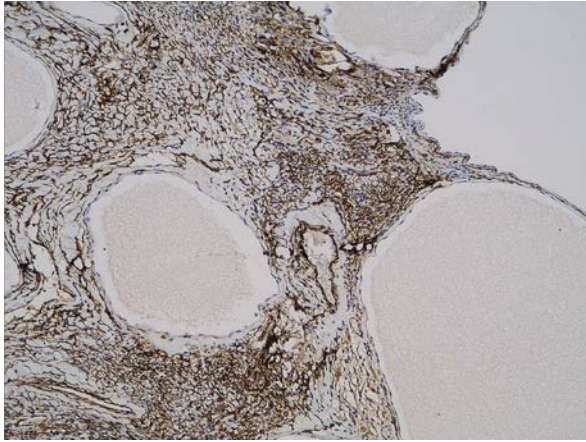
Olgular	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Lateralite	Tümör boyutu (cm)	Tedavi (Nefrektomi)	Takip süresi (ay)	Prognoz
1	45	K	Ağrı	Sol	7	Total	76	Sağ
2	59	E	İnsidental	Sağ	1,2	Parsiyel	1	Sağ
3	1	E	Şişlik	Sağ	4	Total	96	Sağ
4	2	K	Şişlik	Sağ	15	Total	35	Sağ
5	63	K	Ağrı	Sağ	13	Total	60	Sağ
6	33	K	İnsidental	Sağ	1,1	Parsiyel	56	Sağ
7	42	E	Ağrı	Sol	10	Total	55	Sağ
8	24	K	Ağrı	Sol	9	Total	36	Sağ
9	59	K	Ağrı	Sağ	3	Total	1	Sağ
10	30	K	İnsidental	Sağ	3,2	Total	1	Sağ
11	8	E	Ağrı	Sağ	3	Parsiyel	24	Sağ
12	59	K	Ağrı	Sol	6	Total	27	Sağ
13	38	E	Ağrı	Sol	4	Total	12	Sağ
14	14	K	Ağrı	Sol	6	Parsiyel	15	Sağ
15	50	K	Ağrı	Sol	20	Total	4	Sağ
16	46	K	Ağrı	Sol	15	Total	12	Sağ
17	63	K	İnsidental	Sağ	3,7	Parsiyel	12	Sağ
18	2	K	Şişlik	Sağ	12	Total	5	Sağ
19	54	K	Ağrı	Sağ	9	Total	1	Sağ
20	44	K	İnsidental	Sol	5	Parsiyel	1	Sağ

K:Kadın, E: Erkek

Kistik Nefroma



Şekil 3:
Stromal hücrelerde ER pozitifliği (H.E x 100)



Şekil 4:
Stromal hücrelerde SMA pozitifliği (H.E x 100)

Tartışma

KN, önceleri literatürde multiloküler kistik tümör, renal multiloküler kist, multipl loküler kistik nefroma, renal kistadenoma ve parsiyel polikistik böbrek adları ile tanımlanmış olup malign potansiyelli gelişimsel lezyonlar olarak düşünülmüştür.^{8,9} 2004 Dünya Sağlık Örgütü renal tümörler sınıflamasında, pediatrik kistik nefromalar ayrı bir antite olarak yer almayıp kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma ve kistik nefroblastoma'nın bir bölümü olarak değerlendirilmiştir¹⁰. Erişkin tip KN ise böbreğin yumuşak doku tümörleri sınıflaması içerisinde ayrı bir başlık olarak yer almıştır¹¹. Ancak 2016 yılında yayınlanan yeni Dünya Sağlık Örgütü renal tümörler sınıflamasında erişkin tip KN, benzer yaş ve cinsiyet dağılımı, morfolojik görünümü ve immünohistokimyasal profili temel alınarak MEST ailesinin bir bölümü olarak değerlendirilmiştir¹². Pediatrik KN ise DICER1 gen mutasyonu gösterdiği için kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma ve kistik nefroblastomadan farklı ayrı bir antite olarak ele alınmıştır¹³. Literatür bilgilerinde pediatrik ve erişkin tip KN'lerin birbirleri ile benzerlikleri bilin-

mektedir ancak farklarını karşılaştıran çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Li ve ark. göre, DICER-1 gen mutasyonu pediatrik hastalarda belirgin yüksektir. Aynı zamanda stromal değişiklikler daha çok erişkin tip KN/MEST ailesinde görülmektedir¹⁴. Yazarlara göre, over stroması benzeri stroma, dağılmış görünümde kollajen ve inhibin immünreaktivitesi erişkin tip KN/MEST'de saptanırken, pediatrik KN'de bu tarzda morfolojik ve immünohistokimyasal belirteç gösterilememiştir¹⁴. Bizim olgularımızdan pediatrik tip kistik nefroma tanısı almış hastalara DICER-1 gen mutasyon analizi yapılmamış olup histopatolojik değerlendirme sonucunda tanıya ulaşılmıştır.

Klinik olarak, sıklıkla fizik muayene sırasında saptanan asemptomatik abdominal şişlik ile ortaya çıkar³. Bunun yanında ağrı, hematüri veya üriner sistem enfeksiyonu gibi nonspesifik semptomlar da gösterebilir¹⁵. Hematüri her yaş grubunda görülebilir ve tümörün renal pelvise doğru uzanımı ile ilişkilendirilebilir¹⁵. Pediatrik yaş grubu daha çok ağrısız abdominal kitle ile bulgu verir¹⁶. Olgu serimizde boyutu küçük saptanan tümörler başka nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında insidental saptanırken, 4 cm üstünde büyük boyutlu tümörlere sahip 2 hastada şişlik, 8 hastada yan ağrısı saptanmıştır. Hematüri şikayeti tanımlayan hasta tespit edilmemiştir.

Literatürde görüntüleme yöntemleri ile ilgili ayırt edici özellikler tanımlanmıştır ancak bunlar tüm hasta tiplerini kapsayacak özellikte değildir. Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleme yöntemleri multiloküler karakterde neoplazileri gösterebilir ancak Bosniak sınıflamasındaki tip II veya III ayırımını yapması çok güçtür¹⁷. Bu lezyonlar BT'de iyi sınırlı multiseptasyonlu kistik lezyonlardır ve septasyonları fark edilebilir derecede artmıştır. Çok nadir olarak artmış septasyonların bir araya gelmesi solid kitle lezyonunu ile karışabilir¹⁸. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi nadir olarak kullanılır. Ancak T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyal gösterir. Septalar tüm kesitlerde fibröz içerik nedeniyle genellikle hipointensir¹⁹. Ancak hiçbir yöntem çocuklarda kistik nefroma ile diğer çocukluk çağı kistik böbrek tümörlerini, erişkinlerde ise renal hücreli karsinoma ile ayırımını güvenilir şekilde yapamaz^{20,21}. Bu nedenle kesin tanı cerrahi materyalin patolojik incelemesi sonrası konulmaktadır.

Patolojik incelemede ise KN tanısında Powell ve ark. tarafından oluşturulan ve en son Joshi, Beckwith tarafından geliştirilen kriterler mevcuttur. Bu kriterlere göre lezyon; net bir şekilde normal böbrek parankiminden ayrılmalı, septalarla ayrılmış değişik boyutlarda kistlerden oluşmalı, kistler basıklaşmış kuboidal veya hobnail hücrelerinden oluşan epitelle döşeli olmalı, septalar fibröz dokudan oluşmalı ve iyi diferansiye renal tübüleri içerirken tamamıyla gelişmiş nefron bulundurmamalıdır²². Patolojik incelemede pedi-

rik hastalarda ayırıcı tanıya kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma (KPDN) ve kistik nefroblastoma alınmalıdır. KN'da dahil olmak üzere tüm bu tümörler makroskopik olarak genelde unifokaldır ancak nadiren multifokal veya bilateral olabilir. Lezyon boyutları 5 - 10 cm arasında değişmektedir ve kalın fibröz kapsüle sahiptir. Kistin lokülleri birkaç milimetre ile 4 cm arasında değişmektedir, miksoid veya berrak sıvı içerir. Kistler arasında ince fibröz septa mevcuttur. Ancak mikroskopik incelemede KN'de kistler arası septalar matür tübülleri içerirken KPDN'de blastemal hücreler ve/veya embriyonel elemanlar saptanır. Benzer şekilde blastemal hücre kümelerinin varlığı kistik nefroblastoma tanısını koydurur²³. Erişkin hastalarda ise ayırıcı tanıda en önemli yeri, radyolojik veya klinik olarak ayırımı çok zor olabileceği renal hücreli karsinoma almaktadır⁷. KN'de kistler kuboidal veya hobnail tarzı epitel ile döşelidir²⁴. Stroma değişik derecelerde hyalinize içsi hücreler, fibroblastlar ve az sayıda matür renal tübül yapıları içerir. Renal hücreli karsinomda görülmesi beklenen, kistleri döşeyen, berrak sitoplazmalı atipik hücreler veya septalarda berrak sitoplazmalı atipik hücre grupları bulunmaz.

Böbreğin diğer malign kistik tümörlerini dışlamak açısından cerrahi yaklaşım önerilen tedavi yöntemidir. Nefron koruyucu cerrahiler lezyonun bulunduğu yer ve boyutuna bağlı olarak uygulanabilir²⁵. KN erişkinlerde benign tümörler olarak değerlendirilir ancak parsiyel nefrektomili olgularda tümör rekürrensi de bildirilmiştir²⁶. Literatürde Castillo ve ark. sundukları 24 olgulu parsiye nefrektomi olgu serisinde 39 aylık takip sonrasında rekürrens görülmemiştir²⁷. Olgularımızın 14'ünde tümör boyutunun büyüklüğü ve görüntüleme yöntemleri ile renal hücreli karsinoma ayırımının net olarak yapılamaması nedeniyle nefrektomi uygulanmıştır. Pediatrik olgularımızda ise daha çok nefroblastomöz tümör grubu düşünülerek total cerrahi yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde rekürrens tespit edilmemiştir.

Sonuç

İlerleyen tanısız görüntüleme yöntemleri bu tip renal tümörlerin farkındalığını arttırmakla beraber, nonspesifik klinik bulguları ve görüntüleme yöntemlerinde benzer bulguların görülmesi nedeniyle kistik renal tümörlerde nefrektomi en iyi tedavi seçeneği gibi görülmektedir. Lezyonun boyutuna ve yerine bağlı olmak koşuluyla, kapsüllü lezyonlarda ve kistin benign olduğundan şüphelenilmiyorsa nefron koruyucu cerrahi tedavi seçeneği olabilir. Ancak kesin tanı tamamiyle çıkarılmış tümörün histopatolojik değerlendirilmesi ile konulabilir.

Kaynaklar

1. Bonsib SM. Cystic nephroma. Mixed epithelial and stromal tumor. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn IA(eds). Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs; WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004. p. 76.
2. Han KR, Janzen NK, McWhorter VC, et al. Cystic renal cell carcinoma: biology and clinical behaviour. *Urol Oncol* 2004;22:410-4.
3. Dell'Atti L. An Unusual Presentation of Cystic Nephroma in an Adult Man. *Rare Tumors*. 2015;18: 5860
4. Mohanty D, Jain BK, Agrawal V, Gupta A. Cystic nephroma: A diagnostic dilemma. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:518-20.
5. Van Den Hoek J, De Krijger R, Van De Ven K, Lequin M, Van Den Heuvel-Eibrink MM. Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma and cystic Wilms' tumor in children: A spectrum with therapeutic dilemmas. *Urol Int* 2009;82:65-70.
6. Zhou M, Kort E, Hoekstra P, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: Molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol* 2009;33:72-80.
7. Wilkinson C, Palit V, Bardapure M, et al. Adult multilocular cystic nephroma: Report of six cases with clinical, radiopathologic correlation and review of literature. *Urol Ann* 2013;5:13-7.
8. Kuzgunbay B, Turunc T, Bolat F, Kilinc F. Adult cystic nephroma: a case report and a review of the literature. *Urol Oncol* 2009;27:407-9.
9. Falidas E, Ntasi A, Mathioulakis S, et al. Multicystic nephroma in an elderly man. Case report. *G Chir* 2011;32:483-6.
10. Eble J. Cystic partially differentiated nephroblastoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004:55.
11. Bonsib SM. Cystic nephroma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004:76.
12. Michal M, Amin MB, Delahunt B, et al. Mixed epithelial stromal tumor family. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016:70-71.
13. Argani P, Bruder E, Dehner L, et al. Paediatric cystic nephroma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016:53.
14. Li Y, Pawel BR, Hill DA, Epstein JI, Argani P. Pediatric Cystic Nephroma Is Morphologically, Immunohistochemically, and Genetically Distinct From Adult Cystic Nephroma. *Am J Surg-Pathol* 2017;41:472-81.
15. Bouhafs A, Cherradi N, Lamaalmi N, Beklacheh R, Barahioui M. An unusual case of multicystic Nephroma with prominent renal pelvis involvement. *Int J Urol* 2006;13:436-8.
16. Zdrojowy R, Sawicz-Birkowska K, Apoznański W, et al. Adult Wilms tumour. *Int J Urol Nephrol* 2011;43:691-6.
17. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, et al. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anatom Pathol* 2006;13:26-56.

Kistik Nefroma

18. Chu LC, Hruban RH, Horton KM, Fishman EK. Mixed epithelial and stromal tumor of The kidney: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1541-51.
19. Silver IM, Boag AH, Soboleski DA. Best cases from the AFIP: Multilocular cystic renal tumor: cystic nephroma. *Radiographics* 2008;28: 1221-5.
20. Grosse C, Sonnberger U, Grosse A, Breinl E, Hergank. Multilocular cystic nephroma: Atypical sonographic and computed tomographic findings. *Eur J Radiol Extra* 2006; 58:13-16.
21. Boybeyi O, Karnak I, Orhan D et al. Cystic nephroma and localized renal cystic disease in children: diagnostic clues and management. *J Pediatr Surg* 2008;43:1985-89
22. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer*. 1989;64:466-79.
23. Agrons GA, Wagner BJ, Davidson AJ, Suarez ES. Multilocular cystic renal tumor in children: Radiologic-pathologic correlation. *Radio Graphics* 1995;15:653-69.
24. Mukhopadhyay S, Valente AL, de la Roza G. Cystic Nephroma: A histologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Arch Path Lab Med* 2004;128:1404-11.
25. Dong B, Wang Y, Zhang J, et al. Multilocular cystic nephroma treated with laparoscopic nephron-sparing surgery: a case report. *Can Urol Assoc J* 2014;8:e545- 7.
26. Bastian PJ, Kuhlmann R, Vogel J, Bastian HP. Local recurrence of an unilateral cystic nephroma. *Int J Urol* 2004;11:329-31.
27. Castillo OA, Boyle ET Jr, Kramer SA. Multilocular cysts of kidney. A study of 29 patients and review of literature. *Urology* 1991;37:156-62.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Böbrek Hastalarının Klinikte Yattığı Sürede Öğrenim Gereksinimlerinin Tespiti

Meltem ESKİCİOĞLU¹, Eda ÜNAL², Aysel ÖZDEMİR³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışma, böbrek hastalarının klinikte yattığı süre içerisinde öğrenim gereksinimlerinin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlandı. Araştırma çalışmaya katılmayı kabul eden 134 hasta ile yapıldı. Çalışmanın verileri araştırmacı tarafından hazırlanan kişisel bilgi formu ve Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği (HÖGÖ) ile toplandı. İstatistiksel analiz için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 54,52±16,33 yıl, aktif hastalık süresi 5,5±6,4 yıl ve hastanede kalış süresi 6,64±6,52 gündür. Hastaların %53'ü kadın %77,6'sı evli, çoğunluğu (%47,8) ilköğretim mezunu ve ekonomik durumları (%91,0) orta düzeydedir. Yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, ekonomik durum öğrenme ihtiyaçları ile korelasyon gösterdi (p>0.05). Çalışmaya katılan nefroloji hastalarının Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği puan ortalaması 83,12±19,30'dur. HÖGÖ alt boyut puanlarının dağılımı incelendiğinde yaşam aktiviteleri (17,94±5,72) ile tedavi ve komplikasyonlar (17,04±5,50) bölümlerinden en yüksek, duruma ilişkin duygulardan (6,58±1,67) en az puan alındı. Hastaların çoğu (%79,1) eğitim istemekte ve eğitim konusunu %41,5'i hastalık hakkında olarak ifade etti. Hastaların öğrenme ihtiyaçları puanları ile eğitim isteme durumu arasında anlamlı ilişki saptandı (p>0.05). Nefroloji hastalarının çoğu eğitim istemektedir. Hastaların öğrenim gereksinimleri ölçeğine göre özellikle yaşam aktiviteleri ile tedavi ve komplikasyonlara ilişkin bilgi almak istedikleri sonucuna varıldı. Eğitimlerin bu öncelik sırası doğrultusunda bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak planlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nefroloji. Öğrenme İhtiyaçları. Hasta Eğitimi. Hemşirelik.

Determination of Learning Needs of Kidney Patients During Stay in Clinic

ABSTRACT

This study was planned descriptive and cross-sectional conducted to determine the learning needs of kidney patients during stay in clinic. The study was conducted with 134 patients who accepted the study. Data were collected with prepared by the researcher's personal information form and "Patient Learning Needs Scale (PLNS)". Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test and Spearman correlation analysis were performed for statistical analysis. Average age of the patients was 54.52±16.33 years, duration of active disease was 5.5±6.4 years and duration of hospital stay was 6.64±6.52 days. 53% of the patients were female, 77.6% were married, the majority (47.8%) were in primary school, and their economic status (91.0%) was moderate. Age, gender, education, job, economic status were correlated with learning needs (p>0.05). Average score of the Patient Learning Needs Scale of nephrology patients in the study was 83.12±19.30. When the PLNS subscale scores were examined, life activities (17.94±5.72) and treatment and complications (17.04 ± 5.50) were the highest and situation related emotions (6.58±1.67) were minimum score. Most of the patients (79.1%) demanded education and 41.5% of the subjects stated that they are about the disease. A significant relationship was found between the learning needs scores of the patients and the demand for education (p>0.05). Most nephrology patients require education. According to Learning Needs Scale of patients, they wanted to get information especially about their life activities, treatment and complications. It is recommended the trainings should be planned in with this priority order taking to individual differences.

Key Words: Nephrology. Learning Needs. Patient Education. Nursing.

Geliş Tarihi: 10 Mayıs 2019
Kabul Tarihi: 19 Temmuz 2019

Dr. Aysel ÖZDEMİR
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı
Bursa
Tel.: 0224 294 2472
E-posta: ayozdemir@uludag.edu.tr

Böbrek hastalığı dünya genelinde 750 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir¹. Ülkemizde yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışma (CREDIT) kohortunda genel erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı görülme prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur². Bu çalışmaya göre ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı bulunmaktadır. Böbrek hastalıklarının sık görülmesi, mortalite ve morbiditenin yüksek olması, komplikas-

yonların yaşam konforunu olumsuz etkilemesi hem aile hem de ülke ekonomisine yük getirmesi onu önemli bir halk sağlığı problemi haline getirmektedir².

Günümüzdeki teknoloji ve bilimin kazandırdığı yenilikler sayesinde, sağlık hizmet maliyetlerinin ve hastane komplikasyonlarının artması hastaların hastanede yatış süresinin kısalmasına sebep olmuştur³. Hastaların hastanede kaldığı sürede hastalıkla ilgili bilgi, tutum ve becerilerinin belirlenmesi ve saptanan ihtiyaçların kazandırılması hastanın taburculuğu sonrası bakımında oldukça önemlidir⁴.

Hastaların belirlenen ihtiyaçlar doğrultusunda uygun ve yeterli bilgilendirme ile taburculuğa hazırlanmasında hemşirelere önemli roller düşmektedir^{3,4}.

Aygül ve ark. (2012)'nin çalışmasında hastaların %96,6'sı hasta yakınlarının bilgilendirilmesinin çok gerekli olduğunu tespit etmişlerdir⁵. Özdemir ve ark. (2015)'nin çalışmasında hastaların %78,9'u eğitim gereksinimi olduğu saptanmıştır⁶. Eğitimin uygun ve yeterli düzeyde olabilmesi için hasta gereksinimlerinin tespit edilmesi, öncelik sırasına göre belirlenmesi, bireysel eğitimin kapsamlı olarak planlanması çok basamaklı bir girişimdir⁴. Taburculuk eğitimi verilen hastaların; iyileşme süreçlerinin hızlandığı, yan etkilerinin önlenmesi tespit edilmiştir⁵. Bireylerin hastalıklarına ilişkin bakış açıları, onların yaşam kaliteleri üzerinde oldukça etkili olmaktadır. Özellikle kronik seyirli böbrek yetmezliği hastalarında, kendi hastalığına ilişkin görüşlerinin iyileştirilip, gereksinim duydukları bilgilendirmenin bütüncül yapılması yaşam kalitesinin yükseltilmesine yardımcı oluna bileceği düşünülmektedir⁷.

Hasta öğrenim gereksinimleri ile ilgili farklı kliniklerde birçok çalışma yapılmıştır. Fakat nefroloji kliniğinde yapılanlar sınırlıdır. Bu çalışmada böbrek hastalarının yatarak tedavi olduğu sürede öğrenim gereksinimlerinin saptanıp, eksikliği hissedilen bilgilerin tamamlanabilmesi için eğitimlerinin bu doğrultuda planlanmasına katkıda oluna bilineceği düşünülmektedir.

Bu çalışma, böbrek hastalarının klinikte yattığı süre içerisinde öğrenim gereksinimlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, böbrek hastalarının klinikte yattığı süre içerisinde öğrenim gereksinimlerini belirlemek amacı ile kesitsel ve tanımlayıcı türde gerçekleştirildi. Araştırmanın evrenini 1 Mart-30 Nisan 2019 tarihleri arasında Bursa ilinde yer alan bir üniversite hastanesinin nefroloji kliniğine başvuran hastalar oluşturdu. Çalışmaya bu tarihler arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nin nefroloji kliniğinde yatan, iletişim sorunu olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 134 nefroloji

hastası alındı. Çalışma verileri, nefroloji kliniğinde uygulamaya çıkan öğrencilerin bakım planı yaptıkları hasta bakım formlarından oluşturuldu.

Veri Toplanması

Araştırmanın verileri, Halk Sağlığı Hemşireliği klinik uygulama sırasında öğrencilerin yüz yüze görüşme tekniği ile nefroloji hastalarından elde ettikleri bilgilerle hazırlanan bakım planı formlarının, araştırmacılar tarafından taranması ile elde edildi. Veriler 24 sorudan oluşan kişisel bilgi formu ile Bubela ve arkadaşları (1990) tarafından geliştirilen, Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Çatal ve Dicle (2007) tarafından yapılan Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği (HÖGÖ) ile toplandı. Literatürde yer alan bilimsel çalışmaların çoğunluğunda hasta öğrenim gereksinimini belirlemek için HÖGÖ kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Hastalara ait sosyo-demografik özellikler (yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, meslek, medeni hal, gelir durumu vb.) ile hastalığa ilişkin özellikler (ailede kronik hastalık varlığı, hastanede kalış süresi, refakatçi durumu, aktif hastalık süresi, hastane deneyimi vb.) ve hasta eğitimine yönelik (daha önce hastalıkla ilgili eğitim durumu, eğitim isteği, eğitim istenilen konu, yöntem ve zaman vb.) bilgileri içeren toplamda 24 sorudan oluşmaktadır.

Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği: Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği Bubela ve arkadaşları (1990) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Çatal ve Dicle (2007) tarafından yapılmıştır. Ölçek likert tipi toplam 50 madde ve 7 alt gruptan (ilaçlar, yaşam aktiviteleri, toplum ve izlem, duruma ilişkin duygular, tedavi ve komplikasyonlar, yaşam kalitesi, cilt bakımı) oluşmaktadır. Her madde 1'den 5'e kadar puan alır. (1= önemli değil, 2= biraz önemli, 3= ne az ne çok önemli, 4= çok önemli, 5= son derece önemli) Ölçekten ortalama bir puan elde edilebilir ve toplam puan 50-250 arasında değişmektedir. Ölçek her bir alt grup ile ölçek toplam puanı üzerinden değerlendirilmektedir. Ölçekten elde edilen toplam puanın artması kişilerin öğrenim gereksinimlerinin arttığını göstermektedir. Ölçeğin Cronbach alpha değeri 0,95 olarak belirlenmiştir⁸.

İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programında ortalama, yüzdelik, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis testi ve Spearman korelasyonu kullanılarak analiz yapıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan etik onay alındı. (Oturum Tarihi: 12.02.2019 ve 2019-03 Oturum Sayısı, Karar No 11)

Böbrek Hastalarının Öğrenim Gereksinimleri

Bulgular

Böbrek hastalarının sosyo-demografik özellikleri ile hasta ve hastalığa ilişkin bilgileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 54,52±16,33 yıldır. Hastaların %53'ü kadın ve %77,6'sı evlidir. Bireylerin çoğunluğu (%47,8) ilkököl mezunu ve ekonomik durumları (%91,0) orta düzeydedir. Araştırmaya katılan bireylerin neredeyse tamamı (%96,3) daha önce hastanede yattığı ve %97,8'inin yanında refakatçısı olduğu görülmektedir. (Tablo I)

Tablo I. Nefroloji hastalarının sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Ortalama ±Standart Sapma	n	%
Yaş	54,52±16,33		
Aktif hastalık süresi(yıl)	5,5±6,4		
Hastanede yatış süresi(gün)	6,64±6,52		
Cinsiyet			
Kadın		71	53
Erkek		63	47
Medeni durum			
Evli		104	77,6
Bekâr		7	5,2
Dul		23	17,2
Öğrenim durumu			
Okuryazar değil		4	3
Okuryazar		4	3
İlkokul		64	47,8
Ortaöğretim		30	22,4
Üniversite		25	18,7
Diğer		7	5,2
Meslek			
Serbest meslek		6	4,5
İşçi		7	5,2
Memur		17	12,7
Emekli		31	23,1
Ev Hanımı		58	43,3
Diğer		15	11,2
Ekonomik durum			
İyi		9	6,7
Orta		122	91,0
Kötü		3	2,2
Refakatçi durumu			
Var		131	97,8
Yok		3	2,2
Hastane yatış deneyimi			
Evet		129	96,3
Hayır		5	3,7

Nefroloji hastalarının %79,1'inin eğitim istediği, %41,5'inin hastalıkları hakkında eğitim istediği saptandı. Hastaların %83,1'nin bu eğitimi hastanede yatarken ve %98,1'inin bu eğitimi yüz yüze yöntem kullanılarak verilmesini istediği tespit edildi. (Tablo II)

Tablo II. Nefroloji hastalarının hasta eğitiminden isteklerinin dağılımı

Hastaların Hasta Eğitim İstekleri	n	%
Eğitim isteği (n=134)		
Evet	106	79,1
Hayır	28	20,9
Eğitimin zamanı (n=106)		
Taburculuktan hemen önce	17	16
Yatış sırasında	88	83,1
Her müdahaleden önce	1	0,9
Eğitim için tercih edilen yöntem (n = 106)		
Yüz yüze	104	98,1
Sadece kitapçık / broşür kullanarak	2	1,9
Eğitim istenilen konular (n = 106)		
Diyetleri hakkında	16	15
İlaçlar / tedavi hakkında	18	17
Hastalık hakkında	44	41,5
Günlük yaşama etkisi hakkında	16	15
Koruyucu önlemler hakkında	12	11,5

Nefroloji hastalarının Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği'nden (HÖGÖ) ve alt gruplarından elde edilen puanların dağılımı Tablo III'te görülmektedir. Hastalarının Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği toplam puanı 83,12±19,30'dur. Hastaların ölçeğin yaşam aktiviteleri ile tedavi ve komplikasyon alt bölümlerinden en yüksek puan aldığı belirlendi.

Tablo III. Hasta öğrenim gereksinimleri ölçeğinden ve alt gruplarından elde edilen puanların dağılımı

HÖGÖ Alt Grupları	Ort±Sd	Minimum	Maximum
İlaçlar	12,13±5,45	8,00	32,00
Yaşam aktiviteleri	17,94±5,72	9,00	32,00
Toplum ve izlem	7,93±1,93	6,00	15,00
Duruma ilişkin duygular	6,58±1,67	5,00	14,00
Tedavi ve komplikasyonlar	17,04±5,50	9,00	31,00
Yaşam kalitesi	14,26±4,44	8,00	26,00
Cilt bakımı	7,21±2,78	5,00	16,00
HÖGÖ toplam puanı	83,12±19,30	50,00	132,00

Tablo IV incelendiğinde yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, ekonomik durum gibi sosyo-demografik değişkenler hastaların öğrenme ihtiyaçları ile korelasyon gösterdi (p>0.05). Ailede kronik hastalığa sahip olma durumu ve hastanede yatma durumu ile öğrenme ihtiyaçları puanları istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Hastalık süresi ile tedavi ve komplikasyonlar alt grubu arasında pozitif yönlü, hastanede yatış süresi ile ölçeğin yaşam aktiviteleri ve duruma ilişkin duygular alt grubu öğrenme ihtiyaçları arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. (p>0.05). Hastaların öğrenme ihtiyaçları puanları ile eğitim isteme durumu arasında ilişki tespit edildi(p>0.05).

Tablo IV. Bazı hasta değişkenlerinin HÖGÖ puanları üzerine etkisi

	Eğitim isteme durumu	Hastanede yatma durumu	Hastalık süresi	Hastanede yatış süresi	Alilde kronik hastalık durumu	Ekonomik durum	Meslek	Öğrenim durumu	Medeni durum	Yaş	Cinsiyet	ilaçlar	Yaşam aktiviteleri	Toplum ve izlem	Duruma ilişkin duygular	Tedavi ve komplikasyonlar	Yaşam kalitesi	Cilt bakımı	HÖGÖ toplam puanı
	U=817,500, p<0,001	U=297,500, p=0,763	r=-0,047, p=0,587	r=0,002, p=0,981	U=2134,500, p=0,819	KW=0,409, p=0,815	KW=3,724, p=0,445	KW=0,513, p=0,972	KW=1,980, p=0,372	r=0,032, p=0,713	U=1873,500, p=0,097	U=1742,500, p=0,027	U=2030,000, p=0,347	U=2023,500, p=0,324	U=2155,000, p=0,716	U=1600,000, p=0,004	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037	
	U=401,500, p<0,001	U=225,000, p=0,251	r=-0,057, p=0,509	r=-0,183, p=0,034	U=1892,500, p=0,188	KW=0,235, p=0,889	KW=7,369, p=0,118	KW=4,039, p=0,401	KW=0,258, p=0,879	r=-0,096, p=0,269	U=1742,500, p=0,027	U=2030,000, p=0,347	U=2023,500, p=0,324	U=2155,000, p=0,716	U=1600,000, p=0,004	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037		
	U=700,000, p<0,001	U=257,000, p=0,432	r=-0,114, p=0,191	r=-0,017, p=0,843	U=2040,500, p=0,508	KW=2,380, p=0,304	KW=5,714, p=0,222	KW=1,547, p=0,818	KW=0,908, p=0,635	r=-0,031, p=0,722	U=2030,000, p=0,347	U=2023,500, p=0,324	U=2155,000, p=0,716	U=1600,000, p=0,004	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037			
	U=786,000, p<0,001	U=188,000, p=0,101	r=-0,031, p=0,720	r=-0,194, p=0,024	U=2111,500, p=0,734	KW=2,977, p=0,226	KW=1,993, p=0,173	KW=7,599, p=0,107	KW=0,404, p=0,817	r=-0,017, p=0,845	U=2030,000, p=0,347	U=2023,500, p=0,324	U=2155,000, p=0,716	U=1600,000, p=0,004	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037			
	U=382,000, p<0,001	U=303,500, p=0,823	r=-0,222, p=0,010	r=-0,156, p=0,072	U=2068,000, p=0,600	KW=0,416, p=0,812	KW=1,282, p=0,864	KW=4,313, p=0,365	KW=4,949, p=0,084	r=-0,052, p=0,550	U=2155,000, p=0,716	U=1600,000, p=0,004	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037					
	U=414,500, p<0,001	U=278,000, p=0,600	r=-0,112, p=0,199	r=-0,096, p=0,272	U=2131,000, p=0,810	KW=0,059, p=0,971	KW=10,777, p=0,029	KW=0,697, p=0,952	KW=0,692, p=0,708	r=-0,228, p=0,008	U=1600,000, p=0,004	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037						
	U=886,000, p<0,001	U=292,500, p=0,712	r=0,006, p=0,944	r=-0,006, p=0,947	U=1966,500, p=0,304	KW=7,873, p=0,020	KW=6,862, p=0,143	KW=2,116, p=0,714	KW=1,984, p=0,371	r=0,058, p=0,502	U=1374,000, p<0,001	U=1768,500, p=0,037							
	U=325,500, p<0,001	U=295,500, p=0,751	r=-0,134, p=0,122	r=-0,147, p=0,89	U=2073,500, p=0,618	KW=0,140, p=0,932	KW=5,728, p=0,220	KW=1,717, p=0,788	KW=2,060, p=0,357	r=-0,107, p=0,218	U=1768,500, p=0,037								

U= Mann Whitney U testi, KW= Kruskal Wallis testi

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nin nefroloji kliniğinde yatan, araştırmaya katılmayı kabul eden, Halk Sağlığı Hemşireliği uygulaması sırasında kullanılan tarama formları değerlendirilerek toplam 134 böbrek hastasının öğrenim gereksinimlerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel olarak gerçekleştirildi. Nefroloji hastalarına uygulanan Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği (HÖGÖ) sonucunda elde edilen toplam puan çalışmamızda 83,12±19,30 (minimum 50,00-maksimum 132,00) olarak tespit edildi. Aynı ölçek kullanılarak gerçekleştirilen bilimsel çalışma sonuçlarında ise HÖGÖ puanları Tan ve ark. bir üniversite hastanesine ait dahiliye kliniklerindeki (Nefroloji, Hematoloji, Endokrinoloji, Göğüs hastalıkları, Gastroloji, Onkoloji, Nöroloji) hastalarda 204,26±23,85, Çetinkaya ve Aşiret'in dahili ve cerrahi hastalarda 186,67 ± 29,22, Güçlü ve Kurşun'un genel cerrahi hastalarda 191,17±34,14, Şahin ve ark. kolorektal kanser cerrahisi uygulanan hastalarda 199,6 ± 29,7, Soyer ve ark. ameliyat olan (Organ Nakli Araştırma ve Uygulama Merkezi, Genel Cerrahi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Ortopedi ve Travmatoloji, Üroloji, Göz Hastalıkları) hastalarda 205,0 ± 26,7, Temiz ve ark. tiroidektomi yapılan hastalarda 208,38±34,91, Polat ve ark. bir üniversite hastanesinde yatan hastalarda 165,95 ± 45,44, Göktaş ve ark. cerrahi ünitesindeki hastalarda 178,53 ± 27,59 olarak hesaplanmıştır^{3,4,9-14}. Çalışmanın gerçekleştirildiği örnekleme ele alınan hastalık çeşidinin farklılığı ve çalışmamızın tek bir klinikte yapılmış olması HÖGÖ toplam puan ortalaması sonucunda değişiklik yaratmış olabilir.

Aynı ölçek kullanılarak farklı kliniklerde yapılan çalışmalara dahil edilen hastaların sosyo demografik verileri incelendiğinde Çetinkaya ve Aşiret'in büyük çoğunluğunun dahili kliniklerde (n=97) yatan hastalar tarafından oluşturulduğu hasta öğrenim gereksinimlerinin belirlenmesi adlı çalışmada (n=146) hastaların genel yaş ortalamasının 59,3 ± 1,63 yıl olduğu, büyük kısmının evli, ilköğretim ve altı eğitim düzeyine sahip, geliri giderinden az bireylerden oluştuğu tespit edilmiştir³. Yıldız ve ark. açık kalp cerrahisi geçirecek hastalarını (n= 114) çoğunluğu evli ve erkek, 61 ve üstünde yaşa sahip, ilköğretim mezunu, herhangi bir işte çalışmayan, gelir durumu iyi olmayan bireyler oluşturmuştur¹⁵. Dağ ve ark. jinekolojik ameliyat olan kadınların (n=140) yaş ortalaması 47,29±1,46, geneli ilköğretim mezunu, evli, herhangi bir işte çalışmamakta, ekonomik durumunu bildirenlerin çoğunluğu kötü olarak belirlenmiştir¹⁶. Bizim çalışmamızda ise nefroloji hastalarına (n=134) ait sosyo-demografik verilerin yer aldığı tablo 1 incelendiğinde yaş ortalaması 54,52±16,33 yıl, çoğunluğu kadın, evli ve ev hanımı

Böbrek Hastalarının Öğrenim Gereksinimleri

olan bireylerden oluşmaktadır. Ayrıca eğitim seviyesi ilkököl ve ekonomik düzeyinin orta olduğu kişiler yer almaktadır.

Göktaş ve ark. (n=291) cerrahi hastalar üzerinde yapılan çalışmada hastaların %52,6'sının (n=153) daha önce hastane yatışı deneyimi yaşadıkları, yaş ortalaması $49.5 \pm 15,3$ yıl, çoğunluğu kadın, 61 ve üstü yaş grubunda, evli ve yüksek öğretim eğitim seviyesine sahip hastaların oluşturduğunu ifade etmişlerdir¹⁴. Dursun ve Yılmaz'ın batın cerrahisi geçiren hasta grubunda %71,5'inin daha önce hastane deneyimi olmadığı, 47.36 ± 16.16 yaş ortalamasına sahip, çoğunluğu kadın, evli, ilkököl ve altı mezunu bireylerden oluşmuştur¹⁷. Çalışma sonucumuzda ise bireylerin neredeyse tamamı (%96,3) daha önce hastanede yatmıştır. Polat ve ark. bir üniversite hastanesinin dahili ve cerrahi kliniğinde yatan hastaların (n=1190) çoğunun (%58,7) hastanede yatış süresi 0-10 gün arası, Güçlü ve Kurşun'un cerrahi hastalarının (n=114) %45,6'sının 0-4 gün olarak tespit edilmiştir^{9,13}. Bizim çalışmamızda da hastaların hastanede yatış süresi ortalama $6,64 \pm 6,52$ gün olarak belirlenmiştir. Pehlivan ve ark. böbrek nakli olan hastaların hastalık süresi $10,58 \pm 6,26$, Özdemir ve ark. hematoloji hastalarının (n=57) ortalama 2.28 ± 1.44 yıldır^{6,18}. Bizim çalışmamıza dahil olan nefroloji hastalarının aktif hastalık süresi ise ortalama $5,5 \pm 6,4$ yıldır. Yapılan diğer bilimsel çalışma sonuçları ile nefroloji hastalarının sosyo-demografik durumlarının genelinde benzerlik olduğu görülmektedir.

Hasta eğitimi, hemşirelerin hasta ve ailesiyle iletişimde bulunmasını sağlayarak hasta-ailesinin gereksinimlerinin belirlenmesinde yadsınamayacak kadar kıymetlidir. Hemşirelerin temel sorumlulukları arasında hasta eğitimi önemli yer edinmektedir¹⁹. Çalışmamızda nefroloji hastalarının %79,1'i eğitim istediğini ve bu eğitimi yüz yüze, hastanede yatışı sırasında almak istediğini belirtmiştir. Çoğunluğun eğitim istediği çalışmamızda hastaların daha çok (%41,5) hastalığa ilişkin konularda eğitim isteği olmuştur. Özdemir ve ark. hematoloji hastalarının (n=57) öğrenim ihtiyaçlarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada da hastaların çoğunluğu eğitim istediklerini ifade etmişlerdir. Hastaların istediği bu eğitimleri hastanede yatışları sırasında, yüz yüze ve hastalık hakkında almak istedikleri tespit edilmiştir⁶. Çalışma sonuçlarına bakıldığında nefroloji hastalarının eğitim istekleri hematoloji hastalarınınkiyle paralellik göstermektedir. Vermişli ve ark. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun cerrahisi (KBB ve BBC) kliniğindeki hastaların %87,8'i ameliyattan önce eğitim almak istediklerini, %75,5'i bu eğitimi ameliyat sonrası ağrı kontrolü ve banyo ile ilgili konularda tercih etmişlerdir²⁰. Bu farklılık cerrahi hastalarının operasyon ile ilgili yaşadığı stresten ve çalışmamıza göre daha genç yaş ortalamasına (44.4 ± 15.2) sahip bireylerden oluşan örneklem grubundan kaynaklanmış olabilir.

HÖGÖ alt boyut puanlarının dağılımı (Ort±SS) incelendiğinde çalışma sonucumuzda yaşam aktiviteleri ($17,94 \pm 5,72$) ile tedavi ve komplikasyonlar ($17,04 \pm 5,50$) bölümlerinden en fazla puan alınmıştır. HÖGÖ'nün kullanıldığı bilimsel araştırmalar incelendiğinde çalışma bulgularımızla eş sonuçların elde edildiği görülmektedir^{4,10,17,20,21}. Bulgular doğrultusunda hastalığa ait tedavi süreci ve yaşam aktiviteleri ile ilgili hastaların daha çok bilgi ihtiyacının bu alanlarda olduğunu düşünebiliriz. Yılmaz ve Özkan'ın cerrahi hastalarında ilaçlar ve yaşam kalitesi, Pehlivan ve ark. böbrek nakli hastalarında yaşam kalitesi ve duruma ilişkin duygular en yüksek puan ortalamalarına sahiptir^{18,22}. Bu farklılık örneklem grubumuzdaki hastaların aktif hastalık süresinin ($5,5 \pm 6,4$ yıl) Pehlivan ve ark. çalışmasına ($10.58 \pm 6,26$ yıl) göre nispeten daha kısa olup, sürenin yaşam konforu ve duygular üzerine etkisi daha zayıf kalabileceğinden öğrenim gereksinimini farklı yönde etkilemiş olabilir. Çalışmamızda HÖGÖ alt gruplarından en düşük puan ise duruma ilişkin duygulardan ($6,58 \pm 1,67$) elde edilmiştir. Literatürde çalışma sonucumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur^{3,8,10,12,16,23}.

Çalışmamızda hastalardaki bazı parametrelerin HÖGÖ alt boyut puanları üzerindeki gücüne bakıldığında sosyo-demografik özelliklerden cinsiyet ile yaşam aktiviteleri ($p=0,027$), yaşam kalitesi ($p=0,004$) ve cilt bakımı ($p<0,001$) alt grupları; yaş ve meslek ile sadece yaşam kalitesi alt grubu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,029$), ekonomik durum ile cilt bakımı ($p=0,020$) alt grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ailede kronik hastalığa sahip olma durumu ve hastanede yatma durumu ile öğrenme gereksinim puanları istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Fakat hastalık süresi ile tedavi ve komplikasyonlar alt grubu arasında pozitif yönlü, hastanede yatış süresi ile ölçeğin yaşam aktiviteleri ve duruma ilişkin duygular alt grubu öğrenme ihtiyaçları arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,034$, $p=0,024$) Göktaş ve ark. cerrahi hastaları ile çalışmasında cinsiyet ile ilaçlar ve duruma ilişkin duygular alt grubu, yaş ile HÖGÖ tüm alt grupları (ilaçlar, yaşam aktiviteleri, toplum ve izlem, duruma ilişkin duygular, tedavi ve komplikasyonlar, yaşam kalitesi, cilt bakımı) arasında, eğitim düzeyi ile ilaçlar, yaşam aktiviteleri, tedavi ve komplikasyonlar, yaşam kalitesi ölçek alt boyutları arasında anlamlı farklılık görülmüştür¹⁴. Tan ve ark. bir üniversite hastanesinin dahiliye kliniğinde yatan hastaların yatış süresi ile yaşam aktiviteleri, tedavi ve komplikasyon alt grupları arasında, cinsiyet ile cilt bakımı arasında, yaş ile ilaçlar, toplum ve izlem, duruma ilişkin duygular, tedavi ve komplikasyon HÖGÖ alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır⁴. Demirkıran ve Uzun'un ilk defa koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı geçiren hastaların öğrenim gereksinimlerinde cinsiyet ve mesleğin etkili olduğu, yaş, medeni durum, aile yapısı ve oturulan yer gibi diğer sosyo demografik değişkenlerin

etkili olmadığı bulunmuştur²¹. Bu doğrultuda hastaların cins, yaşlarına göre hasta öğrenim ihtiyaçlarının da farklılaşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak böbrek hastalıkları kişilerin yaşam konforunu etkileyebilen, morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek ve yaygın görülen önemli halk sağlığı sorunlarından. Ülkemizde ve dünyada giderek artış göstermesi, bireylerin böbrek hastalıkları hakkındaki farkındalığını arttırarak, bilgi eksikliğini de beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun bilgi gereksiniminin fazla olduğu saptanmıştır. Hastaların en fazla bilgiye gereksinim duyduğu kısım yaşam aktiviteleri ile tedavi ve komplikasyonlar alt boyutundadır. Yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, ekonomik durum ile öğrenme ihtiyaçlarının korelasyon gösterdiği belirlendi ($p>0.05$). Eğitimlerin bu öncelik sırası doğrultusunda bireysel farklılıklar (yaş, eğitim, meslek, ekonomik, durum vb.) göz önünde bulundurularak bütüncül bakış açısıyla taburculuk eğitimi planlanması ve hastanelerde bu eğitim programlarından sorumlu eğitim hemşiresinin bulunması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Crews DC, Bello AK, Saadi G, World Kidney Day Steering Committee. Burden, Access, and Disparities in Kidney Disease. *Nephron* 2019;141(4):219-226.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014-17). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No=946. Ankara: Kızılay; 2014.
3. Çetinkaya F, Aşiret DG. Dahili ve Cerrahi Kliniklerindeki Hastaların Öğrenim Gereksinimlerinin Belirlenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2017;10(2): 93-99.
4. Tan M, Özdelikara A, Polat H. Hasta Öğrenim Gereksinimlerinin Belirlenmesi. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 2013;21(1):1-8.
5. Aygül S, Ulupınar S. Hemşirenin Hasta Eğitimindeki Rolüne Yönelik Hastaların Görüşleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;15(1):1-9.
6. Özdemir A, Yıldız H, Akansel N. Learning Needs of Hematology Patients. *International Journal of Caring Sciences* 2015;8(3):577-584.
7. Yorulmaz H, Keçeci N, Tatar A. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hastalık Algısının Yaşam Kalitesine Olan Etkisi. *Literatür Sempozyum* 2014; 1:40-45.
8. Çatal E. Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği'nin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması (Yüksek Lisans Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2007.
9. Güçlü A, Kurşun Ş. Genel Cerrahi Hastalarının Taburculuk Eğitim Gereksinimleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;20(2):107-113.
10. Şahin SY, İyigün E, Açıklak C. Kolorektal Kansere Cerrahisi Uygulanan Hastaların Bilgi Gereksinimlerinin Belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2015;14(5):401-405.
11. Soyer Ö, Dönmez YC, van Giersbergen MY. Ameliyat Olan Hastaların Öğrenim Gereksinimlerinin Belirlenmesi. *DEUHFED* 2018;11(3):200-208.
12. Temiz Z, Oztürk D, Uğras GA, Oztekin SD, Sengül E. Determination of Patient Learning Needs after Thyroidectomy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(3):1479-1483.
13. Polat S, Celik S, Erkan HA, Kasali K. Identification of learning needs of patients hospitalized at a University Hospital. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2014;30(6): 1253-58.
14. Göktaş SB, Yıldız T, Nargiz SK. The Evaluation of Nursing Care Satisfaction and Patient Learning Needs in Day Case Surgery. *Indian J Surg* 2015;77(3):1172-79.
15. Yıldız T, Malak A, Göktaş SB, Özen Y. Effect of Patient Education on Patient Anxiety Level Using "Scale of Patient Education Requirements" in Open Heart Surgery. *Kosuyolu Heart Journal* 2015;18(1):1-5.
16. Dağ H, Dönmez S, Güleç D ve ark. Jinekolojik Operasyon Geçiren Kadınların Taburculuk Öncesi Öğrenim Gereksinimleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2014;30(1):49-59.
17. Dursun HB, Yılmaz E. Batın Cerrahisi Yapılan Hastaların Öğrenim Gereksinimleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2015;2(3):65-70.
18. Pehlivan S, Vatanser N, Arslan İ, Yıldız A, Ersoy A. Level of Daily Life Activities and Learning Needs in Renal Transplant Patients. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2019;1-7.
19. Kaya H. Sağlık Hizmetlerinde Hasta Eğitimi ve Hemşirenin Sorumlulukları. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2009;1(1):19-23.
20. Vermişli S, Çukurova İ, Baydur H, Yılmaz E. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi kliniğinde cerrahi tedavi için yatan hastaların ameliyat öncesi hasta öğrenim gereksinimi ve kaygı arasındaki ilişki. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2016;26(2):79-91.
21. Demirkıran G, Uzun Ö. Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastaların Taburculuk Sonrası Öğrenim Gereksinimleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2012;28(1):1-12.
22. Yılmaz E, Özkan S. Cerrahi Hastaların Öğrenim Gereksinimleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015;18(2):107-115.
23. Yılmaz M. Learning needs of adult patients surgery. *Cumhuriyet Medical Journal* 2017;39(1):402-411.

OLGU BİLDİRİMİ

KIKUCHİ-FUJİMOTO Hastalığı; 3 Olgu Sunumu

Elif SELVİOĞLU¹, İrfan YAVAŞOĞLU², Ali Zahit BOLAMAN²,
İbrahim METEOĞLU³, Esin YİĞİTBAŞI³

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın.

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın.

³ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın.

ÖZET

Kikuchi-Fujimoto hastalığı veya histiyositik nekrotizan lenfadenit sıklıkla genç kadınlarda görülen, kendini sınırlayan, benign seyirli bir hastalıktır. Genellikle servikal lenfadenopati ile prezente olur¹. Deri, göz ve kemik iliği lokalizasyonlarının da dahil olduğu, hastalığın ekstranodal bir uzantısı nadiren tanımlanır². Çoğu hastada lökopeni veya nötropeni vardır². Tanı için lenf nodu biyopsisi gerekmektedir. Histolojik incelemede, çok sayıda CD68 + / myeloperoksidaz (MPO) + histiyosit, CD68 + / CD123 + plazmasitoid dendritik hücreler görülür². Hastalık klinik olarak Sistemik Lupus Eritematozus, tüberküloz veya lenfoma ile karışabilir. Nadiren SLE ile birliktelik gösterebilir, kemik iliği veya yaygın lenfadenopati ile seyredebilir. Burada tek merkezde rastlanan 3 olgu ve farklı klinik seyirleri sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kikuchi. Lupus. Lenfadenopati. Fujimoto. Lenfoma.

Kikuchi-Fujimoto's Disease: 3 Cases

ABSTRACT

Kikuchi-Fujimoto's disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a self-limited, benign disease that often occurs in young women. Usually it presents with cervical lymphadenopathy. An extranodal extension of the disease, including involvement of skin, eye, and bone marrow localizations, has been rarely described¹. Most patients have leukopenia or neutropenia¹. Need for lymph node biopsy for diagnosis. Histological examination revealed numerous CD68+/ myeloperoxidase (MPO) + histiocytes, CD68 + / CD123 + plasmacytoid dendritic cells¹. The disease can be clinically mixed with systemic lupus erythematosus, tuberculosis or lymphoma. It may rarely coexist with SLE, and may be associated with bone marrow or extensive lymph node involvement. Here, we present 3 cases in one center and different clinical course.

Key Words: Kikuchi. Lupus. Lymphadenopathy. Fujimoto. Lymphoma.

Kikuchi hastalığı(Kikuchi-Fujimoto hastalığı veya histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak da bilinir) ilk olarak 1972 yılında Japonya'da Kikuchi ve Fujimoto tarafından tanımlanmıştır. Genç kadınlar daha çok etkilenmektedir. Sebabi kesin bilinmeyen bu nadir hastalık genellikle kendini sınırlayan ve iyi huylu bir durumdur³⁻⁵. Kikuchi hastalığı (KH); tüberküloz, lenfoma ve sistemik lupus eritematoz (SLE) gibi bazı hastalıklarla benzer klinik ve histolojik özelliklere sahiptir⁶. Nadir olarak SLE KH'ye eşlik eder. KH tanısı SLE tanısından önce, eş zamanlı veya sonradan

konulabilir⁷⁻⁸. Kikuchi lenfadeniti, lenfomaya dönüşebilir.

OLGU 1

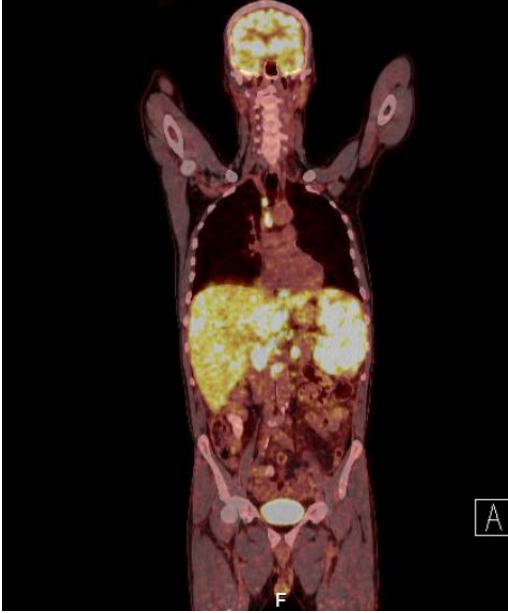
Elli beş yaşında erkek hasta halsizlik nedeni ile başvurdu. Aynı zamanda 2 yıldır devam eden kilo kaybı ve ateşi vardı, iştah azlığı çekiyordu. Fizik muayenesinde solukluk vardı, periferik lenfadenomegali tespit edilmedi. Karaciğer kot kavsini 3 cm geçiyordu. Laboratuvarında; sedimentasyon: 21 mm/saat, hemoglobin 10,0 gr/dL, hematokrit %31,1, trombosit 99×10^3 /mikrolitre, lökosit değeri $3,64 \times 10^3$ /mikrolitre idi. LDH 325 U/Litre idi.

Abdomen bilgisayarlı tomografisinde; portal hilusta, paraaortik bölgede multipl lenfadenopatileri vardı. Ultrasonografi eşliğinde LAP biyopsisi yapıldı. Patolojik değerlendirme sonucunda Kikuchi lenfadenopatisi tanısı aldı (2 farklı patoloji hekiminin değerlendirmesi).

Geliş Tarihi: 16 Ekim 2018
Kabul Tarihi: 08 Nisan 2019

Dr. Elif SELVİOĞLU
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Efeler / Aydın
Tel.: 0538 287 83 97
E-posta:elifbilgis@gmail.com

mesi ile). EBV, tüberküloz, brusella değerlendirmesi, ANA, AMA, ASMA, Anti HIV negatifti. Antibiyoterapi ile gerilemeyen ateşi mevcuttu. 18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (F18-FDG PET/BT) çekildi. PET/BT sonucunda: Hepatik hilus, portokaval, çölyak aks ve bilateral paraaortik, pelviste ve presakral lenf nodlarında SUVmax:17,8 e varan FDG tutulumu izlendi (Şekil 1). B semptomlarının da olması sebebi ile 1 mg/kg metilprednizolon başlandı. Ateşi kayboldu. Anemisi ve pansitopenisi düzelmeye başladı. Hayat kalitesinde belirgin iyileşme görüldü.



Şekil 1:

Kikuchi Lenfadeniti, PET-BT görüntüsü, yaygın batın içi ve mediastinal lenfadenopatiler

OLGU 2

Otuz sekiz yaşında kadın hasta üç haftadır fark ettiği boyun sol yanında şişme ve ağrı şikayetleri ile başvurdu. B semptomları eşlik etmemekteydi. Fizik muayenede sol servikal, 3x3 cm boyutlarında, hareketli lenf nodu saptandı, batında, toraksta patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 13,4 gr/dL, lökosit: $5,29 \times 10^3$ /mikrolitre, nötrofil: $2,94 \times 10^3$ /mikrolitre, platelet: 253×10^3 /mikrolitre, ferritin: 76,6 ng/mL, eritrosit sedimentasyon hızı: 59 mm, CRP<2 mg/dL idi. İdrar tetkikinde 1+ proteinüri mevcuttu. LDH: 112 U/L, karaciğer fonksiyon testleri olağandı. EBV, anti HIV, anti Hbs, HbsAg, anti HCV negatifti. Anti nükleer antikor (ANA): 1/100 titrede homojen ve granüler paternde pozitif. Ultrasonda: Solda büyüğü seviye III'te 20.3x9.8 mm, ve seviye II'de 21.7x11.5 mm boyutta ekojen hilusu kaybolmuş iki adet LAP ve yine solda seviye II, III ve IV, V'te ekojen hilusu izlenmeyen ovoid şekilli hipoeoik reaktif lenf nodları izlendi.

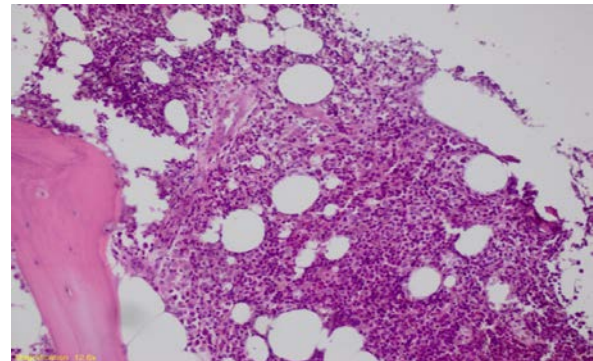
Lenf nodu biyopsisi yapıldı. Patolojisi (2 ayrı patoloğun incelemesiyle) Kikuchi Lenfadeniti (histiyositik nekrotizan lenfadenit) olarak raporlandı.

ANA pozitifliği nedeniyle romatolojik olarak da incelenmesine karar verildi. Anti dsDNA ve yapılan shirmer testi negatifti, fotosensitivite, alopesi, ağız ve göz kuruluğu, artrit saptanmadı. Özgeçmişinde romatolojik rahatsızlığı veya tedavi öyküsü yoktu. Anti RNP ve anti SM antikoları pozitif olan hastaya sistemik lupus eritematosus tanısı koyularak hidroksiklorokin sülfat (400 mg/gün) tedavisi başlandı.

Kontrol amaçlı 18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (F18-FDG PET/BT) çekildi. Tüm vücut PET-BT görüntülerinde anormal FDG tutulumu izlenmedi. Takiplerinde şikayetleri geriledi, romatolojik tedavisine devam etti.

OLGU 3

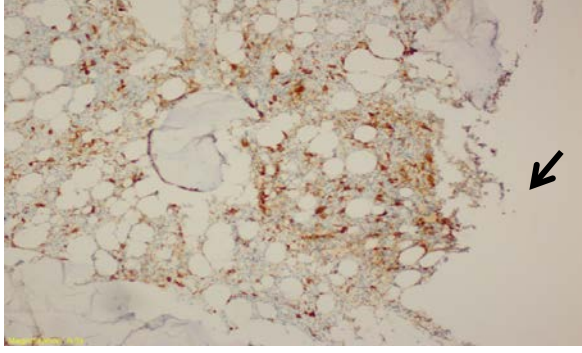
Otuz yedi yaşında bilinen hastalığı olmayan kadın hasta sağ kulak arkasında şişkinlik şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenesinde sağ postaurikuler lenfadenomegali dışında patolojik bulgu saptanmadı. Başvuru sırasında görülen hemoglobin 10,6 gr/dL, lökosit: $4,15 \times 10^3$ /mikrolitre, nötrofil: $2,19 \times 10^3$ /mikrolitre, platelet: 283×10^3 /mikrolitre, ferritin: 15,33 ng/mL, eritrosit sedimentasyon hızı: 35 mm idi. B semptomları bulunmuyordu. Yapılan LAP eksizyonel biyopsisi patolojisi Kikuchi Lenfadeniti olarak geldi. Hastanın semptomu ve hayat kalitesinde azalmaya yol açmaması nedeniyle tedavisiz izlendi. Aralıklı başvuruları sırasında bisitopeni (hemoglobin 10,7 gr/dL, lökosit: $3,30 \times 10^3$ /mikrolitre, nötrofil: $1,33 \times 10^3$ /mikrolitre, platelet: 259×10^3 /mikrolitre) gelişti. Kemik iliği biyopsisinde CD68 ile artmış boyanma ve kümelenmeler görüldü (Şekil 2-3). Bu; Kikuchi hastalığının kemik iliği bulgusu olarak kabul edildi. Asemptomatik seyreden hasta takipte tedavisiz izlenmekte.



Şekil 2:

100x, Kemik iliğinde Hematoksilin Eozin ile boyanan geniş sitoplazmalı mononükleer hücre infiltrasyonu. Kikuchi Fujimoto hastalığında kemik iliği tutulumu, olgu 3

KIKUCHİ-FUJİMOTO Hastalığı



Şekil 3:

100x, CD 68 ile artmış boyanma ve kümelenmeler görülmekte. Kikuchi Fujimoto hastalığında kemik iliği tutulumu, olgu 3

Tartışma

Kikuchi hastalığı ateş, lenfadenopati ve lökopeni⁹ ile karakterize, sıklıkla ikinci ve üçüncü dekattaki (7-75 yaş, ortalama yaş 28 yıl) bireyleri etkileyen bir hastalıktır. Lökopeni geçici olabilmektedir¹⁰. Kadın/erkek oranı yaklaşık 4:1'dir¹¹. Hastaların çoğu uzak doğudan bildirilmiştir fakat dünyadaki kesin bölgesel dağılımı bilinmemektedir¹². Kikuchi hastalığının etyolojisi bilinmemektedir. İnfeksiyöz ajanlara karşı T hücre ve histiyosit immün yanıtı olduğu düşünülmektedir. Fakat bugüne kadar bu konuda kesin kanıt bulunamamıştır. Still hastalığı, romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi, diğer otoimmün hastalıklar, brusellozis, diyabetes mellitus, mitral valv prolapsusu ve gebelik ile birlikte görülen Kikuchi Lenfadenit'li olgular rapor edilmiştir¹³⁻¹⁵. Kikuchi hastalığı SLE ile de eş zamanlı tanılabılır. Kikuchi hastalığı ile SLE arasında ilişki henüz tam olarak anlaşılammıştır. Prognoz ve tedavileri tamamen farklı olduğu için bu iki hastalığı ayırt etmek önemlidir. Fakat pek çok ortak klinik ve histolojik özellikleri (başlangıç yaşı, kadın egemenliği, jeneralize lenfadenopati, eritematöz deri lezyonları, ateş, artralji, kilo kaybı ve nekrotizan lenfadenit) olduğu için bu her zaman kolay olmamaktadır. SLE'ye özel antikörler, hematoksilen cisimcikler ve lupus lenfadenitindeki vaskülit ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olur¹¹. Kikuchi Fujimoto hastalığında nadiren kemik iliği tutulumu da görülebilmektedir.

Sonuç

Kikuchi lenfadeniti oldukça nadir görülür. Nedeni bilinmeyen ateş ve lenfadenomegali ayırıcı tanısında Kikuchi lenfadenopatisi akılda bulundurulmalıdır. Nadir görülsede, kemik iliği tutulumu göz ardı edilmemelidir. Kikuchi hastalığı tanısı koyulan bir olguda eş zamanlı SLE de araştırılabilir.

Kaynaklar

1. Goldman's Cecil Medicine, 24th edition, (1228)
2. F Pepe-S Disma-C Teodoro-P Pepe-G Magro - Kikuchi-fujimoto Disease: a Clinicopathologic update. 2016 Sep;108(3):120-129
3. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. Naika 1972;20:920-7.
4. Kikuchi M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes. Acta Hematol Jpn 1972;35:379-80.
5. David J. Archibald, Matthew L. Carlson, and Ray O. Gustafson, "Kikuchi-Fujimoto Disease in a 30-Year-Old Caucasian Female," International Journal of Otolaryngology, vol. 2009, Article ID 901537, 4 pages, 2009.
6. Charles Blake Hutchinson and Endi Wang (2010) Kikuchi-Fujimoto Disease. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: February 2010, Vol. 134, No. 2, pp. 289-293.
7. Kucukardali Y, Solmazgöl E, Kunter E, et al: Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. Clin Rheumatol 2007;26:50-4.
8. Santana A, Lessa B, Galrao L, et al: Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2005; 24:60-3.
9. Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis; clinicopathologic, immunologic and HLA typing study. New York: Filed and Wood: 1990, p.251-7.
10. Kikuchi's disease: a case report, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26(4):457-60
11. Meyer O. Kikuchi disease: Ann Med Interne 1999;150:199-204.
12. Dorfman RF, Berry GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988;5:329-4
13. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. Histopathology 1998; 33: 248-54.
14. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. Am J Med 1996; 101: 401-5
15. Kikuchi Fujimoto Hastalığı; Olgu Sunumu, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2002;22(5):510-3

OLGU BİLDİRİMİ

9 Yaşında Bir Çocuk Hastada Gelişen Siyah Kılılı Dil (Lingua Villosa Nigra): Olgusu Sunumu

Nuran ÖZÇİFTÇİ ERTUĞRAL¹, Hacer ERGİN²

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli.

ÖZET

Siyah kılılı dil (lingua villosa nigra), filiform papilla üzerinde belirgin keratin birikimi ile karakterize, benign ve asemptomatik bir klinik durumdur. Çocukluk çağında ender görülür.

Hastalığın etiolojisi net olmamakla birlikte çeşitli ilaçlar, enfeksiyonlar ve kötü ağız hijyeni sorumlu tutulmaktadır. Burada, dokuz yaşında bir erkek hastada sistemik antibiyotik kullanımına ve kandida enfeksiyonuna bağlı geliştiği düşünülen siyah kılılı dil olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Siyah kılılı dil. Lingua villosa nigra. Sefiksime. Sülbaktam ampisilin. Çocuk.

A Case Report of a 9 Year Old Child with Black Hairy Tongue (lingua villosa nigra)

ABSTRACT

Black hairy tongue (Lingua villosa nigra) is a benign and asymptomatic clinical condition characterized by marked accumulation of keratin on the filiform papillae. It is rare in childhood. Although the etiology of the disease is not clear, various drugs, infections and poor oral hygiene are considered responsible. Here, we present a case of black hairy tongue which is thought to be due to systemic antibiotic use and candida infection in a nine year old male patient.

Key Words: Black hairy tongue. Lingua villosa nigra. Cefixime. Sulbactam ampicillin. Child.

Siyah kılılı dil (lingua villosa nigra), dilin dorsum posteriorunda deskumasyon defekti ve filiform papillaların reaktif hipertrofisi ile karakterize, ağrısız, kendi kendini sınırlayan, benign bir klinik durumdur¹. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte bulantı, metalik tat, ağız kokusu gibi semptomlara neden olabilir². Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, sistemik antibiyotik, antipsikotik ilaç, sigara kullanılması, kandida enfeksiyonları, kötü ağız hijyeni, ağız kuruluğu, aşırı siyah çay ve kahve tüketimi hastalığa zemin hazırlayan nedenler arasındadır^{1,3}. Hastalığın prevalansı coğrafi bölgelere göre %0,6 ile %11,3 arasında değişmektedir^{1,9}. Çocuklarda nadir görülür.

Bu yazıda 9 yaşında bir erkek hastada görülen sistemik antibiyotik kullanımı ve kandida enfeksiyonuna

bağlı olduğu düşünülen bir siyah kılılı dil vakası sunuldu.

Olgusu Sunumu

Dokuz yaşında erkek hasta, çocuk hastalıkları polikliniğimize son 10 gündür dilinde siyah renk değişikliği şikayeti ile başvurdu. Öyküden hastanın 15 gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle bir hafta süreyle sefiksime ve sülbaktam ampisilin antibiyotiklerini kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede ağız kokusu, dilin dorsal yüzeyinde siyah renk değişikliği ve filiform papillalarda hipertrofi saptandı (Şekil 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın dilinin siyah kılılı yüzeyinden direkt mikroskopik inceleme ve kültür için örnek alındı. Laboratuvar incelemesinde C-reaktif protein (CRP) 0,8 mg/dl, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testleri, immünglobülin G, A ve M düzeyleri, vitamin B12 ve folat düzeyleri yaşa göre normal aralıktaydı. Direkt mikroskopik incelemede mantar elemanları görüldü ancak kültürde üreme olmadı. Hastaya dilin dorsal yüzeyini yumuşak diş fırçası üzerine sürülen topikal nistatin ile günde 3-4 kez fırça-

Geliş Tarihi: 16 Ocak 2019
Kabul Tarihi: 16 Temmuz 2019

Dr. Nuran ÖZÇİFTÇİ ERTUĞRAL
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Kınıklı, 20070 Denizli
Tel.: 0506 926 37 21
E-posta: nuran_402@hotmail.com

laması önerildi. On gün sonra yapılan poliklinik kontrolünde dil yüzeyinin tamamen iyileştiği görüldü (Şekil 2).



Şekil 1:

Siyah kıllı dil (lingua villosa nigra), dilin dorsal yüzeyinde siyah renk değişikliği görülmektedir.



Şekil 2:

Dil yüzeyinin tedaviden on gün sonra tamamen normale döndüğü görülmektedir.

Tartışma

Siyah kıllı dil prevalansı ülkeler arasında %0,6 ile %11,3 arasında değişmekle birlikte Türk toplumunda görülme sıklığı %23,7 (erkeklerde %17,8, kadınlarda %5,9) olarak bildirilmiştir^{1,9}. Erişkin hastalarda daha sık karşılaşılmamasına rağmen çocuklar-

da %8,3 oranında görülür^{1,5}. Etiyolojisi tam olarak kesinleşmese de, topikal veya sistemik olarak kullanılan antibiyotiklerin, antipsikotik ilaçların, ağız hijyeni sağlanamamasının hastalığı tetiklediği düşünülür.

Mancano ve arkadaşları, on yaşında bir çocuk hastada linezolid kullanımından sonra siyah dil lezyonu geliştiğini bildirmişlerdir⁶. Ülkemizden yapılan bir yayında, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen 4 aylık kız hastada *Kocuria (Micrococcus) kristinae* bakteriyemisine bağlı siyah kıllı dil vakası bildirilmiştir⁷. İzmir Zübeide Hanım Hastanesi'nden yapılan bir başka yayında ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu nedeniyle metronidazol ve lansoprazol kullanan 6 yaşında bir kız hastada siyah kıllı dil geliştiği belirtilmiştir⁸. Hastamızın öyküsünden, başvurusundan 15 gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve bir hafta süreyle sefiksim ve sülbaktam ampisilin kullandığı öğrenildi.

Literatürde bildirilen en genç vaka, çoğunlukla mama ile beslenen iki haftalık term bir yenidoğandır⁴. Pouloupoulos ve arkadaşları, iki aylık bir bebekte bitki çayı tüketimine bağlı siyah kıllı dil geliştiğini bildirmiştir³. Kanada'da sekiz haftalık bir bebekte gelişen siyah kıllı dil lezyonundan yapılan biyopsinin değerlendirilmesinde, dilde bakteriyel ve fungal kolonizasyon saptanmıştır². Başka bir çalışmada, beş yaşında erkek hastada görülen siyah kıllı dil lezyonu, kötü ağız hijyenine bağlanmıştır⁵.

Lingua villosa nigra olarak bilinen siyah kıllı dil, dilin dorsal yüzeyinin anormal kalınlaşması ile karakterizedir. Dilin dorsal yüzeyinde özellikle 1/3 arka kısmında çok sayıda filiform papilla bulunmaktadır. Siyah kıllı dil olgularında filiform papillalarda keratin salgısının arttığı, buna karşın filiform papillaların dökülme hızının azaldığı bildirilmiştir⁹. Bu patolojik değişim sonucunda dil rengi farklılaşmaktadır. Klasik olarak siyah renk değişimi olsa da bu vakalarda sarı, yeşil, kahverengi renk değişiklikleri de görülebilir. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, dildeki kıl görünümü filiform papilla üzerindeki keratinize bantların oluşturduğu gösterilmiştir. Siyah kıllı dil, iyi seyirlidir ve sekel bırakmadan iyileşir^{1,9}.

Hastalık genellikle asemptomatik seyreder. Ancak nadiren ağız kokusu, bulantı, ağızda metalik tat gibi semptomlara neden olabilir. Bizim hastamızın şikayetleri kötü ağız kokusu ve dil üzerinde siyah renkte lezyon gelişmesi idi.

Tedavinin ilk adımı, dilin dorsal yüzeyinin günlük fırçalanarak hastalığa neden olan ajanın uzaklaştırılması ve ağız hijyeninin sağlanmasıdır. Dil yüzeyinin fırçalanması lezyonu ve uzamış papillaları mekanik olarak kürete eder, yeni papillaların çıkmasına fırsat verir. Bu amaçla %40 üre ve %1'lik Jansiyon moru topikal çözeltisi uygulanabilir. Diğer bir tedavi seçeneği topikal triamsinolon asetat ve vitamin B kompleksleri kullanılmasıdır⁹. Retinoik asit, keratinize hücreler arasındaki bağları azaltıp, keratin tıkaçın

Siyah Kılılı Dil

parçalanarak atılmasını sağladığından, dilin her gün %0,1 veya %0,025 tretinoin (retinoik asit) ile fırçalanması, ardından beş dakika durulanması diğer öneriler arasındadır. Eğer dil yüzeyinde bakteri veya mantar izole edildiye antibakteriyel ve antikandidiyal ajanlar da kullanılabilir. Hastamızda dil yüzeyinden yapılan direkt mikroskopik incelemede mantar elemanları görüldüğü için, nistatin solüsyonu ile günde 3-4 kez yumuşak diş fırçası yardımıyla dil yüzeyinin fırçalanması önerildi. Hastanın 10 gün sonraki kontrolünde dilindeki renk değişikliğinin tamamen gerilediği görüldü.

Sonuç olarak çocuk hastalıklarının tedavisinde sık kullanılan antibakteriyel ajanlardan sefiksim ve sülbaktam ampisilinin siyah kılılı dile neden olması dikkat çekicidir. Hekimlik pratiğinde bu ilaçlar kullanılırken benzer vakalar gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10845-50.
2. Körber A, Voshege N. Black hairy tongue in an infant. *CMAJ* 2012;184: 68.
3. Pouloupoulos AK, Antoniadis DZ, Epivatianos A, Grivea IN, Syrogiannopoulos GA. Black hairy tongue in a 2-month-old infant. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008; 44: 377-9.
4. Schwartz RH, Lee T. A Two-Week-Old Term Baby With a Black Tongue. *Clinical Pediatrics* 2015; 54: 1110-2.
5. Shetty S, Shetty R. Hairy Tongue (Lingua villosa Nigra): A Case Report. *International Journal of Dental Clinics* 2011;3:75-6.
6. Mancano MA. ISMP Adverse Drug Reactions Black Hairy Tongue Due To Linezolid. *Hospital Pharmacy*. 2015; 50: 351-5.
7. Karadağ Oncel E, Boyraz MS, Kara A. Black tongue associated with Kocuria (Micrococcus) kristinae bacteremia in a 4-month-old infant. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 593.
8. Sakallıoğlu O. Black Tongue Due to Lansoprazole Plus Metronidazole. *Indian Pediatrics* 2014; 51: 763.
9. Kutlu O, Ozdemir P, Karadeniz T, Vahaboğlu G, Eksioğlu H. A case of black hairy tongue responding to oral nystatin and vitamin B complex treatment. *Turkderm* 2015; 49: 291-3.

DERLEME

Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Canan ERSOY¹, Alparslan ERSOY²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Vitamin D steroid yapıda bir hormon olup kemik ve mineral metabolizması için çok önemlidir. Günümüzde eksikliği ve yetersizliği giderek artan sıklıkta görülmektedir. Vitamin D eksikliğinin kemik ve mineral metabolizması dışında farklı akut ve kronik hastalıklarla ilişkili olabileceğinin gösterilmesi son yıllarda vitamin D'ye olan ilgiyi artırmıştır. Bu derlemede vitamin D, eksikliğine yol açan nedenler, tanı, tedavi ve takipte önemli faktörler ve güncel yaklaşımlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D. Eksiklik. Tanı. Tedavi. Takip.

Current Approaches in Vitamin D Treatment

ABSTRACT

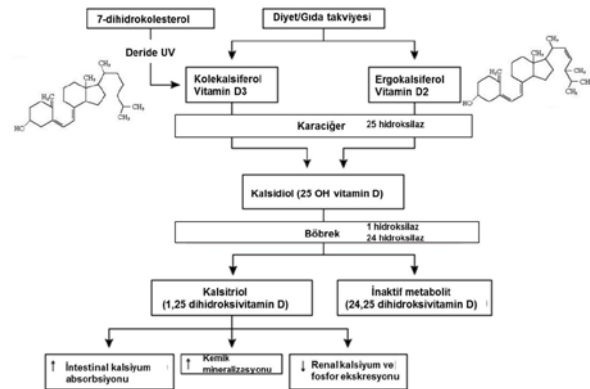
Vitamin D is a steroid hormone that is very important for bone and mineral metabolism. Nowadays, deficiency or insufficiency of vitamin D is seen in increasing frequency. The fact that vitamin D deficiency may be associated with different acute and chronic diseases other than bone and mineral metabolism increased the interest to vitamin D in recent years. In this review, vitamin D, reasons leading to its deficiency, important factors and current approaches in diagnosis, treatment and follow-up are discussed.

Key Words: Vitamin D. Deficiency. Diagnosis. Treatment. Follow-up.

Vitamin D, paratiroid hormon (PTH) ve kalsitoninle birlikte kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkileyen çok önemli bir hormondur. Vücutta eksikliği, yetersizliği veya fazlalığı önemli problemlere yol açmaktadır. Günümüzde pek çok faktörün katkısıyla vitamin D eksikliği veya yetersizliği yaygın olarak görülmeye başlanmış, dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir¹⁻⁴.

Vitamin D, steroid yapıda bir hormondur. %80-90 oranında deride 7 dihidrokolesterolden ultraviyole (UV) B aracılığı ile üretilir. Geri kalan %10-20'lik kısım yağlı balıklardan, bitkisel kaynaklardan ve vitamin D ile zenginleştirilmiş gıdalardan alınır. Vitamin D bir prehormondur. Karaciğer ve böbrek aracılığı ile aktif hale getirilir (Şekil 1)^{1,5}. Dolaşımında yakla-

şık %85'i vitamin D bağlayan proteine (DBP), geri kalanı albumine ve diğer lipoproteinlere bağlanarak taşınır. Vitamin D'nin %1'den azı serbest haldedir. Serum dışında ağırlıklı olarak yağ dokusu, kas ve karaciğerde bulunur. Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etkisini gösterir. VDR pek çok doku ve hücrede yaygın olarak bulunmaktadır. Vitamin D ince barsakta kalsiyum, fosfor ve magnezyum emilimini artırırken, kemikte mineralizasyonu sağlar^{1,6}.



Geliş Tarihi: 20 Şubat 2019
Kabul Tarihi: 08 Nisan 2019

Dr. Canan ERSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
16059, Görükle BURSA
Tel.: 0224 295 11 13
E-posta: ecanan@uludag.edu.tr

Şekil 1:
Vitamin D'nin sentezi, aktifleştirilmesi ve etkileri
(Kaynak 5'ten uyarlanmıştır)

Güneşten gelen kısa dalga boylu UVB ışınlarının (290-315 nm) dünyaya ulaştığı açık vitamin D sentezinde etkilidir. UVB ışınları açık havada atmosfere dik açıyla gelirse ve başka bir fiziksel etkenle karşılaşmazsa hedefe ulaşabilir. Vitamin D sentezi için özellikle “güneşin dik geldiği öğle saatlerinde yani gölgenizin boyunuzdan daha kısa olduğu saatlerde” güneşe çıkılması ve 15-20 dakika kalınması önerilse de özellikle yaz aylarında öğle saatlerinde güneş çarpmalarına karşı dikkatli olunmalıdır. Güneş ışınlarının yatık geldiği öğle saatleri dışındaki saatlerde güneşlenildiğinde, daha fazla etkili olan uzun dalga boylu UVA ışınları etkisiyle bronzlaşılır ancak vitamin D seviyeleri düşük kalır. Serum vitamin D düzeyleri mevsimsel değişim göstermektedir. Yaz mevsimi sonunda en yüksek, kış mevsimi sonunda en düşük değerlerine ulaşmaktadır. Bulduğumuz enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı genellikle saat 10.00-15.00 arasındadır. Yaz aylarında uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu oluşturacak şekilde karşılaşması oral alınan yaklaşık 20000 internasyonel ünite (IU) vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezini, sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezini sağlar. Açık cilt rengi olanlarda minimal eritem dozuna yaklaşık 15 dakikada ulaşılır. Cilt rengi koyu olan kişilerde minimal eritem dozuna ulaşma süresi açık cilt rengi olanlardan 3-4 kat daha uzundur. Faktör düzeyi ≥ 15 olan güneş koruyucu kremler güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engelleyerek vitamin D sentezini engeller. Cam arkasından güneşlenme de aynı şekilde vitamin D sentezini engeller^{2,7}.

Vitamin D Düzeyinin Sınıflandırılması

Serumda ölçülen 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Buna göre vitamin D düzeyi yeterli, yetersiz, eksik veya ciddi eksik olabilir (Tablo I). Gereğinden fazla vitamin D alınması sonucunda ise intoksikasyon düzeylerine [serum vitamin D düzeyi >150 nanogram/mililitre (ng/mL)] ulaşılabilir².

Tablo I. Vitamin D düzeyinin serumda ölçülen değerlere göre sınıflandırılması^{1,2}

Vitamin D durumu	Vitamin D düzeyi
Yeterlilik	>30 ng/mL (75 nmol/L)
Yetersizlik	20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)
Eksiklik	<20 ng/mL (50 nmol/L)
Ciddi eksiklik	<10 ng/mL (25 nmol/L)

ng/mL’yi, nmol/L’ye çevirmek için 2.496 ile çarpmak gereklidir.

Osteomalazi yani ciddi vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi <10 ng/mL) nadiren görülse de vitamin D eksiklikleri oldukça yaygındır. 20 yaş ve

üzerindeki erişkinlerde bildirilen sıklık yaklaşık %41.6’dır⁸⁻¹⁰. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda erişkinlerde vitamin D eksikliği sıklığı %33-75 gibi farklı ve yüksek oranlarda bildirilmektedir^{4,11,12}.

Serumda 25(OH) vitamin D’nin PTH’u en efektif baskıladığı düzey 27.5-30 ng/mL’dir. 25(OH) vitamin D düzeyi eksik (<20 ng/mL) olanların %40’ında ve ciddi eksik (<10 ng/mL) olanların %51’inde serum kalsiyum düzeyleri azalma eğiliminde olduğu için PTH artmıştır yani sekonder hiperparatiroidi görülür. Yeterli intestinal kalsiyum emilimi yapabilmemesi için 25(OH) vitamin D serum düzeyinin en azından >4.4 ng/mL olması gereklidir. Kırık riskini azaltan vitamin D düzeyi ise yapılan çalışmalarda 28-40 ng/mL olarak bildirilmektedir¹³⁻¹⁶. Vitamin D eksikliği ya da direnci yapan nedenler çeşitli ve önemlidir. Bunların başında deri sentezinde azalma ve alım yetersizliği gelmektedir (Tablo II).

Tablo II. Vitamin D eksikliğine yol açan nedenler ve bunlarla ilişkili durumlar^{2-4,6}

Yetersiz alım veya emilim	Diyet ilişkili, malabsorbsiyon, gastrik bypass (bariatrik cerrahi, gastrektomi), ince barsak hastalığı, pankreatik yetmezlik
Deri sentezinin azalması	Yetersiz güneş maruziyeti, güneş koruyucu kullanımı, koyu cilt rengi, hava kirliliği
Vitamin D katabolizmasında artış	Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital), antifungal ilaçlar (ketokonazol), antitüberküloz ilaçlar (rifampisin, izoniazid), anti-retroviral ilaçlar, glukokortikoidler
D vitamini bağlayıcı proteinin kaybı	Nefrotik sendrom
Defektif 25 hidroksilasyon	Siroz, karaciğer yetmezliği
Defektif 1 hidroksilasyon	Hipoparatiroidi, renal yetmezlik, 1 alfa hidroksilaz eksikliği
Kalsitriole yetersiz organ yanıtı	Hereditör vitamin D rezistan rikets
Diğerleri	Yaş, obezite, genetik

Tarama amaçlı rutin vitamin D ölçümü önerilmemekle birlikte yüksek riskli gruplarda vitamin D ölçümü yapılması önerilir. Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar yaşlılar, koyu cilt rengine sahip olanlar, obezler, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlar, güneşe yetersiz maruziyeti olanlar, travma olmaksızın spontan kırık oluşumu öyküsü bulunanlar, osteoporoz, osteomalazi, malabsorbsiyon sendromu (çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi), kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve hiperparatiroidisi olanlardır^{1-4,17}.

Vitamin D eksikliğinde klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu erişkin hasta asemptomatiktir. Çocuklarda büyüme plakları kapanmadan önce vitamin D eksikliği rikets gelişir.

Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

mi ile sonuçlanırken, erişkin yaş grubunda ağır ve uzamış vitamin D eksikliğinde, kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir^{1,2}.

Vitami D Düzeyinin Değerlendirilmesinde Laboratuvar Ölçümleri

Vitamin D durumu yarı ömrü 2-3 hafta olan serum 25(OH)D düzeyi ölçümü ile değerlendirilmelidir. Yarı ömrü kısa (4 saat) ve kan konsantrasyonu çok düşük olan 1,25 dihidroksi[(OH)2] vitamin D ölçümü tanıda kullanılmaz. 25(OH) vitamin D'nin güvenilir ölçümü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry (LC/MS) ile yapılmaktadır^{1,2}. Vitamin D eksikliği saptanan, 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olanlarda yapılması önerilen diğer testler; kanda kalsiyum, fosfor, albumin, alkalin fosfataz, parathormon, kreatinin, doku transglutaminaz antikoru ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümüdür. Düzeltilmiş serum total kalsiyumu hesaplanmalıdır: {Düzeltilmiş serum total kalsiyumu = Ölçülen serum total kalsiyumu + ([4 - Ölçülen serum albumini] x 0,8)}^{2,5}. Gerekli görülen olgularda düz grafler ve dual enerji x ray absorpsiyometri (Dexa) yapılmalıdır^{2,5}.

Günlük Vitamin D İhtiyacının Değerlendirilmesi

Günlük vitamin D ihtiyacı yeterli güneşe çıkılması ve balık tüketimini de içeren sağlıklı beslenme ile sağlanabilir, ancak gerekli ise vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları tüm 70 yaş ve altı erişkinlerde 600 IU/gün ve 70 yaş üstü erişkinlerde 800 IU/gündür [vitamin D tedavisinde 40 IU= 1 mikrogram (mcg)]^{1,2,17}. Vitamin D eksikliğine bağlı yaşlı kişilerde kırık riskini ve olası düşme riskini önlemek için 800 IU (20 mcg)/gün vitamin D ve >20 ng/mL, (çok az kişide >30 ng/mL) 25(OH)D düzeyleri yeterli olmaktadır¹⁸. Gebelikte serum 25(OH)D düzeyi en az 20 ng/mL olmalıdır. Gebelik ve emzirme dönemi de dahil olmak üzere tüm üreme çağındaki kadınlar için günlük 600-800 IU (15-20 mcg) vitamin D önerilmektedir¹⁷.

Vitamin D'nin yanı sıra tüm hastalarda, günlük kalsiyum alımı (diyet+destek) 1000 mg (19-70 yaş için) ile 1200 mg (51-70 yaş kadınlar ve ≥71 yaş tüm yetişkinler için) kadar olmalıdır. Malabsorpsiyonu olan hastalarda daha yüksek bir kalsiyum dozu gerekebilir¹⁷.

Vitamin D Tedavisi

D vitamini düzeyinin <30 ng/mL olması tedavi gerektirir. Tedavide vitamin D2 (Ergokalsiferol) kullanılması önerilmez, vitamin D3 (Kolekalsiferol) kullanılır. Vitamin D3 endojen olarak 25(OH)D düzeylerini daha hızlı yükseltir. Vitamin D2 DBP'e daha az bağlandığı için serbest kısım daha hızlı metabolize edilerek or-

tamdan uzaklaştırılır. 25(OH)D düzeylerini yükseltmede yetersiz kalır¹.

25(OH)D düzeyi <10 ng/mL olanlarda 6-8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU vitamin D yüklemesi yapılmalıdır. Sonra günde 800 IU idame ile devam edilebilir. 25(OH)D düzeyi 10-20 ng/mL olanlarda 800-1000 IU vitamin D başlanması yeterlidir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/mL olanlarda ise 600-800 IU vitamin D başlanabilir. Yaklaşık 2-3 aylık bir tedavi sonrası hedef düzeylere ulaşılamazsa daha yüksek dozlarda verilmesi gerekli olabilir^{1,2,17}.

Gebelerde eksikliği durumunda 600-800 IU/gün vitamin D yavaş olarak yerine konulabilir. 25(OH)D düzeylerini >30 ng/mL'de tutmak için de 1000-2000 IU/gün vitamin D yeterli olur. Üriner kalsiyum atılımı hamilelikte arttığı için, özellikle böbrek taşı öyküsü olan kadınlar vitamin D eksikliği tedavisi sırasında dikkatle izlenmelidir¹⁹.

Günlük 500-700 IU vitamin D3 alımı menopoz sonrası kadınlarda serum 25(OH)D düzeyini 20 ng/mL'nin üzerine çıkarır. Kalsiyum ile birlikte 800 IU/gün vitamin D desteği kırık insidensini %20 oranında azaltabilir. Osteoporoz veya düşmeyi önlemek için gereken dozlardan daha fazla vitamin D desteği uygulanması önerilmemektedir²⁰.

Vitamin D eksikliği olan bazı hastalarda, birlikte primer hiperparatiroidizm de görülebilir. Primer ve sekonder hiperparatiroidizm birlikteliğinde Vitamin D eksikliği ciddi ise başlangıçta hiperkalsemi belirgin olmayabilir (normal veya normalin üst sınırında), ancak PTH düzeyleri belirgin yüksektir. Bu kişilerde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişebileceği için vitamin D desteği dikkatle yapılmalıdır. Yalnızca sekonder hiperparatiroidizmi olanlarda primer ve sekonder hiperparatiroidizm birlikteliğinden farklı olarak serum kalsiyum düzeyleri genellikle normal veya normalin alt sınırındadır, PTH düzeyleri hafif yüksektir ve PTH düzeyi, vitamin D tedavisi ile normale döner. Vitamin D eksikliği sonucu sekonder hiperparatiroidizm gelişenlerde idrar kalsiyumu düşüktür ve vitamin D replasmanına rağmen iskelet iyileşmesi meydana geldiği için haftalar veya aylar içinde normale dönmeyebilir. Primer ve sekonder hiperparatiroidizm birlikteliğinde idrar kalsiyumu düşük veya normal bulunabilir ancak vitamin D desteği ile hızla yükselir¹⁷.

Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, malabsorpsiyon sendromlarında replasman dozu 2-3 kat fazla olmalıdır. Bu durumlarda tedavi planlaması yükleme 6-8 hafta boyunca 100000 IU/hafta olarak; ardından idame 3000-6000 IU/gün ile yapılabilir^{1,2}. Yüksek doz kullanımlarda yan etki yönünden hastalar dikkatli ve yakın takip edilmelidir. Yüksek doz vitamin D'nin yeterli olmadığı durumlarda hidroksile vitamin D metabolitleri (kalsidiol, kalsitriol, dihidrotakisterol), UVB ile tedavi düşünülebilir. Kalsidiol başlangıç dozu 20-40 mcg/gün'dür¹⁷.

Kronik karaciğer hastalarında vitamin D eksikliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfa kalsidiol tercih edilir. Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda 50-200 mcg/gün verilebilir. Yaklaşık üç ay sonra tekrar 25(OH)D ölçümü yapılır. Kronik böbrek hastalığında metabolik kemik hastalığı biyokimyasal kanıtı (hiperparatiroidizm, hiperfosfatemi) yoksa ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) >30 mL/dak ise normal böbrek fonksiyonu olan hastalar gibi yaklaşılır. Böbrek yetmezliği ilerledikçe (eGFR<30 mL/dak), 1 hidroksilasyon gerektirmeyen kalsitriol kullanılmalıdır^{1,2}. Kalsitriol kullanan hastalarda, 25(OH)D düzeyleri klinik vitamin D durumunu göstermez ve hiperkalsemi riski nedeniyle serum kalsiyumu izlenmelidir¹⁷.

Vitamin D tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar Tablo III'de gösterilmiştir². Tedavide hedef, serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır. Absorpsiyon kapasitesi normal olan hastalarda verilen her 100 IU (2.5 mcg) vitamin D, serum 25(OH)D düzeyini yaklaşık 0.7-1 ng/mL (1.75-2.5 nmol/L) artırır. 25(OH)D düzeyi 40 ng/mL'nin üzerine çıktığında artış azalır. Vitamin D'nin oral kullanımda emilim sorunu olanlarda intramüsküler kullanım önerilebilir ancak verilen dozun daha geç ve yüksek oranda emileceği göz önüne alınmalıdır. İdame doz altında takipler 3-6 ayda bir yapılmalıdır. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yönünden serum kalsiyum ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi takip edilmelidir. Vitamin D tedavisinde yan etkiler önemlidir. Serumda 25(OH)D düzeyi >88 ng/mL olanlarda hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kemik kırık riski artmıştır. Bu nedenle hastaların tedavileri hedef aralık olan 30-50 ng/mL düzeyine getirilecek şekilde planlanmalı, fazla dozdan kaçınılmalıdır. Hastalar hekim kontrolünde tedavilerini sürdürmelidir^{1,2,17}.

Tablo III. Vitamin D tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar (2)

İçerik	Sunum şekli
Kolekalsiferol [D3]	Damla 50.000 IU/15 mL Damla 150.000 IU/10 mL Ampul 300.000 IU/1 mL
Alfa kalsidiol [25(OH) D3]	Kapsül 0.25-1 mcg
Kalsitriol [1,25(OH)2 D3]	Kapsül 0.25-0.5 mcg Ampul 1-2 mcg

(Vitamin D 40 IU = 1 mcg)

Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri

Vitamin D kemik ve kalsiyum metabolizması dışında pek çok başka hücrel fonksiyonu kontrol etmektedir. Çekirdekli hücrelerin hemen tamamında VDR bulunmaktadır. İnsan genomunun %3'ü 1,25(OH)2 D3'ün kontrolü altındadır. Böbrek dışında en az 10 farklı dokuda 1 alfa hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. D vitamini düşüklüğü sonucunda gelişen sekonder hiperparatiroidi vasküler etkilere yol açar. VDR yok edilmiş farelerde renin-angiotensin-aldosteron aksı

aktive olur. C reaktif protein ile 25(OH)D düzeyleri arasında ters korelasyon vardır. 1,25(OH)2 D3, endotelial adezyon moleküllerini azaltır, nitrik oksid sentezini artırır, anti-inflamatuvar etki gösterir, vasküler düz kas hücrelerinden prostasiklin üretimini artırır ve vazodilatasyona sebep olur. D vitamini eksikliğinde insülin direnci gelişir, aterosklerotik olaylar hızlanır. Pankreas β-hücrelerinde VDR'ler bulunmaktadır. Pankreas β-hücreleri, 1 alfa hidroksilaz aktivitesine sahiptir. 1,25(OH)2 D3 sentezleyebilmektedir. İnsan insülin geninin promoter bölgesinde VDR bulunmaktadır. 1,25(OH)2 D3 insülin reseptör genini ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör-δ'nın transkripsiyonunu indüklemektedir²¹⁻²³.

Vitamin D potansiyel olarak birçok hücrel işlevi düzenleyebilir. Kemik dışında pek çok dokuda reseptörü vardır ancak farklı klinik durumlarla ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Çok sayıda epidemiyolojik veri, kas güçsüzlüğü, kanser, enfeksiyon, multiple skleroz, otoimmünite, osteoporoz, kardiyovasküler ve metabolik (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite) hastalıklar için en büyük riskin <20 ng/mL 25(OH)D düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir ve bu riskler daha yüksek 25(OH)D konsantrasyonlarda azalmaktadır^{1,2,4,6}. Bununla birlikte, vitamin D desteğinin iskelet sağlığı dışında yukarıda bahsedilen hastalıkların riskini de azaltabileceği konusunda ikna edici randomize kontrollü çalışma verisi yoktur^{20,24,25}.

Sonuç olarak; vitamin D kalsiyum ve kemik metabolizması için çok önemli bir hormondur. Ülkemizde ve dünyada farklı toplum çalışmalarında eksikliğin veya yetersizliğinin yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir. Günümüzde çeşitli nedenlerle güneş ışınlarından yeterince faydalanılamamaktadır, bu nedenle vitamin D içeren balık yağı (özellikle salmon) veya zenginleştirilmiş gıda ya da vitamin D destekleri önemlidir. Vitamin D eksikliği gelişen kişilerde ise tanı, tedavi ve takip kriterleri iyi bilinmelidir. Diğer iskelet dışı hastalıklar ile vitamin D durumunun ilişkisini ve bu durumlarda önerilecek uygun doz veya 25(OH)D eşiğini tanımlamak için ise günümüzde yeterli ve kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel M, Grübler M, Maerz W, Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019;8(2):R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
3. Kamboj P, Dwivedi S, Toteja GS. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward. *Indian J Med Res* 2018;148(5):548-56. doi: 10.4103/ijmr. IJMR_1807_18
4. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Özmen B. Vitamin D status among adults in the Ae-

Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

- gean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782. doi: 10.1186/1471-2458-10-782.
- Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. *UpToDate* Jan 2019. <https://www.uptodate.com>.
 - Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24(6):389-94. doi: 10.1097/MED.0000000000000371.
 - Acarkan T. D vitamini. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi* 2015;9(3):5-8.
 - Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 - American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-52. doi: 10.1111/jgs.12631.
 - Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31(1):48-54. doi: 10.1016/j.nutres.2010.12.001.
 - Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult outpatients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013;16(7):1306-13. doi:10.1017/S1368980012003588.
 - Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40(1):53-60.
 - Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, Harris SS, Burt VL, Carriquiry AL, Picciano MF. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr* 2010;140(3):595-9. doi: 10.3945/jn.109.116681.
 - Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3989-95. doi: 10.1210/jc.2012-2276.
 - Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008;23(11):1859-63. doi: 10.1359/jbmr.080607.
 - Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
 - Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. *UpToDate* Jan 2019. <https://www.uptodate.com>.
 - Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5):669-684. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.014.
 - ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(1):197-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b.
 - Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, Lips P. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):E1283-304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
 - Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009.
 - Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):1379-81. doi: 10.2337/dc09-2321.
 - Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF, Booth SL, Vasan RS, Wolf M, Wang TJ. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010;59(1):242-8. doi: 10.2337/db09-1011.
 - Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33(3):456-92. doi: 10.1210/er.2012-1000.
 - Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2018 Oct 12. doi: 10.1210/er.2018-00126. [Epub ahead of print]

DERLEME

Erişkinde Hipopituitarizmin Tanı ve Tedavisi

Pınar ŞİŞMAN¹, Özen ÖZ GÜL²

¹ Medicana Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hipopituitarizm hipofizer ya da hipotalamik hastalıklar nedeniyle ön ve arka hipofiz bez fonksiyonlarında total ya da kısmi kayıp olması ile karakterizedir. Adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, hipogonadizm, büyüme hormon eksikliği ve nadiren diyabetes insipidusa neden olur. En sık nedeni hipofiz adenomları ve tedavide uygulanan cerrahi ve radyasyon tedavisinin neden olduğu komplikasyonlardır. Klinik bulgular sıklıkla hormonal eksikliğin şiddeti ile ilişkilidir. Bununla birlikte hipopituitarizm genellikle eşlik eden enfeksiyon ve travma gibi strese yol açabilecek durumlara kadar klinik olarak sessiz seyreder. Artmış morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Hastalar uzun dönem izlenmeli ve eksik ya da aşırı hormon replasman uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipopituitarizm. Hipofiz adenomu. Hipofiz.

Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism in Adults

ABSTRACT

Hypopituitarism is characterized by total or partial loss of anterior and posterior pituitary gland function due to hypophyseal or hypothalamic diseases. It causes adrenal insufficiency, hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone deficiency and rarely diabetes insipidus. The most common causes of primary hypopituitarism are pituitary adenomas and complications from surgery or radiation therapy for the treatment of pituitary adenoma. Clinical findings are frequently associated with severity of hormonal deficits. However hypopituitarism generally remains clinically silent until a stressful event such as a concurrent infection or trauma. Because of the increased morbidity and mortality, early diagnosis and prompt treatment is important. Patients should be monitored for long-term and avoided under- or overtreatment.

Key Words: Hypopituitarism. Pituitary adenoma. Pituitary.

Hipofiz bezi vücutta endokrin hormonların düzenlenmesinde hayati rol oynayan pek çok hormonun üretim ve salınımindan sorumlu endokrin bezdir. Adenohipofiz (ön hipofiz) gonadotropinler (foliküler stimulan hormon-FSH ve lüteinize edici hormon-LH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu (BH) ve prolaktin (PRL) salgılayan, nörohipofiz (arka hipofiz) hipotalamusun nörosekretuar hücrelerinden salınan antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosini depolar. Hipopituitarizm hipofiz bezinden salgılanan hormonların bir ya da birden fazlasında eksiklik ile karakterizedir. Hipofiz bezinde gelişen %75 hasar hipopituitarizm ile sonuçlanır¹.

Hipopituitarizme yol açan nedenler konjenital ve kazanılmış olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Konjenital hipopituitarizm genellikle erken başlangıçlı hemodinamik instabilite ve gelişme geriliği ile ilişkilidir ve semptomlar puberteye kadar bulgu vermeyebilir. Bu dönemde ise hipofizer hormonlarda fizyolojik olarak gerekli olan hızlı yükselme gerçekleşemez ve pubertede duraklama gözlenir². Erişkin başlangıçlı hipopituitarizmin en sık nedenini ise hipofiz adenomları oluşturur³. Erişkin hipopituitarizmine en sık yol açan nedenler tablo I'de gösterilmiştir⁴.

Hipopituitarizm primer ve sekonder olarak da sınıflandırılabilir. Primer hipopituitarizm hipofizdeki hormon sekrete eden hücrelerin kaybı, hasarı ya da disfonksiyonu sonucu gelişen tabloya verilen isimdir. Sekonder hipopituitarizm ise hipotalamus veya stalk hipofiz ile vasküler ya da nöral bağlantısındaki kesilme sonucu hipofiz hormon sekresyonunda azalmaya yol açması durumudur⁵.

Hipopituitarizm genellikle yavaş seyirli başlangıç gösterir ve çoğu zaman hipopituitarizmin nedeni, hastanın yaşı, hormon sekresyonundaki kaybın hızı ve derecesi klinik bulguların gelişimi üzerinde etkilidir.

Geliş Tarihi: 08 Ocak 2019

Kabul Tarihi: 16 Mayıs 2019

Dr. Pınar ŞİŞMAN
Medicana Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
Odunluk Mahallesi,
Nilüfer, Bursa
Tel.: 532 155 08 11
E-posta: drpinarsisman@gmail.com

Kısmi hormon eksiklikleri yıllarca tanı almadan yavaş seyirli seyredebilirken, hormon sekresyonunda ani ve tam kayıp acil medikal tedavi gerektiren durumlara neden olabilir (Tablo II)⁴.

Tablo I. Erişkinde kazanılmış hipopituitarizm nedenleri³.

Neoplastik	Enfeksiyöz
Hipofiz adenomu	Bakterial
Kranyofarengioma	Fungal
Meningioma	Paraziter
Kist (Rathke kleft, araknoid, epidermoid, dermoid)	Tüberküloz
Germinoma	Sifiliz
Glioma	Vasküler
Astrositoma	Hipofiz tümör apopleksisi
Ganglionöroma	Sheehan's sendromu
Paraganglioma	İntrasellar karotid arter anevrizması
Teratoma	Subaraknoid hemoraji
Kordoma	Travmatik
Pituisitoma	Kafa travması
Ependimoma	İlaçlar
Hipofiz karsinomları	Opiyatlar (özellikle gonadotropin, ACTH ve GH)
Metastazlar	GK'ler (yalnız ACTH)
Sella, parasellar ve hipotalamik hastalıkların tedavisi	Megestrol asetat (yalnız ACTH)
Cerrahi	Somatostatin analogları (GH, ACTH, TSH)
Radyoterapi	CTLA-4 blokerleri (ACTH, TSH, LH/FSH)
İnfiltratif/ inflamatuvar hastalıklar	Empty sella
Otoimmün (lenfositik hipofizit, hipofiz ve POUF-1 antikorları)	İdiyopatik
Hemokromatozis	
Granümatöz (granümatozis ve polianjitis, sarkoidoz)	
Langerhans hücreli histiositozis	
Dev hücreli granüloma	
Ksantomatoz hipofizit	

Büyüme hormonu sekrete eden hücrelerin basınca dayanıksız olması nedeniyle ilk ve en sık görülen hipofiz hormon eksikliği BH eksikliğidir. Büyüme hormon eksikliğini sırasıyla gonadotropin (FSH, LH), TSH, ACTH ve prolaktin eksikliği takip eder. Prolaktin eksikliği Sheehan's sendromu dışında nadir görülmektedir³.

Hipopituitarizm artmış mortalite ile ilişkilidir. genç hastalarda, kadınlarda ve Dİ'ü olan hastalarda mortalite daha yüksektir⁶.

Tablo II. Hipopituitarizmin klinik bulguları⁹.

Semptom/ bulgular	Hipofizer trofik hormon eksikliği
Genel	
Halsizlik, yorgunluk	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Kilo alımı	TSH
Kilo kaybı	ACTH
Azalmış egzersiz kapasitesi	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Bozulmuş uyku kalitesi	TSH, LH/FSH, GH
Depresyon	TSH, GH, LH/FSH
Kognitif fonksiyonlarda azalma	ACTH, TSH, ?GH
Soğuk intoleransı	TSH
Deri	
Solukluk	ACTH, LH/FSH
Kuru cilt	ACTH, TSH
Saçlarda incelme, vücut kıllarında azalma	ACTH, TSH, LH/FSH
Kardiyovasküler/ metabolik	
Hipertansiyon	TSH, GH
Hipotansiyon, özellikle ortostatik	ACTH
Bradikardi	TSH
Yağsız vücut kitlesinde azalma, yağ kitlesinde artma	GH
Hiperlipidemi	TSH, GH
İnsülin rezistansı, bozulmuş glukoz toleransı	TSH, GH
Hipoglisemi	ACTH
Kardiyak fonksiyonlarda bozulma	ACTH, TSH, GH
Prematüre ateroskleroz	TSH, GH
Pulmoner	
Nefes darlığı, efor dispnesi	ACTH, TSH
Gastrointestinal	
Anoreksi	ACTH
Bulantı/ kusma	ACTH
Diyare	ACTH
Konstipasyon	TSH
Kas iskelet	
Kas güçsüzlüğü	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Osteoporoz, kırıklar	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Renal	
Susama artışı	ADH
Poliüri, noktüri	ADH
Reproduktif	
Oligo/amenore	ACTH, TSH, LH/FSH
Eretil disfonksiyon	LH/FSH
Libidoda azalma	LH/FSH
Sıcak basması	LH/FSH
İnfertilite	LH/FSH
Vajinal kuruluk	LH/FSH

Santral Adrenal Yetmezlik:

Santral adrenal yetmezlik (AY) ACTH eksikliği (sekonder AY) ya da kortikotrop releasing hormon (CRH) eksikliği nedeniyle (tersiyer AY) yetersiz kortizol salınması sonucu oluşur⁷. Eksojen steroid alımı dışlandıktan sonra santral AY'in prevalansı milyonda 150-280 olgudur⁸.

ACTH eksikliğinin bulguları nonspesifik olmakla birlikte en sık halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, miyalji ve konsant-

Hipopituitarizm

rasyon güçlüğü görülmektedir. Hiponatremi kortizol eksikliğinin neden olduğu renal serbest su klirensinde azalmaya bağlı olarak görülmektedir. Primer AY'in aksine santral AY'de, aldosteron sekresyonunun kısmen korunmuş olması nedeniyle hiperkalemi beklenen bir bulgu değildir³.

Santral AY tanısında gün içi rastgele kortizol ölçümü önerilmemektedir. Sabah 08.00-09.00 saatlerinde ölçülen serum kortizol düzeylerinin <3 µg/dL olması AY tanısını doğrularken, ≥15 µg/dL tanıyı dışlar. Serum kortizol düzeyi 3-15 µg/dL arası değerlerde ACTH uyarı testi yapılması önerilir ve ACTH uyarı sonrası 30 veya 60 dakikalarda pik kortizol seviyesinin 18.1 µg/dL altında olması AY tanısını doğrular. Herhangi bir nedenle steroid kullanan hastalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesi planlandığında hidrokortizonun 18-24 saat, sentetik glukokortikoidlerin ise daha uzun süre önce kesilerek değerlendirme yapılması önerilmektedir⁴.

Santral Hipotiroidizm:

Santral hipotiroidizm tiroid stimulan hormon (TSH) ya da TSH salgılatıcı hormon (TRH) sekresyonunda yetersizlik sonrası görülen hipotiroidi tablosudur ve genellikle diğer hormon eksiklikleri ile birlikte görülür⁴. Semptomlar daha hafif seyirli olmak şartıyla primer hipotiroidi bulgularıyla benzerdir. Halsizlik, soğuk intoleransı, iştah azalması, kabızlık, cilt kuruluğu en sık gözlenen semptom ve bulgulardır⁹.

Santral hipotiroidide serum TSH düzeyleri düşük, normal veya ılımlı yüksek olabilir. Primer hipotiroidinin aksine TSH ve serbest T4 (sT4) düzeyleri birbirleriyle korele seyretmez. Serum T3 ya da sT3 düzeylerinin ölçümü de genellikle santral hipotiroidi tanısında yardımcı olmamaktadır. Düşük serum serbest T4 düzeyine düşük, normal TSH düzeylerinin eşlik etmesi hipofiz patolojisi varlığında santral hipotiroidi tanısını doğrular. Bilinen hipofizer patoloji ve eşlik eden hipotiroidi semptomları varlığında düşük-normal serbest T4 saptanması veya izlemde serbest T4 düzeylerinde %20 veya daha fazla azalma olması durumunda L-tiroksin tedavisi başlanması önerilmektedir⁴.

Santral Hipogonadizm:

Santral hipogonadizm erkeklerde düşük testosteron düzeylerine eşlik eden bozulmuş spermatogenez bulgularının varlığı ile karakterizedir. Düşük testosteron düzeyleri libido ve enerjide azalma ve sıcak basması şikayetlerine neden olur. Premenapozal kadınlarda ise düşük serum östrojen seviyeleri ile birlikte oligomenore ya da amenore gibi ovulasyon bozukluğu bulguları, sıcak basması, vajinal atrofi görülür. Hipopituitarizmli kadınlarda serum androjen düzeylerinde de düşüklük bildirilmiştir¹⁰.

Erkeklerde santral hipogonadizm şüphesi varlığında tanıda serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri ölçülmelidir. Hiperprolaktineminin hipogonadotropik hipo-

gonadizme yol açması ve hiperprolaktinemi tedavisi ile hipogonadizmin düzelebilmesi nedeniyle hipogonadizmli hastalarda prolaktin ölçümü önemlidir. Ölçümlerin bir gecelik açlığı takiben sabah saatlerinde yapılması ve sınırdaki düşük testosteron seviyeleri varlığında ölçümün tekrarlanması önerilmektedir^{4,11}.

Kadınlarda ise santral hipogonadizm tanısı; oligomenore ya da amenore varlığında, hiperprolaktinemi, hiperandrojenizm ve tiroid disfonksiyonu gibi ovulasyon bozukluğu ve menstrüel düzensizliğe neden olabilecek nedenler ve amenoreik hastalarda gebeliğin dışlanması ardından serum FSH, LH ve östradiol ölçümleri yapılarak konur^{4,12}. Postmenapozal kadınlarda ise hasta hormon replasman tedavisi almıyorsa yüksek FSH ve LH düzeylerinin görülmemesi tanı için yeterlidir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ise FSH düzeylerinde %60, LH düzeylerinde %50'ye kadar düşme olabileceği akılda tutulmalıdır^{4,13}.

Erişkin Büyüme Hormon Eksikliği:

Erişkin büyüme hormonu eksikliği egzersiz toleransında azalma, genel iyilik hali ve yaşam kalitesinde azalma, santral yağlanmada artış ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde artış görülebilir. Bazı çalışmalarda steroid ve tiroid hormon replasmanı alan ancak büyüme hormonu tedavisi almayan hipofizer yetmezlikli hastalarda sağlıklı popülasyona göre kardiyovasküler mortalitede iki kat artış bildirilmiştir^{14,15}.

Büyüme hormonu sekresyonunun heterojen pulsatil patern göstermesi nedeniyle BHE şüphesi olan hastalarda tek başına BH ölçümü değerli olmamakta ve tanıda stimülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir. BH sonuçları yorumlanırken nutrisyonel ve hormonal durum, egzersiz, kilo ve yaş gibi BH sekresyonunu etkileyebilecek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır^{4,16}. BH'nun aksine IGF-1 24-30 saat yarı ömrü ile daha kararlı bir molekül olup yaşa göre düzeltilmiş değerler ile BH biyoaktivitesini yansıtmada değerli role sahiptir. Bununla birlikte BH eksikliği olan yetişkinlerde %20 normal olabileceği akılda tutulmalıdır⁴.

Prolaktin Eksikliği:

Prolaktin eksikliği doğum sonrası süt üretiminin sağlanamaması dışında klinik bulgu vermez¹⁷. Prolaktin eksikliği sıklıkla hipotalamohipofizer hastalıklarda tanı anında ya da cerrahi veya radyoterapi sonrası görülebilmektedir. Kazanılmış prolaktin eksikliği hipofizer hasarın şiddetini gösteren bir marker olarak değerlendirilebilmekle birlikte çoğu hipopituitarizmli olguda tam tersine stalk basısına bağlı olarak hiperprolaktinemi saptanır⁴. Prolaktin rezervlerini değerlendirmede standardize bir testin bulunmaması nedeniyle prolaktin eksikliğinin rutin laboratuvar takibi önerilmemektedir¹⁸.

Santral (nörojenik) Diyabetes İnsipidus:

Arka hipofiz bezinden salgılanan ADH (vazopresin) ve oksitosin hormonlarından sadece ADH eksikliği en sık klinik bulguya yol açar. Santral Dİ olarak adlandırılan ADH eksikliğinin başlıca bulguları poliüri, polidipsi ve noktüridir. Altta yatan hastalığın şiddetine göre başlangıcı akut ya da kronik olabilmektedir. Eşlik eden santral AY varlığında ADH salınımı artabileceğinden Dİ semptomlarında iyileşme gözlemlenebilmekte ve kortizol replasmanı sonrası bulgular aşık hale gelebilmektedir¹⁷. Santral Dİ tanısında poliürisi olan hastalarda eş zamanlı serum ve idrar osmolarite ölçümü önerilir. Poliüri 24 saatte >50mL/kg idrar miktarı olarak tanımlanır. Semptom ve bulgular varlığında hastalığın tanısı su kısıtlama testi ile konulmaktadır⁴.

Hipopitüitarizmde Hormon Replasmanı

Glukokortikoid Replasmanı:

Kortizol sekresyonu sirkadien ritm gösterir. Uykuda en düşüktür, sabaha karşı yükselir, sabah uyanıldığında pik yapar ve gün içinde tekrar düşer¹⁸. Sağlıklı bireylerde günlük fizyolojik kortizol üretimi metrekare başına yaklaşık 5-10 mg kortizoldür ve yaklaşık olarak 15-20 mg/gün hidrokortizon replasman dozuna tekabül eder¹⁹. Günlük tedavi dozu sabahki doz en yüksek olmak kaydıyla 2 ya da 3 bölünmüş dozda uygulanır. Doz klinik bulgulara göre ayarlanmalı, yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Aldosteron üretiminin başlıca düzenleyicileri ACTH'dan ziyade anjiotensin II ve potasyum olması sebebiyle primer AY'in aksine tedavide mineralokortikoid gerekliliği bulunmaz¹⁸.

Tiroid Hormon Replasmanı:

Tiroid hormon replasman tedavisinde, uzun yarı ömrü sayesinde günde tek doz kullanım kolaylığı sağlaması nedeniyle sentetik levotiroksin sodyum tercih edilmektedir. Başlangıç dozu hipopitüitarizm süresi kısa ve genç hastalarda 100 mcg/gündür. Uzun süredir hipopitüitarizmi mevcut, yaşlı ve eşlik eden iskemik kalp hastalığı olan hastalarda 25-50 mcg/gün gibi düşük dozlarda tedaviye başlanmalıdır. Tedavi edilmiş şiddetli ACTH eksikliği olan hastalarda tiroid hormon replasman tedavisinin adrenal krize yol açabileceği bilinmelidir³. Ortalama 1.6 µg/kg/gün doz uygun olmakla birlikte doz ayarları hastanın klinik bulguları, yaşı, komorbiditeleri ve sT4 düzeyleri dikkate alınarak yapılmalıdır. L-tiroksin (L-T4) dozu serum sT4 düzeyini referans değerlerin orta-üst aralığında tutacak düzeyde olmalıdır. Tedavide triiodotironin (L-T3) replasmanı önerilmez⁴.

Testosteron Replasmanı:

Testosteron preparatları oral, intramusküler, subkutan, bukkal, transdermal ve intranazal yoldan uygulanabi-

lir²⁰. Günümüzde oral testosteron preparatları hepatotoksik yan etkileri nedeniyle kullanılmaz iken, en sık uzun etkili enjeksiyonlar ve topikal tedaviler tercih edilmektedir²¹. İntramusküler preparatların absorpsiyon profilleri farklıdır. Bu nedenle genellikle preparatın çeşidine göre değişen haftalık sürelerde uygulanırlar²². Transdermal preparatların günde tek sefer kullanım kolaylığı, uygulama rahatlığı ve daha düşük pik ve düşüşlere yol açma avantajları vardır. Bununla birlikte bazı hastalarda lokal cilt irritasyonu yapabilir. Aynı zamanda partnere bulaşma riski bulunabilmesi nedeniyle aksilla gibi partner ile temasın olmayacağı bölgelere uygulanması önerilir²³. Elli yaş üzerindeki tüm hastalar olası prostat patolojisi açısından tedavi öncesi rektal muayene edilmelidir²¹.

Takepte ilk yıl 3-6 aylık periyotlar ile, sonrasında ise yıllık tam kan sayımı, prostat spesifik antijen (PSA) ve total testosteron düzeyleri bakılmalı, digital rektal muayene yapılmalıdır²⁰. Hematokrit düzeylerinin >%55 saptanması durumunda tromboembolik olay riski nedeniyle tedavi sonlandırılmalıdır. Rektal muayenede şüpheli bulgular varlığında ya da PSA >4 ng/dL saptandığında prostat biyopsisi ile prostat kanser varlığı ekarte edilmelidir²⁴.

Premenapozal Kadınlarda Östrojen Replasmanı:

Santral hipogonadizimli premenapozal kadınlarda kontraendikasyon olmaması koşuluyla östrojen replasman tedavisi yapılmalıdır. Tedavide histerektomi öyküsü olan kadınlarda yalnız östrojen tedavisi verilirken, normal koşullarda endometrial hiperplazi ve karsinomadan kaçınmak için östrojen progesteron kombinasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir²¹. Östrojen tedavisinin 45 yaş ve üzerine kadar devamı kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi azaltır²⁵.

Oral, transdermal, topikal jel ve losyonlar, intravajinal kremler ve tabletler ve vajinal halkalar olmak üzere farklı form ve etkinlikte östrojen preparatları bulunmaktadır. Tedavi seçiminde preparatın yan etki riski, maliyeti, hastanın uygunluğu ve tercihi göz önüne alınmalıdır²⁶. Tedavi izleminde semptomlar ve ilaca bağlı yan etkiler değerlendirilir, serum östradiol ölçümü kullanılmaz⁴.

Büyüme Hormon Replasmanı:

Büyüme hormon eksikliği kanıtlanmış ve kontraendikasyonu olmayan 60 yaşından küçük hastalara başlangıç dozu olarak 0.2-0.4 mg/gün, 60 yaşından büyük hastalara 0.1-0.2 mg/gün dozunda BH tedavisi önerilmektedir. Doz titrasyonu 6 haftalık aralıklarla 0.1-0.2 mg/gün doz artırılarak yapılmalı, serum IGF-1 düzeyleri normalin üst sınırının altında tutulmalı ve IGF-1 düzeyleri istenen düzeye ulaştığında 6 ayda bir izleme devam edilmelidir. Uzun süreli izlemede ayrıca 6 ayda bir kan şekeri ve lipid düzeyleri ölçülmeli, kilo, kan basıncı, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değer-

Hipopituitarizm

lendirilmeli, 18 ayda bir kemik mineral dansite ölçümleri yapılmalıdır²⁷.

Diabetes İnsipidus:

1-desamino-8-D-arjinin-vazopresin (DDAVP) ADH'nin sentetik analogudur. Çoğu hastada gece yatmadan önce alınan tek doz intranasal DDAVP semptomları kontrol altına almaya yeterli olur. Bununla birlikte doz fazlası, su alımı devam ettiği taktirde hiponatremiye yol açabilir²⁸. Glukokortikoid eksikliği serbest renal su klirensini azaltarak Dİ'daki poliüriyi maskeler²⁹. Bu nedenle Dİ gelişimi açısından izlem GK replasman tedavisi başladıktan sonra yapılmalıdır⁴.

Sonuç olarak; hipopituitarizm mortalitesi olabilen, heterojen etyolojiye sahip bir hastalıktır. Tamıda uyarı testinin gerekli olduğu BH ve ACTH eksikliği dışında tanı bazal hormon testlerinin ölçümü ile konulabilmektedir. Fizyolojik ve uygun dozlarda hidrokortizon, tiroid ve gonadal hormon replasman tedavileri ile mortalite üzerindeki kötü etkiler önlenebilir. Bu nedenle, özellikle büyüyen hipofiz adenom varlığı, gebelik arzusu, hipofizer apopleksi gibi durumlar başta olmak üzere hipopituitarizmli hastalar bu konuda deneyimli merkezlerde takip ve tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Gounden V, Jialal I. Hypopituitarism (panhypopituitarism). StatPearl Publishing; 2018-
2. Hannoush ZC, Weiss RE. Hypopituitarism: Emergencies. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-2018.
3. Chung TT, Koch CA, Monson JP. Hypopituitarism. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-2018.
4. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct 13; jce20162118.
5. Melmed S. The pituitary. 3rd ed. London: Academic press; 2011.
6. Pekic S, Popovic V. Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6): 269-282.
7. Swords FM. Uncertainties in endocrine substitution therapy for central hypocortisolism. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:387-396.
8. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361:1881- 1893.
9. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150: 1-8.
10. Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Clinical manifestations of hypopituitarism. <https://0210eqnr1-y-https-www-uptodate-com.proxy.uludag.deep-knowledge.net/contents/clinical-manifestations-of-hypopituitarism>.
11. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, et al. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67: 853-862.
12. Karavitaki N, Wass J. Disorders of the anterior pituitary gland. In: Warrell DD, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford Textbook of Medicine.* 5th ed. Chap 13.2. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010:1799-1818.
13. Ushiroyama T, Sakuma K, Ikeda A, Ueki M. Adequate reduction degree of pituitary gonadotropin levels in the clinical management of short-term hormone replacement therapy of women with menopausal symptoms. *J Med.* 2004;35: 281-294.
14. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6): 1587-609.
15. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2): 382-395.
16. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, et al. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary.* 2016;19: 332-341.
17. Vance ML. Hypopituitarism. *N Eng J Med.* 1994;330: 1651-1662.
18. Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Diagnostic testing for hypopituitarism. <https://0210eqnr1-y-https-www-uptodate-com.proxy.uludag.deep-knowledge.net/contents/diagnostic-testing-for-hypopituitarism>.
19. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72: 39-45.
20. Hackett G. An update on the role of testosterone replacement therapy in management of hypogonadism. *Ther Adv Urol*2016;8(2): 147-160.
21. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;Cd002978.
22. Leung KM, Alrabeah K, Carrier S. Update on testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Curr Urol Rep.* 2015;16: 57.
23. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med.* 2012;9(8): 2138-2149. 25. Corona G, Rastrelli G, Forti G, et al. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011;8(3):639-654.
24. Zacharin MR, Pua J, Kanumakala S. Bone mineral density outcomes following long-term treatment with subcutaneous testosterone pellet implants in male hypogonadism. *Clin Endocrinol.* 2003;58(6): 691-695.
25. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas.* 2006;53: 226-233.
26. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100: 3975-4011.
27. Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: 2187-2197.
28. Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, et al. Society of endocrinology clinical guidance: inpatient management of cranial diabetes insipidus. *Endocr Connect.* 2018;7:G8-G11.
29. Linas SL, Berl T, Robertson GL, et al. Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int.* 1980;18: 58-67.

DERLEME

İlaç Erupsiyonları

Sinan ÖZÇELİK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir.

ÖZET

İlaç erupsiyonu önemli bir sağlık sorunudur. Çoğu ilaç erupsiyonu hafif seyrederken, bazıları hayatı tehdit edici özellikte, çok az bir kısmı da ölümcül olabilmektedir. İlaç erupsiyonları her türlü dermatozu taklit edebilir. Tüm güçlüklerle rağmen ilaç erupsiyonu tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanır. Klinik yaklaşımda esas olan ilaç ilişkisinin ortaya konmasıdır. Bu açıdan yapılacak bir nedensellik değerlendirmesi için Naranjo İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeği ve Dünya Sağlık Örgütü - Uppsala İzlem Merkezi'ne ait Nedensellik Değerlendirme Sistemi gibi geliştirilmiş birtakım ölçekler vardır. Reaksiyon şüphesi olan olgularda kullanılmalıdır. İlaç reaksiyonlarında öncelikli yaklaşım önlenmesine yönelik çalışmalara ağırlık verilmesidir. Bunun için mutlak ihtiyaç olmadıkça ilaçlar kullanılmamalı, toplum bu konuda tekrar tekrar bilgilendirilmeli ve akılcı ilaç kullanımına önem verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İlaç erupsiyonu. Nedensellik değerlendirme.

Drug Eruptions

ABSTRACT

Drug eruption is a major health problem. While most drug eruptions are mild, self-limited, some has life-threatening potential and a very small number of it may be fatal. Drug eruptions can mimic any kind of dermatoses. Despite all the difficulties the diagnosis of drug eruption is mainly based on clinical findings. What's essential in clinical approach is to show the association between the drug and the eruption. There's a few causality assessment scales such as "Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale" and "Causality Assessment provided by World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre" should be used if there's any suspicion. Prevention should be a priority while dealing with drug reactions. Drugs should not be used unless absolutely necessary, society should be informed repeatedly and the importance of rational drug use should always be kept on the agenda.

Key Words: Drug eruptions. Causality assessment.

Günümüzde ilaç kullanımının artmasıyla birlikte sıkça görülen ilaç reaksiyonları, büyük bir tıbbi problem haline gelmiştir. Deri, ilaç reaksiyonlarında en önemli hedeflerden biridir. Tüm ilaç reaksiyonlarının %30'unun ilaç erupsiyonu olduğu, normal popülasyonun ise %1-8'inde ilaç erupsiyonu görüldüğü belirtilmektedir¹⁻³.

Teorik olarak tüm ilaçlar reaksiyona neden olabilirler. Farklı çalışmalarda oranları değişmekle birlikte ilaç erupsiyonuna en sık yol açan ilaçlar arasında antibiyotikler, antiepileptikler ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar yer almaktadır^{1,2,4}.

İlacın kendisi kadar bireysel faktörler de reaksiyon gelişimini etkilemektedir. Bu duruma örnek olarak çoklu ilaç kullanımı, EBV, CMV, HIV gibi viral enfeksiyonlar, ek hastalıkların varlığı (kronik karaciğer, böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar, maligniteler vb) verilebilir^{2,5-7}.

Çoğu ilaç erupsiyonu hafif seyrederken, bazıları hayatı tehdit edici özellikte, çok az bir kısmı da ölümcül olabilmektedir². Bu konuda literatürde yerleşik bir kural olmasa da ilaç erupsiyonu klinik şiddetine göre hafif, orta veya şiddetli olarak kategorize edilebilir. Örneğin Virginia Üniversitesi Sağlık Merkezi reaksiyon şiddetini hafif, orta ve ciddi olarak derecelendirmektedir⁵. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan çalışmalarda yatan hastaların % 6,7'sinde ciddi adverse etki görüldüğü, %0,32'sinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir⁸. ABD'deki bu insidansa bakıldığında yatan hastalarda yıllık iki milyondan fazla insanda ciddi adverse etki görüldüğü anlaşılmaktadır⁹. Benzer şekilde ciddi adverse etki, yıllık yüz binden fazla sayıda insanın ölümüne yol açarak en sık ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında 4. sırada yer almaktadır¹⁰.

Geliş Tarihi: 02 Şubat 2019
Kabul Tarihi: 03 Temmuz 2019

Dr. Sinan ÖZÇELİK
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Balıkesir
Tel.: 0535 734 82 50
E-posta: sinozc@gmail.com

Klinik Yaklaşım

İlaç erupsiyonu için tek bir klinik yoktur. Belirsiz bir morfolojiden karakteristik bir morfolojiye kadar uzanan spektrumda çok çeşitli şekillerde görülebilir. Birden fazla organ sistemini ilgilendirebilir. İlaç erupsiyonu en sık makulopapüler ilaç erupsiyonu olarak görülmekle birlikte ilacın verilmesinden sonra dakikalar içinde gelişen anafilaksi ve yüksek mortaliteye sahip olabilen TEN (Toksik Epidermal Nekroliz) gibi şiddetli reaksiyon şeklinde de ortaya çıkabilmektedir^{6,11,12}.

İlaç erupsiyonu tanısı zordur. Bu zorluğun nedenleri arasında; ilaç reaksiyonu kliniğinin bazı hastalıkların belirtileri ile örtüşmesi, ilaç reaksiyonlarının çeşitli dermatozları taklit etmesi, ilaçların tamamen metabolizmasının ve immün reaktif ürünlerinin bilinmemesi, çoklu ilaç kullanımı gibi etkenler yer almaktadır. Tüm bu güçlüklerle rağmen tanı esas olarak klinik bulgulara dayanarak konulur. Bazı yazarlar ilaç erupsiyonu tanısı için viral ekzantem benzeri erupsiyona yol açan hastalıkların ekarte edilmesi, ilaç alımı ile erupsiyon arasındaki ilişkinin gösterilmesi, ilaç kesilmesi ile kliniğin gerilemesi, ilaç provokasyonu ile kliniğin tekrarlaması ve oluşan ilaç erupsiyonunun şüphe edilen ilaç ile ilişkisinin daha önce bildirilmiş olması gibi birtakım koşulların sağlanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir¹³.

İlaç erupsiyonlarına klinik yaklaşımda anamnez çok önemlidir. Her hastada gebelik durumu, bilinen alerji veya geçirilmiş ilaç yan etki hikâyesi, kronik dermatoz/hastalık varlığı sorgulanmalıdır. İlacın ilk kullanıldığı zaman ile reaksiyonun başlangıç zamanı sorulmalı, ilacın kullanılma süresi, dozajı ve varsa kesintiler kayıt altına alınmalıdır. Reçetesiz satılan ilaçlar ile bitkisel ajanlar da reaksiyona yol açabilmektedir. Bu nedenle bitkisel ürünlerin kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Ya da hastalar bazen vitamin, öksürük şurubu, pastil, fitil, ağrı kesici gibi ilaçları kullandıklarını söylemeyi unutabilir veya uzun süredir kullandıkları bir ilacın reaksiyon yapacağını düşünmedikleri için eksik bilgi verebilirler. Sorumlu ilaca tekrar maruz kalma ile şikâyetlerde artma ve ilaç dozunun azaltılması ya da kesilmesi ile şikâyetlerde azalma araştırılmalıdır. Hipersensitivite sendromlarıyla ilgili aile hikâyesi sorulmalıdır. Güneşe maruz kalma veya solaryuma girme gibi çevresel faktörler ile birtakım mesleki maruziyetler anamnezde dikkat edilmesi gereken diğer durumlardır.

Kalıcı veya belirgin sakatlık/fonksiyon kaybına yol açması, daha kötüsü ölümle sonuçlanabilmesi nedeniyle şiddetli ilaç reaksiyonlarının erken tanınip müdahale edilmesi çok önemlidir. Bu bakımdan klinik yaklaşımda sistem sorgusu ve fizik muayene detaylı olarak yapılmalıdır. Öncelikle hastanın genel durumu ve vital bulguları değerlendirilmelidir. Yüksek ateş,

solunum sıkıntısı, hipotansiyon ve mukozal tutulum gibi bazı bulgular şiddetli ilaç erupsiyonunun habercisi olabilmektedir¹³. Şiddetli ilaç erupsiyonunun habercisi olabilecek bazı özellikler **Tablo I**'de görülmektedir¹³.

Tablo I. Şiddetli ilaç erupsiyonu düşündürülen bulgular

Kutanöz özellikler	Sistemik bulgular	Laboratuvar bulgular
<ul style="list-style-type: none"> • Deride ağrı, yanma • Konflüan eritem • Fasial ödem • Büller veya epidermal ayrışma • Mukozal erozyonlar • Nekroz • Palpabl purpura • Ürtiker • Dudak/dilde ödem 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek ateş • Lenfadenopati • Artralji/artrit • Nefes darlığı, wheezing, stridor, hipotansiyon • İnternal organ tutulumu 	<ul style="list-style-type: none"> • Belirgin eozinofili • Lenfositoz (atipik lenfositlerle birlikte) • Lökopeni • Anormal karaciğer veya böbrek fonksiyon testleri • Trombositopeni

İlaç erupsiyonlarına klinik yaklaşımda esas olan ilaç ilişkisinin ortaya konmasıdır. Bu bakımdan ilaç alımı ile erupsiyon gelişimi arasındaki periyodik ilişki gösterilmelidir. Bir erupsiyon öncesinde ilaç kullanım hikâyesi önemli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. İlaç ile klinik arasında olası ilişkiyi detaylandıran bir nedensellik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bunun için geliştirilmiş birtakım ölçekler vardır. Bu ölçekler nedensellik ilişkisi hakkında karar vermeye yardım eden yöntemlerdir. Her ne kadar bu yöntemler ile her zaman nedensel ilişkinin kesin olduğu hükmüne varamasak da değerlendirme sürecinde standart oluşturmalarından ötürü anlamlıdır. Bu yöntemlerin objektifliği ve değerlendiriciler arası tekrarlanabilirliği genel olarak kabul görse de geçerlilikleri tartışmaya açıktır. Nedensellik ilişkisinin ölçümüne dayanan değerlendirme yöntemlerinden bazıları Naranjo İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeği (*Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale*) ve WHO-UMC'ye (*World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre*) ait nedensellik değerlendirme sistemleridir.

Tablo II'de Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası ilaç gözlem programını yürüten Uppsala İzlem Merkezi'ne ait nedensellik değerlendirme sistemi görülmektedir¹⁴. Bu sistemde durumlar; sırasıyla kesin, olası, mümkün, olasılık dışı, koşullu/sınıflandırılmamış ve değerlendirilemez/sınıflandırılmaz olmak üzere altı kategoride ifade edilmiştir (**Tablo II**).

Naranjo İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeği (**Tablo III**), on sorudan oluşan bir anket formudur. Her sorunun karşısında verilen "evet", "hayır" ya da "bilinmiyor" şeklindeki cevaba ait skorlar bulunmaktadır. İlaç reaksiyonunu değerlendirmek için skorlar toplanır ve toplam puan elde edilir. Saptanan toplam puan 9 veya üzerinde ise nedensellik ilişkisi "kesin", 5-8 arasında ise "olası/olabilir", 1-4 arasında ise "mümkün/olanaklı", 0 veya daha küçükse "şüpheli" olarak değerlendirilmektedir¹⁵.

İlaç Erupsiyonları

Tablo II. WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemi

Nedensellik Kategorisi	Değerlendirme Kriterleri
Kesin	<ul style="list-style-type: none"> Anormal laboratuvar test bulgusu veya advers olay ile ilaç alımı arasında makul bir zamansal ilişkinin olması Başka bir hastalık ya da diğer ilaçlarla açıklanamaması İlacın kesilmesi (<i>dechallenge</i>) ile makul klinik yanıt varlığı Olay farmakolojik ya da fenomenolojik olarak tanımlanmış olmalı (örn. objektif ve spesifik tıbbi rahatsızlık veya bilinen farmakolojik bir fenomen) Gerekirse ilacın tekrar verilmesi (<i>rechallenge</i>) ile doğrulamanın yapılması
Olası/Muhtemel	<ul style="list-style-type: none"> Anormal laboratuvar test bulgusu veya advers olay ile ilaç alımı arasında uygun zamansal ilişkinin varlığı Olayın başka bir hastalık veya diğer ilaçlara bağlanamıyor olması İlacın kesilmesi (<i>dechallenge</i>) ile uygun klinik yanıt varlığı İlacın tekrar verilmesi (<i>rechallenge</i>) bilgisine gerek yok
Mümkün/Olanaklı	<ul style="list-style-type: none"> Anormal laboratuvar test bulgusu veya advers olay ile ilaç alımı arasında uygun zamansal ilişkinin varlığı Başka bir hastalık ya da diğer ilaçlarla açıklanabilir olma İlacın kesilmesi (<i>dechallenge</i>) ile bilginin belirsizliği (ilacın kesilmesinden sonra ne olduğu hakkında bilgi hiç olmayabilir veya bilgi açık olmayabilir)
Olasılık dışı	<ul style="list-style-type: none"> Anormal laboratuvar test bulgusu veya advers olay ile ilaç alımı arasındaki zamansal ilişkinin uygun olmaması (imkansız değil) Başka bir hastalık ya da diğer ilaçlarla makul bir şekilde açıklanır olma
Koşullu/Sınıflandırılmamış	<ul style="list-style-type: none"> Anormal laboratuvar test bulgusu veya yan etki olarak bahsedilen olay hakkında değerlendirilmesi için daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulması veya hakkındaki ilave veriler halen incelenmekte olan bir klinik olay
Değerlendirilemez/Sınıflandırlamaz	<ul style="list-style-type: none"> Yan etki olarak bahsedilen olay hakkında çelişkili veya yetersiz bilgi ya da ek bilgi bulunamaması veya doğrulanamaması nedeniyle karar verilemez

Buraya kadar bahsedilen klinik değerlendirme süreci ilaç erupsiyonu tanısı için çoğu kez yeterli olmaktadır. Ancak bazı durumlarda yardımcı olabilecek laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Dermatoloji pratiğinde hastanın durumuna göre tanıyı doğrulamak veya kesin tanıya ulaşmak için çoğu kez biyopsi yapmak gerekebilmektedir. Histopatolojik değerlendirmeyle ilaç erupsiyonlarının klinik tiplerinin ayırımını yapmak ve ayırıcı tanıya girebilecek diğer dermatozlardan ayırmak mümkün olabilmekle birlikte histopatolojik bulgulara dayanarak sorumlu ilacın saptanması olanaksızdır. Ackerman ve arkadaşları, ilaç erupsiyonlarının histopatolojik paternlerini tanımlamışlardır^{16, 17}.

Tablo IV'te ilaçla ilişkili dermatozların histopatolojik patern analizi görülmektedir.

Tablo III. Naronjo İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeği

Sorular	Evnet	Hayır	Bilinmiyor	Skor
1. Bu reaksiyon ile önceden bilinen kesin raporlar var mı?	+1	0	0	
2. Olay şüphe edilen ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
3. İlaç kesildiğinde veya spesifik bir antagonist verildiğinde reaksiyon düzeliyor mu?	+1	0	0	
4. İlaç tekrar uygulandığında reaksiyon tekrarlıyor mu?	+2	-1	0	
5. İlaç dışında reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıkıyor mu?	-1	+1	0	
7. İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0	
8. İlaç dozu artırıldığında reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0	
9. Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca herhangi bir maruziyetinde benzer bir reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0	
10. Reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
TOPLAM SKOR				

Tablo IV. İlaçla ilişkili dermatozların patern analizi

1. Perivasküler
1.1. Yüzeysel perivasküler
1.1.1. Purpurik ilaç erupsiyonu
1.2. Mikst infiltrasyon
1.2.1. Ürtikeryal ilaç erupsiyonu
1.3. Spongiotik
1.3.1. Pitriasis rosea-benzeri erupsiyon
1.3.2. Fotosensitif ilaç erupsiyonları
1.3.2.1. Fototoksik reaksiyon
1.3.2.2. Fotoalerjik reaksiyon
1.4. Psoriasiform ilaç erupsiyonu
1.5. İnterfaz paterni
1.5.1. Vakuoller
1.5.1.1. Eritema Multiforme, Stevens Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz
1.5.1.2. Fiks ilaç erupsiyonu
1.5.1.3. Morbiliform ilaç erupsiyonu
1.5.1.4. Lupus eritematosus-benzeri erupsiyon
1.5.2. Likenoid ilaç erupsiyonu
2. Nodüler and diffüz
2.1. Lenfomatoid ilaç erupsiyonu
2.2. Granülatöz ilaç erupsiyonu
2.3. İnterstiyel granülatöz ilaç erupsiyonu
2.4. Nötrofilik (Sweet benzeri) ilaç erupsiyonu
3. Vezikülobüllöz
3.1. Lineer IgA dermatozu-benzeri ilaç erupsiyonu
3.2. İlaç ilişkili pemfigus
3.3. İlaç ilişkili pemfigoid
3.4. İlaç ilişkili psödoporfiria
4. Püstüler
4.1. Akut Generalize Ekzantematöz Püstüloz
5. Vaskülit
6. Folikülit ve perifolikülit
6.1. Akneiform erupsiyonlar
6.2. Eozinofilik püstüler folikülit
7. Fibrozan dermatitler
7.1. Sklerodermoid değişiklikler
8. Pannikulit

Önemli İlaç Erupsiyonları

Birçok branşta hekimlerin sıkça karşılaştığı bir durum olan ilaç reaksiyonlarının çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabildiğinden bahsedilmiştir. Derlemenin bu bölümünde ilaç erupsiyonu spektrumu içinde bir kısmı sık görülmesi, bir kısmı da şiddetli seyretmesiyle önem arz eden ilaç erupsiyonlarından bahsedilmektedir.

Ekzantematöz İlaç Erupsiyonu

Morbiliform veya makulopapüler ilaç erupsiyonu olarak da bilinir. En sık görülen ilaç erupsiyonudur^{2,6}. Tüm ilaç erupsiyonlarının %95'ini oluşturur^{2,18,19}. Çoğu ilacı ilk defa kullananların % 1 ila % 5'inde görülebilmektedir⁶. Tip IVb gecikmiş tipte immünolojik reaksiyon ile oluştuğu düşünülmektedir⁶.

Lezyonlar genellikle ilaç alımından 1-3 hafta içinde oluşur^{2,19}. Viral ekzantem benzeri bir erupsiyon ile seyreder. Döküntü genellikle gövdeden başlayan ve ekstremitelere yayılan simetrik, yaygın eritemli makulopapüller şeklindedir (**Şekil 1**). Hafif ateş, kaşıntı, eozinofili eşlik edebilir¹⁹. Palmoplantar tutulum sıktır. Birleşme eğilimi gösteren lezyonlar, kıvrım ve bası yerlerinde yoğunlaşabilir. Seyrinde eritrodermi gelişebilir. Döküntü genellikle skuamasyon ve bazen hiperpigmentasyon ile iyileşir⁶.



Şekil 1:
Gövdede eritemli makulopapüller

Histopatolojisinde alt dermiste hafif spongiöz ve vakuoler interfaz dermatiti izlenir¹⁸. Dermoepidermal bölgede lenfosit infiltrasyonu, bazal tabakadaki keratinositlerde hidropik dejenerasyon ve izole keratinosit nekrozu bulunur². Papiller dermiste ödem ve az miktarda yüzeyel perivasküler lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu saptanabilir¹⁸.

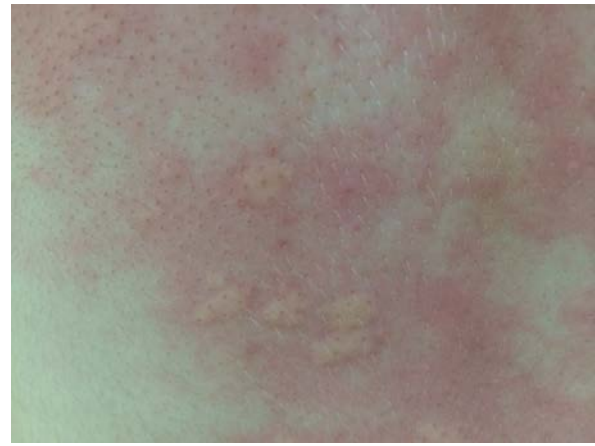
Lezyonlar sorumlu ajanın kesilmesi ile 1-2 hafta içinde geriler, ancak ilacın tekrar kullanımı ile nöks gerçekleşir².

Klinik yaklaşımda birinci kural sorumlu ilacın kesilmesidir. Sorumlu ilaca devam edilmesi eritrodermi riski taşımaktadır^{18,19}.

Ürtiker ve Anjioödem

Ürtiker ve anjioödemle yol açan reaksiyonlar sık görülür. Daha çok atopik yapıdaki insanlarda görülmektedir¹⁹. Anafilaksi gelişim riski vardır ve daha çok parenteral ilaçlarla oluşmaktadır. Sebep olan ilacın alımını takiben dakikalar veya günler içinde meydana gelir. Reaksiyon sıklıkla tip I immünolojik mekanizma ile gelişmekle birlikte tip II, III, IV immünolojik mekanizmalarla veya non-immünolojik yollarla da meydana gelebilir^{7,18}.

Klinik genellikle ilaç alımını takiben ilk 36 saat içinde ortaya çıkar^{7,18}. Klinik bulgular idiyopatik ürtiker ve anjioödemle benzerlik gösterir. Ürtiker foliküler belirginleşme gösteren, 24 saatte kaybolan, keskin sınırlı, kaşıntılı, eritemli, ödemli papül veya plaklarla (**Şekil 2**) karakterizedir¹⁹. Anjioödem ise 24 saatten uzun sürebilen, derin dermis, subkutan ve mukozal bölgenin ödemi ile karakterizedir. Daha çok yüzde, dudaklar ve göz kapaklarında izlenir⁷. İlaça bağlı anjioödem genellikle ürtikerle birlikte seyreder, tek başına anjioödem az görülür⁷.



Şekil 2:
Sırt derisinde eritemli, ödemli plaklar

İlaçla ilişkili ürtikerin prognozu iyidir, ilacın kesilmesi ile düzelir.

Fiks İlaç Erupsiyonu

İlaç alımı ile hep aynı deri bölgesinde oluşan morumsu eritem (**Şekil 3**), ödem ve bazen büll oluşumu ile kendini gösteren oval veya yuvarlak plaklarla karakterize ilaç erupsiyonudur. Sık görülür ve insidansı artış göstermektedir²⁰.

İlaç Erupsiyonları



Şekil 3:
Önkolda hiperpigmente plak

İlaç alımından birkaç saat veya gün içinde oluşur⁷. Aktif lezyonları mor renge çalan eritemli, yuvarlak veya oval, keskin sınırlı, genellikle soliter nadiren birden fazla bulunan plaklardır⁷. Yanma hissi olabilir ve lezyon merkezinde vezikül/bül oluşumu görülebilir. Ekstremiteler, dudaklar, oral mukoza, genital ve perianal bölge en sık etkilenen bölgelerdir^{7,19}. Ateş, halsizlik, bulantı, kusma görülebilir.

Histopatolojisi eritema multiforme ile benzerlik gösterir. Histopatolojisinde bazal tabakada vakuolizasyon, nekrotik keratinositler, dermoepidermal bileşkede lenfosit infiltrasyonu ile karakterize interfaz dermatiti tablosu görülür^{13,50}. Bunun dışında papiller dermiste epidermal reteler altında melanofajlar, fibrozis ve kolloid cisimcikler görülebilir¹⁸. İnflamatuvar infiltrasyon içinde nötrofil ve eozinofil bulunabilir^{18,20}.

Fiks ilaç erupsiyonu tanısı kolaydır²⁰. Sorumlu ilacın tespitine yönelik en güvenilir test oral provokasyon testidir^{2,20}. Yama testi de yapılabilir. Yama testi mümkünse daha önce reaksiyonun görüldüğü deri bölgesine uygulanmalıdır². Benzer ilaçlarla çapraz reaksiyon görülebilir¹⁸.

Fiks ilaç erupsiyonu, sorumlu ilaç kesilmesinden birkaç hafta içinde postinflamatuvar hiperpigmentasyonla geriler². İlacın tekrar kullanılmasından saatler içinde yeni lezyonlar oluşur. Yeni ataklarla yeni deri bölgelerinde lezyonlar gelişebilir ve lezyonlar artabilir¹⁸.

Tedavide en önemli basamak sorumlu ilacın kesilmesidir. Mukozal lezyonların ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır. Oral ve genital mukozada büllöz, eroziv lezyonların varlığında ayırıcı tanıda pemfigus vulgaris, Behçet hastalığı, eritema multiforme ve SJS düşünülmelidir.

SDRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema)

Daha önce herhangi bir ilaçla topikal olarak karşılaşmış ve duyarlanmış hastalarda etken ilacın oral, parenteral veya solunum yoluyla sistemik olarak alınması ile oluşan yaygın ekzematöz ilaç reaksiyonudur^{18,21,22}. Geçmişte benzer kliniğe sahip olgular literatürde Baboon Sendromu olarak da bildirilmiştir. Sistemik

kontakt dermatitin özel bir alt tipi olarak tanımlanmış olan Baboon Sendromunun günümüzde ekzematöz ilaç reaksiyonunun özel bir varyantı olduğu ileri sürülmektedir²³. Bununla birlikte Baboon Sendromlu tüm olguların sistemik kontakt dermatit olmayabileceği ve ilaçla ilgili olgular için SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema) isminin daha uygun olacağı ifade edilmiştir^{21,22}.

SDRIFE'in tip IV immunolojik mekanizma ile geliştiği ileri sürülmektedir^{18,21}. SDRIFE ve Baboon sendromundaki lezyonların patognomonik yerleşiminin nedeni bilinmemekle birlikte durumla ilgili olarak bu bölgelerdeki oklüzyon, terleme veya önceden bu bölgelerde oluşmuş reaksiyonun çağrılması fenomeni gibi fikirler öne sürülmüştür²³.

İlacın alımından ortalama 1-14 gün sonra reaksiyon oluşur. Daha önce duyarlanmanın olduğu ekzematöz ilaç reaksiyonunda lezyonların yerleşim yeri, geçmişteki alerjik kontakt dermatit bölgesi ile benzerlik gösterir. Duyarlanmanın olmadığı ekzematöz ilaç reaksiyonunda ise, birleşme eğilimi gösteren yaygın ekzematöz plaklar şeklindedir. Kaşıntı tipik olup çoğu olguda bulunur¹⁸.

SDRIFE kliniği simetrik olarak göz etrafı, boyun, aksilla, inguinal bölge, kalça, anogenital bölge ve diğer fleksural alanlara lokalize, parlak eritemli ekzematize plaklarla karakterizedir^{18,21}. Bu lezyonlar üzerinde papül, püstül ve veziküller bulunabilir. Palmoplantar, yüz ve mukoza tutulumu bulunmaz. Sistemik bulgular saptanmaz²¹. Daha çok erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir²¹. Şekil 4'te lezyonları intergluteal bölge, sırt, simetrik olarak her iki bacak arka yüz ve bilateral önkollarda yerleşim gösteren SDRIFE olgusu görülmektedir.



Şekil 4:
SDRIFE olgusu

Histopatolojisi alerjik kontakt dermatite benzer^{18,22}. Laboratuvar bulguları normaldir. Sorumlu ilacın tespitine yönelik yama testi yapılabilir²³. Oral provokasyon testi yapılması risklidir.

Prognozu iyidir, ilacın kesilmesi ile klinik kısa sürede geriler.

Eritema Multiforme / Stevens Johnson Sendromu / Toksik Epidermal Nekrolizis

İlaç erupsiyonları spektrumu içinde büllöz ilaç reaksiyonları olarak değerlendirilen eritema multiforme (EM), Stevens Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis (TEN) devamlılık içeren bir hastalık spektrumu içinde yer alan, hayatı tehdit edebilen, şiddetli hipersensitivite reaksiyonları olarak tanımlanabilir¹⁸.

EM, etyolojisinde ilaçlardan çok Herpes simpleks ve diğer infeksiyonların bulunduğu reaktif bir dermatozdur. Buna karşın SJS olgularının nerdeyse yarısı ile TEN olgularının %80'i ilaç ile ilişkilidir⁷. EM daha çok genç erişkinlerde görülürken, SJS ve TEN daha çok kadınlarda ve yaşlılarda görülür¹.

EM, SJS ve TEN genellikle ilaç alımından 1-3 hafta sonra başlar, ancak ilacın tekrar kullanılması ile birkaç gün içinde de oluşabilirler⁷.

EM lezyonları hedef tahtası şeklinde (**Şekil 5**) morumsu renkte makül, papül veya veziküllerle karakterize olup palmoplantar, yüz, boyun, el ve ayak sırtı, ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde genellikle simetrik olarak yerleşir^{1,7}. Tipik olarak akral yerleşim ön plandadır. Mukozal tutulum genellikle olmaz⁷. Hafif ateş ve grip benzeri bulgular eşlik edebilir. Bazen ilaç reaksiyonunun şiddeti artabilir, mukozal ve sistemik tutulum ile superepidermal ayrılma gözlenebilir⁷. Eğer subepidermal ayrılma vücut yüzey alanının %10'una ulaşıyorsa bu SJS olarak ifade edilir⁷.



Şekil 5:
Sağ ayak lateralinde targetoid lezyonlar

SJS, lezyonları nekrotik merkezli eritemli maküller, büller şeklinde görülüp epidermis dekolmanı ile seyreden, yaşamı tehdit edebilen mukokutanöz erupsiyondur. Ateş ve grip benzeri belirtilerle başlayıp birkaç gün içinde mukokutanöz lezyonlar oluşur⁷. Lezyonları superepidermal ayrılma gösterir, bun %10'undan azını tutar, daha çok baş, boyun ve gövdede yerleşimi gösteren atipik EM benzeri özellik

gösterir¹. Sistemik bulgular izlenebilir. Nikolsky bulgusu pozitifdir²⁴. En az iki mukozal bölgede tutulum gözlenir. Oral, konjuktival, genital, gastrointestinal ve trakeobronşial mukozalar etkilenebilir^{7,24}. SJS'nin şiddeti artabilir, subepidermal ayrılma vücut yüzey alanının %10 ila %30 arasında olursa bu durum SJS-TEN overlap olarak isimlendirilir⁷.

TEN, subepidermal ayrılmanın vücut yüzey alanının %30'unu aştığı, yaşamı tehdit eden mukokutanöz erupsiyondur⁷. TEN'de ateş, hassasiyet, ağrı, sistemik belirtiler, yaygın eritem ve epidermal ayrılma ile karakterize bir klinik vardır. Genellikle aksilla ve kasıklardan başlayan bölgesel yanıcı tipte deri duyarlılığı ve eritemi takiben yaygın morbiliform tipte bir döküntü gelişir. Kısa sürede gövdenin %30'undan fazlasında ve çok sayıda mukozada yaygın büller ve epidermal ayrılma meydana gelir. Büllerin açılmasıyla ortaya çıkan geniş eritemli erode alanlarla ikinci derece yanık benzeri tablo oluşur. Mukozal tutulum nedeniyle oral beslenme etkilendiğinden malnütriyon, dehidratasyon, sıvı-elektrolit bozuklukları görülebilir. Deri ve mukozal lezyonları skatrisle iyileşir²⁴. Okuler tutulumla bağlı körlük gelişebilir¹⁹. Yara enfeksiyonu, pigmentasyon değişikliği, skatrisyel alopesi, skatris, tırnak distrofisi, özefagus yapışıklığı, anogenital striktür ve ülser gibi komplikasyonlar gelişebilir²⁴.

SJS ve TEN'de sorumlu ilacın tespitine yönelik test bulunmamaktadır. İlaç provokasyon testleri kontrendikedir.

Histopatolojide erken olgularda izole hücre nekrozu saptanırken ilerlemiş olgularda epidermiste tam kat nekroz gözlenir. Dermiste inflamatuvar infiltrasyon azdır²⁴.

İlaç ilişkili EM'nin SJS ve TEN'e dönüşüm riski olduğu akılda tutulmalıdır. SJS ve TEN'de prognoz termal yanıklardakine benzerlik gösterir⁷. SJS'de tahmini mortalite oranı %5 olup ölümlerin nedeni genellikle deri bariyer kaybı sonucunda gelişen sepsistir^{1,7}. TEN'de SCORTEN klinik skorlama sistemi ile mortalite oranları tahmin edilebilir²⁵. TEN'de tahmini mortalite oranı %40'lara kadar ulaşabilmektedir^{1,7,18}.

Hastalığın tanısının hızlı konması ve sorumlu olduğu düşünülen ilacın mümkün olduğunca çabuk kesilmesi mortaliteyi azaltmaktadır. Sorumlu ilacın tespiti zorsa hayati zorunluluğu olmayan tüm ilaçları kesmek bile mortaliteyi azaltmaktadır. SJS ve TEN hastaları hospitalize edilmeli, yanık ve yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir²⁴. SJS ve TEN hastalarında iyileşme 3-6 haftayı bulabilir²⁴.

DRESS Sendromu

DRESS sendromu akut, yaşamı tehdit edebilen, nadir görülen bir ilaç reaksiyonudur. Literatürde "hipersensitivite sendromu (HHS)", "antikönlülzan hipersensitivite sendromu (AHS)", "ilaçla indüklenen hipersensitivite sendromu (DIHS)", "ilaçla indüklenen

İlaç Erupsiyonları

gecikmiş multiorgan hipersensitivite sendromu (DIDMOHS)" ve "ilaçla ilişkili psödolenfoma sendromu" gibi çeşitli isimlerle anılmış, yerine göre bu isimler bazen aynı bazen de farklı antiteler olarak kullanılmıştır²⁶. Zaman içinde anti epileptik dışındaki bazı ilaçların da benzer reaksiyona neden olmaları üzerine terminolojik kargaşayı gidermek adına 1996 yılında Bocquet ve arkadaşları, bu antitenin adı için "eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç erupsiyonu" anlamına gelen "drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)"i önermişlerdir^{27,28}.

DRESS sendromu nadir görülmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde ilaçların yavaş detoksifikasyonu ve viral infeksiyonlar suçlanmaktadır^{29,30}. Hastada önceden var olan otoimmün konnektif doku hastalığı, lepra, AIDS gibi immünite değişiklikleri DRESS sendromu oluşumunu kolaylaştırabilmektedir²⁹.

Sorumlu ilacın alınımı takiben 2-8 hafta içinde oluşur^{31,32}. Klinik olarak ateş, döküntü, lenfadenopati ve sistemik belirtiler ile seyredir³³. Deri lezyonları yaygın makülopapüler erupsiyondan eritrodermiye kadar değişir. Bunun dışında SJS-TEN benzeri lezyonlar ile lenfoma benzeri infiltrate lezyonlar görülebilir^{34,35}. Lezyon önce yüz, gövde ön yüz ve üst ekstremitelerden başlar, sonra diğer alanlara yayılır. Deride steril püstüller ve mukozal tutulum gözlenebilir¹. Bazı olgularda lenfoma benzeri papül ve plaklar görülebilir. Özellikle yüz (*periorbital ödem*) ve diğer akrall bölgelerde belirgin ödem DRESS sendromu için patognomonik kabul edilmektedir¹. Hatta bazı olgularda bu ödem vezikül, bül oluşumuna neden olabilecek kadar şiddetli olabilmektedir¹. DRESS sendromunun sistemik belirtileri arasında lenfadenopati, artralji, hepatit ve diğer multiorgan yetmezlikleri sayılabilir^{1,32}. Sistemik tutulumla bağlı karaciğer, böbrek ve lenf ganglionları sıklıkla tutulurken akciğer ve kalp tutulumu nadiren görülür. Uzun süren kliniği, yapısal olarak farklı ilaçlara dahi intolerans riski ve sorumlu ilacın kesilmesine rağmen gözlenebilen alevlenme dönemleri DRESS sendromunun özellikleridir^{1,36}.

Laboratuvar bulguları olarak lökositoz, lenfositoz, monositoz, nötrofili, eozinofili, atipik lenfositler ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir^{1,36}. Eozinofili olguların %90'ında, toz %40'ında izlenir³².

Histopatolojisi mikozis fungoides ve diğer kutanöz T hücreli lenfomalar ile benzerlik gösterir. Epidermotropizm vardır ve dermal infiltrasyon içinde hiperkromatik serebrifom nukleuslu pleomorfik atipik lenfositler, blast benzeri hücreler, nötrofiller ve eozinofiller gözlenebilir³⁷. Lenfadenopati varlığında gerçek lenfoma ekarte edilmelidir. DRESS sendromu genel olarak oligoklonalite göstermesi ile monoklonal deri lenfomalarından ayrılır.

DRESS sendromu tanısı için altın standart bir yöntemi yoktur. Oral provokasyon testi tehlikelidir. Yama testi

yardımcı olabilir. Lenfosit transformasyon testi de tanıda işe yarayabilir³⁸. Bunların dışında literatürde tanımlanmış tanı kriterleri bulunmaktadır. Bunlardan biri olan RegiSCAR kriterleri **Tablo V**'te görülmektedir³⁹.

Tablo V. DRESS için RegiSCAR kriterleri

Kriterler	Yok	Var	Bilinmeyen/Sınıflandırılmayan
Ateş $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	-1	0	-1
Lenfadenopati (en az 2 bölgede, 1cm'den büyük)	0	1	0
Periferik kanda atipik lenfositler	0	1	0
Periferik hipereozinofili;	0		0
0,7-1,499 $\times 10^9$ /L veya 10-19,9%*		1	
$\geq 1,5 \times 10^9$ /L veya $\geq 20\%$ *		2	
Deri tutulumu			
Kutanöz erupsiyonun vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasında yerleşmesi	0	1	0
DRESS düşündürülen kutanöz erupsiyon**	-1	1	0
DRESS'te uyumlu biyopsi	-1	0	0
İç organ tutulumu***	0		0
Sadece bir organ tutulumu		1	
İki veya daha fazla organ tutulumu		2	
Gerilemenin 15 günden uzun sürmesi	-1	0	-1
Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından en az üçünde negatiflik: 1-ANA; 2-Kan kültürleri; 3-HAV/HBV/HCV serolojisi; 4-Chlamydia ve Mycoplasma serolojisi	0	1	0
Toplam puan; 2'den küçükse DRESS değil, 2-3 ise olası vaka, 4-5 ise yüksek olasılıklı vaka, 5'ten büyükse kesin vaka			
*Lökosit $< 4,0 \times 10^9$ /L ise			
**En az ikisinin olması; ödem, infiltrasyon, purpura, skuam			
***Başka bir nedenle açıklanamayan karaciğer, böbrek, akciğer, kas, kalp, pankreas veya diğer organ tutulumları			

ilaç kullanımından 3 hafta ortaya çıkan, ilaç kesildikten sonra en az 2 hafta devam eden makülopapüler deri döküntüsü ile karakterize ilaçla indüklenen hipersensitivite sendromu (DIHS) tanısı için Japon konsensus grubu 2006 yılında tanı kriterleri oluşturmuşlardır⁴⁰:

1. Şüpheli ilaç kullanımından 3 hafta sonra başlayan makülopapüler erupsiyon
2. Şüpheli ilacın kesilmesini takiben en az iki haftadır devam eden klinik semptomlar
3. Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$
4. Karaciğer hasarı (ALT > 100 IU/L) ya da diğer organ tutulumu
5. Lökosit anormallikleri [lökositoz ($> 11000/\text{mm}^3$), atipik lenfositoz ($> 5\%$), eozinofili ($> 1500/\text{mm}^3$)]
6. Lenfadenopati
7. Human herpesvirus 6 / EBV / CMV reaktivasyonu

Japon konsensus grubunun bu kriterlerine göre tanı için 7 kriter sağlanmalıdır ki bu tipik kliniğe işaret eder. 5 kriterin varlığı ise atipik kliniği ifade eder.

Tedavi edilmediğinde DRESS sendromunun mortalite oranı %10 civarındadır^{28,37}. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri karaciğer hasarı, tromboemboli ve sepsistir³³. DRESS sendromunun gerçek lenfomaya dönüşüm potansiyeli vardır²⁹.

Tedavide en önemli basamak ilacın kesilmesidir. Tüm olgular hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir. Birkaç gün ile hafta içinde klinik gerileme izlenir.

Akut Generezize Ekzantematöz Püstülozis (AGEP)

İlaç kullanımı sonrası yüksek ateş, yaygın eritemli zeminde çok sayıda foliküler olmayan püstüllerle karakterize ilaç erupsiyonudur. Eskiden “toksik püstü-loderma” ve “püstüler ilaç reaksiyonu” olarak isimlendirilmiş ve geçmişte püstüler psoriasisın bir varyantı olduğu düşünülmüştür. Ancak yeni gelişmeler ışığında kendine özgü bir ilaç erupsiyonu olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte AGEP’in psoriasis genetik yatkınlığı olan kişilerde görülen özel bir ilaç erupsiyonu olduğu da iddia edilmektedir⁴¹.

AGEP nadir görülmekle birlikte sıklıkla karıştırıldığı püstüler psoriasisten daha sıkır^{1,42}. Tip IVd immüno-lojik reaksiyonla oluştuğu düşünülmektedir⁴³. Sorumlu ilacın alınımından genellikle 1-14 gün sonra oluşur⁴⁴. Reaksiyon ortaya çıkış süresi kısıtlıdır dikkat çekicidir. Kliniği eritemli zeminde yaygın nonfoliküler steril püstüller⁴⁵, ateş, yüz ödemi, lökositoz, eozinofili ve nötrofili şeklinde ortaya çıkabilmektedir^{1,42}. Eritem önce aksilla, genital bölge ve yüzde başlar ve tüm vücuda yayılır⁴⁴. Hastalar kaşıntı ve yanma hissinden şikayet ederler. Saatler içinde birleşme eğilimi gösteren çok sayıda püstül oluşur. Nikolsky belirtisi pozitif olabilir. Püstüllerin kurumasıyla birlikte stratum korneum tabakası soyularak dökülür⁴⁴. Mukozal tutulum olguların dörtte birinde görülebilir^{44,45}. Palmoplantar tutulum genellikle saptanmaz. Olguların çoğunda polimorfik bir erupsiyon saptanır. Klinik olarak erupsiyonun polimorfizm göstermesi, tek bir atak olması ve hızlı bir klinikle seyretmesi tipik olarak değerlendirilir. Ek olarak AGEP’te hipokalsemi ve hipoalbumeni bulunabilir.

AGEP’in histopatolojisi püstüler psoriasis ile benzerlik gösterir. Subkorneal, intraepidermal veya spongioform püstüller ile foliküler/akrosiringial tutulum izlenir. Papiller ödem ve perivasküler nötrofil/eozinofil infiltrasyonu bulunur⁴⁴. Keratinositlerde tek hücre nekrozu AGEP’i düşündürür^{1,45}. Lökositoklastik vaskülit nadir olarak eşlik edebilir¹⁸. Akantozis ve papillomatozis gibi psoriasis histopatolojisinde görülen bulgular genellikle gözlenmez.

AGEP tanısı için *Roujeau kriterleri*⁴⁶ aşağıdaki gibidir:

1. Eritemli ve ödemli zeminde çok sayıda 5 mm’den küçük, foliküler olmayan püstüllerin varlığı
2. 38 °C’yi geçen ateş
3. Histopatolojik olarak intraepidermal spongioform püstüllerin varlığı
4. Kandaki nötrofil sayısının mm³’te 7000 üzerinde olması
5. Akut başlangıç ve 15 günden az sürede spontan gerileme

Sorumlu ilaçla yapılan yama testinde pozitif sonuçlar görülebilmektedir. Oral provokasyon testi önerilmemektedir.

AGEP’in prognozu iyi olup mortalite riski düşüktür¹. Deri lezyonları ilacın kesilmesini takiben 10-15 gün içinde hızla iyileşir¹. AGEP’e bağlı ölüm genellikle komorbiditesi olan yaşlılarda gözlenir¹.

Eksfoliatif Dermatit (Eritroderma)

Vücudun %90’ından fazlasını kaplayan eritem ve skuamla karakterize kutanöz ilaç reaksiyonudur. İlaça bağlı eritrodermi doğrudan oluşabileceği gibi ekzematöz, morbiliform ve likenoid reaksiyonlar başta olmak üzere çeşitli ilaç reaksiyonları da zaman içinde eritrodermiye dönüşebilir.

İlaçlar tüm eritroderma olgularının %10 ila 20’sinden sorumludur⁴⁷. Klinik genellikle ilaç alınımından sonra birkaç hafta içinde ortaya çıkar^{7,18}. Kaşıntı, yüksek ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali eşlik edebilir⁴⁷. Isı regülasyonu ve sıvı-elektrolit dengesi bozulabilir. Sekonder infeksiyon, strese bağlı gastrointestinal ülser, kanama ve mortalite riski vardır⁴⁷.

Histopatolojisinde parakeratoz, psoriasiform epidermal hiperplazi gözlenir. İzole nekrotik keratinositler ve eozinofiller bulunabilir¹⁸.

Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, eozinofili, anemi saptanabilir. Tanıda bazı olgularda yama testi kullanılabilir.

İlaçla ilişkili eritrodermanın prognozu iyidir, uygun tedavi ve şüpheli ilacın kesilmesini takiben 2-6 hafta içinde iyileşme gözlenir¹⁸.

İlaçla İlişkili Vaskülit (Lökositoklastik vaskülit)

İlaç kullanımı ile gelişen, kan damarlarında inflamasyona ve nekroza yol açan kutanöz veya sistemik reaksiyonlardır⁷. Tüm vaskülitli olguların %10’undan ilaçların sorumlu olduğu öne sürülmektedir¹⁸. Tip III immunolojik mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir¹⁸.

Klinik, ilaç kullanımı sonrası birkaç hafta içinde ortaya çıkar⁷. Klinik özellikle alt ekstremitelerde çok sayıda palpabl purpuralar (**Şekil 6**) ile karakterizedir¹⁹. Yatalak hastalarda sırtın altı ve bel bölgesinin tutulumu gözlenir¹⁸. Ülserasyonlar, ürtikeryal ve büllöz lezyonlar, morbiliform erupsiyon görülebilir⁷. Ağrı,

İlaç Erupsiyonları

kaşıntı, ayak bileği ödemi görülebilir¹⁸. Ateş, artralji, miyalji ve karın ağrısı sistemik tutulum belirtileri olarak sayılabilir¹⁸.



Şekil 6:
Ekstremitelerde çok sayıda purpurik papüller
(palpabl purpuralar)

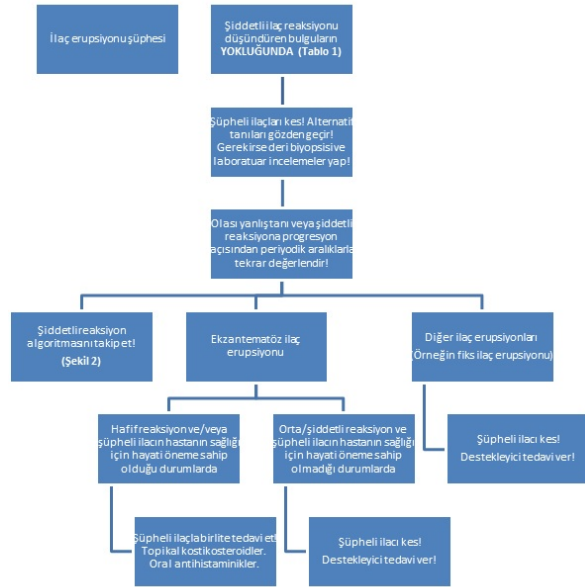
Histopatolojisi tipik olarak lökositoklastik vaskülit tablosuna benzer¹⁸. Tek başına kutanöz vaskülit prognozu kötü değildir, ancak sistemik tutulum durumunda prognoz kötüdür¹⁸.

Tedavi için ilk olarak sorumlu ilaç kesilmelidir. Tek başına kutanöz vaskülit varlığında genellikle topikal kortikosteroidler ve izlem yeterli olmaktadır¹⁸.

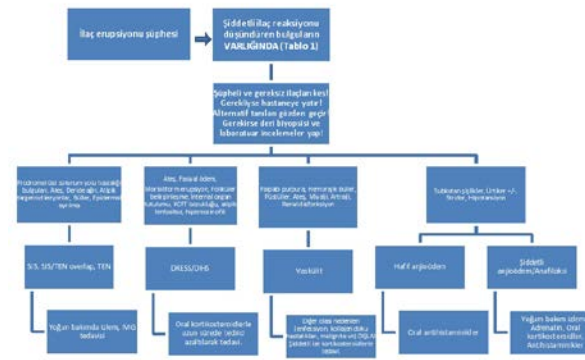
Tedavi

Tüm ilaç reaksiyonu düşünülen olgularda ilk yaklaşım suçlanan ilacın kesilmesi olmalıdır. Gerekli durumlarda ilaç reaksiyonunun tipine göre uygun çoğu zaman destekleyici nitelikte tedaviler planlanabilir. Çoğu ilaç erupsiyonu hafif seyredenken çok az bir kısmı da ölümcül olabilmektedir. Hafif, orta ve şiddetli ilaç erupsiyonlarına yaklaşım Şekil 7 ve Şekil 8'de görülmektedir. Hafif ilaç erupsiyonları için topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler çoğu kez yeterli olmaktadır. Buna karşın TEN gibi şiddetli ilaç reaksiyonlarının tedavisi ve izlemi yoğun bakım ünitelerinde yapılmalıdır. Örneğin TEN yönetimi; destekleyici müdahaleler, çevre ısısının ayarlanması, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, yüksek kalorili takviyeyi ve sepsisin önlenmesini içermekle birlikte tedavide IVIG verilebilmektedir. İlaç erupsiyonları için varsayılan immünolojik etiyoloji, sistemik kortikosteroidlerin ve immünoşüpresif tedavilerin kullanılmasına yol açmıştır. Kortikosteroidler çoğu klinisyen tarafından sıklıkla kullanılmasına karşın ekzantematöz reaksiyonlar gibi ilaç reaksiyonlarının en sık görülen formlarında dahi terapötik olarak faydalı oldukları konusunda az sayıda kanıt vardır. Bununla birlikte bazen

şiddetli bir hastalığın tedavisi sırasında ortaya çıkan hafif reaksiyonları “tedavi etmek” ve suçlanan ilacı sürdürmek gerekebilir. Örneğin trimetoprim-sulfametaksazole önceden duyarlı olduğu bilinen ve AIDS ile ilişkili Pneumocystis jiroveci pnömonisi olan hastalarda sistemik kortikosteroidler yardımcı olabilir. Bununla birlikte, şiddetli reaksiyon durumunda sistemik kortikosteroidlerin önleyici bir önlem olarak kullanılması zararlı olabilir. Her ne kadar ilaç kesildiğinde çoğu kez relaps görülse de kortikosteroidler DRESS'in kutanöz ve visseral (akciğer, kalp) bulgularını iyileştirebilir ve bazen hayat kurtarıcı olabilir. Her olgu farklı olmakla birlikte hastanın tıbbi durumu doğrultusunda yarar/zarar oranı gözetilerek karar verilmelidir. Sonuç olarak klinik iyileşme elde edildikten sonra hastalara sorumlu ilaç(lar) ve bu ilaç(lar)la kimyasal olarak ilişkili olduğu tüm bileşiklerden uzak durmaları gerektiği tavsiye edilmelidir.



Şekil 7:
Hafif/orta şiddette ilaç erupsiyonlarına yaklaşım



KCF, Karaciğer fonksiyon testleri; SJS, Stevens Johnson Sendromu; TEN, Toksik Epidermal Nekroliz; DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; DHS, Drug-induced hypersensitivity syndrome.

Şekil 8:
Şiddetli ilaç erupsiyonlarına yaklaşım

Sonuç

Birçok klinikte sık karşılaşılan ilaç reaksiyonlarının iyi bilinmesi, özellikle şiddetli reaksiyonların erken tanınip müdahale edilmesi hastaların morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önem taşımaktadır. Bu bakımdan ilaç erupsiyonları önemli bir sağlık sorunudur. Öncelikli yaklaşım önlenmesine yönelik çalışmalara ağırlık verilmesidir. Bunun için mutlak ihtiyaç olmadıkça ilaçlar kullanılmamalı, toplum bu konuda tekrar tekrar bilgilendirilmeli ve akılcı ilaç kullanımına önem verilmelidir. Bir kez geliştiğinde ise önemli olan erken tanı ile müdahale edip sorumlu ilacın kesilmesi ve farmakovijilans sistemine kayıt edilmesidir. İlaç erupsiyonu tanısı için iyi bir anamnez alınmalı, ilaç alımı ile erupsiyon gelişimi arasındaki nedensel ilişki gösterilmeli, ilacın kesilmesi ile kliniğin gerilediği gözlenmeli, tanının doğrulanması için gerekirse yardımcı olabilecek laboratuvar tetkikleri ve biyopsi yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *American journal of clinical dermatology* 2003;4:561-72.
- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacological reviews* 2001;53:357-79.
- DeLeo VA. Skin testing in systemic cutaneous drug reactions. *Lancet* 1998;352:1488-90.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Archives of dermatology* 2001;137:765-70.
- Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2004;70:20-4.
- Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *The New England journal of medicine* 2012;366:2492-501.
- Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *American journal of clinical dermatology* 2002;3:329-39.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998;279:1200-5.
- Liao PJ, Shih CP, Mao CT, Deng ST, Hsieh MC, Hsu KH. The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. *International journal of clinical practice* 2013;67:576-84.
- U.S. Department of Health & Human Services F. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions 2009.
- Wolf R, Davidovici B. Severe cutaneous adverse drug reactions: who should treat, where and how?: Facts and controversies. *Clinics in dermatology* 2010;28:344-8.
- Hiware S, Shrivastava M, Mishra D, Mukhi J, Puppulwar G. Evaluation of Cutaneous Drug Reactions in Patients Visiting Out Patient Departments of Indira Gandhi Government Medical College and Hospital (IGGMC and H), Nagpur. *Indian journal of dermatology* 2013;58:18-21.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *The New England journal of medicine* 1994;331:1272-85.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)* 2000;356:1255-9.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1981;30:239-45.
- Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sanchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *The American Journal of dermatopathology* 2008;30:352-69.
- Weyers W, Metze D. Histopathology of drug eruptions - general criteria, common patterns, and differential diagnosis. *Dermatology practical & conceptual* 2011;1:33-47.
- Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions : implications for management. *American journal of clinical dermatology* 2003;4:407-28.
- Breathnach SM. Adverse cutaneous reactions to drugs. *Clinical medicine (London, England)* 2002;2:15-9.
- Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *American journal of clinical dermatology* 2000;1:277-85.
- Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact dermatitis* 2004;51:297-310.
- Aquino M, Rosner G. Systemic Contact Dermatitis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2018.
- Wolf R, Orion E, Matz H. The baboon syndrome or intertriginous drug eruption: a report of eleven cases and a second look at its pathomechanism. *Dermatology online journal* 2003;9:2.
- Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *American journal of clinical dermatology* 2000;1:349-60.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2010;5:39.
- Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and experimental dermatology* 2011;36:6-11.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 1996;15:250-7.
- Ghislain PD, Bodarwe AD, Vanderdonck O, Tennstedt D, Marot L, Lachapelle JM. Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch-test reaction to spironolactone: DRESS syndrome. *Acta dermato-venereologica* 2004;84:65-8.
- Goel A, Walia RL. Pseudolymphoma syndrome revisited. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2004;70:48-51.
- Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Archives of dermatology* 2004;140:183-8.
- Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clinical and experimental dermatology* 2003;28:364-5.
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatology online journal* 2002;8:5.

İlaç Erupsiyonları

33. Bhargava P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome study of 60 cases. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2001;67:317-9.
34. Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *The British journal of dermatology* 2003;149:165-9.
35. Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatologic clinics* 2001;19:697-709, ix.
36. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, Depta J, Strasser I, Schmid S et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *American journal of clinical dermatology* 2002;3:229-38.
37. Choi TS, Doh KS, Kim SH, Jang MS, Suh KS, Kim ST. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *The British journal of dermatology* 2003;148:730-6.
38. Thappa DM, Sethuraman G. Dapsone (sulfone) syndrome (CME). *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2000;66:117-20.
39. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *The British journal of dermatology* 2007;156:609-11.
40. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *The British journal of dermatology* 2007;156:1083-4.
41. Heinemann C, Wiesend CL, Hipler C, Norgauer J, Ziemer M. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) after oral use of amphotericin B. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57:S61-3.
42. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *The Journal of clinical investigation* 2001;107:1433-41.
43. Kwah YC, Leow YH. Not all pustules are infective in nature: acute generalised exanthematous pustulosis causing pustular eruptions in an elderly woman. *Singapore medical journal* 2005;46:349-51.
44. Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *American journal of clinical dermatology* 2002;3:389-400.
45. Witkowski JA, Parish LC. Cutaneous reactions to antibacterial agents. *Skinmed* 2002;1:33-44.
46. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Archives of dermatology* 1991;127:1333-8.
47. Manders SM. Serious and life-threatening drug eruptions. *American family physician* 1995;51:1865-72.

