

Bu Sayıda;

Dokсорubisin Toksikitesinde Dialil Disülfidin Etkisi
Kıkırdak Dokusunda Farklı Boyama Yöntemleri
MS atak ve atak dışı bulguların karşılaştırılması

Akciğer Kanseri Kranial Metastaz

Malign Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Nefrektomide Transversus Abdominis Blok Etkinliği

Diabetes Mellituslu Hasta; Donuk Omuz ve İnterskalen Blok

Akut Biliyer Pankreatitli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı

Trafik Kazası ile Gelen Pediatrik Hastalarda ile Travma Skorlarının Değerlendirilmesi

Uludağ Endoskopik Inverted Papillom Deneyimi

Çocuklarda Herpes Zoster

Intraplevral Streptokinaz Tedavisi Sonuçları

B Vitamini Eksikliğinin Depresyon İle İlişkisi

Sperm DNA Bütünlüğünün Erken Embriyoner Gelişime Etkisi

Brakiterapi Cihazının Kalite Kontrol Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanılabilirliği

Spiküle meme kanserleri

Uterin leiomyoma

İBH ve Semptom Yönetimi

Deliryum Değerlendirme Araçları

Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Erişkin Hastalarda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi

Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

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

Siçan Ovaryum Dokusunda Doksorubisin ile İndüklenmiş Folliküler Apoptotik Aktivasyonda Dialil Disülfid'in Koruyucu Etkisi Esra ŞEN, Seda SARIBAL SAYGI, Aysun ÖNAL, Ayşe AKBAŞ, Berrin AVCI, Zeynep KAHVECİ.....	1
Farklı Histolojik Boyama Yöntemlerinin Kıkırdak Dokusunda Karşılaştırılması Esra ŞEN, Şahin A. SIRMALI.....	9
Multipl Skleroz Hastalarının Atak ve Atak Dışı Dönem Bulgularının Karşılaştırılması Meral BOZ SEFEROĞLU, Nizameddin KOCA.....	15
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kranial Metastaz Gelişen Olgularda Metastazektomi Yapılan ve Sistemik Tedavi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Adem DELİGÖNÜL, Ahmet BEKAR, Hüseyin MELEK, Erdem ÇUBUKÇU, Süreyya SARIHAN, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Türkan EVRENSEL.....	21
Malign Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi* Bırol OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Bahar DAKIKI, Hikmet Utku ODMAN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkan EVRENSEL.....	25
Laparoskopik Nefrektomide Ağrı Kontrolünde Transvers Abdominis Plane (TAP) Blok Etkinliğinin Retrospektif Olarak İncelenmesi Suat ALTIN, Selcan AKESEN, Belgin YAVAŞCAOĞLU.....	31
Diabetes Mellitusun Donuk Omuz Tedavisinde Uygulanan İnterskalen Blok Altında Rehabilitasyon Başarısına Etkisi - Retrospektif Çalışma Teoman ATICI.....	39
Acil Servise Başvuran Akut BiliyerPankreatitli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının İncelenmesi Halil KAYA, Melih YÜKSEL.....	43
Trafik Kazası ile Gelen Pediatrik Hastalarda, Kaza Oluş Şekilleri ile Travma Skorlarının Değerlendirilmesi Dilek ATİK, Başar CANDER, Cesareddin DİKMETAŞ, Benu Bulut, Eren SERT, Hilmi KAYA, Ramazan GUVEN, Atif BAYRAMOĞLU.....	47
Endonazal Endoskopik İverted Papillom Cerrahisinde Uludağ Deneyimi Uygar Levent DEMİR.....	53
Çocuklarda Herpes Zoster: 55 Olgudan Oluşan Retrospektif bir Çalışma Sinan ÖZÇELİK.....	59
Plevral Glukoz ve Adenozin Deaminaz: İntraplevral Streptokinaz Sonrası Cerrahi Gerekliğini Öngören Belirteçler Ezgi DEMİRDÖĞEN, Asli Görek DİLEKTAŞLI, Hüseyin MELEK, Funda COŞKUN, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ, Ercüment EGE.....	65
B12 Vitamini Eksikliğinin Depresyon İle İlişkisinin Değerlendirilmesi Merve HAFIZOĞLU.....	71
Nedeni Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Sperm DNA Bütünlüğünün Fertilizasyon Başarısı ve Erken Embriyoner Gelişime Etkisi Elçin TEZCAN, Işıl KASAPPOĞLU, Gürkan UNCU, Berrin AVCI.....	77
Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi Cihazının Kalite Kontrol Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanılabilirliği: Dozimetrik Fizibilite Çalışması Fatih BİLTEKİN.....	85
Spiküle Meme Kanserlerinin Histopatolojik Moleküler Biyobelirteçler ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Arasındaki Korelasyonu Gökhan GÖKALP.....	91
OLGU BİLDİRİMLERİ	
Ekstramedüller Hematopoez Odakları İçeren Uterin Leiomyoma: Olgu Sunumu* Sevda AKYOL, Fatma ÖZ ATALAY, Mehmet Aral ATALAY.....	97
DERLEMELER	
Güncel Kılavuz Önerileriyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Semptomlar ve Semptom Yönetimi Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN.....	101
Deliriumun Değerlendirilmesinde Sık Kullanılan Ölçüm Araçlarının İncelenmesi Öznur ERBAY, Nermin KELEBEK GİRGİN.....	113
Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Erişkin Hastalarda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi Sena Nur BEGEN, Selen SEREL ARSLAN.....	123
Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL.....	129

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 46 / Sayı 1 / 2020

Volume 46 / Issue 1 / 2020

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 46 / Sayı 1 / 2020

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 SAATÇI 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, e-ISSN 2645-9027

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 – 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Sıçan Ovaryum Dokusunda Doksorubisin ile İndüklenmiş Folliküler Apoptotik Aktivasyonda Dialil Disülfid'in Koruyucu Etkisi

Esra ŞEN, Seda SARIBAL SAYGI, Aysun ÖNAL, Ayşe AKBAŞ, Berrin AVCI, Zeynep KAHVECİ1

Farklı Histolojik Boyama Yöntemlerinin Kıkırdak Dokusunda Karşılaştırılması

Esra ŞEN, Şahin A. SIRMALI9

Multipl Skleroz Hastalarının Atak ve Atak Dışı Dönem Bulgularının Karşılaştırılması

Meral BOZ SEFEROĞLU, Nizameddin KOCA15

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kranial Metastaz Gelişen Olgularda Metastazektomi Yapılan ve Sistemik Tedavi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Adem DELİGÖNÜL, Ahmet BEKAR, Hüseyin MELEK, Erdem ÇUBUKÇU, Süreyya SARIHAN, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Türkkkan EVRENSEL21

Malign Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi*

Biröl OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Bahar DAKİKİ, Hikmet Utku ODMAN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkkkan EVRENSEL25

Laparoskopik Nefrektomide Ağrı Kontrolünde Transvers Abdominis Plane (TAP) Blok Etkinliğinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Suat ALTIN, Selcan AKESEN, Belgin YAVAŞCAOĞLU31

Diabetes Mellitusun Donuk Omuz Tedavisinde Uygulanan İnterskalen Blok Altında Rehabilitasyon Başarısına Etkisi - Retrospektif Çalışma

Teoman ATICI39

Acil Servise Başvuran Akut BiliyerPankreatitli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının İncelenmesi

Halil KAYA, Melih YÜKSEL43

Trafik Kazası ile Gelen Pediatrik Hastalarda, Kaza Oluş Şekilleri ile Travma Skorlarının Değerlendirilmesi

Dilek ATİK, Başar CANDER, Cesareddin DİKMETAŞ, Bensu BULUT, Eren SERT, Hilmi KAYA, Ramazan GUVEN, Atif BAYRAMOĞLU47

Endonazal Endoskopik İnverted Papillom Cerrahisinde Uludağ Deneyimi

Uygar Levent DEMİR53

Çocuklarda Herpes Zoster: 55 Olgudan Oluşan Retrospektif bir Çalışma

Sinan ÖZÇELİK59

Plevral Glukoz ve Adenozin Deaminaz: İntraplevral Streptokinaz Sonrası Cerrahi Gereksinimini Öngören Belirteçler

Ezgi DEMİRDÖĞEN, Asli Görek DİLEKTAŞLI, Hüseyin MELEK, Funda COŞKUN, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ, Ercüment EGE65

B12 Vitamini Eksikliğinin Depresyon İle İlişkisinin Değerlendirilmesi Merve HAFIZOĞLU	71
Nedeni Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Sperm DNA Bütünlüğünün Fertilizasyon Başarısı ve Erken Embriyoner Gelişime Etkisi Elçin TEZCAN, Işıl KASAPOĞLU, Gürkan UNCU, Berrin AVCI	77
Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi Cihazının Kalite Kontrol Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanılabilirliği: Dozimetrik Fizibilite Çalışması Fatih BİLTEKİN.....	85
Spiküle Meme Kanserlerinin Histopatolojik Moleküler Biyobelirteçler ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Arasındaki Korelasyonu Gökhan GÖKALP	91

OLGU BİLDİRİMLERİ

Ekstramedüller Hematopoez Odakları İçeren Uterin Leiomyoma: Olgu Sunumu* Sevda AKYOL, Fatma ÖZ ATALAY, Mehmet Aral ATALAY	97
---	----

DERLEMELER

Güncel Kılavuz Önerileriyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Semptom Yönetimi Berna Nilgün ÖZGÜRSOY URAN.....	101
Deliryumun Değerlendirilmesinde Sık Kullanılan Ölçüm Araçlarının İncelenmesi Öznur ERBAY, Nermin KELEBEK GİRGİN.....	113
Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Erişkin Hastalarda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi Sena Nur BEGEN, Selen SEREL ARSLAN	123
Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL	129

Kapak Resmi: Elçin TEZCAN ve ark.'nın "Nedeni Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Sperm DNA Bütünlüğünün Fertilizasyon Başarısı ve Erken Embriyoner Gelişime Etkisi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sıçan Ovaryum Dokusunda Doksorubisin ile İndüklenmiş Folliküler Apoptotik Aktivasyonda Dialil Disülfid'in Koruyucu Etkisi

Esra ŞEN¹, Seda SARIBAL SAYGI¹, Aysun ÖNAL², Ayşe AKBAŞ¹, Berrin AVCI¹, Zeynep KAHVECİ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, Bursa, Türkiye.

² İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Florya Yerleşkesi, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Bu çalışmada önemli bir kemoterapötik ajan olan doksorubisinin ovarium üzerindeki toksisitesini belirlemek ve ovarian toksite üzerine yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan dialil disülfid'in etkinliğini değerlendirmek amaçlandı. Çalışma kapsamında 35 adet Wistar albino cinsi dişi sıçan 5 alt gruba ayrıldı: Grup I: Kontrol-Doksorubisin Grubu, Grup II: Kontrol-Dialil disülfid Grubu, Grup III: Doksorubisin Uygulanan Grup, Grup IV: Dialil disülfid Uygulanan Grup, Grup V: Doksorubisin + Dialil disülfid Uygulanan Grup. Morfolojik değerlendirme hematoxylin-eozin boyaması ile gerçekleştirildi. Apoptotik aktivasyon TUNEL yöntemi ile değerlendirildi. Doksorubisin uygulamasının primordiyal, sekonder ve graaf follikül sayılarında azalmaya sebep olduğu gözlemlenirken, atretik follikül sayılarını ise arttırdığı saptandı. Dialil disülfid tedavisinin doksorubisin ile indüklenmiş ovarian toksisiteyi azaltabileceği ve ovarian follikül rezervinin korunmasında etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz. Dialil disülfid. Doksorubisin.

Effect of Diallyl Disulfide on Doxorubicin-induced Follicular Apoptotic Activation in Rat Ovarian Tissue

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the toxicity of doxorubicin, an important chemotherapeutic agent, on the ovary and to evaluate the efficacy of diallyl disulfide which has high antioxidant capacity on ovarian toxicity. In this study, 35 female Wistar albino rats were divided into 5 subgroups: Group I: Control-Doxorubicin Group, Group II: Control-Diallyl disulfide Group, Group III: Doxorubicin Applied Group, Group IV: Diallyl disulfide Applied Group, Group V: Doxorubicin + Diallyl disulfide Group. Morphological evaluation was performed with hematoxylin-eosin staining. Apoptotic activation was evaluated by TUNEL method. Doxorubicin caused a decrease in the number of primordial, secondary and graaf follicles, and increased atretic follicle counts. It was concluded that diallyl disulfide treatment may reduce doxorubicin-induced ovarian toxicity and may be effective in maintaining ovarian follicular reserve.

Key Words: Apoptosis. Diallyl disulfide. Doxorubicin.

Doksorubisin (DOX), çeşitli kanser türlerinin tedavisi için güçlü ve yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlardan biridir.¹ Bu ilaç, daunorubisin, epirubisin, idarubisin ile birlikte antrasiklin antibiyotik ailesine aittir.²

Çoklu organ toksisitesi anti-kanser ajanların aktivitesi ile reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif stres ve hücrel değişimlerin sonucu olarak meydana gelmektedir.^{3,4} Kemoterapinin gonadal etkileri uzun sürmektedir.⁵ Gonadotoksik ilaçlar folliküler büyümeyi inhibe edebilir; özellikle alkilleyici ajanlar, küçük folliküllerde lethal lezyonları indüklemektedir. Gonadotoksik bir tedaviden sonra gözlenebilecek değişiklikler; maturasyon yetersizliği, kılcal malformasyon, kortikal fibrozis, görülen ovarium ve follikül sayısında azalmadır. Sitotoksik ajanların gonadal toksite oluşturma mekanizmaları, hızla bölünen hücreleri durdurarak folliküler maturasyonun bozulmasını, durgun primordiyal folliküller üzerindeki doğrudan toksik etkiyi

Geliş Tarihi: 14.Kasım.2019

Kabul Tarihi: 30.Aralık.2019

Dr. Esra ŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, Bursa, Türkiye.
Tel.: 0537 703 35 45
E-posta: esra89sen@gmail.com.tr

veya ikisinin kombinasyonunu içermektedir.⁶ Follikül sayısındaki azalma, 41 yaşından önce menopoz olarak tanımlanan prematür ovaryan yetmezliğe yol açabilir ve östrojen üretimini azaltır. Her ne kadar sitotoksik kaynaklı hasar, hızla bölünen hücrelere sahip diğer dokularda (kemik iliği, gastrointestinal sistem ve timüs gibi) geri dönüşümlü olabilese de, reproduktif periyodun başlangıcında sabit olan germ hücre sayısında azalmaya neden olarak ovaryumda geri dönüşümsüz toksik etki oluşturmaktadır.⁷ Ovaryum folliküllerinin atrezisi, her biri farklı başlangıç ve regülasyon mekanizmalarına sahip olan, ancak tümü granüloza hücre apoptozunu içeren üç fenotipe (antral, bazal, terminal farklılaşma) ayrılabilir.⁸

Olgun, fakat taze olmayan sarımsak antioksidan etkiye sahiptir. Serbest radikalleri temizleyerek, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazı ve hücresel glutatyonu artırarak antioksidan etkiler gösterir. Antioksidanlar, serbest radikallerin zararlı etkilerini etkisiz hale getirebilir ve zamanla ortaya çıkardıkları zararın en aza indirilmesine veya ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir.⁹

Çalışma kapsamında, kemoterapötik ajan toksisitesinin kadın fertilitesi üzerine oluşturduğu hasarın önlenmesi ya da bu toksisitenin etkilerinin en aza indirgenmesi için bir koruma yöntemi bulmak amaçlandı. Bu amaçla önemli bir antioksidan madde olan dialil disülfitin sıçan ovaryumunda oluşturulan doksorubisin toksisitesi üzerindeki hasar önleyici etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 16.01.2018 tarihinde 2018-01/05 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışmada denek olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilen 2,5-3 aylık 200-250 gr ağırlığında 35 adet Wistar Albino cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Denekler standart kafeslerde tutulup, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda barındırıldı. Hayvanların beslenmesi için standart yem ve musluk suyu verildi. Doksorubisin toksisitesi oluşturmak amacıyla serum fizyolojikte çözülen formu (Adrimisin) kullanıldı. Doksorubisin serum fizyolojik (SF) içerisinde çözülerek intraperitoneal (i.p) enjeksiyon¹⁰ ile DDS ise mısır yağı içerisinde çözülerek i.p enjeksiyon¹¹ ile uygulandı.

35 adet Wistar albino cinsi dişi sıçan her grupta 7 adet sıçan olmak üzere 5 alt gruba ayrıldı. Tüm sıçanlardan ilaç uygulaması (doksorubisin ve dialil disülfid) ve ovaryum diseksiyonunun, ovaryan siklusun aynı periyodunda yapılabilmesi için, her iki uygulama öncesi deneklerden vaginal smear alınarak östrus evreleri belirlendi. İlaç dozlarını belirlemek için değerlendirilen sıçan vücut ağırlıkları ortalamaları (ORT) ve standart sapmaları (SS); Grup I için 200±4,11 gr, Grup II

için 208±8,25 gr, Grup III için 214±4,41 gr, Grup IV için 207±7,18 gr, Grup V için 209±6,74 gr olarak belirlendi. Çalışma 5 gruptan oluştu.

Grup I (Kontrol-Doksorubisin Grubu): Bu gruptaki 7 adet sıçana hayvanın ağırlığına göre 7 gün boyunca i.p olarak serum fizyolojik (SF) uygulandı. SF volümü deney gruplarında ilaçları dilüe etmek amacıyla kullanılan SF miktarı dikkate alınarak belirlendi.

Grup II (Kontrol-Dialil disülfid Grubu): Bu gruptaki 7 adet sıçana 7 gün boyunca i.p olarak 0,5 ml mısır yağı uygulandı.

Grup III (Doksorubisin Uygulanan Grup): Bu gruptaki 7 adet sıçana 7 gün boyunca 3 mg/kg/gün (0,008 mM/7 gün) doksorubisin (Adrimisin/Saba İlaç) (10 mg/kg- 5 ml enjeksiyonluk su) i.p olarak uygulandı.

Grup IV (Dialil disülfid Uygulanan Grup): Bu gruptaki 7 adet sıçana 7 gün boyunca i.p olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde 50 mg/kg/gün dialil disülfid (Sigma) uygulandı.

Grup V (Doksorubisin + Dialil disülfid Grubu): Bu gruptaki 7 adet sıçana 3 mg/kg/gün (0,08 mM/7 gün) doksorubisin (10 mg/kg- 5 ml enjeksiyonluk su) i.p uygulandıktan, 2 saat sonra 0,5 ml mısır yağı içerisinde 50 mg/kg/gün dialil disülfid 7 gün boyunca i.p olarak uygulandı.

Doku Diseksiyonu

Sıçanlara 7 gün ilaç uygulandıktan sonra, 8. gün ovaryan sikluslarının östrus periyodunda eter anestezisi altında perfüzyon fiksasyon uygulandı. Fiksatif olarak fosfat tamponuyla hazırlanan %4'lük paraformaldehit kullanıldı. Ovaryum diseksiyonu sonrası aynı fiksatif içerisinde 48 saat boyunca sağ ve sol ovaryum dokularına immersiyon fiksasyon uygulandı. Fiksasyon sonrası ovaryum dokuları ışık mikroskopik ve immünohistokimyasal inceleme için doku takibine alındı.

Işık Mikroskopik İnceleme

Parafin bloklardan Leica RM2245 mikrotom ile alınan 5 µm kalınlığında seri kesitler rastgele örnekleme yöntemiyle seçilerek lamlara alındı. En az 4 sekonder follikülün bulunduğu kesit başlangıç kesiti olarak kabul edildi. Rastgele örnekleme yöntemiyle hematoksilen eozin (H&E) boyaması için 5 kesit, TUNEL boyaması için 2 kesit belirlendi. Seri kesitlerin biri morfolojik değerlendirme için H&E ile diğeri apoptotik aktivasyonu değerlendirmek için TUNEL yöntemi ile boyandı. Follikül sayımı Olympus BX50 fotomikroskop ile gerçekleştirildi.

Hematoksilen-Eozin Boyama ve Morfolojik Değerlendirme

H&E ile boyanan rastgele seçilen 5 kesitte folliküllerin morfolojik sınıflandırılması yapıldı. Folliküller granüloza hücre şekli ve hücre katman sayısı (Tablo I) göz önüne alınarak sınıflandırıldı.¹²

Doksorubisin Toksisitesinde Dialil Disülfitin Etkisi

Tablo I. Folliküllerin morfolojik sınıflandırması

FOLLİKÜL SINIFLARI	TANIM
Primordiyal Follikül	tek katlı yassı folliküler hücre katmanı
Unilaminar Primer Follikül	tek katlı kübik folliküler hücre katmanı
Multilaminar Primer Follikül	çok katlı granüloza hücre (follikül hücrelerinden farklılaşan) katmanı
Sekonder Follikül	çok katlı granüloza hücre katmanlı, antral boşluklu, belirgin teka tabakalı
Graaf Follikül	kumulus-oosit kompleksi, antral boşluk ve belirgin teka tabakalı

TUNEL Yöntemi

Apoptotik hücreleri belirlemek için DNA kırık uç işaretleme yöntemi ile in situ apoptozis belirleme kiti kullanıldı (Roche, In Situ Cell Death Detection Kit, POD, Ref: 11684817910, USA). Boyama protokolü üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi.

Ovaryum kesitlerine uygulanan TUNEL boyama 2 bağımsız gözlemci tarafından değerlendirildi. Ovaryan folliküllerde TUNEL pozitif boyanma 0-2 arasında skorlandı. Bu skorlamaya göre; pozitif işaretlenen granüloza hücrelerinin oranı folliküldeki tüm granüloza hücrelerinin %5'inden az olanlar skor 0, %5-10 arasında olanlar skor 1, %10'undan fazla olanlar skor 2 olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Elde edilen TUNEL skor değerleri ile gruplar arasında folliküllerin apoptotik indeksi (AI) belirlendi.¹³ TUNEL 2 skor değerine sahip folliküller atretik follikül olarak kabul edilip, her bir dokunun atretik follikül yüzdesi hesaplandı.¹³

(%Atretik follikül= Atretik follikül/total follikül X100)

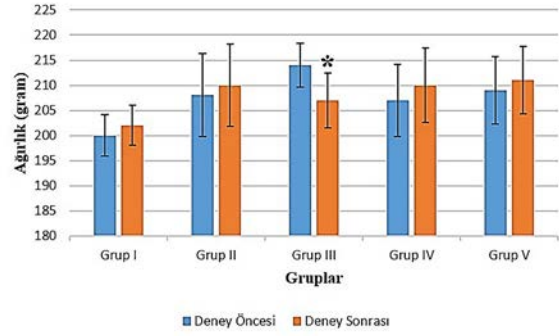
İstatistiksel Analiz

Gruplar arası karşılaştırma ANOVA ve Kruskal Wallis testleriyle yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar bağımsız t test ve Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Ortalama (ORT), standart sapma (SS) ve p değerleri verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deney öncesi ve deney sonrası sıçanların ağırlık ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda Grup III'teki deneklerde kilo kaybı olurken, Grup I, Grup II, Grup IV ve Grup V'teki deneklerde kilo artışı saptandı (Şekil 1). Gruplara ait vücut ağırlıklarının ortalama, standart sapma ve p değerleri Tablo II'de verildi.



Şekil 1.

Deney öncesi ve deney sonrası deneklerin vücut ağırlıkları

Tablo II. Deney öncesi ve deney sonrası deneklerin vücut ağırlıkları (gr)

		Deney Öncesi Ağırlık (gr)	Deney Sonrası Ağırlık (gr)	p değeri
Grup I	ORT ±SS	200±4,11	202±3,99	0,004
Grup II	ORT ±SS	208±8,25	210±8,23	0,001
Grup III	ORT ±SS	214±4,41	207±5,48	0,002
Grup IV	ORT ±SS	207±7,18	210±7,41	0,001
Grup V	ORT ±SS	209±6,74	211±6,74	0,012

Follikül Sayılarının Değerlendirilmesi

Deney sonrası her gruptaki deneklerin sol ve sağ ovaryumlarından alınan ve H&E ile boyanan 5'er kesitte primordiyal, unilaminar ve multilaminar primer, sekonder, graaf, sekonder atretik ve graaf atretik folliküllerin sayımları yapıldı. Deney sonrası gruplarda ovaryumlara ait normal folliküllerin sayılarının ortalama, standart sapma ve p değerleri sol ovaryum için Tablo III ve sağ ovaryum için Tablo IV'de verildi. Sol ve sağ ovaryumlara ait sekonder ve graaf atretik folliküllerin istatistiksel verileri Tablo V'de belirtildi.

Tablo III. H&E boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait sol ovaryum follikül sayıları

		Primordiyal Follikül	Unilaminar Primer Follikül	Multilaminar Primer Follikül	Sekonder Follikül	Graaf Follikül
Grup I	ORT ±SS	18,86±2,54	4,57±1,71	2,28±0,49	6,71±1,25	2,57±1,71
Grup II	ORT ±SS	20,29±3,10	4,28±2,06	2,28±0,49	7,43±2,22	3,28±1,25
Grup III	ORT ±SS	8,86±1,68	4,86±3,13	2,57±1,27	2,14±0,81	0,57±0,52
Grup IV	ORT ±SS	21,57±6,90	4,28±2,28	1,43±1,27	6,00±1,73	1,71±0,95
Grup V	ORT ±SS	12,28±3,10	5,00±1,00	1,48±0,53	3,43±0,98	1,28±0,49
p değeri		0,001	0,777	0,72	0,001	0,003

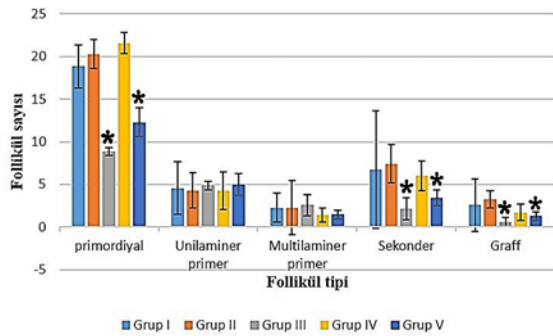
Ortalama (ORT), standart sapma (SS).

Tablo IV. H&E boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait sağ ovaryum follikül sayıları

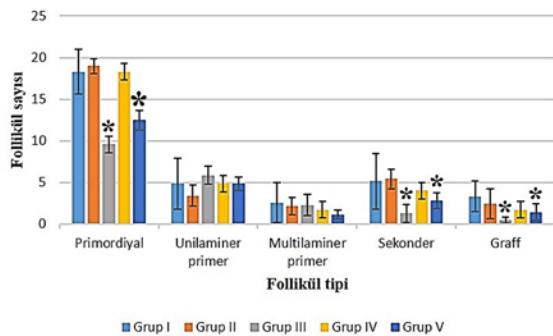
		Primordiyal Follikül	Unilaminar Primer Follikül	Multilaminar Primer Follikül	Sekonder Follikül	Graaf Follikül
Grup I	ORT ±SS	18,28 ±2,69	4,85 ±0,89	2,57 ± 0,98	5,14 ±1,77	3,33± 1,21
Grup II	ORT ±SS	19,00 ±3,05	3,42 ±1,27	2,14 ± 1,07	5,42 ±1,72	2,43± 0,79
Grup III	ORT ±SS	9,57 ±2,37	5,85 ±1,06	2,29 ± 1,25	1,28 ±0,95	0,43 ±0,53
Grup IV	ORT ±SS	18,28± 3,35	4,85 ±1,21	1,71± 1,11	4,00 ±2,38	1,71± ,95
Grup V	ORT ±SS	12,48 ±1,81	4,85 ±1,77	1,14 ± 0,38	2,85 ±1,07	1,43 ±0,98
p değeri		0,001	0,54	0,078	0,001	0,001

Ortalama (ORT), standart sapma (SS).

Beş grup arasında primordiyal follikül, unilaminar primer follikül, multilaminar primer follikül, sekonder follikül, graaf follikül sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (Şekil 2 ve Şekil 3). Sol ve sağ ovaryum primordiyal follikül sayılarının gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı farklılık görülürken, unilaminar ve multilaminar follikül sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Sol ve sağ ovaryum sekonder ve graaf follikül sayılarının gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı farklılık görülmemiştir (Şekil 2 ve Şekil 3'de belirtildi).

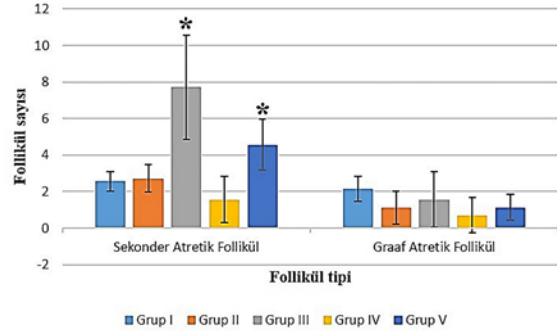
**Şekil 2.**

Gruplara ait sol ovaryum follikül sayıları

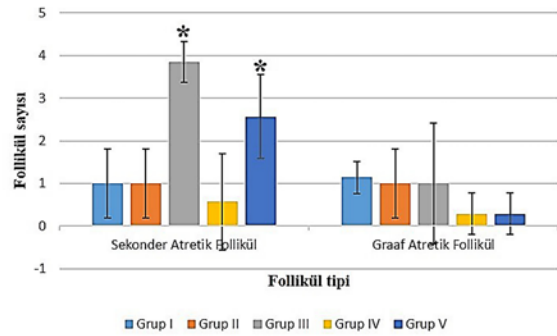
**Şekil 3.**

Gruplara ait sağ ovaryum follikül sayıları

Sol ve sağ ovaryum sekonder atretik follikül sayılarının gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı farklılık görülürken, graaf atretik follikül sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 4 ve Şekil 5).

**Şekil 4.**

Gruplara ait sol atretik follikül sayıları

**Şekil 5.**

Gruplara ait sağ atretik follikül sayıları

Tablo V. H&E boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait atretik follikül sayıları

	Sol ovaryum		Sağ ovaryum		
	Sekonder Atretik Follikül	Graaf Atretik Follikül	Sekonder Atretik Follikül	Graaf Atretik Follikül	
Grup I	ORT ±SS	2,57±0,53	2,14±0,69	1,00±0,81	1,14±0,38
Grup II	ORT ±SS	2,71±0,75	1,14±0,90	1,00±0,81	1,00±0,81
Grup III	ORT ±SS	7,71±2,87	1,57±1,51	3,85±0,48	1,00±1,41
Grup IV	ORT ±SS	1,57±1,27	0,71±0,95	0,57±1,13	0,29±0,49
Grup V	ORT ±SS	4,57±1,40	1,14±0,69	2,57±0,98	0,29±0,49
p değeri		0,001	0,108	0,001	0,128

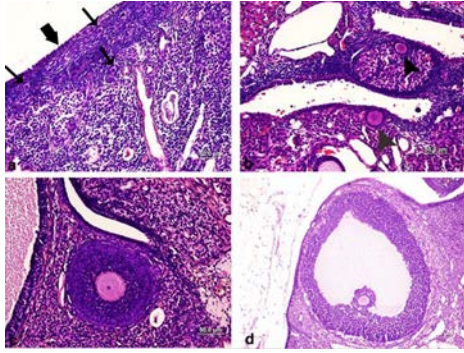
Ortalama (ORT), standart sapma (SS).

Işık Mikroskopik Bulgular

Kontrol (Grup I ve Grup II) ve deney (Grup III, Grup IV, Grup V) gruplarına ait morfolojik değerlendirme H&E boyaması yapılmış ovaryum dokusu preparatlarında gerçekleştirildi. Grup I, Grup II ve Grup IV'teki ovaryumların yüzeyi germinatif epitel olarak adlandırılan tek katlı kübik ya da yassı epitel ile döşeliydi.

Doksorubisin Toksikitesinde Dialil Disülfidin Etkisi

Germinatif epitel ile korteks arasında sıkı bağ dokusu tabakası olan tunika albuginea yer almaktaydı. Farklı büyüklükte olan primordiyal, primer, sekonder, graaf ve daha önceki siklusa ait atretik follükülleri korteks stromasına dağılmış olarak görüldü. Grup II ve Grup IV'te Grup I'e benzer olarak follükül sayısında bir kayıp olmadığı, primordiyal follükül sayısı ve morfolojilerinin korunduğu, unilaminar primer, multilaminar primer, sekonder ve graaf follüküllerin normal morfolojiye sahip oldukları görüldü (Şekil 6).

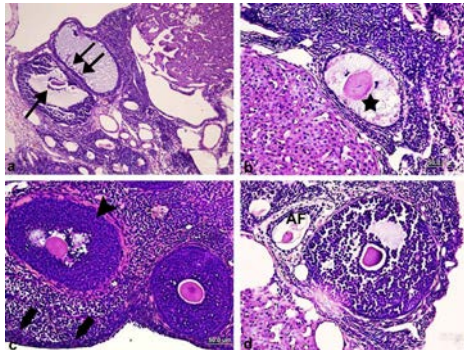


Şekil 6.

Kontrol (Grup I ve Grup II) ve deney (Grup IV) gruplarına ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü. a) Germinatif epitel (kalın ok), primordiyal follükül (ince ok). b) Unilaminar primer follükül (ok başı). c) Multilaminar primer follükül. d) Graaf follükül.

Grup III ve Grup V'de farklı matürasyon aşamalarındaki follüküllerin hepsinin sayılarında belirgin azalma görülürken, atretik follükül sayılarında artış gözlemlendi (Şekil 7). Sekonder ve graaf follüküllerin antral boşluklarında ölü granüloza hücre artıkları ile debrisler görüldü. Grup III'de farklı gelişim aşamasında olan follükül sayılarının Grup I'e göre azaldığı ve morfolojilerinin bozulduğu gözlemlendi (Şekil 7a-7b).

Grup V'de dialil disülfid uygulanması ile follüküllerde Grup III'e kıyasla gelişmekte olan primordiyal follüküller ile total follükül sayısında artış olduğu ve apoptotik görünümlü hücre sayısında azalma olduğu gözlemlendi (Şekil 7c-7d).

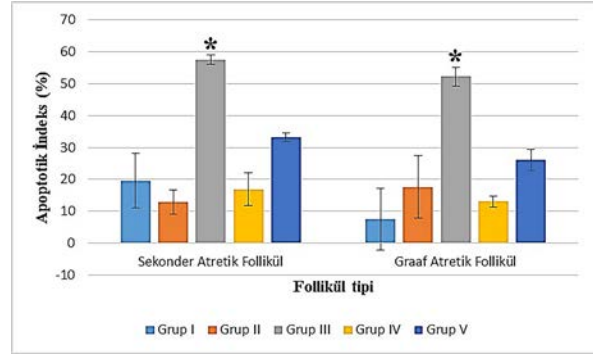


Şekil 7.

Deney (Grup III ve Grup V) gruplarına ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü a) Apoptotik hücre (ince ok). b) Dejenere oosit (yıldız). c) Sekonder follükül (ok başı), primordiyal follüküller (kalın ok). d) Atretik follükül (AF).

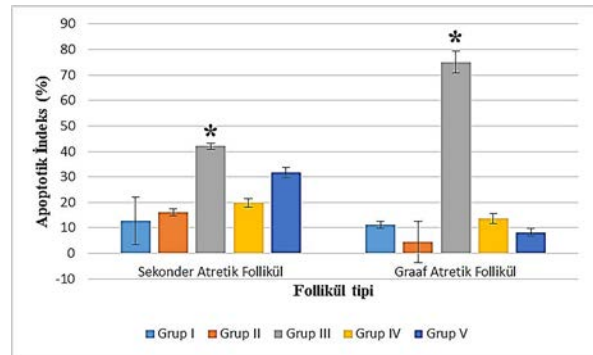
TUNEL Bulguları

Tüm gruplara ait sol ve sağ ovaryumda TUNEL yöntemi ile değerlendirilen apoptotik indeks (Aİ)'e ait ortalama, standart sapma değerleri Tablo VI'da verildi. Beş gruba ait sol ve sağ ovaryumdan alınan doku kesitlerinde sekonder atretik ve graaf atretik follüküllerde gruplar arası Aİ'de istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Şekil 8 ve Şekil 9).



Şekil 8.

Gruplara ait sol ovaryum apoptotik indeks (Aİ) grafiği



Şekil 9.

Gruplara ait sağ ovaryum apoptotik indeks (Aİ) grafiği

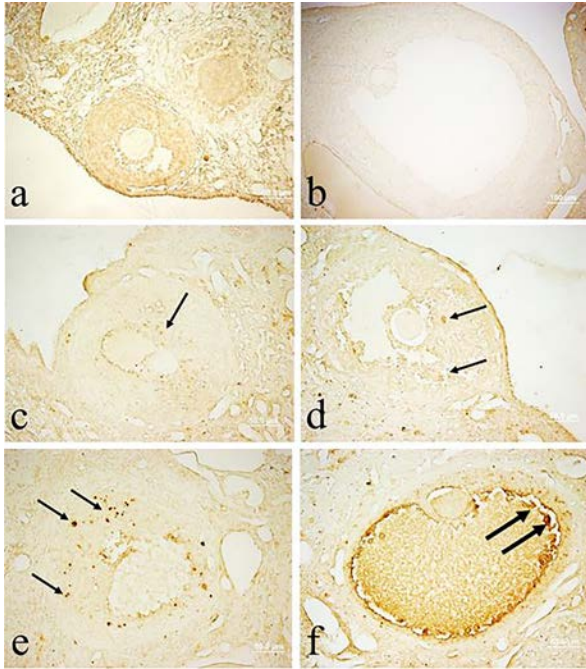
Tablo VI. TUNEL boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait apoptotik indeks yüzdesi

		Sol ovaryum		Sağ ovaryum	
		Sekonder Atretik Follükül	Graaf Atretik Follükül	Sekonder Atretik Follükül	Graaf Atretik Follükül
Grup I	ORT ±SS	19,57±8,54	7,42±9,64	12,71±9,39	11,14±1,44
Grup II	ORT ±SS	12,85±3,76	17,57±9,82	16,00±1,38	4,57±8,14
Grup III	ORT ±SS	57,57±1,52	52,28±2,95	42,00±1,16	75,00±4,33
Grup IV	ORT ±SS	16,86±5,21	13,00±1,64	19,71±1,73	13,57±2,02
Grup V	ORT ±SS	33,14±1,28	26,00±3,28	31,71±1,88	8,28±1,43
p değeri		0,001	0,049	0,004	0,019

Ortalama (ORT), standart sapma (SS).

Sonuç olarak, doksorubisin uygulanan hayvanların ovaryum doku korteks ve medulla stromasında ve gelişmekte olan folliküllerin granüloza hücrelerinde apoptotik aktivasyona neden olduğu ve diğer gruplara göre atretik follikül sayılarında istatistiksel olarak artış olduğu görüldü. Doksorubisin sonrasında dialil disülfid uygulanan hayvanların ovaryum doku korteksinde, medulla stromasında ve gelişmekte olan folliküllerin granüloza hücrelerinde apoptotik aktivasyonun ve atretik follikül sayılarının istatistiksel olarak azaldığı gözlemlendi.

TUNEL boyama sonrası ovaryan folliküllerin apoptotik aktivasyonuna göre 0-2 arasında skorlamasına örnek olarak, sekonder follikül ve graaf follikül örneği verildi (Şekil 10).



Şekil 10.

Ovaryum dokusu TUNEL boyama sonrası skorlama a) Skor 0 sekonder follikül. b) Skor 0 graaf follikül. c) Skor 1 sekonder follikül. d) Skor 1 graaf follikül. e) Skor 2 sekonder follikül. f) Skor 2 graaf follikül. TUNEL pozitif hücre (siyah ok).

Tartışma

Kemoterapötik ilaçların ve radyoterapi tedavilerinin üreme sistemi üzerine önemli olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Tedavi sonrası karşılaşılan bu olumsuz etkinin boyutu kemoterapötik ilaçların sitotoksik potansiyeline, dozuna, süresine ve hastanın yaşına bağlı olarak değişebilmektedir.¹⁴ Primordiyal follikül sayısı ovaryan rezervin en önemli belirteçidir.^{15,16} Primordiyal follikülleri etkileyen herhangi bir toksik ajan infertiliteye neden olabilmektedir.¹⁴ Kemoterapötik ilaçlar ve radyoterapi tedavilerinin prematür ovaryan yetmezlik oluşumunu tetikleme oranı yüksektir. Bu ilaçlar

tüm vücudu etkilediği gibi ovaryumun da apoptozis ile uyarılmasına ve gelişmekte olan oosit hücrelerinin hasarlanmasına neden olur.¹⁵ Yaygın follikül kaybı ve ovaryan fibrozis kemoterapi sonrası meydana gelen ovaryan hasarın en belirleyici göstergesidir. Bununla birlikte kemoterapi uygulamalarının ovaryan stromal hücrelere, özellikle teka ve granüloza hücrelerine verdiği hasar da göz ardı edilemez.^{15,16} Doksorubisin, en önemli ve en sık kullanılan kemoterapötik ajanlardan birisidir. Sarkomların, karsinomların, akut lenfositik lösemilerin ve lenfomaların tedavisinde uygulanmaktadır.^{16,17} Doksorubisin, hücre tipine göre farklı etki gösteren antrasiklin grubu antibiyotikler sınıfındadır. Bu etkiler, hücre siklusunun S ve G2 evrelerinde belirgin olarak görülmektedir. Bu ilaçlar birbirine yakın baz çiftleri arasına girerek DNA ve RNA sentezini inhibe ederler, böylece apoptozis yolu ile hücre ölümünü uyarırlar.^{18,19}

Doksorubisin ovaryum korteksinde daha fazla birikmekte, ovaryumda stromal ve kollajen yapısını etkilemektedir.²⁰ Folliküllerde oosit ve granüloza hücrelerinde meydana gelen hasarlar follikül atrezisine yol açabilir. Primordiyal folliküllerde teka hücre tabakası olmadığı için ovaryumdaki hasardan daha fazla etkilenmektedir.²¹ Bu çalışma kapsamında da, sıçanlarda doksorubisinin gonadotoksisiteyi uyardığı ve her iki ovaryum dokusunun follikülleri değerlendirildiğinde; primordiyal follikül sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü. Primordiyal follikül sayısındaki bu azalmanın bazal atrezi nedeni ile meydana gelen follikül kaybı kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Teka hücrelerinde daha fazla Doksorubisin birikimi nedeniyle çift iplikli DNA'da kopma meydana gelir. Teka hücrelerinin granüloza hücrelerini etkilemesi nedeniyle granüloza hücrelerinde de çift iplikli DNA'da kopma meydana gelmektedir.²² Bu çalışma kapsamında gelişmekte olan folliküller arasında, unilaminar ve multilaminar primer folliküllerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, sekonder ve graaf follikül sayılarında anlamlı oranda azalma saptandı. Sekonder ve graaf folliküllerdeki sayısal azalmaların granüloza hücre apoptozisinde aktarılan yollardan antral atrezi ve terminal farklılaşma apoptozisi nedeni ile olabileceği düşünüldü. Bu azalmanın bir nedeninin de apoptoziste etkili ROS yolağının sekonder ve graaf follikül hücrelerinde sayı fazlası olması nedeniyle oosit ve granüloza hücre etkileşimini, besin alışverişini ve steroidogenez mekanizmasını bozarak follikül kaybında daha etkili olduğunu düşündürdü.

Ayrıca bu çalışmada, doksorubisinin gastrointestinal sistem üzerinde toksik etkisine bağlı olarak deney hayvanlarında gelişen anoreksiya ve buna bağlı vücut ağırlığında anlamlı bir azalma saptandı.

Bu çalışmada olduğu gibi Maltaris ve ark.¹⁴ tarafından doksorubisinin ovaryum rezervi üzerine olumsuz

Doksorubisin Toksisitesinde Dialil Disülfitin Etkisi

etkileri bulunduğu, doksorubisin verilen fare grubunda, ovaryum follikül sayılarında azalma ve dejenerasyonlu follikül sayılarında anlamlı artış ile gösterilmiş ve bu çalışmada olduğu gibi TUNEL yöntemi ile folliküler apoptozis belirlenmiştir. Doksorubisinin fare ovaryan toksisitesinin granüloza hücreleri üzerindeki etkisi immünohistokimyasal, RT-PCR analizleriyle de desteklenmiştir.¹⁴ Bir diğer araştırmacı grubu tarafından doksorubisinin kadının üreme ve endokrin fonksiyonlarını destekleyen üç önemli faktör olan folliküler gelişim, hormon salgılanması ve oosit matürasyonu üzerinde doza bağlı toksisiteye sebep olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bu çalışmada da, doksorubisin uygulanan sıçanların ovaryum doku korteks ve medulla stromasında ve gelişmekte olan folliküllerin granüloza hücrelerinde TUNEL pozitifliği elde edildi. Böylece doksorubisinin apoptotik aktivasyona neden olduğu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında atretik follikül sayılarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü.

Kanser tedavisi öncesinde ve sonrasında fertilitenin korunması amacıyla çeşitli medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmakta ve bu yöntemlerin koruyucu etkileri net olmamakla birlikte, uzun etkili gonadotropin analogları, GnRH antagonistleri, antioksidanlar ovaryum rezervini korumak amaçlı kullanılmaktadır.²³

Hücrelerin zarar görmesini önlemek için ROS düzeylerinin antioksidanlar ile dengede tutulması gerekir. Bu denge bozulduğu zaman vücut antioksidan savunma sistemini devreye sokar. Antioksidanlar ROS'un neden olacağı hasarı önleyebilme ve hasarın onarılmasını sağlayabilmektedir. Alliin kokusuz organosülfür (OSC) prekürsörüdür ve *Allium* sebzelerinin depolanması sırasında doğal olarak birikir. OSC'ler alliin allicine ve *Allium* sebzelerini ezme, çiğneme veya kesme aracılığıyla vakuollerden salınan alliaz aracılığıyla alken-thiosulfinatlara dönüşmesiyle oluşmaktadır. Allisin ve ilgili tiyosülfinatlar, oldukça dengesizdir ve anında dialil sülfid (DAS), dialil disülfid (DADS), dialil trisülfid (DATS), diditinler ve ajoen dâhil olmak üzere çeşitli sülfür bileşikleri elde etmek için ayrışır. Bunlardan dialil disülfid yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir.²⁴ Bu çalışmada dialil disülfid uygulandığında, doksorubisinin gonadotoksik etkisine karşı koruyucu etki sağladığı hem ışık mikroskopik hem de istatistiksel olarak görüldü. Bu etki vücut ağırlığındaki artışla birlikte, primordiyal ve gelişmekte olan follikül sayısında korunma ve atretik follikül sayısında azalma şeklinde görülmektedir. Doksorubisin ile birlikte verilen dialil disülfitin ovaryumda oluşan bu hasarı yukarıda tanımlanan antioksidan etkisi ile azaltabileceği ve ovaryan follikül rezervini korumakta kullandığı yollardan birinin ROS/antioksidan dengesine yaptığı etki olduğu sonucuna varıldı.

Dolayısıyla dialil disülfitin doksorubisine bağlı gonadotoksistide primordiyal follikül ve gelişmekte olan folliküller seviyesinde tedavi edici bir etki gösterdiği,

gonadotoksik etkisi bilinen doksorubisinin meydana getirdiği ovaryum doku hasarını ve folliküler kaybı azalttığı, ovaryan rezervi korumak amacıyla dialil disülfid tedavisinin olumlu sonuçlar verdiği bu çalışma kapsamında gösterilmiştir. Dialil disülfitin bu olumlu etkisinin; doksorubisinin hücre içerisinde ROS birikimi ile birlikte DNA hasarına neden olarak follikül granüloza hücrelerinde ve stromal hücrelerde oluşturduğu apoptotik aktivasyonun, dialil disülfitin hücre içerisindeki serbest oksijen radikallerini minimum düzeye indirerek normal ovaryum dokusundaki gelişmekte olan follikülleri kemoterapötik ajanların toksik etkisinden koruyabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma doksorubisin kemoterapisi sonrasında oluşan ovaryan toksistide dialil disülfitin koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir. Kemoterapi sonrası uygulanacak dialil disülfid tedavisinin hem gelişmekte olan follikülleri hem de primordiyal follikül havuzunu korumada etkili olabileceği gösterilmekle birlikte, fertilitiyi korumaya yönelik yaklaşımlara alternatif bir tedavi olarak literatürde yer alması için ek çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Mohan P, Rapoport N. Doxorubicin as a Molecular Nanotheranostic Agent: Effect of Doxorubicin Encapsulation in Micelles or Nanoemulsions on the Ultrasound-Mediated Intracellular Delivery and Nuclear Trafficking. *Mol Pharm*. 2010;7(6):1959-73.
2. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G et al. Adriamycin, 14-Hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peuceetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng*. 2000;67(6):704-13.
3. Bendale Y, Bendale V, Paul S. Evaluation of cytotoxic activity of platinum nanoparticles against normal and cancer cells and its anticancer potential through induction of apoptosis. *Integr Med Res*. 2017;6(2):141-48.
4. Vallejo MJ, Salazar L, Grijalva M. Oxidative Stress Modulation and ROS-Mediated Toxicity in Cancer: A Review on In Vitro Models for Plant-Derived Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;doi:10.1155/2017/4586068.
5. Louis J, Limarzi LR, Best WR. Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia with Myleran. *A.M.A Archives of Internal Medicine*. 1957;97(3):299-08.
6. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian Function Preservation in the Cancer Patient. *Fertil Steril*. 2004;81(2):243-57.
7. Blumenfeld Zeev. Chemotherapy and Fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(3):379-90.
8. Irving-Rodgers HF, Krupa M, Rodgers RJ. Cholesterol Side-Chain Cleavage Cytochrome P450 and 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Expression and the Concentrations of Steroid Hormones in the Follicular Fluids of Different Phenotypes of Healthy and Atretic Bovine Ovarian Follicles. *Biol Reprod*. 2004;69(6):2022-28.
9. Adaki S, R Adaki, K Shah, Karagir A. Garlic: Review of Literature. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):577-81.
10. Xiao S, Zhang J, Liu M, Iwahata H, Rogers HB, Woodruff TK. Doxorubicin Has Dose-Dependent Toxicity on Mouse Ovarian Follicle Development, Hormone Secretion, and Oocyte Maturation. *Toxicol Sci*. 2017;157(2):320-29.

11. Pedraza-Chaverrí J, González-Orozco AE, Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernández-Pando R. Diallyl Disulfide Ameliorates Gentamicin-Induced Oxidative Stress and Nephropathy in Rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;473(1):71-78.
12. Ross MH, Pawlina W. *Histology A Text And Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology.* 6th edition. LWW. 2011. 833-837.
13. Losa M, Barzaghi RL, Mortini P, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, Giovanelli M. Determination of the Proliferation and Apoptotic Index in Adrenocorticotropin-Secreting Pituitary Tumors Comparison between Micro- and Macroadenomas. *Am J Pathol.* 2000;156(1):245-51.
14. Maltaris T, Seufert R, Fischl F et al. The Effect of Cancer Treatment on Female Fertility and Strategies for Preserving Fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 130(2):148-55.
15. Oktem O, Oktay K. A Novel Ovarian Xenografting Model to Characterize the Impact of Chemotherapy Agents on Human Primordial Follicle Reserve. *Cancer Res.* 2007;67(21):10159-62.
16. Oktay K, Sönmez M. Chemotherapy and Amenorrhea: Risks and Treatment Options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(4):408-15.
17. Lass A. Assessment of Ovarian Reserve. Is There Still a Role for Ovarian Biopsy in the Light of New Data?. *Hum Reprod.* 2004;19(3):467-69.
18. La Ferla B, Airoidi C, Zona C et al. Natural Glycoconjugates with Antitumor Activity. *Nat. Prod. Rep.* 2011; 28(3):630-48.
19. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S et al. (2011) Doxorubicin Pathways: Pharmacodynamics and Adverse Effects. *Pharmacogenet Genom.* 2011;21(7):440-46.
20. Xiao S, Zhang J, Liu M, Iwahata H, Rogers HB, Woodruff TK. Doxorubicin Has Dose-Dependent Toxicity on Mouse Ovarian Follicle Development, Hormone Secretion, and Oocyte Maturation. *Toxicol Sci.* 2017;157(2):320-29.
21. Yuçebilgin MS, Terek MC, Ozsaran A et al. Effect of Chemotherapy on Primordial Follicular Reserve of Rat: An Animal Model of Premature Ovarian Failure and Infertility. *Aust Nz J Obstet Gyn.* 2004;44(1):6-9.
22. Roti Roti, E.C, Salih, S.M. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced injury in mouse ovarian cells. *Biol Reprod.* 2012;86(3):96.
23. Blumenfeld Z. How to Preserve Fertility in Young Women Exposed to Chemotherapy? The Role of GnRH Agonist Cotreatment in Addition to Cryopreservation of Embrya, Oocytes, or Ovaries. *Oncologist.* 2007;12(9):1044-54.
24. Block E. The Chemistry of Garlic and Onions. *Sci Am.* 1985;252(3):114-19.

Farklı Histolojik Boyama Yöntemlerinin Kıkırdak Dokusunda Karşılaştırılması

Esra ŞEN¹, Şahin A. SIRMALI²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, Bursa, Türkiye.

² SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye.

ÖZET

Günümüzde kıkırdak doku bileşenlerini göstermek için kullanılan bazı temel boyama yöntemleri vardır ve istenilen amaç doğrultusunda iyi sonuç vermektedirler. Ancak, bu yöntemlerin her biri kullanılabilirlik açısından bir takım dezavantajlara da sahiptir. Bu nedenle %10'luk formalinde fikse edilen dokulardan alınan kesitler, rutin sitolojik vaginal smear boyamasında kullanılan Shorr boyası ve bununla birlikte on farklı teknikte boyandı. Böylece gerek bu yöntemlerin ve gerekse Shorr boyama yönteminin avantaj ve dezavantajları kıyaslanabildi. Sonuç olarak, dezavantajları en aza indirecek ve araştırmacıların istediği boyama süresi, girilen farklı solüsyon sayısı ve maliyet açısından daha ekonomik olan Shorr boyasının kıkırdak doku bileşenlerini ışık mikroskopik düzeyde oldukça iyi gösteren bir boyama yöntemi olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Kıkırdak boyama yöntemleri. Shorr boyama. Tavşan.

Comparison of Different Histological Staining Methods in Cartilage Tissue

ABSTRACT

At the present time there are some basic staining techniques that used to detect the cartilage tissue components and these techniques show sufficient results for the aimed purpose. However, each of these methods also has some disadvantages in terms of feasibility. Therefore we stained the sections collected from the tissues that were 10% formalin fixed with Shorr, routinely used in cytological vaginal smear staining, and with other nine different techniques. Thus we had the opportunity to compare the advantages and disadvantages of Shorr and other staining techniques. As a result, we are of the opinion that Shorr staining which is more affordable in terms of staining duration, the number of solutions and cost, will minimize the disadvantages therefore Shorr is a better staining technique for cartilage tissue in presentation of lighting microscope.

Key Words: Staining procedures of cartilages. Shorr staining. Rabbit.

Günümüzde klasik histoloji teknikleri kitaplarında ışık mikroskopik düzeyde kıkırdak doku bileşenlerinin demonstrasyonunda birçok yöntem önerilmektedir.¹⁻⁵ Ancak bu yöntemlerin birtakım koşullara (boyama süresi, kullanılan kimyasal miktarı ve maliyeti gibi) gereksinme göstermeleri, araştırmacıları daha kullanışlı yeni yöntemler geliştirmeye yöneltmiştir. Literatürde, farklı tip kıkırdak dokusu ve onlara ait bileşenleri göstermede kullanılan yöntemlere rastlanmaktadır.⁶⁻¹² Belirli prosedüre oturmuş boyama yöntemleri klasik teknik kitaplarında kıkırdak doku için ortaya

konulmuştur. Yöntemlerin avantaj ve dezavantajları göz önüne alındığında, modifikasyonlarla geliştirilmeye çalışılması da kaçınılmazdır. Gelişen teknolojiler boyamaların hızla ve düşük maliyetlerle sonuca gitmesi, rutinde histolojik ve/veya patolojik numuneleri değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Kıkırdak dokusu tipleri fiksatif seçimi ve boyama yöntemi gibi faktörleri en aza indirecek modifikasyonlar günümüzde kıkırdak doku demonstrasyonunda önem arz etmektedir. Ancak araştırmacılar ya bu yöntemleri modifiye edebilmek ya da bu yöntemlerin yerine geçecek daha kullanışlı yöntemler bulabilmek için bir çaba içindedirler. Bu çabaların başlıca nedenleri; boyama süresini kısaltmak, rutin fiksatif olan %10 formalin ya da nötral formalinde fikse edilmiş parçaları da boyayabilmek, sabitleştirmeye ya da farklılaştırmaya gerek duymamak ve boyamayı tek bir solüsyonda gerçekleştirmektir. Sonuçta daha ekonomik ve kullanışlı bir boyama yöntemi bulabilmek, esas amaçtır.

Geliş Tarihi: 04.Aralık.2019
Kabul Tarihi: 02.Ocak.2020

Dr. Esra ŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, Bursa, Türkiye.
Tel.: 0537 703 35 45
E-posta: esra89sen@gmail.com.tr

Bu çalışmada; %10 formalinde fikse edilen dokularda, daha önce parafin kesitlerde kıkırdak boyamak için denenmemiş olan, Shorr ile tek bir solüsyonda sabitleştirmeye ve farklılaştırmaya gerek duyulmadan kıkırdak doku bileşenleri gösterilmeye çalışıldı. Ayrıca klasik boya yöntemleri de uygulanarak, kullanılan boyanın avantaj ve dezavantajları belirlenmeye çalışıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 4 adet dişi ve 4 adet erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı¹³ kullanıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 'B.30.ULU.0.8Z.00.00/83' sayılı etik kurul kararı ile temin edilen deneklere anestezi (Ketamin HCl ve Xylazin, 35/5 mg/kg dozda) cerrahi işlem uygulanacağı sırada tek seferde intra-muskuler olarak verildi ve anestezi altındaki hayvanların hiyalin ve elastik kıkırdak örnekleri alındı. Elde edilen dokular %10 formalin¹ solüsyonunda bir hafta süreyle fikse edildi. Fiksasyon tamamlandıktan sonra rutin doku takibi¹ uygulandı ve parafin bloklar döküldü. Parafin bloklardan kızaklı mikrotomda 7µ kalınlığında alınan kesitler lamlara yapıştırıldı ve daha sonra aşağıdaki boyama yöntemleri uygulandı:

1. Harris'in Hematoksilin-Eosin (HE) Boyama Yöntemi¹,
2. van Gieson Boyama Yöntemi²,
3. Masson Trikrom Boyama Yöntemi¹,
4. Safranin O Boyama Yöntemi¹²,
5. Mallory'nin Aniline Blue Boyama Yöntemi²,
6. Alcian Blue 8GX Boyama Yöntemi³,
7. Toluidine Blue O Boyama Yöntemi⁴,
8. Tamponlu Azure Eosin Boyama Yöntemi⁴,
9. Thionin Boyama Yöntemi⁴,
10. Shorr Boyama Yöntemi⁵.

Boyanmış preparatlar entellan ile kapatılıp Zeiss Primo Star mikroskobunda incelenip değerlendirildi ve Olympus BX50 mikroskobuna takılı Olympus DP71 kamera ile fotoğrafları çekildi.

Bulgular

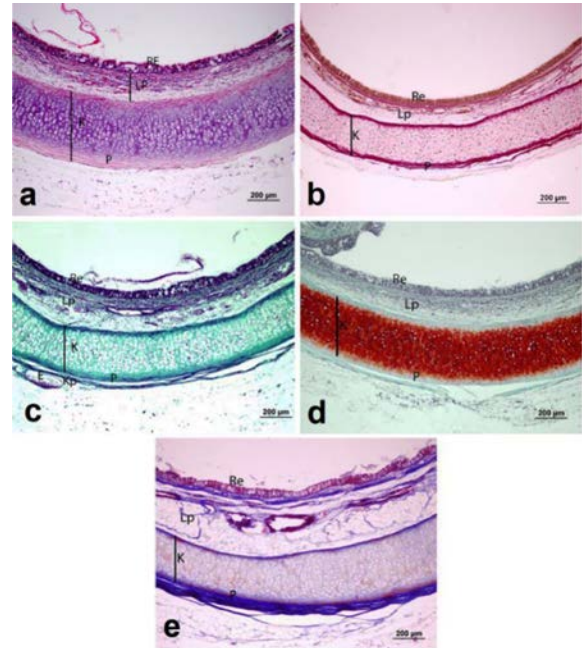
HE ile boyanan preparatlarda; çekirdekler mor, sitoplazma pembe boyanırken, kıkırdak matriks heterojen bazofil görüldü. Kıkırdak matriksteki teritoryal alan koyu mor boyanırken, interteritoryal alanın daha açık mor renkteydi. Kollajen iplikçikler, elastik lifler ve kas yapıları pembe tonlarında boyandı. Perikondrium pembe renkte görüldü. Epitel hücre çekirdekleri mor boyanırken, bu hücrelerin sitoplazmaları pembe boyandı. Damar duvarı koyu pembeyken, eritrositler kırmızı tonlarda boyandı (Şekil 1a).

van Gieson'un demirli hematoksilinle birlikte kullanıldığı yöntemle boyanan preparatlarda; kıkırdak matriks soluk pembe görüldü. Kıkırdak matriksi teritoryal alan ve interteritoryal alanlar olarak ayırt edildi. Perikondrium kırmızı tonlarında boyandı. Hücre çekirdekleri siyah, sitoplazma ise sarı-kahverengi tonlarında boyandı. Damar duvarı ve eritrositlerin sarı boyandığı görüldü (Şekil 1b).

Masson's trikromu ile boyanan preparatlarda; çekirdek koyu mor boyanırken, sitoplazma daha açık mor-pembe tonlarında boyandı. Kıkırdak matriksi yeşil tonlarında görüldü. Perikondrium turkuaz mavimsi yeşil tonlarında boyandı. Epitel hücre çekirdekleri koyu mor boyanırken, sitoplazması daha açık mor-koyu pembe tonlarında görüldü. Damar duvarı ve kas mor-koyu pembe tonlarında görülürken, lümendeki eritrositler pembe tonlarında boyandı (Şekil 1c).

Safranin O yöntemiyle boyanan preparatlarda çekirdek siyahımsı renkte boyandı. Kıkırdak matriksinin turuncudan kırmızıya değişen tonlarda, kas, damar duvarı, eritrosit yapılarının mavimsi yeşil renkte boyandığı görüldü (Şekil 1d).

Mallory'nin Aniline Blue boyama yönteminde Zenker fiksatif² önerilirken çalışmamızda %10'luk formalin fiksatif kullanılmasına karşın sağlıklı bir boyama elde edildi. Çekirdek kırmızı renkte boyandı. Kıkırdak matriks mavinin çeşitli tonlarında boyanırken, perikondriumun yoğun mavi boyandığı görüldü (Şekil 1e).



Şekil 1.

Farklı histolojik boyamaların kıkırdak dokusunda karşılaştırılması.

- a) HE boyaması. b) van Gieson boyaması. c) Masson Trikrom boyaması. d) Safranin O boyaması. e) Mallory'nin Aniline Blue boyaması. Kıkırdak (K); Perikondrium (P); Lamina propria (Lp); Respiratuar epitel (Re). Trakea, x10 büyütme.

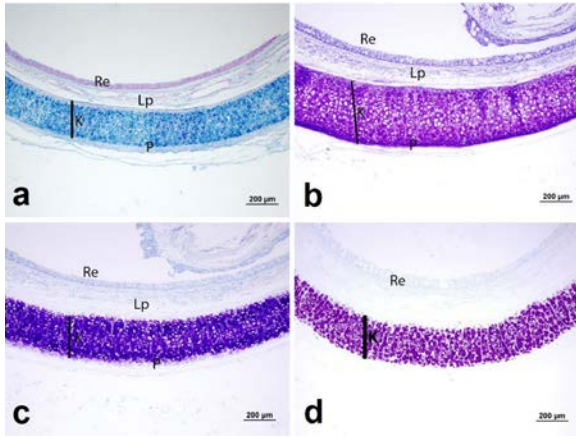
Kıkırdak Dokusunda Farklı Boyama Yöntemleri

Alcian Blue 8GX ve Nuklear Fast Red'in birlikte kullanıldığı boyama yöntemiyle; kıkırdak matriksinin turkuaz renkte boyandığı, çekirdeklerin ise kırmızı boyandığı görüldü (Şekil 2a).

Toluidine Blue O boyanan preparatlarda kıkırdak matriksi metakromatik boyanırken, çekirdek ve sitoplazmanın soluk mavi boyandığı, bazı preparatlarda ise boyanma olmadığı görüldü. Teritoryal matriks yoğun bir boyanma gösterirken, interteritoryal matriksin soluk boyandığı görüldü (Şekil 2b).

Tamponlu Azure Eosin boyama yönteminin de Toluidine Blue O ve Thionin yöntemlerindeki gibi kıkırdak matriksi menekşe moru boyarken, çekirdek ve sitoplazmayı mavi renkte boyadığı görüldü (Şekil 2c). Tamponlu Azure-Eosin boyasının; Thionin boyasına göre daha canlı renklere bir boyama sağladığı görüldü.

Thionin ile boyanan preparatlarda da kıkırdak matriks metakromatik boyanırken, çekirdeğin mavi ve sitoplazmanın soluk mavi-mor boyandığı, bazı preparatlarda ise boyanma olmadığı görüldü (Şekil 2d).

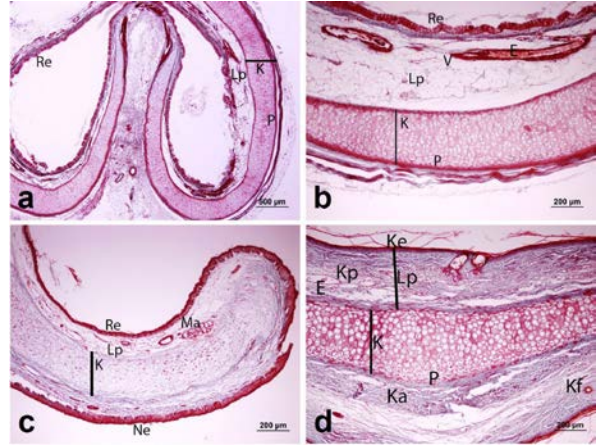


Şekil 2.

Farklı histolojik boyamaların kıkırdak dokusunda karşılaştırılması.

a) Alcian Blue 8GX boyaması. b) Toluidine Blue O boyaması. c) Tamponlu Azure E boyaması. d) Thionin boyaması. Kıkırdak (K); Perikondrium (P); Lamina propria (Lp); Respiratuar epitel (Re). Trakea, x10 büyütme.

Shorr yöntemiyle boyanan preparatlarda çekirdek kırmızı tonlarında boyanırken sitoplazma turuncu-kahverengi tonlarda boyandı. Kıkırdak matriksinde teritoryal alanın yeşil, interteritoryal alanların kahverengi, perikondriumun ise yeşil boyandığı görüldü. Damar duvarı açık kahverengi tonlarında boyanırken, lümendeki eritrositler turuncu görüldü. Epiteldeki hücrelerin çekirdekleri siyahımsı görülürken, sitoplazması kiremit kırmızısı-kahverengi tonlarında boyandı (Şekil 3).



Şekil 3.

Shorr boyamasının kıkırdak dokusunda karşılaştırılması.

a) Shorr boyaması, Trakea, x4 büyütme. Kıkırdak (K); Perikondrium (P); Lamina propria (Lp); Respiratuar epitel (Re). b) Shorr boyaması, Trakea, x10 büyütme.

Kıkırdak (K); Perikondrium (P); Lamina propria (Lp); Ven (V); Eritrosit (E); Respiratuar epitel (Re). c) Shorr boyaması, Epiglottis, x10 büyütme. Kıkırdak (K); Kıkırdak matriksi (Km); Perikondrium (P); Lamina propria (Lp); Müköz asinus (Ma); Respiratuar epitel (Re); Non-keratinize çok katlı yassı epitel (Ne). d) Shorr boyaması, Aurikular kıkırdak, x10 büyütme.

Kıkırdak (K); Perikondrium (P); Lamina propria (Lp); Kapiller (Kp); Eritrosit (E); Kas (Ka); Kılfolikülü (Kf); Keratinize çok katlı yassı epitel (Ke).

Tartışma ve Sonuç

Kıkırdak dokusunu oluşturan doku bileşenlerini farklı bir boyama yöntemiyle gösterebilmek amacıyla tavşanların farklı dokularından kıkırdak yapıları alındı. Konu ile ilgili çalışmacıların ortak amacı; hızlı ve doğru sonuç alabilecek bir boyama yöntemi bulmak olduğundan çalışmalarında fiksatif olarak nötral formalin ve Zenker fiksatifini kullanmışlardır. Ancak bizim çalışmalarımızda %10 formalin kullanıldı. Çalışmada şimdiye kadar kıkırdak dokusunda uygulanmamış bir boya kullanılması nedeni ile boyanın sonuçlarını değerlendirebilmek ve kıyaslama yapabilmek amacıyla, klasik histoloji teknik kitaplarında kıkırdak doku bileşenlerini göstermek için önerilen boyama yöntemleri¹⁻⁵ referans olarak kullanıldı.

Bu yöntemlerden biri olan HE; yalnızca kıkırdak için değil, laboratuvarlarda diğer doku tiplerinde de genel amaçlı olarak yaygın kullanılan bir yöntemdir⁶. Bu yöntem¹ ile boyama sonucunda; çekirdeğin mavi-siyah renkte, hücre sitoplazması ve bağ dokusu elemanlarından kollajen lifler ve kas liflerinin aynı tonlarda boyandığı görüldü. Bu nedenle, kas ve bağ dokusunun birbirinden ayrımı güç olmaktadır. Yalnızca kas ve bağ dokusu için değil, tüm doku tipleri için

yapıları pembe, kırmızı ve turuncu tonlarında boyamaktadır. Shorr boyamamızda⁵ ise kas kahverengi, kollajen lifler yeşil boyandığından, iki yapı birbirinden kolayca ayırt edildi. Bu yöntemin HE'e göre en önemli avantajının boyanın tek bir solüsyonda yapılması ve HE boyama süresinin 1/20'si kadar bir sürede gerçekleştiği ortaya konuldu.

Bütünüyle en iyi bilinen bağ dokusu boyalarından biri olan van Gieson'un pikro fuksini⁴ ile boyama yapıldığında kollajenlerin pembeden kırmızıya değişen tonlarda boyanırken, kas ve eritrositlerin sarı boyandığı gözlemlenmiştir. Tek tek bulunan lifler pembe görülürken, yoğun lif demetlerinin ise koyu kırmızı boyandığı görülmüştür⁴. Bizim çalışmamızda ise van Gieson'un pikro fuksini ve Weigert'in demirli hematoksilen boyamasıyla², bunlara ek olarak çekirdeklerin siyahımsı boyandığı görüldü. Bu boyama kişilerin farklı amaçlar için kullanabileceği, kollajenlerin kolay bir şekilde ayırt edilmesinde kullanılan bir yöntemdir. van Gieson boyası Verhoeff yöntemi ile benzerlik göstermektedir⁴. Verhoeff'un elastik dokular için kullanılan Hematoksilen ve van Gieson'un pikro fuksini boyamasının tek avantajı elastik ve kollajen liflerin tatmin edici bir şekilde ayırt edilebilmesidir⁴. Bu boyamayla⁴ elastik lifler siyah boyanırken, kollajen liflerin kırmızı boyandığı ve çekirdeğin ise siyahımsı boyandığı gösterilmiştir. Kalın liflerin iyi bir şekilde gösterildiği ancak ince olanların farklılaştırma sırasında sık sık kaybedildiği belirtilmiştir. van Gieson'un Fast Green modifikasyonu⁴ ile bağ dokuları ve kas yapılarının farklı renk ve tonlarda boyandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız Shorr yönteminin⁵ süresinin bu boyamanın süresinin yaklaşık 1/39'u kadar olduğu tespit edildi.

Masson'un Trikrom boyası¹ van Gieson boyası yerine tercih edilebilir bir yöntemdir. Masson'un trikrom boyaması sonucu; bağ dokusu ile kas liflerinin farklı renklerde boyandığı görüldü. Kollajen lifler yeşil boyanırken kas lifleri mor-eflatun renklerinde boyandı. Masson'un trikrom yönteminde birden çok solüsyon kullanılmaktadır ve farklılaştırma ve drene etme basamakları içermektedir. Ayrıca yaklaşık 30 dakika sürmektedir. Shorr boyamasının⁵ süresinin, bu sürenin 1/15'i kadar olduğu tespit edildi.

Safranin O boyası⁷; kondroitin sülfat ve keratan sülfat içeren sülfatlı glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan proteoglikan içeriğini boyamaktadır. Yüksek proteoglikan içeriği nedeniyle Safranin O ile yoğun kırmızı boyanan kıkırdak, aktif kondrosit aktivitesini temsil etmektedir. Kıkırdak matriksindeki proteoglikan içeriğinin azalması nedeniyle kıkırdaktaki boyanma azalmaktadır. Bunlara ek olarak kalsifiye kıkırdağın ise parlak pembe boyandığı gösterilmiştir. Araştırmacılar yaptıkları histopatolojik değerlendirmede genç ve yaşlı hastalara ait örneklerdeki kondrosit aktivitesi bakımından farklılıkları göstermiştir. Çalışmada, Safranin O boyası kullanılarak yaş arttıkça kondrosit

aktivitesinin azaldığı ve buna bağlı olarak kıkırdak matriksindeki proteoglikan içeriğinin azaldığı gösterilmiştir⁷. Yaptığımız Safranin O boyaması¹² sonucunda; çekirdeklerin siyah; kıkırdak matriksinin turuncudan kırmızıya değişen tonlarda; perikondriyum, kas, damar duvarı, eritrosit yapılarının mavimsi yeşil renkte boyandığını görüldü. Bizim çalışmamızda Shorr boyamasının⁵, Safranin O boyama süresinin yaklaşık 1/15'i kadar olduğu görüldü.

Mallory'nin Aniline Blue boyama yönteminde² Zenker fiksatif önerilirken, çalışmamızda %10'luk formalin fiksatif kullanılmasına rağmen sağlıklı bir boyama elde edildi. Çekirdek; kırmızı renkte boyandı. Kıkırdak matriks mavinin çeşitli tonlarında boyanırken, kollajen liflerin yoğun mavi boyandığı görüldü. Bizim yöntemimizin⁵ süresinin bu boyama yönteminin süresinin yaklaşık 1/20'si kadar olduğu görüldü. Mallory'nin modifiye edilmiş bağ doku boyama yönteminde⁸ araştırmacılar; eritrositlerin asit fuksine daha iyi bağlanması amacıyla önce Zenker fiksatifinde daha sonra ise formalin ve Bouin sıvısında fikse etmişlerdir. Mallory'nin Aniline Blue boyama yöntemine ek olarak hematoksilen boyaması yapılmıştır. Mallory'nin Aniline Blue solüsyonunda; Aniline Blue, Orange G ve fosfotungstik asit tek bir solüsyon halinde kullanılırken, Mallory'nin modifiye edilmiş Aniline Blue boyama yönteminde araştırmacılar bu boyaları ayrı solüsyonlar halinde ayrı basamaklar olarak kullanmışlardır.

Alcian Blue 8GX⁹; araştırmacılar tarafından nonradyoaktif glikozaminoglikanların mikrogram miktarında ölçmek amacıyla kullanılan tetrakasyonik bir boyadır. Bu çalışmalarda glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar; düşük pH yoğunluklarında Alcian Blue yardımıyla çökelmektedir. Toluidine Blue histokimyasal çalışmalarda dokudaki proteoglikan yapılarını boyayan monokasyonik bir boyadır⁹. Nüklear Fast Red boyası¹⁰; yüksek kontrastlı karşıt boyama alanında kullanılan nüklear boyama yöntemidir. Ayrıca Nüklear Fast Red-alüminyum sülfat %0,1 çözeltisi ile parafin bölümlerinin yanı sıra kan ve kemik iliği yaymalarının da boyanabildiği gösterilmiştir. Alcian Blue 8GX ve Nüklear Fast Red'in birlikte kullanıldığı boyama yöntemiyle; kıkırdak matriksi ve bağ dokusu alanlarının turkuaz renkte boyandığı, çekirdeklerin ise kırmızı boyandığını görüldü³. Alcian Blue 8GX-Nüklear Fast Red boyama yönteminde birden çok solüsyon kullanıldığı ve boyama süresinin uzun olduğu görüldü. Bizim boyama yöntemimizin⁵; bu boyama yönteminin³ yaklaşık 1/18'i kadar olması ve daha çok renk tonuyla diğer yapıların da ayırt edilebilmesi nedeniyle daha avantajlı olduğu düşünüldü.

Toluidine Blue O boyası⁴; asidik maddelerdeki metakromatik boyamayı göstermektedir. Kıkırdak matriksi metakromatik boyanırken, çekirdek ve sitoplazmanın mavi boyandığı görüldü. Bu yöntemin boyama süresinin kısa olması ve boyamanın tek solüsyonda gerçek-

Kıkırdak Dokusunda Farklı Boyama Yöntemleri

leşmesi boyama yönteminin avantajları olarak düşünüldü. Ancak boyamanın kesitlerin sürekli mikroskop altında denetlenerek yapılması ve bazı dokular için özgün boyama göstermesi bu yöntemin dezavantajı olarak düşünüldü.

Tamponlu Azure Eosin boyama yönteminin⁴ de Toluidine Blue O ve Thionin yöntemlerindeki gibi kıkırdak matriksini menekşe moru boyarken, çekirdek ve sitoplazmayı mavi renkte boyadığı görüldü. Tamponlu Azure Eosin boya solüsyonunda kullanılan Azure A rutin bazofilik boya olan Hematoksilen'e göre birçok avantaja sahiptir. Metakromatik olduğu için belli yapıları boyar ve bu boyama Hematoksilen'den daha yögundur. Azure A kesin bir şekilde kıkırdak dokusunu ve goblet hücrelerini tanımlamaktadır. Bu yöntemin başlıca dezavantajı boya solüsyonlarının her gün taze bir şekilde hazırlanması ve boyama süresinin genellikle bir saate kadar uzatılmasıdır¹¹. Bir başka metakromatik boya olan Thionin'in de Toluidine Blue boyasıyla boyama bakımından benzerlik gösterdiği görüldü. Kıkırdak matriksin metakromatik boyanırken, çekirdek ve sitoplazmanın mavi renkte boyandığı görüldü. Thionin'in Toluidine Blue O'ya göre daha zayıf boyama gösterdiği gözlemlendi.

Shorr yöntemiyle⁵ ise; hücre çekirdekleri kırmızı tonlarında boyanırken, sitoplazma turuncu-kahverengi boyandı. Kollajen iplikçikler iplikçikler çok net bir şekilde yeşil boyandı. Epitel kiremit kırmızısı-kahverengi tonlarında boyanması nedeniyle lamina propria ile arasındaki sınır belirlendi. Damar duvarları açık kahverengi tonlarında boyanırken, eritrositler ise turuncu olarak seçildi. Tavşan kulak kepçesinden alınan kesitlerde keratin yapısının turuncu renkte boyandığı görüldü. Shorr boyamamızla⁵ kıyasladığımızda diğer boyama yöntemlerinde birden çok solüsyon kullanılması, boyama basamağının çok olması ve bu basamakların uzun sürmesi nedeniyle bizim çalışmamızın daha avantajlı olduğu düşünüldü.

Shorr yöntemi^{5,14} bilindiği gibi vaginal smear boyaması için önerilen bir yöntemdir. Taranan literatürde Shorr yönteminin kıkırdak dokusunu göstermek için kullanıldığına rastlanmadı, ancak kas dokusunu göstermek amacıyla kullanıldığı ve parafin kesitler için önerildiği görüldü¹⁵. Önerdiğimiz Shorr yöntemi; formalin ile fikse edilen dokularda kullanılması, tek bir boya solüsyonu kullanılması, boya solüsyonunun olgunlaştırmaya ihtiyaç duymaması, sabitleştiriciye gerek olmaması, boyama esnasında farklılaştırma işlemi uygulanmaması, boya süresinin diğer boya yöntemlerine göre kısa olması, boyama esnasında belli bir ısı ortamına ihtiyaç duyulmaması, çoğu yöntemeye göre ekonomik oluşu ve boyama esnasında mikroskopla kontrol etmeye gerek göstermemesi nedenleriyle klasik histolojik boyama kitaplarında kıkırdak boyamak için kullanılan yöntemlere göre daha pratik ve kullanışlı gibi görünmektedir. Bu yöntemin; kıkırdak dokuda ortaya çıkacak patolojik olguların hücresel ve

matriks yönünden değerlendirilmesinde histopatolojik araştırmalara hız kazandırabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından Hızlı Destek Projesi kapsamında desteklenmiştir (HDP(T)-2013/42).

Kaynaklar

1. Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996. 127-28.
2. Clark G. Staining procedures. 4th edition. Baltimore: London; 1981. 113-335.
3. Smith A, Bruton JA. Colour atlas of histological staining techniques (Wolfe medical atlases); 1977. 24-170.
4. Demir R. Histolojik boyama teknikleri. Ankara; 2001. 61-189.
5. Carleton HM. Carleton's histological technique. 4th edition. New York: Toronto; 1967. 382-383.
6. Ekicioğlu G, Özkan N, Şalvaazar E. Hematoksilen-Eozin (hematoxylin-eosin) (H&E). Aegean Pathol J 2005;2:58-61.
7. Lee JW, Mchugh J, Kim JC, Baker SR, Moyer JS. Age-related histologic changes in human nasal cartilage. JAMA Facial Plast Surg 2013;15(4):256-62.
8. Crossmon G. A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. The Anatomical Record 2005;69(1):33-38.
9. Terry DE, Chopra RK, Ovenden J, Anastasiades TP. Differential use of Alcian Blue and Toluidine Blue dyes for the quantification and isolation of anionic glycoconjugates from cell cultures: Application to proteoglycans and a high-molecular-weight glycoprotein synthesized by articular chondrocytes. Anal Biochem 2000;285(2):211-19.
10. Green FJ. The Sigma-Aldrich Handbook of Stains, Dyes and Indicators, Sigma- Aldrich Corporation, Wisconsin; 1991. 18-703.
11. Cross RF, Moorhead PD. An Azure and Eosin rapid staining technique. Can J Comp Med 1969;33(4):317.
12. Kahveci Z, Minbay FZ, Cavusoglu L. Safranin O staining using a microwave oven. Biotech Histochem 2000;75(6):264-68.
13. Öztuna V. Ortopedi ve travmatolojide kullanılan deneysel hayvan modelleri (Temel ilkeler, etik unsurlar ve modeller). TOTBİD 2007;6(1-2):47-55.
14. Storti-Filho A, Estivalet Svidizinski TI, Da Silva Souza RJ, De Mello IC, Da Costa Souza P, Lopes Consolaro ME. Oncotic colpocytology stained with Harris-Shorr in the observation of vaginal microorganisms. Diagn Cytopathol 2008;36(6):358-62.
15. Noyan S, Sırmalı ŞA. Shorr metodunun parafin kesitlere uygulanması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995;1-2:3:13-16.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Multipl Skleroz Hastalarının Atak ve Atak Dışı Dönem Bulgularının Karşılaştırılması

Meral BOZ SEFEROĞLU¹, Nizameddin KOCA²

¹ SBÜ Bursa Yüksek İhtisas SUAM, Nöroloji Kliniği, Bursa.

² SBÜ Bursa Yüksek İhtisas SUAM, İç Hastalıkları Kliniği, Bursa.

ÖZET

Multipl skleroz (MS) atağında klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olan ileti kayıplarının; myelin kaybı ve hasarlanması sonucu olabileceği gibi, otoimmünkaskadları aktive eden maddelerin aksonal iletkenliği etkilemesiyle de ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Ortaya çıkan inflamatuvar süreçlerin yalnızca bir kısmı bulgu vermekte ve atak olarak kliniğe yansımaktadır. İnflamatuvar değişikliklerin yoğun görüldüğü atak döneminde hastaların serumlarında da bu değişikliklerin yansımaları görülebilmektedir. Bu çalışmada, MS hastalarının atak döneminde ve atak dışı dönemdeki laboratuvar bulgularını karşılaştırmayı amaçladık. Hem atak döneminde hem de atak dışı dönemde karaciğer fonksiyon testleri, lipid parametreleri, D vitamini düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, ferritin, folat ve vitamin B12 düzeyleri kayıtlı olan, 18-65 yaş aralığında, 61 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, tanı süresi ve hastalık şiddetini gösteren EDSS (expanded disability status scale) skorları kayıt edilen hastaların atak dönemi ve atak dışındaki verileri karşılaştırıldı. Hastaların atak döneminde ve atak dışı dönemde ölçülen lipid parametreleri, ferritin, folat, vitamin B12 düzeyi ve karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı farklılık saptanmazken hastaların atak döneminde Vitamin D düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük, tiroid fonksiyonlarının da yüksek olduğu gözlemlendi. Hastaların takip sürecinde, kolay ulaşılabilir laboratuvar tetkikleri olan vitamin D, tiroid fonksiyon testleri ve kolesterol seviyelerindeki değişikliklerin hastalık aktivitesi ve atak durumu ile ilgili fikir verebileceği düşünülmektedir. Tiroid hormonun remiyelinizasyon üzerindeki etkilerini değerlendirecek örneklem sayısının daha fazla olduğu daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz. Atak. Vitamin D. Tiroid. Lipid.

Comparison of the Multiple Sclerosis Patients Attack and Non-Attack Period Findings

ABSTRACT

It is thought that the loss of conduction that causes clinical findings in multiple sclerosis (MS) attack may be the result of loss and damage of myelin, as well as the substances that activate autoimmune cascades affect axonal conductivity. Only some of the inflammatory processes that occur are manifesting and are reflected as an attack. The effects of these changes can also be seen in the serum of the patients during the attack period, when the inflammatory changes are intense. In this study, we aimed to compare the laboratory findings of MS patients during the attack and non-attack periods. The data of 61 patients between 18-65 years of age, who had liver function tests, lipid parameters, vitamin D levels, thyroid function tests, ferritin, folate and vitamin B12 levels studied both during and after the attack, were analyzed retrospectively. The attack period and non-attack data of the patients whose age, gender, height, weight, duration of diagnosis and EDSS (expanded-disability status scale) scores were recorded were compared. There was no significant difference in lipid parameters, ferritin, folate, vitamin B12 levels and liver function tests measured in the attack period and in the non-attack period, while the patients had significantly lower vitamin D levels and high thyroid function tests. VitD, Thyroid function tests and changes in cholesterol levels, which are easily accessible laboratory tests, are thought to give an idea about disease activity and attack status. More specific studies with the greater number of samples are needed to evaluate the possible effects of thyroid hormone on remyelination.

Key Words: Multiple sclerosis. Attack. Vitamin d. Thyroid. Lipid.

Geliş Tarihi: 26 Şubat 2020
Kabul Tarihi: 20 Mart 2020

Dr. Nizameddin KOCA
SBU Bursa Yüksek İhtisas SUAM, iç hastalıkları kliniği
Tel.: 0224 295 10 47
E-posta: nizameddin.koca@sbu.edu.tr

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin sisteminin çoğunlukla genç erişkinleri etkileyen, genetik yatkınlık zemininde ortaya çıkabilen, immün-aracılı inflamatuvar, demiyelinizan, nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın tipik özelliği; santral sinir sisteminde birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkması, zaman içinde klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması şeklinde atak ve iyileşmeler ile seyretmesidir.¹ Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler-haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecede

lerde düzelmenin görüldüğü klinik fonksiyon kaybı olarak tanımlanmaktadır.²

MS atağında klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olan ileti kayıplarının; myelin kaybı ve hasarlanması sonucu olabileceği gibi, otoimmün kaskadları aktive eden maddelerin aksonal iletkenliği etkilemesiyle de ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.³ Bunlar proenflamatuar sitokinler (interferon γ , tümör nekroz faktörü α vb.), nitrik oksit veya serum IgG fraksiyonunda bulunan “nöroelektrik bloke edici faktörleri” içerir. Bu maddeler aynı zamanda iyon kanalları ile olası doğrudan etkileşimlerine ek olarak, mitokondriyal fonksiyon veya sinaptik iletme de etki edebilirler.² Ortaya çıkan inflamatuvar süreçlerin yalnızca bir kısmı bulgu vermekte ve atak olarak kliniğe yansımaktadır. İnflamatuvar değişikliklerin yoğun görüldüğü atak dönemde hastaların serumlarında da bu değişikliklerin yansımaları görülebilmektedir. Bunlardan biri de proenflamatuar hücre ve sitokinleri inhibe eden, anti-enflamatuar hücre ve sitokinlere ise destek olan potent bir immünomodülatör olan D vitamini (VitD). VitD reseptörlerinin immün sistem hücrelerinde yaygın bir biçimde bulunduğu ve intrasellüler VitD reseptörleri aracılığı ile immunostimulan etki oluşturduğu ve anti-inflamatuvar immün yanıtta ve T hücre fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol aldığı gösterilmiştir.⁴⁻⁶

Atak döneminde önemli bir hedef olan myelin kılıfının %40’ı sudan oluşurken geri kalanın %75’i lipitlerden ve %25’i proteinlerden oluşmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan ensefalomyelit modellerinde myelin yıkımı sonucu santral sinir sisteminde kolesterol esterlerinin, sülfatid ve serebrositlerin konsantrasyonlarında artış olduğu, oluşturulan ensefalomyelitin aktif fazında serum kolesterol seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir.⁷

Bu çalışmada, MS tanısı ile takip ettiğimiz hastaların serum VitD, kolesterol düzeyleri ve tiroid fonksiyon testlerinin MS atağından nasıl etkilendiğini, atak döneminde ve atak dışı dönemde ölçülen düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

McDonald 2010 tanı kriterlerine göre MS tanısı almış, MS polikliniğinde takip ve tedavileri devam etmekte olan hem atak döneminde hem de atak dışı dönemde karaciğer fonksiyon testleri (Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT)), lipit parametreleri (total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL)), VitD düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri (Tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T₄ (sT₄), serbest T₃ (sT₃)), ferritin, folat ve vitamin B12 düzeyleri kayıtlı olan, 18-65 yaş aralığında, 61 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Nöroloji hekimi tarafından 24 saatten uzun ve bir aydan kısa süren nörolojik belirti-

leri olan hastalar klinik atak olarak kabul edildi ve bu süreçte bakılan tetkikleri değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, tanı süresi ve hastalık şiddetini gösteren EDSS (expanded-disability status scale) skorları kayıt edildi.

Diabetes mellitus, lipit metabolizma bozukluğu, tiroid hastalığı, karaciğer ve renal hastalık tanısı olan ve bu tanılarına yönelik tedavi verilen hastalar ile VitD replasmanı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların atak sırasında elde edilen verileri atak dışı verileri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntem

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 22 paket program ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-wilk testleri ile değerlendirildi. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için independent samples t testi, bağımlı değişkenler için paired samples t-testi kullanılırken dağılımı normal olmayan bağımsız değişkenler için mann-whitney u testi, bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

MS polikliniğine Ekim2017-Ekim2019 tarihleri aralığında atak döneminde ve atak dışı dönemde başvurusu bulunan toplam 61 hasta (20 erkek, 41 kadın) çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların yaşlarının ortalama 36,34 ± 9,51 yıl ve hastalık sürelerinin 6,06 ± 6,02 yıl (min-max: 1-22 yıl) olduğu gözlemlendi. Vücut kitle indeksleri 25,66 ± 4,59 kg/m² olan hastaların EDSS skoru 2,34 ± 1,70 olduğu gözlemlendi (Tablo I).

Tablo I. Hastaların karakteristikleri

	Mean± SS
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	41/20
Yaş (yıl)	36,34 ± 9,51
Boy (cm)	164,72 ± 7,72
Kilo (kg)	69,42 ± 11,91
VKI (kg/m ²)	25,66 ± 4,59
EDSS Skoru	2,34 ± 1,70
Tanı süresi (yıl)	6,06 ± 6,02
SS: standart sapma, VKI: vücut kitle indeksi, EDSS: expanded-disability status scale	

Hastaların atak döneminde ve atak dışı dönemde ölçülen total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ferritin, folat, B12 vitamin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı farklılık saptanmazken hastaların atak döneminde VitD düzeylerinin anlamlı olarak

MS Atak ve Atak Dışı Bulguların Karşılaştırılması

daha düşük, tiroid fonksiyonlarının da yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo II).

Tablo II. Multiple Skleroz hastalarının atak sırasında ve atak dışındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırması

	Atak sırasında n=61	Atak dışında n=61	p
Total kolesterol (mg/dL)	196,08 ± 57,40	193,97 ± 48,92	0,867
HDL (mg/dL)	52,69 ± 11,32	52,24 ± 14,16	0,882
LDL (mg/dL)	112,83 ± 47,53	115,55 ± 40,81	0,798
Trig (mg/dL)	143,72 ± 97,21	132,26 ± 88,16	0,602
AST (U/L)	23,09 ± 14,09	19,61 ± 7,13	0,133
ALT (U/L)	27,38 ± 23,33	21,69 ± 14,21	0,150
Vitamin D	13,82 ± 7,71	22,64 ± 14,62	0,002*
Ferritin (ng/mL)	68,73 ± 103,75	57,99 ± 69,20	0,602
Vitamin B12 (pg/mL)	355,98 ± 180,41	425,95 ± 307,99	0,204
Folat(ng/mL)	7,29 ± 3,84	9,01 ± 4,92	0,098
TSH (mIU/mL)	2,18 ± 1,34	1,49 ± 0,94	0,008*
sT4 (ng/dL)	1,20 ± 0,20	0,95 ± 0,69	0,039*
sT3 (pg/dL)	3,16 ± 0,50	2,79 ± 0,78	0,019*

HDL: high-densitylipoprotein, LDL: low-densitylipoprotein, Trig: trigliserit, AST: aspartattransaminaz, ALT: Alanintransaminaz, TSH: tiroidstimüle edici hormon, sT4: serbest T4, sT3: serbest T3, p: probability, *: statistikal significance

Hastalık süresi ile atak dönemi ve atak dışı dönemdeki VitD, kolesterol, TSH seviyeleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerlendirmesinde değişkenler arası anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

Tartışma

Çalışmamızda, atak dönemindeki hastaların VitD düzeylerinin daha düşük, tiroid fonksiyonlarının daha yüksek olduğu saptandı. Diğer yandan lipid düzeyleri açısından atak dönemi ve atak dışı dönem arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen bilgilere göre güneş ışığı ve diyet ile alınan 25 hidroksivitamin D'nin, MS'in gelişmesi ve atakların önlenmesinde önemli bir çevresel faktör olabileceğini vurgulamaktadır.⁸ Düşük serum VitD düzeylerinin MS gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve MS hastalarında atak dönemlerinde remisyon dönemlerine göre serum VitD seviyelerinin daha da düştüğü gösterilmiştir.^{9,10} Son çalışmalar ile güneş ışığı maruziyeti, dizabilite ve VitD arasındaki ilişki ortaya koyulmuş ve uygun miktardaki VitD desteği ile MS'li hastaların kanlarında antienflamatuar sitokinlerde proliferasyon olduğu gözlenmiştir.⁶ Farklı çalışmalarda da EDSS ile serum VitD seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu raporlanmıştır.^{9,11}

Atak aktivitesinin serum VitD seviyesi ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. MS hastalarının atak dönemlerindeki serum VitD seviyelerinin remisyon dönemlerindeki seviyelerinden anlamlı olarak daha düşük oldu-

ğu saptanmış ve yüksek atak oranlarına düşük serum VitD seviyelerinin eşlik ettiği gözlemlenmiştir.^{8,10} MS hastaları ile yapılan prospektif ve longitudinal bir çalışmada, serum VitD seviyelerindeki her 10 nmol/L'lik artışın, atak riskinde %9-12'lik bir düşüşe karşılık geldiği gösterilmiştir.¹¹ Çalışmamızda benzer şekilde D vitamini düzeyi atak döneminde remisyon dönemine göre daha düşük gözlenmiş ancak toplam atak sayısı ile atak sırasında ve atak dışında ölçülen VitD düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Gelişme sırasında tiroid hormonu oligodendrosit farklılaşmasını artırarak miyelinsiyona katkıda bulunmaktadır. Hartley ve ark.¹² deneysel gliotoksin demiyelinizasyon modellerinde tiroid hormonu ve merkezi sinir sistemine spesifik prodrug olan sobetiromun remiyelinasyonu uyardığını göstermiştir. Otoimmün tiroid hastalıkları MS'e en sık eşlik eden otoimmün hastalıklardır.¹³ İnsanlarda yapılan gözlemler, tiroid hormonlarının durumu ile bağışıklık fonksiyonu arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu göstermektedir.¹⁴

Yeni teşhis edilen Hashimoto hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, L-tiroksin tedavisinden sonra yüksek proinflatuar sitokin seviyelerinin düzeldiği raporlanmıştır.¹⁵ Dolaşımdaki yüksek proinflatuar sitokin seviyelerinin L-tiroksin tedavisi kullanmayan kişilerde sT₃ konsantrasyonları ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, proinflatuar sitokinlerin dolaşımdaki daha yüksek sT₃ konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bu durumun indüklenen sitokin üretimi ile başlangıçtaki sitokin seviyelerinin tiroid dokusu üzerindeki etkileri arasındaki tutarsızlık nedeniyle olduğu yorumlanmıştır.¹⁶ Tiroid hormonlarının anti-inflatuar ve antioksidan özellikleri deneysel bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁷ Elli beş ile yetmiş yaş arası sağlıklı bireylerden oluşan başka bir kohortta serum tiroid hormon konsantrasyonları ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁸ Gözlemler arasındaki farklılıklar tüm organizma seviyesinde endokrin ve bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşimin karmaşık doğasını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, parathormon, TSH, alkalen fosfataz, kreatinin, klorür, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri açısından ataktaki hastalar ile remisyondaki hastalar arasında, ataktaki hastalar ile kontrol grubu arasında ve remisyondaki hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı raporlanmıştır.^{10,19} Çalışmamızda tiroid hormonlarının atak döneminde remisyondaki döneme göre daha yüksek saptanması atak döneminde ortaya çıkan inflammatuar sitokinlerin etkisi olabileceği gibi, inflammatuar sürece karşı immün sistemin bir yanıtı olarak da kabul edilebilir. Atak döneminde normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen TSH, sT4 ve sT3 düzeylerinin birlikte yükselmiş olması myelin harabiyetini sınırlandırmak ve onarımı indüklemek amacıyla aktive olan endojen mekanizmaların santral etki ile hormon

seviyelerinin yükselmesi üzerinde etkili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatür incelendiğinde MS hastalarında EDSS'nin total kolesterol ile korele olduğu ve dizabilite arttıkça kolesterol ve trigliserid seviyelerinin de daha yüksek olarak ölçüldüğü gösterilmiştir²⁰. Daha geniş bir örneklem ile yapılan başka bir çalışmada ise total kolesterol ve trigliserid seviyelerinin hem dizabiliteyi göstergesi EDSS ile pozitif korelasyonu olduğu, hem de progresyon hızı arttıkça arttığı, yavaş progresyonu olan hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir.²¹ Tek atak geçiren MS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama kontrast tutan lezyon sayısı ile total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır⁷. Başka bir çalışmada MR görüntülemelerinde artan ve/veya genişleyen yeni T2 lezyon sayılarının yüksek LDL ile ilişkili olduğu aynı zamanda yüksek kolesterol seviyelerinin ilk klinik atağını geçirmiş MS hastalarında MR'daki lezyon aktivitesini kötüleştirilebileceği şeklinde yorumlanmıştır.²² Mevcut çalışmada atak dönemindeki kolesterol seviyeleri ile atak dışı dönemdeki kolesterol düzeyi arasında anlamlı fark olmadığını gözlemledik. Literatürde atak döneminde kontrast tutan lezyon olanlarda lipid düzeylerinin yüksekliği saptanmıştır. Çalışmamızdaki atak döneminde ve atak dışı dönemde lipid düzeylerinin benzer olarak gözlenmesi, hastaların klinik atak olarak değerlendirilmesi nedeniyle kontrast tutan lezyonlarının varlığının tespit edilememesi ile açıklanabilir. Klinik ve radyolojik olarak atak döneminin değerlendirildiği daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Limitasyonlar

Çalışmamızda hastaların atak anında ve atak dışında MR'daki lezyon sayıları ve kontrast tutulumu incelenmemiştir. Literatürde yapılan çalışmalar daha çok kolesterol düzeyleri ile MR'da yeni gelişen, büyüyen ya da kontrast tutan lezyonlar ilişkilendirilmiştir, bu çalışmamızın bir limitasyonu olarak değerlendirilebilir.

Sonuç

Aynı hasta grubunda atak dönemi ve atak dışı dönemde VitD, tiroid hormonları ve serum lipid düzeylerinin beraber değerlendirildiği çalışmamızda, atak sırasında VitD değerleri literatür ile uyumlu olarak düşük gözlenirken tiroid fonksiyon testleri atak sırasında anlamlı yüksek bulunmuştur. Kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hastaların takip sürecinde, kolay ulaşılabilir laboratuvar tetkikleri olan VitD ve Tiroid fonksiyon testlerindeki değişikliklerin hastalık aktivitesi ve atak durumu ile ilgili fikir verebileceği düşünülmektedir. Tiroid hormonunun remiyelinizasyon üzerine olası etkilerini

değerlendirecek örneklem sayısının daha fazla olduğu daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Dutta, R. and B.D. Trapp, *Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **68**(22 Suppl 3): p. S22-31; discussion S43-54.10.1212/01.wnl.0000275229.13012.32
2. Kalincik, T., *Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review*. Neuroepidemiology, 2015. **44**(4): p. 199-214.10.1159/000382130
3. Steinman, L., *Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis*. Annu Rev Immunol, 2014. **32**: p. 257-81.10.1146/annurev-immunol-032713-120227
4. Cantorna, M.T., *Vitamin D and multiple sclerosis: an update*. Nutr Rev, 2008. **66**(10 Suppl 2): p. S135-8.10.1111/j.1753-4887.2008.00097.x
5. Sassi, F., C. Tamone, and P. D'Amelio, *Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator*. Nutrients, 2018. **10**(11).10.3390/nu10111656
6. Correale, J., M.C. Ysraelit, and M.I. Gaitan, *Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis*. Brain, 2009. **132**(Pt 5): p. 1146-60.10.1093/brain/awp033
7. Giubilei, F., G. Antonini, S. Di Legge, M.P. Sormani, P. Pantano, R. Antonini, M. Sepe-Monti, F. Caramia, and C. Pozzilli, *Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 2002. **106**(2): p. 109-12.10.1034/j.1600-0404.2002.01334.x
8. Smolders, J., O. Torkildsen, W. Camu, and T. Holmoy, *An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis*. CNS Drugs, 2019. **33**(12): p. 1187-1199.10.1007/s40263-019-00674-8
9. Smolders, J., P. Menheere, A. Kessels, J. Damoiseaux, and R. Hupperts, *Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. **14**(9): p. 1220-4.10.1177/1352458508094399
10. Soilu-Hanninen, M., M. Laaksonen, I. Laitinen, J.P. Eralinna, E.M. Lilius, and I. Mononen, *A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(2): p. 152-7.10.1136/jnnp.2006.105320
11. Simpson, S., Jr., B. Taylor, L. Blizzard, A.L. Ponsoby, F. Pittas, H. Tremlett, T. Dwyer, P. Gies, and I. van der Mei, *Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2010. **68**(2): p. 193-203.10.1002/ana.22043
12. Hartley, M.D., T. Banerji, I.J. Tagge, L.L. Kirkemo, P. Chaudhary, E. Calkins, D. Galipeau, M.D. Shokat, M.J. DeBell, S. Van Leuven, H. Miller, G. Marracci, E. Pocius, T. Banerji, S.J. Ferrara, J.M. Meinig, B. Emery, D. Bourdette, and T.S. Scanlan, *Myelin repair stimulated by CNS-selective thyroid hormone action*. JCI Insight, 2019. **4**(8).10.1172/jci.insight.126329
13. Marrie, R.A., N. Reider, J. Cohen, O. Stuve, P.S. Sorensen, G. Cutter, S.C. Reingold, and M. Trojano, *A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2015. **21**(3): p. 282-93.10.1177/1352458514564490
14. van der Spek, A.H., O.V. Surovtseva, K.K. Jim, A. van Oudenaren, M.C. Brouwer, C. Vandenbroucke-Grauls, P.J.M. Leenen, D. van de Beek, A. Hernandez, E. Fliers, and A. Boelen, *Regulation of Intracellular Triiodothyronine Is Essential for Optimal Macrophage Function*. Endocrinology, 2018. **159**(5): p. 2241-2252.10.1210/en.2018-00053

MS Atak ve Atak Dışı Bulguların Karşılaştırılması

15. Marchiori, R.C., L.A. Pereira, A.A. Naujorks, D.L. Rovaris, D.F. Meinerz, M.M. Duarte, and J.B. Rocha, *Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment*. BMC Endocr Disord, 2015. **15**: p. 32.10.1186/s12902-015-0032-3
16. Rozing, M.P., R.G. Westendorp, A.B. Maier, C.A. Wijsman, M. Frolich, A.J. de Craen, and D. van Heemst, *Serum triiodothyronine levels and inflammatory cytokine production capacity*. Age (Dordr), 2012. **34**(1): p. 195-201.10.1007/s11357-011-9220-x
17. Nijampurkar, B., F. Qureshi, N. Jain, T. Banerjee, A. Kumar, and H.S. Parmar, *Anti-Inflammatory Role of Thyroid Hormones on Rat Air Pouch Model of Inflammation*. Inflamm Allergy Drug Targets, 2015. **14**(2): p. 117-24.10.2174/1871528114666160105113342
18. Hodkinson, C.F., E.E. Simpson, J.H. Beattie, J.M. O'Connor, D.J. Campbell, J.J. Strain, and J.M. Wallace, *Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years*. J Endocrinol, 2009. **202**(1): p. 55-63.10.1677/JOE-08-0488
19. Kimball, S.M., M.R. Ursell, P. O'Connor, and R. Vieth, *Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 645-51.10.1093/ajcn/86.3.645
20. Zhornitsky, S., K.A. McKay, L.M. Metz, C.E. Teunissen, and M. Rangachari, *Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes*. Mult Scler Relat Disord, 2016. **5**: p. 53-65.10.1016/j.msard.2015.10.005
21. Durfinova, M., L. Prochazkova, D. Petrenicova, Z. Bystricka, K. Oresanska, L. Kuracka, and B. Liska, *Cholesterol level correlate with disability score in patients with relapsing-remitting form of multiple sclerosis*. Neurosci Lett, 2018. **687**: p. 304-307.10.1016/j.neulet.2018.10.030
22. Weinstock-Guttman, B., R. Zivadinov, D. Horakova, E. Havrdova, J. Qu, G. Shyh, E. Lakota, K. O'Connor, D. Badgett, M. Tamano-Blanco, M. Tyblova, S. Hussein, N. Bergsland, L. Willis, J. Krasensky, M. Vaneckova, Z. Seidl, and M. Ramanathan, *Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon-beta treated patients following the first demyelinating event*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(11): p. 1186-91.10.1136/jnnp-2012-304740

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kranial Metastaz Gelişen Olgularda Metastazektomi Yapılan ve Sistemik Tedavi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Adem DELİGÖNÜL¹, Ahmet BEKAR², Hüseyin MELEK³, Erdem ÇUBUKÇU¹, Süreyya SARIHAN⁴, Ahmet Bilgehan ŞAHİN¹, Türkkhan EVRENSEL¹

- ¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.
³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.
⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin en sık metastaz yaptığı organlardan biri beyindir. Beyin metastazı olan hastalar tedavi edilmediğinde ortalama yaşam süresi aylarla sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı beyin metastazı yapmış evre 4 KHDAK hastalarda beyin metastazı için cerrahi tedavi uygulamasının onkolojik sonuçlarını göstermektir. Kliniğimizde 2004-2012 yılları arasında KHDAK tanısı konan ve BM nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 59 hastanın verileri prospektif olarak kaydedildi ve retrospektif olarak incelendi. Hastaların cerrahi ve onkolojik sonuçları irdelendi. Sağ kalım süresi beyin metastazı tanısı konulduğu tarih ile ölüm tarihi veya mevcut en son takip arasındaki zaman olarak hesaplandı. Hastaların 51'i erkek, 8'i kadın, ortalama yaş 56.92 (37-81) yıl idi. Cerrahi olarak 55 hastaya total eksizyon, 4 hastaya subtotal eksizyon yapıldı. Ameliyat sonrası mortalite saptanmadı. Patolojik inceleme sonucunda 55 hastada cerrahi sınırlar tümörsüz, 4 hastada ise cerrahi sınır mikroskopik pozitif olarak bildirildi. Ameliyat sonrasında tüm hastalara palyatif kranial radyoterapi ve sistemik kemoterapi verildi. 11 hastaya(%18,6) akciğerdeki primer kitleye kemoradyoterapi verildi. 8 hastaya akciğere yönelik cerrahi lobektomi, 7 hastaya pnömonektomi uygulandı. Medyan genel sağkalım süresi 12,00 (1,0-159,0) aydı. Hastaların 12, 24 ve 60 aylık sağkalım oranları sırasıyla %47,5, %28,8 ve %13,5 olarak bulundu. Üç olguya ise 10 yılın üzerinde genel sağ kalım elde edildi. Beyin metastazı yapmış KHDAK'lı hastalarda kranial metastazektomi hastaların sağkalımına olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Beyin Metastazi.

Retrospective Evaluation of Metastasectomy and Systemic Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Cranial Metastasis

ABSTRACT

The brain is one of the organs that non-small cell lung cancer (NSCLC) metastasizes most frequently. The life expectancy is limited to months in patients with brain metastasis (BM), which is not treated. This study aims to show the oncological outcomes of surgical treatment of cranial lesion in patients with stage 4 NSCLC. The data of 59 patients who were diagnosed with NSCLC and underwent surgical treatment of BM between 2004 and 2012 in our clinic were prospectively recorded and analyzed retrospectively. The surgical and oncological outcomes of the patients were studied. Survival was calculated as the time between the diagnosis of BM and the date of death or the last follow-up. Fifty-one of the patients were male, and eight were female, and the median age was 56.9 (37-81) years. Fifty-five patients underwent total excision, and four patients underwent subtotal excision. No postoperative mortality was detected. As a result of the pathological examination, the surgical margins were reported as tumor-free in 55 patients, and microscopically positive in 4 patients. Palliative cranial radiotherapy and systemic chemotherapy were given to all patients after surgery. Eleven patients (18.6%) underwent chemoradiotherapy to the primary mass in the lung. Lobectomy and pneumonectomy were performed in 8 and 7 patients. The median overall survival was 12.00 (1.0-159.0) months. The 12, 24, and 60-month survival rates of the patients were 47.5%, 28.8%, and 13.5%, respectively. In three cases, overall survival over ten years was obtained. Cranial metastasectomy may contribute positively to the survival of patients with NSCLC.

Keywords: Lung Cancer, Brain Metastasis.

Geliş Tarihi: 06.Mart.2020
Kabul Tarihi: 20.Mart.2020

Dr. Adem DELİGÖNÜL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel.:0530 844 92 32
E-posta:ademdeligonul@yahoo.com

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %85-90'ını oluşturur ve hem kadın hem erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.¹En sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlerdir. Beyin metastazı, KHDAK hastalarının %13-54'ünde görülür.² Beyin metastazı varlığında genel olarak prognoz kötüdür. Ancak medyan sağ kalım süresi 3 ila 14 ay arasında değişen ile heterojen bir gruptan oluşur.³Cerrahi rezeksiyon, tüm beyin radyoterapisi (TBRT), sterotaktik radyocerrahi, sistemik kemoterapi önerilen tedavi yaklaşımlarıdır. Palyatif tedavinin sağ kalıma katkısı 1-2 ay, tek başına TBRT'nin 4-6 ay iken cerrahi rezeksiyonun sağ kalıma katkısının 10-24 ay olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.⁴⁻⁶Soliter BM olan olgularda, hem beyin hem de primer akciğerdeki tümörün tedavisi ile hastalarda uzun süreli sağkalımı bildiren birçok retrospektif çalışma yayınlanmıştır.⁷⁻¹⁰

Bu çalışmada beyin metastazı yapmış evre 4 KHDAK hastalarda beyin metastazı için cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızın cerrahi ve onkolojik sonuçlarını saptamayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2020-4110 no'lu etik kurul onayıyla başlandı.

Çalışmamıza 2004-2012 yılları arasında BM yapmış evre 4 KHDAK tanısı konulan, ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda cerrahi uygulanan sonrasında Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda radyoterapi ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda sistemik kemoterapi uygulanan ve takipleri multidisipliner yapılan hastaların verileri prospektif olarak kayıt edildi ve retrospektif olarak incelendi. 51'i (%86.4) erkek, 8'i(%13.6) kadın toplam 59 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların cinsiyet, tanı anında yaşı,şikayetleri, tümör lokalizasyonu, operasyon tipi, akciğer kanseri alt tipleri, aldığı onkolojik tedavileri analiz edildi.

BM tanısı aldığı andan ölüme kadar geçen zaman veya son kontrol tarihi ortalama genel sağ kalım hesaplanması için kullanıldı. Çalışmada verilerin istatistiksel analizi SPSS sürüm 22.00 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sağ kalım hızlarının tespitinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Tümör alt tiplerinin ve RT bölgelerinin sağkalım üzerine etkileri log-rank testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç

Olguların yaş ortalaması 56.92 (37-81) yıl; kadınların yaş ortalaması 58, erkek olguların yaş ortalaması 56 yıldır. Olguların 16'sı (%27.1) 50 yaş altında, 17'si

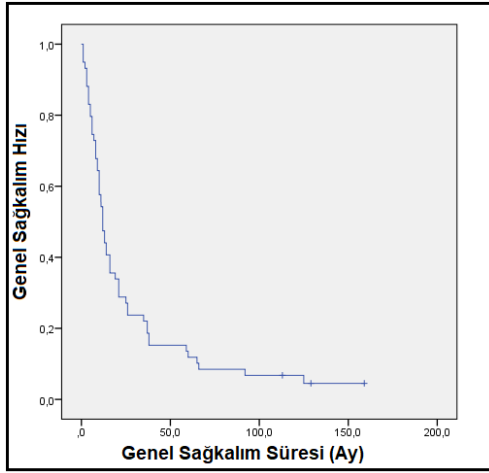
(%28.8) 50-60 yaş arası, 20'si (%33.8) 60-70 yaş arası, 6'sı (%10.1) 70 yaş üzerindedir. Hastaların tanı sırasında şikayetleri değerlendirildiğinde; en sık semptom baş ağrısıydı (%30,5). Baş ağrısını sıklık sırasına göre; hemiparezi, dengesizlik ve nöbet izlenmekteydi. Birden fazla nörolojik semptom 13 hastada gözlenirken; iki hasta ise asemptomatikti. Asemptomatik olgular, rutin tarama sırasında tespit edilen olgulardı. Hastaların 41'inde (%69.5) adenokarsinom, 16 (%27.1) hastada skuamöz hücreli karsinom ve 2 (%3.4) hastada büyük hücreli karsinom mevcuttu. 55 hastaya total, 4 hastaya ise subtotal kitle eksizyonu yapıldı. Postoperatif dönemde 48 hastaya sadece kranial, 11 hastaya ise hem kranial hem de akciğerdeki primer kitleye RT uygulandı. Ayrıca hastalara anti ödem tedavisi uygulandı. Tüm hastalar platin bazlı kemoterapi aldı.(**Tablo.I**). 15 hastaya akciğerdeki primer kitleye yönelik cerrahi işlem yapıldı.

Tablo I. Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri

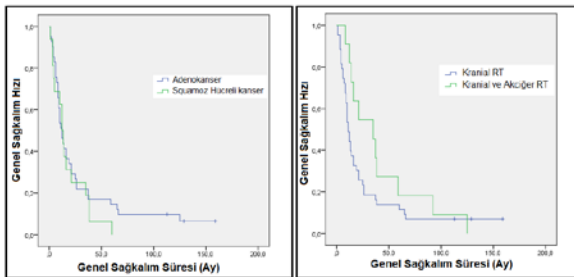
		N	(%)
Yaş (Ortalama ± Standart Sapma)		56,9 ± 9,7	
Cinsiyet	Kadın	8	(13,6)
	Erkek	51	(86,4)
Şikâyet	Baş Ağrısı	18	(30,5)
	Hemiparezi	12	(20,3)
	Dengesizlik	8	(13,6)
	Nöbet	6	(10,2)
	Birden Fazla Nörolojik Semptom	13	(22,0)
Asemptomatik		2	(3,4)
Ek Hastalık	Hipertansiyon	8	(13,6)
	Diyabetes Mellitus	3	(5,1)
	Koroner Arter Hastalığı	1	(1,7)
	Birden Fazla Ek Hastalık	6	(10,2)
Ek Hastalık Yok		41	(69,4)
Son Durum	Yaşıyor	3	(5,1)
	Ex	56	(94,9)
Tümör Alt Tipi	Adenokarsinom	41	(69,5)
	Skuamöz Hücreli Karsinom	16	(27,1)
	Büyük Hücreli Karsinom	2	(3,4)
Tümör Lokalizasyonu	Parietal Lob	18	(30,4)
	Frontal Lob	17	(28,8)
	Serebellum	8	(13,6)
	Pons	7	(11,9)
	Oksipital Lob	5	(8,5)
Temporal Lob		4	(6,8)
Operasyon	Total Eksizyon	55	(93,2)
	Subtotal Eksizyon	4	(6,8)
Ektrakranial metastaz	Var	48	(81,4)
	Yok	11	(18,6)
Birinci Seçim Kemoterapi Rejimi	Karboplatin + Paklitaksel	30	(50,8)
	Sisplatin + Dosetaksel	13	(22,1)
	Sisplatin + Etoposid	9	(15,2)
	Sisplatin + Gemisitabin	7	(11,9)
Radyoterapi	Aldı	59	(100)
	Almadı	0	(0)
Radyoterapi Bölgesi	Sadece Kranial	48	(81,3)
	Kranial ve Akciğer	11	(18,7)

Akciğer Kanseri Kranial Metastaz

Hastaların medyan genel sağkalım süresi 12 (1.0–159.0) aydı (Şekil-1). Altı, 12, 24, 36 ve 60 aylık sağ kalım oranları sırasıyla %74.6, %47.5, %28.8, %18.6 ve %13.5 olarak bulundu. Kadın cinsiyette genel sağ kalım 16 aydı fakat cinsiyetin sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.41$). Kanseri alt tipine göre yapılan Kaplan-Meier analizinde genel sağ kalım süreleri adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gruplarında benzer saptandı ($p=0.49$). Sadece kranial RT alan hastalar ile hem kranial hemde akciğerde primer tümöre RT alan hastaların genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; her iki bölgeye RT alan hastaların medyan sağ kalım süreleri daha uzun olsa da istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.172$) (Şekil-2). Post op kısa sürede kaybedilen hastalar yaşlı, komorbiditesi birden fazla olan ve kranial dışı metastaz progresyonu olan hastalardı.



Şekil 1:
Genel Sağ kalım



Şekil 2:
Tümör alt tip ve RT lokalizasyonuna göre sağ kalım

Tartışma

Beyin metastazı gelişen KHDAK'ı genellikle kötü prognoza sahiptir ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

İnal ve ark¹¹. ülkemizde yaptığı çok merkezli çalışmada metastatik KHDAK'inde ekstrakranial sistemik hastalık kontrolü olanlarda kranial metastazektomi

yapılmasının, metastazektomi yapılmayanlara göre genel sağ kalımı uzattığını gösterdiler.

Bonnette ve ark¹². yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada kranial metastazektomi yapıldığı tarihten itibaren yapılan sağ kalım analizinde 12 aylık sağ kalım oranı %56, 24 aylık sağ kalım oranı %28 ve 60 aylık sağ kalım oranı %11 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 12, 24 ve 60 aylık sağ kalım oranları sırasıyla %47.5, %28.8 ve %13.5 olarak bulundu. 24 ve 60 aylık sağkalım oranları benzer olmakla birlikte 12 aylık sağ kalım oranı çalışmamızda daha düşüktür. Bu farklılık hasta yaşı ve diğer komorbid nedenlere bağlı olabilir.

Niemiec ve ark¹³ yaptığı çalışmada sadece BM gelişen hastalardan metastazektomi yapılmayanlarının 3 yıllık sağ kalım oranının yalnızca %2 olduğu gösterdiler. Metastazektomi yapılanlar ve primer tümörü kontrol altında olanlarda bu oranın daha yüksek olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise 3 yıl ve üzerinde hayatta kalan hasta oranı %18.6 olduğu görüldü. Niemiec ve arkadaşlarının çalışmasına göre bizim olgularımızda 3 yıllık sağ kalım oranı daha yüksekti.

Iwasaki ve ark¹⁴ yaptığı retrospektif çalışmada da, BM gelişen ve başka ekstrakranial tutulumu olmayan 70 KHDAK hastaya metastazektomi ve primer akciğer tümör rezeksiyonu yapılan grup ile sadece primer akciğer tümör rezeksiyonu yapılan grup karşılaştırıldığında; üç yıllık sağ kalım, metastazektomi ve primer akciğer tümör rezeksiyonu yapılan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%21.9'a karşılık %6.6, $p=0.034$). Bizim çalışmamızda sadece metastazektomi yapılan grup alındığı için bu karşılaştırma yapılamamıştır.

Kombine tedavilerin tek başına cerrahi tedaviye göre sağ kalımı uzattığını gösteren çalışmalar da vardır. Saito ve ark¹⁵ yaptığı çalışmaya baktığımızda BM'li olgularda cerrahi sonrası TBRT'nin tek başına cerrahiye göre anlamlı bir şekilde sağ kalım avantajı sağladığı görüldü. Bizim çalışmamızda da postoperatif TBRT alan hastaların sağkalım süresi literatürle uyumluydu. Kranial metastazlı olgularda ölümler en sık santral sinir sistemi progresyonuna bağlı olsa da kranial lezyonda RT ve cerrahi ile lokal kontrol sağlanan hastalarda genellikle ölümler ekstrakranial hastalığın progresyonuna bağlı olarak meydana gelmektedir.^{16,17}

Son yıllarda akciğer kanseri özellikle adenokarsinom alt tipinde; Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonları ve ekinoderm-miktotubul-asosösiye protein 4 (EMLK4) ile anaplastik lenfoma kinaz (ALK) arasındaki füzyonların, ROS1 mutasyonları ve diğer nadir görülen mutasyonların keşfedilmesi ve bu mutasyonlara yönelik (erlotinib, afatinib, gefitinib, krizotinib ve alektinibvs) ajanların kullanılması hastaların prognoz ve yaşam kalitesini kemoterapi ve palyatif tedavilere göre arttırmıştır¹⁸⁻²⁰. Çalışmamızda hastalarımızın hiç biri hedefe yönelik ajanları kulla-

namamıştır. Bunun sebebi ise o dönemde ilaçların ödenme koşulları ve maliyetlerinin pahalı olması bazı ilaçların ise henüz kullanıma sunulmamasından kaynaklanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yanlarına baktığımızda; hasta sayısının az olması, sadece metastazektomi yapılanların dahil edilmesi, karşılaştırma kolunun olmaması olarak sayabiliriz.

Sonuç

Sonuç olarak KHDAK Beyin Metastazı gelişen hastaların uzun süreli sağ kalımı nadirdir ve seçilmiş hasta gruplarında cerrahi tedavi ile lokal kontrol sağlandıktan sonra RT, sistemik tedavilerin uygulanması hastaların yaşam süresini uzatabilir ve hayat kalitesini arttırabilir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018Jan;68(1):7-30.
2. Bovi J.A., White J. Radiationtherapy in theprevention of brainmetastases. *Curr. Oncol. Rep.* 2012;14:55-62
3. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK et al. Diagnosis-specificprognosticfactors, indexes, andtreatmentoutcomesforpatientswithnewlydiagnosedbrainmetastases: amulti-institutionalanalysis of 4,259 patients. *Int J RadiatOncol-BiolPhys.*2010 Jul 1;77(3):655-61
4. Langer CJ, Mehta MP. Currentmanagement of brainmetastases, with a focus on systemicoptions. *J ClinOncol* 2005;23:6207-19.
5. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of singlebrainmetastasis: radiotherapyaloneorcombinedwithneurosurgery? *AnnNeurol.* 1993 Jun;33(6):583-90.
6. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinarymanagement of brainmetastases. *Oncologist* 2007;12:884-98.
7. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgicalmanagement of non-smallcelllungcancerwithsynchronousbrainmetastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
8. Getman V, Devyatko E, Dunkler D, et al. Prognosisof patientswithnon-smallcelllungcancerwithisolatedbrainmetastasesundergoingcombinedsurgicaltreatment. *Eur J CardiothoracSurg* 2004;25:1107-13.
9. Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgicaltreatment of primarylungcancerwithsynchronousbrainmetastases. *J Thorac-CardiovascSurg* 2001;122:548-53.
10. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, et al. Resection of singlebrainmetastasis in non-small-celllungcancer: prognosticfactors. *J ThoracCardiovascSurg* 1996;112:146-53.
11. Inal A, Kodaz H, Odabas H, et al.Prognosticfactors of patientswhoreceivedchemotherapyaftercranialirradiationfornon-smallcelllungcancerwithbrainmetastases: A retrospectiveanalysis of multicenterstudy (AnatolianSociety of MedicalOncology). *J CancerResTher.* 2018 Apr-Jun;14(3):578-82
12. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. GroupeThorax. Surgicalmanagement of non-smallcelllungcancerwithsynchronousbrainmetastases. *Chest.* 2001 May;119(5):1469-75.
13. Niemiec M, Głogowski M, Tyc-Szczepaniak D, Wierchowski M, Kępa L. Characteristics of long-term survivors of brainmetastasesfromlungcancer. *RepPractOncolRadiother.* 2011 Feb 1;16(2):49-53.
14. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of thetreatment of non-smallcelllungcancerwithbrainmetastasisandthe role of risk score as a survivalpredictor. *Eur J CardiothoracSurg.* 2004 Sep;26(3):488-93.
15. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, et al. Wholebrainradiationtherapy in management of brainmetastasis: resultsandprognosticfactors. *RadiatOncol* 2006;1:20.
16. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. Thetreatment of patientswithrecurrentbrainmetastases. A retrospectiveanalysis of 109 patientswithnon-smallcelllungcancer. *Cancer* 1995;76(5):765-73.
17. Wen PY, Loeffler JS. Management of brainmetastases. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(7):941-54, 957-69.
18. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. ALEX Trial Investigators. Alectinibversuscrizotinib in Untreated ALK-PositiveNon-Small-Cell LungCancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-38.
19. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinibversuscisplatin-basedchemotherapyfor EGFR mutation-positive lungadenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from tworandomised, phase 3 trials. *LancetOncol.* 2015 Feb;16(2):141-51.
20. Gadgeel S, Peters S, Mok T et al. Alectinibversuscrizotinib in treatment-naïveanaplasticlymphomakinase-positive (ALK+) non-small-celllungcancer: CNS efficacyresultsfromthe ALEX study. *AnnOncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-22.

Malign Peritoneal Mezotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi*

Birol OCAK¹, Ahmet Bilgehan ŞAHİN¹, Bahar DAKİKİ², Hikmet Utku ODMAN², Adem DELİGÖNÜL¹, Erdem ÇUBUKÇU¹, Türkkkan EVRENSEL¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

Mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunica vaginalisin serozal yüzeylerinden gelişen malignitedir. Özellikle asbest maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Malign peritoneal mezotelyoma (MPM) plevral tutulumdan sonra ikinci sıklıkta görülür. Çalışmamızda MPM tanısı alan hastalarda demografik özelliklerin, kullanılan tedavi seçeneklerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızda 12 erkek, 4 kadın toplamda 16 hastanın medyan yaşı 66 (46-93) yılıdır. 15 hasta epiteloid, 1 hasta bifazik histopatolojiye sahipti. 2 hastaya hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) yapılmıştı. Birinci seçim kemoterapi alan 16 hasta, ikinci seçim kemoterapi alan 13 hasta, üçüncü seçim kemoterapi alan 4 hasta, dördüncü seçim kemoterapi alan 1 hasta mevcuttu. Birinci seçim kemoterapi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 14,4 ay (CI %95 7,4:21,4) saptandı. Hastaların medyan toplam sağkalımı 22,0 aydır (CI %95 16:27,9). Standart tedavi seçenekleri arasında olan sitoredüksiyon cerrahisi + HIPEK, sistemik kemoterapi ve immünoterapinin optimal kullanımı ve bu tedavilere uygun hasta seçimi için prospektif, multidisipliner, daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Peritoneal Mezotelyoma. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi. Sitoredüksiyon Cerrahisi. Sistemik Kemoterapi.

Retrospective Evaluation of Malignant Peritoneal Mesothelioma Patients

ABSTRACT

Malignant mesothelioma is a neoplasm that originates from the serosal membrane of pleura, peritoneum, pericardium, and tunica vaginalis. It has been particularly associated with exposure to asbestos. Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is the second most commonly encountered type of mesothelioma after pleura. In our study, we aimed to analyze the demographic characteristics and treatment options of the patients diagnosed with MPM. In our study, the median age of 16 patients (12 men and four women) was 66 (46-93) years. Fifteen patients had epithelioid, and one patient had biphasic histopathology. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was performed in 2 patients. There were 16 patients receiving first-line chemotherapy, 13 patients receiving second-line chemotherapy, four patients receiving third-line chemotherapy, and one patient receiving fourth-line chemotherapy. The median progression-free survival of patients receiving first-line chemotherapy was found 14.4 months (CI 95% 7.4: 21.4). The median overall survival of the patients was detected 22. months (CI 95% 16: 27.9%). In order to determine which group of patients will benefit from cytoreduction surgery+HIPEC or which group of patients should start with systemic chemotherapy or immunotherapy, there is a need for prospective, multidisciplinary studies and a more significant number of patients.

Key Words: Peritoneal Mesothelioma. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Cytoreduction Surgery. Systemic Chemotherapy.

Geliş Tarihi: 28.Şubat.2020

Kabul Tarihi: 24.Mart.2020

* 16. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi'nde (05 - 08 Mart 2020, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Birol OCAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0507 990 08 16
E-posta:birol08ocak@gmail.com

Mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunica vaginalisin serozal yüzeylerinden gelişen malignitedir. Asbest maruziyeti ile birlikte mezotelyoma insidansında artış olmuştur. Diğer risk faktörleri arasında radyasyon, erionit, toryum ve mika gibi minerallere maruziyet sayılabilir¹. Tüm mezotelyoma olguları arasında plevral mezotelyoma %75 oranında en sık, malign peritoneal mezotelyoma (MPM) %10 oranında ikinci sıklıkta görülür².

Malign mezotelyomanın günümüzde optimal yönetimi net olarak belli olmasa da, standart tedavi mümkünse tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Plevral ve peri-

toneal mezotelyomanın tedavisinde her ne kadar multimodal yaklaşım söz konusu olsa da net bir kılavuz tanımlanmamıştır^{3,4}. MPM tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemleri arasında sitoredüksiyon cerrahisi (SRC), hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) ve sistemik kemoterapi yer almaktadır⁵.

Çalışmamızda MPM tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin, kullandığı tedavi seçeneklerinin ve sağkalımlarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

MPM tanısıyla Ocak 2010 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda sistemik tedavi uygulanan ve tedavisi tamamlandıktan sonra takip edilen 16 hastanın dosyası hastane elektronik dosya kayıt sisteminden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, operasyonun tipi, tümörün histopatolojik özellikleri, hastalığın patolojik evresi, tedavi başlangıcında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, uygulanan tedavi, tedavi yanıtları, tedaviye bağlı görülen yan etkiler, progresyon durumları, progresyona kadar geçen süre ve hastaların son durumları ve toplam sağkalımları retrospektif olarak değerlendirildi. Genel sağkalım süresi tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için son takip süresi olarak alındı.

Çalışmamızın etik kurul onayı 19 Şubat 2020 tarihinde 2020-3/6 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

İstatistik

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerlerle ifade edildi; kategorik değişkenler frekans ve karşılık gelen yüzde değerleri ile ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier metodu ile yapıldı. Veriler, IBM SPSS sürüm 23 yazılımı kullanılarak olarak işlendi. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$, sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 12 erkek, 4 kadın toplamda 16 hastanın medyan yaşı 66 (46-93) yılı. Hastaların tamamına tanı periton biyopsisi ile konulmuştu. Başvuru şikayetleri incelendiğinde; 10 hastada karında şişlik, 6 hastada karın ağrısı mevcuttu. Kayıtlarda 8 hastada asbest maruziyeti tespit edildi. 16 Hastanın coğrafik dağılımı şu şekildeydi; 8 hasta Marmara Bölgesi'nden, 4 hasta Doğu Anadolu Bölgesi'nden, 3 hasta İç Anadolu Bölgesi'nden, 1 hasta Karadeniz Bölgesi'ndendi. 15 hasta epiteloid, 1 hasta bifazik histopatolojiye sahipti. 2

hastaya HİPEK yapılmıştı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri **Tablo I'** de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Tanı Yaşı / Median (Min.-Max.) (Yıl)	66 (46-93)
Cinsiyet (Erkek/Bayan) (n,%)	12 (%75) / 4 (%25)
ECOG (0/1/2) (n,%)	6(%37,5)/5(%31,25)/5(%31,25)
Geliş Şikayeti (Karın ağrısı/ Karında şişlik) (n,%)	6 (%37,5) / 10 (%62,5)
Asbest Maruziyeti Öyküsü	8 (%50)
Hastaların Coğrafik Dağılımı	Marmara Bölgesi 8 (%50) Doğu Anadolu Bölgesi 4 (%25) İç Anadolu Bölgesi 3 (%18,75) Karadeniz Bölgesi 1 (%6,25)
Patoloji (Epiteloid/Bifazik) (n,%)	15 (%93,8) / 1 (%6,2)
Tanı Yöntemi (Periton Biyopsisi) (n,%)	16 (%100)
HİPEK Yapılan Hasta Sayısı (n,%)	2 (%12,5)

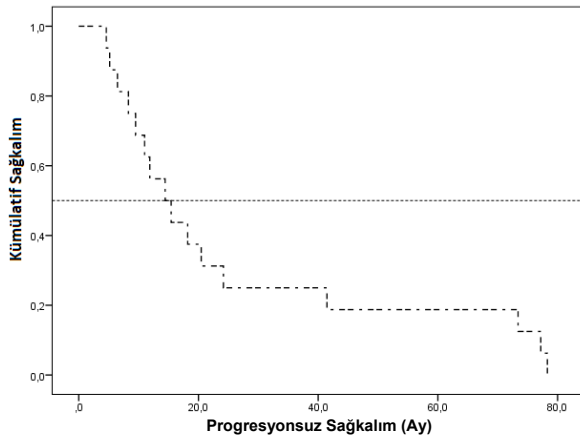
Birinci seçim kemoterapi alan 16 hasta, ikinci seçim kemoterapi alan 13 hasta, üçüncü seçim kemoterapi alan 4 hasta, dördüncü seçim kemoterapi alan 1 hasta mevcuttu. Tedavi seçimleri **Tablo II'** de gösterilmiştir. Birinci seçim kemoterapi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 14,4 ay (CI: %95; 7,4-21,4) saptandı (**Şekil 1**). Hastaların medyan toplam sağkalımı 22,0 ay (CI: %95; 15,9-28,0) saptandı (**Şekil 2**). Hastaların medyan takip süresi 22,1 (4,3-97,0) aydı.

Birinci seçim kemoterapilerin yan etkileri incelendiğinde karboplatin + pemetreksed alan bir hastada grad 1 nötropeni, karboplatin + gemsitabin alan bir hastada grad 2 trombositopeni, sisplatin + gemsitabin alan bir hastada grad 1 trombositopeni, sisplatin + pemetreksed alan iki hastada grad 1 nötropeni görüldü. İlaç ilişkili grad 3 ve 4 yan etki görülmedi ve ölüm gözlenmedi.

Tablo II. Tedavi Seçimleri

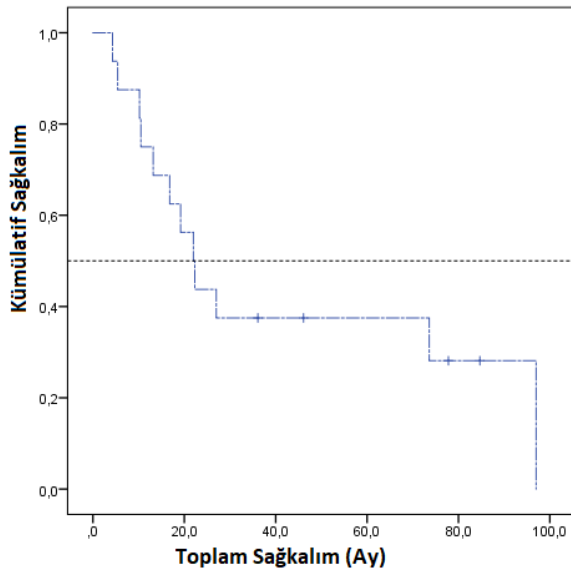
1. Seçim Kemoterapiler	16 Hasta
Sisplatin + Pemetreksed	10
Karboplatin + Pemetreksed	3
Karboplatin + Gemsitabin	1
Sisplatin + Gemsitabin	1
Sisplatin + Dokсорubisin	1
2. Seçim Kemoterapiler	13 Hasta
Gemsitabin	4
Karboplatin+ Pemetreksed	3
Karboplatin+ Gemsitabin	2
Karboplatin + Paklitaksel	2
Sisplatin + Pemetreksed	2
3. Seçim Kemoterapiler	4 Hasta
Vinorelbin	2
Karboplatin+ Paklitaksel	1
Karboplatin+ Gemsitabin	1
4. Seçim Kemoterapi	1 Hasta
Sisplatin+ İrinotekan	1

Malın Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi



Şekil 1:

Birinci seçim kemoterapi alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi



Şekil 2:

Hastaların toplam sağkalım eğrisi

Tartışma

Malın peritoneal mezotelyomanın optimal tedavi yaklaşımında; görülme sıklığının az olması, prospektif randomize çalışmaların azlığı, daha çok retrospektif çalışmalar ve vaka bazlı çalışmalar olduğundan net bir fikir birliği yoktur. En sık kullanılan tedavi yöntemleri sistemik kemoterapi, SRC, HİPEK ve son dönemdeki gelişmeler ile birlikte immünoterapidir.

Malın peritoneal mezotelyoma insidansının düşük olmasından dolayı, kemoterapi etkinliği plevral mezotelyoma tedavisinin verilerinden ortaya çıkmaktadır. MPM olgularına Antman ve ark.(6) tarafından başlangıçta sistemik kemoterapi, palyatif cerrahi ve tüm abdominal radyoterapi kombinasyonu verilirken daha sonra kemoterapi vermeye başlanmıştır. Kaya ve

ark.(7) çalışmasında, destek tedavisi ve palyatif kemoterapi vermişler ve hastaların klinik seyri hakkında önemli bilgiler elde etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 59, sağkalım süresini 16 ay, 60 yaşın üzerindeki hastaların, 20 yıldan uzun süre asbeste maruz kalanların ve tanıda ECOG performans skoru 3 olanların daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Intraperitoneal yapı ile ilgili invivo ve invitro çalışmalarda kemoterapinin direkt intraperitoneal uygulamasının intravenöz uygulamaya göre tümör dokusuna perfüzyonunun daha iyi olması, tümör dokusuna direkt temas ve ısının kendisinin de sitotoksik etkisinin anlaşılması ile birlikte lokal tedavilerin etkisi araştırılmıştır⁸. Özellikle maksimal sitoreduksiyon yapılan hastalıkta etkili olduğu gösterilmiştir⁹. SRC ve HİPEK ilk olarak 1990 yılında Sugarbaker ve arkadaşları tarafından peritoneal karsinomatozisi olan bir vakada yapılmıştır¹⁰. Özellikle son 10 yılda sitoreduktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi deneyimi arttıkça, tarihsel yaklaşımlara kıyasla belirgin iyileşmeler bildirilmiştir. Ekstraperitoneal hastalık yayılımı olmayan, iyi bir performans durumu olan ve tam cerrahi sitoreduksiyona ulaşması öngörülen seçilmiş hastalar için, SRC ve HİPEK kullanılarak bölgesel tedavi önerilmektedir. MPM'li hastalar deneyimi olan bir kurumda yönetilmelidir. HİPEK tedavisinin başarısı cerrahin becerilerine ve deneyim seviyesine bağlıdır¹¹. Deneyimli tedavi merkezlerinde bile, hastaların en az %30'unda majör morbidite görülür, medyan hastanede kalış süresi 12 gündür ve operatif mortalite oranı yaklaşık %2'dir¹². Peritoneal mezotel yüzeyinin ötesinde hastalık yaygınlığı ve tümör invazyon derinliği olması, sitoreduksiyonunun tam olmaması, epiteloid dışı histoloji, preoperatif trombositoz ve kilo kaybı kötü prognozla ilişkilidir¹³. Kadın cinsiyet ve genç hastalar (<55 yaş) daha iyi prognoza sahiptir¹⁴. İki çalışma HİPEK yoluyla intraperitoneal sisplatin ile tedavi edilen hastaların mitomisin ile tedavi edilenlere göre daha iyi sağkalım gösterebileceğini göstermektedir^{15,16}. SRC ve HİPEK ile tedavi edilen hastalar için genel medyan sağkalım süreleri iki büyük çok merkezli çalışmada 53 ve 38 aydır^{16,17}. SRC ve HİPEK'ten sonra, derin doku invazyonu gibi yüksek riskli histopatolojik özellikleri olan olgularda, konsolidasyon tedavisi olarak sistemik kemoterapi uygulanabilir. Optimal sitoreduksiyona sahip olan ve erken nüks riski arttıracak histopatolojik özellikleri olmayan hastalar için sistemik tedavi önerilmemektedir. Çalışmamızda 16 hastanın 2 tanesine SRC ve HİPEK uygulanmıştır. 1 hastanın progresyonsuz sağkalım süresi 14,4 ay, genel sağkalımı 36,1 aydır. Diğer hastasının progresyonsuz sağkalım süresi 9,5 ay, genel sağkalım süresi 13,2 aydır. İkinci hastanın genel sağkalımının ve progresyonsuz sağkalımının düşük olmasını kötü risk faktörleri içermesi ve sitoreduktif cerrahinin yeterli olmamasına bağladık. İki hastada SRC + HİPEK sonrasında sistemik tedavi aldı.

Rezektabl olmayan hastalık veya tıbbi komorbiditeler nedeniyle SRC ve HİPEK'e aday olmayan hastalar için, pemetreksed bazlı rejimlerle sistemik kemoterapi, plevral mezotelyoma hastalarında görülenlerle karşılaştırılabilir yanıt oranları elde etmektedir ve günümüzde yaygın olarak tedavi algoritmasına dahil edilmektedir^{18,19}. Pemetreksed + sisplatin hastanın performans durumu ve renal parametreleri uygunsa etkin bir rejimdir. İlk olarak 2003 yılında Vogelzang ve ark.²⁰ tarafından kullanılan; Pemetreksed + sisplatin ile 12,1 ay, sadece sisplatin grubunda 9,3 aylık genel sağkalım ve Pemetreksed + sisplatin ile 5,7 ay, sadece sisplatin grubunda 3,9 aylık progresyonsuz sağkalım elde edilmiştir. Bu çalışmayla, 2004 yılında mezotelyoma tedavisinde pemetreksed kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Özellikle sisplatin alamayan hastalar için, pemetreksed + karboplatin ile daha az toksisite ile benzer sonuçlar elde edilebilir²¹.

Çalışmamızda 13 hasta pemetreksed + platin bazlı tedavi alırken 3 hasta almadı. Hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Birinci seçim kemoterapi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 14,4 ay (CI %95 7,4:21,4), medyan toplam sağkalım 22 ay (CI %95 16:27,9) saptandı. Birinci seçim kemoterapilerin yan etkileri incelendiğinde üç hastada nötropeni, iki hastada trombositopeni gözlemlendi. İlaç ilişkili grad 3, grad 4 yan etki ve ölüm gözlemlenmedi.

İmmünoterapinin başta malign melanom olmak üzere birçok solid tümörde başarılı olması ve yan etkisinin sitotoksik kemoterapiye göre az olması, bu ajanların mezotelyomada etkinliği açısından çalışmalar yapılmıştır. Maio ve ark.²² yaptığı DETERMINE çalışmasında daha önce sistemik kemoterapi alan hastalara 2. yada 3. seçim tedavide Tremelimumab ve plasebo karşılaştırılmış; Tremelimumab daha önce tedavi edilen malign mezotelyoma hastalarında plaseboya kıyasla genel sağkalımı önemli ölçüde uzatmadığı görüldü (hazard ratio 0.92, p = 0.41). Hassan ve ark.²³ yaptığı JAVELIN çalışmasında plevral veya peritoneal mezotelyoma nedeni daha önce sisplatin ve pemetreksed alan 53 hasta, avelumab ile tedavi edildi. Beş hastada objektif cevap elde edildi ve yanıt alınan hastalarda devam eden median 15,2 aylık bir yanıt gözlemlendi. PD-L1-düzeyi % 5 veya daha yüksek olan hastalarda daha yüksek yanıt oranı gözlemlendi. PD-L1-düzeyi negatif tümörlerde hasta sayısı çok az olduğu için avelumabın etkinliğini değerlendiremedi. PD-L1 düzeyi yüksek olanlarda uzun süreli hastalık kontrol sağlanması, genel sağkalım süresi ve güvenlik profili avelumab'ın MPM'da yeni bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir²³. Pembrolizumab'ın etkinliğinin değerlendirildiği Faz II çalışmada, pemetreksed ve platin dahil iki seriden daha fazla kemoterapi almayan hastalar dahil edildi. Plevral mezotelyoma hastalarında yanıt oranı %20 iken MPM hastalarında %13 idi. Bakılan PD-L1 ekspresyonu MPM'de daha yaygındı.

Periton hastalarının sadece %25'inde PD-L1 negatif (<%1), %50'sinde PD-L1 düşük (%1-%49) ve %25'inde PD-L1 yüksekti (>%50)^{24,25}. Çalışmamızda hastaların hiç biri immünoterapi almamıştı. Bu yüzden bizim hastalarımızda immünoterapinin etkinliği ve yan etkisi hakkında değerlendirme yapamadık.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısı ve SRC + HİPEK yapılan olguların az olması, yeni bir tedavi opsiyonu olan immünoterapinin kullanılamaması kısıtlayıcı yönleridir. Hangi hasta grubunun SRC + HİPEK'den fayda göreceği, hangi hasta grubunda sistemik kemoterapi veya immünoterapi ile başlanması gerektiğinin belirlenmesi için; prospektif, multidisipliner, daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Brida A, Padoan I, Mencarelli R, et al. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed* 2007;9:32.
2. Leticia Krieger AS, Leinwand JC, Sonett JR, Gorenstein LA, Taub RN, Chabot JA, Kluger MD. 50 Patients with Malignant Mesothelioma of Both the Pleura and Peritoneum: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:205-213.
3. Leinwand JC, Chabot JA, Kluger MD. Preventing recurrence of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16:989-95.
4. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5:254-307.
5. Wong J, Koch AL, Deneve JL, et al. Repeat cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy may offer survival benefit for intraperitoneal mesothelioma: a single institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1480-6.
6. Antman KH, Pomfret EA, Aisner J, et al. Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1983;1:386.
7. Kaya H, Sezgi C, Tanrıku AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma* 2014;61:433.
8. Ceelen WP, Pählman L, Mahteme H. Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy. *Cancer Treat Res* 2007;134:195.
9. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol* 2016;113:796.
10. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res*. 1990;50:5790-4.
11. Yan TD, Links M, Fransi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2270.
12. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754.
13. Jin S, Cao S, Cao J, et al. Predictive factors analysis for malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Surg* 2015;19:319.

Malign Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

14. Cao C, Yan TD, Deraco M, et al. Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2012;23:1494.
15. Blackham AU, Shen P, Stewart JH, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin versus cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2720.
16. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013;153:779.
17. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237.
18. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005; 7:40.
19. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211.
20. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
21. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211.
22. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1261-73.
23. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma:Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:351-57.
24. Desai A, Karrison T, Rose B, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab (NCT02399371) In Previously-Treated Malignant Mesothelioma (MM): Final Analysis (abstract OA08.03). *J Thorac Oncol* 2018;13:S339.
25. Desai A, Karrison T, Rose B, et al. OA08.03 Phase II Trial of Pembrolizumab (NCT02399371) In Previously-Treated Malignant Mesothelioma (MM): Final Analysis. *J Thorac Oncol* 2018;13:S339.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Laparoskopik Nefrektomide Ağrı Kontrolünde Transvers Abdominis Plane (TAP) Blok Etkinliğinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Suat ALTIN¹, Selcan AKESEN², Belgin YAVAŞCAOĞLU²

¹ Van Çaldıran Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Van.

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

ÖZET

Laparoskopik cerrahilerde, postoperatif ağrı yönetiminde uygulanan multimodal yaklaşımda rejyonel tekniklerin önemli bir yeri vardır. Bu çalışmada, laparoskopik nefrektomilerde Transvers Abdominis Plane (TAP) bloğun postoperatif ağrı yönetiminde etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Laparoskopik nefrektomi cerrahisi geçirmiş, postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi (HKA) ile iv morfin verilen 50 olgunun anestezi kayıtları incelendi. Operasyon odasında anestezi induksiyonu öncesi TAP blok uygulanan (Grup TAP, n=25) ve uygulanmayan (Grup Kontrol, n=25) hastalar iki gruba ayrıldı. İntraoperatif desfluran MAK (minimum alveolar konsantrasyon) değerlerinin ve fentanil tüketiminin Grup TAP'de anlamlı olarak düşük olduğu bulundu (p<0,001). Postoperatif ağrı skorlarının (VAS 0-10) (0. dk, 30. dk, 2.sa, 4.sa, 8.sa ve 12. sa) ve postoperatif HKA yöntemi ile morfin tüketiminin Grup TAP'de anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p<0,001). HKA ile ilk morfin kullanma zamanının Grup kontrol'de daha kısa olduğu bulundu. (p<0,001). Bulantı-kusma ve hipertansiyon gibi opioidlerle ilişkili yan etkilere kontrol grubunda, TAP grubuna göre daha sık rastlandığı saptandı (p<0,001). Grup TAP'de hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Sonuç olarak, laparoskopik nefrektomi cerrahisi geçirecek olgularda preoperatif dönemde genel anesteziye ilave TAP bloğun uygulanması, intraoperatif anestezi ve analjezik tüketimini azaltarak daha kaliteli bir postoperatif ağrı yönetimi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağrı. Transvers Abdominis Plan Bloğu. Laparoskopik Nefrektomi.

Retrospective Evaluation of Transvers Abdominis Plane (TAP) Block Efficiency in Pain Control of Laparoscopic Nephrectomy

ABSTRACT

Regional block techniques have important role in postoperative pain management of laparoscopic surgeries in multimodal strategy. We planned to evaluate the efficiency of TAP block in postoperative pain management in laparoscopic nephrectomy retrospectively. Data records of 50 patients which had laparoscopic nephrectomy surgery and used intravenous (IV) morphine by Patient Controlled Analgesia (PCA) device for postoperative pain management was analysed. We divided patients in two groups; TAP and control. TAP group (n=25) include the patients which had applied TAP block before anesthesia induction in operating room and control group (n=25) include the patients which had not applied TAP block before induction. Intraoperative value of desflurane minimum alveolar concentration (MAC) and Fentanyl consumption were found significantly lower in TAP group (p<0,001). Postoperative pain scores (VAS 0-10) (0 minute, 30 minute, 2 hour, 4 hour, 8 hour and 12 hour) and IV morphine consumption with PCA device were found significantly low in TAP group (p<0,001). First time to use morphine with PCA in control group is also found to be less (p<0,001). Adverse effects such as vomiting, nausea and hypertension related with opioids were reported more frequently in control group (p<0,001). The satisfaction of patients and surgeons was higher in TAP group (p<0,001). As a result, applying TAP block on the patients that will have laparoscopic nephrectomy surgery, additional to general anesthesia, provides higher quality of postoperative pain management by reducing intraoperative anesthetic and analgesic drugs consumption.

Key Words: Pain. Transvers Abdominis Plane Block. Laparoscopic nephrectomy.

Geliş Tarihi: 11.Şubat.2020

Kabul Tarihi: 30.Mart.2020

TARK 2018 Kongresi'nde (Antalya, 2018) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Selcan AKESEN

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

Tel.: 0224 295 32 74

E-posta: selcanyerebakan@hotmail.com

Laparoskopik cerrahi sonrası postoperatif ağrının giderilmesi multimodal yaklaşımlar gerektirir. Ağrının tedavisinde en sık, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), opioidler ve lokal anesteziğin infiltrasyonu kullanılmaktadır. NSAİİ'lerin ve opioidlerin yan etkileri nedeni ile rejyonel analjezi tekniklerinin uygulanması, daha iyi analjezi kalitesi sağlanırken komplikasyonları azaltabilir¹.

Ultrason (USG) kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber laparoskopik nefrektomi olgularına postoperatif

ağrıyı gidermek, analjezik ihtiyacını ve buna bağlı komplikasyonları azaltmak amacıyla USG eşliğinde çeşitli trunkal bloklar yapılmaktadır.

Çalışmamızda preventif analjezi yöntemi olarak USG eşliğinde yapılan transversus abdominis plane (TAP) bloğunun postoperatif ağrı yönetimine etkisi ile hasta, cerrah ve klinik hemşire memnuniyetlerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06 Şubat 2018 tarih ve 2018-3/38 nolu kararı ile, hastanemizde 1 Ocak-31 Aralık 2017 tarihleri arasında renal tümör cerrahisi amacıyla laparoskopik nefrektomi uygulanan, postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile İV morfin verilen, induksiyon öncesi TAP blok uygulanan ve uygulanmayan 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların çalışma ile ilgili verileri genel hasta dosya kayıtlarına ek olarak, TAP blok uygulanan hasta grubunda peroperatif tutulan TAP blok formlarındaki bilgilerden retrospektif olarak kaydedildi.

Olgulara, ameliyat odasına alındıktan sonra EKG, pulse oksimetre ve noninvaziv tansiyon arteriyel monitorizasyonu uygulandığı, premedikasyon amaçlı 0,03 mg/kg iv midazolam, anestezi induksiyonu için 2-2,5 mg/kg iv propofol ve 2-3 mcg/kg iv fentanil verildiği saptandı. Endotrakeal entübasyon ile hava yolu sağlanan olgulara anestezi idamesinde inhalasyon anesteziği olarak %50 hava ile karışık %4-6 volümde desfluran kullanıldığı belirlendi. İntraoperatif kan basıncı ve kalp atım hızında %20 artış olması halinde 50 mcg fentanil IV uygulandığı saptandı. Anestezi idamesinde nöromusküler bloker ajan olarak rokuronyum ve intraoperatif 1 gr parasetamol iv infüzyonu uygulandığı belirlendi.

Olguların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), cerrahi süre, cinsiyet ve ASA (American Society of Anesthesiology, fiziksel risk klasifikasyonu) değerleri kaydedildi. İntraoperatif anestezi kayıt formlarından olguların 0., 30., 45., 60., 120. ve 180. dakikalardaki desfluran MAK (minimum alveolar konsantrasyon) değerleri ile birlikte ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri kaydedildi. İntraoperatif tüketilen fentanil dozları, postoperatif olarak HKA ile ile İV morfin tüketimi, ilk HKA kullanım zamanları hangi ajan olduğu ve dozları kayıtlardan elde edildi. Postoperatif kaydedilen Vizüel Analog Skala'nın (VAS; 0: ağrı yok- 10:en şiddetli ağrı) değerlerindeki 0.saat (derlenme ünitesi) 30.dk, 1. , 2. , 4. , 8. , 16. , 24. ve 48. saat değerleri kayıtlardan saptandı. Olguların yatış süreleri boyunca gelişen komplikasyonlar ve taburculuk süreleri kaydedildi. Hasta takip formlarından geriye dönük olarak yaptığımız değerlendirmede ameliyat

sonrasında ağrı yönetimindeki hasta memnuniyetleri (1:çok kötü – 10: çok iyi) incelendi. Postoperatif HKA ile iv morfin tüketimi, olguların VAS skorları, opioid yan etkileri (bulantı, kusma, solunum depresyonu, sedasyon, kaşıntı vs.), ek analjezik gereksinimi ve hasta memnuniyeti (0-10 skala) kaydedildi. Elde edilen veriler göz önüne alınarak iki analjezi rejimi retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Hasta dosyalarındaki notlardan, cerrahi girişim öncesi steril koşullarda ultrasound eşliğinde TAP blok uygulamak için hastaların petit noktalarının palpe edilerek blok yerlerinin belirlendiği, probun abdomene transvers şekilde tutularak yukarıdan aşağıya doğru cilt-cilt altı yağ dokusu, M. Obliqus eksternus, M. Obliqus internus ve M. Transversus abdominis ve peritonun net olarak görüntülenince sabitlenerek, iğnenin ucunun M. Obliqus internus ve M. Transversus abdominis arasındaki alanda olduğu gözlemlendikten sonra 50 mm'lik, 22 G blok iğneleri yardımıyla, bu iki kas arasına 30 ml % 0.25 konsantrasyonda bupivakainin enjeksiyonunun dağılımının gözlemlendiği belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler, gruplar arasında Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi ya da Mann Whitney U testi testi kullanılmıştır.

Bulgular

Grup Kontrol ve Grup TAP'deki tüm olguların demografik verileri (yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), cerrahi süre, cinsiyet ve ASA değerleri Tablo-I'de sunuldu.

Çalışmaya toplam 50 olgu dahil edildi. Bu hastaların %44'ü (n=22) kadın, %56'sı erkekti (n=28). Gruplar karşılaştırıldığında yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ, cerrahi süre, cinsiyet ve ASA bakımından benzer bulundu (Tablo-I).

Grup TAP'de intraoperatif tüketilen toplam fentanil dozu Grup Kontrol'den anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,001) (Tablo-II).

Nefrektomide Transversus Abdominis Blok Etkinliği

Tablo I. Olguların demografik verileri (n, ort ± SS, %)

	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
Yaş(yıl)	57,16±11,72	62,36±13,60	0,154
Boy(cm)	166,20±10,00	168,72±9,86	0,374
Vücut ağırlığı (kg)	78,88±12,99	79,04±13,51	0,966
VKİ	28,65±4,65	27,69±3,86	0,431
Cerrahi Süre(dk)	120(60-180)	120(60-180)	0,425
Cinsiyet			
Kadın	11(%44)	11(%44)	1,000
Erkek	14(%56)	14(%56)	
ASA			
I	0	1(%4)	1,000
II	25(%100)	24(%96)	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ASA: American Society of Anesthesiology=Amerikan Anestezi Derneği

Tablo II. İntraoperatif fentanil dozları ve desfluran MAK değerlerinin gruplara göre değişimi (n, ort ± SS)

	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
Fentanil (mg)	214,00±33,91	142,00±23,62	<0,001*
Desfluran (MAK)	0,97±0,04	0,80±0,09	<0,001*

MAK: Minimum alveolar konsantrasyon

*p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı

İntraoperatif tüm ölçüm zamanlarında desfluran için ortalama MAK değerleri Tablo-II'de sunuldu. Grup TAP'de intraoperatif desfluran MAK değerleri, Grup Kontrol'den anlamlı olarak daha düşük bulundu (p < 0,001).

Gruplar arasında olguların intraoperatif ortalama arter basınçları (OAB) 0.dk, 60.dk, 90.dk ve 150.dk da benzer bulundu (Tablo-III). İntraoperatif 30.dk ve 120.dk daki OAB'deki istatistiksel azalma klinik olarak TAP blok etkinliğinin başladığını düşündürdü. Gruplar arasında olguların intraoperatif kalp atım hızları (KAH) 0.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk ve 150.dk'larda benzer bulundu (Tablo-IV).

Postoperatif ağrı skorları (VAS 0-10) Tablo-V'te sunuldu. Grup TAP de VAS değerleri 0.dk (derlenme ünitesi), 30.dk, 1.sa, 2.sa, 4.sa, 8.sa ve 12.sa'lerde daha düşük bulundu (p<0,001). 24.sa ve 48.sa VAS değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo III. İntraoperatif ortalama arter basınçlarının gruplara göre değişimi (mmHg, n, ort ± SS)

	Kontrol Grubu	TAP Grubu	p-değeri
OAB Başlangıç	96,24±15,20	101,72±14,99	0,206 ^a
OAB (30dk→BAŞLANGIÇ)	%-12,24(-40,32:46,67)	%-20,91(38,89:31,43)	0,010 ^b
OAB (60dk → BAŞLANGIÇ)	%-4,55(-35:28)	%-15,79(38,10:42,86)	0,024 ^b
OAB (90dk→BAŞLANGIÇ)	%-20,41(-40,91:13,33)	%-19,22(45,45:31,43)	0,924 ^b
OAB (120dk → BAŞLANGIÇ)	%-22,11(-36,19:22,67)	%-18,18(33,33:32,86)	0,118 ^b
OAB (150dk→BAŞLANGIÇ)	%-14,29(-29,17:0)	%-22,73(23,81:35,71)	0,935 ^b

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir

30dk → Başlangıç; 30.dakikada elde edilen ölçümün başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

60dk → Başlangıç; 60.dakikada elde edilen ölçümün başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

90dk → Başlangıç; 90.dakikada elde edilen ölçümün başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

120dk → Başlangıç; 120.dakikada elde edilen ölçümün başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

150dk → Başlangıç; 150.dakikada elde edilen ölçümün başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

180dk → Başlangıç; 180.dakikada elde edilen ölçümün başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

* 180. Dakikaya ait gruplardaki örneklem sayısı istatistiksel karşılaştırma için yetersiz olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır ve bu nedenle yer verilmemiştir.

^a: Independent samples t test, ^b:Mann-Whitney U test

Tablo IV. İntraoperatif kalp atım hızının gruplara göre değişimi (atım/dk, n, ort ± SS)

KAH (atım/dk)	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
intraoperatif 0.dk	82,52±13,87	81,32±16,20	0,460
intraoperatif 30.dk	81,76±16,82	70,28±10,47	0,0041
intraoperatif 60.dk	74,84±15,31	68,64±8,38	0,082
intraoperatif 90.dk	69,65±10,76	72,21±10,87	0,422
intraoperatif 120.dk	73,45±11,06	77,62±10,65	0,292
intraoperatif 150.dk	77,20±14,55	81,71±13,29	0,589

KAH: Kalp atım hızı

Tablo V. Postoperatif vizüel analog skala (VAS) değerleri (n, ort ± SS)

	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
VAS(0-10)			
0.dk (derlenme ünitesi)	6,56±0,92	2,16±1,43	<0,001**
30.dk	5,44±0,82	2,68±1,38	<0,001**
1.sa	4,76±0,83	2,08±1,29	<0,001**
2. sa	4,36±0,81	1,32±1,14	<0,001**
4. sa	3,80±0,82	1,08±1,04	<0,001**
8. sa	3,80±0,96	1,60±1,35	<0,001**
12.sa	2,60±1	1,92±1,35	0,048*
24.sa	1,88±1,30	1,16±1,03	0,050
48.sa	0,52±0,77	0,24±0,52	0,128

VAS=Vizüel Analog Skala*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, **p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı

HKA ile 0.dk, 30.dk, 1.sa, 2.sa, 4.sa,8.sa,12.sa'lerdeki tüketilen morfin miktarları Grup TAP'de daha düşük bulundu (p<0,001). Toplam tüketilen morfin miktarı Grup TAP'de (3.68 ± 1.49) kontrol grubuna (13.04 ± 1.31) göre daha düşük bulundu (p<0,001). 24.saat ve 48.saat'lerdeki morfin tüketimleri

Postoperatif dönemde kontrol grubundaki bütün hastalara HKA kullanımına ek olarak klinik hemşiresi tarafından i.m. 50 mg meperidinin postoperatif 2. saatte uygulandığı. Grup TAP'deki hastalara HKA dışında ek analjezik uygulanmadığı saptandı.

Grup Kontrol'deki hastaların tümünün 0.dk'da (derlenme ünitesinde) ilk HKA ile morfin ihtiyacının olduğu saptanırken, Grup TAP'deki hastaların %36'sının (9 kişi) 0.dk, %44'ünün (11 kişi) 30.dk, %12'sinin (3 kişi) 1.sa, %4'ünün (1 Kişi) 2. sa'te ilk HKA ile morfin ihtiyacının olduğu saptandı (p<0,001).

Grup TAP'de postoperatif bulantı-kusma ve hipertansiyon anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001, p<0,001) (Tablo-VII). Grup TAP'de hasta memnuniyeti değerleri daha yüksek bulundu (p<0,001).

Tablo VI. Postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile tüketilen morfin miktarları (mg,n, ort ± SS)

Zaman	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
0.dk	2,00±0,00	0,72±0,98	<0,001**
30.dk	2,00±0,00	1,20±1,00	<0,001**
1.sa	1,92±0,40	0,48±0,87	<0,001**
2.sa	2±0	0,24±0,66	<0,001**
4.sa	1,84±0,55	0,16±0,55	<0,001**
8.sa	1,84±0,55	0,32±0,74	<0,001**
12.sa	1,28±0,97	0,48±0,87	<0,01*
24.sa	0,16±0,55	0,16±0,55	1,00
48.sa	0,00±0,00	0,00±0,00	1,00
Toplam	13,04±1,31	3,68±1,49	<0,001**

*p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı

**p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo VII. Olguların bulantı-kusma, hipertansiyon görülme oranları (n,%)

	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
Bulantı/Kusma			
Yok	9(%36)	22(%88)	<0,001*
Var	16(%64)	3(%12)	
Postoperatif HT			
Yok	7(%28)	21(%84)	<0,001*
Var	18(%72)	4(%16)	

*p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı

HT: Hipertansiyon

Tablo VIII. Hasta memnuniyeti (n,ort ± SS)

	Grup Kontrol (n=25)	Grup TAP (n=25)	p-değeri
Hasta Memnuniyeti	5,16±0,89	9,12±1,09	<0,001*

*p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı

Tartışma

Kronikleşmiş postoperatif ağrı, günümüzde hastanelere başvurunun büyük bir kısmını içermekte ve ciddi işgücü kaybına neden olmaktadır^{2,3}. Tüm geliştirilen ilaçlar, teknikler ve teknolojilere rağmen, çalışmalar hala hastaların %25-67'sinin ameliyat sonrasında orta ve ciddi düzeyde ağrı çektiklerini göstermektedir. Bunun neticesinde de ağrıya bağlı postoperatif pulmoner ve kardiyak komplikasyonlarla karşılaşılabilir⁴.

Etkili bir postoperatif ağrı tedavisi ile cerrahi stres ve sonucunda morbidite azalır, belli cerrahi tiplerinde sonuçları iyileştirir. Rejyonel anestezi yöntemlerinin gelişmesi hem ağrı tedavisinde daha etkili bir seçenek sunmuştur, hem de sistemik ilaç kullanımlarına bağlı görülen yan etki insidansını azaltmıştır⁵.

Transversus abdominis plane (TAP) bloğu, çeşitli abdominal cerrahi tiplerinde güvenli olduğu ve postoperatif ağrı, bulantı, kusma ve postoperatif opioid ihtiyacının çeşitli tipte abdominal ameliyatlar sonrasında azalttığı görülen periferik sinir bloğudur⁶.

Çalışmamızda; renal tümör cerrahisi amacıyla laparoskopik opere edilen nefrektomi olgularında, postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile iv morfin verilen, indüksiyon öncesi TAP blok uygulanan ve uygulanmayan 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların çalışma ile ilgili verileri genel hasta dosya kayıtlarına ek olarak, TAP blok uygulanan hasta grubunda peroperatif tutulan TAP blok formlarındaki bilgilerden retrospektif olarak incelendi.

Postoperatif analjezi etkinliği açısından retrospektif olarak inceledik. Bir çok çalışmada alt abdominal cerrahi veya laparoskopik prosedürlerle ilişkili TAP

Nefrektomide Transversus Abdominis Blok Etkinliği

blok etkinliği tanımlanmıştır⁷. Bununla birlikte, Laparoskopik nefrektomi cerrahisi geçiren hastalarda TAP blok uygulaması ile ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır.

Laparoskopik nefrektomi cerrahisi olgularında TAP bloğun ağrı şiddeti, ilk analjezik ihtiyacı ve postoperatif analjezik tüketimi üzerine olan etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda literatürle benzer olarak postoperatif ağrı skorlarının düştüğü, postoperatif analjezik gereksiniminin azaldığı ve opioidlere bağlı bulantı, kusma gibi komplikasyonları en aza indirdiğini saptadık. Bu sonuçları yapılan diğer çalışmaları sonuçlarıyla benzer olarak değerlendirdik.

Erbacan ve ark.⁸ yapmış oldukları çalışmada alt batin cerrahisi geçirecek hastaları 2 gruba ayırarak, bir gruba %0,5 bupivakain ve %1 lidokain 30 mL ile TAP blok, diğer gruba ise IV morfin ile HKA uygulamışlardır. Her iki grupta benzer analjezik etkinlik gözlemlenmiştir. Ancak morfinin yan etkilerinden kaçınmak için TAP bloğun alternatif olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kucur ve ark.⁹ yaptıkları çalışmada genel anestezi altında elektif sezaryen operasyonu geçirecek hastalara USG eşliğinde postoperatif TAP blok uygulamışlar, 1, 2, 4, 12 ve 24. saatlerde bakılan VAS değerlerini kontrol grubuna göre düşük olarak bulmuşlardır.

Salman ve ark.¹⁰ çalışmasında inguinal herni cerrahisi geçirecek 64 hastaya spinal anestezi sonrası bir gruba serum fizyolojik, diğer gruba ise %0,25 bupivakainle TAP blok uygulamıştır. VAS skorları 2, 4, 6, 12, 24. saatlerde değerlendirilmiştir. Tüm zamanlarda VAS skorlarını TAP blok uygulanan grupta düşük bulmuşlardır. Her iki çalışmada da postoperatif morfin gereksinimi TAP blok uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (p<0,05).

Nomaqhawe ve ark.¹¹ çalışmasında genel anestezi altında yapılan histerektomi sonrası bir gruba 21 mL %0,25 bupivakain ve 4 mg deksametazon ile, diğer gruba (kontrol) ise 21 mL %0,9 SF ile TAP blok ve ayrıca tüm hastalara postoperatif intramusküler petidin uygulanmıştır. Postoperatif istirahat sırasında 2. ve 4. saatlerde bakılan ağrı skorlarının aynı olduğu fakat hareket esnasında ve 4.saatten sonra bupivakain ile TAP blok uygulanan grupta ağrı skorlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ilk analjezik uygulama zamanı bupivakain ile TAP blok yapılan grupta daha geç olmuştur. Postoperatif 4.sa'ten sonra TAP grubunda ağrı skorlarının daha düşük olması bloğun operasyon bitiminde yapılmasıyla açıklanmıştır.

Bu çalışmada rutin yapılan intramusküler opioid analjezisine ek olarak, TAP blok uygulanmasının histerektomi ameliyatları için iyi bir analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ilk analjezik uygulama zamanını ilk HKA (morfin) kullanım zamanıyla belirledik. Grup

TAP'te kontrol grubuna göre ilk analjezik kullanma zamanını daha uzun bulduk. Toplam tüketilen morfin miktarının kontrol grubunda Grup TAP'e göre daha yüksek miktarda olduğunu saptadık.

Cansız ve ark.⁷ yaptıkları çalışmada, spinal anestezi altında yapılan sezaryen operasyonu sonrası bir gruba bilateral 20 mL %0,25 konsantrasyonda (toplamda 40 mL) levobupivakain ile TAP blok uygulamış, diğer gruba TAP blok uygulamamışlardır. Benzer şekilde ilk analjezik uygulama zamanı TAP yapılan grupta (192,0±82,8 dakika) kontrol grubuna (52,8±39,6 dakika) göre uzun bulunmuştur. Postoperatif analjezik ihtiyacını kontrol grubunda fazla bulmuşlardır (p<0,05).

Kıtlık A. Ve ark.¹² canlı karaciğer donörlerinde postoperatif analjezi amacıyla TAP blok uygulamışlardır. TAP blok uyguladıkları hastaları Grup-1 sadece Genel Anestezi alan hastaları Grup-2 olarak sınıflamışlar. Morfin tüketimini Grup 1'de 2. 6. ve 24. saatlerde Grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük bulunmuşlardır (P <0,05). Grup 1'de postoperatif VAS ve morfin tüketimini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (P <0,05).

Her iki çalışma, Laparoskopik nefrektomi dışında batin cerrahisi geçiren olgularda uygulansa da bizim çalışmamızı destekler durumda TAP bloğun etkin olduğunu göstermiştir.

Parikh BK ve ark.¹³ laparoskopik donör nefrektomi uygulanan 60 hasta da TAP bloğun postoperatif analjezik etkinliğini incelemişler. TAP blok uygulanan gruptaki hastalarda 24 saatte VAS skorları anlamlı derecede daha düşük, ilk analjezik uygulama zamanını daha uzun ve tüketilen tramadol dozunun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızın bu çalışmaya olan üstünlüğü HKA kullanıldığı için daha doğru analjezik tüketim miktarı verilerine ulaşmamızı sağlamasıdır. Daha doğru test etmemizi sağlamıştır. Toplam kullanılan morfin miktarları hakkında net verilere ulaşmamızı sağladı.

Laparoskopik nefrektomi cerrahisi ağrı yönetiminde, lokal anestezi infülrasyonu, interkostal sinir bloğu, epidural blok ve quadratus lumborum blokları (QL-1,QL-2,QL-3) gibi çeşitli rejyonal teknikler başarıyla kullanılmıştır. TAP bloğun avantajlarını vurgulamak önemlidir. Paravertebral ve epidural bloklarla ilişkili sempatik blok TAP blok ta oluşmaz, opioidlerin kullanımını genellikle gerekmez, daha az tümör rekürrensi olur, basit, hızlı ve etkili bir bloktur.

Araujo Am ve ark.¹⁴ laparoskopik nefrektomi cerrahisinde TAP blok yapılan grupta, trokar bölgesi infülrasyonu yapılan gruba kıyasla anlamlı bir klinik yarar göstermediğini bildirmişler. Bizim çalışmamızda ki olgulara, trokar bölgesine lokal anestezi infülrasyonu yapılmadığı için çalışma sonuçlarımızı etkilemedi.

Shaker TM ve ark.¹⁵ major abdominal onkolojik rezeksiyon uygulanan 32 TAP ve 35 Torasik Epidural anestezi (TEA) hasta grupları ile yaptıkları çalışmada, TEA grubunda ilk 24 saatte artan hipotansiyon ataklarının görüldüğü bildirilmiştir. Gruplar arasında 24-48 saat sıvı dengesinde fark olmadığı belirtilmiştir. TEA grubu için uygulanan opioidlerin genel parenteral morfin eşdeğerleri postoperatif her gün için daha yüksek olarak bulunmuştur. Postoperatif TAP ve TEA grupları arasında subjektif ağrıda herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Her iki teknikle ilişkilendirilebilecek TEA grubunda artan hipotansiyon atakları dışında hiçbir morbidite bildirilmemiştir.

Kendall MC ve ark.¹⁶ TAP ve TEA'yi karşılaştıran abdominal onkolojik cerrahi geçiren 67 hastayı değerlendiren çalışmada transvers abdominis plane (TAP) blok kullanımının daha düşük parenteral morfin eşdeğer kullanımı ile ilişkili olduğu ve TEA ile karşılaştırıldığında erken postoperatif dönemde hipotansiyon insidansının azaldığı bildirilmiştir.

TAP blok komplikasyonlarının, TEA'ye göre daha az olması, USG kullanılarak daha güvenle yapılabilmesi ve lokal anesteziK dağılımını görüntüleyebilmesi gibi avantajları olması nedeniyle postoperatif analjezi de daha yaygın kullanılması gerekliliğini savunuyoruz.

Sahin L. ve ark.¹⁷ tek taraflı alt abdominal cerrahi geçiren pediatrik hastalarda postoperatif analjezi sağlamak için, kaudal blokların analjezik etkilerini, USG kılavuzlu transversus abdominis plane (TAP) bloklarını ve ilio-inguinal / ilio-hipogastrik (II / IH) bloklarını karşılaştıran 90 hastalık bir çalışma yapmışlar, Kaudal ve TAP bloklarının postoperatif erken dönemde II / IH sinir bloklarından daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Pediatrik olgularda kaudal blok alternatifi olarak TAP blok uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Park SY. ve ark.¹⁸ kolon kanseri için elektif laparoskopik kolektomi uygulanan hastalarda intraperitoneal enjeksiyon kullanarak yeni bir laparoskop destekli TAP (LTAP) blok tekniği tanımlamışlar ve postoperatif ağrı kontrolü açısından analjezik etkisini USG kılavuzluğunda TAP (UTAP) bloğu ile karşılaştırmışlardır. LTAP grubunda 38 hasta ve UTAP grubunda 35 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 48 saat içinde postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimi benzer bulunmuştur.

Preventif analjezi açısından USG kılavuzluğunda TAP blok uygulanmasının daha etkin olduğunu düşündük. Laparoskopik TAP uygulaması tek başına anestezi ekibi tarafından uygulanabilecek bir yöntem olmadığından USG eşliğinde TAP blok uygulaması daha avantajlı ve kolay uygulanabilir bir bloktur.

TAP bloğun etkinliği ile farklı sonuçlar elde eden çalışmalar da bulunmaktadır. Petersen ve ark.¹⁹ yaptıkları bir çalışmada genel anestezi altında uygulanan inguinal herni cerrahisi için TAP blok uyguladıkları

grubu, TAP blok uygulamadıkları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. VAS değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ağrıları olup olmadığına bakılmaksızın 6 saatte bir tüm hastalara rutin parasetamol ve ibuprofen uygulanmıştır. Ancak bu ilaçlar inguinal herni cerrahisi için yeterli analjezi sağlayabileceği için TAP blok etkinliği görülmemiş olabilir.

Noelle ve ark.²⁰ yaptıkları çalışmada renal transplantasyon yapılan 65 hastanın yarısına 20 mL% 0,375 levobupivakain, diğer yarısına ise 20 mL %0,9 SF ile kör teknik uygulanarak TAP blok uygulamışlardır. Her iki gruba da HKA ile morfin verilmiştir. Postoperatif morfin ihtiyacı ve ağrı skorları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdan farklı olarak iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Bu sonuçlara bloğun kör teknikle yapılmış olması ve kullanılan lokal anesteziK volümünün düşük olması neden olmuş olabilir. 20 mL volümün renal transplantasyon cerrahisinde sinirleri bloke etmek için yeterli olmadığını düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda TAP blok 30 ml volümde uygulanmıştır ve etkin sonuçlar elde edilmiş olduğu saptanmıştır.

Erbabacan ve ark.⁸, ise alt batin cerrahisi geçirecek hastaların yarısına cerrahi bitiminde USG eşliğinde TAP blok, diğer yarısına morfin ile HKA uygulamışlardır. Postoperatif KAH'nın TAP blok yapılan grupta diğer gruba göre düşük seyrettiğini saptamışlardır. Kan basıncı değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit bulmamışlardır. Çalışmamızda intraoperatif parametreler incelendiğinde KAH 30. dk daki azalma dışında gruplar arasında fark bulamadık.

TAP bloğun olası komplikasyonları hematoma, vasküler yaralanma, femoral sinir tutulumu ve batin içi barsak perforasyonudur. Ancak yapılan çalışmalarda, TAP blok sonrası sık komplikasyonlarla karşılaşmamıştır. Bizim hastalarda USG ile TAP blok uygulanmış olmasının bu tür komplikasyonları önlemiş olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bir diğer parametresi hasta memnuniyeti olarak belirlenmişti. Kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda TAP blok uygulanan olgularda yüksek hasta memnuniyeti oranları olduğunu belirledik.

Çalışmamızın limitasyonları ise, çalışmanın retrospektif olarak düzenlenmesi, postoperatif analjezik ajan gereksinimlerini belirlemede hasta kontrollü analjezi (HKA) dışında, gerektiğinde hemşire kontrollü analjezik meperidin kullanılmasıdır. Çalışmamızda TAP blok'un genel anestezi indüksiyonundan sonra uygulandığı için dermatom dağılımı ve bloğun etkinliğinin değerlendirilememiştir. Bir başka kısıtlılık ise kandaki lokal anesteziK ölçümünün yapılmamış olmasıdır. Sonraki çalışmalar için daha çok olgu üzerinde prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

Nefrektomide Transversus Abdominis Blok Etkinliği

Sonuç olarak, TAP blok'un postoperatif ağrı skorlarını düşürdüğü görülmüştür. TAP blok aynı zamanda postoperatif opioid ve analjezik gereksinimini azaltıp, opioidlere bağlı bulantı, kusma gibi komplikasyonları azaltmıştır. Preoperatif uygulanan TAP blok ile ilgili olarak hasta memnuniyetinin yüksek olması bu konularda daha farklı protokollerle çalışma yapılması konusunda bizi cesaretlendirmiştir.

Kaynaklar

1. White PF: The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg*, 2005; 101: 15–22
2. Loeser ID_ Agn Tedavisinin Geleceği_ Erdine S. Agn_ Birinci basla Nobel tip kitapçevleri, istanbul 2000; 1: L
3. Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB, et al. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting_ An updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on acute pain management *Anesthesiology* 2004;100: 1573-81.
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged_ *Anesth Analg* 2003; 97: 534-40
5. Sharma P, Chand T, Saxena A, Bansal R, Mittal A, Sbrivastava U_ Evaluation of postoperative analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: A comparative study_ *JNat Sci Bio Med* 2013; 4: 177-80.
6. F.W. Abdallah, V.W. Chan, R. Brull Transversus abdominis plane block: a systematic review *Reg Anesth Pain Med*, 37 (2012), pp. 193-209
7. Cansız KH, Yedekçi AE, Şen H, Özkan S, Dağlı G. The Effect of Ultrasound Guided Transversus Abdominis Plane Block for Cesarean Delivery on Postoperative Analgesic Consumption. *Gulhane Medical Journal* 2015; 57.2:121-4
8. Erbabacan E, Kendigelen P, Koksall GM, et al. Comparison of Transversus Abdominis Plane Block and IV Patient-Controlled Analgesia after Lower Abdominal Surgery. *Turk Anestezi ve Reanimasyon Dernegi* 2015,43:24
9. Kucur TülubaŐ Evrim, Duman Erkan, Çetingök Halil, Demir Güray, Altun Dilek, Hergünsel Oya ve ark. Post-Op Analgesic Efficacy of Transabdominal Rectus Plexus Block with the aid of USG in Cesarean Section, *istanbul Med J* 2013; 14:271-5.
10. Salman AE, YetiŐir F, Yürekli B, Aksoy M, Yıldırım M, Kılıç M. The efficacy of the semi-blind approach of transversus ab-

dominis plane block on postoperative analgesia in patients undergoing inguinal hernia repair: a prospective randomized double-blind study. *Local and regional anesthesia* 2013;6 :1

11. Nomaqhaw M, Farai D. Madzimbamuto, and Samson Shumbairerwa. Adding a transversus abdominis plane block to parenteral opioid for postoperative analgesia following trans-abdominal hysterectomy in a low resource setting: a prospective, randomised, double blind, controlled study. *BMC research notes* 2016; 9: 50.
12. Kıtık A, Erdogan MA, Ozgul U et al. Ultrasound guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in live liver donors: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial *J Clin Anesth*.2017 Feb;37:103-107
13. Parikh BK, Waghmare VT, Shah VR, et al. The analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for retroperitoneoscopic donor nephrectomy: A randomized controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2013 Jan;7(1):43-7
14. Araújo AM, Guimarães J, Nunes CS, Couto PS, Amadeu E. Postoperative pain after trocar placement infiltration against laparoscopic nephrectomy versus ultrasound transversus abdominis plane block: prospective study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017 Sep - Oct;67(5):487-492
15. Shaker TM, Carroll JT, Chung MH, Koehler TJ, Lane BR, Wolf AM, Wright GP. The efficacy and safety of transversus abdominis planar blocks versus thoracic epidural anesthesia in patients undergoing major abdominal oncologic resection: a prospective, randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2018 Mar;215(3):498-501
16. Kendall MC, Castro-Alves LJ. Transversus abdominis block (TAP) was compared with thoracic epidural analgesia: Are there any wins? *Am J Surg*. 2018 Jan 31
17. Sahin L, Soydinc MH, Sen E, Cavus O, Sahin M. Comparison of three different regional block techniques in pediatric patients. Prospective randomized single-blind study. *Saudi Med J*. 2017 Sep;38(9):952-959.
18. Park SY, Park JS, Choi GS, Kim HJ, Moon S, Yeo J. Comparison of analgesic efficacy of transversus abdominis plane block in laparoscopically assisted and ultrasound guidance after laparoscopic colorectal surgery: Randomize, Single Blind, Non-Inferiority Study. *JAmCollSurg*. 2017 Sep;225(3):403-410
19. Petersen PL, Mathiesen O, Stjernholm P et al. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: a randomised clinical trial *L Eur J Anaesthesiol*2013;30: 415-21
20. Freir NM, Murphy C, Mugawar M., Linnane A, Cunningham AJ. Transversus abdominis plane block for analgesia in renal transplantation: a randomized controlled trial. *Anesth& Analg* 2012;115.4:953-7.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Diabetes Mellitusun Donuk Omuz Tedavisinde Uygulanan İnterskalen Blok Altında Rehabilitasyon Başarısına Etkisi - Retrospektif Çalışma

Teoman ATICI

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

ÖZET

Donuk omuz, omuzun hareket kısıtlılığı ile seyreden ve ağrıya yol açan bir hastalıktır. Kas iskelet sistemi patolojileri içinde ilk sıralarda yer alır. Çalışmanın amacı bir risk faktörü olan diabetes mellitusun (DM) donuk omuz tedavisinde uygulanan interskalen kateter altında egzersize etkisini incelemektir. 2014-2019 yılları arasında donuk omuz şikayetiyle başvuran ve interskalen blok altında egzersiz tedavisi alan 21 hasta (16 kadın 5 erkek) fizik muayene değerleri ve klinik bulguları ile retrospektif olarak değerlendirildi. İşlem sonrası minimum değerlendirme süresi 6 aydı. Hastalar risk faktörü olan DM tanılı olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. (13 diabetiz-8 diabetli) Ortalama yaş 59,4 (min42 -max 86) idi. İki hasta grubunun blok öncesi ve son izlemdeki omuz hareket açıklıkları ve fonksiyonel durumları goniometrik ölçüm ve UCLA (University of California Los Angeles) anketi kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar istatistiki olarak analiz edildi. Yapılan istatistik sonucunda her iki grubunda interskalen blok uygulamasından anlamlı yarar gördüğü gözlemlendi. Diabetin eşlik etmediği donuk omuz tanılı hastaların EHA (Eklem Hareket Açıklığı) ve UCLA skorlarındaki iyileşmenin diabetli hastalarından anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Donuk omuzun en sık görüldüğü yaş, aktif orta yaşlıdır. Sosyo-ekonomik kayıpları en aza indirmek için hastaların erken dönemde çalışma ve sosyal yaşantılarına dönmesi önemlidir. Tedavide anestezi altında manipülasyon kullanılabilir fakat anestezinin etkisi geçtikten sonra manipülasyondaki kazanımın ciddi bir kısmı kaybedilmektedir. Bunu engellemek için interskalen blok kateteri (kontrollü aneljezi) altında rehabilitasyon hedeflenmektedir. DM'li donuk omuzun prognozu daha kötüdür. İnterskalen blok altında rehabilitasyon donuk omuzun etyolojisinden bağımsız olarak hareket açıklığında ve fonksiyonda anlamlı iyileşme sağlamaktadır. DM'li hastaların son kontrollerindeki gerek hareket açıklıkları, gerekse fonksiyonel skorları DM'li olmayanlardan istatistiksel olarak daha kötüdür.

Anahtar Kelimeler: Donuk Omuz. Diabetes Mellitus. İnterskalen Blok Kateter. Omuz Rehabilitasyon. Anestezi altında egzersiz.

The Effect of Diabetes Mellitus on Rehabilitation Success Under Interscalene Block in Frozen Shoulder Treatment – A Retrospective Study

ABSTRACT

Frozen shoulder (FS) is one of the most important musculoskeletal diseases that causes severe pain and loss of joint motion. The aim of this study is to observe the effect of diabetes mellitus (DM) on exercise under the interscalene block in the treatment of frozen shoulder. Twenty-one patients (16 females, 5 males) with frozen shoulder who were treated with exercise under interscalene block between 2014-2019 were evaluated retrospectively. The minimum postoperative follow-up was 6 months. The patients were divided into two groups as those with and without DM (13 without DM-8 DM). The mean age was 59.4 (min 42 -max 86). Shoulder range of motion and functional status were evaluated using goniometric measurement and UCLA questionnaire before the block and at the last follow-up. The results were analyzed statistically. As a result, it was observed that rehabilitation with interscalene block catheter useful for both groups. Interscalene block has better results for non-diabetic frozen shoulders than diabetics ($p < 0.05$). FS is most prevalent in the active-middle age. Early rehabilitation is vital to reduce the detrimental socio-economic effects of the disease. Manipulation under anesthesia is effective to improve range of motion but a significant degree of gain is lost once anesthesia is over. To minimize this, rehabilitation may be performed using interscalene block catheter. Prognosis of FS in patients with DM is worse than other etiologies. Rehabilitation under interscalene block provides significant improvement in range of motion in all patients with FS. Improvement in both the range of motion and functional scores of the patients with DM is less than those without DM.

Key Words: Frozen Shoulder. Diabetes Mellitus. Interscalene Block Catheter. Shoulder Rehabilitation. Shoulder Exercises Under Anesthesia.

Geliş Tarihi: 07.Ekim.2019
Kabul Tarihi: 30.Mart.2020

Dr. Teoman ATICI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Tel.: 0532 306 55 11
E-posta: teoman@uludag.edu.tr

Donuk omuz, glenohumeral eklemin ileri derece hareket kısıtlılığı ile seyreden, şiddetli ağrıya ve fonksiyonel kayba yol açan bir hastalıktır. Kendi kendini sınırlayıcı bir karakteri olan bu rahatsızlık sanıldığı kadar aksine ağırlı kas iskelet sistemi patolojileri içinde görülme sıklığı olarak ilk sıralarda yer alır¹. İlk olarak 1872 yılında Duplay² tarafından “skapulohumeral

periartrit” olarak tanımlanan bu hastalığı Codman³ 1934’te “donuk omuz” şeklinde isimlendirmiştir. Aradan geçen bunca süreye rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda klinik tabloya sıklıkla eşlik eden ve etyolojide rol oynadığı düşünülen sistemik faktörler içinde diabetes mellitus, hiperlipidemiler, tiroid metabolizması bozuklukları ve hipoadrenalizm yer alır.

Her ne kadar donuk omuz etiyopatogenezi tartışmalı olsa da, hastalığın klinik tablosu oldukça tipik ve kısıtlayıcıdır. Glenohumeral eklemdaki ağrı sebebi ile hasta omuz hareketlerini istemli olarak azaltmış ve korumaya almıştır. Çekilen röntgenlerde kemik yapılarında herhangi bir patolojiye rastlanmaz. Hastalığın çeşitli evrelerinde alınan patolojilerde eklem kapsülünde kronik inflamasyon, kapsül kalınlığında artma, kapsül-cerrahi boyun yapışıklıkları ve ilerleyici fibrozis görülmesi sebebi ile Neviasser tarafından “adheziv-kapsülit” olarak da adlandırılmıştır^{4,5}. Eklem kapsülü ve çevre dokulardaki kontraktürler sebebi ile hem aktif hem de pasif omuz hareketleri tüm yönlerde ileri derece kısıtlanmıştır. Hastanın omzunda tama yakın fonksiyon kaybı vardır⁶.

Donuk omuz olguları altta yatan patoloji olup olmasına göre primer ya da sekonder olarak sınıflandırılabilir. Sekonder tipe yol açan sebepler içinde diabetes mellitus önemli bir yer tutar. Özellikle insülin bağımlı vakalarda kısıtlılık daha belirgindir ve prognoz daha kötüdür^{7,8}. Biz de kendi klinik tecrübemizde interskalen blok, hasta kontrollü analjezi, anestezi altında manipülasyon ve cerrahi gevşetme uygulanan diabetik hastaların fonksiyonel sonuçlarının diabetik olmayanlara kıyasla daha kötü olduğunu farkettik. Hipotezimizi test etmek için bu retrospektif klinik çalışmayı dizayn ettik.

Materyal ve Metod

Yerel etik kuruldan gerekli izinin alınmasını takiben, minimum 6 aylık konservatif tedaviye cevap alınmaması üzerine 2014-2019 yılları arasında ameliyathanede interskalen blok ve sonrasında hasta kontrollü analjezi ile egzersiz programına alınan donuk omuz tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Omuz çevresi kırık öyküsü olan, donuk omuz öncesinde görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş eklem içi ya da rotator manşet patolojileri olan, diabet dışında sistemik donuk omuz sonuçlarını etkileyecek metabolik komorbiditelere (hipotiroidizm, hipertiroidizm) sahip, kateter uygulaması sonrası uygulanan egzersizlere uyum göstermeyen ya da tedavi sürecini reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerini karşılayan ve en az 6 aylık klinik takibi olan toplam 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 16’sı kadın, 5’i erkekti. Ortalama yaş 59,4 yıl idi (42-86). Hastaların 7’si iş hayatına devam eder-

ken, 14’ü emekli ya da ev kadını idi. 6 hastanın sağ, 15 hastanın sol omuzunda hareket kısıtlılığı vardı. 5 hastanın dominant, 16 hastanın ise dominant olmayan ekstremitelerinde donuk omuz görüldü (Tablo I). Hastalar diabetli olup olmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Her iki hasta grubunun blok öncesi ve son izlemlerindeki omuz hareket açıklıkları ve fonksiyonel durumları goniometrik ölçüm ve UCLA hasta memnuniyet anketi kullanılarak ölçüldü. İki grup arasında blok öncesi fark olup olmadığı ve tedaviden gördükleri fayda istatistiksel olarak incelendi.

Tablo I. Hastaların demografik verileri

Hasta Sayısı		21
Cinsiyet	Kadın	16
	Erkek	5
Yaş		59,4 (42-86)
Meslek Sahibi Olan		7
Takip Süresi		14,2 ay (6-32)
Diabetes Mellitus	Var	8
	Yok	13
Etkilenen Taraf	Dominant Omuz	5
	Dominant Olmayan Omuz	16
Diğer Omuzda da Semptom Olan		4

Hasta analizlerinin istatistiki değerlendirmesinde verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren verinin karşılaştırılmasında iki fazla grup için t testi normal dağılmayan veri için Mann Whitney testi, Nitel verilerin analizinde Fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin grup içi karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasında son ölçümdeki değişim fark değerleri alınarak karşılaştırma yapıldı ve anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS23.0 istatistik paket programında yapılmıştır.

Skalen Blok Uygulaması

Hastalara ameliyathane koşullarında gerekli artım ve örtümü takiben aynı kıdemli anestezi doktoru tarafından interskalen blok uygulandı ve kalıcı kateter yerleştirildi. Cerrah tarafından anestezi altında omuz manipüle edildi ve hareket açıklığı tama yakın sağlandı. Hastaların cerrahi sonrası dönemde kullanmaları için kalıcı katetere hasta kontrollü analjezi cihazı bağlandı.

Hastalara bloğun geçmesini takiben aynı gün içinde eklem hareketlerine yönelik rehabilitasyon programı düzenlendi. Egzersizden 30 dakika önce analjezik infüzyonu başlanan hastalara fizyoterapist eşliğinde aktif ve pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri başlandı. Bir hafta süre ile interne edilen hastalar ev egzersiz programı verilerek taburcu edildi ve blok sonrası 1. ayda poliklinik kontrolüne çağrıldı. Ortalama takip süresi 14⁽⁶⁻³²⁾ aydı (Tablo I). Yapılan poliklinik

Diabetes Mellituslu Hasta; Donuk Omuz ve İnterskalen Blok

kontrollerde hastaların eklem hareket açıklıkları ölçüldü ve UCLA hasta anketi kullanılarak fonksiyonel durumları değerlendirildi¹⁰.

Sonuçlar

Her iki hasta grubunda da kateter takılması sonrası omuz abduksiyon, fleksiyon, iç rotasyon ve dış rotasyonda anlamlı artış gözlemlendi (Tablo II, Tablo III). (p<0,05).

Tablo II. Diabetli hastalarda blok öncesi ve son kontrollerdeki eklem hareket açıklıkları

	İşlem Öncesi EHA	İşlem Sonrası Takiplerdeki EHA	İşlem Öncesi ve Sonrası EHA-Değişim	Anlamlılık P<0,05
Abduksiyon	5,87(0-15)	108,75 (70-140)	102,8 (66-138)	0,012
Fleksiyon	5,25(0-11)	125,6 (100-150)	120,3 (144-98)	0,012
İç Rotasyon	5,25 (2-8)	56,8 (45-75)	51,6 (37-69)	0,012
Dış Rotasyon	3,5 (0-6)	60,6 (45-70)	57,1 (45-69)	0,012

EHA: Eklem Hareket Açıklığı

Tablo III. Diabeti olmayan hastalarda blok öncesi ve son kontrollerdeki eklem hareket açıklıkları

	İşlem Öncesi EHA	İşlem Sonrası Takiplerdeki EHA	İşlem Öncesi ve Sonrası EHA-Değişim	Anlamlılık P<0,05
Abduksiyon	8,3(0-15)	148,4 (120-170)	140 (105-170)	0,001
Fleksiyon	7,2(0-12)	155,3 (130-175)	148,15 (120-172)	0,001
İç Rotasyon	5,6 (0-10)	75,7 (60-90)	70,15 (55-85)	0,001
Dış Rotasyon	3,8 (0-10)	74,5 (60-90)	70,6 (55-85)	0,001

EHA: Eklem Hareket Açıklığı

Diabeti olmayan hastalarda kateter uygulaması sonrası eklem hareket açıklıklarında oluşan artışın diabeti olan ve kateter uygulanmış olan hastalarda gözlenen eklem hareket açıklığındaki artışa göre anlamlı şekilde fazla olduğu gözlemlendi (p<0,05). (abduksiyon p-skor: 0,002, fleksiyon p-skor:0,003, iç rotasyon p-skor:0,002, dış rotasyon p-skor:0,003)

Hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde UCLA anketi kullanıldı. Kateter işlemi sonrası UCLA skoru diabetin eşlik ettiği hastalarda ortalama; 28,9^(17,1-45,7) iken diabetin eşlik etmediği hastalarda 33,1^(17,1-51,4) olarak ölçülmüştür. Kateter takılması sonrası UCLA skorlamasındaki artışın her iki grup için de anlamlı olduğu görüldü. Diabetin eşlik etmedi-

ği donuk omuz tanılı hastalarda kateter takılması sonrası UCLA skorlamasındaki artışın ise diabetin eşlik ettiği hastalarda gözlenen artışa göre anlamlı olarak fazla olduğu gözlemlendi. (p<0,05).

Tartışma

Donuk omuz glenohumeral eklem hareketlerinin ileri derecede kısıtlandığı ve ağır fonksiyonel kayıplara yol açan bir hastalıktır. Her ne kadar bu rahatsızlık kendiliğinden regrese olsa da, gerek bu sürecin yıllara yayılması, gerekse en sık görüldüğü yaş grubunun aktif orta yaş olması sebebi ile ciddi sosyo-ekonomik sonuçları olmaktadır. Ağrısız ve tama yakın omuz hareketinin geri kazanımı ve hastaların normal çalışma ve sosyal yaşantılarına kısa sürede döndürülmesi büyük önem taşımaktadır⁹⁻¹³.

Glenohumeral eklem hareket açıklığının artırılması için uygulanan yöntemlerden birisi de ameliyathane anestezisi altında yapılan manipülasyondur. Bu teknikle sıklıkla tama yakın hareket açıklığı elde edilmekte, fakat hastalar sonraki rehabilitasyon sürecinde bu kazanımın ciddi bir kısmını kaybetmektedirler. Bunun önüne geçmek ve fizyoterapi esnasında mümkün olduğunca geniş bir hareket arkını koruyabilmek için kliniğimizde kalıcı interskalen blok kateteri yerleştirilmekte ve hasta kontrollü analjezi cihazı ile rehabilitasyonun daha etkin olması hedeflenmektedir^{9,14,15}.

Diabetes mellituslu donuk omuz prognozunun daha kötü olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁷. Bizim çalışmamızda da DMli hastalarda son kontrollerde EHA kazanımının DM olmayanlara kıyasla daha sınırlı kaldığı görülmüştür. Beklenildiği şekilde, bu hastaların UCLA anketi ile ölçülen fonksiyonel kazanımları da literatürde bildirilen metabolik hastalığı olmayan olgulardan daha geride kalmıştır^{18,19}.

İnterskalen blok altında manipülasyon ve sonrasına hasta kontrollü analjezi ile uygulanan rehabilitasyon donuk omuzun etyolojisinden bağımsız olarak hareket açıklığında ve hasta fonksiyonunda anlamlı iyileşme sağlamaktadır¹⁸. Fakat bu iyileşme DMli hastalarda, istatistiksel olarak daha düşüktür ve bu hastaların son kontrollerindeki gerek hareket açıklıkları, gerekse fonksiyonel skorları DM olmayan hastalardan istatistiksel olarak daha kötüdür.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağladığı için çalışmaya dahil olan tüm hastalarımız 40 yaş üstüdür. Bu özellik çalışmamızın kısıtlayıcı bir unsurudur. 40 yaş üstü olmak donuk omuz için bir predispozan faktördür. Dolayısıyla çalışma 40 yaş altında yetişkin hastalarda, bu risk faktörünü bulandırmayan hastalarda, donuk omuz tedavisi ve sonuçlarına yönelik yaklaşımlar için aydınlatıcılık taşımamaktadır.

Donuk omuzun ortaya çıkış nedenlerinden biri olarak omuzun immobil kalması, egzersizden kaçınılması olarak geçmektedir. Çalışmamızda hastalara kateter

altında egzersiz uygulanmış olup minimum 6 aylık sürede tedaviye verilen sonuçlar incelenmektedir. Egzersiz uyumu zor bir süreçtir. Donuk omuz nedeniyle tedavi almış 6 aylık süreç sonrasında yeniden omuzu immobil kalmış ve yeniden donuk omuzu tekrarlamış kaç hasta bulunduğu bilinmemektedir. Takipler sırasında hastanın uyum gösteremeyip immobil kalması ve bunun net olarak değerlendirilmesinin yapılamaması çalışmamızın zayıf bir yönünü göstermektedir. Hastadan kaynaklanan immo-bilizasyon elde edilen başarının uzun dönemde ne kadar kalıcı olduğu konusunda karışıklığa neden olmaktadır²⁰.

Çalışma sonucu olarak diabetes mellitusu bulunmayan donuk omuzlu hastaların takılacak olan interskalenkateterden ve devamındaki egzersizden faydalanmaları diabetes mellitusu olanlara göre anlamlı olarak daha iyidir. Çalışmaya dahil edilen diabetik hastaların kaçının diabetinin kontrol altında olduğu bilinmemektedir. Dolayısıyla diabet düzeyinin sonuçları nasıl etkilediği net olarak anlaşılamamıştır.

Kaynaklar

1. Reeves B.The natural history of the frozen shoulder syndrome.Scand J Rheumatol 1975;4(4): 193-6.
2. Duplay E.De la periarthritescapulothoracique et des raideurs de l'épaule qui en sont la conséquence. Arch Gen Med 1872; 20: 513-542.
3. Codman EA.Ruptures of the supraspinatus tendon and other lesions on or about the subacromial bursa. In: Codman EA, ed. The Shoulder. Boston: Thomas Todd; 1934. 216-24.
4. Neviser JS.Adhesive capsulitis of the shoulder.J Bone Joint Surg Am 1945; 27(2):211-222
5. Neviser AS, Neviser JS.Adhesive capsulitis of the shoulder.J Am AcadOrthoSurg 2011;19(9):536-42.
6. Atıcı T,Şahin N, MocanMT, KaleliHT :DonukOmuz: Tanı-Tedavi. UludağÜniversitesi Tıp FakültesiDergisi 39 (3) 211-218, 2013
7. Green S, Buchbinder R, Glazier R, Forbes A:Interventions for shoulder painCochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001156.
8. Griggs SM, Ahn A, Green A :Idiopathic adhesive capsulitis: A prospective functional outcome study of nonoperative treatment. J Bone Joint Surg Am. 2000 Oct;82(10):1398-407.
9. Yılmazlar A, Türker G, Atıcı T, Bilgen S, Bilgen OF. Functional results of conservative therapy accompanied by interscalene brachial plexus block and patient-controlled analgesia in cases with frozen shoulder. Acta Orthop Traumatol Turc. 2010;44(2): 105-10.
10. Roubal P, Dobritt D, PlaczekJ. :Glenohumeral gliding manipulation following interscalene brachial plexus blockin patients with adhesive capsulitis. Journal of Orthopaedic and Sport Physical Therapy 1996;24:66-77.
11. Hannafin JA, ChiaiaTA: Adhesive capsulitis. A treatment approach.ClinOrthopRelat Res. 2000 Mar;(372):95-109.
12. NeviserR: Adhesive capsulitis.Orthopaedic Clinics North America 1987;18:439-43.
13. Zreik NH, Malik RA, CharalambousCP:Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence.Muscles Ligaments Tendons J. 2016 Jan-Mar; 6(1): 26-34.
14. Parker RD, Froimson AI, Winsberg DD, Arsham NZ : Frozen shoulder,Part II: treatment by manipulation under anesthesia. Orthopedics. 1989 Jul;12(7):989-90.
15. Ekim AA, İnal EE, Gönüllü E, Hamarat H, Yorulmaz G, Mumcu Get al. :Continuous passive motion in adhesive capsulitis patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial.J Back MusculoskeletalRehabil. 2016 Nov 21;29(4):779-786.
16.) Jenkins EF, Thomas WJ, Corcoran JP, Kirubanandan R, Beynon CR, Sayers AE : The outcome of manipulation under general anesthesia for the management of frozen shoulder in patients with diabetes mellitus.J Shoulder Elbow Surg. 2012 Nov;21(11):1492-8.
17. Vastamäki H, Ristolainen L, VastamäkiM:Range of motion of diabetic frozen shoulder recovers to the contralateral level.J Int Med Res. 2016 Dec; 44(6): 1191-1199.
18. Chul-Hyun Cho, MD, Ki-ChoerBae, MD, Du-Han Kim, MD:Treatment Strategy for Frozen Shoulder. ClinOrthop Surg. 2019 Sep; 11(3): 249-257.
19. Massoud SN,Pearse EO, Levy O, Copeland SA : Operative management of the frozen shoulder in patients with diabetes. J Shoulder Elbow Surg. 2002 Nov-Dec;11(6):609-13.
20. Boyles RE, Flynn TW, Whitman JM. :Manipulation following regional interscalene anesthetic block for shoulder adhesive capsulitis: a case series.Man Ther. 2005 May;10(2):164-71.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Acil Servise Başvuran Akut BiliyerPankreatitli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının İncelenmesi*

Halil KAYA, Melih YÜKSEL

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Bursa.

ÖZET

Akut Pankreatit (AP), pankreasın inflamatuvar bir hastalığı olup acil servislere en sık başvuru nedenlerinden birisi olan karın ağrısının önemli bir nedenidir. Bu çalışmanın amacı Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) 'nun akut biliyerpankreatitli (ABP) hastalarda yatış süresini ve tedavisini öngörmeye bağımsız bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Bu çalışma retrospektif olarak 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ana bina acil servisine başvuran ve ABP tanısı alan hasta dosyaları incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, radyoloji ve laboratuvar sonuçları, yatış süreleri, tedavi ve taburculuk durumları kaydedilmiştir. Çalışmaya toplam 141 hasta alınmış olup ortalama yaş $62,12 \pm 18,75$ olarak saptandı. Hastaların % 69,5 'i (n=98) kadın olup ortalama NLO değeri $7,23 \pm 7,25$, ortalama amilaz düzeyi $1238,21 \pm 1180,93$, ortalama yatış süresi $4,79 \pm 2,46$ gün olarak saptandı. Nonparametrik korelasyon analizi için yapılan spearman testinde, hastaların NLO değerlerinin tedavi şekilleri ve son durumları ile bir ilişkisinin varlığı saptanmadı (Sırasıyla $p=0,639$, $r= -0,040$ / $p=0,343$, $r= 0,080$). Hastaların NLO değerlerinin yatış süreleri ve amilaz düzeyleri ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0,027$, $r= 0,187$ / $p=0,000$, $r= 0,323$). İnflamasyon, enfeksiyon ve post-operatif komplikasyonların tahmininde belirleyici bir faktör olarak tespit edilen NLO değerinin ABP'li hastaların yatış sürelerini öngörmeye bağımsız bir parametre olarak kullanılabilirliği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis. Pankreatit. Safra taşı. Nötrofil.

Investigation of Neutrophil / Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Biliary Pancreatitis Presenting to the Emergency Department

ABSTRACT

Acute Pancreatitis (AP) is an inflammatory disease of the pancreas, an important cause of abdominal pain, one of the most common causes of emergency services. The aim of this study is to investigate whether the neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) can be used as an independent parameter to predict hospitalization time and treatment in patients with acute biliary pancreatitis (ABP). This study was conducted retrospectively by examining the files of patients who were admitted to the Bursa Higher Specialization Training and Research Hospital emergency service between January 1, 2018 and December 31, 2018 and diagnosed with ABP. Age, gender, radiology and laboratory results, length of stay, treatment and discharge status of the patients included in the study were recorded. A total of 141 patients were included in the study and the mean age was 62.12 ± 18.75 . 69.5% (n = 98) of the patients were women and the average NLR value was 7.23 ± 7.25 , the average amylase level was 1238.21 ± 1180.93 , and the mean hospitalization time was 4.79 ± 2.46 days. In the spearman test for nonparametric correlation analysis, there was no relation between the NLR values of the patients and their treatment patterns and final status ($p = 0.639$, $r = -0.040$ / $p = 0.334$, $r = 0.080$, respectively). It was determined that the NLR values of the patients had a significant relationship with duration of stay and amylase levels ($p = 0.027$, $r = 0.187$ / $p = 0.000$, $r = 0.323$, respectively). It was determined that the NLR value, which was determined as a determining factor in the prediction of inflammation, infection and post-operative complications, can be used as an independent parameter in predicting the duration of hospitalization of ABP patients.

Key Words: Emergency service. Pancreatitis. Cholelithiasis. Neutrophil.

Geliş Tarihi: 21.Ocak.2020
Kabul Tarihi: 31.Mart.2020

* 15.Türkiye Acil Tıp Kongresi'nde (21-24 Kasım 2019, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Halil KAYA
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Bursa.
Tel.: 0505 443 19 73
E-posta: drhalilkaya@gmail.com

Akut Pankreatit (AP), pankreasın inflamatuvar bir hastalığı olup acil servislere en sık başvuru nedenlerinden birisi olan karın ağrısının önemli bir nedenidir¹. Yıllık insidansı 4,9-35/100.000 arasındadır². Etiyolojisi sahra taşları ve kronik alkol kullanımı başta olmak üzere endoskopik retrograd kolonjiyo pankreatografi (ERCP), ilaçlar, enfeksiyonlar, hiperlipidemi, gebelik ve travma gibi birçok faktör rol oynamaktadır. En sık nedeni %40-70 oranında sahra taşlardır³. Mortalitesi %3-17 arasında değişmektedir⁴.

Günümüzde AP tanısı için; karakteristik karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerlerinin üst limitinin 3 katından fazla olması ve abdominal görüntülemelerde pankreatit görülmesi bulgularından en az iki tanesinin olması gerekmektedir⁵. AP tanısı için en sık kullanılan laboratuvar parametreleri amilaz ve lipazdır. Özellikle serum lipaz değerinin sensitivite ve spesifitesi amilazdan daha yüksektir^{1,6}.

Balthazar skoru, Ranson kriterleri, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi [APACHE] II skoru, Glasgow ve Imrie skorları gibi çeşitli skorlama sistemleri hastalığın ciddiyetine, yoğun bakım ihtiyacı ve gerekli tedavinin agresifliğine bağlı olarak triyajda kullanılır^{2,7}.

Günümüzde çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks parametreleri inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak araştırılmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) da bu parametrelerden birisi olup periferik kandan elde edilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Kullanımı ve değerlendirilmesi kolay olup bu hastalarda rutin olarak istenen hemogram değerinden hesaplanmaktadır. Birçok çalışmada sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir^{8,9}.

Bu çalışmanın amacı NLO değerinin akut biliyer pankreatitli (ABP) hastalarda yatış süresini ve tedavisini öngörmeye bağımsız bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif olarak 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ve ABP tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek yapıldı. Travmatik ve non-biliyer AP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 141 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, radyoloji ve laboratuvar sonuçları, yatış süreleri, tedavi ve taburculuk durumları kaydedildi. Çalışma için yerel etik kurulundan onay alındı.

Araştırmanın verileri SPSS for Windows (21.0) bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi. Bütün değerler ortalama +/- standart sapma (SD) olarak gösterildi. Veriler Student's t-testi kullanılarak analiz edildi. Birbirinden bağımsız ikiden fazla grubun aritmetik ortalamaya göre anlamlı bir farklılığın olup olmadığını araştırmak için oneway Anova testi kullanıldı. Parametrik değişkenler pearson testi, non-parametrik değişkenler ise spearman testi ile analiz edildi. P değerleri <0.05 olanlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 141 hasta alınmış olup ortalama yaş 62,12±18,75 olarak saptandı. Hastaların %69,5'i

(n=98) kadın olup ortalama NLO değeri 7,23±7,25, ortalama amilaz düzeyi 1238,21± 1180,93 U/L, ortalama yatış süresi 4,79± 2,46 gün olarak saptandı. Hastaların %97,2'si (n=137) medikal tedavi aldı. %97,8'i (n=138) servis yatışı sonrası şifa ile taburcu edildi (**Tablo I, Tablo II**). Nonparametrik korelasyon analizi için yapılan spearman testinde, hastaların NLO değerleri ile sırası ile tedavi şekilleri ve son durumları arasında bir ilişki saptanmadı (p=0,639, r= -0,040/ p=0,343, r= 0,080). Hastaların NLO değerleri ile sırası ile yatış süreleri ve amilaz düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,027, r= 0,187/ p=0,000, r= 0,323) (**Tablo III**).

Tablo I. Demografik veriler

Değişkenler	n	%	
Cinsiyet	Erkek	43	30.5
	Kadın	98	69.5
YapılanTedavi	Cerrahi	4	2.8
	Medikal	137	97.2
Son Durumu	Taburcu	138	97.9
	Exitus	1	0.7
	Diğer	2	1.4
Toplam	141	100	

Tablo II. Değişkenlerin frekans verileri

	Yaş	Yatış Süresi (Gün)	Amilaz	Nötrofil/Lenfosit Oranı
Ortalama	62,1277	4,79	1238,21	7,2294
Ortanca	64,0000	4,00	921,00	4,3750
Standart Sapma	18,74942	2,461	1180,936	7,25304
Minimum	21,00	1	14	0,57
Maximum	93,00	13	5292	42,06

Tablo III. Değişkenlerin spearman testi ile karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Şekli	Son Durumu	Yatış Süresi	NLO Değeri	Amilaz	
Tedavi Şekli	r	1,000	,025	,018	-,040	-,043
	p	-	,767	,832	,639	,612
Son Durumu	r	,025	1,000	,021	,080	-,028
	p	,767	-	,802	,343	,744
Yatış Süresi	r	,018	,021	1,000	,187*	,096
	p	,832	,802	-	,027	,255
NLO Değeri	r	-,040	,080	,187*	1,000	,323**
	p	,639	,343	,027	-	,000
Amilaz	r	-,043	-,028	,096	,323**	1,000
	p	,612	,744	,255	,000	-
Toplam	N	141	141	141	141	141

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). NLO:Nötrofil/Lenfosit Oranı, r:correlation coefficient, p: sig(2-tailed)

Tartışma

ABP olgularında klinik semptom ve bulgular, hastanın yaşına, atağın şiddetine ve ek hastalıklarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ABP'li hastaların ortalama yaşları 47-59 arasında değişmektedir^{1,10}. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada ise ABP'li hastaların ortalama yaşı 67,3 olarak saptanırken Macaristan'da yapılan bir çalışmada ise ortalama yaş 61,6 olarak saptanmıştır^{11,12}. Bizim çalışmamızdaki ABP'li hastaların ortalama yaşı genel olarak literatür ile uyumludur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, ABP'li hastaların cinsiyete göre dağılımı incelenmiştir. Kara ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ABP sıklığının kadınlarda oldukça fazla olduğu (% 67,4) saptanmıştır¹. Okuturlar ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise kadın oranı daha az (%35,8) bulunmuştur¹⁰. Cho ve ark. yapmış olduğu çalışmada kadın popülasyonun oranı % 47,4 olarak saptanmıştır¹¹. Halasz ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise kadın popülasyonun oranı daha yüksek (%57,3) bulunmuştur¹². Literatürde yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi ABP nin cinsiyet dağılımı farklılık göstermektedir.

NLO, bir kişinin inflamatuvar durumunu kolayca değerlendirmek için kullanılan basit bir parametredir. Normal sağlıklı tüm yaş gruplarında ortalama NLO değeri 0,54-2,96 aralığında saptanmış olup yaş ile beraber NLO değerlerinin arttığı gözlenmiştir. 70 yaş üzeri hastalarda NLO ortalama değeri erkeklerde 2,96 kadınlarda 2,49 olarak saptanmıştır¹³. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hafif AP'si olan hastalarda ortalama NLO değeri 4,16 olarak saptanırken şiddetli AP'si olan hastalarda ortalama NLO değeri 13,95 olarak saptanmıştır⁷. Yapılan başka bir çalışmada ise ABP'li hastalarda ortalama NLO değeri 8 olarak saptanmıştır¹. Suppiah ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada AP tanısı alan hastaların ortalama NLO değerini 13,99 olarak saptamıştır¹⁴. Bizim çalışmamızda da tespit edilen ortalama NLO değeri yüksek olup sonuç literatür ile uyumludur.

Günümüzde AP tanısında en yaygın kullanılan laboratuvar testleri amilaz ve lipazdır. Özellikle laboratuvar değerlerinin normal üst limitinin 3 katından fazla olan yükselme, tanı kriterleri arasında yer almaktadır⁵. Bizim çalışmamızda ise veri eksikliğinden dolayı lipaz çalışılmamıştır. Ortalama amilaz düzeyi 1238U/L bulunmuş olup bazal düzeyin oldukça üstündedir ve yapılan çalışmalar ile uyumludur^{1,2,7,11,14}.

Yapılan çalışmalarda amilaz düzeyi ile NLO düzeyi arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Azab ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ortalama NLO değeri 3,6 ile 7,6 aralığında iken ortalama amilaz düzeyi 879,0 U/L, ortalama NLO değeri 7,6 üstünde olduğunda ise ortalama amilaz düzeyi 1338,0 U/L

olarak saptanmış ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur². Yarkaç ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise şiddetli AP'si olan hastalarda hem ortalama NLO değeri hem de ortalama amilaz düzeyi hafif AP'li gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır⁷. Bizim çalışmamızda da ortalama amilaz ve NLO değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmış olup literatür ile de uyumlu bulunmuştur.

Akut pankreatitli olgular genellikle risk skorlarına göre ya serviste veya yoğun bakımda takip edilmektedir. Cho ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ortalama yatış süresi 7,9 gün olarak bulunmuştur¹¹. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ortalama yatış süresi hafif AP'li hastalar için 4 gün, şiddetli AP'si olan hastalar için ise 5 gün olarak saptanmıştır⁷. Bizim çalışmamızda ise ortalama yatış süresi 4,79 gün olarak saptanmış olup ülkemizde yapılan çalışmalar ile uyumludur. Yine Yarkaç ve ark.'nın yaptığı çalışmada NLO ile birlikte WBC ve C-reaktif protein ile hastane yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmış olup bahsedilen çalışmaya hem biliyer hem de non-biliyer AP'li hastalar dahil edilmiştir⁷. Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların NLO değerleri ile yatış süreleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı.

Bu çalışmanın bazı kısıtlıkları mevcuttur. Özellikler çalışmanın retrospektif olması ve de hasta dosyalarının eksik olması nedeniyle bazı verilere ulaşılamamıştır. Bu yüzden NLO düzeylerinin çeşitli skorlama sistemleri ile korelasyonları araştırılamamıştır.

Sonuç olarak, inflamasyon, enfeksiyon ve post-operatif komplikasyonların tahmininde belirleyici bir faktör olarak tespit edilen NLO, bu çalışmada ABP'li hastaların tedavi şeklini ve son durumunu öngörmeye bağımsız bir değişken olarak bulunamamıştır. Ancak bu hastaların yatış sürelerini öngörmeye bağımsız bir parametre olarak kullanılabileceği saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Kara H, Doğru A, Değirmenci S, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in emergency department patients diagnosed with acute pancreatitis. *Cukurova Medical Journal*. 2016;41(1):55-60.
2. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*. 2011;11(4):445-452.
3. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-2044.
4. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2379-2400.
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.

6. Kiriya S, Gabata T, Takada T, et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010;17(1):24-36.
7. Yarkaç A, Köse A, Babuş SB, Ateş F, Temel GÖ, Ölmez A. The value of hematological parameters in acute pancreatitis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2019;25(5):453-460.
8. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-230.
9. Li J, Chen Q, Luo X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(6):437-443.
10. Okuturlar Y, Soylu A, Dogan H, et al. Mean platelet volume in patients with biliary and non-biliary acute pancreatitis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(2):2051.
11. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC gastroenterology*. 2015;15(1):87.
12. Halász A, Pécsi D, Farkas N, et al. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. *Digestive and Liver Disease*. 2019.
13. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg*. 2015;57:414-418.
14. Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(4):675-681.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Trafik Kazası ile Gelen Pediatrik Hastalarda, Kaza Oluş Şekilleri ile Travma Skorlarının Değerlendirilmesi

Dilek ATİK¹, Başar CANDER², Cesareddin DİKMETAŞ², Bensu BULUT², Eren SERT², Hilmi KAYA², Ramazan GUVEN², Atif BAYRAMOĞLU³

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Yozgat.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, İstanbul.

³ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara.

ÖZET

Çocuk acil servisinde travmanın en yaygın nedeni trafik kazalarıdır. Bu çalışmada trafik kazası geçiren çocuk travma hastalarında trafik kazası tipini ve anatomik travma skorlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma hastane otomasyon sistemi, adli kayıtlar ve pediatrik hasta dosyaları incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Tam kayıtları olan 443 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların %64.1'i erkek, %35.2'si kadın ve ortalama yaş 8.9 idi. Trafik kazası türlerine göre %60.5 Araç dışı trafik kazası, %32.3 Araç içi trafik kazası ve %7.2 hasta motosiklet kazalarıydı. AIS skorunun ortalaması 1.91±1.28, ISS skorunun ortalaması 3.32±3.76 idi. Trafik Kazası Tipine göre AIS ve ISS travma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. AIS ve ISS travma skorları hastaneye yatış ve taburculuk açısından ROC analizi ile değerlendirildiğinde, AIS skoru kesme noktasının 4 üzerindeydi ve kesme noktası 7'nin üzerinde olan ISS skoru hastaneye yatış açısından değerlendirilen kesme noktalarıdır. Sonuç olarak AIS ve ISS skorları; Travma merkezlerinin derecesine göre, transfer planlamasında zaman kaybetmemek için kullanılabilir puanlar olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Travma skorları. Trafik kazası. Pediatrik hasta. AIS skoru. ISS skoru.

Evaluation of Accident Types and Trauma Scores in Pediatric Patients Admitted with Traffic Accident

ABSTRACT

The most common cause of trauma in the pediatric emergency department is traffic accidents. In this study, we aimed to evaluate the type of traffic accident and anatomical trauma scores in pediatric trauma patients admitted with traffic accidents. This study was performed retrospectively by examining hospital automation system, forensic records and patient files of the pediatric. 443 patients with complete records were included in the study. Of the patients included in the study, %64.1 were male, %35.2 were female and the mean age was 8.9. According to the traffic accident types patients involved in 60.5% NHTA, 32.3% RTA and 7.2% were motorcycle accidents. The mean AIS score was 1.91±1.28, and the ISS score was 3.32±3.76. No statistically significant difference was found between trauma scores AIS and ISS with regards to Traffic Accident Type. When the AIS and ISS trauma scores were evaluated by ROC analysis in terms of hospitalization and discharge, the AIS score was above cut-off point 4, and ISS score having cut-off point above 7 are the cut off points evaluated with regards to hospitalization. As a result, AIS and ISS scores; According to the degree of trauma centers, we think there are points that can be used in order not to waste time in transfer planning.

Key Words: Trauma scores. Traffic accident. Pediatric patient. AIS score. ISS score.

Karayolu Trafik; canlıların ve motorlu taşıtların karayolu üzerindeki hal ve hareketleridir. Trafik kazası ise karayolunda hareket halinde olan bir veya birden fazla aracın karıştığı yaralamalı, ölümlü veya maddi zararlar

sonuçlanmış olaylardır¹. 2018 TÜİK verilerine göre 307.071 kişi karayolu trafik kazasına bağlı olarak yaralanmış ve 6675 kişi karayolu trafik kazasından dolayı hayatını kaybetmiştir². Karayollarındaki taşıt sayısı arttıkça yaralanma ve ölüm oranları gün geçtikçe artmaktadır. 2002'den bu yana yaralı sayısı yaklaşık olarak 2 kat kadar artmıştır³. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında travma, ilk sırada yer almaktadır^{3,4}. Çocukluk çağında, anatomik yapıları yetişkinlerden farklılıklar arz eder^{5,6}. Bundan dolayı travmada meydana gelen organ yaralanmalarında; travmanın oluş şekli ve mekanizmasına göre

Geliş Tarihi: 05.Aralık.2019
Kabul Tarihi: 01.Nisan.2020

Dr. Dilek ATİK
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, Yozgat.
Tel.: 0505 944 50 91
E-posta: dr.dilekgok82@hotmail.com

değişmekle birlikte yetişkinlerden farklıdır. Çocuk hastalarda travma nedenli acil servis başvurularında trafik kazaları ilk sırada yer almaktadır⁷. Travma hastalarında; hastane öncesi ve hastane içi ortak dil kullanım adına birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Skorlama sistemleri; tedavi ve sonuçlar arasındaki ilişki hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır⁸. Yaralanmaların ciddiyetini belirlemek adına 1960 yılından beri birçok skor sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır.1976'de tanımlanan travma ölçeklerinden olan AIS (Kısıtlanmış yaralanma ölçeği) 3 defa revizyon uygulanmıştır⁹. AIS Yaralanan bölgenin genişliğine göre vücut alanları sınıflandırılır. ISS(Yaralanma ciddiyet skoru) ise travma geçiren popülasyonda Anatomik yaralanma şiddeti göstergelerinde "altın standart"tır^{10,11}. Hastaların başvuru anından itibaren hasta takibinde kullanılan fizyolojik puanlama sistemlerinden birisi olan GKS (Glaskow koma skoru); bilinç düzeyini ifade edebilen, koma derecesinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesinde sık kullanılan, basit, objektif bir puanlama sistemidir¹².Günümüzde ilk yardım hizmetleri gelişen teknoloji ve imkanlarla her geçen gün artmaktadır. Hızlı ve uygun şekilde gerçekleştirilecek ilk müdahale ile ölümlerin %30'unun önlenilebileceği tahmin edilmektedir¹³.Çalışmamızda trafik kazası ile gelen çocuk travma hastalarında trafik kazası oluş biçimi ile anatomik travma skorlarını değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında Trafik kazası nedeniyle gelen pediatrik olguları retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi, adli kayıtlar ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı. Çalışmaya 0-17 yaş arası hastalar dahil edildi. Çalışmanın yapılabilmesi için lokal etik kuruldan 2017-KAEK-189 karar numarası ile onay alındı. Kayıtları tam olan 443 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verilerinden yaş, klinik sonuç, trafik kaza oluş biçimi, GKS her biri kendi içinde gruplara ayrıldı. Hastaların yaralanan vücut bölgeleri her hasta için dosyalarından kayıt edildi. Trafik kaza oluş biçimleri; ADTK (Araç dışı trafik kazası), AİTK (Araç içi trafik kazası), MK(Motosiklet kazası) 3 gruba ayrıldı. Yaş Faktörü; 0-2 ,3-6, 7-12 ve 13-18 olarak 4 gruba ayrıldı.Klinik nihai sonuçları; sağlıklı şekilde taburcu, servise yatış, yoğun bakıma yatış ve eksitus şeklinde 4 gruba ayrıldı. Glaskow Koma skalası; GKS 15 Grup 1, GKS 14-10 Grup 2, GKS 9-6 Grup 3, GKS <5 Grup 4 olarak gruplara ayrıldı.

Kullanılan ölçekler:

AIS (Kısıtlanmış yaralanma skalası):AIS-90, 2000'den fazla yaralanma tanımlayıcısını dokuz vücut bölgesinde (baş, yüz, boyun, göğüs, karın, omurga, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler ve pelvis) sınıflandırır. Her yaralanmaya sıradan bir ölçekte 1 (küçük yaralanma) ile 6 (maksimum yaralanma, muhtemelen ölümcül) arasında değişen bir AIS puanı belirlenir. Bu amaç ile birçok anatomik bölgede tanımlanan 75'e yakın yaralanma sınıflandırılmıştır.

ISS (Yaralanma ciddiyet skoru): ISS 1 ila 75 arasında değişen bir anatomik tabanlı sıra ölçeğidir. ISS'yi hesaplamak için dokuz AIS vücut bölgesi altıya ayrılmıştır. ISS daha sonra en ağır yaralanan üç vücut bölgesi için en yüksek AIS puanlarının karelerinin toplamı olarak hesaplanır^{14,15}.

GKS (Glaskow koma skalası): Glaskow koma skalası motor tepkisi, göz tepkisi ve sözlü tepki diye 3 parametreden oluşur. Motor tepki 1 -6 arasında, göz tepki 1-4 arasında ve sözlü tepki 1-5 arası puanlanır.3 tepkini aldığı toplam puan GKS gösterir.

İstatistik analiz:

Tüm istatistiksel veriler Windows için SPSS 20.0 versiyonu programı ile yapıldı. İstatistik Analizler olarak tüm değişkenlere normal dağılıma uygunluk testi, KolmogorovSmirnov test yapılarak parametrik test kriterlerine uyum değerlendirildi. Klinik araştırma kapsamında gerçekleştirilen çalışma ile elde edilen veriler istatistiksel olarak nonparametrik niteliktedir. Bu nedenle de ilişki kurulan değişkenlerin kategorik (nominal ya da ordinal), nümerik bağımsız grup olma durumuna göre de istatistiksel değerlendirmelerde Kruskal-Wallis H testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nonparametrik nitel veriler için Kikare uygunluk ve bağımsızlık testi uygulandı. Ki kare bağımsızlık testi karşılamadığında FisherExact's testi uygulandı. Hastaların demografik incelemesinde belirleyici istatistik kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.AIS ve ISS skorlarının etkinliği ROC eğrisi (Receiver-Operating CharacteristicsCurve) ile değerlendirildi.

Bulgular

Belirlenen tarihlerde hastane sistemine 470 hasta kaydına ulaşıldı. 27 hastanın veri eksikliği nedeniyle toplam 443 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya toplamda 443 hasta alındı. Çalışmaya alınan bu hastaların %64.1 (n=286) erkek, %35.2 (n=157) kadın, yaş ortalaması 8.9 (min,max) (0, 17) idi.

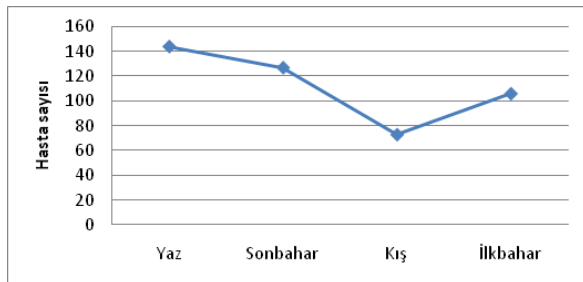
Tablo I'de verildiği üzere Trafik kazalarının mevsimlere göre değerlendirildiğinde; %32.5 (n=144) yaz mevsimi,% 27.1 (n=120) ilkbahar, %23.9 (n=106) sonbahar, % 16.5 (n=73) kış mevsiminde trafik kazası

Pediyatrik Hastalarda Travma Skorları

geçirmiştir (Tablo I) (Şekil 1). Trafik kazalarının mevsimlere göre bu farklılığı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; ki-kare bağımsızlık testi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (χ^2 :23.826, $p<0.05$).

Tablo I. Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler - Değişkenler (IVs)	Özellikadı	Kısaltma	Sayı	Yüzde (%)	Sdt. Spm	Skala
Cinsiyet	Kadın (0)	KDN	157	35.5		
	Erkek(1)	ERK	286	64.5		
	TOTAL		443	100	0.478	0-1
Yaş	TOTAL	Yaş	443		4.55	0-17
Trafik kazası oluş şekli	Araç dışı trafik kazası (1)	ADTK	268	60.5		
	Araç içi trafik kazası (2)	AİTK	143	32.3		
	Motorsiklet kazası (3)	MK	32	7.2		
	TOTAL		443	100		
Mevsimine Göre Trafik Kazası	Yaz	YZ	144	32.5		
	İlkbahar	İLK	120	27.1		
	Sonbahar	SBH	106	23.9		
	Kış	KŞ	73	16.5		
	TOTAL		443	100		
Travma skor ortalaması	Kısaltılmış yaralanma ölçeği	AIS	1.91		1.28	1-10
	Yaralanma ciddiyet ölçeği	ISS	3.32		3.76	1-34
Glaskow Koma Ölçeği	15 (1)	GKS1	442	99.8		
	14-10 (2)	GKS2	0	0		
	9-6 (3)	GKS3	0	0		
	<5(4)	GKS4	1	0.2		
	TOTAL		443	100		
Yaralanma Bölgeleri	Baş bölgesi (1)	BŞ	109	24.6		
	Yüz bölgesi (2)	FC	100	22.6		
	Boyun bölgesi (3)	NK	23	5.2		
	Göğüs bölgesi (4)	TX	37	8.4		
	Karın bölgesi (5)	AM	25	5.6		
	Pelvis Yaralanması (6)	PS	25	5.6		
	Üst ekstremité yaralanması (7)	UEY	77	17.4		
	Alt ekstremité yaralanması(8)	LEY	161	36.3		
Klinik Sonuç	Exitus (1)		1	0.2		
	Sağlıklı taburcu (2)		405	91.4		
	Servisyatış(3)		31	7		
	Yoğun bakıma-yatış (4)		6	1.4		
	TOTAL		443	100	0.537	1-4



Şekil 1.

Mevsimine göre trafik kazası geçiren hasta sayısı

Hastaların geçirdiği trafik kazası şekillerine re %60,5 (n=268) ADTK, %32,3 (n=143) AİTK,%7,2 (n=32) MK idi. AIS skorunun ortalaması 1.91± 1.28, ISS skorunun ortalaması 3.32±3.76 idi. AIS'nin ortanca değeri 2 (1-10), ISS'nin ortanca değeri 2(1-34) idi. Hastaların GKS değerlendirildiğinde; %99,8 (n=442) GKS grup 1, %0,2 (n=1) GKS grup 3 idi. Hastaların nihai sonuçları değerlendirildiğinde; %91,4 (n=405) sağlık ile taburculuk, %7 (n=31) servise yatış, %1,4 (n=6) yoğun bakıma yatış, %2 (n=1) exitus idi. Hastaların yaralanma bölgelerinin dağılımı Tablo I'de verilmiştir. Yaralanma bölgeleri ile trafik kazası şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı($p>0.05$). Fakat yaralanma bölgeleri ile trafik kazası şekilleri arasında ADTK geçiren hastalar, AİTK ve MK geçirenlere göre tüm yaralanma bölgelerinde daha fazla idi (Tablo I). Trafik kazası oluş şekline göre ADTK her iki cinsiyette yüksek olması ile birlikte, trafik kazası oluş şeklinin cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (χ^2 : 18.589; $p<0.005$) (Tablo II).

Tablo II. Kruskal Wallis-H anatomik travma skorlarına göre sonuçlar

	Kruskal-Wallis H	Cor. Coef.	p
Trafik kazası oluş şekli	AIS	5.671	0.059 ^b
	ISS	4.897	0.86 ^b
	Cinsiyet	18.589	0.005 ^a
	Yaş grubu	67.044	0.005 ^a
Yaş Grubu	AIS	0.737	0.057 ^b
	ISS	0.790	0.94 ^b

^a: Analiz anlamlı 0.05 level ($p<0.05$); ^b: Anlamlı değil. AIS:Kısaltılmış yaralanma ölçeği, ISS:Yaralanma ciddiyet skoru.

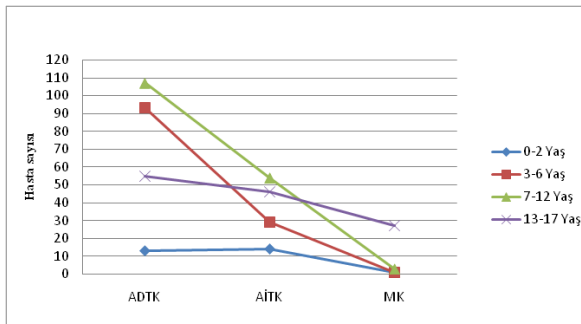
Tablo III'te Trafik kazası oluş şekillerinin yaş gruplarına göre dağılımı verilmiştir (Tablo III). 0-2 yaş grup dışındaki tüm yaş gruplarında ADTK yüksek bulundu (Şekil 2). Yaş gruplarının trafik kazası oluş şekline göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (χ^2 : 67.044; $p<0.005$) (Tablo II). Trafik kazası oluş şekline travma skorlarından AIS ve ISS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (χ^2 :5.671, $p=0.059$; χ^2 :4.897, $p=0.86$) (Tablo II). Trafik kazası oluş şekline travma skorlarından GKS arasında FisherExact's testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (χ^2 :0.654, $p=0.419$). Trafik kazası oluş biçiminin vücut yaralanma bölgelerine göre değerlendirildiğinde ki kare bağımsızlık testine göre gruplar arası yaralanma bölgelerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Yaş gruplarının yaralanma bölgelerine göre değerlendirildiğinde; sadece pelvis yaralanmasının gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (χ^2 :8.353, $p=0.039$).Diğer bölgelerde yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Cinsiyet açısından

AIS ortalaması kadın cinsiyette 1.66 ± 0.95 , erkek cinsiyette ise 2.05 ± 1.41 idi. Cinsiyetler arası AIS skorunda istatistiksel farklılık açısından değerlendirmek için Mann-Whitney-U testine göre cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($z: -2.810$, $p < 0.05$). ISS skoru ortalaması ise kadın cinsiyet için 2.48 ± 2.5 , erkek cinsiyet için ise ISS ortalaması 3.79 ± 4.20 idi. Cinsiyetler arası ISS travma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($z: -3.335$, $p < 0.05$). Yaş gruplarına göre AIS ve ISS skorları değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($\chi^2: 0.737$, $p > 0.05$; $\chi^2: 0.790$, $p > 0.05$). Trafik kazası oluş biçimine göre AIS ve ISS travma skorları değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2: 4.897$, $p > 0.05$; $\chi^2: 1.824$, $p > 0.05$). AIS ve ISS travma skorlarının hastaların hastaneye yatış ve taburculuk açısından ROC analizi ile değerlendirildiğinde; AIS skorunun kesim noktası 4 (AUC: 0.933; min: 0.909, max: 0.958) üstünde olması, ISS Skorunun ise kesim noktası 7 (AUC: 0.975; min: 0.961, max: 0.988)nin üstünde olması hastaneye yatış açısından değerlendirilen kesim noktalarıdır (Şekil 3). ISS 7'nin üstünde olanların %66,1 (n=37) servis yatışları, yoğun bakım yatışları ve ex olmuştur. ISS 7'nin altında olanların ise %99.7 (n=386) ise aynı gün taburcu olmuştur. Klinik seyir açısından ISS kesim noktası 7'ye göre 2 gruba ayrılarak klinik seyir açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($\chi^2: 270.255$, $p < 0.05$).

Tablo III. Yaş Gruplarına göre trafik kazası oluş şeklinin dağılımı

Yaş Grupları	ADTK	AİTK	MK
0-2 yaş	%46.4 (n=13)	%50 (n=14)	%3.6 (n=1)
3-6 yaş	%75.6 (n=93)	%39.7 (n=29)	%8.9 (n=1)
7-12 yaş	%99.2 (n=107)	%52.9 (n=54)	%11.8 (n=3)
13-17 yaş	%77.4 (n=55)	%41.3 (n=46)	%9.2 (n=27)

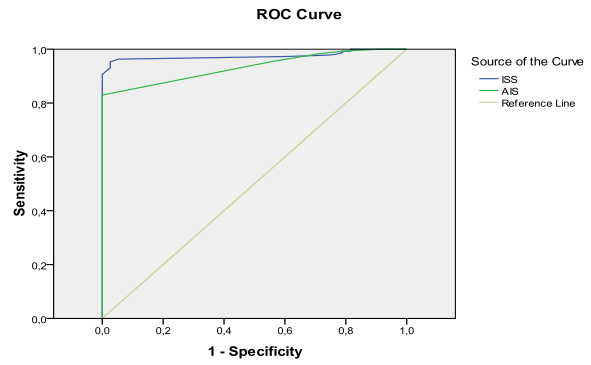
ADTK: Araç dışı trafik kazası, AİTK: Araç içi trafik kazası, MK: Motorsiklet kazası



(ADTK: Araç dışı trafik kazası, AİTK: Araç içi trafik kazası, MK: Motorsiklet kazası)

Şekil 2.

Yaş gruplarının trafik kazası mekanizmasına göre dağılımı



Şekil 3.

AIS ve ISS travma skorları; ROC analizine göre, AIS 4'ün üstü (AUC: 0.933; min: 0.909, max: 0.958) ve ISS 7'nin üstü (AUC: 0.975; min: 0.961, max: 0.988) hastaneye yatış açısından değerlendirilen kesim noktalarıdır.

Tartışma

Trafik kazaları çocukluk çağı ölüm sebeplerinin başında gelmektedir¹⁶. 2018 yılında trafik kazalarına bağlı olarak; 55611 çocuk yaralanması olmuş, 665 çocuk ise hayatını kaybetmiştir². Özellikle 1-14 yaş arası ölümlerin başlıca nedenlerinden travma gelmektedir¹⁷. Yaşamın erken dönemlerinde ve yürüme çağında ev içindeki düşmeler en sık travma nedeni iken yaş ilerledikçe trafik kazaları daha yaygın görülmeye başlamaktadır. Yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde cinsiyetler arasında erkek çocuklarda trafik kazası geçirme oranı kızlardan daha fazla bulunmuştur⁷. Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde cinsiyet olarak erkek cinsiyetin fazla olduğu bulunmuş bu durumda erkek çocukların daha fazla özgür ve tehlike arz eden oyunları tercih ettikleri düşünülmüştür¹⁸⁻²¹.

Çocuk hastaların vücut kitle endeksi ve vücut alanları küçük olduğundan dolayı travmalarda tüm vücut etkilenebilir. Çocuk travmaları ile ilgili yapılan bazı çalışmalara göre en sık iskelet sistemi yaralanması bildirilmiştir^{22,23}. Bizim çalışmamızda da en sık üst ve alt ekstremitelere yaralanmalar olup, bu çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Çocuk Travmaları ile yapılan çalışmalar da bizim çalışmamızdan farklı olarak baş bölgesi yaralanması daha fazla görülmüştür^{24,25}. Bu durum bize yapılan travma çalışmalarının bizim çalışmadan farklı olarak travma mekanizmaları farklı olduğunu düşündürmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda gerçekleşen trafik kazaları en fazla yaz, en az ise kış mevsiminde görülmüştür^{26,27}. Başka bir çalışmada kuzey yarı kürede yaz aylarında çocuk travmalarının fazla olduğu bildirilmiştir^{28,29}. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar çıkmış olup, mevsimsel olarak günlerin uzaması ve insanların ev

Pediyatrik Hastalarda Travma Skorları

dışında fazla zaman geçirmesinden kaynaklandığı düşünölmüştür.

Travmalı çocukların morbitide ve mortalite oranlarının azaltılması amacıyla üretilmiş çeşitli travma skoruması sistemleri vardır^{30,31}. Bu skorlardan birkaçı ISS (Yaralanma ciddiyet skoru), AIS (Kısaltılmış yaralanma ölçeği) ve Glaskow koma skalasıdır³². Skoruması sistemlerinin her birinin kendine özgü sınırları vardır. ISS ve AIS skorları anatomik bölgeleri değerlendirirken fizyolojik değişkenler değerlendirilemez. Aynı şekilde GKS içinde fizyolojik değişkenler değerlendirilememektedir. Allen ve ark. travmalarla ilgili yaptığı bir çalışmada Travma skorları değerlendirildiğinde ISS ve GKS skorlarında fizyolojik değerlendirme yapılamasa da mortalite öngörmede bağımsız belirleyici olarak bildirmişlerdir³¹. Çalışmamızda Trafik kazası oluş şekline göre skoruması sistemlerinin puanlamalarında değişiklik bulunmadı. Bu durum bize trafik kazalarında ilk bakıdan itibaren hastanın ciddiyetinde kaza mekanizmalarını geri planda bırakılabileceğini düşöndürmüştür. Algnham ve ark.pediyatrik travma hastalarında yaptığı çalışmada ISS skoru uzamış hastane yatışlarında ortalaması 15.4 olup, kısa süreli hastane yatışlarında ise ISS 6.8 bulunmuştur³³. Çalışmamız yapılan bu çalışmadan dizaynı farklı olmasıyla birlikte ISS 7'nin üstünde olması hastaneye yatış için kesim noktasıdır. Çalışmamız Algnham ve ark çalışması ile hastaneye yatış açısından paralellik göstermektedir.

Sonuç

Çalışmamızda kullanılan AIS ve ISS skorlarının yaygın kullanımının, yanında fizyolojik belirteçleri göstermemesinin de dezavantajları olmakla birlikte kaza sahasında travma merkezlerinin derecelerine göre transfer planlamasında hastanın zaman kaybetmemesi adına kullanılabilecek skorlar olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Polat O. Adli travmatolojide trafik kazalarına bakış. Adli Tıp Bülteni; 1996;1:18-25.
2. TÜİK.(2018).Number of accidents, persons killed and injured by year, <http://www.tuik.gov.tr/> (Access date: 26.03.2018).
3. Kidder K, Stein J, Frase J. The health of Canada's children. A CICH profile 3rd ed. Ottawa (Ontario): Canadian Inst of Child Health, 2000:81-102.
4. DiGuseppi C, Roberts IG. Individual-level injury prevention strategies in the clinical setting. *Future Child* 2000; 10:53-82.
5. Brook U, Boaz M. Children hospitalized for accidental injuries: Israeli experiences. *Patient Education and Counseling* 2003; 51: 177-82.
6. Pitone ML, Attia MW. Patterns of injury associated with routine childhood falls. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:470-4.
7. Akay MA, Gürbüz N, Yayla D, Levent Elemen L, Yıldız Ekingen GY, Esen H, Yıldız T, İlçe Z. Acil servise başvuran pediyatrik travma olgularının değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2013; 3: 1-5.
8. Şengül AT, Kutlu T, Büyökkarabacak YB, Yetim TD, Bekdemir OS, Cemgil Öztürk C, Başoğlu A.Effects of trauma scores on prognosis in chest traumas. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012;20(4):805-811.
9. MacKenzie EJ. Injury severity scales: overview and directions for future research. *Am J Emerg Med* 1984;2:537-48.
10. Husum H, Strada G. Injury Severity Score versus New Injury Severity Score for penetrating injuries. *Prehosp Disaster Med* 2002;17:27-32.
11. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain LW Jr, et al. The Major Trauma Outcome Study: establishing national norms for trauma care. *J Trauma* 1990;30:1356-65.
12. Chan B, Guadry P, Gratton-Smith TM, McNeil R. The Use of Glasgow Coma Scale in Poisoning. *J Emerg Med*, 1993; 11: 579-82.
13. Lefering R. Trauma score systems for quality assessment.*Eur J Trauma* 2002;28:52-63.
14. Kalaycıoğlu N, Kaplan ME, Unsel M. Prognostic Factors and Scoring Systems in ICU. *YoğunBakımDergisi* 2006;6(3):147-159.
15. Stevenson,M Segui-Gomez M, Lescossier I, Scala CD, McDonald-Smith G.An overview of the injury severity score and the new injury severity score *Injury Prevention* .2001;7:10-13
16. Sala D, Fernandez E, Morant A, Gasco J, Barrios C. Epidemiologic aspects of pediyatrik multiple trauma in a Spanish urban population. *J Pediatr Surg*. 2000;35:1478-81.
17. Pant, P. R., Towner, E., Pilkington, P., Ellis, M., & Manandhar, D. Community perceptions of unintentional child injuries in Makwanpur district of Nepal: A qualitative study. *BMC Public Health*.2014;14(1), 476.
18. Mutto, M., Lawoko, S., Nansamba, C., Ovuga, E., & Svanstrom, L. Unintentional childhood injury patterns, odds, and outcomes in Kampala City: An analysis of surveillance data from the National Pediyatrik Emergency Unit. *J Inj Violence Res*.2011; 3(1); 13-18.
19. Zia, N., Khan, U. R., Razzak, J. A., Puvanachandra, P., & Hyder, A. A. Understanding unintentional childhood home injuries: Pilot surveillance data from Karachi, Pakistan. *BMC Res Notes*.2012; 5; 37.
20. Isaac, K. N., Van Niekerk, A., & Van As, A. B. Child road traffic crash injuries at the Red Cross War Memorial Children's Hospital in Cape Town, South Africa in 1992, 2002 and 2012. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2014:1-7.
21. Esteban E, Bujaldon E,Mireia Esparza, Jordan I, Esteban ME.Sex differences in children with severe health conditions: Causes of admission and mortality in a Pediyatrik Intensive Care Unit. *American Journal of Human Biology*.2015;27:613-9.
22. Yazıcı S, Can M.Disability Due to Traffic Accidents in Children and Affecting Factors. *Adli Tıp Bülteni*, 2019; 24(1): 51-56.
23. Jalalvandi F, Arasteh P, Faramani RS, Esmailivand M.Epidemiology of Pediyatrik Trauma and Its Patterns in Western Iran: A Hospital Based Experience. *Global Journal of Health Science*; 2016; 8(6); 139-146.
24. Sozuer E.M, İkizceli İ,Avşaroglu L, Yurumez Y,Yavuz Y,Yücel M.Trauma Characteristics of Primary-school-age Children in the Emergency Department.2004;4(2):59-63.
25. Aoki M, Abe T, Saitoh D , Oshima K. Epidemiology, Patterns of treatment, and Mortality of Pediyatrik Trauma Patients in Japan. *Scientific Reports*. 2019 9:917;1-7.

26. Karayolu Trafik Kaza İstatistikleri, 2013. Emniyet Genel Müdürlüğü ve Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, Ankara, 2014.
27. Embleton DB, Ertoran I, Onen N, Ozkan A, Mersin H, Tekeli MC. Mortality And Morbidity in Children As Traffic Accident Victims. *Kocatepe Medical Journal* 2016; 17:84-88.
28. Wareham K., Johansen A., Stone M. D., Saunders J., Jones S., Lyons R. A. Seasonal variation in the incidence of wrist and forearm fractures, and its consequences. *Injury*.2003;34:219–22.
29. Tarğal AS, Haberal B, Hakan Şeşen H, Demirkale I, Ateş A, Altay M The Etiology And Epidemiology Of Fractures In Children Presenting To The Emergency Room In One Year: Study With 1878 Patients. *Akademik Araştırma Tıp Dergisi* . 2017; 2(2): 44-48.
30. Potoka DA, Schall LC, Ford HR. Development of a novel age-specific pediatric trauma score. *J Pediatr Surg*.2001; 31: 106-12.
31. Allen CJ, Wagenaar AE, Horkan DB, Baldor DJ, Hannay WM, Tashiro J, Namias N, Sola EJ. Predictors of mortality in pediatric trauma: experiences of a level 1 trauma center and an assessment of the International Classification Injury Severity Score (ICISS). *Pediatr Surg Int* .2016; 32:657–663.
32. Kanmaz T, Çakmak M, Barlas M, Dindar H, Mecdel Y, Özgüner İF ve ark. Pediatrik travma skorlaması. *Pediatrik Cerrahi Dergisi* 1995; 9: 330-2.
33. Alghnam S, Towhari JA , Babbain IA , Nahdi MA , Aldebasi MH , Alyami M, Alkhalaf H. The associations between injury mechanism and extended hospital stay among pediatric patients: findings from a trauma Center in Saudi Arabia. *BMC Pediatrics* .2019; 19(177):2-8.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Endonazal Endoskopik İverted Papillom Cerrahisinde Uludağ Deneyimi

Uygar Levent DEMİR

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

ÖZET

Bu çalışmada sinonazal bölgenin en sık opere edilen benign tümörü olan invertedpapillom (İP) tanısı ile endonazal endoskopik cerrahi uygulanan hastalarda klinik sonuçların ve rekürrens ile tümör evresi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu retrospektif çalışmada üçüncü basamak hizmet veren bir üniversite hastanesinin KBB anabilim dalında 2005 ile 2019 yılları arasında İP tanısı ile endoskopik cerrahi uygulanmış ve çalışma kriterlerine uyan 75 hastanın tıbbi verileri değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, primer semptomları, ameliyat öncesi görüntülemeleri, ameliyat notları, tümör evreleri ile takipte gelişen rekürrens ve malign transformasyon oranları tespit edildi. Tümör evresi ile nüks arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak hesaplandı. 50 hastaya primer cerrahi ve 25 hastaya ise rekürren cerrahi uygulandığı görüldü. Hastaların tümör evreleri; T1 (n:11, %14), T2 (n:39, %52), T3 (n:16, %21) ve T4 (n:9, %12) olarak bulundu. Tümörün en sık yerleştiği bölgeler, 52 hastada lateral nazal duvar-maksillarsinüs medial duvarı ve 28 hastada etmoid hücrelerdi. Takip süresinde 4 hastada (%5) skuamöz hücreli kansere dönüşüm izlendi. Nüks gelişmesi oranları ile tümör evresi arasında anlamlı ($p<0.001$) ilişki saptandı; T1: 1/11 (%0,9), T2: 7/39 (%18), T3: 9/16 (%56) ve T4:8/9 (%88). Endoskopik endonazal cerrahi ile İP tedavisinde son yıllarda çok başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak etkili cerrahilere rağmen bu tümörlerde rekürrens veya malign transformasyon riski halen yüksektir. Bu nedenle cerrahi sonrası endoskopik ve görüntüleme yöntemleri ile düzenli takipler yapılması mutlak gerekliliktir.

Anahtar Kelimeler: İvertedpapillom. Benignparanasal tümör. Endoskopik cerrahi. Rekürrens. Malign transformasyon.

Uludag Experience in Endonasal Endoscopic Inverted Papilloma Surgery

ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the clinical outcomes and the relation between tumour stage and recurrence rates in patients who underwent endonasal endoscopic surgery with the diagnosis of inverted papilloma (IP)-the most common operated benign tumour of sinonasal region. The medical records of 75 patients who complied the inclusion criteria and underwent endoscopic surgery with diagnosis of IP between the years 2005 and 2019 at the ENT department of a tertiary university hospital were enrolled in this study. The demographic data of the patients, primary symptoms, preoperative imagings, operation notes, tumour stages and recurrence or malign transformation rates during follow-up were all documented. The relation between tumour stages and recurrence rates were calculated. We performed primary surgery in 50 patients and recurrent surgery for relapses in 25 patients. The tumor stages of patients were found as; T1 (n:11, 14%), T2 (n:39, 52%), T3 (n:16, 21%) and T4 (n:9, 12%). The most common locations of tumour were found as; lateral nasal wall-medial wall of maxillary sinus in 52 patients and ethmoid cells in 28 patients. In four patients (5%) malignant transformation was observed during follow-up. There was significant relation ($p<0.001$) between recurrence rates and tumour stages as; T1: 1/11 (9%), T2: 7/39 (18%), T3: 9/16 (56%) ve T4:8/9 (88%) relatively.

Key Words: Inverted papilloma. Benign paranasal tumour. Endoscopic surgery. Recurrence. Malignant transformation.

İvertedpapillom (İP), Dünya Sağlık Örgütü tarafından sinonazal Schneiderianpapillomların altında sınıflandırılan ve tüm benignsinonazalepitelyal tümörlerin %0,4 ile %7 kadar kısmını oluşturan bir tümördür¹.

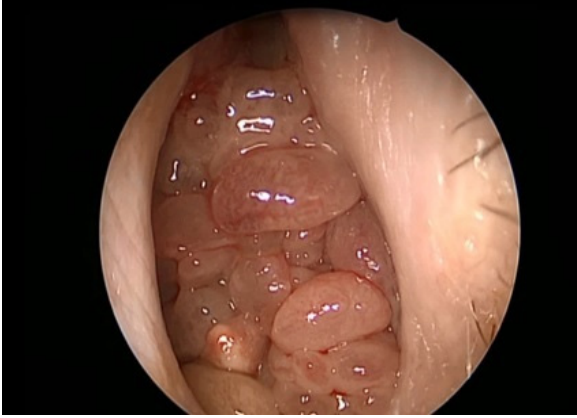
Hastaların büyük kısmı erkek olup genellikle 50 yaş ve üzerinde görülmektedir²⁻⁶. Bu tümörleri diğer sinonazal tümörlerden ayıran temel özellikler; lokal agresif davranış göstermesi, nükslerin sık görülmesi ve %5 ile %15 arasında bildirilen malignleşme potansiyelidir³⁻¹⁰. Hastalığın etyopatogenezinde kesin olarak bir sebep bulunmamakla birlikte ileri düzeyde displazi görülen veya karsinoma tespit edilen tümörlerde insan papilloma virüs pozitifliğinde anlamlı artış mevcuttur^{5,9}.

Hastalar burun tıkanıklığı, akıntı, koku almada azlık, basınç hissi veya ağrı gibi spesifik olmayan şikayetler

Geliş Tarihi: 17.Ekim.2019
Kabul Tarihi: 01.Nisan.2020

Dr. Uygar Levent DEMİR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0224 295 26 45
E-posta: uygardemir@hotmail.com

ile hekime başvururlar⁴⁻⁷. Bu nedenle endoskopik muayenede kırmızı-gri renkte, lobüle ve dokunmakla kanamaya meyilli ahududu görünümde kitle görüntüsü tanıda oldukça yardımcıdır⁹ (Şekil 1). Tek taraflı nazal kaviteyi tutan ve yukarıda tarif edilen özellikler gösteren kitlelerde biyopsi alınması hem tanı koymak için hemde olası malignleşme durumunda tedavi planı açısından mutlak bir gerekliliktir. Görüntüleme yöntemleri olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemeler tümör boyutu, tümörün yerleşim yerini ve orjini belirlemede birbirini tamamlayıcı rol oynarlar⁹.



Şekil 1:
Invertedpapillom tümörünün klasik endoskopik görüntüsü

İP tümörlerinde tedavi yöntemi cerrahidir. 1990'lı yılların ortalarına kadar eksternal cerrahiler (lateral-rinotomi veya midfasialdegloving) ile tümörün eksizeyonu yapılmakta iken, son 20 yılda endonazal-endoskopik cerrahi yöntem altın standart olarak yerini almıştır^{2,3,6,9}. Ancak halen frontal sinüs lateral tutulumu, ekstrasinüzal tutulum veya eşlik eden karsinoma varlığında açık cerrahi veya kombine cerrahlere gerek duyulmaktadır^{2,9}. Tümörünpedikülüne kadar küçültülerek bu bölgenin mukozasının tamamının subperiostealplanda total rezeksiyonu ve tümör negatif sınır elde edilmesinükslerin engellenmesinde çok önem taşımaktadır^{2,4,9}.

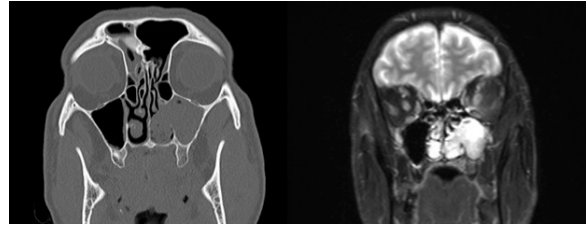
Bu çalışmamızda amaç, güncel literatür eşliğinde kliniğimizde Ocak 2005 ile Nisan 2019 tarihleri arasında sinonazalinvertedpapillom tanısı ile endonazal endoskopik cerrahi uygulanan hastalarda klinik sonuçları ortaya koyarak, endoskopik cerrahide başarı oranlarımızı tespit etmek ve tümör evresininrekürrens ile ilişkisi olup olmadığının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

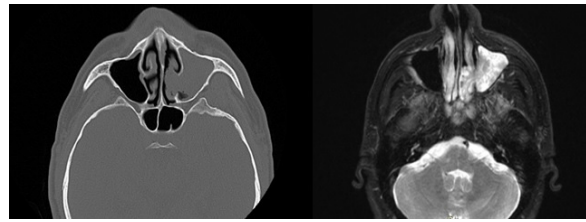
Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi KBB anabilim dalına Ocak 2005 ile Nisan 2019 tarihleri arasında invertedpapillom tanısı nede-

niyle başvuran tüm hastalar incelenmiştir. Bu hastalara ait demografik veriler, belirgin semptomlar, tümörün evresi, tümörün yerleşim yeri, nüks durumu, malignleşme oranı, cerrahi sayıları ve eksternal cerrahi eklenmesi gibi veriler hastanenin bilgisayar ortamındaki veri tabanından elde edilmiştir. Toplam olarak 94 hastanın nazal kavite biyopsisinde invertedpapillom tanısı ile kliniğimize başvurduğu tespit edildi. Bu hastalardan ameliyat olmayı kabul etmeyen, ameliyat notları ve sonrası takip kayıtları eksik olan, preoperatifparanasal tomografi veya manyetik rezonans görüntülerine ulaşılamayan ve ilk biyopsisinde malignite tespit edilen hastalar çalışma dışı tutuldu. Sonuç olarak çalışma 66 erkek ve 9 kadın olmak üzere toplam 75 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışma üniversitenin tıp fakültesi etik kurulu tarafından 16 Ekim 2019 tarih ve 2019-17/7 numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın, hastane bilgi bankası üzerinden verilerine ulaşılarak yaş, cinsiyet, başvuru semptomları not edildi. Daha sonra bilgisayar sisteminde hastalara ait tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleri üzerinde tümörün hangi nazal yapılarla ilişkisi olduğu değerlendirildi (Şekil 2 ve 3). Bu bilgiler ile hastanın operasyon notundan ameliyat sırasında tümörün hangi bölgelerden rezeke edildiği bilgisi birlikte ele alınarak tümör evresi (Krouse evrelemesi¹¹ - Tablo I) belirlendi. En az 6 aylık takip süresi ve sonrasında nüks olan hastalar ve toplam cerrahi sayıları tespit edildi. Takip sırasında malign transformasyon gözlenen olgular not edildi. Son olarak, tümör evresi ile nüks arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 2:
Maksiller sinüs yerleşimli Krouse T2 evredeki invertedpapillomunkoronal tomografi ve manyetik rezonans görüntüsü



Şekil 3:
Maksiller sinüs yerleşimli Krouse T2 evredeki invertedpapillomunaksiyel tomografi ve manyetik rezonans görüntüsü

Uludağ Endoskopik İverted Papillom Deneyimi

Tablo I. Krouse tümör evrelemesi

T	Tümör Lokasyonu
T1	Tümör tamamen nazal kaviteye sınırlı olup sinüslere uzanmamıştır. Malignite eşlik etmemektedir.
T2	Tümör osteomeatal kompleks, etmoid sinüs ve/veya maksiller sinüs medial duvarına sınırlı olup nazal kavite tutulumu ile beraber ya da izole olabilir. Malignite eşlik etmemektedir.
T3	Tümör maksiller sinüs lateral, anterior, posterior, inferior veya süperior duvarlarını, sfenoid sinüs ve/veya frontal sinüslerden birini tutabilir; T2 kriterleri eşlik etsin veya etmesin. Malignite eşlik etmemektedir.
T4	Tümör nazal kavite veya sinüs sınırlarının dışına uzanarak komşu ve devamı dokuları; orbita, intrakraniyal bölge veya pterigomaksiller bölge gibi içerir veya tümör malignite ile ilişkilidir.

İstatistiksel analizler IBM-SPSS Statics 23 kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenlerde normal dağılım Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametrik değişkenlerde ve nonparametrik değişkenlerde hesaplamalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. İki grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlam değeri olarak $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

Tüm hastaların yaş ortalaması 50,4 yıl (18-72 yaş arası) olarak bulundu. Kadın hastaların (n:9) yaş ortalaması 47,2 ve erkek hastalarının (n:66) yaş ortalaması 50,9 olarak tespit edildi. Tümörün yerleştiği tarafın 33 hastada sağ (%44), 38 hastada sol (%50) ve 4 hastada ise her iki nazal kaviteyi tuttuğu görüldü. En sık görülen semptom 68 hastada (%90) tek taraflı olan burun tıkanıklığı idi. Bunu 10 hastada yüz ağrısı-basınç ve 7 hastada burun akıntısı izledi. Daha az sıklıkla 5 hastada gözde ve yüzde itilme, 4 hastada koku kaybı, 4 hastada burun kanaması ve 3 hastada burun kitlesi ile başvurdukları görüldü (Tablo II).

Tablo II. Hastaların başvuru şikayetleri

Semptom	Sayı	Yüzde (%)
Burun Tıkanıklığı	68	90
Yüzde ağrı-basınç	10	13
Burun akıntısı	7	9
Göz ve yüzde itilme	5	6
Koku kaybı	4	5
Burun kanaması	4	5
Burunda kitle	3	4
Diğer	1	1

50 hastayaprimier cerrahi uygulandığı, 25 hastada ise ilk başvuruda nüks nedeniyle veya takipte nüks gelişmesi nedeniyle rekürren cerrahi gerektiği ve bu hasta-

larda ortalama cerrahi sayısının 3,2 olduğu (2-8 arası) bulundu. Tümör evrelerine bakıldığında 11 hasta T1 (%14), 39 hasta T2 (%52), 16 hasta T3 (%21) ve 9 hasta T4 (%12) olarak tespit edildi (Tablo III). Tümörün yerleşim yeri olarak; 52 lateral nazal duvar-maksiller sinüs medial duvarı, 28 etmoidsinüs, 10 frontalsinüs, 8 orta konka, 7 sfenoidsinüs, 7 maksillere sinüs diğer duvar tutulumu, 6 septum ve 4 hastada orbital tutulum izlendi (Tablo IV).

Tablo III. Hastaların klinik özelliklerinin dağılımı

Klinik Özellikler	Sayı(n:75)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	66	88
Kadın	9	12
Yaş		
18-40	16	21
41-60	42	56
61-80	17	22
Eski Cerrahi		
Yok	50	66
1	11	15
≥2	14	19
Tümörtaraf		
Sağ	33	44
Sol	38	50
Bilateral	4	6
KrouseEvreleme		
T1	11	14
T2	39	52
T3	16	21
T4	9	12
Malign Transformasyon		
Yok	71	95
Var	4	5

Tablo IV. Tümörün yerleştiği anatomik bölgeler

Tümörün lokasyonu	Sayı	Yüzde (%)
Lateral nazal duvar-maksiller sinüs medial duvarı	52	69
Etmoid sinüs	28	37
Frontal sinüs	10	13
Orta konka	8	10
Sfenoid sinüs	7	9
Maksiller sinüs diğer duvarları	7	9
Septum	6	8
Orbita	4	5

Tüm hastaların 25 tanesinde (%33) ilk başvuruda nüks nedeniyle cerrahi yapılmış veya takipte nüks olması nedeniyle rekürren cerrahi uygulanmıştır. Takip süresinde 4 hastada (%5) rekürren lezyondaskuamöz hücreli kansere dönüşüm izlendi. Ayrıca 5 hastada orta-yüksek dereceli displazi veya karsinomainsitu tespit edildi. 13 hastada endoskopik cerrahiyle kombine

olarak Caldwell-luc ameliyatı yapılmıştır. Frontalsinüs tutulumu olan hastalardan 3 tanesine trefinasyon ve bir tanesine draf 3 uygulanması gerekmiştir. Takipte malign tümör gelişen 4 hastadan birine endoskopik rezeksiyon, 2 hastaya açık teknikmaksillektomi ve son hastaya ise açık cerrahi ile maksillektomi+ orbitaekzenterasyonu yapılmıştır. Bu hastalardan bir tanesi 6 yıl takip sonrası sekonder akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Son olarak nüks gelişmesi ile yaş, cinsiyet ve tümör evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; yaş ve cinsiyet ile nüks ilişkisi bulunmamıştır. Ancak tümör evresi ile rekürrens arasında ise anlamlı ($p < 0.001$) ilişki olduğu saptandı; T1 evredeki hastaların 1/11 (%9), T2 hastaların 7/39 (%18), T3 hastaların 9/16 (%56) ve T4 hastaların ise 8/9 (%88) oranında nüks ettiği görüldü (Tablo V). İkili grup karşılaştırmalarında T1 ve T2 evreleri arasında fark yokken, ileri evrelerde (T3 ve T4), erken evrelere kıyasla (T1 ve T2) anlamlı derecede daha fazla nüks görüldü. T3 ve T4 evreleri arasında da nüks açısından anlamlı fark bulunmadı. İkili grupların arasında yapılan analizde p değerleri; T1-T2: 0.48, T1-T3: 0.01, T1-T4: <0.001, T2-T3: 0.005, T2-T4: <0.001 ve T3-T4: 0.09 olarak saptanmıştır.

Tablo V. Tümör evreleri ile rekürrens arasındaki ilişki

Tümör Evresi	Rekürrens (+)	Rekürrens (-)	Yüzde %
Krouse Evreleme			
T1	1	10	9
T2	7	32	18<0.001
T3	9	7	56
T4	8	1	88

Tartışma ve Sonuç

İP, benign sinonazal tümörler içinde yer alan ancak diğerlerinden sık nüks etmeleri ve malignleşme potansiyelleri ile ayrılırlar. Bu tümörlerin çoğunlukla erkeklerde ve 50 yaşın üzerinde olduğu literatürde bildirilmiştir²⁻⁶. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların %88 kısmını erkek hastalar oluşturmaktaydı ve ortalama yaş 50,4 olarak tespit edildi. Hastalarımızın büyük çoğunluğu spesifik olmayan nazal semptomlar ile başvurdu. Bu semptomlar arasında en sık görülenler tek taraflı burun tıkanıklığı (%90), yüzde basınç ağrı hissi (%13) ve burun akıntısı (%9) gibi şikayetler oldu. Literatürde konuyla ilgili benzer yayınların⁴⁻⁷ tamamında burun tıkanıklığı açık ara ilk sırada olup diğer bulguların sıklığı değişmektedir. Tüm bu spesifik olmayan semptomlar birlikte ele alındığında konuyla ilgilenen hekimler için en önemli nokta; tek taraflı burun tıkanıklığı ile başvuran yetişkin bir hastada tümör olasılığının mutlaka endoskopik muayene

ve görüntüleme yöntemleri ve de gerekirse biyopsi ile ekarte edilmesidir. Bu hem tanıda olası gecikmeleri engelleyebilir hem de tümör evresi daha düşük aşamada tespit edileceğinden endonazal endoskopik yöntem ile total rezeksiyon şansı artar.

Bu tümörlerin yerleşim yerleri incelendiğinde; Kim ve ark.⁶ lezyonların %85 orta meatusta, %79 lateral nazal duvarda ve %50 ön etmoid hücrelerde tespit edildiğini, Kaufman ve ark.⁷ %88 oranında lateral nazal duvar ve %44 etmoid hücrelerde tutulum olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde diğer çalışmalarda Lee ve ark.⁴ hem primer hem de rekürren cerrahi geçiren vakalarda en sık maksiller ve etmoid sinüs tutulumu olduğunu bildirirken, diğer taraftan bazı yayınlarda ise en sık etmoid daha az sıklıkla maksiller sinüs tutulumu olduğu belirtilmiştir^{3,5,8}. Ancak bu tespitin nedeni bu üç çalışmada dalateral nazal duvar ve maksiller sinüs medial tutulumlarının ayrı ayrı alınması olabilir. Sonuç olarak tüm bu literatür eşliğinde tümörün en sık tuttuğu bölgelerin lateral nazal duvar-maksiller sinüs medial duvarı ve etmoid hücreler olduğunu söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sık tutulan bölge %69 oranı ile lateral nazal duvar ve maksiller sinüs medial duvar ve ikinci sıklıkla etmoid sinüs tutulumu %37 olarak bulunmuştur.

İP tümörlerinde diğer önemli bir özellik olarak nüks lezyonların sık görülmesi ve dolayısıyla rekürren cerrahi gerekliliğidir. Molina ve ark.⁵ bu oranı malign olmayan 51 İP hastasında %23 olarak vermiştir. Başka bir çalışmada Kim ve ark.⁶ endoskopik cerrahi uyguladıkları 84 hastanın 23 tanesinde (%27) rekürrens olduğunu bulmuşlardır. Rekürrens oranı farklı yayınlarda ve metaanalizlerde, %12³, %13,8², %17⁷, %34⁸ ve %37⁴ gibi çok değişkenlik göstermekle birlikte hemen tüm yayınlarda oldukça yüksektir. Bizim çalışma grubunda bu oran, dış merkezde cerrahi öyküsü olup nüks nedeniyle operasyon için tarafımıza sevk edilenler ve kliniğimizde cerrahi olup takipte nüks nedeniyle reoperasyon uygulananlar birlikte ele alındığında %33 olarak bulunmuştur. Tüm bu oranlar şunu göstermektedir ki; İP tümörlerinde rekürrens sık olduğundan, cerrahi sonrası endoskopik ve görüntüleme ile yakın takipler mutlaka yapılmalıdır. Tümörün sık nüks etmesinde sebep olarak, ilk cerrahide rezidü tümör bırakılması ve negatif cerrahi sınıra ulaşılmaması olduğu düşünülmektedir^{2,4}. Bu nedenle seçilecek cerrahi yöntem tümörün total olarak rezeksiyonunu sağlayacak bir yöntem olmalıdır. Rekürrens gösteren tümörlerle ilgili olarak risk faktörleri araştırıldığında ise; Goudakos ve ark.² açık cerrahi uygulanan hastalarda sadece endoskopik cerrahi yapılanlara kıyasla anlamlı ($p = 0.02$) olarak daha fazla nüks izlediklerini bildirmişlerdir. Ancak bu fark kombine yaklaşım uygulandığında ortadan kalkmaktadır ($p = 0.23$). Benzer bir sonuç Busquets ve ark.³ yaptıkları metaanalizde de gösterilmiş ve endoskopik yöntemin İP tümör cerrahisinde kullanılması ile nükslerde anlamlı düşüş olduğu belirtilmiş-

Uludağ Endoskopik İverted Papillom Deneyimi

tir. Diğer bir çalışmada yine açık cerrahi uygulanan hastalarda rekürrens oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁵. Endoskopların kullanılması ile etkin büyütmenin sağlanması ve açılı teleskopların katkısı yanında, bilgisayar destekli görüntüleme ve navigasyon yöntemlerinde ilerlemenin bu sonuçlarda etkisi bulunmaktadır.

Tümör nüksünde araştırılan diğer bir risk faktörü ise tümörün evresidir. Kim ve ark.⁶ tümör evresi arttıkça rekürrenslerin arttığını [T1:2/11 (9,6), T2: 12/46 (26,1), T3: 9/27 (33,3)] ancak sadece T3 tümörlerde açık cerrahinin endoskopik yaklaşıma göre daha az nüks riski olduğunu bulmuşlardır. Tümör evresi arttıkça nüksün arttığını gösteren diğer bir çalışmada ise rekürrens gösteren hastalardan 14/15 (%93) kısmı T3 ve T4 evrededir⁸. Başka bir metaanaliz derlemede; Lisan ve ark.¹² 1787 hastayı içeren 13 yayından elde ettikleri verilere göre T3 evre tümörlerde erken evre tümörlere göre anlamlı yüksek nüks oranları bildirmişlerdir. Bunların aksine tümör evresinin veya cerrahi yöntemin rekürrenste etkili olmadığını ve ancak yeterli rezeksiyon, frontal sinüs tutulumu ve displazi varlığının nüks ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır⁴. Tümörün onkositik varyant göstermesinin rekürrens riskini arttırdığı ve ayrıca bu tipte malign transformasyonun daha yüksek olabileceğini bildiren yazarlarda bulunmaktadır⁷. Biz çalışmamızda rekürrens ile tümör evresi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde evrenin artması ile nüks riskinin anlamlı olarak arttığını gösterdik. Bu ilişki aslında tümörün yaygınlığının artması sonucu tümörün tam olarak güvenli sınırlarla eksizye edilmesinde problemler olabileceğini ve bu nedenle geride bırakılan olası rezidü dokunun nüks kitle oluşmasında etken olduğunu düşündürmektedir. Bu riski göz önünde bulundurarak T3 ve T4 evrede toplam 25 hastanın 12 tanesinde (%48) endoskopiye kombine açık cerrahi uygulamamızın bile bu sorunu çözmede etkili olmadığı görülmüştür. Primer cerrahi sırasında benign tümörde dahi rutin donuk kesit çalışılmasının bu riski daha aşağıya çekeceğini düşünmekteyiz.

Bu tümörlerde diğer bir önemli özellik yüksek malignleşme potansiyelleridir. Bu oran farklı yayınlarda %5-%16^{2,3,5,7,8,10} arasında bildirilmekte ve genel ortalaması %10¹⁰ olarak hesaplanmaktadır. Bizim serimizde takip sırasında malign transformasyon 4 hastada (%5) olarak bulundu. Çalışmamızda çıkarılma kriteri olarak; preoperatif biyopside malign tanı olması ki 'bu durumda cerrahi plan tamamen farklı olacaktır' bizim oranımızın literatüre göre biraz daha düşük kalmasını açıklayabilir. Nazal kaviteyi tutan diğer benign tümörler ele alındığında, İP tümörleri yüksek malignleşme potansiyeli nedeniyle çok dikkatli ele alınması gereken bir grubu işaret etmektedir.

Sonuç olarak; yukarıda detaylı olarak belirtilen nedenlerle İP tümörleri ilk cerrahi öncesinde endoskopik değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri ile detaylı değerlendirilmeli, tümörün yerleşim yeri ve evresi doğru tespit edilmeli ve de cerrahi sırasında geride tümör rezidüsü bırakmayacak şekilde donuk kesit eşliğinde total olarak rezeke edilmelidir. Endoskopik endonazal yöntemler İP tedavisinde son 20 yılda altın standart yöntem olarak yerini almış ve tecrübeli cerrahlar tarafından kullanıldığında çok başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak efektif cerrahlere rağmen rekürrens ve malign transformasyon riski açısından endoskopik ve görüntüleme yöntemleri ile düzenli takip yapılması bu tümörler için mutlak gerekliliktir.

Kaynaklar

1. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. ISBN 92 832 2417 5.
2. Goudakos JK, Blioskas S, Nikolaou A, Vlachtsis K, Karkos P, Markou KD. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Rhinol Allergy. 2018;32:167-174.
3. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134(3):476-82. Review.
4. Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, Orlowski HLP, Jiramongkolchai P, Piccirillo JF, et al. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence. Laryngoscope. 2019 May 21. doi: 10.1002/lary.28078.
5. Díaz Molina JP, Llorente Pendas JL, Rodrigo Tapia JP, Alvarez Marcos C, Obeso Agüera S, Suárez Nieto C. [Inverted sinonasal papillomas. Review of 61 cases]. Acta Otorrinolaringol Esp. 2009;60:402-8.
6. Kim WS, Hyun DW, Kim CH, Yoon JH. Treatment outcomes of sinonasal inverted papillomas according to surgical approaches. Acta Otolaryngol. 2010;130:493-7.
7. Kaufman MR, Brandwein MS, Lawson W. Sinonasal papillomas: clinicopathologic review of 40 patients with inverted and oncocytic schneiderian papillomas. Laryngoscope. 2002;112:1372-7.
8. Sbrana MF, Borges RFR, Pinna FR, Neto DB, Voegels RL. Sinonasal inverted papilloma: rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2019 Aug 12. pii: S1808-8694(19)30088-6. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.07.003.
9. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016;133:337-341.
10. Re M, Gioacchini FM, Bajraktari A, Tomasetti M, Kaleci S, Rubini C, et al. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma and related genetic alterations: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:2991-3000.
11. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papillomas. Laryngoscope. 2000;110:965-8.
12. Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143:1104-10.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Çocuklarda Herpes Zoster: 55 Olgudan Oluşan Retrospektif bir Çalışma*

Sinan ÖZÇELİK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir.

ÖZET

Herpes zoster, dorsal kök ganglionlarında latent halde bulunan varisella zoster virüsün reaktivasyonu ile ortaya çıkan bir enfeksiyondur. Herpes zoster nadiren sağlıklı çocukları etkiler. Herpes zoster tanılı pediatrik hastaların klinik ve demografik özelliklerinin araştırılması amaçlandı. Aralık 2014 ile Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemiz Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvurmuş 16 yaş altı herpes zoster tanısı almış 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, geçirilmiş suçiçeği öyküsü veya suçiçeği aşısı, tetikleyici faktörler ve komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların 28'i kız (%50,9) ve 27'si erkekti (%49,1). Yaş ortalaması 10,16±4,1 idi. En sık tutulan dermatomlar; torakal (%52,7), servikal (%12,7) ve sakral (%9,1) bölgeydi. En sık saptanan semptom yanma-batma hissiydi (%43,6). Sadece bir olgunun suçiçeği aşısı vardı. Sadece 2 olguda sekonder bakteriyel enfeksiyon saptandı. Hiçbir hasta postherpetik nevralji geliştirmede. Herpes zoster çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen herpes zosterin kliniği ve prognozu erişkinlerden farklıdır. Her ne kadar torakal tutulum çalışmamızda en sık saptanmış dermatom olmakla birlikte çocuklarda servikal ve sakral tutulum da dikkat çekmektedir. Suçiçeği aşısı sonrasında herpes zoster gelişebilmektedir. Sağlıklı çocuklarda iyi seyreden herpes zoster genellikle komplikasyonsuz iyileşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı. Herpes zoster. Suçiçeği aşısı.

Herpes Zoster in Children: A Retrospective Study of 55 Cases

ABSTRACT

Herpes zoster is an infection caused by reactivation of varicella zoster virus which is latent in dorsal root ganglia. Herpes zoster rarely affects healthy children. It was aimed to investigate the clinical and demographic characteristics of pediatric patients with herpes zoster. 55 children aged 0-16 years who reached to our Dermatology&Venereology outpatient clinic between December 2014 and December 2016 were included in the study. Clinical and demographic characteristics, history of varicella or varicella vaccine, triggering factors, and complications were evaluated retrospectively. 28 of the patients were girl (50,9%) and 27 were boy (49,1%). The mean of age was 10,16±4,1 years. The most common dermatomes are; thoracic (52,7%), cervical (12,7%), and sacral (9,1%) region. The most common symptom was stinging-burning sensation (43,6%). Only one patient had varicella vaccination. Only 2 cases had secondary bacterial infection. No patient developed postherpetical neuralgia. Herpes zoster is a rare disease in children. Clinical and prognostic characteristics of herpes zoster in childhood are different from adults. Although thoracic involvement is the most common dermatome in our study, cervical and sacral involvement is also noteworthy in children. Herpes zoster can be seen after the varicella vaccination. Herpes zoster, which has a benign course in healthy children, usually heals without complications.

Key Words: Childhood. Herpes zoster. Varicella vaccine.

Varisellazostervirüs (VZV) çift zincirli ve zarflı bir DNA virüsüdür. Primer enfeksiyonu varisella (suçiçeği) olup genellikle çocukluk çağında görülen, bulaşıcı,

döküntülü bir hastalıktır. VZV, primer enfeksiyondan sonra, kraniyal sinir ve dorsal kök ganglionlarında yıllarca sessiz kalabilir. Herpes zoster, işte bu dorsal kök ganglionların dalatent halde bulunan varisellazoster virüsün (VZV) reaktivasyonu ile ortaya çıkan bir enfeksiyondur. Virüse özgü immünitadaki değişikliğe bağlı olarak genellikle erişkinlerde ve yaşlılarda görülür. Çocuklarda çok daha az görülen herpes zoster çoğunlukla sekel bırakmadan iyileşir. Ülkemizde pediatrik popülasyonda herpes zosterle ilgili yapılmış az sayıda çalışmanın olgu sayıları da genel olarak azdır.¹ Bu çalışma ile herpes zoster tanısı alan pediatrik hastaların klinik ve demografik özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

Geliş Tarihi: 11.Şubat.2020
Kabul Tarihi: 02.Nisan.2020

* 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde (24-28 Eylül 2019, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Sinan ÖZÇELİK
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir.
Tel.: +90 266 612 10 10
E-posta: sinozc@gmail.com

Gereç ve Yöntem

15.12.2014 ile 15.12.2016 tarihleri arasında hastanemiz Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş 16 yaş altı herpes zoster tanısı almış pediatrik hastalar hastane otomasyon dosya sisteminden retrospektif olarak incelendi. Literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırmanın uygunluğu açısından 16 yaş altı pediatrik hastalar çalışmaya dahil edildi.^{2,3} Kamu veya özelde başka bir Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniği olmayan tüm ilde bu tarihler arasında 3. basamak hastanemizin Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, subjektif şikayetleri, lezyonların ortaya çıktığı ay ve lokalizasyonları, suçiçeği geçirme öyküleri, suçiçeği aşısı yapılıp yapılmadığı, tetikleyici faktörler, eşlik eden ek hastalıkları ve komplikasyon gelişimi retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın geriye dönük tasarımı nedeniyle hasta onamı alınmadı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Yerel Etik Kurulu'nun 28.03.2017 tarihli 3/02 sayılı kararı ile izin alındı.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel çalışmalar STATA (versiyon 13) yazılımı ile yapıldı. Sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde ile ölçümle elde edilen veriler ortanca, 25. ve 75. percentil değerleriyle ifade edildi.

Bulgular

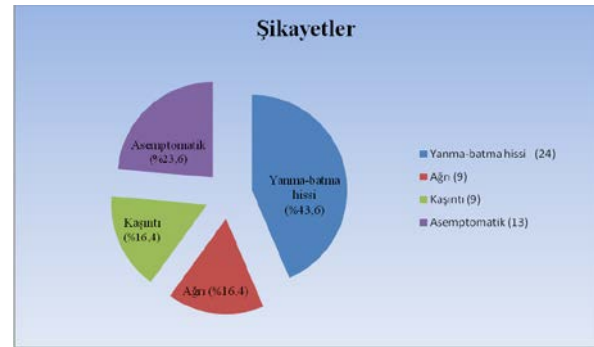
Ülkemiz Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi'ne göre çalışmanın yapıldığı ilin 2015 yılı nüfusu 222918 olarak bildirilmiştir. Belirtilen tarihler arasında hastaneye başvuran 0-16 yaş arası 110880 hastanın 55'inin herpes zoster tanısı aldığı saptandı. 55 olgunun 28'i kadın (%50,9) ve 27'si erkekti (%49,1). Yaş ortalaması 10,16±4,1 idi. Kadınların yaş ortalaması 9,46±3,42 (ortanca 9, alt çeyrek ortancası 8, üst çeyrek ortancası 12), erkeklerin yaş ortalaması 10,88±4,66 (ortanca 13, alt çeyrek ortancası 8, üst çeyrek ortancası 15) idi (**Tablo I**). En küçük olgu 2 yaşındaydı. Olguların 32'sinde suçiçeği geçirme öyküsü tespit edildi. Sadece 2 olgunun öyküsünde annenin gebelik sırasında suçiçeği geçirme öyküsü saptanmış olup annesi gebelik sırasında herpes zoster geçiren olgu yoktu. Annesi gebelik sırasında VZV enfeksiyonu geçiren kişilerle aynı ortamda bulunma öyküsü 2 olguda vardı. Sadece 1 olgunun suçiçeği aşısı vardı.

Tablo I. Olguların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

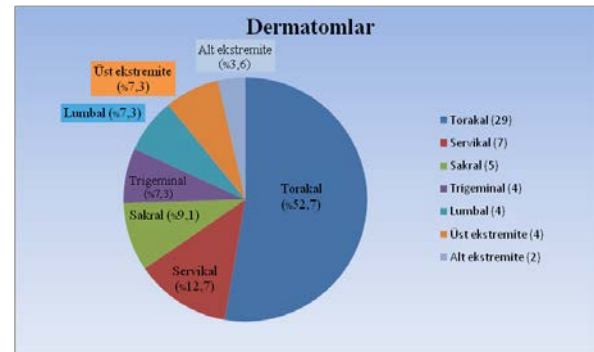
	Sayı	Yüzde (%)	Yaş ortalaması
Kadın	28	50,9	9,46
Erkek	27	49,1	10,88
Toplam	55	100	10,16

Olguların 24'ünde yanma-batma hissi (%43,6), 9'unda ağrı (%16,4), 9'unda kaşıntı (%16,4), 13'ünde ise herhangi subjektif yakınma yoktu (%23,6) (**Grafik I**).

Lezyonlar olguların tamamında tek bir dermatomdaydı. Lezyonların görüldüğü dermatomların dağılımı; 29 olguda toraks (%52,7), 7 olguda servikal (%12,7), 5 olguda sakral (%9,1), 4 olguda trigeminal (%7,3), 4 olguda üst ekstremité (%7,3), 4 olguda lumbal (%7,3) ve 2 olguda alt ekstremité (%3,6) şeklindeydi (**Grafik II**). Lezyonlar 30 olguda sağ tarafta (%54,5), 25 olguda sol tarafta (%45,5) yerleşim göstermekteydi.



Grafik I.
Subjektif şikayetlerin dağılımı



Grafik II.
Tutulan dermatomların dağılımı

Tetikleyici faktörler açısından bakıldığında; olguların 13'ünde yakın zamanda geçirilmiş olan üst solunum yolu enfeksiyonu, 7'sinde emosyonel stres saptanmışken 35'inde herhangi bir tetikleyici faktör tespit edilemedi.

Olguların 3'ünde astım, 2'sinde tip 1 diabetes mellitus mevcut olup 50'sinde eşlik eden herhangi bir hastalık yoktu. Komplikasyon gelişimi açısından bakıldığında sadece 2 olguda sekonder bakteriyel enfeksiyon ger-

Çocuklarda Herpes Zoster

çekleşmiş olduğu gözlemlendi. Hiçbir olguda postherpetik nevralji saptanmadı.

Olguların başvuru aylarına göre değerlendirildiğinde; en fazla hasta sayısının Nisan (8 olgu), Kasım (8 olgu) ve Aralık (7 olgu) aylarında olduğu, en az hasta sayısının ise Eylül (2 olgu) ve Ekim (2 olgu) aylarında olduğu görülmüştür (**Tablo II**). Mevsimsel olarak bakıldığında; en fazla başvurunun ilkbahar (16 olgu) ve kış (16 olgu) mevsimlerinde olduğu bunları sonbahar (12 olgu) ve yaz (11 olgu) mevsiminin takip ettiği görülmüştür.

Tablo II. Olguların başvuru aylarına göre dağılımı

Ay	Sayı	Yüzde (%)
Ocak	4	7,3
Şubat	5	9,1
Mart	4	7,3
Nisan	8	14,5
Mayıs	4	7,3
Haziran	4	7,3
Temmuz	4	7,3
Ağustos	3	5,4
Eylül	2	3,6
Ekim	2	3,6
Kasım	8	14,5
Aralık	7	12,8

Tartışma

Herpes zoster, dorsal kök ganglionlarında latent halde bulunan VZV'nin reaktivasyonu ile ortaya çıkan bir enfeksiyondur. Reaktivasyonun hücrel immünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁴. İleri yaş (yaşa bağlı immün sistem zayıflığı-*immunosenescence*), hastalık ilişkili immün yetmezlikler (neoplastik hastalıklar, HIV enfeksiyonu...), iyatrojenik immünsüpresyon (immünsüpresif ilaçlar, radyoterapi, cerrahi...) herpes zosterin temel risk faktörleri arasında yer almaktadır^{4,5}. Bunların dışında travma, emosyonel stres, diğer enfeksiyonlar gibi herpes zoster gelişimini kolaylaştıran birtakım faktörler de söz konusudur. Bizim çalışmamızda da özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ile emosyonel stres kolaylaştırıcı faktörler olarak dikkat çekmektedir.

Hastalık, virüse özgü immünite kaybına bağlı olarak genellikle erişkinlerde ve yaşlılarda görülür^(4, 6). Sağlıklı erişkinlerde insidans 1000 kişide 1,2 ila 3,4 arasında değişmekle birlikte çocuklarda bu oran 0,45/1000 düzeyindedir^{7,8}. İmmünsüpresyon herpes zoster için önemli bir predispozan faktör olmakla birlikte pediatrik herpes zoster her zaman karşımıza immün yetmezlik, malignite veya HIV enfeksiyonu ile ilişkili olarak çıkmamaktadır. Çalışmamızda da olgu-

larımızın hiçbirinde immünsüpresyona neden olabilecek bir durum söz konusu değildi. İmmünsüpresyona neden olan durumlar açısından hastaların sorgulanması gerekmele birlikte sağlıklı çocuklarda da gözlenebileceği akılda tutulmalıdır. Her ne kadar astım ile herpes zoster arasındaki ilişki bilinmese de astımlı olgularda herpes zosterin arttığını gösteren birtakım çalışmalar vardır⁹. Çalışmamızda olguların 3'ünde astım mevcuttu. Literatürde tip 1 diabet ile artmış herpes zoster riski arasında ilişki saptayan çalışmalar vardır¹⁰. Çalışmamızda 2 olguda tip 1 diabet mevcuttu.

Pediatrik herpes zoster olgularının çoğunluğu in-utero veya yaşamın ilk yılı içinde varisella geçiren veya temas öyküsü olan çocuklardır. Yaşamın ilk yılında varisella geçirenlerde varisella ile herpes zoster arasındaki ortalama süre 3,8 yıl iken, 1 yaş sonrası sonra varisella geçirenlerde ise bu süre 6,2 yıl olarak belirtilmiştir⁵. Çalışmamızda 32 olguda (%58,1) suçiçeği geçirme öyküsü mevcut olup 8 yaş altı olguların hiçbirinde suçiçeği geçirme öyküsü yoktu. Sadece 2 olguda annenin gebelik sırasında suçiçeği geçirme öyküsü söz konusu olup bu iki olgu da 2 yaşındaydı. Annesi gebelik sırasında VZV enfeksiyonu geçiren kişilerle aynı ortamda bulunma öyküsü olan 2 olgudan birinin yaşı 3 değerindeki ise 4'tü. Suçiçeği öyküsü alınmayan 23 olgunun enfeksiyonu subklinik veya intrauterin geçirmiş olabileceği düşünülmüştür.

Suçiçeği aşısının yararı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın literatürde uluslararası aşılama programlarının herpes zoster epidemiyolojisinde değişiklikler yapabileceği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır¹¹⁻¹³. Birçok ülkede rutin aşılama programı çerçevesinde uygulanan suçiçeği aşısı ülkemizde Şubat 2013 itibarıyla rutin aşılama programına girmiştir. Suçiçeği aşısı, virüse karşı hücrel bağışıklığı artırarak virüs reaktivasyonunu önleyip herpes zoster gelişimini önleyebilir¹⁴. Bununla birlikte suçiçeği aşısı sonrası herpes zoster gelişebilmektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da suçiçeği aşısı sonrası herpes zoster olguları bildirilmiştir^{1,2}. Çalışmamızda sadece 1 olguda suçiçeği aşı öyküsü vardı. Suçiçeği aşısının sağlıklı çocuklarda herpes zoster riskini azaltacağı, enfeksiyon gelişse bile iyi seyirli olup olası komplikasyonlara karşı koruyucu olacağını düşünmekle birlikte aşı ile ilgili olarak öncelikle ülkemizde VZV enfeksiyonu özelinde detaylı epidemiyolojik ve klinik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Olguların yaş ortalaması 10,16 olup genel olarak literatürle uyumludur. Ülkemizdeki çalışmalardaki ortalama yaşa bakıldığında; Topkarcı ve ark.¹⁵ 8, Tepe ve ark.¹⁶ 9,12, Çölgeçen ve ark.³ 10,6, Özüğüz ve ark.² 8 olarak belirtmişlerdir (**Tablo III**). Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımında bir cinsiyetin baskınlığı söz konusu olmayıp genel olarak literatürle uyumludur.

Tablo III. Pediatrik herpes zosterle ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalar

	Topkarcı ve ark., 2012	Çölgeçen ve ark., 2012	Şen ve ark., 2013	Özüğüz ve ark., 2014	Tepe ve ark., 2016	Karağün ve ark., 2019	Çalışmamız
Olgu sayısı (n)	14	24	16	12	31	48	55
Yaş ortalaması	8	10,6	7,3	8	9,1	5,9	10,1
Cinsiyet dağılımı (K:E)	1:2,5	1,4:1	1,2:1	1:2	1:1,5	1:1,1	1:1
En çok gösterilen semptom, n (%)	Kaşıntı, 6 (%42,8)	Kaşıntı, 13 (%54,2)	Ağrı, 4 (%25)	Kaşıntı, 4 (%33,3)	Kaşıntı, 15 (%48,4)	Yanma-batma hissi, 39 (%81,2)	Yanma-batma hissi, 24 (%43,6)
En çok tutulan dermatom	Torakal, 9 (%64,2)	Torakal, 16 (%66,7)	Torakal, 6 (%37,5)	Torakal, 7 (%58,3)	Torakal, 20 (%64,5)	Lumbosakral, 17 (%35,4)	Torakal, 29 (%52,7)
Suçiçeği geçirme öyküsü, n (%)	13 (%92,8)	19 (%79,2)	8 (%50)	6 (%50)	19 (%61,2)	20 (%41,6)	32 (%58,1)
Suçiçeği aşı öyküsü, n (%)	0	0	1 (%6,2)	2 (%16,6)	0	0	1 (%1,8)
Komplikasyon, n (%)	0	0	0	0	0	2*	2**

* Ramsey-Hunt sendromu ** sekonder bakteriyel enfeksiyon,

Pediatrik herpes zoster kliniği genel olarak erişkin herpes zosterine benzemekle birlikte birtakım farklılıklar söz konusudur. Lezyonların dermatomal yerleşimi, unilateral olup orta hattı geçmemesi her yaş döneminin ortak özellikleridir. Erişkinlerde ön planda olan semptom prodromal ağrı iken çocuklarda kaşıntı, batma-yanma hissidir. Çalışmamızda olguların 24'ünde (%43,6) yanma-batma hissi ağırlıklı semptom olarak saptanmışken 9 olguda (%16,4) ağrı, 9 olguda (%16,4) kaşıntı söz konusuydu. 13 olguda (%23,6) ise herhangi yakınma yoktu. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur^{3,16-18}. Bazı yazarlar tarafından çocuklarda herpes zosterin genellikle servikal vesakral bölgeleri, erişkinlerde ise torakal, lumbal ve trigeminal bölgeyi tuttuğu ifade edilmektedir¹⁹. Çalışmamızda en sık tutulan dermatom 29 olgu ile torakstı (%52,7). Bunu 7 olgu ile servikal (%12,7) ve 5 olgu ile sakral bölge (%9,1) izlemekteydi. Yaş büyüdükçe tutulum alanları erişkinlere benzemektedir.

Herpes zoster sağlıklı çocuklarda genellikle 1-3 haftada komplikasyonsuz iyileşir. Herpes zoster için çoğu kez antiviral tedavi gerekmediğini ifade edenler kadar sistemik antiviral tedavi verilmesi gerektiğini söyleyen yazarlar da vardır²⁰. Herpes zoster komplikasyonları arasında en sık görülen postherpetik nevralki olup bunun dışında sekonder bakteriyel enfeksiyon, postinflamatuar pigmentasyon değişiklikleri, skar oluşumları, disseminasyon, fasyal paraliz, menenjit, ensefalit gibi komplikasyonlar da bulunmaktadır¹⁹. Postherpetik nevralki, erişkinlerden farklı olarak çocuklarda çok nadirdir. Çalışmamızda hiçbir olguda postherpetik nevralki saptanmamış olup sadece 2 olguda sekonder bakteriyel enfeksiyon gözlenmişti.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri; tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması, uzun dönemde komplikasyonların takip edilememesidir. Çalışmamız her ne kadar tüm ili kapsıyor olsa da sadece poliklinik başvurusu yapmış olguları içermektedir.

Sonuç

Herpes zoster çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır. Sağlıklı çocuklarda genellikle iyi seyreden bu hastalığın gelişiminde annenin gebeliği sırasında veya çocuğun yaşamının ilk yıllarında geçirdiği suçıçeği enfeksiyon öyküsü önemlidir. Ülkemizde rutin aşılama programı içinde olan suçıçeği aşısı herpes zoster gelişimini azaltabilir. Çocukluk çağı herpes zoster kliniği ve prognozunun erişkinlerden farklı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte pediatrik herpes zoster çalışmalarında olgu sayıları genellikle azdır. Bu bakımdan herpes zosterin çeşitli yaşlarda klinik farklılıkları, genel olarak hastalığın epidemiyolojisi ve aşılama programlarının farklı yaş gruplarında hastalığın görülme sıklığına etkisi konusunda detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Şen S, Bayram N, Bal ZŞ, et al. İki çocuk enfeksiyon kliniğinin herpes zoster deneyimi. 2013; 48(1): 40-43.
- Özüğüz P, Doğruk Kaçar S, Polat S, et al. Çocukluk çağı zona zoster: 12 olgu sunumu. 2014; 3(3): 253-256.
- Çölgeçen E, Küçük Ö, Balci MJT. Çocukluk Çağı Herpes Zoster Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri/Clinical Features of Herpes Zoster Infections in Childhood. 2012; 46(1): 26.
- Arvin AMJTJoid. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. 2008; 197(Supplement_2): S58-S60.
- Feder HM, Jr., Hoss DM. Herpes zoster in otherwise healthy children. The Pediatric infectious disease journal 2004; 23(5): 451-457; quiz 458-460.
- Goldman GS, King PG. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. Vaccine 2013; 31(13): 1680-1694.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clinical infectious disease

Çocuklarda Herpes Zoster

- ses: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2007; 44 Suppl 1: S1-26.
8. Katakam BK, Kiran G, Kumar U. A Prospective Study of Herpes Zoster in Children. *Indian journal of dermatology* 2016; 61(5): 534-539.
 9. Wi CI, Kim BS, Mehra S, et al. Risk of herpes zoster in children with asthma. *Allergy and asthma proceedings* 2015; 36(5): 372-378.
 10. Chen HH, Lin IC, Chen HJ, et al. Association of Herpes Zoster and Type 1 Diabetes Mellitus. *PloS one* 2016; 11(5): e0155175.
 11. van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E, et al. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine* 2011; 29(13): 2411-2420.
 12. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, et al. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *The Journal of infectious diseases* 2008; 197 Suppl 2: S224-227.
 13. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet (London, England)* 2002; 360(9334): 678-682.
 14. Kimberlin DW, Whitley RJJNEJoM. Varicella–zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. 2007; 356(13): 1338-1343.
 15. Topkarcı Z, Erdoğan B, Erkum T, et al. Sağlıklı çocuklarda herpes zoster infeksiyonu. 2012; 8(4): 178-181.
 16. Tepe B, Bucak İH, Almış HJTJoDTDD. Sağlıklı Çocuklarda Herpes Zoster: Retrospektif Bir Çalışma. 2016; 10(2).
 17. Karagün EJTJoDTDD. Çocukluk Çağı Herpes Zoster Enfeksiyonu: Retrospektif Çalışma. 2019; 13(1).
 18. Mitra B, Chopra A, Talukdar K, et al. A Clinico-epidemiological Study of Childhood Herpes Zoster. *Indian dermatology online journal* 2018; 9(6): 383-388.
 19. Leung AK, Robson WL, Leong AG. Herpes zoster in childhood. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners* 2006; 20(5): 300-303.
 20. Sawant SP, Amin AS, Kumar SJPID. Herpes zoster in a healthy immunocompetent two-year-old child. 2012; 4(1): 13-14.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Plevral Glukoz ve Adenozin Deaminaz: İntraplevral Streptokinaz Sonrası Cerrahi Gereksinimini Öngören Belirteçler*

Ezgi DEMİRDÖĞEN, Aşlı Görek DİLEKTAŞLI, Hüseyin MELEK, Funda COŞKUN, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ,ERCÜMENT EGE

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İntraplevral streptokinaz etkinliğinin incelenmesi amacıyla, enfekte plevral sıvıda intraplevral streptokinaz tedavisi (İPST) takiben cerrahi ihtiyacı, opere olan ve olmayan olgularda plevral sıvı parametrelerinin bu ihtiyacı öngörmedeki etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Kliniğimizde beş yıllık periyotta İPST uygulanan olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Tüberküloz plörezi olguları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen İPST uygulanmış 72 hastanın 58'i parapnömonik efüzyon (PPE), 10'u komplike parapnömonik efüzyon (KPE) ve 4'ü ampiyem idi. İPST sonrası 72. saat, 24. saat öncesi ile karşılaştırıldığında plevral sıvı drenajının anlamlı düzeyde arttığı gözlemlenmiştir [0 ml (0-1000) karşı 650 ml (0-2935), $p<0.001$]. Hastaların %76'sı cerrahi ihtiyacı olmadan başarılı bir şekilde tedavi edilmiş iken, %24'ünde intraplevral tedaviye rağmen cerrahi yapılmıştır. İki grupta İPST öncesi başlangıç plevral sıvı analizleri karşılaştırıldığında, opere olmayan grupta glukoz düzeylerinin daha düşük, plevral adenozin deaminaz (ADA) seviyesinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır [10 mg/dl (0-161) karşı 69 (5-148), 35 U/L (0-234) karşı 19 (3-82), $p=0.026$, $p=0.003$, sırasıyla]. İPST plevral drenajı artırır, operasyon ihtiyacını azaltabilir. Bu çalışmada bulgular, İPST öncesinde plevral sıvı glukoz ve ADA düzeylerinin cerrahi gereksinimini, dolayısıyla İPST etkinliği ve başarısını tahmin etmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntraplevral streptokinaz. Parapnömonik efüzyon. Ampiyem. Plevral glukoz. Plevral ADA.

Pleural Glucose and Adenosine Deaminase: Surrogate Markers Predicting Requirement for Surgery Following Intrapleural Fibrinolysis

ABSTRACT

We aimed to assess clinical efficacy of intrapleural streptokinase, as well as to examine the relationship between the need for surgery following intrapleural streptokinase treatment (IPST) and, ability to predict surgery requirement of the pleural fluid parameters in operated and non-operated groups. We retrospectively analysed data of patients treated with intrapleural streptokinase, within a period of five years, in our clinic. Tuberculosis pleurosis cases were excluded. Seventy-two patients treated with intrapleural streptokinase were recruited. Of the patients 58 with parapneumonic effusion (PPE), 10 with complicated parapneumonic effusion (CPE) and 4 were diagnosed with empyema. A significant increase was observed when the pleural fluid drainage on the 72nd hour of IPST was compared to that measured 24 hours before treatment [0 ml (0-1000) vs. 650 ml (0-2935), $p<0.001$]. While 76% of the patients were successfully treated without need for surgery, 24% underwent pleural surgery despite intrapleural therapy. When the two groups were compared in terms of initial pleural fluid examination, it was found that pleural fluid glucose levels were lower and adenosine deaminase (ADA) values were significantly higher for the non-operated group, before IPST [10 mg/dl (0-161) vs 69 (5-148), 35 U/L (0-234) vs 19 (3-82), $p=0.026$, $p=0.003$, respectively]. IPST improves pleural drainage and may decrease the need for operative intervention. This study has suggested that pleural fluid glucose and ADA levels prior to intrapleural streptokinase administration can be used to predict need for surgery, and hence IPST efficiency and success.

Key Words: İntrapleural streptokinase. Parapneumonic effusion. Empyema. Pleural glucose. Pleural ADA.

Geliş Tarihi: 10.Mart.2020
Kabul Tarihi: 03.Nisan.2020

* Türk Toraks Derneği 2013 Yıllık Kongresi'nde (Nisan 2013, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0532 478 98 72
E-posta: demirdogenezgi@gmail.com

Plevral enfeksiyonlarda, enfekte plevral sıvının tedavisinde kapalı göğüs tüpü drenajı ve sistemik antibiyotikler kabul görmüş tedavilerdir. Tanıda gecikme, uygun antibiyotik tedavisinin uygulanamaması ve yetersiz drenaj morbidite ve mortaliteyi artırır^{1,2}. Komplike parapnömonik efüzyon (KPE) hızla ampiyem ile ilerleyebilir. Enfekte olmuş sıvının fibrin devinimindeki değişiklikler, fibrinöz birikintilere ve membran oluşumuna neden olur³. Bu olgularda, artmış

viskozite, bulanıklık ve fibrin birikimi nedeniyle basit göğüs tüpü drenajı yetersiz olabilir.

İntraplevral fibrinolitikler, plazmin üretimi ile, ve fibrinöz lokulasyon/septasyonları parçalayarak, dolayısıyla drenajı artırarak pleval efüzyon ve ampiyem tedavisinde yararlı olabilir⁴. İntraplevral fibrinolitik tedavi etkinliği konusunda uzlaşma olmamasına rağmen, en sık KPE ve ampiyem tedavisinde uygulanmaktadır. İntraplevral uygulamalarda kullanılan fibrinolitik ajanlar; ürokinaz, streptokinaz, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve t-PA/deoksiribonükleaz (DNaz) kombinasyonudur^{5, 6-13}.

İntraplevral fibrinolitik tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli faktörlerden biri pleval cerrahi gereksinimidir. Araştırmamızda, intraplevral streptokinaz tedavi (İPST) uygulanan pleval efüzyon olgularımızda, intraplevral streptokinaz sonrası sıvı drenajı, enfeksiyon parametreleri, hastanede yatış süresi, sağkalım ve operasyon ihtiyacı olup olmadığının değerlendirilmesi planlanmıştır. Ayrıca İPST sonrası operasyon olan ve olmayan olgularda, tedavi öncesi pleval sıvı parametrelerinin operasyon ihtiyacını öngörmedeki etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2007 - 31 Mart 2012 tarihleri arasında üniversite hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde İPST uygulanan tüm olgular retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (karar numarası 2013-7/3). Tüberküloz plörezi olguları çalışma dışı bırakıldı. Olgular göğüs tüp torakostomi ile akciğeri ekspansiyon olmayan hastalardan oluşmakta idi. İPST endikasyonu, pleval sıvı analizi ve radyolojik görüntüleme ile belirlenmiştir. İntraplevral streptokinaz uygulaması için, septasyon olsun olmasın 24 saat boyunca 100 cc altında pleval sıvı drenajı olan ve akciğerin ekspansiyon olmadığı olgular seçilmiştir. MIST-1 çalışmasından uyarlanan intraplevral streptokinaz uygulama protokolüne uygun olarak, tüm vakalara göğüs tüpünden 30 ml % 0.9 NaCl içerisinde 250.000 uluslararası birim (IU) streptokinaz verilmiştir. Tüp iki saat boyunca klempelenmiş ve uygulama başına toplam 250.000 IU dozu aşılmamıştır⁵. İşlem, hastanın klinik durumu, akciğer grafisinde gözlenen ekspansiyon durumu ve önceki 24 saatte drene edilen pleval sıvı miktarına göre, maksimum 6 kez tekrarlanmıştır. Günlük drenaj 100 ml ve üzerinde seyrettiği sürece intraplevral streptokinaz dozları 12 saat aralıkla tekrar edilmiştir. Maksimum uygulanacak miktar 1.500.000 IU olarak belirlenmiştir. Pleval sıvı ve kan kültürü mikrobiyolojik incelemesi ile antibakteriyel tedavi tekrar düzenlenerek, C-reaktif protein (CRP) normale dönene kadar intravenöz antibiyotik tedavisine devam edilmiştir. Demografik özellikler, semptomlar, komorbiditeler, göğüs tüpü drenaj

süresi, streptokinaz dozları, komplikasyonlar kayıt altına alınmıştır. Ayrıca Biyokimyasal parametreler, toplam hücre sayısı ve pH seviyesini içeren pleval sıvı analizleri kaydedilmiş, ve pleval efüzyon sınıflaması Light kriterlerine göre yapılmıştır¹⁴.

Radyografik düzelme, total veya totale yakın akciğer ekspansiyonu olarak tanımlanmıştır. İntraplevral streptokinaz uygulaması sonrasında cerrahi gerekmeyen olgular başarılı tedavi edilmiş olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında 90 güne dek herhangi bir nedene bağlı ölüm, hastanede yatış süresi, drene olan pleval sıvı volümü (İPST uygulamasından 24 saat önce ve 72 saat sonra) ve inflamatuvar belirteçler kaydedilmiştir.

Tüm pleval sıvı analizleri, İPST uygulanmadan önce ölçülen parametrelerden oluşmaktadır. Yetersiz drenaj ve yetersiz ekspansiyon, persistan ateş ve diğer semptomların varlığı, yada İPST'ye rağmen radyolojik iyileşme gözlenmeyen olgular cerrahiye yönlendirilmiştir. Cerrahi kararı, vaka bazında gün gün yapılan klinik-radyolojik değerlendirmeler ve cerrahi kliniğinin yoğunluğuna göre alınmıştır. Hastalar, İPST sonrası opere edilen ve edilmeyenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta demografik ve klinik özellikler, İPST öncesi pleval sıvı analizleri karşılaştırma olarak değerlendirilmiştir.

Biyoistatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) nitel veriler için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı örneklemelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret sıra testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında başlangıç ölçüme göre yüzde değişim değeri (yüzde değişim=(son ölçüm - ilk ölçüm) / ilk ölçüm) hesaplanarak yapılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

Bulgular

Üniversite hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinde Ocak 2007- Aralık 2012 yılları arasında İPST uygulanan toplam 72 pleval efüzyonlu hasta çalışmaya alındı. Olguların tanı anında yaşları ortanca değeri 54 (20-89 arasında) olup, % 74'ü (n = 53) erkek idi. En sık görülen semptomlar dispne, öksürük, ateş, balgam, yan ağrısı ve göğüs ağrısı idi (%64, %51, %40, %43,

İntraplevral Streptokinaz Tedavisi Sonuçları

%46, %14, sırasıyla). Hastaların demografik ve klinik özellikleri, plevral sıvı analizi, plevral efüzyon nedenleri, plevral efüzyon sınıflaması ve mortalite oranları Tablo I'de özetlenmiştir. Plevral sıvı kültürleri 20 olguda (% 31) pozitif idi. İlk streptokinaz dozu uygulaması sırasında, medyan serum CRP değerinin 10.7 mg/dl (0.3-45) olduğu görülmüştür. Hastaların 62'sinde toplam 1500 000 IU intraplevral streptokinaz (250 000 IU 12 saatte bir 3 gün boyunca) uygulandığı saptanmıştır.

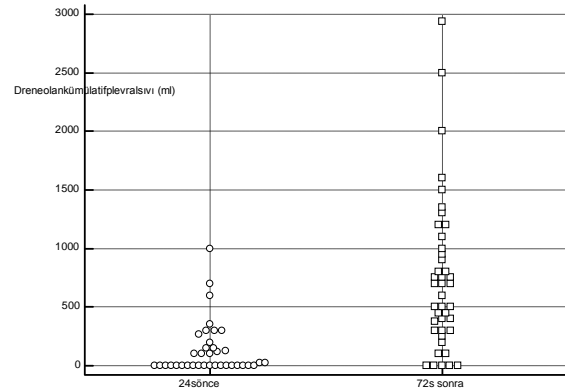
Tablo I. Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Yaş - ortanca (min-max)	54 (20-89)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	19/53
Plevral efüzyon hemitoraks--n %	
Sağ	39 (54)
Sol	33 (46)
Komorbiditeler -no. %	
Yok	24 (33)
Diabetes mellitus	11 (15)
Koroner arter hastalığı	8 (11)
Hipertansiyon	3 (4)
Multiplmiyelom	2 (3)
Romatoidartrit	2 (3)
Kollajen doku hastalığı	2 (3)
Kronik böbrek yetmeliği	1 (2)
Diğer	19 (26)
Plevral efüzyonnedeni -n. %	
Parapnömonik efüzyon	58 (80)
Ampiyem	4 (6)
Komplike parapnömonik efüzyon	10 (14)
Light plevral efüzyon sınıflama -n. %	72
Sınıf 2	18 (25)
Sınıf 3	12 (16)
Sınıf 4	28 (39)
Sınıf 5	10 (14)
Sınıf 6	2 (3)
Sınıf 7	2 (3)
Plevral septasyon-n. %	
Evet	14 (19)
Hayır	58 (81)
Plevral efüzyon analizi- ortanca (min-max)	
Total BK sayısı (/mm ³)	3050 (20-326000)
pH	7.05 (5.6-8.0)
Glukoz (mg/dl)	14 (0-161)
LDH (IU/L)	2182 (7.3-57000)
Protein (g/dl)	4.5 (1.2-8.0)
Albumin (g/dl)	2.3 (0.4-4.1)
ADA (U/L)	30 (0-234)
Plevral drenaj süresi(gün)-ortanca (min-max)	14 (2-80)
Hemorajik komplikasyon -no.%	10 (14)
İPST sonrası cerrahi gereksinimi -no.%	
Evet	17 (24)
Hayır	55 (76)
Hastanede yatış süresi (gün)-ortanca (min-max)	20 (10-42)
İPST sonrası hastanede yatış (gün)-ortanca (min-max)	8 (1-30)
Hastane içi mortalite -n.%	4 (6)
30 günlük mortalite -n.%	3 (4)
90 günlük mortalite -n.%	5 (7)

BK: beyazküre, LDH: Laktatdehidrogenaz, ADA: Adenosindeaminaz, İPST: İntraplevral streptokinaz tedavisi

İntraplevral streptokinaz hastaların %76'sında (n = 55) etkili olmuştur. Bu hastalar opere edilmeden başarıyla tedavi edilerek taburcu edildi. Dört hasta hastanede kaldıkları süre içinde sepsis nedeniyle kaybedildi. Hastanede yatışta kaybedilen olguların 2'si opere olmayan olgular idi. İlk streptokinaz uygulamasının ardından medyan hastanede kalış süresi 8 gündü (1-30) olarak bulundu. Telefon görüşmeleri ile, olguların 64'ünde 30 günlük, 52'sinde 90 günlük sağ kalım bilgisine ulaşılabilmektedir. Bu verilere göre belirlenen, 30 ve 90 günlük mortalite oranları sırasıyla % 4 ve % 7 bulunmuştur (Tablo I).

İPST ile tedavi öncesi 24.saatteki drenaj, streptokinaz sonrası 72.saat sonundaki drenaj ile karşılaştırıldığında sıvı drenajında anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır [0 ml (0-1000), 650 ml (0-2935), p<0.001] (Şekil 1). Olguların hastaneye yattığı dönemde tedavi öncesi beyaz küre (WBC) (/mm³), CRP (mg/dl) değerleri taburculuk değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi ile klinik olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür [11.600 (1300-47500) karşı 7960 (2100-32000), p<0.001 ve 10 (0.3-45) karşı 4.8 (0.3-66), p<0.001, sırasıyla].



Şekil 1.

İPST öncesi ve sonrası plevral sıvı drenaj miktarının karşılaştırılması.

Minör plevral hemoraji komplikasyonu 10 olguda gözlenmiş olup hiçbirinde transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. Bunun dışında streptokinaza bağlı sistemik yan etki kaydedilmemiştir.

Tüm hastalar İPST sonrası cerrahi olan (opere) ve olmayanlar (opere olmayan) olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların %76'sı cerrahi ihtiyacı olmadan tedavi edilmiş iken, %24'ü intraplevral tedaviye rağmen opere olmuştur. Yaş, cinsiyet, etkilenen taraf, septasyon varlığı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo II). Her iki grupta, İPST öncesi sıvı sonuçları karşılaştırıldığında opere olmayanların plevral sıvı glukoz değerleri anlamlı derecede daha düşük, adenosin deaminaz (ADA) düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur [10 mg/dl (0-161) karşı 69 (5-148), 35 U/L (0-234) karşı 19 (3-82), p=0.026, p=0.003, sırasıyla] (Tablo II).

Tablo II. Opere olan ve olmayan grupta plevral sıvı analizlerinin karşılaştırılması.

	Opereolan (N=17)	Opereolmayan (N=55)	p
Yaş -ortanca (min-max)	55 (24-73)	54 (20-89)	0.438
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	4/13	15/40	1.0
Plevral efüzyonhemitoraks-n. %			
Sağ	7 (41)	32 (58)	0.219
Sol	10 (59)	23 (42)	
Plevral septasyon-no. %			
Evet	3 (18)	11 (20)	1.0
Hayır	14 (82)	44 (80)	
Plevral efüzyonanalizi-ort (min-max)			
Total BK sayısı (/mm ³)	2080 (20-145000)	6595 (20-326000)	0.150
pH	7.30 (5.6-8.0)	7.00 (6.0-8.0)	0.182
Glukoz (mg/dl)	69 (5-148)	10 (0-161)	0.026
LDH (IU/L)	913 (7-17000)	2484 (82-57000)	0.054
Protein (g/dl)	4.5 (1.6-5.9)	4.5 (1.2-8)	0.600
Albumin (g/dl)	1.8 (0.7-3.6)	2.4 (0.4-4.1)	0.587
ADA (U/L)	19 (3-82)	35 (0-234)	0.003
Total İPST dozu (IU)- ortanca (min-max)	1.5×10 ⁶ (0.6×10 ⁶ - 1.5×10 ⁶)	1.5×10 ⁶ (1.25×10 ⁶ - 1.5×10 ⁶)	0.141
Plevral drenaj süresi (gün)-Med (min-max)	19 (3-27)	14 (2-80)	0.250
Plevral sıvıkültürü -n. %			
Pozitif	7 (41)	18 (33)	0.568
Negatif	10 (59)	37 (67)	
Plevral efüzyonnedeni-n. %			
PPE	15 (88)	43 (78)	0.754
KPE	2 (12)	8 (15)	
Ampiyem	0 (0)	4 (7)	
Hastanede yatış süresi (gün)-ortanca (min-max)	20 (12-30)	20 (10-42)	0.852
30 günlük mortalite - no.%	1 (8) 2 (15)	2 (4) 3 (8)	0.500 0.589
90 günlük mortalite - no.%			

BK: Beyazküre, LDH: Laktatdehidrogenaz, ADA: Adenozindeaminaz, İPST: İntraplevral streptokinaz tedavi, PPE: Parapnömonikefüzyon, KPE: Komplikeparapnömonikefüzyon

Tartışma ve Sonuç

Kliniğimizde beş yıllık periyotta intraplevral streptokinaz uygulamaları incelendiğinde, tedaviden 24 saat öncesindeki plevral drenajın İPST sonrası 72. saatte anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Ayrıca hastaneye yatışta ve taburculuk öncesi CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı düşme olduğu gözlenmiştir. Takip eden dönemde olguların 17'sinde torakoskopik plevral dekortikasyon operasyonu uygulandığı belirlenmiştir. Opere edilen ve edilmeyen olguların İPST öncesi plevral sıvı analizleri karşılaştırıldığında, opere olmayanların plevral sıvı glukoz değerleri anlamlı derecede daha düşük, ADA düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Olguların hastane mortalitesi, 30 günlük ve 90

günlük mortalite ise %6, %4, %7 sırasıyla bulunmuştur.

Bugüne dek yapılmış küçük çaplı bazı araştırmalarda intraplevral fibrinolitik ajanların plasebo ile karşılaştırıldığında cerrahi gereksinimini azalttığı, radyolojik düzelmeye sağladığı ve enfekte plevral sıvının etkin drenajını sağladığı gösterilmiştir^{7,8,10-12}. Yapılan ilk randomize, çift kör çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında İPST'nin, cerrahi ihtiyacını, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini azaltmadığı ve anlamlı radyolojik iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir⁵. Sözü geçen çalışmada streptokinazın etkin bulunmaması, enfekte sıvının göğüs tüpü drenajına dirençli olması ve, fibrin adezyonların lizisini sağlayan intraplevral streptokinazın püviskozitesini azaltamaması ile açıklanmaktadır^{5,15}. "Plevral Hastalıklar Kılavuzu", intraplevral fibrinolitiklerin rutin uygulamasını kanıt A düzeyi ile önermemektedir¹⁶. Ancak aynı kılavuzda, komorbiditeler ve cerrahi ünitesinde yoğunluk gibi sorunlar nedeniyle cerrahi uygulanamayacak olan, tüp drenaja dirençli, dispne ve solunum yetmezliğine neden olabilecek multiloküle plevral sıvı koleksiyonu olan hastalarda intraplevral fibrinolitik uygulamanın endike olabileceği belirtilmektedir.

Ampiyem gelişimi progresif bir süreçtir ve 3 evreden oluşmaktadır. Erken eksudatif evrede plevral sıvıda beyaz küre sayısı düşük, laktat dehidrogenaz (LDH) serum LDH'nin yarısından az, Ph ve glukoz düzeyleri normaldir. Bu evrede eksuda sterilidir ve olguların çoğunda göğüs tüpü drenaj gerekmemektedir. Uygun tedavi edilmediğinde basit parapnömonik efüzyon fibrinopürülan evreye ilerler. Organizasyon evresinden önce erken eksudatif evrede intraplevral fibrinolitik uygulamasının fibrin lokülasyonları parçaladığı, drenajı arttırdığı ve cerrahi drenaj ihtiyacını ortadan kaldırdığı düşünülmektedir^{3,17}. Retrospektif bir araştırmada KPE ve ampiyem tanılı olgularda erken dönemde intraplevral fibrinolitik kullanımının mortalitede azalma, cerrahisiz sağkalımda artış ve daha kısa süre hastanede yatış ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁸. Bizim araştırmamızda da operasyon ihtiyacı olmayan grupta tedavi öncesi plevral sıvı ADA düzeyleri daha yüksek ve plevral glukoz değerleri daha düşük bulunmuştur. Bulunan anlamlı fark, erken dönemde intraplevral streptakinaz uygulamasının cerrahi ihtiyacı azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Plevral sıvı ADA ve glukoz düzeylerinin operasyon ihtiyacını, dolayısıyla İPST'nin başarısını öngörmeye katkı sağlayabileceği görüşündeyiz. Prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, tüp torakostomi ve İPST kombinasyonu grubunda, sadece tüp torakostomi yapılan gruba göre tedavi yanıtı daha iyi, hastanede kalma süresi daha kısa ve mortalite daha düşük bulunmuştur⁶. Hangi olguya, ne zaman cerrahi gerektiğine dair objektif kriterler yoktur. Cerrahi müdahale için her araştırma kendi kriterlerini belirlemiş olsa da bu karar tüm çalışmalarda temel olarak, bizim çalışmamızda da oldu-

Intraplevral Streptokinaz Tedavisi Sonuçları

ğu gibi klinik yargıya göre verilmiştir. Kesin tedavi cerrahi olmakla birlikte, genel anestezi riskleri ve komorbiditeler nedeniyle yaşlı olgular cerrahi aday olamamaktadır. Torasik cerrahi merkezine sevk gecikme de sepsise sebep olabilmektedir. Intraplevral fibrinolitik tedavinin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, özellikle erken evrede uygulanması, bu hasta grupları için iyi bir seçenek olabilir.

Çalışmamızda her iki grupta 30 günlük ve 90 günlük mortalite açısından fark saptanmadı. Üç ayrı metaanalizde de plevral fibrinolitik tedavinin mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür^{19,20,21}. Ancak Nielsen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yedi yıllık süreçte plevral ampiyem olgularında lokal fibrinolitik tedavi ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ters korelasyon bulunmuştur²². Bu çalışmadaki olguların çoğunda enfekte plevral örneklerin bizim olgularımızda gözlediğimiz gibi nonpürülan olduğu saptamıştır²².

Parapnömonik sıvıda yüksek plevral ADA düzeyleri yaygındır. Parapnömonik efüzyon (PPE) vakalarının kabaca 1/3'ü tüberküloz plörezi için belirlenmiş ADA sınır değerlerini aşmaktadır^{23,24}. Plevral sıvı ADA ≥ 40 U/L ve non-lenfositik olan tüberküloz plörezi ve PPE olgularının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, diğer araştırmalar ile uyumlu olarak bir hafta içinde yapılan ikinci torasentezde PPE tanılı olguların aksine, tüberküloz plörezi olgularının büyük çoğunluğunda efüzyonda lenfosit hakimiyetinin oluşmaya başladığı görülmüştür²⁵. Tekrarlanan torasentezlerde PPE olgularının çoğunda plevral sıvı ADA düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda operasyon ihtiyacı olmayan olgularda plevral ADA düzeylerinin daha yüksek olduğu düşünülürse erken dönemde uygulanan İPST'nin operasyon ihtiyacını azalttığı bilgisi desteklenmektedir.

Araştırmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle retrospektif dizaynı olası veri kaybına yol açmaktadır. Ayrıca randomize kontrollü bir çalışma olmadığından İPST etkisine dair kesin bir kanaate varılamaz. Standart protokol ve algoritmaların olmayışı nedeniyle uniform bir yaklaşım söz konusu olamamıştır. Klinik yaklaşım ve kararlar, klinisyenlerin ve hastaların tercihlerine göre uyarlanmıştır. Ayrıca plevral sıvı kültürlerinde kaydedilen yüksek üreme oranlarının muhtemel nedeni olan kontaminasyon oranları mevcut verilerle değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, ampiyem ve KPE olgularında antibiyotik ve göğüs tüp drenaja yanıt alınamıyorsa cerrahi müdahale önerilmektedir. Ancak komorbiditesi nedeniyle opere edilemeyecek hastalarda, cerraha ulaşmada güçlük çekiliyorsa ya da, ameliyat listesindeki yoğunluk nedeniyle kısa sürede opere edilemeyecek olgularda İPST fayda sağlayabilir. Ayrıca bu tedavi enfekte plevral sıvının drenajını kolaylaştırmak için bir alternatif olabilir. Operasyon ihtiyacının da İPST etkinliğinin saptanmasında önemli bir parametre olduğu gözününe alındığında, çalışmamız erken evredeki

KPE olgularında intraplevral streptokinazın daha başarılı olacağı görüşünü desteklemektedir. Bu çalışmada İPST öncesi plevral sıvı glukoz ve ADA düzeyleri ile operasyon ihtiyacının ve dolayısıyla İPST başarısının öngörülebileceği düşünülmüştür. Intraplevral tedavide yeni fibrinolitik ajanların etkinliği ve en iyi sonuç için ideal uygulama zamanını belirlemeye yönelik randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Güven Özkaya'ya katkıları için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Ashbaugh DG. Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest*. 1991 May;99(5):1162-5.
2. Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J*. 2008 Mar;15(2):85-9.
3. Idell S, Girard W, Koenig KB, McLarty J, Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:187-194.
4. Janda S, Swiston J. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2012 Aug;142(2):401-11.
5. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):865-74.
6. Mithos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulias A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28: 599-603.
7. Thommi G, Shehan JC, Robison KL, Christensen M, Backemeyer LA, McLeay MT. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med*. 2012 May;106(5):716-23. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.005.
8. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van de Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170: 49-53
9. Tuncozgur B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2001;55: 658-60.
10. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159: 37-42.
11. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax*. 1997;52: 416-21.
12. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax*. 2002;57: 343-7.

13. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, Popowicz N, Smith NA, Brockway B, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1419-25. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-329OC.
14. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest*. 1995 Aug;108(2):299-301.
15. Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1728-33.
16. Davies HE, Davies RJ, Davies CW; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii41-53. doi: 10.1136/thx.2010.137000.
17. Sahn SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas. *Thorax* 1998;53(Suppl 2):65S-72S.
18. Tsang KY, Leung WS, Chan VL, Lin AW, Chu CM. Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiology and predictors of adverse outcomes. *Hong Kong Med J*. 2007 Jun;13(3):178-86.
19. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest*. 2006 Mar;129(3):783-90.
20. Nie W, Liu Y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014 Jul;8(3):281-91. doi: 10.1111/crj.12068.
21. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; Apr 16;(2): CD002312.
22. Nielsen J, Meyer CN, Rosenlund S. Outcome and clinical characteristics in pleural empyema: a retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jul;43(6-7):430-5. doi: 10.3109/00365548.2011.562527.
23. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131:880-9.
24. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med*. 2010 Oct;21(5):419-23. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.011.
25. Lee J, Lee SY, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, Cha SI, et al. Radiologic and laboratory differences in patients with tuberculous and parapneumonic pleural effusions showing non-lymphocytic predominance and high adenosine deaminase levels. *Infection*. 2015 Feb;43(1):65-71. doi: 10.1007/s15010-014-0697-y.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

B12 Vitamini Eksikliğinin Depresyon İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Merve HAFIZOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

ÖZET

B12 vitamin eksikliği önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Literatürde B12 vitamini eksikliğinin ağır depresyon ile ilişkisini gösteren birçok yayın mevcuttur. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), 21 belirti kategorisinden oluşan klinik gözlem ve verilere dayanılarak oluşturulan bir depresyon ölçeğidir. Biz de bu çalışmada BDÖ'yu kullanarak B12 vitamini eksikliğinin depresyon ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma herhangi bir şikayetle Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 114 hasta ile yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, komorbid hastalıkları gibi demografik özellikleri ve B12 vitamin düzeyleri, homosistein düzeyleri, folik asit ve ferritin düzeyleri incelendi. BDÖ'ye göre hastaların depresyon durumları belirlendi. Hastalar B12 vitamini 196 pg/ml altında ve üstünde olmak üzere 2 gruba ayrılarak grupların verileri karşılaştırıldı. B12 vitamin düzeyi düşük olan grubun ortalama BDÖ skoru 14,6±7,9, B12 vitamin düzeyi yüksek olan grubun ortalama BDÖ skoru 11,6±7,2 idi. Her iki grup BDÖ skoruna göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak anlamlı saptandı (p=0,041). Sonuç olarak B12 vitamininin kognitif fonksiyonlar ve depresif semptomlar üzerine etkisi aşırıdır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak B12 vitamini düşük olan grupta BDÖ skoru anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak bunu sadece B12 vitamin düzeyine bağlamak doğru olmayabilir. B12 vitamininin depresyon tedavisinde faydasını belirlemek üzere daha geniş, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini. Beck Depresyon Ölçeği. Homosistein. Folik asit. Ferritin.

Assessment of the Relationship Between Vitamin B12 Vitamin Deficiency and Severe Depression

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency is an important public health problem. There are many publications in the literature showing the relationship between vitamin B12 deficiency and severe depression. Beck depression scale (BDI) is a depression scale based on clinical observation and data consisting of 21 symptom categories. In this study, we aimed to investigate the relationship between vitamin B12 deficiency and depression by using BDI. This study was conducted with 114 patients who applied to the department of internal medicine, Afyon Health Science University Hospital with any complaints. Demographic features of patients such as age, gender, educational status, comorbid diseases and vitamin B12 levels, homocysteine levels, folic acid and ferritin levels were examined. Depression status of patients were determined to BDI. The patients were divided into 2 groups, vitamin B12 below and above 196 pg/mL and the data of the groups were compared. The mean BDI score of the group with low vitamin B12 level was 14.6±7.9, and the mean BDI score of the group with high vitamin B12 level was 11.6±7.2. When the two groups were compared according to the BDI score, the difference was statistically significant (p=0.041). As a result, the effect of vitamin B12 on cognitive functions and depressive symptoms is obvious. In our study, in accordance with the literature, BDI score was found to be high in the group with low vitamin B12. However, it may not be right to just connect it to the vitamin B12 level. Further, prospective studies are needed to determine the benefit of vitamin B12 in the treatment of depression.

Key Words: Vitamin B12. Beck Depression Scale. Homocysteine. Folic acid. Ferritin.

B12 vitamini eksikliği dünya genelinde bir toplum sağlığı sorunu olmakla birlikte ülkemizde de sık görülen bir sağlık problemidir^{1,2}. Prevalansı farklı ülkeler-

de %3'ten %40'a kadar değişen sıklıkta olmakla birlikte özellikle yaşlı hastalarda artmaktadır³. B12 vitamini eksikliğinde başlıca etyolojik faktör vejeteryan beslenme tarzı olmakla birlikte ilaçlar, pernisiyöz anemi gibi emilim bozuklukları, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal cerrahiye bağlı olarak da ortaya çıkabilir⁴. İleri yaşlarda prevalansının artmasındaki sebepler arasında atrofik gastrite bağlı pepsin asit sekresyonundaki azalma, alınan gıdalardaki serbest B12 vitamin dönüşümünün azalması, mide mukozasındaki azalan hidroklorik asit üretimi ile oluşan hipoklorhidri ve çoğalan bakterilerin B12 vitaminini tüketmesi sayılabilir⁵. Vitamin B12, vitamin B6 ve folik asit homo-

Geliş Tarihi: 09.Mart.2020
Kabul Tarihi: 08.Nisan.2020

Dr. Merve HAFIZOĞLU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, Afyonkarahisar.
Tel.:0530 159 29 18
E-posta: mervehafizoglu@gmail.com

sistein metabolizmasında koenzim görevi yaptığı için serum vitamin B12 düzeyleri ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır⁶. B vitamini eksikliği, nörotoksik olduğu bilinen ve kardiyovasküler hastalık ve nörodejeneratif hastalık gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilen homosisteinin artan düzeyi ile ilişkilendirilmiştir⁷⁻⁹.

Bunlarla birlikte B12 vitamini eksikliği klinikte karşımıza kognitif disfonksiyon, demans, nöropsikiyatrik hastalıklar olarak çıkabilir ayrıca bu vitaminin eksikliği koroner arter hastalıkları ve demans için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir¹⁰⁻¹³. Depresyonun temelini oluşturan etyolojik hipotezlere bakıldığında monoamin hipotezinde serotonerjik veya noradrenerjik disfonksiyonun yer aldığını görürüz¹⁴. Literatürde B12 vitamini eksikliğinin ağır depresyon ile ilişkisini gösteren birçok yayın mevcuttur^{15,16}. Ancak yapılan küçük randomize çalışmalarda adjuvan olarak B12 vitamini uygulaması sonrası depresyonda düzelmeye gösterilmemiştir¹⁷. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) (Beck Depression Inventory), Beck (1961) tarafından geliştirilmiştir. Ölçek depresyonda görülen belirtileri içerecek biçimde düzenlenmiştir. BDÖ'nün maddeleri klinik gözlem ve verilere dayanarak hazırlanmıştır. Likert tipinde olan ölçek 21 belirti kategorisinden oluşmaktadır. Her belirti 0-3 arasında değişen puanlarla değerlendirilmektedir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu, depresyon şiddeti ile korelasyon göstermektedir¹⁸. (EK-1)

Biz de bu çalışmada Beck Depresyon Ölçeğini kullanarak B12 vitamini eksikliğinin depresyon ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu: Bu çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 17.06.2019 tarihli 2019/215 sayılı karar alındıktan sonra başlanmıştır.

Bu çalışma 06.2019 - 12.2019 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaş üstü olmak, herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almamış olmak, herhangi bir anti depresan tedavi kullanmıyor olmak olarak belirlendi. Bu kriterlere uygun 114 hastanın yaş, cinsiyet, eğitim durumu, komorbid hastalıkları gibi demografik özellikleri ve B12 vitamin düzeyleri, homosistein düzeyleri, folik asit ve ferritin düzeyleri incelendi. B12 vitamini düzeyleri ve homosistein düzeyleri ecliaelektrokemilüminesans yöntemi ile Rochecobas 8000 e602 cihazı kullanılarak ölçüldü. Referans aralığı B12 vitamini için 197-866 pg/ml

olarak belirlendi. Homosistein için referans aralığı 0-12 umol/L kabul edildi.

Hastalardan sözel onam alınarak, bilgilendirme yapıldıktan sonra BDÖ'yü doldurmaları istendi. BDÖ'deki her bir belirti 0-3 puan arasında puanlandırılarak toplam skor elde edildi. BDÖ skoru 0-9 arası normal, 10-18 arası hafif depresyon, 19-29 arası orta, 30-63 arası şiddetli depresyon olarak tanımlandı.

Hastalar B12 vitamini 196 pg/ml altında ve üstünde olmak üzere 2 gruba ayrılarak grupların demografik özellikleri, homosistein düzeyleri, folik asit, ferritin düzeyleri ve BDÖ skorları karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz: İstatistiksel değerlendirme SPSS 25 sürümü ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılması Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Her iki grubun verilerinin karşılaştırması için Student T testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kriterlerine uygun 114 hastanın 39'u (%34,2) erkek, 75'i (%65,8) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $44,5 \pm 18$ idi. Eğitim düzeyleri ise 9'u (%7,9) hiç eğitim almamış, 51'i (%44,7) ilkökul mezunu, 8'i (%7) ortaokul mezunu, 13'ü (%11,4) lise mezunu, 33'ü (%28,9) üniversite mezunu idi. Hastaların 53'ü (%46,5) hipertansiyon, osteoporoz, diabetes mellitus gibi komorbid hastalıklara sahip idi. Hastaların ortalama B12 vitamin düzeyi $282,3 \pm 235,7$ pg/ml, homosistein düzeyi $12,8 \pm 6,8$ umol/L, folik asit düzeyi $8,4 \pm 4,3$ ng/ml, ferritin düzeyi ise $68,8 \pm 58,6$ ng/ml idi. B vitamini düzeyi ve homosistein düzeyi arasındaki korelasyon (-) yönlü zayıf düzeyde anlamlı olarak saptandı ($p < 0,01$ $r = -0,341$). B vitamini folik asit düzeyi arasındaki ilişki ise (+) yönlü zayıf düzeyde anlamlı saptandı ($p < 0,01$ $r = 0,261$).

Hastaların 40'ının BDÖ skoru 0-9 arasında, 38'inin 10-16 arasında, 33'ünün 17-29 arasında idi ve 3 hastanın da BDÖ skoru 30'dan büyüktü. Hastaların %35'i minimal depresyonda, %33,3'ü hafif depresyonda, %28,9'u orta düzeyde, %2,6'sı ise majör depresyonda idi.

Hastalar B12 vitamin düzeyine göre 2 gruba ayrıldığında, 57 hastanın B12 vitamin düzeyi 196 pg/ml altında (grup 1), 57 hastanın ise B12 vitamin düzeyi 196 pg/ml eşit ve üstünde (grup 2) idi. Her iki grup arasında yaş ($p = 0,574$), cinsiyet ($p = 0,845$), eğitim düzeyi ($p = 0,795$) açısından anlamlı fark yoktu. Her iki grup B12 vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,01$). Gruplar arasında homosistein düzeyleri ($p = 0,065$), folik asit düzeyleri ($p = 0,160$) ve ferritin düzeyleri ($p = 0,139$) açısından anlamlı fark yoktu. B12 vitamin düzeyi düşük olan

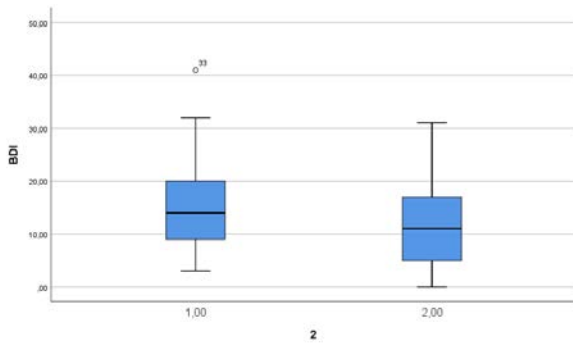
B Vitamini Eksikliğinin Depresyon ile İlişkisi

grubun ortalama BDÖ skoru $14,6 \pm 7,9$, B12 vitamin düzeyi yüksek olan grubun ortalama BDÖ skoru $11,6 \pm 7,2$ idi. Her iki grup BDÖ skoruna göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak anlamlı saptandı ($p=0,041$).

Her iki grubun demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve BDÖ skoru karşılaştırması tablo I'de özetlenmiştir. Şekil 1'de her iki grubun BDÖ skoru karşılaştırılması box-plot grafiği ile gösterilmiştir.

Tablo I. Grupların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve BDÖ skorları

	B vit< 196pg/ml (n=57)	B vit≥196 pg/ml (n=57)	P value
Cinsiyet, n(%)			0,845
Kadın	38 (%66,7)	37 (%64,9)	
Erkek	19 (%33,3)	20 (%35,1)	
Yaş (yıl)	$45,4 \pm 19,1$	$43,5 \pm 16,9$	0,574
Eğitim düzeyi, n(%)			0,795
Eğitim almamış	7 (%12,3)	2 (%3,5)	
İlkokul	24 (%42,1)	27 (%47,4)	
Ortaokul	2 (%3,5)	6 (%10,5)	
Lise	7 (%12,3)	6 (%10,5)	
Üniversite	17 (%29,8)	16 (%28,1)	
B vitamini düzeyi(pg/ml)	$161,3 \pm 24,2$	$403,4 \pm 285,9$	<0,01
Homosistein düzeyi (umol/L)	$14 \pm 8,5$	$11,6 \pm 4,4$	0,065
Folik asit düzeyi (ng/ml)	$7,8 \pm 4,8$	$9,0 \pm 3,7$	0,160
Ferritin(ng/ml)	$55,2 \pm 82,7$	$82,4 \pm 110$	0,139
BDÖ skoru	$14,6 \pm 7,9$	$11,6 \pm 7,2$	0,041



*1,00 = grup 1 = B12 vitamin düzeyi <196 pg/ml olan grup
2,00 = grup 2 = B12 vitamin düzeyi ≥196 pg/ml olan grup

Şekil 1.

Grupların BDÖ skorları karşılaştırılması

Tartışma

B12 vitamini eksikliği ile depresyon ilişkisi bilinmektedir. Depresyonun etyolojisini açıklamak için şimdiye kadar çok çeşitli hipotezler önerilmiştir. Biyolojik

hipotezlerden, monoamin hipotezi depresyon etyolojisiindeki serotoninerjik ve noradrenerjik disfonksiyonun önemini vurgulamaktadır. Folatın yanısıra B12 vitamini de, serotonin ve diğer monoamin nörotransmitterlerin üretimi için gereken tek karbon transfer reaksiyonlarında yer alır. Bu nedenle düşük B12 vitamini düzeyi serotonin ve diğer monoaminlerin sentezinin azalmasına sebep olur. Aynı zamanda B12 vitamini eksikliği, eksitotoksik reaksiyonlara sebep olan ve depresyonu ilerlettiği bilinen homosisteinin birikimine sebep olur^{14,19-21}.

B12 vitamini eksikliği toplumda yaygın oranda görülmekle birlikte prevalansının ileri yaş ile birlikte artması bu durumu önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Literatürde 60 yaş ve üstünde vitamin B12 eksikliği oranının %67,2'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir²². Ancak bizim çalışmamızda her iki grup arasında yaş bakımından anlamlı bir fark yoktu.

Çin'de yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada da B12 vitamini eksikliği depresif semptomlar açısından yüksek risk faktörü olarak gösterilmiştir²³. Rotterdam çalışmasında da B12 vitamini eksikliği ile depresyon ilişkisi gösterilmiştir²⁴. Seppela ve ark yaptığı 2806 hastalık çalışmada da bilinen tip 2 diabetes mellitus ile takipli hastalarda düşük B12 vitamin düzeyi ile melankolik depresif semptomlar arasında ilişki saptanmıştır²⁵. Başka bir çalışmada da hafif kognitif disfonksiyonu olan hastalarda folik asit ve B12 vitamini anlamlı derecede düşük saptanmıştır²⁶. Yapılan çalışmalarla özellikle yaşlı hastalarda B12 vitamini düzeyinin saptanması bilişsel fonksiyonların durumunun belirlenmesi açısından ekonomik ve pratik bir yöntem olarak önerilmiştir²⁷. Aynı şekilde yetişkin tip laktoz malabsorpsiyonu ile takipli hastalarla yapılan bir çalışmada depresif semptomlarla homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır²⁸. Fiziksel olarak engelli yaşlı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu hasta grubunda B12 vitamini eksikliğinde ciddi depresyon oranının 2 katına kadar yükseldiğini saptamışlardır²⁹.

Bizim çalışmamızda da B12 vitamini için limit değer 196 pg/ml olarak alındı³⁰ ve literatürle uyumlu olarak B12 vitamini eksik olan grubun BDÖ skoru anlamlı derecede yüksek saptandı.

B12 vitamini eksikliğinin depresif semptomlarla ilişkisi bilindiği gibi bu kişilerde tedavide plasebo ve vitamin replasmanı arasında depresif semptomların gerilemesinde anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur³¹. Ayrıca çalışmalar sülfür içeren bir metionin türevi olan homosisteinin kognitif fonksiyonların azalması ve demans ile ilişkisini göstermiştir ve bilindiği üzere B12 vitamini düzeyleri ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır^{32,33}. Folik asit ve B12 vitamini homosistein metabolizmasında benzer bir etkileşime

girerek homosistein düzeyini azaltabilir ve böylece homosistein birikimi ile giden hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir³⁴. Aynı zamanda folik asit eksikliğinin de hafif kognitif disfonksiyonda erken ve bağımsız risk faktörü olabileceği gösterilmiştir³⁵. Bizim çalışmamızda da yine literatürle uyumlu olarak B12 vitamin düzeyi ile homosistein düzeyi arasında ters korelasyon saptanırken, B12 vitamin düzeyi ile folik asit düzeyi arasında ise pozitif yönlü korelasyon saptandı. Ancak hastalar B12 vitamin düzeyine göre gruplandırıldığında B12 vitamin düzeyi düşük olan grupta homosistein düzeyi daha yüksek ve folik asit düzeyi daha düşük idi ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak B12 vitamininin kognitif fonksiyonlar ve depresif semptomlar üzerine etkisi aşıkardır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak B12 vitamini düşük olan grupta BDÖ skoru anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak bunu sadece B12 vitamin düzeyine bağlamak doğru olmayabilir, depresyonu tetikleyebilecek diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. B12 vitamin eksikliğinin bir toplum sağlığı sorunu olduğunu kabul edersek, B12 vitamin düzeyinin depresyon ile ilişkisini saptamak, B12 vitamininin depresyon tedavisinde faydasını belirlemek üzere daha geniş, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

EK-1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın

Soyadı,

Adı:.....Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.

3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.

(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.

(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

(3) Herşeyden sıkılıyorum.

5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6 (0) Kendimden memnunum.

(1) Kendimden pek memnun değilim.

(2) Kendime kızgıyım.

(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.

(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.

(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.

(2) Kendimi öldürmek isterdim.

(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) Çoğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.

(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.

(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.

(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.

(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.

(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.

B Vitamini Eksikliğinin Depresyon ile İlişkisi

12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
- (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13 (0) Her zamankinden farklı görüdüğümü sanmıyorum.

- (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
- (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.

- (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
- (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapıyorum.
- (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15 (0) Uykum her zamanki gibi.

- (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
- (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
- (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

- (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
- (2) Her şey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17 (0) İştahım her zamanki gibi.

- (1) Eskisinden daha iştahsızım.
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

- (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
- (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
- (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

- (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
- (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
- (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbirşey düşünemiyorum.

20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

- (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.

(2) Cinsel isteğim çok azaldı.

(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.

- (1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
- (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
- (3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Kaynaklar

1. Kalem P, Benli AR, Koroglu M, Benli NC, Koyuncu M, Cesur O, et al. The effect of ferritin, vitamin B12 and folic acid on pregnancy outcomes. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(11):22413-7.
2. Garcia-Casal M, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2005;59(9):1064-70.
3. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005;48:308-15.
4. Belghith A, Mahjoub S, Ben RN. Causes of vitamin B12 deficiency. *La Tunisie Medicale.* 2015;93(11):678-82.
5. Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood.* 2005;105(3):978-85.
6. Dharmarajan TS, Norkus E, Ehrenpreis E, Herbert V, Swain R, Harris M. Vitamin B 12 deficiency in the elderly population based research. *Round Table Series-Royal Society of Medicine.* 1999(66):27-33.
7. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 1997;38:305-14.
8. Kim H, Kim G, Jang W, et al. Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutr J* 2014;13:118.
9. Yi X, Feng H, Peng S, et al. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett* 2017;636:190-5.
10. Joosten E, van den Berg A, Riezler R, Naurath HJ, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B-12 deficiency in elderly using Title IIIc nutrition services. *Am J Clin Nutr* 2003;77:211-20.
11. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-55.
12. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
13. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
14. Stahl SM: Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 3rd edition. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.
15. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, Marby DW, Mirages S, Rerone G: B complex vitamin patterns in geriatric and young adult

- inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1991, 39:252-7.
16. Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Worthington JJ, Fava M, Alpert JE: Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res* 2000, 49:183-7.
 17. Hvas AM, Juul S, Lauritzen L, et al: No effect of vitamin B12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *J Affect Disord* 2004, 81:269-273.
 18. Ceylan R. Entegre Eğitime Katılan ve Katılmayan Engelli Çocukların Annelerinin depresyon ve Umutsuzluk Düzeylerinin İncelenmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2004.
 19. Coppen A, Swade J, Jones SA, Armstrong RA, Blair JA, Leeming RJ: Depression and tetrahydrobiopterin: the folate connection. *J Affect Disord* 1989, 16:121-30.
 20. Stabler SP, Allen RH, Saavge DG, Lindebaum J: Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990, 76:871-81.
 21. Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D: Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Ageing* 1997, 9:241-57.
 22. Pawlak R, Lester S, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014;68(5):541-8.
 23. Ng T-P, Feng L, Niti M, Kua E-H, Yap K-B: Folate, vitamin B12, homocysteine, and depressive symptoms in a population sample of older Chinese adults. *JAGS* 2009, 57:871-6.
 24. Tiemeier H, van Tuijl H, Hofman A, Meijer J, Kiliaan A, Breteler M: Vitamin B12, folate and homocysteine in depression: the Rotterdam study. *Am J Psychiatry* 2002, 159:2099-101.
 25. Seppälä J, Koponen H, Kautiainen H, Eriksson J, Kampman O, Leiviska J, et al. Hannu et al. Association between vitamin b12 levels and melancholic depressive symptoms: a Finnish population based study. *BMC Psychiatry* 2013, 13:145.
 26. Xuan Zhou, Qing Wang, Peilin An, Yue Du, Jiangang Zhao, Aili Song et al. Relationship between folate, vitamin B12, homocysteine, transaminase and mild cognitive impairment in China: a case-control study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. doi: 10.1080/09637486.2019.1648387 .
 27. Baroni L, Bonetto C, Rizzo G, Bertola C, Caberlotto L, Bazzera G. Association Between Cognitive Impairment and Vitamin B12, Folate, and Homocysteine Status in Elderly Adults: A Retrospective Study. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(2):443-53. doi: 10.3233/JAD-190249.
 28. Enko D, Meinitzer A, Brandmayr W, Halwachs-Baumann G, Schnedl WJ, KriegshaEuser G. Association between increased plasma levels of homocysteine and depression observed in individuals with primary lactose malabsorption. . *PLoS ONE* 2018;13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0202567.
 29. Brenda W.J.H. Penninx, Jack M. Guralnik, Luigi Ferrucci, Linda P. Fried, Robert H. Allen, Sally P. Stabler et al. Vitamin B12 Deficiency and Depression in Physically Disabled Older Women: Epidemiologic Evidence From the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:715-21.
 30. Obeid R, Schorr H, Eckert R, Herrmann W. Vitamin B12 status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clin Chem* 2004;50:238-41.
 31. Ford AH, Flicker L, Thomas J, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP. Vitamins B12, B6, and folic acid for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychiatry* .2008;69(8):1203-9.
 32. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004;171(8):897-904.
 33. Erden S, Şakar Ş, Fatma Ş, Çakır H, Gelincik A, Kılıç L, et al. The Properties of Vitamin B12 Deficiency in the Patients of an Outpatient Clinic. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2010;30(6):1845.
 34. Ni J, Zhang L, Zhou T, Xu WJ, Xue JL, Cao N et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province. *China J Chin Med Assoc*. 2017;80(3): 147-53.
 35. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S et al. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res*. 2010;175(1-2):47-53.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Nedeni Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Sperm DNA Bütünlüğünün Fertilizasyon Başarısı ve Erken Embriyoner Gelişime Etkisi

Elçin TEZCAN¹, Işıl KASAPOĞLU², Gürkan UNCU², Berrin AVCI³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İnfertilite olgularının yaklaşık %15'inde infertilite sebebi olabilecek bir patoloji saptanmayıp, açıklanamayan sebeplerle konvansiyonel gebelik gerçekleşmemektedir. Araştırmalar, sperm DNA hasarının türemeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) sonucunu olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Çekirdek bütünlüğü korunmuş olan spermleri seçmeye yönelik non-invaziv yöntemler geliştirilmekle birlikte, bu yöntemlerin açıklanamayan infertilite olgularında ÜYT başarısı üzerindeki etkisi henüz tartışmalıdır. Bu çalışmada DNA hasarlı spermlerin dansite gradient santrifüjü (DG) yöntemi ile tek başına ve non-invaziv manyetik aktivasyonla hücre ayırma (MACS) yöntemiyle birlikte eliminasyonu sonrası kullanılan spermlerin fertilizasyon ve erken embriyoner gelişime etkisi karşılaştırılarak uygun semen hazırlama yönteminin saptanması hedeflenmiştir. Açıklanamayan infertilite tanısıyla ÜYT programına alınan çiftlerde, DG yönteminin tek başına ve MACS yöntemiyle birlikte kullanımının, kaliteli sperm elde etmedeki başarısı, her iki yıkama metoduyla elde edilmiş spermlerde TUNEL yöntemi ile DNA bütünlüğü açısından ve Hematoksilin Eosin boyamasıyla morfolojik açıdan değerlendirildi. Klinik parametrelere etkisini değerlendirmek amacıyla, her iki yıkama yöntemiyle elde edilen spermlerin ICSI sonrası fertilizasyon ve embriyo gelişimsel potansiyeline bakıldı. MACS+DG yöntemiyle yıkanan sperm örneklerinde sperm DNA fragmantasyon oranının ve vakuol (+) sperm oranının DG yöntemiyle elde edilen spermlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. DG veya MACS+DG ile yıkanan spermlerle mikroenjeksiyonu gerçekleştirilen oositler arasında fertilizasyon ve embriyo gelişimsel potansiyelinde bir farklılık oluşmaması intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulamalarında spermin doğal seçiliminin söz konusu olmamasının bir sonucu olduğu düşünülerek, MACS tekniğinin ICSI protokollerinde gerekli olmadığı, spermin doğal seçiliminin gerçekleştiği intrauterin inseminasyon (IUI) ve IVF uygulamalarında daha etkin olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sperm DNA Hasarı. MACS. DG. TUNEL. Hematoksilin Eozin.

Effect of Sperm DNA Integrity on Fertilization Success and Early Embryonic Development in Unexplained Infertility Cases

ABSTRACT

In almost 15% of infertility cases infertility related pathology cannot be defined, and conventional pregnancy is prevented by unexplained factors. Investigations evidenced that sperm DNA damage adversely affects the outcome of assisted reproduction techniques (ART). Recently, non-invasive methods have been developed to select nucleus integrity protected sperm cells. However, the effects of these methods on unexplained infertility cases remain controversial. In this study the usage of density gradient centrifugation (DG) alone and together with magnetic activating cell sorting (MACS) for sperm separation were compared and the effect of selected sperm on embryonic development were investigated. In couples with unexplained infertility after DG and DG+MACS, sperm morphology and DNA quality were analyzed using TUNEL and Hematoxylin Eosin staining methods, respectively. Obtained sperms were followed up by ICSI to observe their potential for fertilization and embryo development. According to our findings, sperm DNA fragmentation and vacuole positivity were significantly lower in MACS + DG treated group as compared to DG treated group. There was no significant difference in fertilization and embryo development potential between oocytes microinjected with sperm washed with DG or MACS+DG which might be due to lack of natural sperm selection in intracytoplasmic sperm injection. Therefore, our data suggest that; MACS may be more effectively used for natural based sperm selection techniques, including; IUI and IVF, instead of ICSI.

Key Words: Sperm DNA Damage. MACS. DG. TUNEL. Hematoxylin Eosin.

Geliş Tarihi: 17.Şubat.2020

Kabul Tarihi: 14.Nisan.2020

Dr. Berrin AVCI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD, Bursa.
Tel.:0532 564 99 07
Tel.: 0224 295 25 28
E-posta: berrin@uludag.edu.tr

Erkek infertilitesinin tanısında, World Health Organization (WHO)'nun belirlediği kriterler esas alınarak, sperm hücrelerinin konsantrasyonu, motilite oranı ve morfolojisinin değerlendirildiği rutin semen analizinden yararlanılmaktadır. Erkek infertilite olgularının büyük çoğunluğunda, rutin semen analizi bulguları ile fertilizasyon başarısı arasında bir korelasyon olduğu

gösterilmiş olmasına rağmen^{1,2} bu olguların bir bölümünde WHO'nun referans olarak belirlediği semen parametrelerinin normal sınırlarda olduğu gözlenmekte olup, infertilite sebebi açıklanamamaktadır^{3,4}.

Başarılı bir fertilizasyon için sperm hücresinin sekunder oosite hasarsız bir çekirdek sunması gereklidir. Bu nedenle sperm DNA'sının kalitesi fertilizasyonun ve embriyoner gelişimin başarısına etki edebilmektedir⁵. Son yıllarda, açıklanamayan infertilite olgularında DNA bütünlüğünü koruyan spermlerin seçimini ve bu anomalilerin embriyo gelişimi ve gebelik üzerindeki etkisini azaltmayı hedefleyen yöntemler gerçekleştirilmektedir^{6,7}. Bu yöntemlerin açıklanamayan infertilite olgularında üremeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) başarısı üzerindeki etkisi hakkında farklı görüşler olmasına rağmen, sperm DNA hasarının ÜYT'yi olumsuz etkilediği konusunda fikir birliği sağlanmıştır⁸. Bu nedenle, son dönemde araştırmalar DNA hasarı olan spermlerin elenerek klinik kullanıma uygun, çekirdek bütünlüğü korunmuş olan spermlerin seçilmesini amaçlayan invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır⁸. Bu amaçla geliştirilen umut verici yöntemlerden biri Anneksin V ile konjuge manyetik aktiflenme ile hücre ayırma (MACS-Anneksin V) yöntemidir^{9,10}. DNA fragmentasyonu ejakulattaki abortif apoptotik spermlerin karakteristik bir özelliğidir^{11,12,13}. MACS-Anneksin V yönteminde, DNA fragmentasyonu olan apoptotik sperm hücrelerinin Anneksin V ile işaretlenmeleri ve Anneksin V ile konjuge olan manyetik boncuklar sayesinde bir magnete tutulu kalmaları sağlanmaktadır. Böylece magnete tutunmayan sağlıklı sperm hücrelerinin DNA fragmentasyonu taşıyan spermlerden ayrılarak toplanması sağlanabilmektedir^{14,15}. MACS-Anneksin V yöntemi in-vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarında kullanılan standart yöntemler olan DG ve yüzdürme yöntemleri ile birlikte uygulandığında kaliteli sperm seçiminde ve implantasyon ve gebelik oranlarında artış olduğu ifade edilmiştir^{16,17}.

Bu çalışmada, açıklanamayan infertilite tanısı ile ÜYT programına alınan çiftlerde, DG yönteminin tek başına ve MACS-Anneksin V yöntemi ile birlikte kullanımının DNA bütünlüğü korunmuş, kaliteli sperm elde etmedeki başarısının ve bu yöntemle elde edilen spermlerin ICSI olgularında fertilizasyon ve erken embriyoner gelişim sürecine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Populasyonu

Çalışmaya Kasım 2016- Ekim 2017 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYT) Merkezi'ne başvuran, kadın ve erkek partnerde infertilite sebebi olabilecek herhangi bir patoloji saptanmamış, kadın partner-

de metafaz II oosit sayısı en az 6 olan, oosit morfolojilerinin normal olduğu ve erkek partnerde sperm konsantrasyonu en az 15×10^6 /ml, motilitesi en az %40 ve normal sperm morfolojisi %1 ile %12 arasında olan 17 açıklanamayan infertilite olgusu dahil edildi. Olguların tamamı mevcut araştırmanın kapsamı ile ilgili açıklamaları içeren gönüllü olur formu ile bilgilendirilerek onayları alındı (BUÜTF 01.11.2016 tarihli ve 2016-18/35 nolu Etik Kurul onayı ile).

Spermlerin Hazırlanması

Ejakulatörnekleri masturbasyon yolu ile alındı ve likefaksiyonun gerçekleşmesi için 37°C'deki inkübatör içinde 30 dk bekletildi. "Makler sayım kamarası" kullanılarak sperm konsantrasyonu ve motilitesi değerlendirildi. Her bir olgunun ejakulat örneği, tek başına DG yöntemi ile yıkanmak üzere (Grup 1) veya MACS-Anneksin V ile birlikte DG yöntemi (MACS+DG) ile yıkanmak üzere (Grup 2) iki gruba ayrıldı. Her iki gruba ait spermler kardeş oositlerin döllenmesinde kullanıldı.

Ejakulattan dansite gradient (DG) yöntemi ile sperm eldesi için Grup 1'e ait numuneler likefaksiyon sonrası, Grup 2'ye ait numuneler MACS uygulaması sonrası %80 ve %40'luk konsantrasyonlarda "ISolate density gradient sperm separation solutions" (MILTENYİ BİOTEC) ile yıkandı. Ejakulat örneği ve gradient solüsyonları 500 xg'de 15 dk santrifüj gerçekleştirildi. Santrifüj sonrası tüpün dibinde kalan 1ml pellet 2 kez 2 ml G-IVF (VITROLIFE) yıkama solüsyonu eklenip, 300 xg'de 10 dk santrifüj edilerek yıkandı. Pellet ICSI işlemine kadar 37°C'de, %98 nem, %5 O₂ ve %7 CO₂ içeren inkübatörde muhafaza edildi.

Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS) Yöntemi ile Sperm Eliminasyonu

Grup 2'ye ait numuneler ejakulattın likefaksiyonunun hemen ardından, gradient solüsyonu ile yıkanmadan önce, $1-5 \times 10^7$ konsantrasyonundaki sperm örneği MACS® ART Annexin V System kullanılarak filtrasyondan geçirildi. 100 µl sperm numunesi 200 µl "Binding Buffer" ile seyreltilerek 300 xg'de 4 dk santrifüj edildi. Pelletin üzerine 10 µl "Annexin V Reagent" eklendi. Toplam hacim "Bindingbuffer" kullanılarak 50 µl'ye tamamlandı ve oda sıcaklığında 15 dk inkübe edilerek apoptotik sperm hücrelerinin manyetik olarak işaretlenmeleri sağlandı. Manyetik ayırımı gerçekleştirmek için MACS ART Column ve MACS ART Separation Unit (Miltenyi Biotec) kullanıldı. Sperm numunesi kolondan geçirilirken Manyetik olarak Anneksin V ile işaretlenmemiş olan geçiş fraksiyonu toplandı. Magnete asılı kalan işaretlenmemiş geçiş fraksiyonunun toplanabilmesi için kolon 50 µl "Binding buffer" ile yıkandı. MACS işleminden sonra, apoptotik olmayan sperm hücre süspansiyonu DG yöntemiyle yıkandı.

Sperm DNA Bütünlüğünün Erken Embriyoner Gelişime Etkisi

Spermilerin morfolojik analizi

DG (Grup 1) ve MACS+DG (Grup 2) ile hazırlanan sperm örneklerinden yayma preparat hazırlanarak, detaylı morfolojik değerlendirme için hematoksilen-eosin (H-E) boyaması ve DNA fragmantasyonunu değerlendirmek için Terminal deoksinukleotidil transferaz dUTP ile açık uç işaretleme(TUNEL) boyaması gerçekleştirildi. TUNEL boyamada In Situ Hücre Ölüm Tespit Kiti (Roche Molecular Biochemicals, Ref: 11684817910, ABD) kullanıldı ve boyama protokolü üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Sperm DNA fragmantasyonu indeksi yüzdesi (% DFİ), TUNEL pozitif boyanan sperm sayısı x 100) / (Toplam sperm hücre sayısı) formülü ile hesaplandı.

Oosit eldesi ve ICSI uygulaması

Her hastadan toplanan normal morfolojili metafaz II oositler randomize edilerek 2 gruba ayrıldı. Birinci grup oositlere, partnerinden alınan ve DG ile yıkanmış semen örneklerinden seçilen motil ve normal morfolojili sperm ile, ikinci grup oositlere ise MACS + DG yöntemi ile yıkanmış semen örneklerinden seçilen motil ve normal morfolojili sperm ile mikroenjeksiyon uygulandı.

Fertilizasyon ve erken embriyoner gelişimin değerlendirilmesi

ICSI sonrası oositler, parafin yağ ile kaplı erken dönem (klivaj) embriyo kültür medyumu (G1-VITROLIFE) droplarında %98 nem, %5 O₂ ve %7 CO₂ içeren inkübatör ortamında 18 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından oositler inverted mikroskop altında değerlendirilerek fertilizasyon değerlendirmesi yapıldı. Erkek ve dişi pronükleus gelişimi görülen oositler fertilizasyon pozitif olarak kaydedildi ve blastosit gelişim sürecine kadar embriyo kültürüne devam edildi (yumurta toplama işleminin ardından sonra 5+2 gün). ICSI sonrası 2. gün (klivaj aşamasında embriyo), 3. gün (klivaj aşamasında embriyo) ve 5. gün (blastosist aşamasında embriyo) embriyo gelişimi ve kalitesi inverted mikroskop altında değerlendirildi ve kaydedildi. Klivaj aşamasındaki embriyolar Rienzi ve ark.'nın¹⁸, blastosist aşamasında embriyolar Gardner ve ark.'nın¹⁹ tanımlamasına göre sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistik analizler SPSS ver.20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sperm örneklerinin DFİ değerleri arasındaki fark, bağımsız T testi ile, sperm DFİ değeri ve semen morfoloji parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile saptandı. DGC veya MACS+DGC ile yıkamanın sperm parametrelerine ve morfolojisine etkisi Mann Whitney U test ile, fertilizasyon başarısına etkisi bağımsız T testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizlerden elde edilen sayısal değerler ortala-

ma±standart sapma olarak ifade edildi. Tüm analizler %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup, <0,05 olduğu belirlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmaya dahil olan kadın ve erkek hastaların demografik bilgileri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Çalışmaya dahil olan kadın ve erkek hastaların demografik bilgileri

Kadın hasta karakteristik özellikleri	Ort. Değer (min-max)	Standart sapma	Erkek hasta karakteristik özellikleri	Ort. Değer (min-max)	Standart sapma
Yaş	32,17 (24-38)	4,30	Yaş	34,94 (27-44)	4,65
BMI	25,49 (19-31,3)	3,35	BMI	27,48 (22-36)	4,24
AMH (ng/dl)	2,04 (1-7,20)	1,62	FSH (mIU/ml)	3,46 (0,55-5,88)	1,73
Antral follikül sayısı	11 (6-24)	4,27	Prolaktin (ng/ml)	7,00 (2,95-10,30)	2,80
FSH (mIU/ml)	4,97 (3-8,01)	1,26	Testosteron (nmol/L)	4,31 (2,43-7,33)	1,66
LH (mIU/ml)	4,1 (1,43-10,7)	2,86	Semen volümü (ml)	2,74 (1,50-4,50)	0,89
E2 (ng/ml)	41,32 (18-62,35)	12,38	Sperm sayısı/1ml ejakulat (10 ⁶)	52,82 (16,00-96,00)	22,19
Ovulasyon İndüksiyon Günü E2(ng/ml)	2453,12 (712-7416)	1981,93	Motilite (%)	71,18 (41-83)	11,89
Gonadotrofin Dozu (Unite)	230,41 (120-360)	81,08	TPMSS *(10 ⁶) (500 µl)	17,82 (5-27)	6,44
Toplanan oosit sayısı (OS)	12,23 (6-22)	4,94	Normal Sperm Morfolojisi (%)	3 (1-12)	2,62
Toplam matür oosit sayısı (MOS)	12 (6-20)	4,40			
İnfertilite süresi (yıl)	6,23 (1-12)	0,72			
Siklus sayısı	1,47 (1-3)	0,17			

*TPMSS: Total progressif motil sperm sayısı

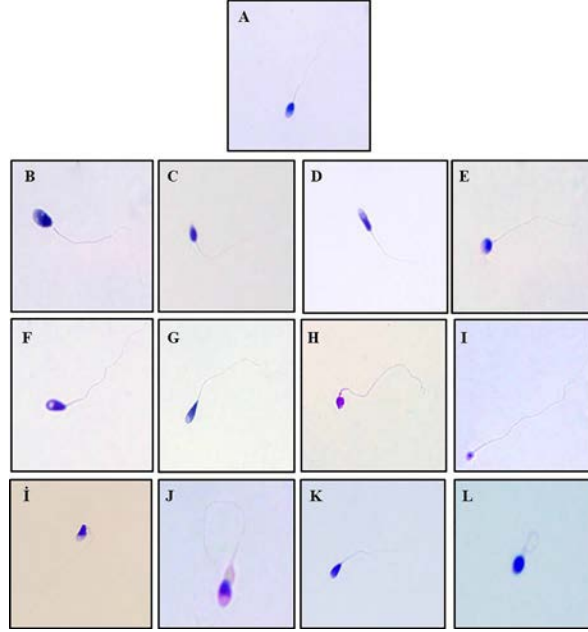
DG ve MACS+DG yöntemlerinin sperm parametreleri üzerine etkisi

H-E boyaması sonrası morfolojik analizde normal morfolojili sperm tanımlaması Şekil 1'de görüldüğü şekilde baş, boyun, kuyruk, sitoplazmik droplet, kırık boyun ve vakuol varlığı dikkate alınarak değerlendirildi.

DG yöntemi ile yıkanan sperm örnekleri, yıkama öncesi ile karşılaştırıldığında motilitesinin, toplam progresif motil sperm sayısı (TPMSS) ve normal morfolojili sperm sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü (Şekil 2, Tablo II). MACS-DG yöntemi ile yıkanan sperm örnekleri, yıkama öncesi ile karşılaştırıldığında sperm konsantrasyonunun azaldığı, normal morfolojili sperm sayısının ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (Şekil 2, Tablo II). MACS-DG yöntemi ile yıkanan sperm örneklerinde DG yöntemine göre sperm konsantrasyonunun ve toplam progresif motil sperm sayısının istatistiksel

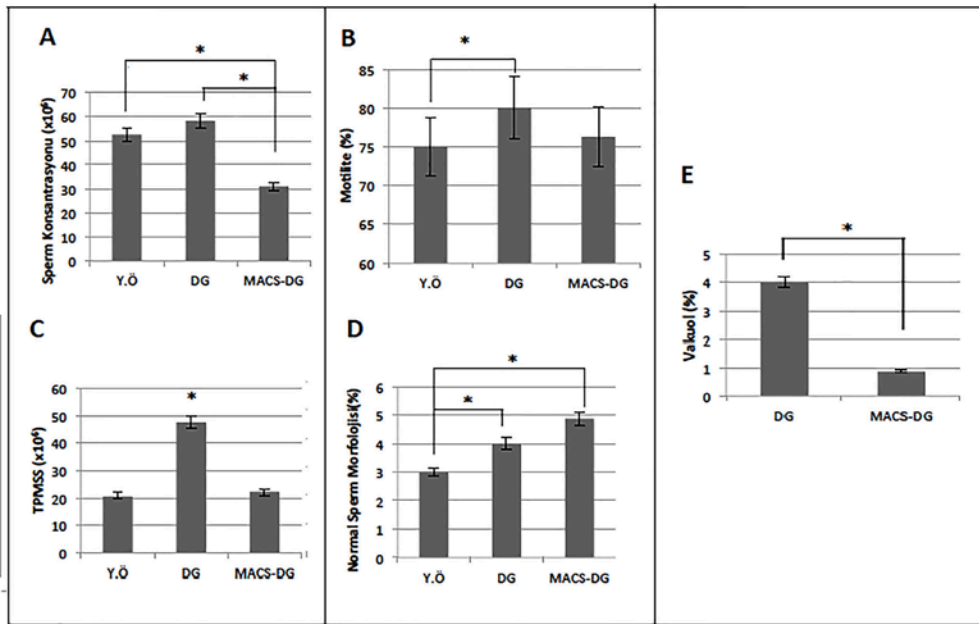
olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü (Şekil 2, Tablo II). MACS-DG yöntemi ile yıkanan numunelerde bir veya birden fazla ve sperm çekirdeğinin yaklaşık

1/3'ünü kaplayacak büyüklükte vakuol (+) sperm oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı, diğer anomalilerin benzer oranlarda olduğu saptandı (Tablo II).



Şekil 1.

Hematoxylin-Eosin boyaması sonucu gözlenen sperm morfolojileri (X100). A: Normal sperm morfolojisi, B–I: Baş anomalileri (B: Büyük baş, C: Küçük baş, D: Uzun baş, E: Yuvarlak baş, F: Vakuol, G: Priform baş, H: Amorf baş, I: Pinhead), J, K: Boyun anomalileri (J: Kırık boyun, K: Sitoplazmik droplet), L: Kuyruk anomalileri (L: Çift kuyruk, L: Kıvrık kuyruk).



Şekil 2.

Yıkama öncesi, DG ve MACS-DG yöntemleri ile yıkama sonrası sperm konsantrasyonu, motilitesi, total progresif motil sperm sayısı (TPMS) oranları, A-D: normal sperm morfolojisi. E: DG ve MACS+DG yöntemleri ile yıkanan sperm örneklerinde vakuol içeren sperm oranı.

Sperm DNA Bütünlüğünün Erken Embriyoner Gelişime Etkisi

Tablo II. DG ve MACS-DG'nin sperm parametrelerine ve sperm morfolojisine etkisi (n=17).

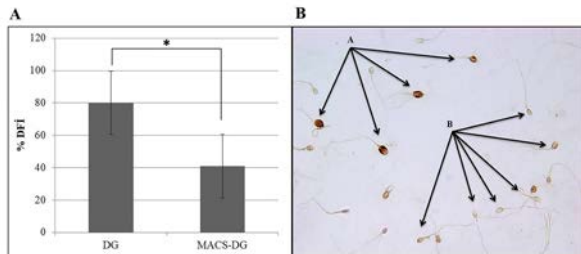
Semen parametresi		Ortalama (min-maks)	Standart Sapma	İkili karşılaştırma	
				YÖ-DG	p değeri*
Sperm/ml (x10 ⁶)	YÖ	52,58 (16-113)	29,15	YÖ-DG	0,95
	DG	58,11 (21-100)	25,50	YÖ-(MACS-DG)	<0,01
	MACS-DG	30,88 (10-60)	15,83	DG-(MACS-DG)	<0,01
Motilite (%)	YÖ	75 (41-83)	11,89	YÖ-DG	0,03
	DG	80 (45-96)	14,29	Y.Ö-(MACS-DG)	0,18
	MACS-DG	76,23 (33-100)	16,40	DG-(MACS-DG)	0,41
TPMSS(10 ⁶)	YÖ	20,76 (7-42)	10,18	YÖ-DG	<0,01
	DG	47,58 (16-80)	22,96	Y.Ö-(MACS-DG)	0,38
	MACS-DG	22 (5-83)	18,70	DG-(MACS-DG)	<0,01
Normal sperm morfolojisi (%)	YÖ	3(1-12)	2,62	YÖ-DG	0,02
	DG	4 (3-7)	1,27	Y.Ö-(MACS-DG)	<0,01
	MACS-DG	4,88(3-8)	1,45	DG-(MACS-DG)	0,31
Baş anomali (%)	DG	94,88(92-100)	2,20	0,66	
	MACS-DG	94,29(96-100)	1,64		
Boyun anomali (%)	DG	4,41(0-36)	2,06	0,79	
	MACS-DG	4,41(0-20)	1,57		
Kuyruk anomali (%)	DG	0,71(0-3)	0,25	0,27	
	MACS-DG	1,29(0-5)	0,36		
Sitoplazmik droplet (%)	DG	3,65 (0-30)	1,76	0,56	
	MACS-DG	3,59 (0-24)	1,59		
Kırık boyun (%)	DG	1,94 (0-13)	0,92	0,59	
	MACS-DG	4,94 (0-40)	2,42		
Vakuol (%)	DG	4,00 (0-11)	0,99	0,03	
	MACS-DG	0,88(0-5)	0,41		

*p ≤ 0,05 anlamlı kabul edildi.

YÖ=Yıkama öncesi, DG=dansite gradient grubu, MACS-DG=MACS+dansite gradient grubu

DG ve MACS+DG yöntemlerinin DNA hasarlı spermeliminasyonu üzerine etkisi

TUNEL analizi sonrası (Şekil 3); bağımsız T testine göre ejakulatın MACS-DG yöntemi ile hazırlanması sonrası sperm %DFİ'nin DG ile yıkanan spermle göre anlamlı şekilde azaldığı görüldü (sırasıyla 41,00±18,67 (10-78), 80,12±14,48 (50-96);p< 0,01; Şekil 3A). DG ve MACS-DG uygulamaları sonrasında saptanan (%) DFİ oranları ile H-E boyamasında belirlenen anormal sperm morfoloji arasında anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü (p>0,05).



Şekil 3.A:

DG (Grup 1) ve MACS-DG (Grup 2) yöntemlerinin sperm (%) DFİ oranına etkisi, B: TUNEL analizi sonucu (+) ve (-) olarak değerlendirilen sperm görüntüleri (X100). B_A: TUNEL (+), B_B: TUNEL (-).

DG ve MACS+DG yöntemlerininFertilizasyon Başarısı ve Embriyo Kalitesiuzerine etkisi

DG ve MACS-DG yöntemlerinin fertilizasyon başarısı, 2. ve 3. gün Grade 1 ve Grade 2 embriyoları ve blastosist gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde; Mann-Whitney U testine göre aynı hastanın DG ve MACS+DG ile yıkanan spermle mikroenjeksiyonu gerçekleştirilen oositleri arasında fertilizasyon (p=0,54), 2. gün Grade 1 ve 2 embriyo oranı (sırasıyla p=0,97, p=0,19), 3. gün Grade 1 ve 2 embriyo oranı(sırasıyla p=0,76, p=0,27) ve 1. ve 2. kalite blastosist gelişim oranı (sırasıyla p=0,59, p=0,76) açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Tartışma

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı ile ÜYT merkezinde ICSI programına alınan olgularda, semen materyalini dansite gradient yöntemi ile yıkamanın tek başına ve MACS yöntemi ile birlikte kullanımının fertilizasyon hızı ve kaliteli embriyo gelişimi üzerindeki etkisi ve iki farklı yıkama metodunun DNA bütünlüğü korunmuş, kaliteli sperm elde etmedeki başarısı karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. MACS yönteminin sperm DNA fragmentasyon oranını ve DNA fragmentasyonu ile korelasyon gösteren nükleer vakuol içeren sperm oranını düşürdüğü görülmekle birlikte, ICSI sikluslarında kullanımının fertilizasyon başarısına ve erken dönem embriyoner gelişime olumlu etkisi olmadığı görüldü.

IVF ve ICSI uygulamalarında yüksek sperm DNA hasarı ve abortif apoptoz oranının fertilizasyon başarısızlığı,embriyo gelişimsel potansiyelinde azalma, düşük oranlarında ve konjenital malformasyonlarda artış gibi çeşitli olumsuz sonuçlarla korelasyon gösterdiğiraporlanmıştır^{5,20,21}. Klinik başarı üzerine etkinliği açısından sperm DNA fragmentasyon oranı %9 ile %82 arasında oldukça geniş aralıkta verilmiştir²². Açıklanamayan infertilite olgularında, bazal semen parametreleri (konsantrasyon, motilite, total progressif motil sperm sayısı) normal olan hastalarda sperm DNA fragmentasyon oranının normal sınırların üzerinde olduğu bildirilmiştir^{3,4}. Çalışmamıza dahil edilen açıklanamayan infertilite olgularında saptanan 80,12±14,48 oranında sperm DNA fragmentasyonu literatür bilgisine göre klinik başarıyı olumsuz etkileyecek değer aralığındadır.

Sağlık Bakanlığının öngördüğü şekilde, total ileri progressif motil sperm sayısının 5 milyon ve üzerinde olduğu infertil çiftlerde 2 siklus intrauterin inseminasyon (IUI)uygulamasının başarısız olması durumunda IVF-ICSI uygulamalarına geçilmektedir (www.sgk.gov.tr). Spermatozoa çekirdeği DNA fragmentasyonu oranının yüksekliği IUI başarısızlığı ile direkt ilişkilidir^{23,24} ve IUI başarısı için sperm DFİ %11,5-30 arasında verilmiştir^{25,26,27}. IUI uygulama-

malarında kullanılan DG yöntemi semen konsantrasyonu ve progressif sperm sayısını azaltmakla birlikte total ve progressif motilite, normal morfolojili ve viabl hücre sayısını arttırdığı ve apoptotik-nekrotik sperm sayısını azalttığı için tercih edilen bir yıkama tekniğidir^{28,29,30}. Çalışmamız kapsamına alınan olgular DG yöntemi ile yıkanan semen materyali ile 2 siklus IUI başarısızlığı sonrası ICSI programına alınan olgulardır. Çalışma kapsamındaki olgularda DG yöntemi ile yıkama sonrası DFİ oranı %50-96 arasında saptanmıştır. Bu oran literatürde belirtilen oranın çok üzerinde olup, bu çalışma kapsamına alınan olgulardaki IUI başarısızlığını açıklamaktadır.

DNA bütünlüğünü koruyan spermilerin seçilmesi amacıyla MACS yönteminin kullanımı literatürde ağırlıklı olarak IUI olguları üzerindedir^{31,32}. ICSI uygulamalarında MACS yönteminin etkinliğini laboratuvar ve klinik parametreler açısından değerlendiren çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalarda sperm yıkama yöntemi olarak MACS ardından DG, tek başına MACS yöntemi^{33,34,35,36,37} MACS sonrası swim-up^{32,38} veya DG sonrası MACS^{31,39,40} yöntemleri kullanılmış ve MACS ardından DG uygulamasının daha etkili olduğu raporlanmıştır. Ancak, literatürde MACS'ın standart yöntemlerle kombine edildiği sperm hazırlama yöntemlerinin %DFİ (DNA fragmentasyon indeksi) üzerindeki etkinliğini araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır^{34,38,41,42,43}. Bu makaleler MACS yönteminin tek başına ya da diğer yıkama metodlarıyla kombine kullanımının semen parametrelerine etkinliği ile ilgili ortak bir görüş oluşturmamaktadır. Bu çalışmada aynı infertilite etyolojisine sahip olgularda MACS ardından DG yöntemi ile sperm hazırlığının anormal morfolojili ve/veya DNA hasarlı sperm eliminasyonuna ve fertilizasyon başarısı ile erken embriyoner gelişime etkisi birlikte değerlendirilmiştir. Cissen ve ark. sperm % DFİ oranlarının IVF ve ICSI sonrası gebelik başarısına etkisini değerlendirdikleri meta-analizde TUNEL ve Comet analizlerinin DNA kırıklarının saptanmasında daha yüksek spesifiteye sahip olduklarını ifade etmişlerdir²². Bu nedenle çalışmamızda sperm DNA hasarı TUNEL analizi ile değerlendirilerek her bir olguya ait % DFİ hesaplandı. Dirican ve arkadaşları ile Tavalee ve arkadaşlarının^{34,43} sonuçlarını destekler nitelikte, bu çalışmada da DG yöntemi ile yıkamanın sperm konsantrasyonu ve total progressif sperm sayısı açısından MACS-DG yöntemine göre daha etkin olduğu görüldü. DNA bütünlüğü bozulmuş spermilerin eliminasyonunda MACS-DG yönteminin %DFİ oranını %39,12 oranında azaltması ($p < 0,01$) ve normal morfolojili sperm oranlarını değiştirmemekle birlikte vakuol içeren sperm oranını azaltması ICSI'de DNA bütünlüğünü koruyan, normal morfolojili sperm sayısını ve seçilme şansını arttırabileceği yönünde yorumlanabilir. Fakat normal şartlarda ICSI uygulamalarında sperm seçiminde ilk kriterin sperm motilite ve morfolojisi olması ve fertilizasyonu gerçekleştirecek olan sperm in doğal seçiliminin ekarte edilmesi nedeniyle

MACS uygulamasının bu sikluslarda etkinliği tartışmalıdır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda fertilizasyon ve erken embriyoner gelişimde fark oluşturmaması bu görüşü destekler niteliktedir.

Sperm nükleusunda görülen vakuol sayısının ve büyüklüğünün DNA fragmentasyon oranı ile korele olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur^{44,45}. Normal baş morfolojisine sahip spermelerde vakuol varlığının sperm DNA fragmentasyonu açısından anlamlı olduğu, ağır teratozoospermik olgularda vakuol varlığının DNA bütünlüğünü koruyan spermi ayırt etmek açısından anlamlı olmadığı rapor edilmiştir⁴⁶. Bu çalışmada Kruger kriterlerine göre⁴⁷ yıkama öncesi ortalama normal morfolojili sperm oranı %1 ve 12 arasında olan semen örnekleri çalışıldı. MACS uygulamasının vakuol içeren sperm konsantrasyonunu azaltması ve buna paralel olarak sperm DNA fragmentasyon oranının da %40'a yakın oranda azalmış olması literatürdeki nüklear vakuol-DNA fragmentasyonu korelasyonunu destekler niteliktedir.

Rutin uygulamada sperm DNA bütünlüğünü değerlendiren testlerin kullanımına yönelik data yetersizdir. Yapılan çalışmalar tedavi sonuçlarını belirleyici nitelikte değildir. Belirsizliğin nedeni; çalışmaların çoğunun level 2 seviyesinde olması, örnek sayılarının kısıtlı olması, değişken hasta popülasyonunun değerlendirilmiş olması, kadın faktörünün kontrolünün eksik olması, metodların farklılığı ve zayıf istatistiksel metodolojilerdir⁴⁸. Olgu sayısının düşük olması ve klinik sonuçların değerlendirme kapsamında olmaması bu çalışmanın limitasyonları olmakla birlikte, infertilite etiyolojisi aynı olan hasta grubuna bakılmış olması, oosit kalitesinin standardize edilmesi ve iki yıkama metodunun sibling oositlere uygulanması sayesinde olası kadın faktörünün sonuca olumsuz etkisinin ekarte edilmesi çalışmanın olumlu yönleridir.

Sonuç olarak MACS yöntemi dansite-gradient yöntemi ile kombine edildiğinde sperm DNA fragmentasyon oranını ve DNA fragmentasyonu ile korelasyon gösteren nüklear vakuol içeren sperm oranını azaltmaktadır. Bu yöntemin fertilizasyon, implantasyon ve klinik gebelik başarısına etkisi fertilizasyonu gerçekleştirecek sperm in doğal seçiliminin sözkonusu olduğu IUI ve IVF uygulamalarında daha etkin olacağı, ICSI sikluslarında DNA bütünlüğü bozulmuş spermilerin eliminasyonunun fertilizasyon başarısını ve embriyo kalitesini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Nallella KP, Sharma RK, Aziz N et al Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. Fertil Steril 2006;85:629-634.
2. Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG et al Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. J Androl 2000;21:145-153.

Sperm DNA Bütünlüğünün Erken Embriyoner Gelişime Etkisi

- Cynthia M Feijó, Sandro C Diagnostic accuracy of sperm chromatin dispersion test to evaluate sperm deoxyribonucleic acid damage in men with unexplained infertility. ANDROFERT, Andrology and Human Reproduction Clinic, Referral Center for Male Reproduction, Campinas, São Paulo, Brazil DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.002.
- Núñez-Calonge R, Caballero P, López-Fernández C et al An improved experimental model for understanding the impact of sperm DNA fragmentation on human pregnancy following ICSI. *Reprod Sci* 2012;19:1163-1168.
- Aitken RJ & Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl* 2011;13:36-42.
- Chohan KR, Griffin JT, Lafromboise M et al Comparison of chromatin assays for DNA fragmentation evaluation in human sperm. *J Androl* 2006;27:53-59.
- Delbes G, Hales BF, Robaire B. Toxicants and human sperm chromatin integrity. *Mol Hum Reprod* 2010;16:14-22.
- Henkel R. Sperm preparation: state-of-the-art--physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods. *Asian J Androl* 2012;14(2):260-269.
- Almeida C, Sousa M, Barros A. (2009) Phosphatidylserine translocation in human spermatozoa from impaired spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2009;19(6): 770-777.
- Grunewald S, Paasch U. Sperm selection for ICSI using annexin V. *Methods Mol Biol* 2013;927:257-262.
- Kasai T, Ogawa K, Mizuno K et al. Relationship between sperm mitochondrial membrane potential, sperm motility, and fertility potential. *Asian J Androl* 2002;4: 97-103.
- Taylor SL, Weng SL, Fox P et al Somatic cell apoptosis markers and pathways in human ejaculated sperm: potential utility as indicators of sperm quality. *Mol Hum Reprod* 2004;10:825-834.
- Weng SL, Taylor SL, Morshedi M. Caspase activity and apoptotic markers in ejaculated human sperm. *Mol Hum Reprod* 2002;8:984-991.
- Glander HJ, Schiller J, Suss R et al Deterioration of spermatozoal plasma membrane is associated with an increase of sperm lyso-phosphatidylcholines. *Andrologia* 2002;34: 360-366.
- Grunewald S, Paasch U, Glander HJ. Enrichment of non-apoptotic human spermatozoa after cryopreservation by immunomagnetic cell sorting. *Cell Tissue Bank* 2001;2:127-133.
- Lukaszuk K, Wcislo M, Liss J et al First Pregnancy, Somatic and Psychological Status of a 4-Year-Old Child Born following Annexin V TESA Sperm Separation. *AJP Rep* 2015;5:105-108.
- Simopoulou M, Gkoles L, Bakas P et al Improving ICSI: A review from the spermatozoon perspective. *Syst Biol Reprod Med* 2016; 20:1-13.
- Rienzi L, Ubaldi F, Iacobelli M, et al. Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favourably with day 5 blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1852-1855.
- Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999;11(3):307-311.
- Beshay VE & Bukulmez O. Sperm DNA damage: how relevant is it clinically? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:172-179.
- Shamsi MB, Imam SN & Dada R. Sperm DNA integrity assays: diagnostic and prognostic challenges and implications in management of infertility. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28:1073-1085.
- Cissen M, Wely MV, Scholten I et al Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016.11: e 0165125.
- Aziz N, Agarwal A. Evaluation of sperm damage: beyond the World Health Organization criteria. *Fertil Steril* 90:484-485;2008.
- Duran HE, Morshedi M, Kruger T et al Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002;8:373-384.
- Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. *Andrology* 2012;1(3):357-360
- Thomson LK, Zieschang JA, Clark AM Oxidative deoxyribonucleic acid damage in sperm has a negative impact on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination but not intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2011;96:843-847.
- Vandekerckhove FW, De Croo I, Gerris J. Sperm Chromatin Dispersion Test before Sperm Preparation Is Predictive of Clinical Pregnancy in Cases of Unexplained Infertility Treated with Intrauterine Insemination and Induction with Clomiphene Citrate. *Front Med (Lausanne)* 2016;23:3-63
- Fácio CL, Previato LF, Machado-Paula LA et al Comparison of two sperm processing techniques for low complexity assisted fertilization: sperm washing followed by swim-up and discontinuous density gradient centrifugation. *JBRA Assist Reprod* 2016;20:206-211
- Ricci G, Perticarari S, Boscolo R Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. *Fertil Steril* 2009;91(2):632-638.
- Karamahmutoğlu H, Erdem A, Erdem M et al The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique; a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:1139-1145.
- Khalid S & Qureshi I Pregnancy rate improves in couples with unexplained infertility following intrauterine insemination (IUI) with magnetically selected non-apoptotic sperm. *Fertil Steril* 2011;96:S25.
- Romany L, Meseguer M, Garcia-Herrero S et al Magnetic activated sorting selection (MACS) of nonapoptotic sperm (NAS) improves pregnancy rates in homologous intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2010;94:S14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.391>
- Alvarez Sedo C, Uriondo H, Lavolpe M et al Clinical outcome using non-apoptotic sperm selection for ICSI procedures: report of 1 year experience. *Fertil Steril* 2010; s: 232. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.07.902.
- Dirican EK, Ozgun OD, Akarsu S et al Clinical outcome of magnetic activated cell sorting of non-apoptotic spermatozoa before density gradient centrifugation for assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2008;25: 375-381.
- Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y et al Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:479-485.
- Troya J & Zorrilla I. Annexin V-MACS in infertile couples as method for separation of sperm without DNA fragmentation. *JBRA Assist Reprod* 2015;19:66-69.
- Van Thillo G, Guidobono M, Young E et al Biological safety and live births after selection of non-apoptotic spermatozoa during ICSI. *Fertil Steril* 2011; 96:160-161.
- Nadalini M, Tarozzi N, Di Santo M & Borini A Annexin V magnetic activated cell sorting versus swim-up for the selection of human sperm in ART: is the new approach better than the traditional one? *J Assist Reprod Genet* 2014;31: 1045-1051.
- Khalid S & Qureshi I Effect of magnetic selected sperm on fertilization and embryo development: an animal model study. *Fertil Steril* 2011;96:S169.
- Rawe VY, Boudri HU, Alvarez Sedo C et al Healthy baby born after reduction of sperm DNA fragmentation using cell sorting before ICSI. *Reprod Biomed Online* 2010;20:320-323.
- Berteli TS, Da Broi MG, Martins WP et al Magnetic-activated cell sorting before density gradient centrifugation improves re-

- covery of high-quality spermatozoa. *Andrology* 2017; 5:776-782.
42. Bucar S, Gonçalves A, Rocha E et al Sá R. DNA fragmentation in human sperm after magnetic-activated cell sorting. *J Assist Reprod Genet* 2015;1:147-154.
 43. Tavalae M, Deemeh MR, Arbabian M & Nasr-Esfahani MHDensity gradient centrifugation before or after magnetic-activated cell sorting: which technique is more useful for clinical sperm selection? *J Assist Reprod Genet* 2012;29:31-38.
 44. Hammoud I, Boitrelle F, Ferfourri F, et al Selection of normal spermatozoa with a vacuole-free head (x6300) improves selection of spermatozoa with intact DNA in patients with high sperm DNA fragmentation rates. *Andrologia*. 2013;45(3):163-170.
 45. Pastuszek E, Kiewisz J, Skowronska P et al An investigation of the potential effect of sperm nuclear vacuoles in human spermatozoa on DNA fragmentation using a neutral and alkaline Comet assay. *Andrology* 2017;5:392-8
 46. Lavolpe M, Lorenzi D, Greco E, Nodar F, Alvarez Sedó C. Relationship Between Sperm DNA Fragmentation and Nuclear Vacuoles. *JBRA Assist Reprod* 2015;19(2):70-74.
 47. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, et al Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986;46(6):1118-1123.
 48. Hornstein MD State of the ART: Assisted Reproductive Technologies in the United States. *Reprod Sci*. 2016;23:1630-1633.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi Cihazının Kalite Kontrol Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanılabilirliği: Dozimetrik Fizibilite Çalışması*

Fatih BİLTEKİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Çalışma kapsamında yüksek doz hızlı (YDH) brakiterapi (BRT) cihazına ait kalite kontrol (KK) testlerinde 2D-Array iyon odası sisteminin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Ölçümler kliniğimizde kullanılmakta olan GammaMed Plus™iX YDH BRT cihazında PTW Seven29 2D-Array iyon odası sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mekanik KK testleri; kaynak pozisyon doğruluğu, lineerite ve farklı adım mesafeleri için cihazın tekrarlanabilirliği olmak üzere üç farklı seride alınmıştır. Ölçümlerin ikinci aşamasında ise 2D-Array iyon odası sisteminin dozimetrik KK testlerinde kullanılabilirliğini araştırmak amacı ile aktivite, gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisi, planlanan ve ölçülen doz dağılımlarının uyumu olmak üzere üç farklı seride ölçümler gerçekleştirilmiştir. Mekanik KK testleri için, 2D-Array iyon odası sistemi 0,5 mm'nin altında hassasiyetle kaynak pozisyon hatalarını tespit edebilmektedir. Farklı adım mesafeleri için uygulanan referans tedavi planlanmalarının tekrarlanabilirliği 2D-Array iyon odası sistemi ile teyit edilmiştir. 4 ile 100 saniye arasındaki maksimum rölatif farklılık %1'in altında bulunmuştur. Dozimetrik KK testlerinde ise 2D-Array iyon odası sistemi ile ölçülen aktivite değeri gerçek değer ile %3,3 içerisinde uyumlu bulunmuştur. Ayrıca gün içindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisini kontrol etmek amacı ile 1 saat ara ile tekrarlanan 10 ölçüme ait gama analizi sonucu 3 mm uyum mesafesi (UM) ve %3 doz farkı (DF) için %98'in üzerinde bulunurken, 1 mm UM ve %1 DF kriteri üzerinden değerlendirme yapıldığı zaman 6 saat ve 8 saat sonra alınan ölçümlere ait gama analizi sonucu sırası ile %85.7 ve %84.9 olarak bulunmuştur. 2D-Array iyon odası sistemi BRT uygulamaları için cihaz tabanlı KK testlerinde tercih edilebilir bir sistem performansına sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Brakiterapi, Kalite Kontrol, Gama Analizi, 2D-Array.

Use of 2D-Array Ionization Chamber in the Quality Control of High Dose Rate Brachytherapy Treatment Unit: Dosimetric Feasibility Study

ABSTRACT

The main aim was to investigate the feasibility of 2D-Array ionization chamber system for high-dose-rate (HDR) brachytherapy (BRT) quality control (QC) tests. All measurements were performed with PTW Seven29 2D-Array in GammaMedPlus™ iX HDR-BRT unit. Mechanical QC tests consisted of three stages: source-dwell positioning accuracy, reproducibility of source position for different step-size, linearity of system with changing dwell-time. In dosimetric QC tests; activity of radioactive source, dosimetric effects of activity change in a day for different period of time and coincidence of planned and measured dose distribution were analyzed. For mechanical QC tests, 2D-Array was found to be sensitive to positional errors lower than 0.5mm. In the second part, reproducibility of the treatment planning with different step sizes was confirmed. The maximum relative differences for different irradiation time (range: 4-100 seconds) were measured lower than 1%. In dosimetric QC tests, measured activity with 2D-Array was found 3.3% lower than the reference activity given in treatment unit. Additionally, in order to control the effect of the change in activity in a day for different period of time, the gamma analysis of 10 measurements repeated with an interval of 1 hour was found to be over 98% for 3mm distance to agreement (DTA) and 3% dose difference (DD). However, gamma analysis of the measurements taken after 6 and 8 hours was found as 85.7% and 84.9% for 1mm DTA and 3% DD, respectively. The use of 2D system is a reliable and cost-effective method to perform comprehensive quality control of HDR-BRT unit.

Key Words: Brach therapy, Quality Assurance, Gamma Analysis, 2D-Array.

Geliş Tarihi: 27.Aralık.2019
Kabul Tarihi: 17.Nisan.2020

* 12. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde (21-24 Nisan 2016, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Fatih BİLTEKİN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara.
Tel.: 0507 684 98 59
E-posta: fatih.biltekin@hacettepe.edu.tr

Brakiterapi (BRT) radyoaktif kaynakların direk tümör içerisine veya çevresine yerleştirildiği internal radyoterapi tekniğidir¹. BRT uygulamaları kaynak yerleştirme tekniklerine göre intrakaviter, interstisyel, intraluminal, intravasküler ve yüzeysel (mold) olmak üzere beş ana başlık altında sınıflandırılırken, implant tiplerine göre geçici ve kalıcı implant olarak iki farklı şekilde uygulanabilmektedir. Doz hızı sınıflandırması açısından ise "International Commission on Radiation

Unitsand Measurements" (ICRU) 38 no'lu raporuna göre düşük doz hızlı (DDH), orta doz hızlı (ODH) ve yüksek doz hızlı (YDH) ve puls doz hızlı (PDH) olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır².

BRT uygulamalarında iletilen doz ters kare kanununa bağlı olarak kaynaktan uzaklaştıkça hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu sayede hedef bölgeye yüksek tedavi dozu verilirken, çevre normal dokular eksternal radyoterapiye (ERT) kıyasla daha iyi korunabilmektedir³. BRT uygulamaları sağlamış olduğu tüm bu avantajlar nedeni ile günümüzde tek başına veya ERT sonrasında ek doz uygulaması olarak ya da rekürren hastalıkta kurtarma tedavisi amacı ile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır⁴.

Günümüzde BRT uygulamalarında üç boyutlu BRT (3B-BRT) ve görüntü kılavuzluğunda BRT (GK-BRT) gibi yeni tedavi modalitelerine geçiş ile birlikte volumetrik olarak hedefin doğru tanımlanmasının yanında, tedavi planının belirlenen kriterler dahilinde uygulanabilirliği tedavi etkinliği açısından daha büyük önem kazanmıştır. Bu nedenle uygulama karmaşıklığı ve radyoaktif kaynak kullanımından dolayı BRT'de kapsamlı bir kalite kontrol (KK) programının uygulanması hem tedavi etkinliği ve hem de radyasyon kazalarının önlenmesi açısından tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır¹. KK testlerinin temel amacı ise cihazın ve yardımcı diğer ekipmanların belirli periyotlarda kontrollerinin yapılarak uluslararası protokollerde belirlenen standartlara uygunluğunun test edilmesi ve cihazın rutin klinik uygulamalarda kullanılabilirliği için hazır halde bulundurulmasını sağlamaktır. KK programı kapsamında yapılması gereken testler ise tüm sistemler için standart olabileceği gibi kullanılan cihaza bağlı olarak da farklılık gösterebilmektedir. Günümüzde bu KK testlerinin çoğunluğunda özel olarak dizayn edilmiş kuyu tipi iyon odası sistemleri, radyografik veya radyokromik filmler kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise HDR BRT cihazına ait KK testlerinde PTW Seven29 2D-Array iyon odası sisteminin (PTW, Freiburg, Germany) kullanılabilirliği kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. 2D-Array iyon odası sistemi ERT uygulamalarında hasta tabanlı KK ölçümlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak, mevcut sistemin BRT KK testlerinde kullanımına ilişkin standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışma kapsamında iki boyutlu (2B) iyon odası sisteminin BRT'de rutin mekanik ve dozimetrik KK testlerinde uygulanabilirliği ve güvenilirliği test edilmiştir. Bu sayede klinikte mevcut bulunan 2B dozimetrik bir sistem ile daha kısa sürede KK testlerinin yapılabilmesi ve özellikle de mekanik KK testlerinde film dozimetre kullanımından kaynaklı maliyetin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılmakta olan Gamma-MedPlus™iX BRT cihazında (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) PTW Seven29 2D-Array iyon odası sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. VarianGammaMedPlus™iX cihazı uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli HDR ve PDR yapabilme özelliğine sahiptir. Cihaz için üretilen Ir-192 radyoaktif kaynağı 0,6 mm çap ve 3,5 mm aktif uzunluğa sahip olup 0,9 mm çapında ve 4,52 mm uzunluktaki paslanmaz çelik kapsül tabaka ile kaplanmıştır ve 0,9 mm çapında bir telin ucuna bağlıdır. Ölçümlerde kullanılan 2D-Array iyon odası sistemi ise 27x27'lik bir matriks şeklinde dizili içi hava dolu 729 adet iyon odasından oluşmaktadır. Paralel plakalı kübik iyon odalarının boyutu 5 mm x 5 mm x 5 mm ve aktif hacmi 0,125 cc olup iyon odaları merkezleri arasındaki mesafe 10 mm'dir. Analiz aşamasında ise PTW VeriSoftv.5.1 (PTW, Freiburg, Germany) yazılımı kullanılmıştır.

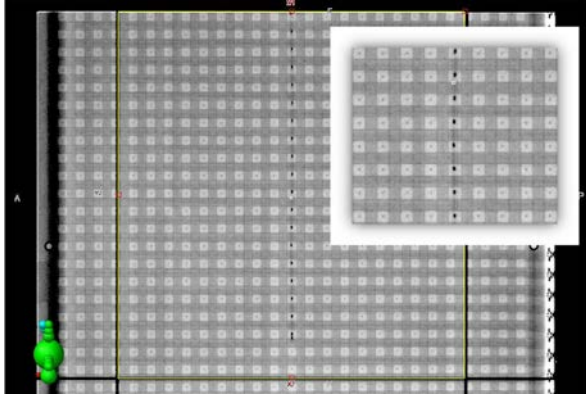
Mevcut çalışma kapsamında belirtilen özelliklere sahip 2D-Array iyon odası sisteminin BRT KK testlerinde kullanılabilirliğini araştırmak amacı ile mekanik ve dozimetrik KK testleri olmak üzere iki farklı şekilde ölçümler alınmıştır.

Mekanik KK Testleri

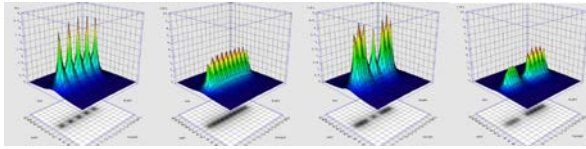
Mekanik KK testlerinde kaynak pozisyon doğruluğu, lineerite, farklı adım mesafeleri için cihazın stabilitesi ve kaynak pozisyonunun tekrarlanabilirliği olmak üzere üç farklı aşamada ölçümler gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerin ilk aşamasında Şekil 1'de gösterildiği üzere aplikatör probunun içerisine X-ışını işaretleyici "X-ray marker" yerleştirilerek işaretleyicilerin orta noktası detektörün merkezine gelecek şekilde pozisyonlandırıldı ve radyografik görüntüleme yöntemi ile duruş pozisyonları tespit edildi. Ardından Varian Brachy Vision tedavi planlama sisteminde (TPS) (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) Şekil 2'de gösterildiği üzere farklı kaynak pozisyonları için planlamalar yapılarak tedavi cihazına aktarıldı ve mevcut planlamalar tedavi cihazında ışınlanarak radyografi ile belirlenen pozisyonlar ve gerçek kaynak pozisyonları arasındaki pozisyonlandırma hatası maksimum doz noktası referans alınarak analiz edildi. Ölçümlerin ikinci aşamasında 1 cm, 0,5 cm, 0,3 cm ve 0,1 cm olmak üzere 4 farklı adım mesafesi için yapılan planlamaların tekrarlanabilirliği ve cihazın stabilitesi gama analizi yöntemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Bu aşamada gama analizinde 1mm uyum mesafesi (UM) ve %1 doz farkı (DF) kriterleri üzerinden karşılaştırma yapılmıştır ve ilk ışınlama referans olarak alınmıştır. Üçüncü aşamada ise Şekil 3'te belirlenen referans kaynak pozisyonunda farklı zaman dilimlerinde(4, 8, 10, 15, 20, 40, 50, 75 ve 100 saniye) ölçümler alınarak

Brakiterapi Cihazının Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanımı

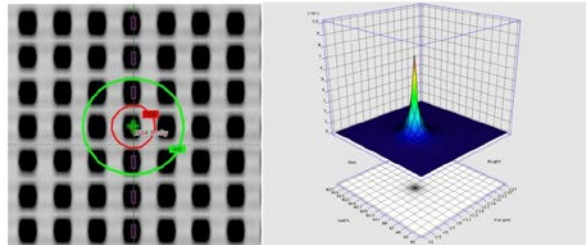
okuma değerleri 100 saniyede okunan değere normalize edilmiştir ve farklı ışınlama süreleri için cihazın lineeritesi incelenmiştir.



Şekil 1.
X-ışını işaretleyici kullanılarak alınan radyografi görüntüsü.



Şekil 2.
Kaynak pozisyon doğruluğu testi için 2D-Array iyon odası sistemi kullanılarak farklı mesafe aralıklarında alınan ölçümler.

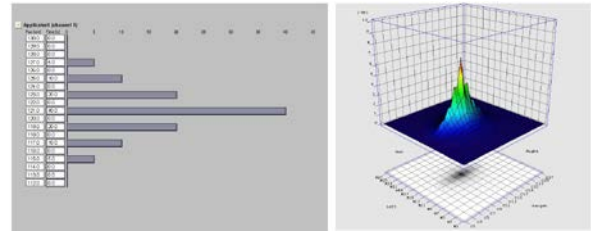


Şekil 3.
Lineerite ölçümü için; a) örnek tedavi planlamasına ait doz dağılımı ve b) 2D-Array iyon odası sistemi ile alınan ölçüm görüntüsü.

Dozimetrik KK Testleri

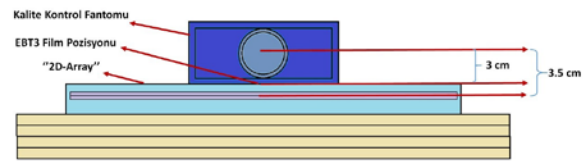
Dozimetrik KK testlerinde ise kaynak aktivitesi, gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisi ve TPS'de yapılan tedavi planının uygulanabilirliği olmak üzere üç farklı aşamada ölçümler gerçekleştirilmiştir. Kaynak aktivitesi ölçümü için 2D-Array iyon odası sisteminin merkezinde yer alan iyon odası PTW 0,6 cc farmer iyon odası ile çapraz kalibrasyon yapılarak havada 10 cm mesafede "International Atomic Energy Agency" (IAEA) tarafından yayınlanan TECDOC 1274 no'lu raporunda⁵ belirtilen referans koşullarda ölçümler alınmıştır ve ölçüm sonuçları 0,6 cc iyon odası ile elde edilen aktivite değeri ve gerçek

kaynak aktivitesi ile karşılaştırılmıştır. Ölçümlerin ikinci aşamasında gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisini araştırmak amacı ile Şekil 4'te gösterildiği üzere TPS'de hazırlanan örnek bir tedavi planı cihaza aktararak aynı gün içerisinde birer saat ara ile toplam 10 ölçüm alınmıştır ve her bir ölçüm iki defa tekrarlanmıştır. Değerlendirme aşamasında 1mm UM / %1 DF ve 3 mm UM / %3 DF olmak üzere iki farklı kriter üzerinden gama analizi yapılmıştır. Ölçümlerin son aşamasında ise özel olarak dizayn edilmiş KK fantomu ve aplikatörü kullanılarak Şekil 5'te gösterilen referans koşullarda ve homojen ortamda TPS'de referans bir tedavi planı oluşturulmuştur. Oluşturulan tedavi planı BRT cihazında ışınlanarak TPS'den elde edilen 2B doz haritası ile Gafkromik EBT3 film (Ashland Specialty Ingredients, NJ, USA) ve 2D-Array iyon odası sistemi tarafından ölçülen doz haritaları gama analizi yöntemi ile karşılaştırılarak homojen fantom geometrisinde TPS ile tedavi cihazı arasındaki uyumluluk kontrol edilmiştir. Gama analizi kriteri olarak 3mm UM ve %3 DF kriteri kullanılmıştır.



Şekil 4.

Gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisini değerlendirmek amacı ile yapılan tedavi planlamasına ait; a) kaynak duruş pozisyonları ve süreleri, b) 2D-Array iyon odası sistemi ile alınan ölçüm görüntüsü.



Şekil 5.

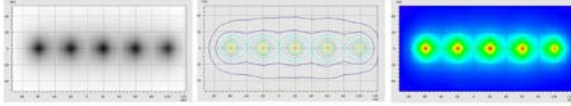
Gafkromik EBT3 film ve 2D-Array iyon odası sistemi ile 2B doz ölçümüne ait set-up.

Bulgular

Mekanik KK Testleri

Kaynak pozisyon doğruluğu için yapılan ölçüm sonuçları analiz edildiğinde 2D-Array iyon odası sisteminin HDR tabanlı BRT uygulamalarında kaynak pozisyon testi için milimetrenin altında hassasiyetle kullanılacağı gösterilmiştir. Mevcut çalışmada pozisyonlandırma hatası için maksimum doz noktası ile detektör

orta noktası arasındaki mesafe otomatik olarak üst üste çakıştırıldığında maksimum hata yaklaşık 0,4 mm (tolerans limiti ≤ 2 mm) olarak ölçülmüştür. Verisoft yazılımı ayrıca Şekil 6'da gösterildiği üzere kaynak pozisyonlarının gri skala, izodoz çizgisi veya doz boyama şeklinde analiz edilebilmesine olanak sağlamaktadır.



Şekil 6.

Kaynak pozisyon doğruluğu testi; a) gri skala, b) izodoz çizgisi ve c) doz boyama görüntüsü.

Farklı adım mesafesi için yapılan sıralı üç ölçüm ise gamma analiz yöntemi ile kendi içerisinde karşılaştırıldığında (1 mm UM ve %1 DF) 1cm, 0,5 cm ve 0,3 cm'de gama geçme oranı %100 ve 0,1 cm adım mesafesinde ise en düşük gama analizi değeri %99 olarak bulunmuştur. Analiz sonuçları referans alındığında mevcut sistem için ardışık üç ışınlamanın belirlenen kriterler doğrultusunda birbiri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Cihazın 4-100 saniye zaman aralığındaki lineeritesi ve ölçümler arasındaki yüzde fark Tablo I'de gösterilmiştir. Ölçüm sonuçları 100 saniyeye normalize edildiğinde maksimum farklılık %1 olarak ölçülmüştür. Maksimum farklılığı analiz edebilmek için hesaplamalarda kaynağın geçiş süresi hesaba katılmamıştır. Geçiş süresinin göz önünde bulundurulması halinde ise maksimum farklılık tüm ölçümler için %0.4'ün altında bulunmuştur.

Tablo I. Zamana bağlı olarak rölatif doz değerlerindeki değişim.

İşinlama Süresi (saniye)	4	8	10	15	20	30	50	75	100
Rölatif Okuma Değeri (cGy)	0,04	0,08	0,1	0,15	0,2	0,3	0,499	0,749	1
Yüzde Fark (%) [*]	1	0,5	0,4	0,13	0,1	0,3	0,18	0,17	----

Dozimetrik KK Testleri

Aktivite ölçümü için 2D-Array iyon odası sisteminin merkezi iyon odası kullanılarak havada 10 cm mesafede maksimum ölçüm noktasında üç adet ölçüm alınmıştır. Benzer ölçümler 0,6 cc silindirik iyon odası ile tekrarlanarak ölçüm sonuçları tedavi cihazında belirtilen referans aktivite değeri ile karşılaştırılmıştır. Ölçümlerin ilk aşamasında 2D-Array iyon odasının 0,6 cc iyon odası ile 6 MV foton enerjisi kullanılarak 5 cm derinlikte çapraz kalibrasyonu yapılmıştır. Ayrıca çapraz kalibrasyon işlemi BRT cihazında 0,5 cm

derinlikte tekrarlanarak 2D-Array iyon odası sisteminin merkezi detektörü için kalibrasyon faktörü hesaplanmıştır. Ölçümler sonucunda 0,6 cc silindirik iyon odası ve 2D-Array detektör kullanılarak hesaplanan aktivite değeri referans aktivite değerinden sırası ile %2,6 ve %3,3 (tolerans limiti $\leq \pm 5$) daha düşük ölçülmüştür. Ayrıca 2D-Array ve 0,6 cc iyon odası sistemi ile elde edilen verilerin %1'in içerisinde uyumlu olduğu bulunmuştur

GammaMedPlusTMiX cihazında aktivite düzeltmesi sistem tarafından günlük olarak yapılmaktadır. Bu nedenle de gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisi hesaba katılmamaktadır. Özellikle parsiyel meme ışınlamaları gibi 6-8 saat ara ile günde iki defa uygulanan tedavi yöntemlerinde gün içerisindeki aktivite değişiminin iletilen tedavi dozuna etkisinin dikkate alınması uygulanan toplam doz üzerindeki belirsizliği düşürme adına önem taşımaktadır. Çalışma kapsamında Şekil 5'te belirtilen tedavi planlaması kullanılarak aynı gün içerisinde birer saat ara 10 ölçüm alınmıştır ve ölçüm sonuçları ilk ışınlama ile karşılaştırılmıştır. 3mm UM ve %3 DF kriteri kullanılarak gama analizi sonuçları değerlendirildiğinde gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozu üzerine etkisi klinik kabul kriterleri içerisinde bulunmuştur (Tablo II). Ancak, 1mm UM ve %1 DF kriteri üzerinden değerlendirme yapıldığı zaman 6 ve 8 saat sonra alınan ölçümlere ait gama analizi sonuçları sırası ile %85.7 ve %84.9 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar aynı gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisinin tamamen göz ardı edilemeyeceğini ve günde iki fraksiyon yapılan uygulamalar için tedaviler arasında geçen sürenin ve aktivite düzeltmesi sonrasında geçen zaman diliminin dikkate alınması gereken bir faktör olduğunu göstermektedir. 2B gama analizi sonuçlarına ek olarak nokta doz değerleri Tablo II'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo II. Aktivite değişiminin doz değerlerine ve gamma analizi sonucuna etkisi.

Aktivite 9.782 Ci	Kaynak Pozisyonu (cm)							Gamma Analizi (%) ^{**}	
	127	125	123	121	119	117	115	1mm UM/ %1 DF	3mm UM/ %3 DF
Ölçüm [*]	Doz (Gy)								
1	2,625	4,31	4,489	7,061	4,072	4,136	2,309	ref.	ref.
2	2,63	4,322	4,478	7,04	4,059	4,137	2,319	96	100
3	2,577	4,288	4,437	7,035	4,062	4,092	2,312	92,1	99,2
4	2,572	4,278	4,392	7,041	4,067	4,119	2,313	92,1	99,2
5	2,574	4,273	4,396	7,009	4,05	4,101	2,304	92,1	98,4
6	2,567	4,26	4,388	7,021	4,048	4,103	2,291	86,5	99,2
7	2,559	4,253	4,376	7,032	4,051	4,109	2,303	85,7	99,2
8	2,558	4,256	4,377	7,007	4,043	4,102	2,306	85,7	98,4
9	2,564	4,259	4,385	6,997	4,041	4,096	2,309	84,9	99,2
10	2,56	4,257	4,392	6,961	4,023	4,093	2,31	85,7	99,2

* 1 saat ara ile alınan ölçüm sıralaması

** 1. Ölçüm referans olarak alınmıştır

Ölçümlerin son aşamasında ise TPS tarafından hesaplanan ve 2D-Array iyon odası sistemi ile ölçülen doz haritalarının uyumu analiz edilmiştir. Şekil 6'da göste-

Brakiterapi Cihazının Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanımı

rilen fantom geometrisi üzerinde tedavi planlaması yapılarak ilgili derinliklerde Gafkromik EBT3 film ve 2D-Array iyon odası sistemi ile ölçümler alınmıştır. Gamma analizi sonuçları Tablo III'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo III. Homojen ortamda EBT3 Film ve 2D-Array iyon odası ile alınan ölçümlerin TPS doz dağılımı ile karşılaştırması.

Gamma Analizi Kriterleri	Gafkromik EBT3	2D-Array
3 mm UM / %3 DF	93,10%	94,80%
3 mm UM / %5 DF	94,30%	97,40%
5 mm UM / %3 DF	94,40%	100%
5 mm UM / %5 DF	94,60%	100%

Tartışma

BRT uygulamalarında planlanan ve iletilen doz arasındaki uyum tedavinin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde BRT'de minyatür X-ışını tabanlı uygulamaların haricinde halen radyoaktif kaynakların kullanımı yaygın bir şekilde devam etmektedir. Ancak "The International Commission on Radiological Protection" (ICRP) tarafından hazırlanan ve 2005 yılında yayınlanan 97no'lu raporun verilerine göre BRT uygulamalarında belirtilen tarihe kadar kayıt altına alınmış 500'ün üzerinde radyasyon kazası olduğu bildirilmiştir⁶. Günümüzde BRT'de kompleks tedavi modalitelerinin kullanımının yaygın hale gelmesi ile birlikte hem tedavinin etkinliği, hem de radyasyon çalışanlarının ve toplumun diğer bireylerinin güvenliği açısından uluslararası protokoller doğrultusunda kapsamlı bir KK programının uygulanması gereklilik haline gelmiştir. Ayrıca, ERT uygulamalarından farklı olarak BRT'de doz gradyanının çok yüksek olması ve kaynak yakınında yüksek doz bölgelerinin oluşmasına bağlı olarak daha katı tolerans limitlerinin uygulanması gerekmektedir. Literatürde, BRT'de KK ile ilgili olarak ulusal ve uluslararası kılavuzlar ve öneriler yer almaktadır^{5,7-10}. Bu kılavuzlar doğrultusunda BRT uygulamalarında da cihaz tabanlı KK testleri ERT cihazlarında olduğu gibi mekanik ve dozimetrik testler olmak üzere iki grup halinde sınıflandırılmaktadır. Cihaz tabanlı mekanik KK testleri için kaynak-pozisyon doğruluğu BRT'de dikkat edilmesi gereken en önemli fiziksel parametrelerin başında gelmektedir. BRT'de yüksek doz gradyanına bağlı olarak kaynak pozisyonundaki 3 mm hata %10'un üzerinde doz farklılığına neden olabilmektedir. Kaynak pozisyon doğruluğu için tavsiye edilen üst tolerans limit ise kullanılan sisteme ve tedavi yöntemine bağlı olarak 1-2 mm'dir. Kaynak pozisyon doğruluğuna ilişkin testler cihaz üretici firması tarafından temin edilen mekanik cetvel veya film dozimetre kullanılarak otoradyografi yöntemi ile gerçekleştirilmektedir.

Çalışmamızda ise belirtilen yöntemlere ek olarak 2D-Array iyon odası sisteminin kullanılabilirliği test edilmiş ve mm'nin altında hassasiyetle kaynak pozisyon doğruluğunu tespit edebileceği gösterilmiştir. Literatürde, çalışmamızla benzer şekilde Breithuth ve ark.¹¹ ve Kumar ve ark.¹² tarafından 2D-Array iyon odası sisteminin kaynak pozisyon doğruluğu testi için film dozimetre yerine kullanılabilirliği gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalarda sadece kaynak pozisyon doğruluğu için ölçümler alınmış olup diğer mekanik testler analiz edilmemiştir. Cihaz tabanlı dozimetrik testlerin başında ise aktivite ölçümü gelmektedir. HDR BRT kaynaklarında aktivite ölçümüne ilişkin IAEA tarafından TECDOC 1274 no'lu rapor yayınlanmıştır⁵. Raporunda aktivite ölçümünde kullanılması önerilen üç farklı yöntem tanımlanmıştır. Bunlar havada referans mesafede iyon odası ile ölçüm, kuyu tipi iyon odası ile ya da özel tasarlanmış fantomlar kullanılarak yapılan ölçüm yöntemleridir. Çalışmamızda ise 2D-Array iyon odası sisteminin merkezi iyon odası kullanılarak aktivite ölçümü gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonuçları referans iyon odası ile %1 içerisinde uyumlu bulunmuştur. Belirsizliğin 2D-Array iyon odası sisteminin ön yüzeyinde yer alan 0,5 cm kalınlıkta build-up materyalinin etkisi veya detektörlerin arka yüzeyinden kaynaklı saçılmalar nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Ancak tüm bu belirsizlikler göz önünde bulundurulduğunda ölçülen ve hesaplanan aktivite değeri arasındaki farklılık tolerans değeri olan %5'in altında bulunmuştur.

Hasta tabanlı KK testleri ERT'de rutin olarak gerçekleştirilirken, BRT uygulamaları için günümüzde halen standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Fakat yeni TPS'lerde heterojenite düzeltilmesinin ve hacimsel optimizasyonun yapılabilmesi BRT uygulamalarında da hasta tabanlı KK testlerinin gerekliliğini gündeme getirmiştir. Literatürde hasta tabanlı KK testleri özel tasarlanmış jel dozimetreler kullanılarak 3 boyutlu¹³⁻¹⁵, film dozimetre¹⁶ ve 2B iyon odası veya diyot detektör tabanlı sistemler^{17,18} kullanılarak 2B veya iyon odası, termoluminesansdozimetre (TLD) ve optik uyarmalı dozimetre (OSL) gibi sistemler kullanılarak nokta doz şeklinde analiz edilmiştir^{1,19,20}. Gelişen teknoloji ile birlikte BRT uygulamalarında da optimizasyon yöntemlerinin ve yoğunluk ayarlı BRT uygulamalarının yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması ile birlikte hasta tabanlı KK testleri daha da önem kazanacaktır. Bizim çalışmamızda ise Şekil 5'te gösterildiği üzere örnek bir tek kanallı tedavi planı üzerinden silindir aplikatör kullanılarak 3 cm derinlikte EBT3 gafkromik film dozimetreye 3,5 cm derinlikte 2D-Array iyon odası sistemi kullanılarak ölçümler alınmıştır. Hesaplanan ve ölçülen doz değerleri gamma analizi yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde 2D-Array iyon odası sisteminin BRT'de hasta tabanlı KK testleri için de kullanılabilirliği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonları ve önerilen çözümler ise sırası ile; i) kullanılan 2D-Array iyon odası sisteminde detektörler arası mesafenin 1 cm olması nedeni ile kaynak yakınında özellikle doz gradyanının yüksek olduğu bölgelerde ölçümden kaynaklı belirsizlikler artacaktır. Ancak kaynaktan belirli mesafe uzaklıkta ölçümlerin alınması doz gradyanının azalmasına bağlı olarak detektörler arası interpolasyondan kaynaklı hata oranlarının minimize edilebilmesine olanak sağlayacaktır, ii) mevcut çalışmada kullanılan planlama sistemi TG-43 formalizmine göre hesap yapması nedeni ile hasta tabanlı KK testleri sadece homojen ortamda yapılan örnek bir tedavi planı için gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle benzer ölçümlerin heterojenite düzeltmesi yapılarak tekrarlanması gerekmektedir, iii) kaynak pozisyon doğruluğu testi için yüksek doz bölgesinin detektör merkezine gelecek şekilde kullanıcı tarafından manuel olarak kaydırılması gerekmektedir ve Verisoft yazılımı otomatik olarak pozisyon hata değerini göstermemektedir. Ancak kaydırma değerini işlem esnasında sayısal olarak görmek mümkündür. Ayrıca Şekil 6.'da gösterildiği üzere Verisoft yazılımı kaynak pozisyon doğruluğu tespiti için elde edilen doz dağılımının gri skala, izodoz çizgisi veya doz boyama şeklinde analiz edilebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede film dozimetrenin getirmiş olduğu "blurring" etkisi ortadan kaldırılarak izodoz çizgisi veya doz boyama yöntemi ile pozisyon hataları daha hassas bir şekilde tespit edilebilmektedir, iv) Çalışmada aktivite ölçümü için 2D-Array iyon odası sistemi referans 0,6 cc iyon odası ile çapraz kalibrasyon yapılarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle benzer ölçümlerin 2D-Array iyon odası sisteminin referans koşullarda kalibre edilerek tekrarlanması çapraz kalibrasyondan kaynaklı hataların minimize edilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamızın bulguları ışığında, 2D-Array iyon odası sistemi BRT uygulamalarının rutin mekanik ve dozimetrik kontrol testleri için kullanılabilir bulunmuştur. 2D-Array tabanlı KK sistemi, testlerin tekrarlanabilirliği, uygulama ve dozimetrik değerlendirme aşamasında standart uygulamalara göre iş yükü hafifliği ile tercih edilebilir bir sistem performansına sahiptir.

Kaynaklar

- Nath R, Anderson LL, Meli JA, Olch AJ, Stitt JA ve Williamson JF. Code of practice for brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. *Med. Phys* 1997;24(10):1557-98.
- Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment—short overview. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9(6):581.
- Crownover RL, Wilkinson DA ve Weinhaus MS. The radiobiology and physics of brachytherapy. *Hematology/oncology clinics of North America* 1999;13(3):477-87.
- Shi C, Guo B, Cheng CY, Esquivel C, Eng T ve Papanikolaou N. Three dimensional intensity modulated brachytherapy (IMBT): dosimetry algorithm and inverse treatment planning. *Med Phys* 2010;37(7Part1):3725-37.
- TECDOC, IAEA. 1274. Calibration of photon and beta ray sources used in brachytherapy. Guidelines on standardized procedures at Secondary Standards Dosimetry Laboratories (SSDLs) and Hospitals. International Atomic Energy Agency. 2002.
- Valentin J. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. *ICRP Publication 97. Ann ICRP* 2005;35(2):1-51.
- Dempsey C, Smith R, Nyathi T, ve ark. ACPSEM brachytherapy working group recommendations for quality assurance in brachytherapy. *Australas Phys Eng S* 2013;36(4):387-96.
- Venselarr J ve Perez-Calatayud J. European guidelines for quality assurance in radiotherapy, ESTRO Booklet No. 8, A practical guide to quality control of brachytherapy equipment." ISBN 90-804532-8 ESTRO Belgium, 2004;1-270.
- Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, ve ark. Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM radiation therapy committee task group 40. *Med Phys* 1994;21(4):581-618.
- Elfrink RJ, Kolkman-Deurloo IKK, van Kleffens HJ, ve ark. Quality control of brachytherapy equipment in the Netherlands and Belgium: current practice and minimum requirements. *Radiother Oncol* 2002;62(1): 95-102.
- Breithuth F, Schiefer J, Arn M, Peters S ve Seelentag W. Determination of the source dwell position of an afterloading device with a detector array. *Journal of Radiation Oncology Informatics* 2017;3(1):12-24.
- Kumar SS, Gangadharan SP, Cheruparambil AP, Parakat AT ve Perumangat A. To determine the source dwell positions of HDR brachytherapy using 2D 729 ion chamber array. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2015;14(4):403-9.
- Watanabe Y, Mizukami S, Eguchi K, ve ark. Dose distribution verification in high-dose-rate brachytherapy using a highly sensitive normoxic N-vinylpyrrolidone polymer gel dosimeter. *Phys Medica* 2019;57:72-9.
- Senkesen O, Tezcanli E, Buyuksarac B ve Ozbay I. Comparison of 3D dose distributions for HDR 192Ir brachytherapy sources with normoxic polymer gel dosimetry and treatment planning system. *Med. Dosim.* 2014;39(3):266-71.
- Baldock C, De Deene Y, Doran S, ve ark. Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2010;55(5):R1.
- Palmer AL, Andrew N ve David B. Verification of high dose rate brachytherapy dose distributions with EBT3 Gafchromic film quality control techniques. *Phys Med Biol* 2013;58(3):497.
- Yewondwossen M. Characterization and use of a 2D-array of ion chambers for brachytherapy dosimetric quality assurance. *Med Dosim* 2012;37(3):250-6.
- Manikandan A, Biplab S, David PA, Holla R, Vivek TR ve Sujatha N. Relative dosimetric verification in high dose rate brachytherapy using two-dimensional detector array IMatriXX. *J Med Phys.* 2011;36(3):171.
- Palmer AL. Physics aspects of safety assurance in high dose rate brachytherapy: quality control testing and implementation of dosimetry audit (Doctoral dissertation, University of Surrey). 2015.
- Kumar R, Sharma SD, Vijaykumar C, ve ark.. A dose verification method for high-dose-rate brachytherapy treatment plans. *J. Cancer Res Ther* 2008;4(4):173.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Spiküle Meme Kanserlerinin Histopatolojik Moleküler Biyobelirteçler ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Arasındaki Korelasyonu

Gökhan GÖKALP

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı spiküle ve spiküle olmayan meme kanserinin MRG ve histopatolojik bulguları arasındaki ilişkiyi karşılaştırmaktır. Ocak 2014 ile Ocak 2018 arasında, mamografide BI-RADS kriterlerine göre 50 spiküle ve 40 spiküle olmayan kitle olarak ultrasonografi kılavuzluğunda biyopsi veya lumpektomi/mastektomi yapılan 90 kadın çalışmaya alındı. Meme kanserinin moleküler biyobelirteçlerini tanımlamak için östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR), HER2 ekspresyonu ve Ki67 indeksi kullanıldı. Korelasyonların istatistiksel önemini ölçmek için Pearson ki-kare testi yapıldı. İki grup arasında yaş açısından fark yoktu ($p=0.331$). Kitlelerin büyüklüğü iki grup arasında farklı değildi ($p=0.244$). Spiküle kitlelerde T2A görüntülerde (T2AG) daha fazla hipointens sinyal özelliği tespit edildi ($p=0.004$). MRG'de multifokal veya multisentrik tutulum, kitlesiz boyanma, periferik halkasal boyanma ve aksiller lenf nodu tutulumu açısından iki grup arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0.237$, $p=0.622$, $p=0.096$, $p=0.295$ ve $p=0.764$). ÖR ve PR pozitifliği spiküle kitlelerde daha yüksekti (sırasıyla $p=0.027$ ve $p=0.03$). HER2 pozitifliği ve Ki67 indeksi için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.571$ ve $p=0.596$). ÖR ve PR pozitifliği spiküle kitlelerde daha fazla olma eğilimindedir. Bu, hastalığın seyrini ve tedavinin etkinliğini tahmin etmede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Spikülasyon. Meme kanseri. Tümör belirteçleri. MRG.

Correlation between Histopathological Molecular Markers and Magnetic Resonance Imaging of Spiculated Breast Cancers

ABSTRACT

To compare the relationship between MRI and histopathological findings of spiculated and non-spiculated breast cancer. Between January 2014 and January 2018, 90 women who had undergone ultrasonography guided biopsies or lumpectomy/mastectomy with 50 spiculated and 40 non-spiculated masses were separated according to BI-RADS criteria on mammography. Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2 expression and Ki67 index were used as markers to identify molecular markers of breast cancer. Pearson chi-square test was employed to measure statistical significance of correlations. There was no difference for age between two groups ($p=0.331$). The size of the masses were not different between the two groups ($p=0.244$). More hypointense signal features were detected in T2-weighted images for the spiculated masses ($p=0.004$). There was no difference between the two groups in terms of multifocal or multicentric involvement, non-mass type enhancement, peripheral rim enhancement and axillary lymph node involvement in the MRI ($p=0.237$, $p=0.622$, $p=0.096$, $p=0.295$ and $p=0.764$, respectively). ER and PR positivity were higher in the spiculated masses ($p=0.027$ and $p=0.03$, respectively). For the HER2 positivity and Ki67 index, statistically significant a difference were not found between two groups ($p=0.571$ and $p=0.596$, respectively). ER and PR positivity tends to be higher in the spiculated masses. This could be helpful to predict the course of the disease as well as the effectiveness of the treatment.

Key Words: Spiculation, Breast cancer, Tumor receptor, MRI.

Meme kanseri, farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip, morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi ve tedaviye yanıtına göre değişken heterojen bir hastalıktır¹. Heterojen bir grup oluşturan tümörlerin tek tip

biyolojik davranış göstermesi beklenmeyeceği gibi, tedavi yanıtının da birbirinden farklı olması doğaldır. Malign meme tümörlerinin sınıflaması geleneksel olarak morfolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde moleküler özelliklerine göre bazı alt tipler tanımlanmıştır²⁻⁴. "Gallen International Expert Consensus", meme kanserini, gen ekspresyon paternlerine dayanarak beş farklı moleküler alt tipte sınıflandırdı: luminalA (LA), luminal B [(LB; HER2-), LB (HER2 +)], insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve bazal benzeri (üçlü negatif). Patolojik olarak, bu moleküler subtipler tümör belirteçlerinin

Geliş Tarihi: 16.Şubat.2020
Kabul Tarihi: 17.Nisan.2020

Gökhan GÖKALP
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji AD, Bursa.
Tel.: 0532 375 72 09
E-posta: drgokhangokalp@yahoo.com

ekspresyon durumuna göre kategorize edilir: Östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR), HER2 ekspresyonu ve Ki-67 indeksi⁵. Meme kanserinin moleküler alt tiplendirilmesi, bireyselleştirilmiş hastaya özel tedavi planlaması için temel bir gereksinim haline gelmiştir⁶.

Radyojenomik, görüntüleme özelliklerini moleküler profillerle ilişkilendirmeyi amaçlayan yeni bir araştırma alanıdır⁷. Meme kanserinin biyolojik davranışını anlamak için yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Meme kanserleri birçok faktörlere bağlı olarak çok çeşitli radyolojik özelliklerle karşımıza çıkabilir. "Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" (BI-RADS) sayesinde klinisyenlerle ortak bir dil ve standardizasyon sağlanmıştır. Spiküle kenarlı kitleler, BI-RADS'a göre, yüksek malign olasılıklı yani BI-RADS kategori-5 grubunda yer almaktadır. Bazı araştırmacılar son zamanlarda spiküle konturlu kitlelerin, luminal A alt tipinde diğerlerine göre daha yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir⁸. Bu nedenle çalışmamızda spiküle meme kanserlerinin, moleküler alt tipler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularındaki özelliklere göre, spiküle olmayan kanserlerden farklılığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar:

Ocak 2014 ile Ocak 2018 arasında, mamografiye göre 40 spiküle ve 50 spiküle olmayan kitleye, ultrasonografi (US) kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisi veya lumpektomi/mastektomi yapılan toplam 90 hasta çalışmaya alındı. Spiküle kitlelerin ayırımı mamografide BI-RADS kriterlerine göre retrospektif olarak değerlendirildi. Tümör morfolojisi ve dinamik kontrastlı MRG bulguları, BI-RADS MRG sözlüğüne göre yapıldı.

Çalışmamızda olguların dahil edilme kriterleri: 1) Biyopsi öncesi mamografi ve meme MRG incelemelerinin olması 2) Histopatolojik bilgilerin varlığı. Çalışmamızda olguların dışlanma kriterleri: 1) Erkek hasta cinsiyeti 2) Biyopsi öncesi neoadjuvan kemoterapi alması 3) Başka bir merkezde biyopsi yapılması. Olguların hiçbirisi mamografi ve MRG incelemesinden önce kemoterapi veya radyoterapi görmedi. Tüm hastalara MR çekiminden sonra 2 ay içinde biyopsi yapılmıştı.

Meme kanserinin moleküler alt tiplerini tanımlamak için ÖR, PR, HER2 ekspresyonu ve Ki67 indeksi belirteç olarak kullanıldı. Tümörlerin tipi, boyutu, grade, ÖR, PR, HER 2 ekspresyonu ve Ki67 indeks değerleri olguların patoloji raporlarından kayıt edildi. ÖR ve PR reseptörleri, %10 ve üzerindeki değerlerin olması durumunda pozitif kabul edildi. HER2 pozitif veya negatifliği not edildi. Ki67 indeksi, kitlelerin hücre proliferasyon fraksiyonunu gösterir ve çalışma-

mızda \geq %14 olması durumunda pozitif olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'muz tarafından onaylanmıştır (05.Şubat.2020-Karar No: 2020-2/18).

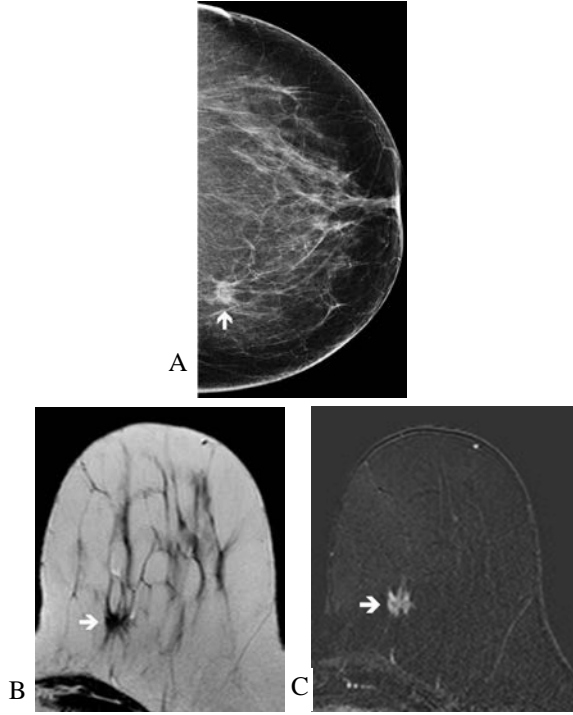
Görüntüleme Tekniği

Çekim Protokolü

Mamografik incelemeler Siemens Dimensions (Hologic, Bedford, ABD) 2B mamografi cihazında gerçekleştirildi. Mamografiler rutin olarak kranio-kaudal (CC) ve medio-latero-oblik (MLO) projeksiyonunda alınarak değerlendirildi. Gereklik halinde spot kompresyon ve magnifikasyon mamografileri elde edildi. Görüntüler, iş istasyonunda PACS arşivi kullanılarak, yüksek rezolüsyonlu monitörlerde değerlendirildi. Raporlamada "Amerikan Radyoloji Koleji" (ACR) BI-RADS sözlüğü kullanıldı. Mamogramda kitle olan hastalar kitlenin kenar özelliğine göre spiküle ve spiküle olmayan gruplara ayrıldı. Kenarlarından parankime ışınsal tarzda çizgisel uzantıları olan kitleler spiküle kenarlı kabul edildi. Spiküle kenarlı olmayanlar düzgün, düzensiz, mikrolobole ve kenarları belirsiz kitlelerdi. Eğer kitlelerin kenarları özellikle dens meme nedeniyle zor tespit ediliyorsa spiküle olmayan gruba alındı.

Hastaların MRG tetkikleri Radyoloji Kliniğimizde 3T MRG cihazı (Philips Achiva, Philips Medikal Sistem, Hollanda) ile yapıldı. Olgular dedike meme sargısı ile pron pozisyonunda MRG cihazına yerleştirildi. 300 mm görüntüleme alanı (FOV) kullanıldı. T1-ağırlıklı görüntü (T1AG) TSE (TR 4000, TE 10) ve T2-ağırlıklı görüntü (T2AG) TSE (TR 5000, TE 120) sekansları 3 mm kesit kalınlığında aksiyel planda yapıldı. T1-ağırlıklı THERIVE 3-boyutlu (TR/TE 4.6/2.3ms) sekansı ile 1 mm kesit kalınlığında aksiyel planda prekontrast ve dinamik postkontrast görüntüler elde edildi (1 dk). Kontrast madde IV olarak 0,1mmol/kg dozda verildi. Dinamik incelemelerde kontrastsız alınan görüntüleri takiben, otomatik enjektörle 0,1 mmol/kg IV kontrast madde (Gadopentate dimeglumine) saniyede 3 ml hızla gidecek şekilde enjekte edildi ve daha sonra aynı bölge ardarda 6 kez daha görüntülenerek dinamik çalışma yapıldı. İnceleme süresi ortalama 15 dk. sürdü. İnceleme sonunda kontrast tutulumunun daha belirgin ortaya çıkarılabilmesi için cihazın standart çıkartma fonksiyonu kullanılarak tüm kontrastlı kesitler, kontrastsız kesitlerden otomatik olarak tek tek çıkarılarak "substraksiyon" görüntüler elde edildi. Görüntüler iş istasyonuna aktarılarak incelendi.

Spiküle Meme Kanserleri



Şekil 1:

Sol meme 60 yaşında, 10 mm boyutunda, patolojik grade 1 invazivlobüler karsinom. A. Mamografide, sol meme CC projeksiyonda iç kadranda spikülekonturlu kitle izleniyor (ok). B.MRG'de, T2AG'de kitlenin glandüler dokulara göre hipointens sinyal özelliğinde olduğu görülüyor (ok). C. Dinamik kontrastlı MRG'de, multifokal-multisentrik tutulum, kitlesiz tip boyanma, periferik halkasal boyanma izlenmedi (ok). Histopatolojik analizde, ÖR pozitif (%100), PR pozitif (%90), HER 2 negatif ve Ki67 100/1000.

Görüntülerin Analizi

Kitlelerin mamografi ve MRG özellikleri 12 yıllık deneyimli meme radyoloğu tarafından, klinik bilgi ve patoloji sonuçları (moleküler alt tipler) bilinmeden değerlendirildi. Mamografide malign olan kitleler spiküle ve spiküle olmayan olarak ayrıldı.

MRG'de BI-RADS MR'a göre aşağıdaki özellikler değerlendirildi:

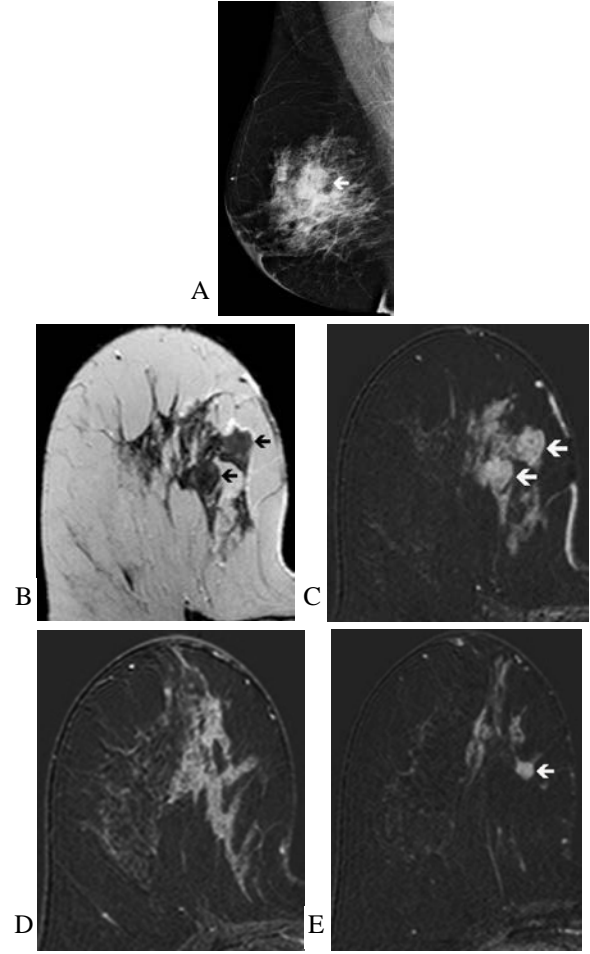
a.Morfoloji (T1AG ve T2AG'de boyut, şekil, kontur ve sinyal özelliği)

b.Dinamik kontrastlı çalışma

- Periferik halkasal boyanma
- Multifokal veya multisentrik tutulum
- Kitlesiz boyanma

c. Aksiller lenf nodu tutulumu

Kitlelerin hepsine US eşliğinde kesici iğne biyopsisi (16G) yapıldı ve histopatolojik sonuçlar elde olundu. MRG özellikleri histopatolojik bulgular ile karşılaştırıldı.



Şekil 2:

Sağ meme 52 yaşında, 17 mm boyutunda, patolojik grade 2 invazivduktal karsinom. A. Mamografide, sağ meme MLO projeksiyonda düzensiz konturlu kitle izleniyor (ok). Aynı zamanda aksiller bölgede atipik lenf nodu mevcut. B.MRG'de, T2AG'de kitlenin glandüler dokulara göre izointens sinyal özelliğinde olduğu görülüyor (oklar). C. Dinamik kontrastlı MRG'de, alt iç kadranda multifokal 2 adet kitle izleniyor (oklar). D. Kitleler dışında iç kadranda segmental tarzda kitlesiz boyanma görülüyor. E. Üst iç kadranda bir başka kontrast tutan kitle (multisentrik) mevcut (ok).Histopatolojik analizde, ÖR negatif, PR negatif, HER 2 pozitif ve Ki67 80/1000.

İstatistiksel Analiz

Korelasyonların istatistiksel anlamlılığını ölçmek için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca, spiküle kitlenin varlığını veya yokluğunu etkileyebilecek faktörlerin nispi katkısını ölçmek için iki değişkenli bir lojistik regresyon modeli oluşturuldu. İstatistiksel olarak anlamlı bir farkı belirtmek için 0,05'ten küçük bir p değeri kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Hastaların yaşları spiküle ve spiküle olmayan kitle grupları için sırasıyla 30 ve 83 yaş (ortalama yaş: 53,46 yıl) ve 33-82 yaş (ortalama yaş: 55,57 yıl) arasında değişmekteydi. Gruplar arasında yaşlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.331$). MRG'de spiküle ve spiküle olmayan kitle grupları için lezyonların boyutu sırasıyla 10–66 mm arasında (ortalama 25 mm) ve 7-55 mm arasında (ortalama 22.2 mm) idi. Kitlelerin boyutuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.244$), (Tablo I).

Spiküle kitlelerin histopatolojik bulguları, invaziv duktal karsinom ($n=42$, %86), invaziv lobüler karsinom ($n=4$, %8), diğer ($n=4$, %8) ve spiküle olmayan kitleler, invaziv duktal karsinom ($n=36$, %90), invaziv lobüler karsinom ($n=2$, %5), diğer ($n=2$, %5) idi.

Patolojik grade 1,2,3 bakımından her iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p=0.719$). Spiküle (%78) ve spiküle olmayan (%70) her iki grupta da grade 2 daha fazla görüldü.

MRG'de multifokal-multisentrik tutulum, kitlesiz tip boyanma, periferik halkasal boyanma ve aksiller lenf nodu tutulumu açısından iki grup arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0.237$, $p=0.622$, $p=0.096$, $p=0.295$ ve $p=0.764$). Sadece MRG'de, spiküle meme kitlelerinin sinyal intensitesi T2AG'de daha düşük bulundu ($p=0.004$), (Tablo I).

Tablo I. Kitlelerin demografik özellikleri ve MRG bulguları

	Spiküle şekilli kitleler	Spiküle şekilli olmayan kitleler	P değeri
Yaş*	53,46 (30-83;10,13)	55,57 (33-82;10,27)	0,331
Boyut*(mm)	25 (10-66;11,49)	22,22 (7-55; 10,67)	0,244
T2AG'de düşük sinyal intensitesi	28 (%56)	9 (%22,5)	0,04
Multifokal	20 (%40)	21 (%52,5)	0,237
Multisentrik	8 (%16)	8 (%20)	0,622
Periferik halkasal boyanma	7 (%14)	9 (%22,5)	0,295
Kitlesiz boyanma	4 (%8)	8 (%20)	0,096
Aksiller lenf nodu	16 (%32)	14 (%35)	0,764

*ortalama (minimum-maksimum; standart deviasyon)

ÖR ve PR pozitifliği spiküle kitlelerde fazlaydı (sırasıyla $p=0.027$ ve $p=0.03$). ÖR, spiküle meme kanserlerinde %92 pozitif iken, spiküle olmayan grupta %75 pozitifdi. PR, spiküle meme kanserlerinde %78 pozitif iken, spiküle olmayan grupta %57.5pozitifdi (Tablo II).

Tablo II. Kitlelerin histopatolojik bulguları

Grade	Spiküle şekilli kitleler			Spiküle şekilli olmayan kitleler			P değeri
	Grade1 (7:%14)	Grade2 (39:%78)	Grade3 (4:%8)	Grade1 (8:%20)	Grade2 (28:%70)	Grade3 (4:%10)	
ÖR reseptör (+)	46 (%92)			30 (%75)			0,027
PG reseptör (+)	39 (%78)			23 (%57,5)			0,037
HER 2 (+)	9 (%18)			9 (%22,5)			0,596
Ki67 (\geq %14)	22 (%44)			20 (%50)			0,571

HER2 pozitifliği ve Ki67 indeksi açısından istatistiksel olarak iki grup arasında farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.571$ ve $p=0.596$). Ki67 indeksi, spiküle meme kanserlerinde %44 iken, spiküle olmayan grupta %50 idi. HER2 ekspresyonu spiküle meme kanserlerinde %18 pozitif iken, spiküle olmayan grupta %22.5 pozitifdi (Tablo II). MRG bulguları ve histopatolojik analiz ile ilgili örnekler Şekil 1 ve Şekil 2'de sunulmuştur.

Tartışma

Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, meme kanseri halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Histolojik olarak birçoğu invazivduktal karsinom olmasına rağmen, biyolojik davranış olarak geniş bir yelpazede dağılan heterojen bir hastalıktır. Her alt tip farklı insidans, prognoz, tedaviye cevap, metastaz, nüks veya hastalısız sağkalım özellikleri gösterir^{10,11}.

Meme kanserlerinin subtiplerinden en fazla görülen ve prognozu en iyi luminal olarak adlandırılan gruptur. Memenin duktus ve asinüslerin dekiluminal yüzde yer alan hücrelerin salgıladığı proteinleri ekspresse ederler¹². Bu grupta ÖR ve/veya PR pozitifdir. Bu durum tedavi protokollerini belirler ve değiştirir. ÖR/PR pozitif meme kanseri, ÖR/PR negatif meme kanserine göre daha kötü klinik sonuçlara ve daha kısa sağkalım oranına sahiptir¹³. ÖR pozitif hücrelerin daha iyi diferansiyel, daha az agresif ve östrojen reseptör blokerleri veya aromataz inhibitörleri gibi daha fazla terapötik seçeneğe sahiptir^{13,14}.

ÖR pozitif kanserin daha az agresif olması muhtemelen daha düşük hücresel farklılaşma ve anjiyogenez nedeniyle. Koukourakis ve ark., ÖR ekspresyonu ile mikrovasküler yoğunluğun ters bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir¹⁵. Menopoz sonrası hastalarda, ÖR negatif tümörlerde daha yüksek oranda "vaskülerendotel büyüme faktörü" (VEGF) pozitif hücre bulundu. Bu durum, ÖR negatif tümörlerin daha yüksek proliferatif aktivite ile karakterize olduklarını gösterir¹⁶.

Önceki çalışmalar, mamografik görünümün moleküler alt tip ile korele olabileceğini ve meme tümörünün biyolojik davranışını anlamak için yeni bir

Spiküle Meme Kanseri

bakış açısı sağlayabileceğini göstermektedir. Radyolojik olarak luminal subtiplerin görünüşleri diğer subtiplerden değişkenlik gösterebilir¹⁷⁻¹⁸.

Spikülasyon çevredeki parankimde desmoplastik veya fibrotik reaksiyona bağlı olarak düşük ve orta dereceli tümörlerde görülür. Mamografide invaziv meme kanserinin karakteristik bir görünümü olarak kabul edilir. Birçok faktör spikülasyona katkıda bulunabilir. Bunlardan birisi, normal Cooper bağlarının tümör tarafından çekilmesi (desmoplazi) veya tümör hücrelerinin çevreleyen dokuya yayılmasıdır. İkincisi, stromal doku ile daha fazla etkileşim sonucu yağ doku invazyonudur⁸⁻¹⁹.

Spikülasyon, mamografide invaziv meme kanserinin karakteristik bir görünümü ve hastalığın tanısında iyi bilinen bir kriterdir. Özellikle, bazı araştırmacılar yakın zamanda, spiküle kenarlı kitlelerin, lümen A meme kanserli hastalarda, diğer alt tiplere sahip olanlardan önemli ölçüde daha yaygın olduğunu ve hastalık için bağımsız ve iyi bir prognostik faktör olabileceğini bildirdi⁸⁻¹⁹. Bununla birlikte, mekanizma ve spiküle kitlelerde bunu etkileyen faktörlerle ilgili sorular cevapsız kalmıştır.

Yüksek ÖR veya PR pozitif oranları, HER2 negatifliği ve düşük Ki67 indeksini içeren çeşitli faktörlerin spikülasyonun oluşmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır²⁻²¹. Liu S ve ark. çalışmasında, spiküle kitlelerde hormon reseptörlerinin pozitif ekspresyonu, HER2 negatif ve düşük Ki67 proliferatif aktiviteyi daha fazla saptadılar⁸. Spiküle kitlelerde HER2 pozitifliğine rastlamadılar. Diğer bir çalışmada ÖR negatif tümörlerin spikülekonturlu olmayan kitlelerde olduğunu bildirdiler ve HER2 pozitifliğini daha fazla buldular²². Çalışmamızda spiküle kitlelerde HER2 ekspresyonu bakımından diğer gruba göre belirgin bir farklılık yoktu. Spiküle olan kitlelerde ÖR ve PR pozitif oranları, spiküle olmayan kitlelere göre daha yüksekti. Bu durum, diğer çalışmalarla korele bir şekilde luminal alt moleküler grubun spiküle kitlelerde daha fazla olduğunu gösterir. Radyolojik görüntülemelerde, spiküle bir kitle saptadığımızda, moleküler alt tip olarak luminal grupta olduğunu düşünüp, yani ÖR ve PR pozitif olduğunu varsayarak prognoz daha iyi ve hormonal tedaviye yanıt alınabileceğini öngörebiliriz.

Liu S ve ark., düşük ve orta histolojik dereceli tümörler ile spiküle kitlenin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlediler⁸. Bazı araştırmacılar düşük histolojik tümör derecesinin spikülasyonun nedenlerinden biri olduğunu bildirmişti²⁰⁻²¹. Çalışmamızda ise histolojik grade bakımından her iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0.719). Spiküle (%78) ve spiküle olmayan (%70) her iki grupta da grade 2 daha fazla görüldü.

Meme kanserlerinin moleküler alt tiplerinin MRG'de farklı görüntüleme özellikleri gösterdiği saptanmıştır^{12,18,23,24}. Bu durum, MRG'de meme kanserinin

prognozunu öngörüsünde yardımcı olabilir. ÖR negatif kanser; daha agresif, daha büyük tümör boyutu ve tümöral infiltrasyon şeklinde kitlesiz boyanma özellikleri gösterir. ÖR negatif kanser; periferik halkasal boyanma, erken pik ve yıkanma tarzında boyanma eğrisi daha fazla gösterir, ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Dinamik kontrastlı çalışmanın ilkinde erken pik ve periferik halkasal boyanma rölatif kötü prognozu gösterir. Bu görüntüleme özellikleri, daha az hücresel farklılaşma ve/veya daha yüksek bir anjiyojenik aktivite ile ilişkilendirilebilir^{25,26}.

ÖR negatif hastalarda daha fazla metastatik lenf nodu görülür ve neoadjuvan kemoterapi olasılığı daha yüksektir. Chen JH ve ark. çalışmasında ise, MRG'de patolojik aksiller nodal tutulum ile ÖR pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı farklılık bulmadılar¹³. Çalışmamızda MRG'de, multifokal-multisentrik tutulum, kitlesiz boyanma, periferik halkasal boyanma ve aksiller lenf nodu tutulumu bakımından iki grup arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). Ancak spiküle olmayan kitlelerde tanımlanan bu MRG özellikleri daha fazla görüldü.

MRG'de T2A görüntülerde meme tümörleri genellikle düşük sinyal intensitesinde görülür. T2A görüntülerde hiperintens sinyal daha çok benign kitlelerde olur ancak bu durum düzensiz ve spiküle kitleler için benignitenin uygun bir belirteci değildir^{27,28}. Çalışmamızda olduğu gibi spiküle kitleler, muhtemelen desmoplastik reaksiyonun oluşumuna daha fazla zaman olduğundan ve bunun sonucu fibrozis ile daha çok düşük sinyal intensitesinde olma eğilimindedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardı. İlk olarak, çalışma retrospektif olarak yapıldı. İkincisi, histopatolojik bulguların hepsi lumpektomi veya mastektomi materyalinden elde olunmadı.

Sonuç olarak, spiküle bir kitlenin varlığında, meme kanserinin histopatolojik olarak ÖR ve PR pozitif (Luminal A ve B alt tipi ile ilişkili) olasılığının daha fazla ve prognoz daha iyi olabileceğini öngörebiliriz.

Kaynaklar

1. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. *Cancer Treat Rev* 2014;40:129-38.
2. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-95.
3. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014;5:412-24.
4. Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012;23:2997-3006.
5. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Portmans P et al. Estimating the benefits of therapy for early-

- stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019; 30(10): 1541–1557.
6. Jin YH, Hua QF, Zheng JJ, Ma XH, Chen TX, Zhang S et al. Diagnostic Value of ER, PR, FR and HER-2-Targeted Molecular Probes for Magnetic Resonance Imaging in Patients with Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49:271-81.
 7. Woodard GA, Ray KM, Joe BN, Price ER. Qualitative Radiogenomics: Association between Oncotype DX Test Recurrence Score and BI-RADS Mammographic and Breast MR Imaging Features. *Radiology*. 2018 Jan;286:60-70.
 8. Liu S, Wu XD, Xu WJ, Lin Q, Liu XJ, Li Y. Is There a Correlation between the Presence of a Spiculated Mass on Mammogram and Luminal A Subtype Breast Cancer? *Korean J Radiol*. 2016;17:846-52.
 9. Boisserie-Lacroix M, Bullier B, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Mac Grogan G. Correlation between imaging and prognostic factors: molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95:227-33.
 10. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radiographics*. 2014;34:1178-95.
 11. Alili C, Pages E, Curros Doyon F, Perrochia H, Millet I, Taourel P. Correlation between MR imaging - prognosis factors and molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Feb;95(2):235-42.
 12. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, et al. Breast cancer molecular subtype as a predictor of the utility of preoperative MRI. *AJR* 2015;204:1354-60.
 13. Chen JH, Baek HM, Nalcioglu O, Su MY. Estrogen receptor and breast MR imaging features: a correlation study. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(4):825-33.
 14. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*. 2016;35:281-8.
 15. Koukourakis MI, Manolas C, Minopoulos G, Giatromanolaki A, Sivridis E. Angiogenesis relates to estrogen receptor negativity, c-erbB-2 overexpression and early relapse in node-negative ductal carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 2003;11:29–34.
 16. Fuckar D, Dekanic A, Stifter S, Mustać E, Krstulja M, Dobrila F, et al. VEGF expression is associated with negative estrogen receptor status in patients with breast cancer. *Int J Surg Pathol* 2006;14:49–55.
 17. Killelea BK, Chagpar AB, Bishop J, Horowitz NR, Christy C, Tsangaris T, et al. Is there a correlation between breast cancer molecular subtype using receptors as surrogates and mammographic appearance? *Ann Surg Oncol* 2013;20:3247-53.
 18. Grimm LJ, Mazurowski MA. Breast Cancer Radiogenomics: Current Status and Future Directions. *Acad Radiol*. 2020;27:39-46.
 19. Evans AJ, Pinder SE, James JJ, Ellis IO, Cornford E. Is mammographic spiculation an independent, good prognostic factor in screening-detected invasive breast cancer? *AJR* 2006;187:1377-80.
 20. Jiang L, Ma T, Moran MS, Kong X, Li X, Haffty BG, et al. Mammographic features are associated with clinicopathological characteristics in invasive breast cancer. *Anticancer Res* 2011;31:2327-34.
 21. Moriuchi H, Yamaguchi J, Hayashi H, Ohtani H, Shimokawa I, Abiru H, et al. Cancer cell interaction with adipose tissue: correlation with the finding of spiculation at mammography. *Radiology* 2016;279:56-64.
 22. Shin HJ, Kim HH, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, et al. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *Br J Radiol* 2011;84:19-30.
 23. Wu M, Zhong X, Peng Q, Xu M, Huang S, Yuan J, et al. Prediction of molecular subtypes of breast cancer using BI-RADS features based on a "white box" machine learning approach in a multi-modal imaging setting. *Eur J Radiol*. 2019;114:175-184.
 24. Montemezzi S, Camera L, Giri MG, Pozzetto A, Caliò A, Meliàdò G, et al. Is there a correlation between 3T multiparametric MRI and molecular subtypes of breast cancer? *Eur J Radiol*. 2018;108:120-7.
 25. Schmitz AM1, Loo CE, Wesseling J, Pijnappel RM, Gilhuijs KG. Association between rim enhancement of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MRI and patient outcome: impact of subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:541-51.
 26. Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, et al. Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: relationship with prognostic factors. *Breast Cancer*. 2006;13:64-73.
 27. Gokalp G, Topal U, Yildirim N, Tolunay S. Malignant spiculated breast masses: dynamic contrast enhanced MR (DCE-MR) imaging enhancement characteristics and histopathological correlation. *Eur J Radiol* 2012;81:203-8.
 28. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*. 2006;26:1719-34.

Ekstramedüller Hematopoez Odakları İçeren Uterin Leiomyoma: Olgu Sunumu*

Sevda AKYOL¹, Fatma ÖZ ATALAY¹, Mehmet Aral ATALAY²

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

² Özel Jimer Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa.

ÖZET

Ekstramedüller hematopoez, hematopoetik dokunun kemik iliği ve periferik kan dışındaki neoplastik olmayan proliferasyondur. Ekstramedüller hematopoeze pek çok organ ve tümör içerisinde rastlanılabilmektedir. Dismenore ve metroraji şikayetleri ile hastanemize başvuran 37 yaşındaki hastaya radyolojik görüntülemelerde izlenen submukozal myom nedeniyle myomektomi uygulanmıştır. Materyalin mikroskopik incelemesinde, tümör hücrelerinin birbirini çaprazlayan demetler şeklinde düzenlenmiş iğsi hücrelerden oluştuğu görülmüştür. Morfolojik olarak leiomyoma benzeyen bu tümör, büyük büyütmelerde incelendiğinde, stromasında küçük odaklar halinde yerleşim gösteren, hiperkromatik nükleuslu, nükleus/sitoplazma oranları yüksek, değişik büyüklüklerde birkaç farklı hücre grubundan oluşan hücre topluluklarına rastlanmıştır. Uygulanan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda odaklardaki hücrelerden bazılarının glikoforin A, bazılarının ise myeloperoksidaz ile immünreaktivite gösterdiği görülmüştür. Morfolojik ve immünohistokimyasal boyamalar sonucunda bu hücre gruplarının eritroid ve myeloid seri öncülleri içeren ekstramedüller hematopoez alanları olduğu ortaya konmuş, olgu ekstramedüller hematopoez alanları içeren leiomyoma olarak raporlanmıştır. Leiomyoma, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan benign düz kas tümörü olmakla birlikte, literatür incelendiğinde, ekstramedüller hematopoez alanları içeren leiomyom olgusunun az sayıda olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Leiomyoma. Ekstramedüller hematopoez. Uterus.

Uterin Leiomyoma Containing Foci of Extramedullary Hematopoiesis: A Case Report

ABSTRACT

Extramedullary hematopoiesis is non-neoplastic proliferation of hematopoietic tissue other than bone marrow and peripheral blood. Extramedullary hematopoiesis can be found in many organs and tumors. Myomectomy was applied to the 37-year-old patient who was admitted to our hospital with the complaints of dysmenorrhea and metrorrhagia due to submucosal myoma observed in radiological imaging. In the microscopic examination of the material, it was seen that tumor cells consist of spindle cells arranged as bundles that cross each other. When this tumor, which is morphologically similar to leiomyoma, was examined at high power, cell groups consisting of several different cell types of different sizes, with hyperchromatic nucleus, high nucleus/cytoplasm ratios, sawed in the stroma of leiomyoma. As a result of immunohistochemical studies, some of the cells in the foci showed immunoreactivity with glycoporphin A and some with myeloperoxidase. Morphological and immunohistochemical staining revealed that these cell groups were extramedullary hematopoiesis containing erythroid and myeloid serial precursors and the case was reported as leiomyoma containing extramedullary hematopoiesis. Although leiomyoma is a benign smooth muscle tumor that is common in women of reproductive age, it has been observed that the case of leiomyoma involving extramedullary hematopoiesis areas is rare.

Key Words: Leiomyoma. Extramedullary hematopoiesis. Uterus.

Ekstramedüller hematopoez (EMH) ya da myeloid metaplazi, hematopoetik dokunun kemik iliği ve periferik kan dışında proliferasyonudur¹. Yetişkinlerde

genellikle hematolojik hastalıkları kompanse etmek için meydana gelir. EMH, en sık karaciğer, dalak, lenf nodülü gibi retikuloendotelial sisteme ait dokularda görülmekle birlikte akciğer, deri, safra kesesi, prostat, böbrek, sinovyum, epididim, plevra, periton ve santral sinir sistemi gibi çok çeşitli alışılmadık lokalizasyonlarda da görülebilir². Literatürde, EMH ile ilişkili hemanjioma, serebellar hemanjioblastoma, hepatoblastoma, pilomatrikoma, hepatik anjiosarkoma, endometrial karsinoma, meningioma, hepatik adenoma, iğsi hücreli lipoma, liposarkoma, myofibroblastik tümör ve renal tümörler rapor edilmiştir³. Bu olgu sunumunda altta yatan hematolojik malignitesi olmayan bir hastada, ekstramedüller hematopoez odakları içeren

Geliş Tarihi: 31.Ekim.2019

Kabul Tarihi: 10.Mart.2020

* 28. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (27-30 Ekim 2018, Ankara) Poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Sevda AKYOL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0544 224 65 63
E-posta: sevdaakyol1@gmail.com

uterin leiomyoma vakasından literatür bulguları ışığında bahsedilecektir.

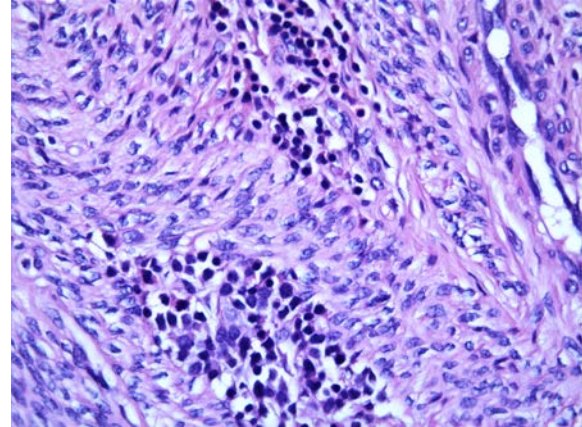
Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşında kadın hasta son beş aydır var olan dismenore ve metroraji şikayetleri ile hastanemize başvurmuştur. Ultrasonografik incelemede endometrial kaviteyi tamamen dolduran submukozal myom olduğu düşünülen bir lezyon görülmüştür. Hastanın özgeçmişinde bilinen sistemik bir hastalığı ve geçirilmiş operasyon öyküsü yoktur. Tam kan sayımında Hgb:7.4 g/dL (11,5-15 g/dL), Hct: %25.40 (%33-44), RDW: %20 (%11,6-16,5), Ferritin: 4 ng/mL (23,9-336,2 ng/mL), Demir:11 µg/dL (40-170 µg/dL), Demir bağlama kapasitesi:354 µg/dL (250-400 µg/dL) olarak bulunmuştur ve hastada demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bu bulgular sonucunda hastaya kan transfüzyonu sonrasında myomektomi yapılmıştır.

Bölümümüze gönderilen materyal, makroskopik olarak, 5,5x4,5x4 cm boyutlarında, gri-kahve renkte nodüler yapıda olup kesit yüzeyi gri beyaz renkte solid, girdapsı görünümde izlenmiştir.

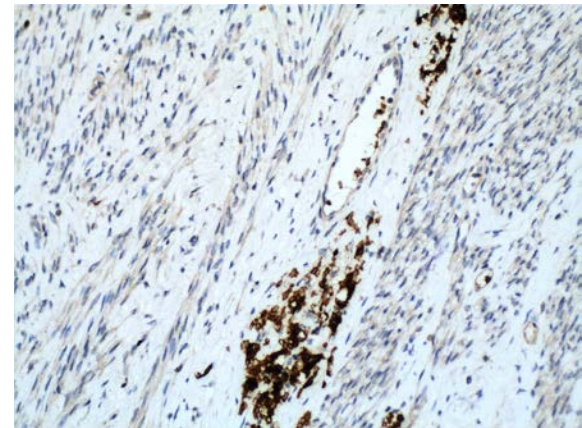
Mikroskopik incelemede, küçük büyütmede, tümör hücrelerinin birbirini çaprazlayan demetler şeklinde düzenlenmiş, iğsi hücrelerden oluştuğu görülmüştür. Hücreler, sınırları ayırt edilemeyen eozinofilik sitoplazmaya ve puro şeklinde nükleuslara sahiptir. Morfolojik olarak leiomyoma benzeyen bu tümör, büyük büyütmede incelendiğinde, stromada küçük odaklar halinde yerleşim gösteren, hiperkromatik nükleuslu, nükleus /sitoplazma oranları yüksek, değişik büyüklüklerde birkaç farklı hücre grubundan oluşan hücre topluluklarına rastlanmıştır (Şekil 1). Ayrıca leiomyom stroması içindeki damarlarda yer yer organize trombüs yapıları dikkati çekmiştir. Tümörde mitoz, atipi, nekroz görülmemiştir. Uygulanan çok sayıda immünohistokimyasal çalışma sonucunda (panCK (Novocastra, klon AE1/AE3, UK), EMA (Novocastra, GP 1.4, UK), CD34 (Novocastra, klon QBEnd/10, UK), LCA (Novocastra, klon X16/19, UK), CD56 (Novocastra, klon CD564, UK), CD20 (Novocastra, klon L26, UK), CD3 (Novocastra, klon LN10, UK), MPO (Novocastra, klon 59A5, UK), glikoforin A (DiagnosticBioSystems, klon JC159, USA), sinaptofizin (Novocastra, klon 27G12, UK), kromogranin A (Thermoscientific, klon SP12, USA), kalretinin (Novocastra, klon CAL6, UK), CD99 (Novocastra, klon PCB1, UK), CD117 (Novocastra, klon T595, UK), CD38 (Novocastra, klon SPC32, UK), CD79a (Novocastra, klon 11E3, UK), myogenin (Novocastra, klon LO26, UK), kaldesmon (ScyTeklaboratories, klon h-CALD, USA), desmin (Novocastra, klon DE-R-11, UK)) odaklardaki hücrelerden bazılarının glikoforin A (Şekil 2), bazılarının ise myeloperoksidaz (Şekil 3) ile immünreaktivite göstermesi sonucu bu hücre grupları-

nın eritroid ve myeloid seri öncülleri içeren ekstrapredüller hematopoez alanları olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca bu hücre grupları EMA ile pozitif boyanma göstermiş olup başka bir antikor ile reaktivite göstermemiştir.



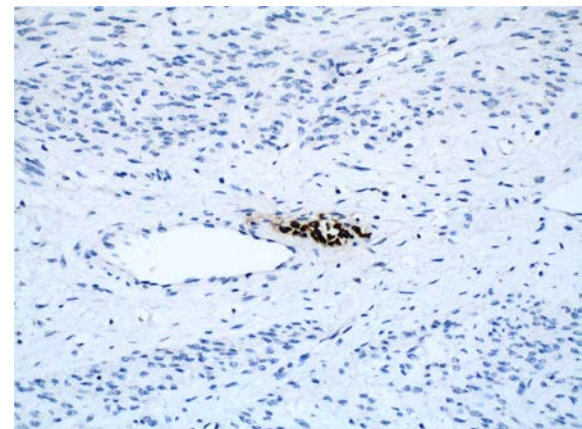
Şekil 1:

Leiomyoma stroması içerisinde ekstrapredüller hematopoez odakları. x400



Şekil 2:

İmmatür, nükleuslu eritroid prekürsörlerinde glikoforin A pozitifliği. x200.



Şekil 3:

Granülositer seri prekürsörlerinde myeloperoksidaz pozitifliği. x200.

Tartışma

Leiomyomlar çok sık görülen benign düz kas tümörleri olup klinik olarak üreme çağındaki kadınların yaklaşık %12-25'inde, cerrahi rezeksiyon materyallerinin ise %80'inde fark edilir⁴⁻⁶. Leiomyom, EMH'nin sık görülmediği bir lokalizasyondur. Literatür incelendiğinde leiomyom içerisinde EMH alanları içeren üç adet olgu sunumunun yayımlandığı görüldü⁷⁻⁹. Üç vakada da hastalarda altta yatan herhangi bir hematolojik malignite yoktu. Bir vakada bizim hastamızdaki gibi anemi tablosu mevcuttu⁹.

İmmünohistokimyasal uygulamalar sonucunda vakamızda eritroid serinin çoğunlukta olduğu görülmüş olup yapılan CD45 immünohistokimyasal boyası ile EMH alanlarında immünreaktivite izlenmemiştir. Gru ve ark.ları da sundukları vaka serisinde uterin EMH alanlarının CD45 ile negatif olduğunu bulmuşlar ve bu durumun CD45 ile genellikle negatif boyanan eritroid seri öncüllerinin baskın olmasından dolayı olduğunu belirtmişlerdir¹⁰.

Ward ve Block, EMH'yi genel ve lokal olmak üzere iki alt gruba ayırmıştır. Genel EMH kemik iliğinde myelofibrozis, ciddi hemoglobinopatiler ve kemik iliği metastazi gibi nedenlerle meydana gelen fonksiyon bozukluğunu kompanze etmek için meydana gelir ve fetal hayatta hematopoezin meydana geldiği organlarda görülür. Lokal EMH ise inflamasyon, nekroz veya osseöz metaplazi alanlarında bulunur. Bunun sonucu olarak EMH'nin kök hücrelerin tanımlanamayan anormal stimulusa cevap olarak oluştuğu varsayılmıştır¹¹.

Ekstramedüller hematopoezin, leiomyom nedeniyle oluşan kronik kan kaybına kompensatuar reaksiyon olarak gelişmesi olasıdır⁷. Bununla birlikte, leiomyom içinde görülen tromboze damar yapıları, dokunun yeterince kanlanmadığını göstermekte olup EMH'nin kronik hipoksiye sekonder olarak da gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, EMH, myokardial infarkt ve pyojenik granülom gibi durumlarda da görülmüş olup doku hasarına sekonder olarak gelişebileceği varsayılmıştır^{12,13}.

Ekstramedüller hematopoezin ayırıcı tanısında myeloid prekürsörlerin ve megakaryositlerin bazen atipik görünmesi nedeniyle maligniteler yer almaktadır. LCA hücrelerin hematopoetik kökenli olduğunu aydınlatmada yardımcı olabilir. Myeloid prekürsörler içermesinden dolayı myeloid sarkom dışlanması gereken bir antitedir. CD34, myeloblastların varlığını değerlendirmede yardımcı olurken myeloid sarkom vakalarının yaklaşık yarısında pozitif olduğuna dikkat edilmelidir¹⁴.

Sonuç olarak, EMH'ye leiomyoma gibi alışılmadık lokalizasyonlarda da rastlanılabilmektedir. Pleomorfik, atipik görünümlü hücrelerin bizi malignite yanlış tanısına götürmemesi ve immatür görünümü, birkaç farklı hücre grubundan oluşan odaklar izlendiğinde EMH'nin ayırıcı tanıda akılda tutulması hastanın tanısı ve tedaviyi yönlendirmesi açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Al-Aabassi A, Murad BA. Presacral extramedullary hematopoiesis: a diagnostic confusion concerning a rare presentation. *Med Princ Pract.* 2005; 14: 358-62. PMID: 16103704 DOI:10.1159/000086936
2. Humphrey PA, Vollmer RT. Extramedullary hematopoiesis in the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:486-90. PMID: 2035742
3. O' Malley DP. Benign extramedullary myeloid proliferations. *Modern Pathology.* 2007;20: 405-415. PMID: 17334344 DOI: 10.1038/modpathol.3800768
4. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36:433-45 PMID: 7026295
5. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:435-8 PMID: 2220671 DOI:10.1093/ajcp/94.4.435
6. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:96-102. PMID: 20598796 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.
7. Schmid C, Beham A, Kratochvil P. Hematopoiesis in a degenerating uterine leiomyoma. *Arch Gynecol Obstet.* 1990;248:81-6. PMID: 2078060
8. Öztürk E, Uğur MG, Balat Ö, Aydın A, Pehlivan M. Extramedullary hematopoiesis in leiomyoma uteri. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13:61-3. PMID: 24627677 DOI: 10.5152/jtga.2011.49
9. Cui X, Peker D, Greer HO, Conner MG, Novak L. Extramedullary hematopoiesis in uterine leiomyoma associated with numerous intravascular thrombi. *Case Rep Pathol.* 2014;2014:957395. PMID: 24711952 DOI: 10.1155/2014/957395
10. Gru AA, Hassan A, Pfeifer JD, Huettner PC. Uterine extramedullary hematopoiesis: what is the clinical significance? *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29:366-73. PMID: 20567151 DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181cf3830
11. Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with myeloproliferative syndrome. *Medicine.* 1971; 50:357-420. PMID: 4940717 DOI:10.1097/00005792-197109000-00001
12. Goldman BI, Wurzel J. Hematopoiesis/erythropoiesis in myocardial infarcts. *Mod Pathol.* 2001;14:589-94. PMID: 11406661 DOI:10.1038/modpathol.3880356
13. Rowlands CG, Rapson D, Morell T. Extramedullary hematopoiesis in a pyogenic granuloma. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:434-8. PMID: 11048980
14. Jaffe E, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-FendL. *Hematopathology.* 2nd ed. Elsevier; 2017

DERLEME

Güncel Kılavuz Önerileriyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Semptom Yönetimi

Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İzmir.

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); Ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içeren, idiopatik, kronik, relaps (alevlenme) ve remisyon (iyileşme) dönemleriyle seyreden intestinal mukozanın kontrolsüz inflamasyonudur. Kronik hastalık olması, remisyon sürecine girmenin zor ve uzun süreli olması, önemli sağlık bakım kaynakları gerektirmesi gibi nedenlerle İBH yönetiminde en etkili yöntem hastanın semptomlarına odaklanmak ve bu semptomları iyileştirmeye yönelmektir. Bu kapsamda hastaların tedavi yönetimindeki amaç da endoskopik iyileşmeyle birlikte semptomatik remisyonu sağlamaktır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen semptomlar hastalığın aktivitesine ve lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Her iki hastalıkta da görülen majör semptomlar benzerlik gösterse de, İBH şiddetine göre hastanın deneyimlediği semptomların şiddeti farklı olmaktadır. Bu derlemede amaç; İBH semptomlarının seyrine, bu semptomların bütüncül olarak değerlendirilmesine ve iyileştirilmesine yönelik bilgilerin aktarılmasıdır. Bunun yanı sıra, semptomların hastaların yaşam kalitelerini nasıl etkilediğine, hemşirelerin hasta eğitiminde nelere değinmesi gerektiğine ve etkili bir semptom yönetimi sayesinde hastalığın remisyonunda kaldığı sürenin uzatılmasına dair hemşirelik girişimlerine değinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İBH. Ülseratif kolit. Crohn hastalığı. Semptom yönetimi. Hemşirelik.

Symptom Management of Inflammatory Bowel Diseases with Current Guideline Suggestions

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) which includes ulcerative colitis and Crohn's disease is an uncontrolled inflammation of the intestinal mucosa, with idiopathic, chronic, relapse and remission periods. The most effective method for the management of IBD is to focus on the patient's symptoms and to try to improve these symptoms because of chronic illness, difficult and long-term remission process, requiring important health care resources. In this context, the aim of treatment management of patients is to provide symptomatic remission with endoscopic recovery. Symptoms seen in inflammatory bowel diseases vary according to the activity and localization of the disease. Although major symptoms were similar in both diseases, the severity of the symptoms experienced by the patient was different than the severity of IBD. The aim of this review is to provide information about the course of IBD symptoms, their holistic evaluation and improvement. In addition, nursing interventions about how symptoms affect patients' quality of life, what nurses should address in patient education and prolonging the remission of the disease through effective symptom management are described.

Key Words: IBD. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Symptom management. Nursing.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içeren, idiopatik, kronik, relaps (alevlenme) ve remisyon (iyileşme) dönemleri ile seyreden intestinal mukozanın kontrolsüz inflamasyonudur. İnflamatuvar yanıt ve tutulum hastalık tipine göre farklılık göstermektedir. Ülseratif kolitteki inflamatuvar yanıt mukoza ve submukozaya

sınırlı iken; CH'deki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılım göstermektedir. Crohn hastalığı en sık olarak distal ince barsak ve kolonu tutmasına karşın, ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde segmenter tarzda görülebilir. Ülseratif kolitteki inflamasyon ise genellikle kolon ile sınırlı olmakla birlikte arada sağlam segment bırakmaksızın diffüz yüzeysel tutulum göstermektedir¹⁻⁴.

Ülseratif kolit ve CH çok çeşitli semptomlar ile ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıkların başlıca ortak özellikleri; relaps/remisyon dönemleriyle klinik seyir göstermesi ve intestinal/ekstraintestinal belirtilerdir. Çoğu semptom hastalık aktivitesi ile ilişkili olmakla birlikte, bazı hastalarda ilaçların yan etkileri veya immünsupresyon nedeniyle de semptomlar gelişebilir. Bu gibi

Geliş Tarihi: 10.Aralık.2019
Kabul Tarihi: 03.Mart.2020

Dr. Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Merkezi Ofisler I. Çiğli, İzmir, Türkiye.
Tel.: 0 544 574 8771
E-posta: bernanilgun@gmail.com

durumlarda, semptomları tetikleyen ilaçlar semptomların azalmasına kadar kesilebilir veya başka tedavi gereksinimlerini ortaya çıkarabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak, yapılan değerlendirme ve uygun tedaviyle ortaya çıkan bu semptomlar hızla ele alınmazsa; bazı semptomlar kalıcı şekillere neden olabilir²⁻⁴.

Mesalaminler, kortikosteroidler, immünmodülatörler ve biyolojik ilaçlar gibi birçok ajan İBH tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide amaç; endoskopik iyileşmeyle birlikte semptomatik remisyonu sağlamaktır. İdame tedavisi uygulanan remisyondaki hastalarda dahi öngörülemez nüksler görülebilmektedir. Ancak tedavide kullanılan ilaçlar, hastanın günlük aktivitelerini etkileyecek şiddette intestinal veya ekstraintestinal semptomlara neden olabilmektedir^{2,4-6}. Kronik hastalık olması, remiyon sürecine girmenin zor ve uzun zaman alması, önemli sağlık bakım kaynakları gerektirmesi gibi nedenlerle İBH tedavisinde etkili yöntem hastanın semptomlarına odaklanmak ve bu semptomları iyileştirmeye yönelmektir.

Bireyin biyopsikososyal, duygudurum veya bilişsel işlevselliğindeki değişiklikleri yansıtan “öznel” bir deneyim olan *Semptom* “işaret” veya “anormallik belirtisi” olarak da tanımlanmaktadır⁷. Belirtiler ve semptomlar, hastalık durumunu değerlendirmek, hastalık yönetim stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek ve doğrulamak için hastaların ve klinisyenlerin dikkatini çeken önemli ipuçlarıdır. Bu nedenle hastalıkların tıbbi yönetiminde hastalara, asıl tıbbi durumla ve altta yatan nedenle ilişkisi olan semptomlar ve bu semptomların önemi öğretilmeli, hastaların farkındalıkları artırılmalıdır⁸. Bu derlemede amaç; İBH semptomlarının seyrine, bu semptomların bütüncül olarak değerlendirilmesine ve iyileştirilmesine yönelik bilgilerin aktarılmasıdır. Bunun yanı sıra, semptomların hastaların yaşam kalitelerini nasıl etkilediğine, hemşirelerin hasta eğitiminde nelere değinmesi gerektiğine ve hastalığın remisyonda kalma süresinin uzatılmasını sağlayabilecek etkili bir semptom yönetimine yönelik hemşirelik girişimlerine değinilmektedir.

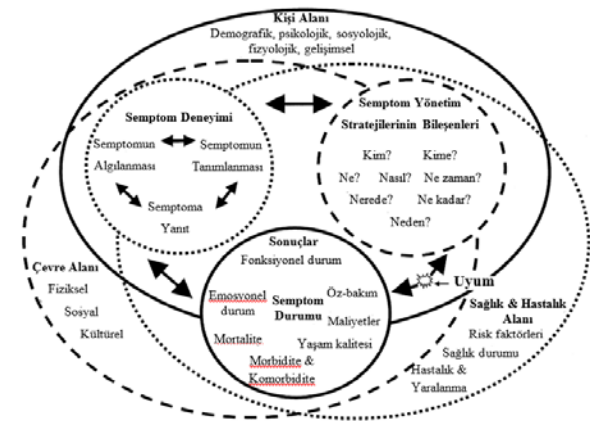
İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Sık Görülen Semptomlar ve Semptom Yönetimi

İBH belirtileri intestinal (barsak kaynaklı) olabildiği gibi, ekstraintestinal (barsak dışı) bir belirti olarak veya eşlik eden otoimmün bozukluklar nedeniyle de görülebilir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen semptomlar hastalığın aktivitesine ve lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Her iki hastalıkta da görülen majör semptomlar benzerlik gösterse de, İBH şiddetine göre hastanın deneyimlediği semptomların şiddeti farklı olmaktadır. Diyare, ateş, aşırı yorgunluk, abdominal ağrı ve kramp, dışkıda kan görülmesi, tenesmus, iştah ve kilo kayıpları gibi intestinal semptomların yanı sıra diğer tüm sistemleri etkileyebilecek ekstraintestinal semptomlar her hastada farklı şiddette ortaya çıkabilmektedir⁹⁻¹³.

Her hastanın her semptomu verdiği yanıt farklı düzeylerde olmaktadır, bu nedenle öncelikle hastanın semptomlarının varlığı, hastayı etkileme şiddeti değerlendirilerek her hastanın duruma göre bireyselleştirilmiş bir semptom yönetim planı oluşturulması gerekmektedir.

Semptom yönetimi; ciddi veya yaşamı tehdit edici hastalığı olan hastalarda tedaviye bağlı yan etkileri ve hastalığa ya da tedaviye ilişkin psikolojik, sosyal ve ruhsal sorunları önlemeyi amaçlayan bir yaklaşımdır¹⁴.

Herhangi bir semptomun veya semptom grubunun etkin olarak yönetimi, modelde yer alan üç boyutun da dikkate alınmasını gerektirir: Kişi alanı, Çevre alanı, Sağlık - Hastalık alanı. Semptom yönetim modeli aşağıdaki beş varsayıma dayanmaktadır (Şekil 1)⁸:



Şekil 1:

Semptom Yönetimi Modelinin Kavramsal Yapısı

- Semptomların araştırılmasında kullanılan altın standart; semptomu yaşayan bireyin algısı ve kendi ifadesidir.
- Semptom yönetimi modelini uygulamak için bireyin bu semptomu yaşaması gerekmez. Herhangi bir sebeple (meslek, genetik, aile öyküsü vb) birey, semptomun gelişimi açısından risk altında olabilir. Girişimlere yönelik stratejiler, birey semptomu yaşamadan önce başlatılabilir ve bu sayede semptom ortaya çıkmadan önlenir.
- Sözel ifade yetisi olmayan hastaların da (bebekler, inme sonrası afazik veya engelli bireyler, vb.) semptomları olabileceği ve ebeveynlerinin veya bakım verenlerinin ifadeleriyle semptomun tanımlanabileceği unutulmamalıdır.
- Bu yönetim stratejisi, bireyi, içinde bulunduğu toplumu, aileyi veya çalışma ortamını hedef alabilmektedir.
- Semptom yönetimini dinamik bir süreç olup, bireysel sonuçlara ve bireyin kişisel, sağlık / hastalık veya çevresel alanlarının etkilerine göre değişiklik göstermektedir.

Hemşirelik uygulamalarında önemi giderek artan ve odak konulardan biri olan semptom yönetimi; hastaların semptomlarını hafifletmek, iyileştirmek ve yaşam

İBH ve Semptom Yönetimi

kalitesini geliştirmek için daha iyi sonuçlara ulaşmayı sağlayabilir. Semptom yönetimi; hastanın yaşadığı sıkıntılara odaklanmayı kolaylaştırmakta, hangi semptomu öncelik verileceğini ve semptomun fizyopatolojik mekanizmasını bilerek bakım yaklaşımı geliştirmeyi sağlamaktadır^{4,8,15}.

Bir semptomu belirlemenin en doğru yolu “bireyin semptomu kendisinin bildirmesi” ve “sözlü olarak ifade etmese de semptomu deneyimlemesi”dir. Hemşire; dinamik, değişken ve tekrar düzelebilen bu semptomu yönetim sürecinde nitelikli ve uygun bakımı vermekten sorumludur. Bu sorumluluklar hastayı ve hastalığı çok iyi tanımasını, hasta ile yakın bir iletişim halinde olmasını, hastanın gereksinimlerine göre bireyselleştirilmiş bir bakım yönetimini planlamasını gerektirmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında sık görülen semptomlar Tablo I’de intestinal ve ekstraintestinal olarak gruplandırılmıştır^{4-6,10,12,13,16-27}. Gastrointestinal sistemi ve diğer sistemleri etkileyen tüm İBH semptomları; hastaların biyo-psiko-sosyal fonksiyonlarını etkileyebilen, zamana, hastalık aktivitelerine ve tedavi şekillerine göre değişiklik gösterebilen, çok boyutlu ve oldukça kompleks tablolardır. Tablo I’de gösterilen semptomlardan en sık görülenleri kanıt temelli olarak güncel kılavuzlar eşliğinde farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlarla aşağıda kısaca açıklanmaktadır^{3,4,10,12,13,23-25,28-33}.

İBH’de İntestinal Semptomlar

Diyare: Hastalık aktivitesinin şiddetlendiği durumlarda kanlı, mukuslu ve sulu dışkılama görülür. Aktif ÜK kanaması, dışkıda gözle görülür kan ile birlikte. Noktürnal diyare şeklinde görülebilir ve inkontinans eşlik edebilir. Rektal kanama ile birlikte görülen diyare temel beslenme öğelerinin, vücut sıvılarının ve elektrolitlerin kaybına neden olabilmektedir. Yemeklerden sonra daha sık görülür^{3,4,6,12,13,29,30,33}.

Ülseratif kolitte, hastalığın başlangıcında ve aktivitenin az olduğu durumda da diyare vardır. Genellikle mukuslu feçes çıkartılmaktadır. İnaktif evrede diyare spastik kolon belirtisidir. Rektum tutulduğunda kanama, rektal kanama şeklindedir. Anal bölgenin tutulması ile inkontinans belirlemekte ve tenezm şiddetlenmektedir. Lezyon proksimale doğru yayıldıkça, önce üzerine kan bulaşmış feçes, daha sonra kanla karışık feçes çıkartılmaktadır. Crohn hastalığında ise diyare her zaman var olan bir belirtidir. Nedeni tam olarak bilinmese de, bakteri aşırı çoğalmasına, safra asidine ve uzun bir ileum segmentinin tutulumuna veya cerrahi olarak rezeke edilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir^{5,10,12,13,23-25}.

Tablo I. İBH türüne göre intestinal ve ekstraintestinal semptomlar

Semptomlar	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
İntestinal Semptomlar		
Diyare	Başlangıçta, aktivitenin az olduğu durumlarda görülür. Anal bölge tutulumu olanlarda inkontinans düzeyindedir	Her zaman
Abdominal ağrı ve kramp	Alt kadranda sık ve şiddetli	Sık
Dışkıda kan	Karakteristik bulgu Makro düzeyde Rektal tutulumu olanlarda	Nadir Mikroskopik Kolon lezyonları hâkim olanlarda
Acil defekasyon isteği (tenesmus)	Sık Rektal tutulumu olanlarda	Nadir Proktit varlığında
İştah ve kilo kaybı	Hafif	Belirgin
Ekstraintestinal Semptomlar		
Bulantı ve Kusma	Sık	Çok sık Cerrahi için ön bulgu
Ateş	Şiddetli vakalarda	Düşük seyredebilir Komplikasyonlar gelişirse yükselir
Halsizlik / Yorgunluk	Hafif	Orta
Gece terlemesi	Şiddetli vakalarda	Ateş yükselirse görülür
Anemi	Ağır şiddetli vakalarda	+
Artralji ve Artropati		
- Periferik artropati	Sık	Sık
- Aksiyal artropati	Sık	Sık
- Ankilozan Spondilit	Sık	Sık
- Sakroileit	Sık	Sık
Metabolik kemik hastalığı	Nadir	Sık
Göze ilişkin bozukluklar (episklerit, uveit)	Sık	Sık
Oral ve nazal hastalıklar	Nadir	Sık
Deri hastalıkları		
- Eritema nodosum	Nadir	Sık
- Pyoderma gangrenosum	Nadir	Nadir
Hepato-pankreato-biliyer hastalık (Primer sklerozan kolanjit - PSK)	Sık	Nadir
PSK dışındaki karaciğer hastalıkları (non-alkolik yağlı karaciğer, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı, portal ven trombozu, granulomatoz hepatit)	Daha sık	Sık
Akut pankreatit	Nadir	Nadir
Kronik pankreatit	Daha sık	Sık
Nörolojik hastalıklar (Periferik nöropati)	Nadir	Nadir
Kardiyovasküler semptomlar	Sık	Daha sık
Pulmoner semptomlar (KOA, interstisyel pnömoni, parankimal akciğer hastalığı)	Nadir	Nadir
Urogenital belirtiler (renal yetmezlik, renal taşlar, nefrotik sendrom)	-	Nadir

Abdominal Ağrı ve Kramp: Hastaların %70’inden fazlasında görülen majör semptomlardan biri olup; hastalar tarafından “en çok acı veren semptomlardan biri” olarak ifade edilmektedir. Ağrı, hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayıp; klinik ve/veya endoskopik re-

misyondaki hastaların %20–50'sinde ağrı yakınması görülmektedir. Diğer yandan, abdominal ağrının ilk tedavisinde inflamasyonun tedavisi çok önemlidir, çünkü hastaların %50-70'i hastalık alevlenmesi sırasında da karın ağrıları yaşamaktadır^{13,34}. Aminosalisilatlar ve oral demir preparatları gibi İBH tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da abdominal ağrıya yol açabilmekte, bu durumda yaşanan ağrı, hastayı diğer İBH semptomlarından daha çok etkiliyorsa tedavi kesilmelidir. Striktür, fistül ve karın içi apseler gibi hastalık komplikasyonları karın ağrısına katkıda bulunabilir. Daralma olan hastalarda düşük lifli, sıvı gıdalarla diyet değişiklikleri yapılabilir. Fistüllerin agresif tedavisi yapılmalıdır⁴. Anksiyete, depresyon ve diğer eşlik eden psikiyatrik durumlar, viseral aşırı duyarlılıkta rol oynayabilir ve İBH tanılı hastalarda fonksiyonel karın ağrısına katkıda bulunabilir^{13,22,35}.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında abdominal kramp daha sık görülür. Barsak segmentindeki darlığa bağlı olarak ortaya çıkan ağrı; defekasyondan önce kramp şeklinde belirmekte ve defekasyonla geçmektedir. Ağrı ile birlikte karında “gurultu” sesleri duyulmaktadır. Crohn hastalığında kramp tarzı ağrı daha sık görülmektedir. Terminal ileuma sınırlı olan hastalıkta genellikle sağ alt kadranda kolik tarzda ağrı ve distansiyon görülür. Buna bulantı ve kusma da eşlik edebilir. Özellikle sağ kolon tutulumlu CH'de ağrı, periumbilikal olabilir veya alt kadrana yayılabilir. Ateş ile birlikte görülen ağrı, iştah kaybına ve kilo kaybına neden olabilir^{4-6,10,23-25,34}.

Dışkıda Kan: Crohn hastalığında dışkıda sıklıkla mikroskopik düzeyde kan gözlenirse de büyük kanama ÜK'deki kadar sık değildir. Ülseratif kolit hastalarında karakteristik olan bu bulgu, genellikle dışkıdan ayrı veya normal kıvamda dışkının üzerine bulaşmış kan gelmesi niteliğindedir. Sadece rektal tutulumu olan ÜK hastalarında rektal kanama, acil defekasyon yapma isteği, tenezm ve nadir olarak karın ağrısı ile birlikte görülebilmektedir^{6,25,35}.

Acil Defekasyon İsteği (Tenesmus): Rektum tutulumu olan ÜK hastalarında daha fazla görülmektedir; CH'na bağlı gelişen proktitite ise nadiren görülmektedir. Tenesmus ve hematokezya birlikteliğinde rektal prolapsus düşünülmelidir^{6,12,26}.

İştah ve Kilo Kaybı: Crohn hastalığında daha belirgin olup, malabsorbsiyona, gıda alımının azalmasına ve kusma sonucu ortaya çıkabilmektedir. Malabsorbsiyon ve oral alımın azalması sonucu birçok Crohn hastası %20'den fazla kilo kaybı yaşamaktadır. Emosyonel stres, enfeksiyon, gebelik, uygunsuz diyet programları, akut ya da kronik başka inflamatuvar hastalık dönemlerinde İBH'de rekürrensler ve alevlenmeler görülebilmektedir^{5,35}.

İBH'de Ekstraintestinal Semptomlar

Hemen her sistemi etkileyebilen ekstraintestinal semptomlar barsak dışı semptomlardır ve İBH olan hastala-

rın %21–36'sında meydana gelmektedir. Bu semptomlar; İBH varlığı veya tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıkmakta, hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir^{5,6,10,12,13,23,26,27,36-39}.

Bulantı ve Kusma: Bulantı ve kusma, ÜK hastalarının %30'undan fazlasında ve aktif CH'nin %69'unda görülmektedir. İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle de immünmodülatörler bulantı ve kusmaya yol açabilir. Metotreksatin CH'nin indüksiyonu ve remisyonundaki etkinliğini değerlendiren bir sistematik derlemede en yaygın semptomların bulantı ve kusma olduğu rapor edilmiştir. Bulantı ve kusmanın genellikle hafif seyrettiği ve ilacın kesilmesi veya folik asit takviyesi ile düzeldiği ifade edilmiştir^{5,6}. Barsak obstrüksiyonu, enfeksiyöz gastroenterit de dahil olmak üzere gastrointestinal sistem enfeksiyonları varlığında hastalar bulantı yaşayabilirler. Ayrıca kusma, CH'de cerrahi için ön bulgu olabilmektedir⁵.

Ateş, Yorgunluk, Gece Terlemeleri: Çoğu hastada ateş düşük seyretmektedir. Şiddetli ÜK atakları sırasında ateş olabilmekte, bununla birlikte titreme, anemi, hipalbuminemiye bağlı olarak halsizlik, yorgunluk bulunabilmektedir. Komplikasyonlar geliştiğinde ateş daha da yükselir ve gece terlemeleri eşlik edebilir.

Halsizlik, enerji eksikliği gibi yakınmaların dinlenmekle veya uyku ile rahatlamaması, bitkinlik hissi olarak tanımlanan yorgunluk; fiziksel, duygusal, bilişsel ve sosyal yaşam gibi birçok yönden yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. İBH tanılı hastaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda yorgunluk yaşadığı belirtilmektedir. Hastalığın aktif döneminde hastalar sıklıkla yorgunluktan yakınmaktadırlar. Ancak remisyonunda olan hastaların da %40'ından fazlası yorgunluk yaşamaktadır³⁸⁻⁴¹. Hastalığın aktifleşmesi, anemi, nutrisyonel veya metabolik yetersizlikler, irritabl barsak sendromu benzeri fonksiyonel bozukluklar, anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları İBH'de yorgunluğun nedenleri arasında yer almaktadır^{4,41,42}. Yorgunluk semptomunun yönetiminde, yorgunluğa neden olan durumların tanımlanması ve ortadan kaldırılması/iyileştirilmesi etkili olmaktadır. Örneğin; nutrisyonel bozuklukların tanınması ve tedavisi (demir ve B₁₂ vitamin takviyeleri) İBH tanılı hastalarda yorgunluğun iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca daha iyi bir uyku kalitesi, psikolojik faktörlerin iyileştirilmesi, anksiyetenin giderilmesi, stresle baş etme becerilerinin geliştirilmesi ve çözüm-odaklı terapiler hastaların yorgunluğunun azalmasına yardımcı olmaktadır^{4,43}.

Anemi: İnflamatuvar barsak hastalıklarında sık rastlanan ekstraintestinal bulgulardan biri olan anemi, kronik demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi şeklinde görülmektedir. Anemi İBH tanılı hastaların yaşam kalitesi üzerine oldukça etkilidir^{12,13,26,27}. Demir eksikliğinin tanısı inflamasyonun düzeyi ile ilişkilidir. Klinik, endoskopik veya biyokimyasal belirtileri olmayan hastalarda serum ferritin düzeyinin <30 µg/L olması tanı koydurmaktadır. İBH tanılı tüm hastalar anemi

İBH ve Semptom Yönetimi

varlığı açısından değerlendirilmelidir. İBH'deki başlıca anemi formları demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi^{12,26,27}.

Kronik gastrointestinal kan kaybı, kronik hastalık, folat eksikliği, vitaminB₁₂ eksikliği veya otoimmün hemolitik anemi nedeniyle demir eksikliği anemisi veya kronik hastalık anemisi görülmektedir. İBH'de özellikle CH'de üst gastrointestinal sistem tutulumunda, tedavide kullanılan sülfosalazin vemototreksat nedeniyle folat emiliminde azalma meydana gelmektedir. Farklı etiyolojik nedenlerden dolayı, İBH'de anemiye yol açan etkenler, anemi tanısı, türü ve tedavisi oldukça önemlidir^{26,27}.

Anemisi olan hastalarda, tam kan sayımı, serum ferritin ve C-reaktif protein incelemeleri yapılmalıdır. Remisyonda ya da orta şiddetli hastalarda, 6-12 ayda bir bu ölçümler tekrarlanmalıdır. İntravenöz demir; aktif şiddetteki hastalarda, oral demir tedavisini tolere edemeyenlerde ve hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında olanlarda ilk tedavi seçeneği olmalıdır^{12,44}. Aneminin yönetiminde ayrıca etiyolojik etkene göre beslenme planı oluşturulmalı, demir eksikliği anemisi varsa demir içerikli gıdaların, folat eksikliği varsa folat içeren gıdaların gün içinde daha fazla tüketilmesi sağlanmalıdır.

Artropati ve Artralji:İBH'de periferik artrit, inflamatuvar bir artropatidir. Periferik artrit periferik eklemleri tutar, hasta eklem şiş ve ağrılıdır. İnflamatuvar barsak hastalığının en sık görülen ekstraintestinal bulgusu kolitik artrit ve ankilozan spondilittir. Ankilozan spondilit sabah sertliği, aksiyal tutulum, hareketle azalan sırt ve bel ağrısı ile karakterizedir^{10,12,37}. Periferik ve aksiyal artropatiler hem ÜK'te (%4-23 oranında) hem de CH'de (%25-35 oranında) görülmektedir. Ancak artropati İBH'de artraljiden daha sık görülmektedir. Aksiyal hastalık İBH'nin tüm formlarında ve her iki cinsiyette de eşit oranda görülürken; periferik artropati CH'de ve kadınlarda daha sıktır. Tip 1, özellikle alt ekstremitenin büyük ağırlık taşıyan eklemleri olmak üzere, beşten az eklemleri etkileyen şişlik veya efüzyon bulgularına sahip eklem ağrısı olarak tanımlanır. Semptomlar kalıcı eklem hasarı olmadan genellikle akut ve 10 haftadan az olup, İBH alevlenmesiyle ilişkilidir. Beşten fazla eklemi etkileyen tip 2, simetrik bir dağılım gösterir, çoğunlukla üst ekstremitayı tutar ve aylarca-yıllarca sürebilir^{10,12,16}.

Artropati ve artralji semptomlarının yönetiminde yoğun fizyoterapi ve kısa süreli non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavileri etkilidir. Sülfosalazin ve metotreksat sınırlı etkilidir; bu nedenle erken dönemde antitümör nekroz faktörü [anti-TNF], NSAİİ'leri tolere edemeyen veya dirençsiz hastalar için tercih edilen tedavi seçeneğidir¹⁶.

Metabolik Kemik Hastalığı: Osteoporoz tanısı radyografik kemik dansitometre skoru ile (T-skor < -2.5) konulmaktadır. Düşük kemik kitlesi ve osteoporoz CH olanlarda %40-50 oranında görülmektedir. Kronik

inflamasyon, kortikosteroid tedavisi, kısa barsak hastalığı veya rezeksiyon yaşı, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, düşük fiziksel aktivite ve beslenme yetersizlikleri, beden kitle indeksinde azalma, daha önceki fraktür öyküsü, CH'de kemik hastalıklarının etiyolojik faktörleridir. Hem azalmış hem de normal kemik yoğunluğu olan hastalarda vertebra kırığı, İBH tanılı genç hastalarda osteoporoz için ana risk faktörüdür. Ancak kalça kırıkları, vertebra fraktürlerinden daha sık olup, genel popülasyondan %27 daha fazladır^{12,17,18,20}.

Metabolik kemik sorunlarının yönetiminde sistemik steroid tedavisi alan hastalara kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin yapılması, ağırlık kaldırma egzersizleri, sigarayı bırakma ve günde 1 g kalsiyum takviyesi ile metabolik kemik kaybını önlemede etkilidir^{12,16}.

Göze İlişkin Semptomlar: Üveitis, göz kuruluğu, blefarit ve episklerit İBH'nin sık görülen (%12) oküler semptomlarıdır. Bazı oküler semptomlar tedaviye sekonder ortaya çıkarken, bazıları barsaktaki hasarın etkisiyle gelişmektedir. Episklerit barsaktaki hastalık aktivitesini gösterirken; üveit barsak semptomlarından ve diğer ekstraintestinal semptomlardan bağımsız olabilir ve üveit tanısını takiben İBH ortaya çıkabilmektedir. CH'da görülen üveit sıklıkla bilateral, sinsi başlangıçlı ve uzun süreli olup, %2-13 oranında görülmektedir. Kadınlarda daha sık izlenir. Klasik belirtileri; sklera ve konjunktivada hiperemi, göz ağrısı, kaşıntı, yanma, bulanık görme, fotofobi ve baş ağrısıdır^{10,12,16}.

Episkleritin semptomatik tedavisinde topikal veya sistemik NSAİİ'ler, yanı sıra immünsupresyon ve anti-TNF ajanlar uygulanmalıdır¹⁶.

Oral ve nazal hastalıklar: Aftöz ülserler İBH'de en sık izlenen (%10) oral lezyonlardır. İntestinal hastalığın alevlenmesiyle birlikte, genellikle ani başlangıçlıdır. Crohn hastalığı tüm GİS alanlarında tutulum yapmakla birlikte, oral tutulumlu CH'de derin ülserasyonlar, psödopolipler ve dudaklarda veya ağız boşluğunda şişme görülmektedir. Bu durumlar genellikle perineal hastalıkla ilişkilidir ve uzun süreli bir seyri vardır. Aseptik nazal septal apsenin ise ÜK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁶.

Deri hastalıkları: En sık görülen deri lezyonları; pyoderma gangrenosum ve eritema nodosumdur. Cilt biyopsisi ile tanılabilen *eritema nodosum (EN)*, 1-5 cm çapında, kabarık, hassas, kırmızı veya mor renkli deri altı nodülleri ile karakterizedir. Ülseratif kolit hastalarının %3'ünde, CH'de ise hastaların %15'inde görülmektedir. **Skar bırakmadan iyileşmektedir.** Soliter veya çoklu nodüller, plaklar ve ülserler ayırıcı tanıya götürür. Daha çok kol ve bacakların ön yüzeyini, özellikle ön tibial bölgeleri etkiler. Genellikle İBH alevlendiğinde meydana gelmektedir. Kadınlarda ve CH'de daha yaygındır^{10,12,16,36,38,39}.

Pyoderma gangrenosum (PG) ise genital bölge de dahil olmak üzere vücudun her bölgesinde, sıklıkla bacaklarda ve stomaya yakın yerlerde görülebilir. Ülseratif kolit hastalarının %0.4-2'sinde, Crohn hastalarında ise %1-4'ünde görülmektedir. Başlangıçta eritematöz papüller ve püstüllerle ortaya çıkar, daha sonra dermisin nekrozu ile derin ülserlere dönüşmektedir. Ağrılı nodül veya püstül şeklinde başlayan lezyonlardan kenarları deriden kabarık, dokunmakla hassas, kenar kısımlarının altı oyuk, giderek genişleme eğilimi gösteren 2-20 cm çapında ülser gelişmektedir. Bu derin ülserler tendonlar, kaslar ve derin dokularda ortaya çıkabilmektedir. Akut ÜK'de hemen her zaman gelişmektedir^{10,12,16,36,38,39}.

İBH'de uygulanan tedaviler de bazı durumlarda deri ile ilgili sorunlara yol açabilir. Anti-TNF ilişkili deri lezyonları hastaların %22'sinde görülmektedir. İmmünomodülatörler ve anti-TNF kullanımına bağlı olarak; enfeksiyon, malignite, alerjik reaksiyonlar ve paradoksal inflamasyon gibi kutanöz yan etkiler ortaya çıkabilir. Anti-TNF tedavisi alan İBH hastalarında psoriatik ve ekzematöz lezyonlar (egzama ve kseroz) en sık gözlenen cilt lezyonlarıdır^{12,45,46}. Rahier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2010); 85 hastanın 62'sinde psöritik ve egzamatöz lezyonlar geliştiği, lezyonların sıklıkla kafa derisinde yer aldığı, deri lezyonlarının İBH aktivitesi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir⁴⁶.

Eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum tedavisi altta yatan İBH'nin tedavisine dayanmaktadır. Ağır vakalarda sistemik kortikosteroid ile, tekrarlayan ve dirençli vakalarda immünomodülatörler (azatioprin, infliksimab, adalimumab) veya anti-TNF ile tedavi edilebilir. Anti-TNF ile ilişkili deri lezyonlarının yönetiminde ise genellikle ilacın kesilmesi gerekmektedir. Çoğu vaka topikal tedavi ile kontrol altına alınmakta ve sonrasında tedaviye devam edilmektedir (16).

Hepato-pankreato-biliyer hastalık (Primer sklerozan kolanjitis-PSK): İBH tanılı hastaların %30'undan fazlasında karaciğer fonksiyon testleri değişmiştir. Bu değişimlerde PSK, ilaca bağlı veya İBH'den bağımsız karaciğer hastalıkları mutlaka düşünülmelidir. PSK, İBH'ye özgü olarak en sık görülen karaciğer hastalığı olup, hastaların %4-5'ini etkilemektedir. ÜK'de ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda dahi biliyer darlık gözlenmiştir. PSK genellikle asemptomatik olup, spesifik olmayan kırıklık, kaşıntı, ateş, üşüme, gece terlemesi ve sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlarla karakterizedir. PSK olan İBH tanılı hastalarda kolorektal kanser riski, PSK olmayan İBH'lilerle karşılaştırıldığında daha yüksektir. PSK ve İBH'li hastaların %55-95'inde geniş kolit, %10-15'inde ise kolorektal kanser gelişmektedir. PSK yaygın olarak ÜK ile ilişkilendirilmektedir; ÜK hastalarının %2-5'inde PSK izlenirken, PSK hastalarının %75'inde ÜK bulunmaktadır^{10,12,16,47}.

PSK veya küçük kanal PSK'de karaciğer transplantasyonunu, kolanjiyokarsinomu veya ölüm riskini azaltan herhangi bir tıbbi tedavi gösterilmemiştir. Semptoma yönelik ursodeoksikolik asit karaciğer fonksiyonlarını bir miktar iyileştirebilir, ancak yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Hastada otoimmün hepatit varsa kortikosteroidler ve/veya immünesupresif ajanlar düşünülmelidir. İBH ve PSK bir arada bulunan hastalarda safra kanal kanseri riskinde artış kadar karsinom riski de artmıştır; bu nedenle hastalarda yıllık kolonoskopi taramalarının yapılması önerilmektedir^{12,16,47}.

PSK Dışındaki Karaciğer Hastalıkları: Non-alkolik yağlı karaciğer, ÜK hastalarının %1,5-55'inde, CH'nin %1.5-39.5'inde görülmektedir (ortalama prevalans %23). Risk faktörleri; metabolik sendrom ve İBH ile ilişkili faktörlerdir (intraabdominal abse, fistül, hastalık şiddeti, malnütrisyon, protein kaybı, kortikosteroid veya metotreksat gibi ilaçlar). İlaç kaynaklı karaciğer hasarı İBH hastalarında nadir görülmele birlikte (genellikle 5-aminosalisilik asit [5-ASA] ilaçlarının kullanımına bağlı olarak) orta şiddette gelişebilmektedir, kronik hepatite dönüşebilir. Hastalarda 1-3 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin yaptırılması önemlidir. Portal ven trombozu da İBH'nin ciddi komplikasyonlarından biridir ve postoperatif dönemde daha sık görülmektedir. Granülomatoz hepatit ise CH'nin, ilaç kaynaklı karaciğer hasarının, siroz, sarkoidoz veya Weegener hastalığı gibi inflamatuvar bir başka hastalığın, lenfomanın ekstraintestinal semptomlarından biri olarak görülmektedir^{12,16}.

Portal ven trombozunun yönetimi için hastanede yatış sırasında tromboembolizmi veya İBH alevlenmelerini önlemeye yönelik girişimler uygulanmalıdır. Tanı konduktan sonra, hem altta yatan İBH ile ilişkili protrombotik durumlar hem de genetik trombofili için riskler değerlendirilmelidir. Kılavuzlarda antikoagulan tedavi önerilmektedir¹⁶.

Pankreatit: Akut pankreatit genellikle safra taşı, alkol alımı, ilaç yan etkileri [özellikle azatioprin ve 6-merkaptopürin] ve duodenal CH ile ilişkilidir. İBH hastalarında kronik pankreatite bağlı ağrı nadirdir. Buna karşın, pankreas ekzokrin yetmezliği ve pankreas kanalı anormallikleri daha sık görülmektedir. Akut pankreatit insidansı CH'de %4 iken, ÜK'te %1.5-2'dir. İBH tanılı hastalarda akut pankreatitin klinik görünümü İBH olmayan pankreatit vakalarıyla aynıdır. Üst abdominal ağrı, serum lipaz düzeyinde artış, amilaz düzeyinde azalma (bu üç kriterden en az ikisinin varlığı) tanı koydurucudur¹⁶.

İBH'de kronik pankreatit; pankreas kanalı anormallikleri ve çoğu durumda parankimatöz kalsifikasyonların olmaması ile karakterizedir. Pankreas kanalı değişikliklerinin prevalansı CH'de %8, ÜK da %16'dır. Pankreatitin tedavisi, İBH'li pankreatit hastaları için de geçerlidir¹⁶.

Nörolojik hastalıklar (Periferik nöropati): Merkezi sinir sistemi belirtileri İBH hastalarında genel popü-

İBH ve Semptom Yönetimi

lasyona göre daha yaygın olabilir. Periferik nöropati İBH'de oldukça nadirdir. Dikkate alınması gereken nedenler; venöz sinüs trombozu, inme ve santral demiyelinizasyondur. Ayrıca, anti-TNF tedavisi ile periferik nöropati kötüleşebileceğinden, merkezi sinir sistemi hasarı olan hastalarda anti-TNF ilaçlar kontrendikedir¹⁶.

Gondim ve arkadaşlarının (2005) 33 İBH hastasını inceledikleri bir vaka serisinde, orta yaş (50'li yaşlar) erkek hastalarda periferik nöropatinin parestezi ve ağrıya neden olan duyuşal liflerin de etkilendiği tablonun daha fazla görüldüğü, hastaların şık %30'unda demiyelinize nöropatinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca demiyelinizan nöropatinin kadınlarda proksimal ve distal simetrik zayıflık ve distal duyuşal bozukluk ile orantılı olarak daha yaygın olduğu belirtilmiştir⁴⁸.

Figuroa ve arkadaşlarının bir çalışmasında (2013); 18-91 yaş arası İBH tanılı 772 hastanın 9'unda periferik nöropati geliştiği, genel insidans oranının İBH popülasyonu için %72 olduğu, İBH tanısı aldıktan 1-44 yıl sonrasında periferik nöropati geliştiği, bunun İBH aktivitesi ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir⁴⁹.

Periferik nöropatinin tedavisinde, nörolojik yan etkileri olan ilaçların (metronidazol, sulfasalazine, anti-TNF) kesilmesi önerilmektedir. Yanı sıra komorbiditeleri tedavi etmek ve vitamin seviyelerini normalleştirmek de hastalarda nöropatiye ilişkin yakınmaları azaltacaktır.

Periferik nöropati genellikle İBH aktivitesiyle ilişkili olmadığı için, alta yatan barsak aktivitesinin tedavisi nöropatiyi iyileştirmez¹⁶.

Kardiyovasküler semptomlar: Crohn hastalığı ve ÜK'de benzer oranlarda olmak üzere, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve mezenterik iskemi riski, özellikle de kadınlarda oldukça yüksektir. Romatoid artrit olduğu gibi, İBH'de de sistemik inflamasyonun varlığı erken aterosklerozun ve koroner arter hastalığının predispozan etkenidir. İBH'de erken ateroskleroz inflamasyon, endotel disfonksiyonu, kalsifikasyon ve hiperkoagülabilitenin bir kombinasyonu olarak görülmektedir^{16,50,51}.

Venöz tromboembolizm İBH aktivitesi ile ilişkili olup, genel popülasyona oranla İBH hastalarında en az 2 kat daha fazladır. Bu nedenle de tüm İBH hastaları için profilaksi önerilmektedir^{10,16,37}.

İBH tedavisinin, inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak kardiyovasküler riski azaltılabileceği tahmin edilmektedir. 5-ASA, tiyopürin ve anti-TNF ajanları tek veya kombine olarak kullanan hastalarda, kullanmayanlara oranla iskemik kalp hastalığı daha düşüktür⁵².

Vizzard ve arkadaşlarının çalışmasında (2016); hastaların %25.7'sinde mitral kapak su, %50.0'sinde mitral kapakta kalınlaşma saptanmış, ayrıca CH ve ÜK arasında ekokardiyografik göstergeler açısından bir fark olmadığı belirlenmiştir⁵⁰.

Kardiyovasküler semptomların yönetiminde erken tanı kardiyovasküler komplikasyonları önlemeye ve hastalığın doğal seyri üzerindeki etkiyi en aza indirmeye yardımcı olmaktadır. Kardiyovasküler manifestasyonlar için primer koruyucu önlemlerden en önemlileri; remisyonun mümkün olduğu kadar uzun süre korunması, kardiyolojik periyodik değerlendirmelerin yapılması (fizik muayene, kan testleri, elektrokardiyogram ve transtorasik ekokardiyografi), yüksek tromboembolik olay riski olan hastaların antikoagülasyonu ve kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimidir^{12,16}.

Pulmoner semptomlar: Glottisten küçük havayollarına kadar bronşiyal ağacın farklı bölümlerine yerleşmiş farklı bronkopulmoner hastalıklar İBH'de nadir görülen enkstraintestinal bulgulardandır. İBH ile ilişkili interstisyel pnömoni ve KOAH görülmektedir. Enfeksiyonlar veya ilaçlar [salisilatlar, metotreksat, tiyopürinler, anti-TNF] parankimal akciğer hastalığına neden olabilmektedir. Kortikosteroid, immünomodülatör ve/veya anti-TNF tedavisi alan hastalarda solunum semptomları göz ardı edilmemelidir, çünkü bunlar ciddi bir fırsatçı enfeksiyonun başladığını gösterebilir. İlaç ilişkili akciğer hastalıkları 5-ASA veya metotreksat kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmakta ve dispne, ateş, göğüs ağrısı, öksürük en sık görülen semptomlarıdır. İBH'de bronkopulmoner tutulum ise geniş bir alanı kapsamaktadır. Sıklıkla glottisten küçük hava yollarına kadar olan alanda havayolu inflamasyonu, bronşektazi görülür. Bunun yanı sıra kolon ameliyatı olan hastalarda kalıcı havayolu inflamasyonu havayolunun geri dönüşümsüz olarak daralmasına ve buna bağlı subglottik - trakeal darlıklara, kronik bronşite, bronşektazi veya bronşiyolite neden olabilir^{16,17,47}.

Havayoluna ilişkin semptomların yönetiminde öncelikle ilaç kaynaklı pulmoner hastalıklar varsa bunlar dışlanmalıdır. Salisilat veya metotreksat alan hastalarda ilacın kesilmesi önerilmektedir. İBH ile ilişkili havayolu değişikliklerinin çoğunda kortikosteroid sorumludur. İnhal kortikosteroidler (budesonid) özellikle büyük havayolu tutulumlarında etkili olurken; sistemik kortikosteroidler parankimal tutulumda ve inhale kortikosteroidlere dirençli hastalarda kullanılmaktadır. Steroid direnci veya yüksek doz steroid bağımlı refrakter akciğer hastalığı olan İBH hastalarında, immünomodülatörler ve/veya biyolojik ajanlarla tedavi edilmelidir. CH'na bağlı ortaya çıkan akciğer hastalığında ise Anti-TNF tedavisi etkili olmaktadır^{38,47}.

Ürogenital semptomlar: Renal yetmezlik prevalansı CH'de %2 olup, rezeke edilmiş ince barsak uzunluğu, yaş, hastalık süresi ve böbrek taşı öyküsü risk faktörleridir. İBH'de, özellikle CH'de ürik asit veya kalsiyum oksalat taşları görülebilmektedir. Nadir de olsa sulfasalazin ve 5-ASA tedavileri renal toksisiteye (glomerülonefrit, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit) yol açabilmektedir. Siklosporin, afferent arteriollerde

daralma nedeniyle akut böbrek yetmezliğine, böbrek kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açabilmektedir. Renal yetmezlik ateş, eozinofili ve döküntü ile seyredebilir. Ancak tedavinin kesilmesini takiben 5-7 gün içerisinde normale dönmektedir. Tanı geciktiği durumlar dışında, böbrek hasarı geri döndürülebilmektedir^{5,6,10,16}.

Ürogenital semptomlara bağlı olarak renal yetmezlik yaşayan İBH tanılı hastalarda tedavinin başında yüksek risk nedeniyle, ilk üç ay boyunca ayda bir veya ilk yıl her üç ayda bir, sonrasında yılda bir böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir^{10,18}.

Genel olarak İBH ilişkili intestinal ve ekstraintestinal semptomların yönetiminde; hastanın bireysel ve hastalığa ilişkin özellikleri dikkate alınarak etkili olmayan ya da semptomları ortaya çıkaran ilaçları doktora bildirilmeli, semptomlar iyileşene, alevlenme süreci gerileyene kadar hasta sık sık değerlendirilmeli ve hasta ile sürekli iletişim halinde olunmalıdır.

İnflamatuvar barsak hastalarının semptom yönetimine dair önerilen hemşirelik girişimleri^{3,4,12,17-22,28,29-33,44,47,53}.

- Hastaya; düzenli bir şekilde doktor kontrollerine gitmesi, sağlıklı ve dengeli beslenmesi, düzenli ilaç kullanması, egzersiz yapması, sigarayı bırakması ve stresi azaltmaya yönelik planlamalar yapması konularında kapsamlı bir eğitim verilmelidir.
- Anal bölgede irritasyonu azaltmak için el duşu kullanılması, anal bölge hijyeninin sağlanması ve tuvalet sonrası temizlikte nemli havlu kullanımı önerilmelidir. İritasyon oluştuysa temizlik sonrası A ve D vitaminli bir krem kullanılabilir.
- Anal ağrı, fissür veya fistülü olan hastalara ılık oturma banyosu önerilebilir.
- Eklemle ilişkili sorunlarda etkilenen eklem dinlendirilmelidir.
- İnflamasyon geçtikten sonra, remisyon sürecinde eklem hareketlerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi için ROM egzersizleri yaptırılmalıdır.
- Ağız içi yaraları azaltmak için gargara solüsyonları ile ağız bakımı, dengeli bir beslenme ve eksikliklere göre vitamin / mineral takviyeleri önerilebilir.
- Ağrı semptomunun yönetimi için doktor istemine göre farmakolojik ajanlar uygulanabilir. Ayrıca uygun non-farmakolojik yöntemler de önerilebilir.
- Hastanın kendi bakım ve gereksinimlerinin farkında olması, iyi uyuması, stresi yönetme becerileri kazanması sağlanmalıdır.
- Bazı hastalarda semptomlar günün belirli saatinde aktifleşebilir. Hastanın bu saatleri bilmesi, günlük planlamalarını bu saatlere göre yapmasına yardımcı olabilir.
- İnkontinans hastalarda utanma duygusuna ve bu nedenle de sosyal izolasyona neden olabilir, bu nedenle bazı önlemlerin alınması faydalı olabilir.

- Yedek çamaşır ve kıyafet, tuvalet kağıdı, temizleme mendilleri, el sabunu ve çöp torbası içeren “acil tuvalet çantası” hazırlanabilir.
- Bir seyahat planı çıkarılarak yol güzergahındaki tuvaletler, dinlenme odaları, restoranlar ve alışveriş merkezleri belirlenerek endişe ve stres azaltılmalıdır.
- Gerektiğinde yardım talep edebileceği bir arkadaş veya aile üyesi olması ve onların da inkontinans durumuyla ilgili olarak bilgilendirilmesi önerilebilir.
- Yorgunluk hastalığın alevlendiğini gösteren, bazen yönetilebilen, bazen de hastayı zayıf düşüren önemli bir bulgudur. Ciddi yorgunluk yakınması olan hastaların, enerjisi koruma teknikleri konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.
 - Hasta gücünün sınırlarının farkında olmalıdır.
 - İhtiyaç duyduğunda uyumlu veya dinlenmelidir.
 - Bir aktiviteye katılması veya bir iş yapması gerekiyorsa öncesinde ve sonrasında mutlaka dinlenmeye zaman ayırılmalıdır.
 - Doktorun önerisine göre gerekirse vitamin takviyesi alınabilir.
 - Hastanın günlük işlerini planlarken günün en dinamik olduğu sabah saatlerine göre planlama yapması önerilebilir.
- Aynı hastalığa sahip bireylerle sosyal destek gruplarına katılması sağlanabilir.
- Çalışan bir hasta ise işveren ya da amiriyle hastalığı ve kendisini nasıl etkilediği hakkında konuşması sağlanmalıdır.
- Eğitim dönemindeki genç ve çocuk hastaların ihtiyaç durumunda dersten çıkmasına izin verilmeli, gün içinde dinlenebileceği bir ortam sağlanmalı ve revir hemşiresi öğrenci hakkında bilgilendirilmelidir. Revirde hastanın ilaçlarının yedeği ve acil tuvalet çantası bulundurulması konusunda hasta ve ailesiyle işbirliği yapılmalıdır.
- Hastalar semptom kontrolü için tamamlayıcı ve alternatif yöntemlere de başvurmaktadır. Sıklıkla başvurulan yöntemler arasında; başta bitkisel ürünler olmak üzere relaksasyon, hipnoz, biyolojik geri bildirim (bio-feedback), akupunktur, akupressüre, yoga, meditasyon, masaj, müzik ve refleksoloji, kriyoterapi ve aromaterapi yer almaktadır. Ancak bu yöntemlerin tıbbi tedavi yerine değil, doktorun bilgisi ve önerisi dahilinde tıbbi tedavi ile birlikte yürütülebileceği anlatılmalıdır.
- Hastalık alevlenme ve remisyon dönemlerine göre beslenme planlarında yapılması gereken değişimler anlatılmalıdır.
- Hastaların gereksinimi olan konularda taburculuk eğitimi planlanmalı, yazılı ve görsel eğitim materyalleri ile bilgi gereksinimi desteklenmelidir.
- Bir “semptom günlüğü” oluşturularak, semptomun ortaya çıkış şekli, süresi, şiddeti, hangi durumla tetiklendiği, baş etme yöntemi vb bilgileri içeren bir kayıt sistemi oluşturulmalı ve böylece bir yandan

İBH ve Semptom Yönetimi

sonraki kontrollerine ilişkin tıbbi bir izlem oluşturulurken, diğer yandan da hastanın farkındalığı desteklenmeli.

Stresle baş etme yöntemleri hastadan hastaya değişmektedir. Önemli olan hastanın kendisine en uygun olan yöntemi deneye-yanıla keşfedebilmesidir. Bunun için de hastanın; sakin kalmaya çalışması, bakış açısını değiştirmesi, endişeye yol açan döngüyü kırmaya çalışması ve umutsuzluğa kapılmasını önleyen bir yaklaşım benimsemesi öğretilmelidir. Stresle baş etmede kullanabilecekleri yöntemler (geri bildirimde bulunma, gevşeme ve solunum egzersizleri, yoga, gibi meditasyon uygulamaları, hipnoterapi, bilişsel davranış terapisi, vb) önerilebilir⁵⁴.

İnflamatuvar barsak hastalarının tedavi ve bakım sürecine dahil olmaları çok önemlidir. Bu sayede hastaların evde kendilerinin alabilecekleri bir takım önlemler bulunmaktadır. Hafif düzeyde semptomları olan hastalar; bu semptomun ne zaman veya hangi etkene bağlı olarak artış gösterdiğini tespit etmeleri (örneğin bir gıdanın tüketilmesiyle mi semptom meydana geldi? Ya da bir stres kaynağı mı tetikledi?) durumunda beslenme planlarında bazı değişiklikler yaparak, stresle baş etme yöntemlerini kullanarak veya bir destek grubundan (aile, arkadaş, vb) yardım alarak semptomun etkilerini yönetebilirler. Bu önlemlere karşın semptom şiddetinde bir iyileşme gözlenmiyorsa ya da giderek artış gösteriyorsa ilaç tedavisinde değişikliklerin yapılması gerekebileceğinden mutlaka doktora başvurması gerektiği hastalara öğretilmeli; kendi kendine ilaç doz ve sıklığında değişim yapmaması konusunda bilgilendirilmelidir.

Sonuç

İnflamatuvar barsak hastaları, yaşamları boyunca birçok semptomu farklı şiddetlerde yaşamaktadır. Bazı durumlarda semptomun etiyojisi basittir, ancak bazen karmaşık ya da yönetimi güç olabilir. Birden fazla semptom yaşayan, aktif hastalık döneminde beslenme yetersizliği olan, psikolojik komorbiditeleri bulunan hastalarda kullanılan ilaçlar (özellikle immünomodülatörler) hastanın değerlendirmesini ve semptomların yönetimini daha da güçleştirmektedir. Bu gibi durumlarda, hemşirenin danışmanlık rolünü yerine getirmesi ve hızla hemşirelik sürecini başlatması semptomların etiyojisini belirlemek ve en uygun tedaviyi sağlamak için gereklidir. Tedavi edici yaklaşımların uzun sürdüğü veya mümkün olmadığı durumlarda, hastanın yaşadığı sorunları azaltmaya ve semptomlar nedeniyle düşen yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik yaklaşımlar uygulanmalıdır. Bu yaklaşımlardan biri olan semptom yönetimi; semptomları iyileştirmek - gidermek, önlemek veya en aza indirmeyi amaçlayan bir bakım yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda hemşirenin hastayı bütüncül bir çerçevede değerlendir-

dirmesi ve etkileme düzeyi açısından her semptomu ayrı ayrı değerlendirmesi önem taşımaktadır. Özellikle İBH gibi alevlenme ve remisyon süreçlerinin birbirini izlediği kronik hastalıkların yönetiminde hasta gereksinimlerine odaklı, bireyselleştirilmiş bir bakım verebilmek için etkili bir semptom yönetimi sağlanmalıdır. Hasta bakımında hastaların yaşam kalitesini arttırmayı/iyileştirmeyi hedefleyen bir yaklaşım olarak semptom yönetiminin; kronik hastalıkla baş etme sürecinde İBH tanılı hastaların semptomlarını azaltacak ve remisyonda kalış sürelerini arttırmayı sağlayabilecek önemli ve etkili bir adım olduğu söylenebilir.

Alana Katkı

Bu makalede İBH tanılı hastaların bütüncül ve bireysel olarak değerlendirilmesini kolaylaştıran semptom yönetimine yönelik kanıt temelli girişimler ele alınmıştır. Makalenin İBH ve gastroenteroloji hekimlerine ve hemşirelerine rehberlik edeceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Tursi A, Elisei W, Picchio M. Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in gastroenterology primary care setting. *European J of Int Med.* 2013;24:852-6.
2. Haapamaki J, Turunen U, Roine RP, Färkkilä MA, Arkkila PE. Finnish patients with inflammatory bowel disease have fewer symptoms and are more satisfied with their treatment than patients in the previous European survey. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:821-30.
3. Singh S, Blanchard A, Walker JR, Graff LA, Miller N, Bernstein CN. Common symptoms and stressors among individuals with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):769-75.
4. Abraham BP. Symptom management in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015;9(7):953-67.
5. Tezel A. Bölüm: Crohn Hastalığında Klinik Özellikler, Belirtiler, Bulgular ve Doğal Seyir. İçinde: Akçal T, Yamaner S, Hamzaoglu İ, editörler. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. 2012. s: 35-45. ISBN:978-605-86701-0-5
6. Fitch M. Patient-initiated strategies for living with cognitive changes: implications for cancer nurses. *Oncology Nursing Forum.* 2007;34(2):580.
7. Harver A, Mahler DA. The symptom of dyspnea. In: Mahler DA, editör. *Dyspnea.* Futura, Mount Kisco, NY, 1990. p.1-53.
8. Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. *Journal of Advanced Nursing.* 2001;33(5):668-76.
9. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53(Suppl 5):1-16.
10. Tezel A, Dökmeçi G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya. *Turkey. J Int Med Res.* 2003;31:141-8.
11. National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE) Guideline. Crohn's disease management in adults. children and young people; 2012.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Acosta MB, et al. Third European Evidence-based Consensus

- on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017;649–70.
13. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2702–7.
 14. Symptom management. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/symptom-management> Available Date: 20.10.2019
 15. William SA, Schreier AM. The role of education in managing fatigue, anxiety and sleep disorders in women undergoing chemotherapy breast cancer, *Applied Nursing Research*. 2005;18:138-47.
 16. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB, Bøberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J of Crohn's and Colitis*. 2016;239–54
 17. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235–41.
 18. Waljee AK, Joyce JC, Wren PA, Khan TM, Higgins PD. Patient reported symptoms during an ulcerative colitis flare: a Qualitative Focus Group Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(5):558–64.
 19. Farrell D, McCarthy G, Savage E. Self-reported symptom burden in individuals with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;315–22.
 20. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):7–27.
 21. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965–90.
 22. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:778–88.
 23. Deberry JJ, Bielefeldt K, Davis BM, Szigethy EM, Hartman DJ, Coates MD. Abdominal pain and neurotrophic system in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Disease*. 2014;20(12):2330-9.
 24. Kalkan Ç, Soykan İ. Ülseratif kolit: Semptomlar, klinik bulgular ve doğal seyir. İçinde: Dağlı Ü, editör. *İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı*. Ankara; Fersa Matbaacılık. 2014. s. 63-80.
 25. Managing flares and other IBD symptoms. Crohn's and Colitis Foundation of America. <http://www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/Managing-flares.pdf> Available Date: 04 Nisan 2015.
 26. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;211-22.
 27. Gasche C1, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545–53.
 28. Özgürsoy Uran BN, Ünsal Avdal E, Tokem Y. Chapter 45: Approach to Inflammatory Bowel Disease With Current Guidelines. Adik Çamlı, Bilal Ak, Ramiz Arabacı, Recep Efe, editors. *Recent Advances in Health Sciences*. St. Kliment Ohridski University Press, Sofia, 2016.p: 472-87. ISBN 978-954-07-4136-9.
 29. Shah SB, Hanauer SB. Treatment of diarrhea in patients with inflammatory bowel disease: concepts and cautions. *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7(Suppl 3):S3-10
 30. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burish J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial of the web-guided “constant-care” approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.
 31. O'Connor M, Bager P, Duncan J, Gaarenstrom J. N-ECCO consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7:744-64.
 32. Greveson K, Woodward S. Exploring the role of the inflammatory bowel disease nurse specialist. *British Journal of Nursing*. 2013;22(17):16-22.
 33. Bernstein KI, Promislow S, Carr R, Rawsthorne P, Walker JR, Bernstein CN. Information needs and preferences of recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:590–8.
 34. Savard J, Woodgate R. Young peoples' experience of living with ulcerative colitis and an ostomy. *Gastroenterol Nurs* 2009;32:33-41.
 35. Oktay E. Beşinci Bölüm: İnflamatuvar barsak hastalıkları: etyopatogenez. semptomatoloji. tanı ve komplikasyonlar. İçinde: Göksoy E, Uzunismail H, editörler. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları*. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyum Dizisi Yayın No: 23. 2001:199-206.
 36. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):471-8.
 37. Bernstein N. Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2002;18(4):428-34.
 38. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(4):235–41.
 39. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clin North Am*. 2002;31:307-27.
 40. Römkens TEH, van Vugt-vun Pinxteren MWJ, Nagengast FM, van Oijen MGH, de Jong DJ. High prevalence of fatigue in inflammatory bowel disease: A case control study. *J Crohns Colitis*. 2011;5:332–7.
 41. Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Moum B. Fatigue and disease-related worries among inflammatory bowel disease patients in remission; is it a reflection of coexisting IBS-like symptoms? A short report. *J Psychosom Res*. 2012;73(6):469-72.
 42. Gisbert J, Gomollon FD. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1299-307.
 43. Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, et al. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1140-6.
 44. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jaghult S, Ashton K, et al. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;760–76.
 45. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat*. 2009;20:100–8.
 46. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E et al. Severe Skin Lesions Cause Patients With Inflammatory Bowel Disease to Discontinue Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(12):1048–55.
 47. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflamma-

İBH ve Semptom Yönetimi

- tory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:377-81.
48. Gondim FAAA, Brannagan TH, Wander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain.* 2005;128:867-79.
 49. Figueroa JJ, Loftus EV, Harmsen WS, Dyck PJB, Klein CJ. Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease: A population Based Study. *American Academy of Neurology.* 2013;80:1693-7.
 50. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Bordonali T, Ricci C, Lanza-rotto F, et al. Subclinical cardiac involvement in Crohn's disease and ulcerative colitis: an echocardiographic case-control study. *Panminerva Medica.* 2016;58(2):115-20.
 51. Bunu DM, Timofte CE, Ciocoiu M, Floria M, Tarniceriu CC, Barboi OB, et al. Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterology Research and Practice,* 2019, 3012509. doi:10.1155/2019/3012509.
 52. Rungo C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2012;62(5):689-94.
 53. Crohn's & Colitis Foundation of America (CCFA). Information Resource Center. Managing Flares and Other IBD Symptoms. <https://www.crohnscolitisfoundation.org> AvailableDate: August 2019
 54. Karadağ F, Kalkan Oğuzhanoglu N, Özdel O, Ergin Ş, Kaçar N. Psöriyazis hastalarında psikodrama: Stres ve stresle baş etme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2010;11:220-22.

DERLEME

Deliryumun Değerlendirilmesinde Sık Kullanılan Ölçüm Araçlarının İncelenmesi

Öznur ERBAY, Nermin KELEBEK GİRGİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Deliryum; akut başlangıçlı, mental durumda dalgalanmalar gösteren ve geri dönüşü olan bir sendromdur. Hastaneye başvuran hastaların %10-30'unda deliryum geliştiği tahmin edilmektedir. Deliryum; yaşlı, operasyon sonrası ve yoğun bakım hasta popülasyonların da sıklıkla görülmektedir. Deliryum sonucunda gelişen, uzamış hastane yatış süresi, artmış morbidite, hastane maliyeti ve mortalitenin önüne geçilmesi için ve deliryum semptomlarının erken dönem kontrol altına alınabilmesi için deliryumun erken tanısı önem kazanmaktadır. Bu durum deliryuma özel tasarlanmış veya tanılanmasına yardımcı araçlardan yararlanmak, bu araçların amaç ve işlevini bilmek konusunu gündeme getirmektedir. Deliryumu önlemek, tespit etmek, etkili stratejiler belirlemek ve uygulamak adına ilk adım, uygun değerlendirme aracı ile hastaları izlemektir. Sağlık profesyonellerinin çoğu deliryumu göz ardı edebilmekte veya yönetmede zorlanabilmektedir. Bu derleme makalesinde deliryum değerlendirilmesinde sık kullanılan ölçme araçlarının amaç, işlevi ve uygunluğu özetlenerek sağlık profesyonellerine yol göstermesi ve literatürde konu ile ilgili eksikliğin giderilerek farkındalık oluşturması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deliryum. Ajitasyon. Ölçek.

Investigation of Frequently Used Measurement Tools For Evaluation of Delirium

ABSTRACT

Delirium is defined as an acute onset, fluctuations mental state with a reversible syndrome. It has been estimated that 10-30% of patients admitted to the hospital develop delirium. Delirium is also frequently seen elderly, postoperative and intensive care patient populations. Early diagnosis of delirium gains importance to prevent prolonged hospital stay, increased morbidity, hospital cost and mortality resulting from delirium and to control delirium symptoms early. This situation raises the issue of making use of tools specially designed for the diagnosis of delirium or to help diagnose them, knowing the purpose and function of these tools. The first step in preventing, detecting, identifying and implementing effective strategies is to monitor patients with appropriate assessment tools. Most healthcare professionals can ignore or have difficulty managing delirium. In this review article, it is aimed to summarize the purpose, function and suitability of commonly used measurement instruments in delirium evaluation and to guide health professionals and to create awareness by eliminating the deficiency in the literature.

Key Words: Delirium. Agitation. Scale.

Deliryum, akut başlangıçlı, potansiyel olarak geri dönüşümlü, bir uçta koma-stupor, diğer uçta normal uyanık bir zihinsel durumla seyreden organik bir beyin sendromudur¹. Deliryum farklı tedavi ortamlarında oldukça yaygın olarak görülmekle birlikte genellikle yaşlılarda, önceden bilişsel bozukluğu olanlarda ve

yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen bireylerde daha sık görülmektedir. Deliryum; bilişsel gerilemede, kurumsal bakım gereksiniminde, fonksiyonel bozuklukta, bakım verici yükü ve stresinde, sağlık maliyetlerinde, hastanede kalış süresinde, mortalite ve morbiditede artış gibi olumsuz durumlara neden olmaktadır²⁻⁴. Bu ciddi olumsuzlukların önlenmesi için hastalardaki deliryumu tanımlamak ve yönetmek çok önemlidir.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)'nin üçüncü revizyonundan önce deliryum için standart bir tanı kriteri mevcut değildi^{4,5}. Bu nedenle 1980'den önce, deliryumu tanımlamak için birçok terim (akut beyin yetmezliği, akut konfüzyon durumu, akut organik sendrom, postoperatif psikoz, toksik psikoz, YBÜ psikozu, serebral yetmezlik, ensefalopati

Geliş Tarihi: 17.Ocak.2020

Kabul Tarihi: 04.Mart.2020

Öğr. Gör. Öznur ERBAY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve

Reanimasyon Anabilim Dalı,

Yoğun Bakım Bilim Dalı, Görükle/Nilüfer, BURSA.

Tel.: 0224 295 31 27

E-posta: oznurerbay@gmail.com

vb.) kullanılmıştır⁶. Son 30 yılda tıptaki gelişmelerle birlikte DSM deliryum kriterleri (III-R, IV, V) revize edilmekle birlikte aslında temel özellikleri hemen hemen aynı kalmıştır⁴.

Klinisyenler ve araştırmacılar arasında daha iyi bir anlayış geliştirme ve ortak iletişim sağlanması için, deliryumu sistematik bir şekilde kaydetmek ve değerlendirmek önemlidir. Bu durum için standart derecelendirme ölçeklerinin kullanılması gereklidir^{4,7}. Deliryuma özgü ölçeklerin kullanılması, rutin klinik uygulamada deliryum semptomlarının saptanmasına, klinik iyileşmenin derecelendirilmesine ve çeşitli müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır⁸. Araştırmalarda standart bir ölçüm aracının kullanımı, çeşitli çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasında ve terapötik müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlıdır⁹. Ayrıca bu araçlar, hekim, hemşire ve diğer sağlık profesyonellerine klinik tablonun nasıl daha kapsamlı bir şekilde değerlendirileceğini ve izleneceğini öğretmede yardımcı olmaktadır¹⁰.

Deliryumu değerlendirmek amacıyla çeşitli araçlar tasarlanmıştır. Bu derleme ile deliryuma yönelik sık kullanılan değerlendirme araçları özetlenerek konu ile ilgilenen sağlık profesyonellerine rehber olması ve genel literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Deliryum Değerlendirme Araçları

Deliryumun değerlendirmesine yönelik farklı araçlar mevcuttur. Bu araçlar farklı amaçlar doğrultusunda (Örn; öncesinde hasta uyanıklığını değerlendiren, tanılama, tarama veya şiddetini belirlemeye yönelik araçlar vb.) deliryumun tanınmasına ve değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. En sık ve daha az sıklıkla kullanılan araçlar ve özellikleri Tablo I'de özetlenmeye çalışılmıştır. Bu derlemede en sık kullanılan araçlar tartışılacaktır.

Deliryum Öncesi Uyanıklığı Değerlendiren Araçlar

Deliryumun değişken profili nedeniyle hastanın deliryum değerlendirmesi için ilk olarak uyarılabilir olup olmadığını değerlendirmek önemlidir⁴. Özellikle YBÜ'lerde çoğu zaman hastalar koma veya stuporda olduklarından, deliryum açısından değerlendirmek zorlaşmaktadır¹. Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS), Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS), Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) bu tip hastalarda sedasyon ve ajitasyon düzeyini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmıştır (Tablo II)^{1,4,11}.

RASS, Richmond/ Virginia'daki Virginia Commonwealth Üniversitesi tarafından geliştirilmiştir. Yoğun

bakım ünitesine kabul edilen yetişkin hastaların sedasyonunu ve ajitasyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır^{12,13}. Dört kaygı veya ajitasyon seviyesi (+1 ile +4), sakin ve uyanık bir durumu belirtmek için seviye (0) ve sedasyon durumunu değerlendirmek için 5 seviyeden (-1 ile -5) oluşan 10 puanlık bir ölçektir. +1 ile +4 arasındaki bir puan artan ajitasyon seviyesini, -1 ile -5 arasındaki bir puan artan sedasyon seviyesini göstermektedir¹⁴. Sağlık profesyonelleri tarafından uygulanması kolay bir ölçektir. Çeşitli YBÜ hastalarında, değerlendiriciler arasında yüksek güvenilirlik ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir¹². +4 ile -4 arasında puan alan bir hastanın deliryum için değerlendirilebilir olduğu bildirilmektedir⁴. Ölçeğin uygulanma çalışmasında, YBÜ hastalarında yüksek geçerlik-güvenilirliğe ($r=0.93$), duyarlılığa (%99) sahip olduğu ve kullanıcılar arasında kolay uygulandığı saptanmıştır¹². Bazı araştırmacılar deliryumun alt tipini belirlemede RASS'ı kullanabilmektedir. Hiperaktif deliryum için RASS skorunun +1 ile +4 arasında, hipoaktif deliryum için skorun 0 ile -3 arasında olması ile hastaların gün içinde hem hiperaktif hem de hipoaktif RASS skoruna sahip olması ile mikst tip deliryumun mevcudiyeti tanımlanmaktadır¹⁵. Bu ölçek sıklıkla araştırma ortamında ve ayrıca klinik uygulamada deliryumu olan hastaları izlemek için kullanılmaktadır^{6,17}. Ülkemizde uzun zamandır klinik alanlarda ve araştırmalarda Türkçe versiyonu kullanılmış ancak geçerlik-güvenilirlik çalışması Sılay ve Akyol tarafından yakın zamanda yapılmıştır¹⁸. Araştırmada RASS için gözlemciler arasındaki uyumun birinci gün yüksek derecede ve önemli olduğu ($r=.649$, $p<0.005$), ikinci ve üçüncü gün ise mükemmel düzeyde ve önemli olduğu (sırasıyla: $r=.949$, $p<0.001$; $r=1.000$, $p<0.001$) gösterilmiş, geçerlik ve güvenilirliği yüksek bulunmuştur¹⁸.

RSS; hastaların sedasyon düzeyini belirlemede Ramsay ve ark. tarafından 1974 yılında geliştirilen bir ölçektir¹⁹. Bu ölçek uyanıklık düzeyini içeren ilk üç madde ve uyku düzeyini içeren son üç madde olmak üzere toplam altı maddeden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla, hasta huzursuz ve/veya ajite, oryante, sakin ve koopere, hasta sadece emirlere uyar, belirgin yanıt, azalmış yanıt ve yanıt yoktur. Ölçek uyanıklık düzeyini huzursuz ve/veya ajiteden başlayarak, azalmış yanıt ve yanıt yok basamağına kadar 1'den 6'ya kadar puanlayarak tanımlamaktadır^{20, 21}. Yapılan bir çalışmada Ramsay pozitif skorlarının (2'den 4'e) ve Richmond pozitif skorlarının (0'dan -3'e) YBÜ'den taburculuk ile %100 duyarlılık ve %67 özgüllük ile pozitif bir korelasyona; derin sedasyon Ramsay ≥ 5 veya Richmond ≤ -4 skorları ile mortalite arasında %97 özgüllük ve %75 duyarlılık ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir²². Ülkemizde Türkçe versiyonu yoğun bakımlarda sık kullanılmasına rağmen, geçerlik-güvenilirliğine ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Deliryum Değerlendirme Araçları

Tablo I. Deliryumu değerlendiren bazı araçlar ve özellikleri

DEĞERLENDİRME ARAÇLARI (ORJİNAL İSİM)	DELİRYUMU DEĞERLENDİRME ÖZELLİKLERİ											
	EN SIK KULLANILAN ARAÇLAR	Türkçe versiyonu	Türkçe geçerlik güvenirliği	Madde sayısı	Popülasyon	Uygulama süresi (Yaklaşık dakika)	Hastanın uyanıklığı	Tanımlama	Tarama	Şiddeti	Motor belirtiler	Sadece bilişsel belirtiler
NEECHAM Confusion Scale	✓	✓	9	E	10			✓				
Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC)	✓	✓	5	E	<1		✓	✓				
Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	✓	✓	9	E, P	<1	✓				✓		
Ramsay Sedation Scale (RSS)	✓		6	E, P	<1	✓						
Confusion Assessment Method (CAM)	✓		9	E	<5		✓	✓	✓			
Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)	✓	✓	4	E	<5		✓		✓			
Paediatrics CAM-ICU (pCAM-ICU)			4	P	<5		✓					
Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)			10	E	10-15		✓		✓	✓		
Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)	✓	✓	16	E, P	<5				✓	✓		
Mini Mental Status Examination (MMSE)	✓	✓	11	E	<10							✓
Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale	✓		5	P	<5			✓				
Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)	✓	✓	8	E	5-10			✓				
Delirium Observation Screening Scale (DOS)			25	E	5-10			✓				
Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)	✓		7	E	<1	✓						
Motor Activity Assessment Scale (MAAS)	✓		7	E	<1	✓				✓		
Clock Drawing Test	✓	✓		E, P	<5							✓
DAHA AZ SIKLIKLA KULLANILAN ARAÇLAR												
Delirium-O-Meter			12	E	3-5				✓			
Global Attentiveness Rating (GAR)			1	E	<3			✓		✓		
Delirium Symptom Interview			109	E	10-15		✓		✓			
Saskatoon Delirium Checklist			10	E	<10		✓					
Delirium Motor Subtype Scale (DMSS)			11	E, P	<3					✓		
Delirium Index (DI)			7	E	<3				✓			
Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)			8	P	<3			✓				
Clinical Assessment of Confusion - A and B			A: 25 B:58	E	A: 5-10 B: 10-15		✓					
Cognitive Test for Delirium			9	E	10-15							✓
Confusional State Evaluation Scale			22	E	<30				✓			
Delirium Assessment Scale			8	E	3-5				✓			
Digit Span Test	✓			E	<5							✓
Sophia Observation Withdrawal Symptoms - Pediatric Delirium			22	P	3-5			✓				
Delirium Motor Symptom Scale			11	E	<5					✓		
Vigilance "A" Test			29	E	5-10							✓

E: Erişkin, P: Pediatrik

Tablo II. Deliryum öncesi uyanıklığı değerlendirmede en sık kullanılan araçlar

Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS) (12,13)	Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) (19)	Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS) (23)	Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) (25)
+1 (Huzursuz: Endişeli ama hareketleri saldırgan değil.)	1 (Endişeli ve ajite veya huzursuz veya her ikisi)	6 (Tehlikeli ajite:ET ve kateterleri çeker, yataktan kalkmaya çalışır ve debelenir, çalışanlara saldırır.)	7 (Tehlikeli ajite: ET ve kateterleri çeker, yataktan kalkmaya çalışır ve debelenir, çalışanlara saldırır.)
+2 (Tedirgin-ajite: Sık amaçsız hareket ya da hasta-ventilatör uyumsuzluğu.)	2 (Kooperatif, oryante ve sakin)	5 (Ajite: ET ısırrır, sık sözlü uyarılara rağmen sakinleşmez, fiziksel müdahale gerektirir.)	6 (Aşırı ajite: ET ısırrır, sık sözlü uyarılara rağmen sakinleşmez, fiziksel müdahale gerektirir.)
+3 (Çok ajite: Tüpleri kateterleri çeker veya personele karşı saldırgan davranışlar sergiler.)	4 (Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana belirgin yanıt)	4 (Huzursuz ve koopere: Uyarıya gerek yoktur, hasta çarşafı veya tüple oynar, üzerini açar, emirlere uyar.)	5 (Ajite: Anksiyöz veya hafif ajite, oturmaya çalışır, sözlü uyarılar ile sakinleşir.)
+4 (Hırçın: Hırçın ve öfkeli, personel için tehlikeli olabilecek düzeyde.)	5 (Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana hafif yanıt)	3 (Sakin ve koopere: Uyarıya gerek yoktur, hasta örtü ve giysilerini amaçlı olarak düzelterebilir, emirlere uyar.)	4 (Sakin ve koopere: Sakin, kolayca uyanır, emirlere uyar.)
0 (Uyanık ve sakin)	6 (Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana yanıt yok)	2 (Dokunma veya adına yanıt veren: Dokunulduğunda ve adı ile seslendirildiğinde gözlerini açar veya kaşlarını kaldırır veya başını uyarının geldiği tarafa çevirir veya ekstremite hareket ettirir.)	3 (Sedatize: Sözlü veya hafif sarsma ile uyanır, tekrar uyur, basit emirlere uyar.)
-1 (Uykulu: Sesli uyarıya 10 saniyeden uzun göz açma veya göz teması sağlanmaz.)		1 (Sadece aşırı uyarıya yanıt veren: Sadece aşırı uyarı ile gözlerini açar veya kaşlarını kaldırır veya başını uyarının geldiği tarafa çevirir veya ekstremite hareket ettirir.)	2 (Aşırı sedatize: Fiziksel uyarı ile uyanır fakat iletişim kurulamaz, emirlere uyamaz.)
-2 (Hafif sedasyon: Sesli uyarılara kısa süreli göz açar.)		0 (Yanıtız:Aşırı uyarıya rağmen yanıt yoktur.)	1 (Yanıtız: Uyarılara minimal yanıt veya yanıtız, iletişim kurulamaz, emirlere uyamaz.)
-3 (Bilinçli düzeyde sedasyon: Göz açar ancak göz teması kurulamaz.)			
-4 (Derin sedasyon: Sesli uyarıya yanıt yok fiziksel uyarıyla herhangi bir hareket yapar.)			
-5 (Uyandırılmaz: Ses veya fiziksel uyarıya cevap yok.)			

ET: Endotrakeal tüp

MAAS, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kullanım için onaylanmış gözlemsel bir değerlendirme ölçeğidir. Yoğun bakım hastalarında sedasyon ve ajitasyon düzeyini değerlendirmek için Devlin ve ark. tarafından 1999 yılında geliştirilmiş yüksek geçerlik-güvenilirlikte bir araç olduğu (cronbach alpha =0.83) saptanmıştır^{23,24}. MAAS'a göre hasta 0 (cevap veremeyen) ile 6 (tehlikeli ajite, işbirlikçi olmayan) arasında puanlanmaktadır²⁴. Ülkemizde Türkçe versiyonu bulunmakla birlikte herhangi bir geçerlik-güvenilirlik çalışmasına rastlanmamıştır.

Riker ve ark. tarafından 1994 geliştirilen SAS, YBÜ için test edilen ve geliştirilen ilk skaladır²⁵. MASS, SAS'tan esinlenerek geliştirilmiştir. SAS, MAAS'a benzer şekilde tehlikeli ajitasyondan derin sedasyona kadar değişen 7 sedasyon ve ajitasyon seviyesini tanımlamaktadır^{26,27}. YBÜ'de deliryum değerlendirmesi için SAS ve RASS'ın uygunluğunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki skalanın da CAM-ICU kullanımı ile beraber, benzer deliryum değerlendirmesi oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir²⁷. SAS'ın Türkçe versiyonu literatürde karşımıza çıkmakla birlikte herhangi bir geçerlik-güvenilirlik çalışmasına rastlanmamıştır.

Deliryumu Taramaya Yönelik Araçlar

Deliryumun sıklıkla tıbbi veya cerrahi ortamda ortaya çıkması ve hastaların psikiyatri uzmanı tarafından taranmasının her zaman mümkün olmaması nedeniyle, hastaların olası deliryum için psikiyatri uzmanı dışında diğer sağlık profesyonelleri tarafından da değerlendirilmesi amacıyla birçok tarama aracı tasarlanmıştır^{4,11}. Bu araçlardan bazıları YBÜ gibi spesifik tedavi ortamlarında kullanılmak üzere tasarlanmışken, bazıları pediatri gibi belirli yaş gruplarına odaklanmaktadır⁴. Bu değerlendirme araçlarından NEECHAM Konfüzyon Ölçeği, Hemşirelik Deliryum Tarama Skalası (NuDESC), Deliryum Gözlem Tarama Ölçeği (DOSS), Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol Listesi (ICDSC), Pediatrik Anestezi Deliryum Skalası (PAED) en sık kullanılanlar arasındadır (Tablo III).

NEECHAM Konfüzyon Ölçeği, Neelon ve ark. tarafından 1996 yılında geliştirilmiştir²⁸. Hemşireler tarafından hastaya rutin bakım sağlarken hastanın davranış durumunu değerlendirmek için kullanılacak bir tarama ölçeğidir⁴. Ölçek 3 alt başlıktan oluşmaktadır. Birinci alt ölçek 3 öge ile bilişsel işlem yeteneğini (dikkat, komutları takip etme ve yönlendirme) değerlendirmektedir. Buradaki puanlama 0-14 arasında değişmektedir. İkinci alt ölçek 3 öge ile davranış durumunu (görünüm ve motor ve sözel davranış) değerlendirilmektedir. Bu alt ölçek için derecelendirme ise 0-10 puan arasında değişmektedir^{4,29-31}. Üçüncü alt ölçek fizyolojik parametreleri [yaşamsal işlevlerin stabilitesi (sıcaklık, kan basıncı, kalp hızı ve solunum), oksijen doygunluğu stabilitesi ve idrar kontinans kont-

rolü) değerlendiren 3 ögeden oluşmaktadır. Toplam puan 0 (minimum yanıt) ile 30 (normal işlev) arasında değişmektedir. 20 puan altı şiddetli deliryumu gösterirken, 20-24 arasındaki puan deliryumun hafif veya erken gelişimini göstermektedir. 25 ve 26 puanları hastaların deliryum için yüksek risk altında olduğunu, 27-30 puan arası ise normal fonksiyonu göstermektedir (4,29-31). Değerlendiriciler arası yüksek güvenilirliğe (r = 96), yüksek duyarlılığa (% 95) ve özgüllüğe (% 78) sahip olduğu bildirilmiştir^{11,28}. Bunun yanı sıra MMSE ile iyi bir korelasyonu olduğu bildirilmiştir¹¹. Ölçeğin uygulama süresi yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bu ölçek başlangıçta kalça kırığı olan hastalarda deliryumu değerlendirmek için tasarlanmış ancak daha sonra bakım evleri, hastane servisleri ve YBÜ gibi diğer klinik ortamlarda kullanılmıştır⁴. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanma çalışması Elilob ve Karaöz tarafından yapılmış, iç tutarlılık katsayısı 0.74, gözlemciler arası uyum Fleiss kappa katsayısı 0.70 olarak bulunmuştur³¹.

NuDESC, Gaudreau ve ark. tarafından 2005 yılında geliştirilmiştir³². Oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, uygunsuz konuşma, halüsinasyon ve psikomotor geriliği değerlendiren 5 maddelik bir tarama ölçeğidir³³. Rutin uygulamada klinik gözlem temelinde bir hemşire tarafından uygulanacak şekilde tasarlanmıştır. Her madde 3 puanlık bir ölçekte (0-2) derecelendirilmekte ve toplam puan 0-10 arasında değişmektedir. Deliryum için eşik değerin 2 olduğu bildirilmektedir^{4,33,34}. Ölçeği tamamlamak yaklaşık 1 dakika sürmektedir⁴. NuDESC'in deliryum tanısı için %85.7 duyarlılığa ve %86.8 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir³². Ölçek ülkemize Çınar ve Aslan tarafından kazandırılmış olup, duyarlılığı 92.27, özgüllüğü ise 92.72 olarak belirlenmiştir³⁴.

Schuurmans ve ark. tarafından geliştirilen DOSS, DSM-IV kriterlerine dayanarak oluşturulmuş 25 maddelik bir ölçektir. Rutin hasta bakımı sırasında hemşireler tarafından erken deliryum semptomlarını taramak üzere tasarlanmıştır³⁵. Ölçek daha sonra 13 maddeye indirgenmiştir. 13 madde "mevcut" veya "yok" olarak ikiye ayrılarak puanlandırılır (toplam puan 0-13). 3'ten yüksek bir skor deliryumu göstermektedir³⁶. Gündüz ve gece nöbetlerinde hemşireler tarafından derecelendirilebilir. DOSS'un yüksek iç tutarlılığa (0.96) ve yüksek içerik geçerliliğine (0.93) sahip olduğu gösterilmiştir^{4,35}. Ölçeğin DSM-IV deliryum tanısına karşı öngörülebilir geçerliliğinin, MMSE ile korelasyonunun iyi olduğu bildirilmiştir⁴. DOSS henüz Türkçe literatüre kazandırılmamıştır.

Deliryum Değerlendirme Araçları

Tablo III. Deliryumu taramaya yönelik bazı araçlar ve içerikleri

NEECHAM Konfüzyon Ölçeği (28,31)	Hemşirelik Deliryum Tarama Skalası (NuDESC) (32,33)	Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol Listesi (ICDSC) (37, 40)
1.Bilgiyi işleme Dikkat (Puan aralığı: 0-4) Komut (Puan aralığı: 0-5) Oryantasyon (Puan aralığı: 0-5) 2.Davranış Görünüm (Puan aralığı: 0-2) Motor davranışlar (Puan aralığı: 0-4) Sözel durumu (Puan aralığı: 0-4) 3.Fizyolojik parametreler Yaşam bulguları (Puan aralığı: 0-2) Oksijen saturasyonu (Puan aralığı: 0-2) Üriner boşaltım kontrolü (Puan aralığı: 0-2)	1.Oryantasyon bozukluğu (Puan aralığı: 0-2) 2.Uygunsuz davranış (Puan aralığı: 0-2) 3.Uygunsuz konuşma (Puan aralığı: 0-2) 4.Halüsinasyon (Puan aralığı: 0-2) 5.Psikomotor retardasyon (gerileme) (Puan aralığı: 0-2)	1.Bilinç Düzeyinin Değişmesi (Puan aralığı: 0-1) 2.Dikkatsizlik (Puan aralığı: 0-1) 3.Oryantasyon Bozukluğu (Puan aralığı: 0-1) 4.Halusinasyon-Delüzyon-Psikoz (Puan aralığı: 0-1) 5.Psikomotor Ajitasyon veya Gerileme (Puan aralığı: 0-1) 6.Uygunsuz Konuşma ve Duygu Durumu (Puan aralığı: 0-1) 7.Uyku/Uyanıklık Döngüsünün Bozulması (Puan aralığı: 0-1) 8.Semptomların Dalgalanması (Puan aralığı: 0-1)
Toplam puan: 0-30. Değerlendirme 0-19: Orta düzeyden ciddi düzeye konfüzyon 20-24: Orta veya konfüzyonun erken dönemi 25-26: Konfüze değil, konfüzyon için yüksek riskli 27-30: Normal işlev	Toplam puan: 0-10. Değerlendirme Toplam puanın 2 ve üzeri olması deliryum lehine.	Toplam puan: 0-8. Değerlendirme Toplam puanın 4 ve üzeri olması deliryum lehine.

Tablo IV. Deliryumu tanılamaya yönelik bazı araçlar ve içerikleri

Deliryum Derecelendirme Ölçeği-Revize-98 (DRS-R-98) (46-48)	Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM-ICU) (55,56)
SEMPTOMLAR 1.Uyku-Uyanıklık Siklusu(Puan aralığı: 0-3) 2.Algisal Rahatsızlık ve Halüsinasyonlar (Puan aralığı: 0-3) 3.Sanrılar (Puan aralığı: 0-3) 4.Duygulanım Değişikliği (Puan aralığı: 0-3) 5.Dil (Puan aralığı: 0-3) 6.Düşünce Akışı (Puan aralığı: 0-3) 7.Aşırı Motor Hareketlilik (Puan aralığı: 0-3) 8.Motor Gerilik (Puan aralığı: 0-3) 9.Oryantasyon (Puan aralığı: 0-3) 10.Dikkat (Puan aralığı: 0-3) 11.Kısa Dönem Hafıza (Puan aralığı: 0-3) 12.Uzun Dönem Hafıza (Puan aralığı: 0-3) 13.Görsel-Uzamsal Yetenek (Puan aralığı: 0-3)	1.Zihinsel durumdaki akut bir değişiklik veya zihinsel durumdaki dalgalanan değişiklikler a. Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği oldu mu? b. Son 24 saatte bilinci açılıp kapandı mı? Uygunsuz davranışın düzeliyor, kötüleştiği oldu mu? c. Sedasyon skalası ve ya koma skalası değerleri son 24 saat içinde değişti mi? 2.İşitsel veya görsel test kullanılarak ölçülen dikkatsizlik a. Hasta dikkatini toplamakta zorluk çekiyor mu? b. Hastanın dikkatini sürdürmekte ve ya başka yöne kaydırmakta sıkıntısı var mı? c. Dikkat değerlendirme muayenesinde başarılı oldu mu? Şimdi size harfleri okuyacağım. Her A harfini duyduğunuzda elimi sıkınız. (Her bir harfi bir saniyede okuyunuz.) L T P E A O A I C T D A L A A A N I A B F S A M R Z E O A D P A K L A U C J T O E A B A A Z Y F M U S A H E V A A R A T
TANISAL 14.Temporal Başlangıçlı Semptomlar (Puan aralığı: 0-3) 15.Semptomlarda Dalgalanmalar (Puan aralığı: 0-3) 16. Fiziksel Bozukluk (Puan aralığı: 0-3)	3.Dağınık düşünce a. Hasta ekstübe ise, hastanın konuşması, düşünce içeriği konudan konuya atlıyor, düşünce içeriği, akışı ve organizasyonu bozulmuş mu? b. Hasta ventilatörde ise şu sorulara cevap verebiliyor mu? -Taş suda yüzer mi? Balık denizde mi olur? Bir kilogramdan daha mı ağırdır? Çivi çakmak için çekiç mi kullanılır? -Sorulara yönelik 3'ten fazla yanlış yaptı mı? c. Hasta soruları izleyebiliyor, şu komutlara uyabiliyor mu? -Düşüncelerinizde, karışıklık, düzensizlik var mı? Bu kadar parmağınızı kaldırın (muayene eden hastanın görebileceği mesafede iki parmağınızı kaldırın). Aynı hareketi diğer elinizle yapın. 4.Değişmiş bilinç seviyesi durumu a. Aşırı aler tb. Laterjik c. Stupord. Koma
Değerlendirme Semptom puanının 15, toplam puanın 18'den büyük olması deliryum lehine.	Değerlendirme 1. ve 2. kriterlerin mutlaka olumsuz olması, bunlara ek olarak 3. ya da 4. kriterlerden en az birinin olumsuz olması deliryum lehine.

ICDSC Bergeron ve ark. tarafından 2001 yılında DSM-IV deliryum kriterlerine dayanarak geliştirilen araçtır³⁷. Ölçek 8 maddeden oluşmakta; her bir madde (0 veya 1 puan), önceki 24 saat içinde hastanın davranışını temel alarak derecelendirilmektedir. ICDSC ile bilinç düzeyi, dikkat bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, delüzyonlar, psikozlar, psikomotor ajitasyon ya da retartasyon, uygun olmayan

konuşma ya da duyulanım, uyku/uyanıklık döngü bozuklukları ve semptom dalgalanmaları değerlendirilmektedir^{38,39}. Değerlendirme puanının ≥ 4 olması deliryum varlığını göstermektedir. ICDSC'nin sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %99 ve %64 olduğu bulunmuştur³⁷. Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışması mevcut olup, yüksek cronbach alfa katsayısı (0.72-

0.83) ve iç tutarlılık katsayısı ile ölçeğin güvenilir olduğu bildirilmiştir⁴⁰.

PAED, 2004 yılında Sikich ve Lerman tarafından, çocuklarda (>2 yaş) anestezi sonrası deliryumunu ölçmek için tasarlanmıştır⁴¹. Beş ifadeden oluşan ("çocuk göz teması kurar"dan "çocuk avutulamaz"a kadar) ölçek 1'den 4'e kadar derecelendirilmiş olup, ölçekten maksimum 20 puan alınmaktadır^{42,43}. Ölçeğin iç tutarlılığı 0.89, güvenilirliği 0.84, duyarlılığı 0.64 bulunmuştur⁴¹. Ölçeğin Türkiye'de birkaç çalışmada kullanıldığı görülmekle birlikte^{44,45}, geçerlik-güvenilirliği ile ilgili sonuçlara rastlanmamıştır.

Deliryumu Tanılamaya Yönelik Araçlar

Yıllar içinde deliryum tanısı koymak için DSM deliryum kriterlerine göre çeşitli tanı araçları geliştirilmiştir^{4,11}. Bu araçlar arasında Deliryum Derecelendirme Ölçeği-Revize-98 (DRS-R-98), Memorial Deliryum Değerlendirme Ölçeği (MDAS), Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM), Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM-ICU), Pediatrik Konfüzyon Değerlendirme Metodu (pCAM-ICU) en sık kullanılanlar arasındadır (Tablo IV).

DRS-R-98, deneyimli bir uzman tarafından kullanılması önerilen, geniş yelpazede deliryum semptomlarının değerlendirilmesine yönelik Trzepacz ve ark. tarafından 1988 yılında (DSR olarak) geliştirilmiş, 2001 yılında revize edilmiş bir araçtır^{46,47}. Son zamanlarda araştırmalarda deliryumun ciddiyetini ve fenomenolojisini incelemek için kullanılan popüler değerlendirme araçlarındandır. Ölçek 13'ü semptomların şiddetini değerlendiren, 3'ü tanı açısından önem taşıyan toplamda 16 maddeden oluşmaktadır. Derecelendirme 24 saat öncesi için yapılmaktadır. Her bir önem derecesi ögesinin derecelendirme düzeyleri, söz konusu belirti için uygun açıklamalarla ilişkilendirilmektedir. Şiddet derecelendirmeleri 0 ile 3 arasında değişmekte ve şiddet derecesi puanının 15, toplam puanın 18'den büyük olması deliryumu tanımlamaktadır⁴⁶⁻⁴⁸. Ölçeğin değerlendiriciler arası güvenilirlik sınıf içi korelasyon katsayısının 0.99 ve iç tutarlılığın 0.90 ile yüksek olduğu bildirilmiştir⁴⁷. Ölçeğin Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışması mevcut olup, değerlendiriciler arası güvenilirlik cronbach alfa değeri 0.99 ve 16 kesme puanının duyarlılığı %100, özgüllüğü %88.5 olarak bulunmuştur⁴⁸. DRS-R-98 ayrıca pediatrik deliryumu değerlendirmek için de kullanılmaktadır⁴⁹.

MDAS Breitbart ve ark. tarafından geliştirilmiş (1997), deliryumun şiddetini ölçmek için tasarlanmış, hekim değerlendirmesi gerektiren bir araçtır⁵⁰. Uyarılma ve bilinç düzeyindeki rahatsızlıkları ve çeşitli bilişsel işlev alanlarını (hafıza, dikkat, yönelim ve düşünme bozuklukları) ve psikomotor aktiviteyi değerlendiren 10 maddeye sahiptir. Maddeler, hasta ile mevcut etkileşime veya son birkaç saat içindeki davranış veya

deneyimlerinin değerlendirilmesi ile 0-3 puan arası derecelendirilmekte ve tamamlanması yaklaşık 10-15 dakika gerektirmektedir⁵¹. Değerlendiriciler arasında yüksek güvenilirliğe (0.92), iç tutarlılığa (0.91) sahip olduğu gösterilmiştir⁵⁰. MDAS, deliryumlu hastalar ile diğer bilişsel bozukluk bozuklukları olan veya bilişsel bozukluğu olmayan hastalar için de kullanılmaktadır⁴. Deliryum tanısı koymak için 13'lük bir kesme puanının yararlı olduğu gösterilmiştir^{50,51}. Ülkemizde Türkçe geçerlik-güvenilirliği çalışmasına rastlanmamıştır.

CAM, deliryum tanılanmasında kullanılan 1990 yılında geliştirilmiş bir araçtır ve deliryumun 9 özelliğini, şiddetini ve dalgalanmasını değerlendirmektedir: akut başlangıç, dikkatsizlik, dağınık düşünme, değişen bilinç seviyesi, yönelim bozukluğu, hafıza bozukluğu, algısal bozukluklar, psikomotor ajitasyon veya gerilik ve uyku-uyanıklık döngüsü⁵². Psikiyatrist olmayan sağlık profesyonelleri tarafından 5 dakika içinde uygulanabilmektedir. Ancak tercihen doktorlar veya uygulamak için eğitim almış kişiler tarafından kullanılması önerilmektedir⁴. CAM tanı algoritması DSM-III-R kriterlerinin temel unsurlarına dayanmaktadır^{52,53}. Ölçeğin duyarlılığına yönelik çalışmalarda sonuçların %46-100 arasında değiştiği bildirilmiştir. 7 yüksek kaliteli çalışmanın havuzlanmış verilerine dayanarak CAM'in deliryum teşhisinde (psikiyatristler arasında) %94 duyarlılık, %89 özgüllük ve değerlendiriciler arası yüksek güvenilirlik ile yüksek eşzamanlı geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir⁵⁴. Ülkemizde Türkçe versiyonu bulunmasına rağmen, geçerlik-güvenilirlik çalışmasına rastlanmamıştır. Araştırma ortamında CAM'den çok başka bir versiyonu olan CAM-ICU'nun daha sık kullanıldığı görülmektedir.

CAM-ICU, Ely ve ark. tarafından geliştirilen, sözel olarak cevap veremeyen (mekanik ventilasyon uygulanan) hastalarda kullanılmak üzere DSM-IV kriterlerini temel alarak oluşturulmuş bir değerlendirme aracıdır⁵⁵. En çok kullanılan deliryum değerlendirme araçlarındandır. CAM-ICU ile hastaların;¹ zihinsel durumdaki akut bir değişiklik veya zihinsel durumdaki dalgalanan değişiklikler;² işitsel veya görsel test kullanılarak ölçülen dikkatsizlik; ve³ dağınık düşünce; veya⁴ değişmiş bilinç seviyesi durumu değerlendirilir^{55,56}. Ölçek ile deliryum belirlendiğinde, yani CAM-ICU pozitif olduğunda, hastalarda değerlendirme kriterlerinden 1 ve 2'nin ya da 3 veya 4'ün mevcut olması gerekmektedir. Ölçeğin uygulanabilmesi için, hastanın fiziksel stimülasyona ihtiyaç duymadan sesle uyarılabilmesi gerekmektedir^{57,58}. Bu nedenle RASS ile birlikte kullanılmaktadır. RASS kullanılarak yapılan bu değerlendirmede hastada derin bir sedasyon ya da bilinçsizlik varsa (RASS puanı -4 ile -5 arasında) CAM-ICU kullanılamamaktadır. RASS puanının -3 ile +4 arasında olduğu, hastanın cevap ve tepki verebileceği durumda CAM-ICU kullanılarak deliryum açısından değerlendirme yapılmalıdır^{39,58,59}. CAM-ICU'nun orijinal geçerlik çalışmasında spesifitesi ve

Deliryum Değerlendirme Araçları

gözlemciler arası uyumu yüksek bulunmuş, sensitivitesinin %95, spesifitesinin %98 olduğu rapor edilmiştir⁵⁶. CAM-ICU kullanmanın en önemli avantajları; her hastanın ortalama 2-5 dakika gibi kısa sürede değerlendirilmesine olanak vermesi ve hastanın konuşmasına bağımlı olmamasıdır (Örn; kendini sözlü olarak ifade edemeyen ya da endotrakeal tüpü olan hastalar)³⁹. Ölçeğin Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışması Aypar ve ark. tarafından yapılmış, duyarlılığının %65-69, özgüllüğünün %97 ve güvenilirliğinin (kappa=0,96) yüksek olduğu saptanmıştır⁶⁰.

pCAM-ICU, DSM-IV-TR kriterlerine dayanarak pediatrik YBÜ ortamında deliryumu değerlendirmek için 2008 yılında tasarlanmıştır⁶¹. İçeriği CAM ve CAM-ICU'dan esinlenerek, 5 yaşında bir çocuk için gelişimsel olarak uygun soruları içerecek şekilde değiştirilmiştir. Deliryumu CAM-ICU gibi 4 madde ile değerlendirmekte ve 1 ve 2. maddenin ya da 3 veya 4. maddenin deliryum lehine olması gerekmektedir^{61,62}. pCAM-ICU'nun orijinal çalışmasında %83 duyarlılık, %99 özgüllük ve yüksek iç tutarlılığa (0.96) sahip olduğu bildirilmiştir⁶¹. Ölçeğin ülkemizde Türkçe geçerlik-güvenilirliği henüz yapılmamıştır.

Deliryumun Bilişsel Semptomlarına Yönelik Değerlendirme Araçları

Bilişsel bozukluklar, deliryumun önemli belirtileri arasında yer almaktadır. Literatürde bu amaçla temel olarak bilişsel işlevlerdeki bozuklukları değerlendirmek için tasarlanmış araçların, deliryum taraması için kullanıldığı da görülmektedir⁴. Bu tarz değerlendirme araçları hastalarda bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılabilir. Ancak tarama veya tanı aracı olarak kullanılması önerilmemektedir^{4,8}. Bu tarz araçlara örnek olarak Mini Mental Durum Testi (MMSE), Saat Çizme Testi verilebilir.

MMSE, bilişsel bozukluğu değerlendirmek için 1975 yılında tasarlanmış, 11 sorudan oluşan 30 puanlık bir araçtır ve 5 geniş bilişsel işlev alanını kapsamaktadır: yönlendirme (10 puan), kayıt (3 puan), dikkat ve hesaplama (5 puan), hatırlama (3 puan) ve dil (9 puan)⁶³. Tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bilişsel bozukluğu göstermek için tarama eşiği olarak 24 puan altı kullanılmaktadır^{63,64}. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, MMSE'nin deliryumu değerlendirmede kullanımı çalışmalarla incelenmiş, testin deliryumu tanılamada tek başına kullanılmasının doğru olmadığı ancak yaklaşık %93 doğrulukla deliryuma yönelik yüksek puanlamaları ekarte etmek için başlangıçta yararlanılabileceği bildirilmiştir⁶⁵. Türkiye'deki geçerlik-güvenilirliği 2002 yılında test edilmiş ve farklı uygulayıcılar arası güvenilirlik tespit edilmiştir⁶⁶.

Saat Çizme Testi, deliryum taramasında kullanılan, uygulaması kolay yardımcı araçlardan biridir. 1960'lı yılların başlarında geliştirilmiştir⁶⁷. Bu testte

hastaya önceden hazırlanmış bir daire (yaklaşık 10 cm çapında) verilmekte ve "Bu bir saat yüzüdür. Lütfen sayıları doldurun ve ardından zamanı 10'dan 11'e ayarlayın." gibi komutlarla saat çizmesi istenmektedir^{4,68}. Bu test ile değerlendirilen bilişsel alanlar arasında; anlama, planlama, görsel bellek, görsel-uzamsal yetenek, motor programlama ve yürütme, soyutlama, konsantrasyon ve yanıt inhibisyonu bulunmaktadır. Altı puan üzerinden değerlendirilir. Dört puanın altı bozulmuş kognitif fonksiyonla uyumludur⁶⁷. Saat Çizme Testi de MMSE gibi deliryumu tanılamada tek başına kullanılabilir bir tanı aracı değildir. Yaşlı hastalarda saat çizme testinin deliryumu belirleme durumunun incelendiği bir çalışmada bu testin deliryum varlığından veya şiddetinden bağımsız olarak bilişsel bozukluğu yansıttığı, tek başına deliryumu saptamada yetersiz olacağı bildirilmiştir⁶⁷.

Sonuç

Sağlık profesyonelleri günümüzde hala deliryumlu bir hastayı uygun şekilde yönetebilmek konusunda zorluklarla karşılaşabilmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri olarak deliryumu değerlendirmede hastaya uygun, geçerli ve güvenilir bir aracın seçilmemesi gösterilebilir. Deliryuma yönelik değerlendirme araçları yıllar içinde artarak tanılama ve taramanın dışına çıkmış, motor alt tipleri, semptomları, etiyolojik faktörleri tanımlamak gibi birçok alana yayılmıştır. Ayrıca, deliryumu olan hastalarda kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmamış olsa da, deliryum ciddiyetini ve mortalite tahminini derecelendirmek için kullanılan birçok yardımcı araç, bu dalgalanan bozukluğun daha iyi anlaşılması için araştırmalara dahil edilmiştir. İlerleyen yıllarda pediatrik ve yoğun bakım hastalarına özel deliryum araçları da tasarlanarak bu tarz özel alanlar için spesifik deliryum araçlarına ihtiyacın önemi fark edilmiştir. Gelecekte, rutin klinik uygulamalarda ve araştırma ortamında yararlılıklarını artırmak için bu araçların daha çok kullanılmasına ve Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mattoo SK, Grover S, Gupta N. Delirium in general practice. *Indian J Med Res.* 2010;131:387-98.
2. Grover S, Shah R. Delirium-related distress in caregivers: a study from a tertiary care centre in India. *Perspect Psychiatr Care.* 2013;49(1):21-29.
3. Grover S, Shah R. Distress due to delirium experience. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(6):637-639.
4. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatry.* 2012;2(4):58-70.
5. Tiegies Z, Evans JJ, Neufeld KJ, MacLulich AMJ. The neuropsychology of delirium: advancing the science of delirium assessment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(11):1501-1511.

6. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. *Front Neurol*. 2012;3:101.
7. Johansson YA, Bergh I, Ericsson I, Sarenmalm EK. Delirium in older hospitalized patients-signs and actions: a retrospective patient record review. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):43.
8. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:875196.
9. Coster WJ. Making the best match: selecting outcome measures for clinical trials and outcome studies. *Am J Occup Ther*. 2013;67(2):162-170.
10. Angel C, Brooks K, Fourie J. Standardizing Management of Adults with Delirium Hospitalized on Medical-Surgical Units. *Perm J*. 2016;20(4):16-002.
11. Mariz J, Costa Castanho T, Teixeira J, Sousa N, Correia Santos N. Delirium Diagnostic and Screening Instruments in the Emergency Department: An Up-to-Date Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2016;1(3):22.
12. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-1344.
13. Han JH, Vasilevskis EE, Schnelle JF et al. The Diagnostic Performance of the Richmond Agitation Sedation Scale for Detecting Delirium in Older Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med*. 2015;22(7):878-882.
14. Nagaraj SB, McClain LM, Zhou DW et al. Automatic Classification of Sedation Levels in ICU Patients Using Heart Rate Variability. *Crit Care Med*. 2016;44(9):e782-e789.
15. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):479-484.
16. Grover S, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Delirium in Elderly. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(Suppl 3):S329-S340.
17. Arumugam S, El-Menyar A, Al-Hassani A et al. Delirium in the Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock*. 2017;10(1):37-46.
18. Sılay F, Akyol A. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sedasyon-Ajitasyon ve Ağrı Değerlendirmesinde Kullanılan İki Ölçüm Aracının Türkçe'ye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2018;22(2):50-65.
19. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;2(5920):656-659.
20. Esen H, Öntürk ZK, Badır A, Aslan FE. Entübe ve Sedatize Yoğun Bakım Hastalarının Pozisyon Verme ve Aspirasyon Sırasındaki Ağrı Davranışları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;1(2):89-93.
21. Kaya P, Erden S. Cross-cultural adaptation, validity and reliability of the Turkish version of Revised Nonverbal Pain Scale. *Agri* 2019;31(1):15-22.
22. Mendes CL, Vasconcelos LCS, Tavares JS et al. Ramsay and Richmond's scores are equivalent to assessment sedation level on critical patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2008;20(4):344-348.
23. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1271-1275.
24. Korhan EA, Bor C, Uyar M. Yetişkin Yoğun Bakım Hastasında Ağrının Değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2012;16(2):57-65.
25. Riker RR, Picard JT, Fraser GL . Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients . *Crit Care Med*. 1999; 27(7):1325-1329.
26. Sılay F, Akyol A. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sedasyon Kontrolünde Hemşirenin Rolü. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2017;21(1):28-35.
27. Khan BA, Guzman O, Campbell NL et al. Comparison and agreement between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in evaluating patients' eligibility for delirium assessment in the ICU. *Chest*. 2012;142(1):48-54.
28. Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res*. 1996;45(6):324-330.
29. Gemert van LA, Schuurmans MJ. The Neecham Confusion Scale and the Delirium Observation Screening Scale: capacity to discriminate and ease of use in clinical practice. *BMC Nurs*. 2007;6:3.
30. Sörensen Duppils G, Johansson I. Predictive value and validation of the NEECHAM Confusion Scale using DSM-IV criteria for delirium as gold standard. *Int J Older People Nurs*. 2011;6(2):133-142.
31. Elibol N, Karaöz S. NEECHAM Konfüzyon Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2019; 20(Ek sayı.1):48-54.
32. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368-375.
33. De J, Wand AP. Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist*. 2015;55(6):1079-1099.
34. Çınar F, Eti Aslan F. Evaluation of Postoperative Delirium: Validity and Reliability of the Nursing Delirium Screening Scale in the Turkish Language. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2019;9:362-373.
35. Schuurmans MJ, Donders RT, Shorridge-Baggett LM, Duursma SA. Delirium case finding: pilot testing of a new screening scale for nurses. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:53.
36. Schuurmans MJ, Shorridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract*. 2003;17(1):31-50.
37. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-864.
38. Carvalho JP, de Almeida AR, Gusmao-Flores D. Delirium rating scales in critically ill patients: a systematic literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(2):148-154.
39. Bölüktaş RP. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Yaşlı Hastalarda Deliryumun Değerlendirilmesi, Önlenmesi ve Yönetimine İlişkin Stratejiler. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2015;19(2):68-79.
40. Kose G, Bolu A, Ozdemir L, Acikel C, Hatipolu S. Reliability and validity of the intensive care delirium screening checklist in Turkish. *Int J Nurs Knowl* 2016;27(2): 119-124.
41. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1138-1145.
42. Mason KP. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):335-343.
43. Lee CA. Paediatric Emergence Delirium: An Approach to Diagnosis and Management in the Postanaesthesia Care Unit. *J Perioper Crit Intensive Care Nurs*. 2017;3(2):1-3.
44. Uğur G, Bombacı E, Çevik B. Evaluation of Factors Affecting Emergence Agitation in Pediatric Anesthesia Practice. *SCIE* 2018;29(1):36-44.
45. Ahrazoğlu M, Türktan M, Özbek H, Güneş, Y. Çocuklarda Şaşılık Cerrahisinde Sevofluran ve Desfluran Anestezisininin

Delirium Değerlendirme Araçları

- Derlenme ve Ajitasyon Üzerine Etkileri. *Cukurova Medical Journal* 2012;37(4):186-192.
46. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res.* 1988;23(1):89-97.
 47. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R et al. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:229-242.
 48. Cinar MA, Ozmenler KN, Ozsahin A, Trzepacz PT. Reliability and Validity of the Turkish Translation of the Delirium Rating Scale-Revised-98. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2014;27(3):186-193.
 49. Turkel SB, Braslow K, Tavaré CJ, Trzepacz PT. The delirium rating scale in children and adolescents. *Psychosomatics* 2003;44:126-129.
 50. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(3):128-137.
 51. Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Cortegiani A, Casuccio A. Delirium assessed by Memorial Delirium Assessment Scale in advanced cancer patients admitted to an acute palliative/supportive care unit. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1303-1308.
 52. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-948.
 53. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(5):823-830.
 54. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Confusion assessment method in the diagnostics of delirium among aged hospital patients: would it serve better in screening than as a diagnostic instrument? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(12):1112-1119.
 55. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286(21):2703-2710.
 56. Ely EW, Margolin R, Francis J et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-1379.
 57. Han JH, Wilson A, Graves AJ et al. Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit in older emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2014;21(2):180-187.
 58. Orman ES, Perkins A, Ghabril M et al. The confusion assessment method for the intensive care unit in patients with cirrhosis. *Metab Brain Dis.* 2015;30(4):1063-1071.
 59. Fan Y, Guo Y, Li Q, Zhu X. A review: Nursing of intensive care unit delirium. *J Neurosci Nurs.* 2012;44(6):307-316.
 60. Aypar Ü, Kanbak M, Yorgancı K et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Ölçeğinin geçerlik güvenilirlik çalışması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi.* 2005;33(4):333-341.
 61. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* 2011;39(1):150-157.
 62. de Grahl C, Luetz A, Gratopp A et al. The paediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU): translation and cognitive debriefing for the German-speaking area. *Ger Med Sci.* 2012;10:Doc07.
 63. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.
 64. Ringdal GI, Ringdal K, Juliebø V et al. Using the Mini-Mental State Examination to screen for delirium in elderly patients with hip fracture. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32(6):394-400.
 65. Mitchell AJ, Shukla D, Ajumal HA, Stubbs B, Tahir TA. The Mini-Mental State Examination as a diagnostic and screening test for delirium: systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(6):627-633.
 66. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(4):273-281.
 67. Zama IN, Maynard WK, Davis MP. Clocking delirium: the value of the Clock Drawing Test with case illustrations. *Am J Hosp Palliat Care.* 2008;25(5):385-388.
 68. Adamis D, Meagher D, O'Neill D, McCarthy G. The utility of the clock drawing test in detection of delirium in elderly hospitalised patients. *Aging Ment Health.* 2016;20(9):981-986.

DERLEME

Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Erişkin Hastalarda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi

Sena Nur BEGEN¹, Selen SEREL ARSLAN²

¹ Atılım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Ankara.

² Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Ankara.

ÖZET

Yutma bozukluğu; periferik ve santral sinir sistemini etkileyen travma veya hastalıklar, kas ve/veya nöromusküler kavşağı etkileyen hastalıklar olmak üzere birçok nörolojik hastalık sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Uluslararası İşlevsellik, Engellilik ve Sağlık Sınıflandırması (ICF) hastalıkları vücut yapıları, vücut fonksiyonları, aktivite ve katılım, kişisel ve çevresel faktörler bağlamında sınıflandırmaktadır. Nörojenik yutma bozukluğu görünürde vücut yapı ve fonksiyonlarındaki yetersizlikler ile ortaya çıksa da kişisel ve çevresel faktörlerin etkisiyle aktivite ve katılımı da kısıtlamaktadır. Halihazırda mevcut olan nörolojik problem kişilerin ruhsal durumu ve yaşam kalitesini etkileyebileceği gibi yutma bozukluğunun eşlik etmesi hem hasta, hem de aile ve bakım veren için ek bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle nörojenik yutma bozukluğuna yaklaşımımız hem değerlendirme, hem de tedavi aşamasında ICF kapsamında bireyi tüm yönleriyle ele almak olmalıdır. Yutma bozukluğu yönetiminde görev alan sağlık profesyonelleri kişi ve aile ve/veya bakım verenlerin duygu durumlarının ve yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilenebileceğinin farkında olmalı ve rehabilitasyon programı içerisinde bu konuların ele alınması gerekliliği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yutma. Yutma bozukluğu. Endişe.; Stres. Yaşam kalitesi.

Emotional Status and Quality of Life in Adult Patients With Neurogenic Dysphagia

ABSTRACT

Swallowing disorder is a symptom caused by many neurological diseases including trauma or diseases affecting the peripheral and central nervous system, diseases affecting the muscle and/or neuromuscular junction. The International Classification of Functionality, Disability and Health (ICF) classifies diseases in terms of body structures, body functions, activity and participation, personal and environmental factors. Although neurogenic swallowing disorders appear with deficiencies in body structures and functions, it also restricts activity and participation due to the effects of personal and environmental factors. The existing neurological problem may affect the mental state and quality of life of the individuals, and the accompanying swallowing disorders cause an additional burden for both patients and their families and caregivers. Therefore, approach to neurogenic swallowing disorders should address individuals in all aspects within the scope of ICF both in the evaluation and treatment phases. Health professionals who take part in the management of swallowing disorders should be aware that the emotional state and quality of life of the individual and family and/or caregivers may be adversely affected, and the need to address these issues within the rehabilitation program should not be forgotten.

Key Words: Swallowing. Swallowing Disorder. Anxiety. Stress. Quality of life.

Yutma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün oluşturduğu Uluslararası İşlevsellik, Engellilik ve Sağlık Sınıflandırması (ICF, kod b5105)'na göre 'yiyecek ve içeceğin ağız boşluğu, farinks ve yemek borusu yoluyla mideye uygun bir oran ve hızda iletilme işlevi' olarak tanımla-

nır¹. Yutma fonksiyonunda görevli bölgelerdeki yapısal değişimler ve fonksiyonel yetersizlikler yutmanın etkinliğini ve koordinasyonunu etkileyerek yutma bozukluğuna neden olur². Yutma bozukluğu; orofarengial ve özofageal yutma bozuklukları olarak ikiye ayrılabilir. Orofarengial ve özofageal yutma bozuklukları tek tek görülebilirken, her ikisinin birlikte görüldüğü hastalar da mevcuttur³. Erişkin nüfusta nörolojik hastalıklardan yapısal anormalliklere uzanan birçok etiyojolojiye bağlı yutma bozukluğu ortaya çıkmaktadır⁴⁻⁸.

ICF, DSÖ tarafından 2001'de oluşturulmuştur. ICF; hem bireysel, hem de nüfus düzeyinde sağlık ve engelliliği ölçmek için çerçeve sağlayan sağlık ve sağlık-

Geliş Tarihi: 27.Şubat.2020

Kabul Tarihi: 31.Mart.2020

Fzt. Sena Nur BEGEN

Atılım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve

Rehabilitasyon Bölümü Kızılcaşar Mahallesi, Incek / Ankara

Tel.: 0312 586 61 17

E-posta: sena.begen7@gmail.com

la ilgili alanların bir sınıflandırmasıdır⁹. ICF'in 5 bileşeni vardır. Bunlar; vücut yapıları, vücut fonksiyonları, aktivite ve katılım, çevresel ve kişisel faktörlerdir. ICF hastalıkları bu bileşenler kapsamında değerlendirir ve sınıflar. Yutma bozukluklarını ICF'in yapısal ve fonksiyonel bileşenleri çerçevesinde kısıtlamak yetersiz bir değerlendirmeye sebep olacaktır (Tablo I^{2,10-13}). Çünkü yutma bozukluğu sebep olduğu yapısal ve fonksiyonel bozukluklar sebebi ile yeme, içme ve sosyal ortamlarda bulunmayı etkileyerek aktivite kısıtlanmasına da yol açabilmektedir¹⁴. ICF'e göre yutma bozukluğu ile ilişkili aktivite ve katılım anahtar kelimeleri 'yemek', 'içmek' ve 'yemek hazırlamak'tır¹⁴. Ancak yutma, bu anahtar kelimelerden çok daha fazlasını kapsayan kişinin aktivite ve katılımının yanı sıra duygu durumu ve yaşam kalitesini de etkileyen psikososyal bir fonksiyondur¹⁵. Çünkü yeme ve içme her toplum için özel anlamlar ifade eder. Her toplumun kendine özgü yemek yeme gelenekleri vardır. Bu gelenekler sosyal ilişkileri tanımlamak ve sağlamlaştırmak için tasarlanmıştır. Bu nedenle yeme ve içme yaşamın devamlılığını sağlamanın çok ötesinde sosyal ve soyut bir anlam barındırır^{15,16}. ICF çerçevesinde bakıldığında duygu durum, motivasyon gibi özellikler kişisel faktörler bileşeni çerçevesinde incelenebilir, besin çeşitliliği, bakım verenler, aile üyeleri, sağlık personelleri ve sağlık hizmetleri çevresel faktörler içerisinde sıralanabilir⁹.

Tablo I. Erişkinlerde yutma bozukluğuna sebep olabilecek yapısal ve fonksiyonel bozukluklar (2, 10 - 13)

	Orofarengeal Yutma Bozukluğu	Özofageal Yutma Bozukluğu
Yapısal Bozukluklar	<ul style="list-style-type: none"> Konjenital anomallikler Diş kayıpları ve patolojileri Dil ve bukkal doku değişimleri Temporomandibular eklem problemleri Servikal omurgadaki değişimler, osteofitler Baş ve boyun tümörleri Krikofaringeal bar 	<ul style="list-style-type: none"> Tümörler Cerrahi kaynaklı yapısal deformiteler Üst özofagealsfinkter (ÜÖS) kompliansında değişim Peptikstriktür Divertikül Zenker'sdivertikülü Akalazyza
Fonksiyonel Bozukluklar	<ul style="list-style-type: none"> Oromotor kontrol problemleri ve kassal zayıflıklar Dil-damak temasının azalması Yetersiz dil kökü retraksiyonu Faringeal basıncın azalması Faringeal geçiş süresinde uzama Oral farkındalığın azalması Yutma refleksinde gecikme Epiglottiktitin azalması Hyolaringealelevasyonun azalması Yutma-solunum koordinasyonunun bozulması Laringealvestibülün yetersiz kapanması Vokal kordların yetersiz abduksiyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Üst özofagealsfinkter (ÜÖS) açılış/kapanışında koordinasyon bozukluğu Motilite problemleri Alt özofagealsfinkter (AÖS) açılış/kapanışında koordinasyon bozukluğu

Nörojenik Yutma Bozukluğu

Yutma periferden alınan duyuusal uyaranların kortikal ve subkortikal merkezlerde yorumlanmasıyla gerçekleşen karmaşık bir fonksiyondur. Bu fonksiyonun etkinliği ve güvenliği periferel ve santral sinir sisteminin koordinasyon içerisinde çalışması ile mümkün olmaktadır. Serebrovasküler olaylar, merkezi sinir sistemi tümörleri, motor nöron hastalıkları, demiyelinizan ve nörodejeneratif hastalıklar, miyopatiler, nöromusküler hastalıklar nörojenik yutma bozukluğuna yol açabilir¹⁷. Patolojinin etkilediği merkezlere göre oral, farengeal ve/veya özofageal fazlarda yutma bozukluğu açığa çıkar. Nörojenik yutma bozukluğu inme hastalarında %35-45, Parkinson hastalığı (PH) olanlarda %39, Multiple sklerozis (MS)'te %24, Amyotrofik lateral skleroz (ALS)'da %47-86, Alzheimer hastalığında %55 oranında görülmektedir⁴⁻⁷.

Hastalıkların etiyojilerine ve etkilenim alanlarına bağlı olarak yutma bozukluğunun şiddeti ve neden olduğu problemler değişkenlik göstermektedir. PH'nın kardinal bulgularından olan diskinezi, distoni ve bradikinezi oral ve farengeal bölge kaslarını ve üst özofageal sfinkteri etkilemektedir. Bunun sonucunda PH'da oral kontrol problemleri, salya problemi, yutma refleksinde gecikme, havayolu korumasında yetersizlik gibi orofarengeal yutma bozuklukları açığa çıkmaktadır^{11,18}. ALS gibi motor nöron hastalıklarında ise üst motor nöron tutulumu nedeniyle dil ve çene kaslarında spastisite, alt motor nöron tutulumu nedeniyle salya kontrolü, bolus iletimi ve şekillenmesinde bozukluk görülmektedir¹¹. ALS hastalarında oral faz problemlerine daha sık rastlanmakta ve hastalığın ilerleyen devrelerinde havayolu korumasında yetersizlik belirginleşmektedir. MS'de kas zayıflığı ve yorgunluk ön plandadır. Hem oral, hem de farengeal faz problemleri görülmektedir¹⁹. Serebrovasküler olaylarda ise lezyonun yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak yutma bozukluğu açığa çıkmaktadır. İnme sonrasında akut dönemde hastaların yaklaşık %50'sinde orofarengeal yutma bozukluğu görülmesine rağmen, inme sonrası 6 aylık dönemde spontan iyileşme meydana gelmektedir²⁰. Suprabulbar palside yutmanın istemli kontrolü, dil ve yüz kaslarının hareketinde kayıplar meydana gelirken, bazal ganglionların etkileniminde üst özofageal sfinkter kontrolüne yutma refleksinin tetiklenmesinde problem görülmektedir. Subkortikal etkilenimlerde ise oral iletim ciddi şekilde etkilenmektedir²¹.

Nörojenik yutma bozukluğu, altında yatan sebep değişmekle birlikte kilo kaybı, aspirasyon pnömonisi, malnütrisyon, dehidratasyon gibi ciddi sağlık problemlerine sebep olmaktadır^{22,23}. Bu bozukluklar bireylerin mevcut durumlarında kötüleşmeye neden olmaktadır. Bu nedenle nörojenik yutma bozukluğu olan hastalarda duygu durum ve yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Bu çalışma ile nörojenik

Yutma Bozukluğu'nda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi

yutma bozukluğu olan hastaların duygu durum ve yaşam kalitesi etkilenimlerini ortaya koymak amaçlanmaktadır.

Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Hastalarda Duygu Durum

Nörolojik bozukluklar birçok sebeple duygu durum bozukluklarına sebep olabilirler. Nörolojik bozukluklar neden oldukları motor, duysal, fiziksel, konuşma, görme ve bilinç bozuklukları ve kronik doğaları sebebi ile kişilerin ruhsal durumunu etkilemektedirler. Ruhsal durumun halihazırda etkilenmiş olabileceği nörolojik bozukluğa sahip hastalarda beslenme ve yutma bozukluğu ek bir yük getirebilmektedir.

Yemek ve yemekle ilgili aktiviteler kişilerin bağımsızlığı ve sosyal yaşamlarının kaliteleri ile yakından ilişkilidir. Yemek ile ilgili olumsuzluklar ve yutma bozukluğunun varlığı sosyal bağlantıları olumsuz etkilemektedir¹⁵. Bu nedenle yutma bozukluğu yaşayan bireyler kendilerini dışlanmış hissedebilir, endişe, panik ve depresyon gibi duygu durum problemleri gösterebilirler²⁴. Yutma bozukluğu aynı zamanda kişilerin beslenme sırasında sağlıklı kişilere göre daha fazla enerji sarf etmesine sebep olmakta ve bu durum beslenme ile ilgili endişeyi arttırmaktadır. Bu nedenle kişiler yemek yemeyi bir yük olarak algılamakta, yutma bozukluğu nedeniyle yorgunluk hissetmekte, yeme ve içmeden aldıkları zevk ve istek azalmaktadır²⁶. Ayrıca beslenme sırasında besinin boğaza kaçması, yemek sırasında öksürme, tıkanma gibi problemler yaşanması, besinin ağız içinde kontrolünü sağlayamama, kıvam modifikasyonlarının kullanılması, yemek yeme zamanının uzaması gibi olumsuz deneyimler kişileri sosyal ortamlarda yemek yemekten uzaklaştırmaktadır. Bunun sonucunda sosyal izolasyon meydana gelmekte, çevreyle iletişim azalmakta ve yalnızlık hissi oluşmaktadır. Bunun sonucunda hastaların endişe ve kaygı seviyeleri ile depresyon sıklığı artmaktadır²⁶⁻²⁸.

Yutma bozukluğu olan erişkin MS'li hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların yutma bozukluğundan dolayı rahatsızlık hissettiği ve sinirlilik hallerinin arttığı bildirilmektedir²⁹. Hastaların yarısının özellikle sıvı alımından endişe duyduğu ve boğulmaktan korktukları, yaklaşık %45'inin yiyecek seçiminde sıkıntı yaşadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada bazı hastalar yutma problemleri nedeniyle işlerini değiştirdiklerini belirtmişlerdir²⁹.

Ekberg ve ark.'nın 360 erişkin hastada yaptıkları bir çalışmaya göre yutma bozukluğu olanların %36'sının toplulukta yemek yemekten kaçındığı ve %41'inin beslenme sırasında panik olduğu görülmüştür³⁰. Aynı çalışmada yutma bozukluğu olan kişilerin %50'sinin daha az yemek yemeye çalıştıkları,

%44'ünün son bir yılda kilo kaybettiği ve %55'inin hayattan daha az zevk aldığı belirtilmiştir³⁰.

Yutma bozukluğu kişilerin yanı sıra aileler ve bakım verenlerin de duygu durumunda etkilenime sebep olmaktadır³¹. Mevcut nörolojik problemin yanı sıra yutma bozukluğunun duruma eşlik etmesi aile ve/veya bakım verenler üzerindeki yükü arttırmaktadır. 2017 yılında yapılan bir çalışmada nörojenik yutma bozukluğu olan kişilere bakım verenlerin endişe düzeylerinin nörolojik hastalığa sahip fakat yutma bozukluğu olmayan hastalara bakım verenlerden daha fazla olduğu belirtilmiştir³². Aile ve bakım veren yutma bozukluğunun yönetiminde hasta ile birlikte merkezde yer almaktadır. Aile ve/veya bakım verenler hastanın tüketeceği besin ya da sıvı kıvamının ayarlanması, beslenme sırasında pozisyonlanmanın sağlanması, yardımcı araçların seçilmesi ve kullanılması ile önerilen yutma eğitim programının uygulanması konusunda görevlidirler³³. Aile ve/veya bakım veren kişiler hastanın yeterli beslenmesini sağlamada sorumlu oldukları için baskı hissedebilirler. Görevlerini uygun şekilde yapıp yapmadıkları konusunda endişe duyabilirler. Yutma bozukluğuna sahip kişiler ise ailedeki bireylerin kendi durumunu anlamadığını düşünebilir veya kendilerinin aile bireylerine yük olduğunu düşünebilirler. Bu sürecin uzaması kişiler üzerindeki yükü ve baskıyı daha da arttırmaktadır. Tüm bunların sonucunda yutma bozukluğu tüm aileyi etkileyen bir durum haline gelmektedir. Yemek zamanları herkes için kaygı yaratmakta ve stresli hale gelmektedir^{31,34}. Bu nedenle hem nörojenik yutma bozukluğu olan hastaların, hem de ailelerin ve/veya bakım verenlerin duygu durumlarının değerlendirilmesi, yutma bozukluğuna bağlı tespit edilen endişe, korku gibi durumların nedenlerinin irdelenmesi ve çözüm yollarının üretilmesi oldukça önemlidir.

Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Hastalarda Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi bireylerin var olan yaşam standartları ve kültürleri bağlamında yaşamlarını nasıl algıladıklarını ifade etmektedir. Yaşam kalitesi; zihinsel, fiziksel ve sosyal iyilik halini kapsar³⁵. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ise yaşam kalitesinin aksine, bireylerin sağlık durumlarının yaşamlarına etkisini belirleyen geniş ve öznel bir yapıdır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi; sağlık durumunun, hastalığın ve tedavinin, fiziksel, duysal, zihinsel ve sosyal açıdan kişilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi olarak tanımlanmaktadır³⁵.

Nörojenik yutma bozukluğu olan hastalarda da yutma ile ilişkili yaşam kalitesi değişikliklerini tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır^{25,29,35-48}. İnme sonrası yutma bozukluğunda kişinin yutma bozukluğu şiddeti yaşam kalitesini etkilemektedir. Penetrasyon ve aspirasyon şiddetinde meydana gelen artış nörojenik yutma bo-

zukluklarında yutma ile ilgili yaşam kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır³⁸⁻⁴⁰. İnmede dil kuvveti ve dil-damak basıncının azalması yutma fonksiyonunu dolayısıyla yutma ile ilişkili yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörler arasında sayılmaktadır³⁷. İnme sonrası yutma bozukluğu olan hastalarda oral alımın artışı ile de yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir³⁶. Bireylerin oral beslenmeye geçişleri motive edici bir durum oluşturmakta ve bireylerin yutma rehabilitasyonuna katılımlarını arttırmaktadır³⁶.

MS'de hastalık şiddetinden ve MS tipinden bağımsız olarak yutma bozukluğu görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalık şiddeti arttıkça yaşam kalitesinin azaldığı görülmüştür^{29,41}. MS'de yutma bozukluğunun yarattığı yük, günlük yaşamlarının ve beslenmelerinin kısıtlanması nedeniyle yaşam kalitelerini azaltmaktadır. Ayrıca beslenme sırasında öksürme ve boğulma, korku, yeme isteği de yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörlerdendir²⁹.

PH olan kişilerde de yutma bozukluğu görülmesi durumunda yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. PH'da hastalık bulgularının kontrolü için düzenli olarak ilaç kullanımı gerekmektedir. Yutma bozukluğunda ilaç kullanımı oldukça kısıtlanmakta ve bu durum yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir⁴².

Yapılan çalışmalarda inmede yiyecek seçiminin kısıtlanmasının, MS'de yemek sırasında öksürme, boğazda takılma ile birlikte boğulma korkusunun, PH'da yemek süresinin uzaması ve yeme isteğinin azalmasının ve ALS'de yeme süresinin uzaması, yeme isteğinin azalması, yorgunluk ve uyku bulguları yutma ile ilgili yaşam kalitesinde azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda nörojenik yutma bozukluklarının sosyal hayatı kısıtlaması ile de yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği vurgulanmaktadır^{25,29,38,43}.

Yutma bozukluğu yönetiminde belirti ve bulguların önüne geçmek amacıyla kişinin durumuna uygun olarak bolus modifikasyonları kullanılabilir veya beslenme tüpleri ile beslenme şekli değiştirilebilmektedir³⁴. Kişiler önceden ağızdan beslenirken, yutma bozukluğu nedeniyle beslenme şeklinin değişmesi hem duygu durumu, hem de yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle ağızdan olmayan bir yöntemle beslenen nörojenik yutma bozukluğuna sahip hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ağızdan beslenen hastalara göre daha fazla etkilenmektedir^{35,36}. Ancak bu durum gerekli durumlarda ağızdan beslenmenin durdurulmasının önünde bir engel teşkil etmemelidir. ALS hastalarında yapılan çalışmalar bu durumu net bir şekilde açıklamaktadır^{38,44}. ALS hem alt motor nöron, hem de üst motor nöron tutulumuna sebep olabilen, ilerleyici ve ağır seyreden bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda malnütrisyon ve kilo kaybı görülmekte ve bu durum var olan yorgunluk belirtilerini daha da arttırmaktadır. Artan yorgunlukla birlikte beslenme süreleri uzamakta ve uzamış

beslenme süreleri yorgunluğa katkı sağlamaktadır. Uzamış beslenme süresi ve yorgunlukla birlikte havayolu koruması daha da zorlaşmakta ve penetrasyon ve aspirasyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle ALS hastalarında uygun dönemde beslenme tüpü ile beslenmeye geçişle yeterli kalori alımı sağlanabilmekte, kilo alımı desteklenmekte ve havayolu aspirasyonlarının yarattığı istenmeyen durumlar önlenmektedir. Böylece hastaların sağlık durumunda iyileşme sağlandığından yaşam kalitelerinde artış gözlenmektedir^{38,44}. Bu nedenle ağızdan besin alımı etkin ve güvenli olmayan hastalarda doğru beslenme şekline geçiş ile de yaşam kalitesine katkı sağlanabilmektedir.

Ağızdan beslenmenin devam ettirilebilmesi için kullanılacak yöntemlerden biri de bolus şekil, kıvam ve miktar değişikliklerinin yapılmasıdır. Yapılan ayarlamalar; yutma bozukluğu tipi, şiddeti ve klinik tablonun ilerleyişine göre farklılık göstermekte ve hastaya özel ayarlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada bolus modifikasyonları ile beslenmenin hastaların yeme ve içmeyle ilgili memnuniyetini ve beslenme isteğinin azalttığı, sosyal yaşamını kısıtladığı ve böylece sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin olumsuz yönde değiştiği bildirilmiştir³⁴. Kıvam artırıcı kullanımı ile sıvı alımı durumunda sıvı tüketiminde azalma olduğu ve dehidratasyon ile sonuçlandığı raporlanmıştır³⁴. Dehidratasyonun sağlık üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Sağlıklı genç katılımcılar üzerinde yapılan bir çalışmada hafif dehidratasyonun artmış yorgunluk, endişe, sinirlilik hali, baş ağrısı, odaklanma ve hafıza problemleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir^{45,46}. Yaşlılar, nörolojik bozukluğu olan hastalar ve tıbbi olarak hassas olan kişilerde dehidratasyonun olumsuz etkileri daha ciddi hale gelmektedir⁴⁷. Bu faktörler de sağlıkla ilgili yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yutma bozukluğu aynı zamanda aileler ve bakım verenlerin de yaşam kalitelerini etkilemektedir. Yemek zamanları katılımı ve sosyal bağları güçlendirmektedir. Bu nedenle yutma bozukluğu aileyi özellikle birincil bakım verenleri psikososyal açıdan olumsuz yönde etkilemekte ve aile yapısında değişimlere sebep olabilmektedir^{31,48}. Yutma bozukluğu bakım verenin iş yükünü arttırmakta, yemek hazırlama için daha fazla düşünmeye ve hazırlama aşamasında daha fazla çaba ve zamana yol açmaktadır. Bu durum bakım verenin de sosyal hayatını kısıtlamaktadır. Bu nedenle yutma bozukluğuna sahip hastalara bakım veren kişilerde duygu durumdaki etkilenimlerin yanı sıra yaşam kalitesinde azalma da görülmektedir⁴⁸

Sonuç

Nörolojik hastalığı olan kişiler süregelen nörolojik hastalık sebebiyle psikolojik ve duygusal açıdan etkilenmekte, sosyal yaşamları ve ilişkileri kısıtlanabilir.

Yutma Bozukluğunda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi

mektedir. Nörolojik problemin yanı sıra yutma bozukluğunun duruma eşlik etmesi kişilerin etkilenimini daha da arttırmakta ve hem kendileri, hem de aile ve/veya bakım verenlerin yaşam kalitelerinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle nörolojik rahatsızlığı olan hastalarda yutma bozukluklarının değerlendirilmesinde yutmanın etkinliği ve güvenliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra hasta ve aile merkezli olarak duygu durum ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri de unutulmamalıdır. Böylece altta yatan sebepler irdelenmeli ve rehabilitasyon planı içerisinde hasta ve ailelerin aktivite ve katılımlarının artırılması, normal günlük yaşam aktivitelerine mümkün olduğunca geri dönüş sağlanması konusunda teşvik edilmelidir. Bu süreçte ICF bileşenleri klinisyenlere yol gösterici olabilmektedir. Bu nedenle nörojenik yutma bozukluklarında değerlendirme ve tedavi ICF çerçevesinde şekillendirilmelidir.

Kaynaklar

1. WHO. International Classification of Functioning, Disability And Health (2014) [Online], <http://www.who.int/classifications/icf/en>
2. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):691-707.
3. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 5:24-31.
4. Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1403-1428.
5. Fávaro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, et al. Risk factors for malnutrition in older adults: A systematic review of the literature based on longitudinal data. *Adv Nutr*. 2016;7(3):507-522.
6. Manikantan K, Khode S, Sayed SI, et al. Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(8):724-732.
7. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of radiation-induced dysphagia in head and neck cancer. *Dysphagia*. 2016;31(3):339-351.
8. Hutchesson KA, Nurgalieva Z, Zhao H, et al. Two-year prevalence of dysphagia and related outcomes in head and neck cancer survivors: An updated SEER-Medicare analysis. *Head Neck*. 2019;41(2):479-487.
9. Dong Y, Zhang CJ, Shi J, Deng J, Lan CN. Clinical application of ICF key codes to evaluate patients with dysphagia following stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38):e4479.
10. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(5):259-270.
11. Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(11):10.1111/nmo.13100.
12. Khan A, Carmona R, Traube M. Dysphagia in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(1):43-53.
13. Geyh S, Cieza A, Schouten J, et al. ICF Core Sets for stroke. *J Rehabil Med*. 2004;(44 Suppl):135-141.
14. Wakabayashi H, Matsushima M, Ichikawa H, et al. Occlusal support, dysphagia, malnutrition, and activities of daily living in aged individuals needing long-term care: A path analysis. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):53-58.
15. Vesey S. Dysphagia and quality of life. *Br J Community Nurs*. 2013;Suppl:S14-S19.
16. Airoidi M, Garzaro M, Raimondo L, et al. Functional and psychological evaluation after flap reconstruction plus radiotherapy in oral cancer. *Head Neck*. 2011;33(4):458-468.
17. Buchholz DW. Neurogenic dysphagia: what is the cause when the cause is not obvious?. *Dysphagia*. 1994;9(4):245-255.
18. Ali GN, Wallace KL, Schwartz R, DeCarle DJ, Zagami AS, Cook JJ. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology*. 1996;110(2):383-392.
19. Solaro C, Cuccaro A, Gamberini G, et al. Prevalence of dysphagia in a consecutive cohort of subjects with MS using fibre-optic endoscopy. *Neurol Sci*. 2019. doi:10.1007/s10072-019-04198-3.
20. Daniels Sk, Huckabee MI. *Dysphagia Following Stroke*. 2nd Ed. San Diego: Plural; 2014.
21. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after Stroke: an Overview. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;1(3):187-196.
22. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2016;31(1):24-32.
23. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016;11(4):399-411.
24. Zeng Y, Yip J, Cui H, et al. Efficacy of neuromuscular electrical stimulation in improving the negative psychological state in patients with cerebral infarction and dysphagia. *Neurol Res*. 2018;40(6):473-479.
25. Pontes ÉS, Amaral AK, Rêgo FL, Azevedo EH, Silva PO. Quality of life in swallowing of the elderly patients affected by stroke. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):27-32.
26. Farri A, Accornero A, Burdese C. Social importance of dysphagia: its impact on diagnosis and therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007;27(2):83-86.
27. Drozd D, Mancopes R, Silva AM, Reppold C. Analysis of the level of Dysphagia, anxiety, and nutritional status before and after speech therapy in patients with stroke. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(2):172-177.
28. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1699-1712.
29. Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:227-231.
30. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia*. 2002;17(2):139-146.
31. Nund RL, Scarinci NA, Cartmill B, Ward EC, Kuipers P, Porceddu SV. Third-party disability in carers of people with dysphagia following non-surgical management for head and neck cancer. *Disabil Rehabil*. 2016;38(5):462-471.
32. Serel Arslan S, Demir N, Karaduman AA. The anxiety level of caregivers of neurological patients with dysphagia. *Dysphagia*. 2017;32(4):570-574.
33. Chadwick DD, Jolliffe J, Goldbart J. Adherence to eating and drinking guidelines for adults with intellectual disabilities and dysphagia. *Am J Ment Retard*. 2003;108(3):202-211.
34. Swan K, Speyer R, Heijnen BJ, Wagg B, Cordier R. Living with oropharyngeal dysphagia: effects of bolus modification on health-related quality of life—a systematic review. *Qual Life Res*. 2015;24(10):2447-2456.

35. Carlsson S, Rydén A, Rudberg I, Bove M, Bergquist H, Finizia C. Validation of the Swedish M. D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) in patients with head and neck cancer and neurologic swallowing disturbances. *Dysphagia*. 2012;27(3):361-369.
36. Hong DG, Yoo DH. A comparison of the swallowing function and quality of life by oral intake level in stroke patients with dysphagia. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(9):1552-1554.
37. Moon JH, Hahm SC, Won YS, Cho HY. The effects of tongue pressure strength and accuracy training on tongue pressure strength, swallowing function, and quality of life in subacute stroke patients with dysphagia: a preliminary randomized clinical trial. *Int J Rehabil Res*. 2018;41(3):204-210.
38. Tabor L, Gaziano J, Watts S, Robison R, Plowman EK. Defining Swallowing-Related Quality of Life Profiles in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia*. 2016;31(3):376-382.
39. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia*. 2002;17(2):97-114.
40. Vanderwegen J, Van Nuffelen G, De Bodt M. The validation and psychometric properties of the Dutch version of the Swallowing Quality-of-Life Questionnaire (DSWAL-QOL). *Dysphagia*. 2013;28(1):11-23.
41. Printza A, Triaridis S, Kalaitzi M, et al. Dysphagia prevalence, attitudes, and related quality of life in patients with Multiple Sclerosis. *Dysphagia*. 2019;10.1007/s00455-019-10075-0.
42. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2016;31(1):24-32.
43. Leow LP, Huckabee ML, Anderson T, Beckert L. The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*. 2010;25(3):216-220.
44. Körner S, Hendricks M, Kollwe K, et al. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol*. 2013;13:84.
45. Ganio MS, Armstrong LE, Casa DJ, et al. Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men. *Br J Nutr*. 2011;106(10):1535-1543.
46. Armstrong LE, Ganio MS, Casa DJ, et al. Mild dehydration affects mood in healthy young women. *J Nutr*. 2012;142(2):382-388.
47. Wright L, Cotter D, Hickson M, Frost G. Comparison of energy and protein intakes of older people consuming a texture modified diet with a normal hospital diet. *J Hum Nutr Diet*. 2005;18(3):213-219.
48. Namasivayam-MacDonald AM, Shune SE. The burden of dysphagia on family caregivers of the elderly: A systematic review. *Geriatrics (Basel)*. 2018;3(2):30.

DERLEME

Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Apelinerjik sistem APJ (apelin reseptörü), apelin ve elabeladan oluşmaktadır. APJ, G protein kenetli bir reseptördür. Apelin ve elabela APJ'nin endojen ligandlarıdır. APJ, apelin ve elabela kardiyovasküler dokularda yaygın olarak eksprese edilmektedir. Vazodilatör, kardiyoprotektif ve anjiyogenik etkilere aracılık eden apelin ve elabelanın pozitif inotropik etkisi oldukça güçlüdür. Apelinin pozitif inotropik etkisinde fosfolipaz C aktivasyonu sonrası kalsiyum bağımlı ve kalsiyum bağımsız mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir. Elabelanın ise mitojenle aktiflenen protein kinaz 1/2-ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 yolağını aktive ederek pozitif inotropik etki gösterdiği düşünülmektedir. Apelin, elabela, bunların analogları ve APJ agonistleri güçlü pozitif inotropik etkileri nedeni ile kalp yetmezliği tedavisinde önemli bir tedavi alternatifini oluşturabilir. Bu derlemede apelinerjik sistemin miyokard fonksiyonuna etkileri ve etki mekanizmaları üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apelin. Elabela. Apelinerjik Sistem. APJ. Miyokard.

Apelinerjik System And Myocardial Contractility

ABSTRACT

The apelinerjik system consists of APJ (apelin receptor), apelin and elabela. APJ is a G protein-coupled receptor. Apelin and elabela are endogenous ligands of APJ. APJ, apelin and elabela are widely expressed in cardiovascular tissues. The positive inotropic effect of apelin and elabela, which mediate vasodilator, cardioprotective and angiogenic effects, is quite potent. It is suggested that calcium-dependent and calcium-independent mechanisms play role in the positive inotropic effect of apelin after activation of phospholipase C. Elabela is thought to show positive inotropic effect by activating mitogen-activated protein kinase 1/2-extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. Apelin, elabela, their analogues and APJ agonists may be an important alternative in the treatment of heart failure due to their potent positive inotropic effects. This review focuses on effects and effect mechanisms of the apelinerjik system on myocardial function.

Key Words: Apelin. Elabela. The apelinerjik system. APJ. Myocard.

Apelinerjik sistem apelin reseptörü (APJ), apelin ve elabela (apela, toddler, ELA)'dan meydana gelmektedir. G protein bağı bir reseptör olan APJ birçok farklı G protein alt ünitesi aracılığı ile etkinlik göstermekte ve çeşitli sinyal yollarının aktifleşmesini sağlamaktadır. Apelin ve elabela peptid yapılıdır ve APJ'nin şu ana kadar tanımlanmış olan iki endojen ligandıdır. Apelinerjik sistem komponentleri türler arasında oldukça korunmuş olup birçok dokuda yoğun olarak eksprese edilmektedirler. Kardiyak ve vasküler kontraktilite, arteryel kan basıncı, enerji metabolizması, vücut-sıvı homeostazı, anjiyogenez, nöroendokrin

stres cevabı, besin alımı, gastrointestinal motilite ve salgı düzenlenmesi gibi çok sayıda fizyolojik süreçte önemli rolleri olan apelin ve elabela ayrıca kalp yetmezliği, hipertansiyon, kanser ve diyabet gibi çeşitli patolojik süreçlere de katılır¹⁻¹². Apelin ve elabelanın kardiyovasküler etkileri en dikkat çekici ve en yaygın araştırılan etkileridir. Her ikisinin de kardiyoprotektif, vazodilatör, hipotansif ve güçlü pozitif inotropik etki gösterdiği ileri sürülmektedir^{2,5,7,9-12}. Apelin ve elabelanın etkileri benzer olmakla beraber etki güçleri ve etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. Güncel çalışmalar apelinerjik sistem üzerinden kalp yetmezliği gibi hastalıklara alternatif bir tedavi geliştirmeye odaklanmıştır. Bu amaçla uzun etkili ve güçlü apelin ve elabela analogları ve APJ agonistleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle apelinerjik sistemin pozitif inotropik etkisinin ve etki mekanizmasının anlaşılması oldukça önemlidir.

Geliş Tarihi: 03.Mart.2020
Kabul Tarihi: 17.Nisan.2020

Serdar ŞAHİNTÜRK
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fiziyojji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0224 295 40 12
E-posta: ssahinturk@uludag.edu.tr

APJ

G protein kenetli bir reseptör olan APJ 1993 yılında keşfedilmiştir¹³. Ligandı bilinmediği için önceleri *orphan* reseptör olarak tanımlanmıştır. Bu durum 1998 yılında ilk endojen APJ ligandı apelinin bulunmasıyla sona ermiştir. APJ'yi kodlayan *Aplnr* geni insanda 11. Kromozom üzerindedir¹³. 380 aminoasitten oluşan APJ'nin 7 transmembran bölgesi bulunmaktadır¹⁴. APJ anjiyotensin II tip 1A (AT1A) reseptörü ile önemli ölçüde sekans homolojisi göstermektedir (%31) ve bu benzerlik transmembran bölgesinde daha fazladır (%54)¹⁵. Aynı zamanda bu iki reseptörün doku dağılımları da oldukça benzerdir. Bununla birlikte ne Ang-II APJ'ye ne de apelin AT1A reseptörüne bağlanmaktadır¹⁵. APJ ekspresyonu yaygın olarak birçok farklı dokuda gözlenmektedir. Kardiyovasküler sistemde kardiyomyositlerde, vasküler endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde APJ yoğun olarak eksprese edilmektedir¹⁶. APJ etkilerini $G_{i/o}$, $G_{q/11}$ ve $G_{12/13}$ gibi G proteinler aracılığı ile fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt/endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve fosfolipaz C (PLC)/protein kinaz C (PKC) gibi çeşitli sinyal yollarını aktifleştirerek göstermektedir¹⁷. Sonuçta siklik adenozin monofosfat üretiminin baskılanması, ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) fosforilasyonunun uyarılması, eNOS aktivasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu gibi etkiler ortaya çıkmaktadır¹⁷. Miyokard kontraktilesinin artışında özellikle mitojenle aktiflenen protein kinaz (MEK)/ERK yolağının ve fosfolipaz C aktivasyonunun önemli olduğu ileri sürülmektedir¹⁸.

Apelin ve Miyokardiyal Kontraktilite

İlk bulunan endojen APJ ligandı olan apelin sığır mide ekstraktından 1998 yılında izole edilmiştir¹⁹. Apelini kodlayan *Apln* geni insanda X kromozomu üzerinde q25-26.1 bandında yer almaktadır¹⁰. Öncül protein olan ve 77 aminoasit içeren preproapelinin apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi çeşitli apelin izoformları meydana gelmektedir¹⁷. Apelin-13'ten posttranslasyonel modifikasyonla enzimatik yıkıma daha dirençli ve daha stabil olan pyroglutamyl-apelin-13 ([Pyr¹]apelin-13) oluşturulmaktadır¹⁷. C-terminal 12 amino asit apelinin reseptöre bağlanması için gerekli olduğundan 12 aminoasitten daha kısa apelin fragmanları biyolojik olarak inaktiftir¹⁸. N-terminal dizisi ise apelinin reseptörle etkileşimini düzenlemektedir¹⁸. Apelin kalp, beyin, pankreas, akciğer, karaciğer, böbrek, plasenta ve damar endotelinde yüksek oranda eksprese edilmektedir^{15,17}. Apelin izoformları arasında doku dağılımı ve etki gücü açısından farklılık görülmektedir. [Pyr¹]apelin-13 insan plazma ve kardiyovasküler dokusundaki dominant izoformdur ve plazma konsantrasyonu 7.7-23.3 pikog-

ram/mililitre'dir^{18,20,21}. Apelin-13 ve [Pyr¹] apelin-13 kardiyovasküler sistemdeki baskın ve daha güçlü apelin izoformlarıdır^{18,19,21}. Apelinin plazma yarılma ömrü oldukça kısadır. Apelin-13 ve apelin 36'nın plazma yarılma ömrünün 8 dakikayı aşmadığı bildirilmiştir¹¹. Apelinin enzimatik yıkımında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve neprilysin görev almaktadır¹⁸. Vücut-sıvı düzenlemesi, enerji metabolizması ve besin alımı gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rolü olan apelinin kardiyovasküler etkileri oldukça önemlidir. Apelin kardiyomyositlerde ve damar endotelinde yoğun olarak eksprese edilmektedir^{15,17}. Pozitif inotropik ve vazodilatatör etkisi oldukça güçlü olan apelinin çeşitli patolojik süreçlerde rolünün olduğu düşünülmektedir^{5,18}. Bunlardan bazıları günümüzde çok yaygın görülen ve mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden olan kalp yetmezliği, obezite, diabetes ve kanserdir^{7,22}.

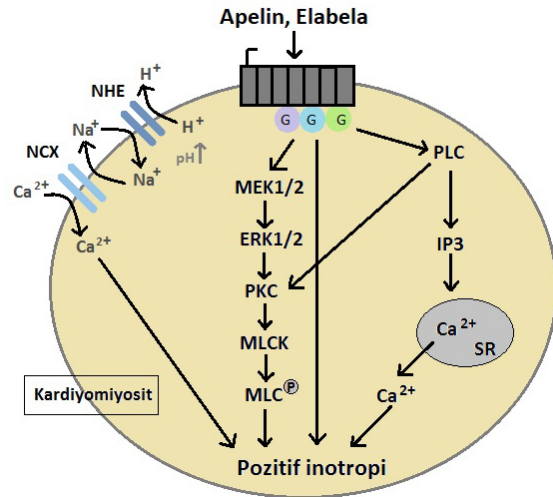
Apelinin belki de en önemli etkisi güçlü pozitif inotropik etkisidir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda bu etki net olarak ortaya koyulmuştur. Szodoki ve arkadaşları (ark.) apelin infüzyonunun izole sıçan kalbinde doz bağımlı olarak DT (*developed tension*)'yi artırdığını ve bu etkide PKC, PLC, Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi (NCX) ve Na^+ - H^+ değiştiricisi (NHE)'nin rolü olduğunu bildirmiştir⁵. Bu çalışmada apelinin endotelin-I (ET-1) ve adrenomedullin gibi endojen maddeler kadar güçlü pozitif inotropik etkili olduğunun yanı sıra etki gücünün izoproteorenolün maksimum etkisinin %69'u kadar olduğu da belirlenmiştir⁵. Aynı çalışmada apeline bağlı etkinin 2 dakikada ortaya çıktığı ve 24 dakikada maksimuma ulaştığı gözlenmiştir⁵. Yine aynı çalışmada apelinin etkisinde APJ ile sekans homolojisi olmasından dolayı AT1 reseptörlerinin rolü araştırılmış ancak etkisi olmadığı görülmüştür⁵. Bununla birlikte endotelin reseptörleri, adrenajik reseptörler ve NO'nun da apelinin pozitif inotropik etkisinde rol oynamadığı gösterilen bu çalışmada apelinin kendi reseptörü aracılığı ile pozitif inotropik etki gösteriyor olabileceği ileri sürülmüştür⁵. Berry ve ark. sıçanlarda in vivo koşullarda apelin-16 infüzyonu sonucunda Pmax (maksimum sol ventrikül basıncı), dP/dtmax (zaman içinde sol ventriküldeki maksimum basınç değişimi: sistolik fonksiyonu göstermektedir), dP/dtmin (zaman içinde sol ventriküldeki minimum basınç değişimi: diyastolik fonksiyonu göstermektedir) ve kardiyak outputta artış olduğunu göstermiştir²³. Aynı çalışmada apelin-16 infüzyonu sonucunda sol ventrikül diyastol sonu hacmi değişimsizin atım hacminin arttığı belirlenmiştir²³. Atluri ve ark. in vivo koşullarda sıçanlarda apelin-13 uygulamasına bağlı olarak kardiyak output, atım hacmi, dP/dtmax ve Pmax değerlerinde anlamlı artış görüldüğünü bildirmiştir²⁴. Aynı çalışmada araştırmacıların daha önceki çalışmalarında pozitif inotropik etkisini gösterdikleri apelin-16 ile apelin-13 kıyaslanmış ve apelin-16'nın daha güçlü olduğu öne sürülmüştür²⁴. Principe ve ark. sıçanlarda intravenöz (İV) apelin-13

Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

uygulamasının kardiyak indeksi anlamlı olarak artırdığını göstermiştir²⁵. Maguire ve ark. [Pyr¹]apelin-13'ün insan kalbinde baskın apelin izoformu olduğunu belirledikleri çalışmalarında [Pyr¹]apelin-13, apelin-13 ve apelin 36'nın insan atrial şeritlerinde kasılma gücünü artırdığını, ET-1'den daha güçlü pozitif inotropik etki gösterdiğini ve apelinin en güçlü endojen pozitif inotropik ajanlardan birisi olduğunu ileri sürmüşlerdir²⁶. Buna ek olarak aynı çalışmada apelin aracılı endotel bağımlı vazodilatör etki ve direkt vazokonstriktör etki de gösterilmiştir²⁶. Japp ve ark. [Pyr¹]apelin-13 ve apelin-36 sistemik infüzyonunun insanlarda kardiyak output, kardiyak indeks ve kalp hızını artırırken periferik vasküler direnci azalttığını göstermiştir²⁷. Barnes ve ark. insanlarda uzun süreli sistemik İV [Pyr¹]apelin-13 infüzyonunun kardiyak indeksi ve kalp hızını artırdığını ancak periferik vasküler direnci azalttığını belirlemiştir²⁸. Pang ve ark. sıçanlarda [Pyr¹]apelin-13 infüzyonunun +dP/dtmax (sistol sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum artış hızı) ve -dP/dtmax (diyastol sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum azalma hızı) değerlerinde anlamlı artışa neden olduğunu göstermiştir²⁹. Perjes ve ark. apelin-16 uygulamasının izole sıçan kalbinde kontraktıl performansı PKCε, ERK1/2 ve miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) aktivasyonunun katıldığı bir mekanizmayla artırdığını bildirmiştir³⁰. Apelin-16 uygulamasına bağlı olarak DT'de anlamlı artış görülen bu çalışmada PKCε ve ERK1/2 aktivasyonunun birbirinden bağımsız ancak paralel olarak gerçekleştiğini ileri sürülmüştür³⁰. Yang ve ark. [Pyr¹]apelin-13'ün ACE2 metaboliti olan [Pyr¹]apelin-13₍₁₋₁₂₎'nin fare sağ ventrikülü ve insan atrial şeritlerinde kasılma gücünü artırdığını göstermiştir³¹. Aynı çalışmada [Pyr¹]apelin-13₍₁₋₁₂₎'nin insan safenöz veninde kasılmaya neden olduğu, insan ön kol kan akımını artırdığı ve anestezisi altındaki sıçanlarda kan basıncını azalttığı bildirilmiştir³¹. Başka bir çalışmada Yang ve ark. sıçanlarda in vivo koşullarda [Pyr¹]apelin-13 infüzyonunun kardiyak output, ejeksiyon fraksiyonu (EF), atım hacmi ve dP/dtmax değerlerini anlamlı olarak artırdığını; sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığını belirlemiştir³². Brame ve ark.'ın geliştirdiği APJ reseptör agonisti MM07'nin sistemik infüzyonunun doz bağımlı olarak kardiyak outputu artırdığı ve bu etkisinin [Pyr¹]apelin-13'den anlamlı olarak daha güçlü olduğu belirlenmiştir³³. Gerbier ve ark. apelin-17 ve daha stabil bir apelin-17 analogu olan P92 uygulamasının izole sıçan kalbinde dP/dtmax değerini anlamlı olarak artırdığını bildirmiştir³⁴.

Apelinin pozitif inotropik etkisinde kalsiyum bağımlı ve kalsiyum bağımsız mekanizmalar söz konusudur. Kalsiyum bağımlı mekanizma apelinin kardiyomyositlerin hücre zarındaki APJ'ye bağlanması ile başlanmaktadır. Sonrasında aktifleşen G protein PLC'yi aktive etmektedir. Fosfatidilinozitol bifosfattan inozitol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşturulmaktadır. IP3 sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salını-

mını uyarırken, DAG PKC'yi aktive etmektedir. PKC NHE'nin aktive olmasını sağlamaktadır. Hücre içinde artan Na⁺ konsantrasyonu nedeniyle NCX uyarılmakta ve sitoplazmik Ca²⁺ konsantrasyonu artmaktadır. Bunun sonucunda kalp kasılma gücünde artış meydana gelmektedir. Kalsiyumdan bağımsız pozitif inotropik etkide ise miyofilamentlerin kalsiyuma duyarlılığının artması veya troponin C'nin Ca²⁺ya afinitesinin artması gibi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. PKC aktivasyonu sonrasında uyarılan NHE nedeni ile sitoplazmik pH artmakta ve miyofilamentlerin Ca²⁺ duyarlılığında artış meydana gelmektedir. Bununla birlikte MLCK/RMLC (*regulatory myosin light chain*) ve MEK1/2-ERK1/2 aktivasyonlarının Ca²⁺ duyarlılığını artıran diğer mekanizmalar olduğu iddia edilmektedir (Şekil-1)^{5,18,35-38}.



Şekil 1:

Apelinerjik sistemin pozitif inotropik etki mekanizması.

G: G protein; PLC: fosfolipaz C; IP₃: inozitol trifosfat; SR: sarkoplazmik retikulum; MEK 1/2: mitojen ile aktifleşen protein kinaz 1/2; ERK 1/2: ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2; PKC: protein kinaz C; MLCK: miyozin hafif zincir kinaz; MLC: miyozin hafif zinciri; NHE: Na⁺-H⁺ değiştiricisi; NCX: Na⁺-Ca²⁺ değiştiricisi

Apelin ve analogları güçlü pozitif inotropik etkileri nedeniyle birçok kardiyovasküler hastalıkta alternatif bir tedavi yöntemi olarak öngörülmektedir. Çok sayıda çalışmada, kardiyak performansın azaldığı kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda, apelin uygulamasına bağlı olarak kalp kasılma gücünü gösteren parametrelerde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Dai ve ark. yetmezlikli sıçan kalp trabeküllerinde apelin-12'nin Ca²⁺ miktarını artırarak kasılma gücünü artırdığını belirlemiştir³⁹. Jia ve ark. apelin-36'nın sıçanlarda isoproteronol (ISO) ile indüklenen miyokard hasarı ve kalp yetmezliğine karşı koruyucu olduğunu göstermiş ve tek başına ISO uygulanan gruba kıyasla ISO+apelin-36 uygulanan grupta +LVdP/dtmax (sistol

sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum artış hızı), $-LVdP/dt_{max}$ (diyastol sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum azalma hızı), sol ventrikül endsistolik basıncı (LVESP) ve ortalama arteryel kan basıncı (MABP) değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek; sol ventrikül enddiastolik basıncı (LVEDP)'nin ise anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir⁴⁰. Aynı çalışmada kontrol grubunda İV apelin-36 uygulamasına bağlı olarak $\pm LVdP/dt_{max}$ ve LVESP'de artışla beraber MABP ve LVEDP'de azalma görülmüş ancak bu etkilerin ISO sonrası apelin-36 uygulandığında daha güçlü olduğu belirlenmiştir⁴⁰. Atluri ve ark. in vivo koşullarda iskemik kalp yetmezliği olan sıçanlarda apelin-13 uygulamasına bağlı olarak kardiyak output, dP/dt_{max} ve maksimum ventriküler basınç değerlerinde anlamlı artış saptamıştır²⁴. Zeng ve ark. apelin-13'ün sıçanlarda iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu ve $\pm dP/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı artış sağladığını bildirmiştir⁴¹. Rostaldo ve ark. izole sıçan kalbinde iskemi sonrası uygulanan apelin-13 infüzyonunun infarkt boyutunda azalma ve $\pm dp/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı artış meydana getirdiğini göstermiştir⁴². Hekmat ve ark. ve Najafipour ve ark. apelin-13'ün kalp yetmezliği bulguları görülen two-kidney-one-clip hipertansif sıçanlarda 20 mikrogram/kilogram dozda antihipertansif etkinin yanı sıra $\pm LVdP/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı artış sağladığını belirlemiştir^{43,44}. Japp ve ark. sistemik [Pyr¹]apelin-13 infüzyonunun kalp yetmezliği olan insanlarda kardiyak indeks ve kardiyak outputu artırdığını; periferik vasküler direnç ve MABP'yi azalttığını göstermiştir²⁷. Barnes ve ark. uzun süreli İV [Pyr¹]apelin-13 infüzyonunun kalp yetmezliği olan insanlarda kardiyak indeks, fraksiyonel kısalma ve sol ventriküler EF'yi artırdığını; MABP ve periferik vasküler direnci azalttığını göstermiştir²⁸. Wang ve ark. kalp yetmezliği olan köpeklerde apelin-13 İV infüzyonunun EF'yi artırdığını belirlemiştir⁴⁵. Zhang ve ark. apelin-13 uygulamasının sıçanlarda miyokard infarktüsü sonrası bozulan kardiyak fonksiyonlarda iyileşme ve $\pm dp/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı artış sağladığını bildirmiştir⁴⁶. Bu çalışmada apelin-13'ün infarkt boyutunu azalttığı da gösterilmiştir⁴⁶. Pang ve ark. hipertansif kalp yetmezliği olan sıçanlarda [Pyr¹]apelin-13 infüzyonunun $\pm dp/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı artış sağladığını göstermiştir²⁹. Azizi ve ark. [Pyr¹] apelin-13 uygulamasının sıçanlarda miyokard infarktüsü sonrasında bozulan kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını önceki düzeye getirmese de iyileştirdiğini gözlemiş ve $\pm dp/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı artış olduğunu belirlemiştir⁴⁷. Chung ve ark. farelerde miyokard infarktüsü sonrası apelin-13 infüzyonunun infarkt boyutunu azaltıp, sol ventrikül EF'sini artırarak kardiyak performansı koruduğunu bildirmiştir⁴⁸.

Elabela ve Miyokardiyal Kontraktilite

Bir diğer endojen APJ ligandı olan elabela hakkında bilinenler daha yeni olması nedeni ile daha azdır. Elabela 2013 ve 2014 yıllarında 2 ayrı araştırma grubu tarafından bulunmuştur^{49,50}. Elabelayı kodlayan Apela geni insanda 4. kromozom üzerinde yer almaktadır⁵⁰. 54 aminoasitli prekürsör peptidten oluşturulan elabela izoformları matür form olan ela-32, ela-21 ve ela-11'dir^{17,49}. Elabela kardiyovasküler endotelde yoğun olarak eksprese edilmektedir¹⁷. Elabela normal kalp gelişimi ve anjiyogenez için gereklidir¹⁷. Apeline benzer şekilde elabela da vazodilatasyona neden olmakta ve pozitif inotropik etki göstermektedir^{17,51-53}. Elabelanın vazodilatatör ve pozitif inotropik etkisinin apelininden daha güçlü olduğu öne sürülmüştür^{32,53}. Elabelanın pozitif inotropik etkisinde ERK1/2 aktivasyonunun rolü gösterilmiştir (Şekil-1)⁵¹. Apelin ve elabelanın birlikte çalışarak arteryel kan basıncının kontrolünde önemli rolü olan renin-anjiyotensin sistemini antagonize ettiği, böylece kardiyak hipertrofi ve kardiyak fibrozis gibi patolojilerin önlenmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir^{17,52}.

Elabelanın miyokard kontraktilitesini artırdığı kısıtlı sayıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Murza ve ark. ELA-32 ve elabela analogu analog 3 (ELA(19-32))'ün izole sıçan kalbinde apelin-13 ile benzer şekilde LVDP (*left ventricular developed pressure*)'de artışa neden olduğunu ve ELA-32'nin etkisinin apelin-13'ten daha güçlü olduğunu bildirmiştir⁵⁵. Bu çalışmada apelin-13, ELA-32 ve analog 3 0.001'den 0.3 nanomolar (nM)'a kadar olan dozlarda kullanılmış ve en güçlü etki 0.3 nM dozda görülmüştür⁵⁵. Aynı çalışmada analog 3'ün etkisinin apelin-13'ten ve ELA-32'den daha zayıf olduğu gösterilmiştir⁵⁵. Yine aynı çalışmada sıçanlara intavenöz uygulanan apelin-13, ELA-32, analog 3 ve diğer bir elabela analogu olan analog 4 (ELA(22-32))'ün MABP'yi azalttığı bildirilmiştir⁵⁵. Yang ve ark. sıçanlarda in vivo koşullarda ELA-32 infüzyonunun kardiyak output, EF, atım hacmi ve dP/dt_{max} değerlerini [Pyr¹]apelin-13'e benzer şekilde anlamlı olarak artırdığını belirlemiştir³². Aynı çalışmada ELA-32 ve [Pyr¹]apelin-13 uygulamasının sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığı da gösterilmiştir³². Yine aynı çalışmada ELA-32 ve [Pyr¹]apelin-13'ün kısa etkili olduğu ve 10 ila 20 dakikada etkilerinin sonlandığı belirlenmiştir³². Perjes ve ark. elabela uygulamasının izole sıçan kalbinde DT'de artış sağladığını bildirmiştir⁵¹. Bu çalışmada 0.1-10 nM dozlarda uygulanan elabelanın 0.3 nM'dan itibaren kalp kasılma gücünde anlamlı artış sağladığı ve maksimum etkinin 10 nM dozda görüldüğü gösterilmiştir⁵¹. Elabelanın etkisi 2. dakikada başlayıp 15. dakikada maksimuma ulaşmış ve 20. dakikaya kadar aynı şekilde devam etmiştir⁵¹. Kalp kasılma gücündeki maksimum artış $\%46 \pm 4$ olarak belirlenmiştir⁵¹. 20. dakikadan sonra hafifçe azalan etki maksimum etkinin

Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

yaklaşık %70'i olarak 30. dakikaya kadar devam etmiştir⁵¹. Araştırmacılar etki süresinde görülen bu patternin apeline benzerlik gösterdiğini belirtmiştir^{5,51}. Aynı çalışmada elabelanın pozitif inotropik etkisinde MEK1/2-ERK1/2 yolağının rolü olduğu belirlenmiştir⁵¹. Yine aynı çalışmada apeline benzer şekilde elabelanın da doz bağımlı olarak perfüzyon basıncını azalttığı bildirilmiştir^{5,51}. Sato ve ark. transvers aortik konstriksiyon ile basınç yüklenmesi oluşturulan farelerde sürekli elabela infüzyonunun kardiyak fraksiyonel kısalmadaki azalmayı önlediğini göstermiştir⁵⁴. Bununla birlikte bu çalışmada elabela uygulamasının basınç yüklenmesine bağlı gelişen kardiyak disfonksiyon, fibrozis ve hipertrofiyi baskıladığı bildirilmiştir⁵⁴. Aynı çalışmada elabelanın ACE ekspresyonunu baskılayıp patolojik anjiyotensin II aktivasyonunu engelleyerek basınç yüklenmesine bağlı gelişen kalp yetmezliğine karşı koruma sağladığı ileri sürülmüştür⁵⁴.

Sonuç

Sonuç olarak apelin fizyolojik koşullarda olduğu gibi kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda da pozitif inotropik etki göstermektedir. Benzer şekilde elabela da pozitif inotropik etkilidir ve bu açıdan apelinin daha güçlü olduğu ileri sürülmektedir. Güçlü pozitif inotropik, antihipertansif ve kardiyoprotektif etkileri nedeni ile apelin, elabela, bunların analogları ve APJ reseptör agonistleri kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir. Apelinerjik sistemin pozitif inotropik etkiye rağmen patolojik hipertrofiye neden olmaması önemli bir avantajdır. Buradaki en büyük problem apelin ve elabelanın yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeni ile terapötik potansiyellerinin azalmasıdır. Bu nedenle daha uzun etkili ve daha güçlü apelin analogları, elabela analogları ve APJ agonistleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Apelinerjik sistemin pozitif inotropik etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması kalp yetmezliği tedavisinde alternatif ajanlar geliştirilmesi açısından yol gösterici olacağından bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem* 2001;77:1085-96.
2. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99(2-3):87-92.
3. Taheri S, Murphy K, Cohen M et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:1208-12.
4. O'Carroll AM, Don AL, Lolait SJ. APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *J Neuroendocr* 2003;15:1095-101.
5. Szokodi I, Tavi P, Földes G et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002;91(5):434-40.
6. Zhang L, Takara K, Yamakawa D et al. Apelin as a marker for monitoring the tumor vessel normalization window during antiangiogenic therapy. *Cancer Sci* 2016;107:36-44.
7. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol* 2018;9:557.
8. Huang Z, Luo X, Liu M, Chen L. Function and regulation of apelin/APJ system in digestive physiology and pathology. *J Cell Physiol* 2019;234(6):7796-810.
9. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinergic System Structure and Function. *Compr Physiol* 2017;8(1):407-50.
10. Lee DK, Cheng R, Nguyen T et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000;74:34-41.
11. Japp AG, Cruden NL, Amer DA et al. Vascular effects of Apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:908-13.
12. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004;279:26274-9.
13. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136(1-2): 355-60.
14. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000;275(28):21061-7.
15. Xu J, Chen L, Jiang Z, Li L. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6472-82.
16. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198-211.
17. Zhang Y, Wang Y, Lou Y et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides* 2018;109:23-32.
18. Folino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev*. 2015;20(4):505-18.
19. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(2):471-6.
20. Zhen EY, Higgs RE, Gutierrez JA. Pyroglutamyl apelin13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Anal Biochem* 2013;442(1):1-9.
21. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2018;190:139-147.
22. Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease. *Clin Chim Acta* 2018;483:241-8.
23. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004;110(11):II187-93.
24. Atluri P, Morine KJ, Liao GP et al. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression. *Cell Mol Biol Lett* 2007;12(1):127-38.
25. Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernández-Varo G et al. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology* 2008;48(4):1193-201.
26. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009;54(3):598-604.

27. Japp AG, Cruden NL, Barnes G et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010;121:1818–27.
28. Barnes GD, Alam S, Carter G et al. Sustained cardiovascular actions of APJ agonism during renin-angiotensin system activation and in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):482–91.
29. Pang H, Han B, Yu T, Zong Z. Effect of apelin on the cardiac hemodynamics in hypertensive rats with heart failure. *Int J Mol Med* 2014;34(3):756–64.
30. Perjes A, Skoumal R, Tenhunen O, Konyi A, Simon M, Horvath IG, Kerkela R, Ruskoaho H, Szokodi I. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C epsilon- and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PLoS One* 2014;9(4):e93473.
31. Yang P, Kuc RE, Brame AL et al. [Pyr1]Apelin-13(1-12) Is a Biologically Active ACE2 Metabolite of the Endogenous Cardiovascular Peptide [Pyr1]Apelin-13. *Front Neurosci* 2017;11:92.
32. Yang P, Read C, Kuc RE et al. Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the Apelin APJ Receptor in the Adult Cardiovascular System, and Exogenous Administration of the Peptide Compensates for the Downregulation of Its Expression in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017;135(12):1160–73.
33. Brame AL, Maguire JJ, Yang P et al. Design, characterization, and first-in-human study of the vascular actions of a novel biased apelin receptor agonist. *Hypertension* 2015;65:834–40.
34. Gerbier R, Alvear-Perez R, Margathe JF et al. Development of original metabolically stable apelin-17 analogs with diuretic and cardiovascular effects. *FASEB J* 2017;31:687–700.
35. Yang P, Maguire JJ, Davenport AP. Apelin, Elabela/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36(9):560–7.
36. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, Losano G. Effect of apelin–apelin receptor system in postischemic myocardial protection: a pharmacological postconditioning tool? *Antioxid Redox Signal* 2011;14(5):909–22.
37. Perjes A, Skoumal R, Tenhunen O et al. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C epsilon- and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PLoS One* 2014;9(4):e93473.
38. Wang C, Du JF, Wu F, Wang HC. Apelin decreases the SR Ca²⁺ content but enhances the amplitude of [Ca²⁺]_i transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):H2540–6.
39. Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 2006;553(1–3):222–8.
40. Jia YX, Pan CS, Zhang J et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Regul Pept* 2006;133(1–3):147–54.
41. Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, Lu LQ, Ma LQ, Tang CS. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009;30(6):1144–52.
42. Rastaldo R, Cappello S, Folino A et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300(6):H2308–15.
43. Hekmat AS, Najafipour H, Nekooian AA, Esmaeli-Mahani S, Javanmardi K. Cardiovascular responses to apelin in two-kidney-one-clip hypertensive rats and its receptor expression in ischemic and non-ischemic kidneys. *Regul Pept* 2011;172(1–3):62–8.
44. Najafipour H, Soltani HA, Nekooian AA, Esmaeli-Mahani S. Apelin receptor expression in ischemic and non ischemic kidneys and cardiovascular responses to apelin in chronic two-kidney-one-clip hypertension in rats. *Regul Pept* 2012;178:43–50.
45. Wang M, Gupta RC, Rastogi S et al. Effects of acute intravenous infusion of apelin on left ventricular function in dogs with advanced heart failure. *J Card Fail* 2013;19(7):509–16.
46. Zhang BH, Guo CX, Wang HX et al. Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction. *Heart Vessels* 2014;29(5):679–89.
47. Azizi Y, Faghihi M, Imani A et al. Post-infarct treatment with [Pyr(1)]apelin-13 improves myocardial function by increasing neovascularization and overexpression of angiogenic growth factors in rats. *Eur J Pharmacol* 2015;761:101–8.
48. Chung WJ, Cho A, Byun K et al. Apelin-13 infusion salvages the peri-infarct region to preserve cardiac function after severe myocardial injury. *Int J Cardiol* 2016;222:361–7.
49. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell* 2013;27(6):672–80.
50. Pauli A, Norris ML, Valen E et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science* 2014;343:1248636.
51. Perjés Á, Kilpiö T, Ulvila J et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol* 2016;111:2.
52. Kuba K, Sato T, Imai Y, Yamaguchi T. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. *Peptides* 2019;111:62–70.
53. Wang Z, Yu D, Wang M et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep* 2015;5:8170.
54. Sato T, Sato C, Kadowaki A et al. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res* 2017;113(7):760–9.
55. Murza A, Sainsily X, Coquerel D et al. Discovery and structure-activity relationship of a bioactive fragment of ELABELA that modulates vascular and cardiac functions. *J Med Chem* 2016;59:2962–72.