



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/ Volume:15
Sayı/ Number:3

Yıl
Year **2020**

KSU MEDICAL JOURNAL



<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>



Grafik Tasarım ve Dizgi

Hatice Araç

Dergi Sahibi

Prof.Dr. Niyazi CAN

Yayın Kurulu

Baş Editör

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler

Doç.Dr.İsrafil ORHAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Orçun ALTUNÖREN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Fatih Mehmet YAZAR
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Ramazan Azim OKYAY
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr.Öğretim Üyesi Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü

Dr.Öğretim Üyesi Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Grafik Tasarım ve Dizgi

Hatice ARAÇ

Sekreter

Mustafa Türker

Yazışma Adresi:

KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

Mail:

ozkan.gungor@yahoo.com
ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0344 300 34 08

Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(Afyonkarahisar)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kamile GÜL	(Kahramanmaraş)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Vedat NACİTARHAN	(Kahramanmaraş)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months, 3 times (April, August, December) a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özette ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO ve GRAFİKLER:

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

FIGURES, PICTURES,

TABLES and GRAPHICS:

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

KAPAK SAYFASI:

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER:

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER:

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/> adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR:

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR:

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE:

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT:

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS:

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES:

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

Kitap için:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için:

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için:

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 30 03 408

Format for books:

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 30 03 408

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2020
Cilt / Volume: 15
Sayı / Number: 3

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

1.
Sayfa

Hidrojen Sülfür, Karbon Monoksit ve Nitrik Oksidin Sıçanlarda Pentilentetrazol İndüklü Nöbetler Üzerindeki Etkileri

The Effects of Hydrogen Sulfide, Carbon Monoxide and Nitric Oxide on Pentylene-tetrazole-Induced Seizures in Rats

Ezgi EROĞLU, Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL, Nuşin HARMANCI, Zuhâl KALTUŞ, Cansu KILIÇ, Hatice DOĞAN, Rabiye ALTINBAŞ, Kevser EROL

7.
Sayfa

Pan Antibiyotik Dirençli Pseudomonas (P.aeruginosa) ve Stenotrophomonas'lara (S. maltophilia) Karşı Son Seçenek Ajanlardan Biri Olan Kolistin (Colistin)'in In Vitro Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of In Vitro Effectiveness Of Colistin, An End-Option Agent Against Pan Antibiotic Resistant Pseudomonas (P.aeruginosa) and Stenotrophomonas (S. maltophilia)

Murat TÜRKEN, Şahin YAZTÜRK, Mustafa YILMAZ, Merve YILMAZ BOZOĞLAN

14.
Sayfa

Muş İli ve İlçelerindeki Hastanelerde Görev Yapan Hemşirelerin Sigara İçme Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Smoking Status of Nurses Working In Hospitals In Mus Province and Districts

Leyla SEZGİN, Edibe PİRİNÇÇİ

22.
Sayfa

Entübasyona Hemodinamik Yanıtı Önlemede Remifentanil, Fentanil, Esmolol, Lidokain, ve Amiodaronun Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of The Effects of Remifentanyl, Fentanyl, Esmolol, Lidocaine, and Amiodarone in Preventing Hemodynamic Response to Intubation

Özlem ÖNER, Emel YILDIZ

30.
Sayfa

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ve Diyastolik Disfonksiyonu Olan Hastalarda Kardiyak Dissenkroni Varlığı ve Kalp Yetmezliği Semptomları Üzerine Olan Etkisi

Presence of Cardiac Dyssynchrony and Its Effect on Heart Failure Symptoms'in Patients With Preserved Ejection Fractions and Diastolic Dysfunctions

Oya İMADOĞLU, Korhan SOYLU, Sabri DEMİRCAN

37.
Sayfa

Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Olan Hastalarda Hepatit A Virüs Seroprevalansı

Hepatitis A Virus Seroprevalence in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection

Sedef Zeliha ÖNER, Emine TÜRKOĞLU

40.
Sayfa

Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Kinezyofobinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

The Effect of Kinesiophobia on Quality of Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis

Türkan TURGAY, Pınar GÜNEL KARADENİZ

47.
Sayfa

Pulmoner Tromboemboli Şüphesi Olan Hastalarda Derin Ven Trombozu Tanısında İndirekt Bilgisayarlı Tomografi Venografi ile Renkli Doppler Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması

The Comparison of Color Doppler Ultrasonography and Indirect Computer Tomography Venography for the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis in Patients with Suspected Pulmonary Thromboembolism

Betül GÜNEY, Mustafa GÜLEÇ

54.
Sayfa

Lateral Epikondilite Fizik Tedavi ve Steroid Enjeksiyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması

A Comparison of The Effectiveness of Steroid Injection and Physical Therapy in Lateral Epicondylitis

Pınar MAZLUM MACİT, Gonca SAĞLAM, Akın ERDAL

60.
Sayfa

İnme Hastalarında Çift Yönlü Görev Aktivitesinin Etkinliği

The Efficacy of Dual Task Activity In Stroke Patients

Derya Tuba BAL, Tuba Tülay KOCA, Ejder BERK, Burhan Fatih KOÇYİĞİT, Vedat NACİTARHAN

Derlemeler (Reviews)

69.
Sayfa

Non Steroid Antiinflatuar İlaç Kullanan Her Hastada Gastrik Profilaksi Gerekli mi?

Is Gastric Prophylaxis Necessary in Every Patient Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs?

Kadir GİŞİ, Murat İspiroglu, Bülent KANTARÇEKEN

76.
Sayfa

Proton Pompa İnhibitörlerinin Uzun Dönem Kullanımlarındaki Etkileri

Effects of Proton Pump Inhibitors on Long-Term Use

Murat İSPIROĞLU, Kadir GİŞİ, Bülent KANTARÇEKEN

82.
Sayfa

Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde Gelişimsel Bakım

Developmental Care in the Neonatal Intensive Care Unit

Serap KAYNAK, Hatice BAL YILMAZ, Zümrüt BAŞBAKKAL, Figen YARDIMCI

88.
Sayfa

Plasenta Akreata; Geçmişten Bugüne Öyküsü

Placenta Accreta; History From Past to Present

Sezen KOÇARSLAN

94.
Sayfa

Tiroid Nodülleri ve Nodüllere Yaklaşım

Thyroid Nodules and Approach to Nodules

İrfan KARA, Muhammed Gazi YILDIZ, İsrail ORHAN

Olgu Sunumları (Case Reports)

100.
Sayfa

Tekrarlayan Pseudomonas Tonsilitinin Nadir Ama Önemli Bir Nedeni: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

A Rare But Important Cause of Recurrent Pseudomonas Tonsillitis: Common Variable Immunodeficiency

Gökhan AYTEKİN, Fatih ÇÖLKESEN, Eray YILDIZ, Şevket ARSLAN

105.
Sayfa

Dev Vokal Proçes Granülomu Olan Hastanın Anestezik Yönetimi

Anesthetic Management of a Patient with Giant Vocal Process Granuloma

Ömer Faruk BORAN, Mahmut ARSLAN, Aykut URFALIOĞLU, Gözen ÖKSÜZ, Bora BİLAL, Selman SARICA, Feyza ÇALIŞIR

109.
Sayfa

Postpartum Pons Kanaması Sonrası Gelişen Fisher 1.5 Sendromu

Fisher's One and A Half Syndrome Developed After Postpartum Pons Hemorrhage

Raikan BÜYÜKAVCI, Hatice Kübra YILDIRIM, Meral KIRMIZI BİNGÖL

112.
Sayfa

Palatin Tonsilin Epidermoid Kisti: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Epidermoid Cyst of the Palatine Tonsil: A Case Report and Literature Review

Ayşe Nur UĞUR KILINÇ

116.
Sayfa

Keratinize Mukoza Eksikliği Olan İmplant Bölgelerinin Otojen Yumuşak Doku Grefti İle Ogmentasyonu

Augmentation of Implant Sites with Insufficient Keratinised Mucosa by Autogenous Soft Tissue Grafting

Nazife HAMURCU, Samet TUNÇ, Kemal BİNİCİ, Deniz ÇETİNER

Hidrojen Sülfür, Karbon Monoksit ve Nitrik Oksidin Sıçanlarda Pentilentetrazol İndüklü Nöbetler Üzerindeki Etkileri

The Effects of Hydrogen Sulfide, Carbon Monoxide and Nitric Oxide on Pentylenetetrazole-Induced Seizures in Rats

Ezgi EROĞLU¹, Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL¹, Nuşin HARMANCI¹, Zuhâl KALTUŞ¹, Cansu KILIÇ¹, Hatice DOĞAN², Rabiye ALTINBAŞ¹, Kevser EROL³

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi: 29.01.2020 **Kabul tarihi:** 13.03.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.681282

Özet

Amaç: Sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile tetiklenen konvülsiyonlarda biyoaktif gaz mediyatörler hidrojen sülfür (H₂S), karbon monoksit (CO) ve nitrik oksit (NO)'in antikonvülzan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Seksen erkek Wistar-Albino sıçan rastgele on gruba ayrılmıştır. Konvülsiyonlar, intraperitoneal olarak verilen 60 mg/kg PTZ ile tetiklendi. PTZ'den 30 dakika önce diazepam (1 ve 2 mg/kg), sodyum hidrosülfid (NaHS, 5 ve 10 mg/kg), CO salan molekül-2 (CORM-2, 5 ve 10 mg/kg), L-arginin (LARG, 30 ve 100 mg / kg) ve L-N^G-Nitro arjinin metil ester (L-NAME, 30 mg/kg) uygulandı. Nöbet latensi, nöbet süresi ve nöbet skoru kör iki gözlemci tarafından değerlendirildi. Veriler Kruskal Wallis testi ve ardından Tukey ile analiz edildi. P değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: NaHS (10 mg/kg) nöbet süresini ve skorunu diazepam (2 mg/kg) ile benzer şekilde PTZ'ye göre anlamlı ölçüde azaltırken nöbet latensinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Diğer ajanlar, nöbet latensi, nöbet süresi ve nöbet skorunu PTZ'ye göre anlamlı şekilde değiştirmediler.

Sonuç: NaHS (10 mg/kg) PTZ'ye bağlı nöbetlerde koruyucu olabilir. Bu etkinin altında yatan mekanizmaların araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Hidrojen Sülfür, Karbon monoksit, Nitrik oksit, Nöbetler

Abstract

Objective: The present study aimed to investigate the anticonvulsant effects of bioactive gas mediator's hydrogen sulfide (H₂S), carbon monoxide (CO) and nitric oxide (NO) in pentylenetetrazole (PTZ)-induced convulsions in rats.

Material and Methods: Eighty male Wistar-Albino rats randomly divided into ten groups. Convulsions were induced by administering 60 mg/kg PTZ intraperitoneally (i.p). Diazepam (1 and 2 mg/kg), sodium hydrosulfide (NaHS, 5 and 10 mg/kg), CO releasing molecule-2 (CORM-2, 5 and 10 mg/kg), L-arginine (LARG, 30 and 100 mg/kg) and L-NG-Nitro arginine methyl ester (L-NAME, 30 mg/kg) were administered 30 minutes after PTZ. Seizure latency, seizure duration and seizure score were evaluated. Data were analyzed by the Kruskal Wallis test followed by posthoc analyses with Tukey. Any p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: NaHS (10 mg/kg) significantly reduced seizure duration and seizure in comparison with PTZ similar to diazepam (2 mg/kg), but it did not cause any significant change in seizure latency. Other agents did not significantly change seizure latency, seizure duration, and seizure score compared to PTZ.

Conclusion: NaHS may be protective in PTZ-induced seizures. More research is needed to investigate the mechanisms underlying this effect.

Keywords: Carbon monoxide, Epilepsy, Hydrogen Sulfide, Nitric Oxide, Seizures

Yazışma Adresi: Ezgi EROĞLU ESOĞÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Meşelik Kampüsü, 26480 Eskişehir **Tlf:** 05056942126 **Mail:** ezgbzkrt@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9878-3431; 0000-0001-7680-0141; 0000-0002-5777-2162; 0000-0003-2281-1712, 0000-0003-1100-9417; 0000-0002-9616-8910; 0000-0003-2535-0480; 0000-0002-8808-6616

INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic disease characterized by recurrent seizures over a long period of time and loss of consciousness that often occurs during these seizures (1). It is one of the most common neurological disorders affecting 70 million people worldwide (2). Epilepsy causes clinical symptoms such as memory impairment, distraction and other cognitive disorders in 30-40% of patients (3). The primary aims of epilepsy treatment are to prevent seizures, to avoid adverse effects, and to facilitate patients to have active lives (4). Despite the variety of these drugs available for the treatment of epilepsy, pharmacological approaches cannot control seizures in all cases (5). However, many antiepileptic drugs used in the treatment may have interactions with some important drugs or drug groups such as antibiotics, anticoagulants, oral contraceptives, salicylates, cimetidine and isoniazid (6). Therefore, all these conditions make it necessary to develop more rational methods in the treatment of epilepsy.

Animal models of seizures and epilepsy are crucial to increase our understanding of the underlying mechanisms of epileptogenesis and the clinical effects of novel antiepileptic drugs (7). Pentylentetrazole (PTZ), bicyclic tetrazole derivative, is characterized by high bioavailability and rapid distribution after intraperitoneal (i.p.) injection and blocks γ -aminobutyric acid (GABA)-mediated transmission (8). PTZ has been used comprehensively to induce seizures at higher doses in animal models (9).

Hydrogen sulfide (H_2S), carbon monoxide (CO) and nitric oxide (NO) are characterized as bioactive gas mediators that have been investigated during the past 20 years for their roles in human physiology (10). These gasotransmitters have different protective effects against oxidative stress which are related to their neuropsychiatric functions (11, 12). It was shown that the endogenous CO system is protective against brain damage induced by recurrent febrile seizures (13). In addition it was indicated that the pathways for hydrogen sulfide biosynthesis may be targets for antiepileptic strategies in poststroke epilepsy treatment (14). There are some controversial results about NO effects on convulsions (15-17). Thus, the aim of this study was to investigate the possible anti-convulsant effects of H_2S , CO and NO in PTZ-induced epilepsy model.

MATERIALS AND METHODS

Eighty adult male Wistar rats (8-10 weeks old, weighing 180-220 g) were used for the current experiments. They were housed in cages in a controlled room with 12/12 light dark cycle, temperature of 20-22°C and relative humidity of 65%-70%. The study was performed in accordance with the guidelines for the care and use of laboratory animals approved by the Local Ethical Committee of Eskisehir Osmangazi University (25.06.2019/745). PTZ, diazepam, NaHS, CORM-2, LARG and L-NAME were dissolved in saline and PTZ injected 30 min after the last treatment with all agents according to de Oliveira et al. (18). A known anxiolytic drug, diazepam, was used as a positive control. Rats were randomly assigned into ten groups (n=8): PTZ group (60 mg/kg, i.p.), diazepam (1 mg/kg, i.p.)+PTZ group, diazepam (2 mg/kg, i.p.)+PTZ group, NaHS (5 mg/kg, i.p.)+PTZ group, NaHS (10 mg/kg, i.p.)+PTZ group, CORM (5 mg/kg, i.p.)+PTZ group, CORM (10 mg/kg, i.p.) and PTZ group, LARG (30 mg/kg, i.p.) and PTZ group, LARG (100 mg/kg, i.p.)+PTZ group, L-NAME (30 mg/kg, i.p.)+PTZ group. After PTZ injection, all rats were placed in a glass observation box and PTZ-induced seizure score, seizure latency, seizure duration were recorded for 30 min through direct observation by two blind investigators unaware of the groups. Behavioral seizures were rated according to the following Racine's scale (19) as described previously with the following stages: (0) *no abnormality*; (1) *Mouth and facial movements*; (2) *Head nodding*; (3) *Forelimb clonus*; (4) *Rearing*; (5) *Rearing and falling*.

All data were expressed as mean \pm SEM. Statistical analysis was performed using IBM SPSS software version 21.0. The Shapiro-Wilk normality test was performed to verify the distribution of values in the Gaussian curve. Normality was not verified for the variables and thus, the nonparametric Kruskal-Wallis test followed by posthoc analyses with Tukey test used. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

It was shown that all treatment agents did not increase seizure latency significantly (**Figure 1**).

It was found that NaHS (10 mg/kg) considerably lowered the seizure duration considerably. On the other hand, the other substances were ineffective in terms of lowering seizure duration (**Figure 2**).

The seizure score was also found significantly lower in NaHS (10 mg/kg) than in PTZ groups. NaHS (5 mg/kg), CORM-2 (5 and 10 mg/kg), LARG (30 and 100 mg/kg) and L-NAME (30 mg/kg) had no effect (**Figure 3**).

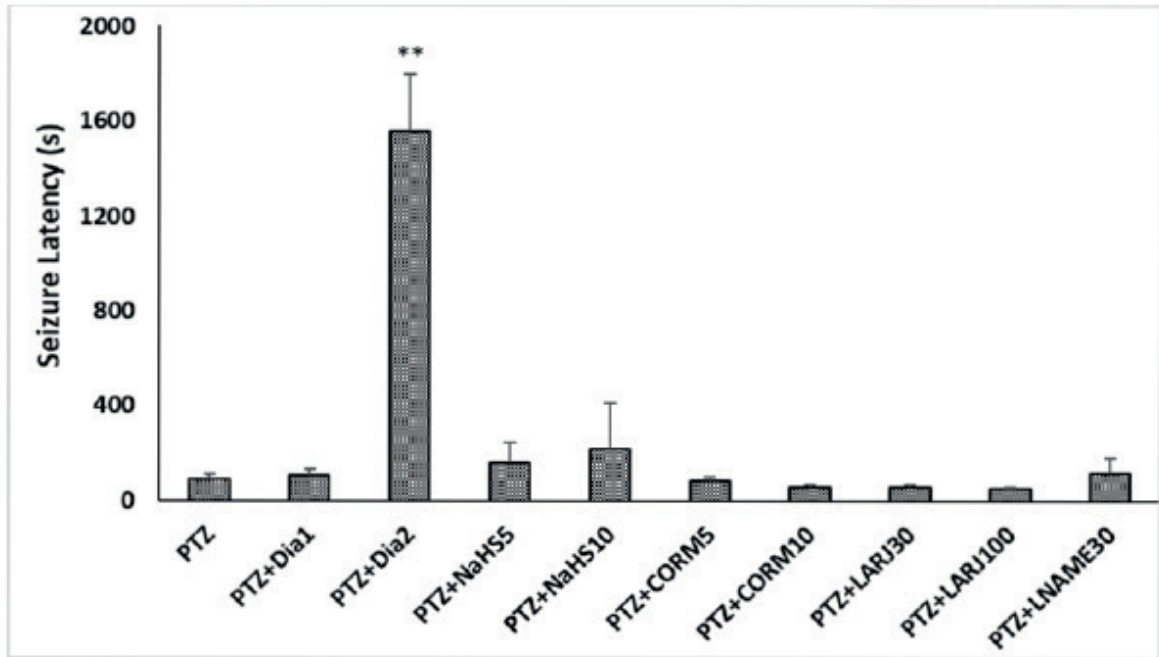


Figure 1. Comparison of the study groups regarding seizure latency. The effects of diazepam and other groups on the seizure latency were compared. PTZ: Pentylentetrazole, Dia1: Diazepam 1 mg/kg, Dia2: Diazepam 2 mg/kg, NaHS5: Hydrogen sulfide donor 5 mg/kg, NaHS10: Hydrogen sulfide donor 10 mg/kg, CORM5: CO donor 5 mg/kg, CORM10: CO donor 10 mg/kg, LARG30: L-arginine 30 mg/kg, LARG100: L-arginine 100 mg/kg, LNAME30: L-nitroarginine methy ester 30 mg/kg. (**:p <0.01 vs. PTZ)

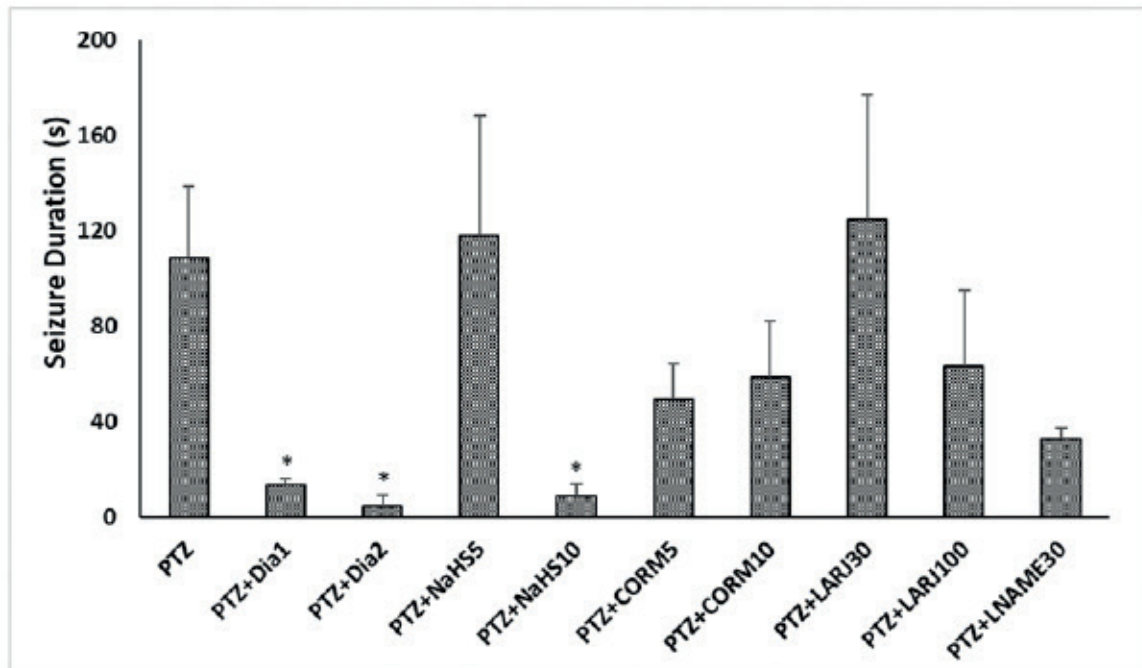


Figure 2. Comparison of the study groups regarding seizure duration. The effects of diazepam and other groups on seizure duration were compared. PTZ: Pentylentetrazole, Dia1: Diazepam 1 mg/kg, Dia2: Diazepam 2 mg/kg, NaHS5: Hydrogen sulfide donor 5 mg/kg, NaHS10: Hydrogen sulfide donor 10 mg/kg, CORM5: CO donor 5 mg/kg, CORM10: CO donor 10 mg/kg, LARG30: L-arginine 30 mg/kg, LARG100: L-arginine 100 mg/kg, LNAME30: L-nitroarginine methy ester 30 mg/kg. (*:p <0.05 vs. PTZ)

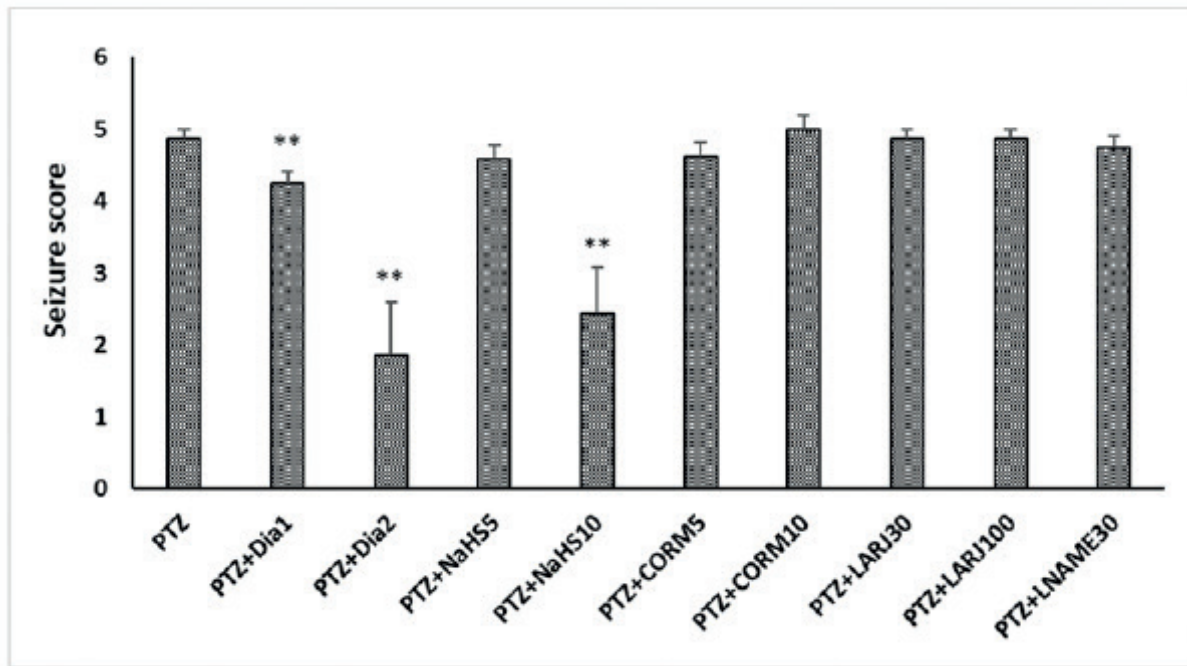


Figure 3. Comparison of the study groups regarding seizure score. The effects of diazepam and other groups on seizure score were compared.

PTZ: Pentylentetrazole, Dia1: Diazepam 1 mg/kg, Dia2: Diazepam 2 mg/kg, NaHS5: Hydrogen sulfide donor 5 mg/kg, NaHS10: Hydrogen sulfide donor 10 mg/kg, CORM5: CO donor 5 mg/kg, CORM10: CO donor 10 mg/kg, LARG30: L-arginine 30 mg/kg, LARG100: L-arginine 100 mg/kg, LNAME30: L-nitroarginine methyl ester 30 mg/kg. (**: $p < 0.01$ vs. PTZ)

DISCUSSION

In the present study, it was shown that diazepam and H_2S donor NaHS significantly increased seizure latency compared to PTZ alone group whereas the remaining agents showed no effect. In addition, NaHS, similar to diazepam, lowered seizure duration of the rats. On the other hand, the other substances did not yield a significant effect when compared with that of PTZ alone group. Finally, all the agents but diazepam and NaHS failed to affect seizure score. Diazepam is a benzodiazepine class agent known for its anxiolytic, muscle relaxant and anticonvulsant effects, and is frequently used in emergency departments, especially in convulsions (20). In this study it was used as a positive control and was shown to be protective against PTZ seizures at a dose of 2 mg/kg. H_2S , CO and NO are gas molecules that are naturally produced and metabolized in the body acting as mediators in physiological situations in the emergence of diseases (21). These mediators provide protection against reactive oxygen and nitrogen species which are among the main causes of neuroinflammation. Therefore, it has been suggested that they play a protective role in various neurodegenerative diseases (22). Although it has been suggested that gas neurotransmitters may also have effects on epilepsy studies regarding its beneficial effects are limited (23).

H_2S is a gas transmitter that has demonstrated vital biological effects in various physiological events including insulin release, blood pressure, cytoprotection, muscle relaxation and in the pathophysiology of various diseases such as inf-

lamination, hypertension, atherosclerosis, diabetes, myocardial infarction, Alzheimer's and Parkinson's diseases (24,25). It has been shown that H_2S can provide inhibitory/excitatory balance in neurotransmission and regulate the activities of targets in seizures such as ion channels and NMDA receptors. However, information based on the mechanism of action of H_2S in seizures is limited (26, 27). In our study, it was observed that NaHS reduced seizure latency at both doses (5 and 10 mg/kg). However, it was found that NaHS (10 mg/kg), significantly reduced the seizure duration. In addition, the average of seizure score was remarkably lower in NaHS (10 mg/kg) group than in PTZ group. According to this result, NaHS (10 mg/kg) was able to protect against PTZ-induced seizures.

Although CO is well known regarding its toxicity, it has beneficial biological effects in controlled doses and plays a role as a molecular messenger in various physiological processes of the nervous system (28). Various studies indicated that carbon monoxide has anti-inflammatory (29), antiproliferative (30), antiatherogenic (31), antihyperalgesic (32) and antiapoptotic effects (33). CORM-2 molecules are capable of carrying CO to tissues and cells (34). Studies have shown that heme-oxygenase enzyme, which catalyzes biosynthesis of carbon monoxide in the central nervous system, plays a protective role in various pathologies such as cerebrovascular diseases, pain and Alzheimer's and Parkinson's diseases (35). CORM-A1 molecule, another carbon monoxide-releasing agent, has been found to be protective in neonatal vascular

damage due to epileptic seizure (36). According to our literature review, there has been no report about the effects of CORM-2 molecules and CO molecule on seizures. It is thought that it may have effects on seizures due to its protective properties in the nervous system. However, in our study, it was seen that CORM-2 did not change the seizure latency at a dose of 10 mg/kg and increased the duration of the seizure similar to the PTZ group. It was observed that the averages of seizure score of CORM-2 at both 5 and 10 mg/kg dose were close to each other. Therefore, we did not observe any effect of CORM-2 in PTZ-induced seizures.

It has been suggested that NO may play a role in epilepsy and epileptogenesis due to the second messenger, neuromodulator and neurotransmitter roles in the central nervous system and NO has anti- or pro-convulsive properties, depending on the seizure model, the dosage of pharmacological agents in the experiments and the route of drug administration (37). L-NAME has been shown to be proconvulsant in PTZ-induced seizures at doses of 10 and 40 mg/kg (38). LARG and L-NAME did not change the seizure latency relative to the PTZ group in this study. Although it has been seen that L-NAME (30 mg/kg) decreased the seizure duration compared to PTZ group, but the difference was not statistically significant. The mean seizure score was also found to be high in both LARG and L-NAME groups.

In conclusion, our study showed that NaHS may have protective effects on PTZ-induced convulsions. However, these data are not yet sufficient to prove the antiepileptic effects of NaHS as a drug. More studies are needed that focus on the anticonvulsant effects of this agent in other animal species, as well as to obtain more information about its anticonvulsant effects

Acknowledgments

This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Commission with the project code 2019/11D05. This study was presented as a poster presentation in 25th National Congress of Turkish Pharmacology Society 4th -7th November 2019/Kusadasi/Turkey.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

REFERENCES

1. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):a022426.
2. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016;34(4):837-47.
3. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59-70.
4. Newton RW. When is drug treatment not necessary in epilepsy? Factors that should influence the decision to prescribe. *J R Soc Med.* 2004;97(1):15-9.
5. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Junior RMP, Leite JP, Garcia-Cairasco N. The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: from behavior and mechanisms to clinical insights. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Apr;111:166-182. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.014.
6. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):254-67.
7. Loscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2011;20(5):359-68.
8. Samokhina E, Samokhin A. Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model. *Int J Neurosci.* 2018;128(11):1086-96.
9. Li B, Wang L, Sun Z, Zhou Y, Shao D, Zhao J, et al. The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice. *PLoS One.* 2014;9(4):e93158.
10. Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 2014;147(2):303-13.
11. Shefa U, Yeo SG, Kim MS, Song IO, Jung J, Jeong NY, et al. Role of Gasotransmitters in Oxidative Stresses, Neuroinflammation, and Neuronal Repair. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1689341.
12. Shefa U, Kim D, Kim MS, Jeong NY, Jung J. Roles of Gasotransmitters in Synaptic Plasticity and Neuropsychiatric Conditions. *Neural Plast.* 2018 May;2018:1824713. doi: 10.1155/2018/1824713. eCollection 2018
13. Yang ZX, Qin J, Du JB, Chang XZ, Han Y. Effect of endogenous heme oxygenase-carbon monoxide on brain damage induced by recurrent febrile seizures. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005;43(4):252-5.
14. Luo Y, Wu PF, Zhou J, Xiao W, He JG, Guan XL, et al. Aggravation of seizure-like events by hydrogen sulfide: involvement of multiple targets that control neuronal excitability. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(5):411-9.
15. Herberg LJ, Grottick A, Rose IC. Nitric oxide synthesis, epileptic seizures and kindling. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;119(1):115-23.
16. Osonoe K, Mori N, Suzuki K, Osonoe M. Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Brain Res.* 1994;663(2):338-40.
17. Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport.* 1993;4(4):444-6.
18. de Oliveira CC, de Oliveira CV, Grigoletto J, Ribeiro LR, Funck VR, Grauncke AC, et al. Anticonvulsant activity of beta-caryophyllene against pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Behav.* 2016;56:26-31.
19. Kang X, Shen X, Xia Y. Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:149612. doi: 10.1155/2013/149612.
20. Dhir A, Rogawski MA. Determination of minimal steady-state plasma level of diazepam causing seizure threshold elevation in rats. *Epilepsia.* 2018;59(5):935-44.
21. Polhemus DJ, Lefer DJ. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014;114(4):730-7.
22. Panthi S, Manandhar S, Gautam K. Hydrogen sulfide, nitric oxide, and neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener.* 2018;7:3.

23. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH, Wang R. Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation. *J Appl Physiol*. 2006;100(3):1065-76.
24. Hu LF, Lu M, Hon Wong PT, Bian JS. Hydrogen sulfide: neurophysiology and neuropathology. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(2):405-19.
25. Kimura H, Nagai Y, Umemura K, Kimura Y. Physiological roles of hydrogen sulfide: synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(5-6):795-803.
26. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*. 1996;16(3):1066-71.
27. Tang G, Wu L, Wang R. Interaction of hydrogen sulfide with ion channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(7):753-63.
28. Ismailova A, Kuter D, Bohle DS, Butler IS. An Overview of the Potential Therapeutic Applications of CO-Releasing Molecules. *Bioinorg Chem Appl*. 2018;2018:8547364.
29. Otterbein LE. Carbon monoxide: innovative anti-inflammatory properties of an age-old gas molecule. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(2):309-19.
30. Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol*. 2003;24(8):449-55.
31. Fredenburgh LE, Merz AA, Cheng S. Haeme oxygenase signaling pathway: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(24):1512-8.
32. Joshi HP, Kim SB, Kim S, Kumar H, Jo MJ, Choi H, et al. Nano-carrier-mediated Delivery of CORM-2 Enhances Anti-allodynic and Anti-hyperalgesic Effects of CORM-2. *Mol Neurobiol*. 2019;56(8):5539-54.
33. Al-Huseini LM, Aw Yeang HX, Hamdam JM, Sethu S, Alhumeed N, Wong W, et al. Heme oxygenase-1 regulates dendritic cell function through modulation of p38 MAPK-CREB/ATF1 signaling. *J Biol Chem*. 2014;289(23):16442-51.
34. Crespy D, Landfester K, Schubert US, Schiller A. Potential photoactivated metallopharmaceuticals: from active molecules to supported drugs. *Chem Commun (Camb)*. 2010;46(36):6651-62.
35. Queiroga CS, Vercelli A, Vieira HL. Carbon monoxide and the CNS: challenges and achievements. *Br J Pharmacol*. 2015;172(6):1533-45.
36. Zimmermann A, Leffler CW, Tcheranova D, Fedinec AL, Parfenova H. Cerebroprotective effects of the CO-releasing molecule CORM-A1 against seizure-induced neonatal vascular injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):2501-7.
37. Banach M, Piskorska B, Czuczwar SJ, Borowicz KK. Nitric oxide, epileptic seizures, and action of antiepileptic drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(7):808-19.
38. Jelenkovic A, Jovanovic M, Ninkovic M, Maksimovic M, Bokanjic D, Boskovic B. Nitric oxide (NO) and convulsions induced by pentylenetetrazol. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;962:296-305.

Pan Antibiyotik Dirençli *Pseudomonas (P.aeruginosa)* ve *Stenotrophomonas*'lara (*S. maltophilia*) Karşı Son Seçenek Ajanlardan Biri Olan Kolistin (Colistin)'in In Vitro Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of In Vitro Effectiveness Of Colistin, An End-Option Agent Against Pan Antibiotic Resistant Pseudomonas (P.aeruginosa) and Stenotrophomonas (S. maltophilia)

Murat TÜRKEN¹, Şahin YAZTÜRK², Mustafa YILMAZ¹, Merve YILMAZ BOZOĞLAN³

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Siverek Halk Sağlığı Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye

³Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü, Elazığ, Türkiye

Geliş tarihi: 05.03.2019 **Kabul tarihi:** 01.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.536070

Özet

Amaç: Son yıllarda nozokomial infeksiyon hastalıklarının artışı dikkat çekicidir. Buna rağmen literatürlerde pan-antibiyotik dirençli bakterilerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinin eldeki antibiyotiklerle neredeyse imkansız olduğu belirtilerek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ve arayışına gereksinim olduğu bildirilmiştir.

Dirençli infeksiyonlarda, karşımıza çıkan; *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve son yıllarda önemi giderek artan *Stenotrophomonas maltophilia*'lar hatırlanır. Bu mikroorganizmalar, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı değişik mekanizmalarla direnç geliştirmekte ve neden oldukları infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen, 57 *Pseudomonas aeruginosa* ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun kolistin ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı açısından incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İzolatların tanımlanmasında konvansiyonel bakteriyolojik yöntemler kullanılmıştır. Suşların antimikrobiyallara duyarlılıkları disk difüzyon ve E-test yöntemiyle çalışıldı. Kolistin duyarlılığı ise E-testi yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir.

Bulgular: *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* türlerinin disk difüzyon yönteminde kullanılan Aztreonam (ATM), Seftazidim (CAZ), Sefoksitin (FOX), Sefotaksim (CTX), İmipenem (IPM), Meropenem (MEM), Amikasin (AK), Gentamisin (CN), Trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), Siprofloksasin (CİP), Sefuroksim (CXM), Ampisilin (Amp), Amoksisilin klavulanat (Amc) disklerinin tamamına dirençli olduğu saptandı. Ayrıca E-testinde kullanılan Piperasilin+tazobaktam (TZP), Tikarsilin klavunic asid (TLc), Amikasin (AK), CİP, IPM, MEM, CAZ, Ofloksasin (OFX) striplerine karşıda invitro olarak dirençli bulundu. Kolistin ile yapılan E-testinde ise, *Pseudomonas aeruginosa* %15,7 duyarlı, *Stenotrophomonas maltophilia* ise hepsi dirençli bulunmuştur.

Sonuç: İzole edilen kökenlerde oldukça yüksek oranda antimikrobiyal direnç, hastanemizde bu kökenlerin neden olduğu infeksiyonların önemli bir sorun haline geldiğinin bir işaretidir. Kolistin'in nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri de göz önüne alınarak dikkatle kullanılabilceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler:Nozokomial infeksiyonlar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Kolistin, E-testi.

Abstract

Objective: Number and type of the antibacterial medicines which are used for nosocomial infection are increasing in recent years. Although this situation, in literature it is pointed out that the infections caused by bacteria which are resistant against pan-antibiotic, can not be treated by the present antibiotics. For this reason new antibiotics must be developed.

When we think about the resistant gram-negative bacteria, we can remember some of them such as Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter and the most important one Stenotrophomonas maltophilia. These microorganisms mostly resistant against present antibiotics and their cure is very difficult.

The aim of this study is to examine 57 Pseudomonas aeruginosa and 10 Stenotrophomonas maltophilia strains, which are isolated from samples sent to Firat University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, in terms of susceptibility to colistin and other antibiotics.

Material and Methods: Conventional bacteriological methods were used to identify the isolates. The susceptibility of strains to antimicrobials was studied by disk diffusion and E-test method. The sensitivity of colistin was determined using the E-test method.

Results: *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* species were found to be resistant to all Aztreonam (ATM), Ceftazidime (CAZ), Cefoxitin (FOX), Cefotaxime (CTX), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Amikacin (AK), Gentamycin (CN), Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), Ciprofloxacin (SXT)), Cefuroxime (CXM), Ampicillin (Amp), Amoxicillin clavulanate (Amc) discs used in disc diffusion method. In addition, Piperacillin + tazobactam (TZP), Tikarsilin clavunic acid (Tlc), Amikacin (AK), CIP, IPM, MEM, CAZ, Ofloxacin (OFX) strips were found to be in vitro resistant in vitro. In the E-test with colistin, Pseudomonas aeruginosa was found to be 15.7% sensitive and Stenotrophomonas maltophilia were all resistant.

Conclusion: The high rate of antimicrobial resistance in the isolated origins is a sign that the infections caused by these origins have become a major problem in our hospital. It is thought that colistin can be used with care considering the nephrotoxic and neurotoxic side effects.

Keywords: Nosocomial infection, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Colistin, E-test.

Yazışma Adresi: Murat TÜRKEN Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Telefon: 0505 950 7728 **e-mail:** muratturkenmur@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla):1200-6627-1792-1996, 1200-6627-1792-1996, 1200-6627-1792-1996, 1200-6627-1792-1996

GİRİŞ

Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, antibiyotiklerin devrimi ile birlikte başlamıştır. 1930-1940'lı yıllarda penisilin kullanıma girmesiyle bakteriyel hastalıkların tedavisinde büyük bir ilerleme sağlanmıştır. Hastalık etkeni mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç kazanabilmeleri ve bu direncin yerel değişiklik gösterebilmesi, antibiyotik kullanımının en önemli zorluklarından biridir.

Nozokomial infeksiyonlar sağlık sistemleri için maliyet artışı, hastalar için morbidite ve mortalite artışı ile birlikte hastanede yatış sürecini uzatarak önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1,2). ABD'de yılda 2 milyon hastane infeksiyon olgusu geliştiği ve bununda yaklaşık 4 milyar USD ek maliyete ve 80.000 ölüme neden olduğu bildirilmektedir (3). İngiltere'de ise bu rakamın yaklaşık 2 milyar USD olduğu hesaplanmıştır (4). Ayrıca hastane infeksiyonlarının oluşturduğu ek maliyetin hasta başına 1500-2000 USD olduğu, pediatrik hastalarda bu rakamın 10000 USD'yi aştığı vurgulanmaktadır (5,6). Hastane infeksiyonlarının yol açtığı morbidite ve mortalitenin yanı sıra en kolay ölçülebilen parametre ise hastanede yatış sürecinde gözlenen uzamadır. Değişik çalışmalarda hastanede ek yatış süresinin 4-33 gün olduğu bildirilmiştir (2,7,8). Nozokomial infeksiyonların neden olduğu ek mortalite hızlarının ise %4 ile %33 arasında değiştiği saptanmıştır (2,7,9). Önemli bir hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* ve son zamanlarda önemi gittikçe artan *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı gelişen hızlı antibiyotik direnci ve çoklu direnç (pan-rezistan) olmasından dolayı yüksek mortaliteye sahiptirler. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* birçok antibiyotiğe doğal dirençli olup, etkili bir tedavi önermesi giderek zorlaşmaktadır (10-12).

Bu çalışmada amacımız çeşitli kliniklerden yatan hastalardan gönderilen infeksiyon etkeni olan 57 *Pseudomonas aeruginosa* ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun kolistin ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı açısından incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde çeşitli nedenlerden dolayı yatarak tedavi gören hastalardan alınan klinik örneklerden (trakeal aspirat kültürü, doku kültürü, yara kültürü, abses kültürü, kan kültürü ve diğer steril vücut sıvı kültürleri) infeksiyon etkeni olarak soyutlanan 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* ve 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* suşu çalışmaya alındı.

Kan ve steril vücut sıvılarından gelen örnekler, BacT/Alert (France) şişelerine alınarak otomatize kan kültürü cihazında inkübe edildi. Rutin kültürde klinik örneklerin eki-

mi için %5 kanlı agar, EMB (Eosin methylene blue) agar ve çikolatamsı agar besiyeri IOxoid, England] kullanıldı. Kültürler 37 °C'de 16-18 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi. Gram negatif bakterilerin tanımlanmasında koloni morfolojisi (koloni şekli, kokusu, EMB agarda laktöz negatif koloni) dikkate alındı.

Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (Triple Sugar Iron Agar, Simmon's Sitrat Agar, Üre agar (Christensen Urea Agar) ve Indol Besiyeri) kullanıldı.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Uygun besiyerlerine ekim yapıp tür düzeyinde tanımlanan bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları EUCAST (13) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda yapıldı. Çalışmada CAZ, CN, AK, AZM, FEP, CİP, SXT, TZP, TLc, CAZ, AK, FEP, IPM, MEM, OF antibiyotik diskleri kullanıldı. İzole edilen tüm antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerin, kolistin duyarlılığının belirlenmesi için E-test yöntemi uygulandı. Mueller Hinton agar IOxoid, England] besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı ve kolistin şeritleri yerleştirildi. İnkübasyon sonunda E-test (AB Bio disk/ France) striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktalarındaki MİK değerleri, EUCAST standartlarına göre değerlendirildi. E-test yönteminde; *P. aeruginosa* için MİK değeri 4 pg/ml ve altı duyarlı, 4 pg/ml üstü dirençli, *S. maltophilia* için 2 pg/ml ve altı duyarlı ve 2 pg/ml üstü dirençli olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca 02.11.2006 tarih ve 08 nolu Etik Kurulu Kararı onayı alınarak çalışılmıştır

BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde Mikrobiyoloji laboratuvarında infeksiyon etkeni olarak soyutlanan pan-rezistan (tüm antibiyotiklere dirençli) 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* ve 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* toplam 67 adet gram negatif bakteri çalışmaya alınmıştır. Tüm suşlar CN, AK, CAZ, FEP, CİP, IPM, MEM, SXT, AZM'ye dirençli bulunmuştur (**Tablo1**).

Çalışmaya dahil edilen 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin 5'i E-test yöntemiyle kolistine duyarlı (%15,7) bulunmuştur. 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* kökeninin kolistin duyarlılığı E-test yöntemiyle incelendiğinde ise hepsi dirençli (%100) tespit edilmiştir (**Tablo2-3**).

E-testi yönteminde (invitro) kolistin duyarlılık sınırları ise **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 1. Antibiyotiklere duyarlılıkları disk difüzyon ve E-test ile

Bakteriler	CAZ(R)	FEP(R)	PTc(R)	TZP(R)	CİP(R)	MEM(R)	AK(R)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (10 suş)	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (57suş)	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100

AK: Amikasin, CİP: Ciprofloksain, FEP: Cefepim, MEM: Meropenem, TLc: Ticarcilin+Clavunic asit, TZP: Piperasilin+Tazobaktam, CAZ: Ceftazidime.

Tablo 2. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının Kolistin MİK değerleri E-Testi

	MİK(µg/ml)	Sayı(Adet)	%oranı(n)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşları	2	4	~7
	3	1	~1,7
	4	4	~7
	6	5	~8,6
	8	19	~33,3
	12	16	~26,3
	16	5	~8,6
	24	1	~1,7
	32	2	~3,3
	TOPLAM	57	~100

Tablo 3. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının E-testi ile tespit edilen Kolistin MİK değerleri

	MİK(µg/ml)	Sayı(Adet)	%oranı(n)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> suşları	4	3	~30
	32	1	~10
	64	2	~20
	96	1	~10
	128	1	~10
	256	1	~10
	512	1	~10
	TOPLAM	10	~100

Tablo 4. E-testi yönteminde (invitro) kolistin duyarlılık sınırları (13)

Bakteri	Duyarlı(S) µg/ml	Dirençli(R) µg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 4	>4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2	>2

TARTIŞMA

Bütün dünyada nozokomial infeksiyonlarının en zor sorunlarından biri de bildirilen pan-rezistan antibiyotik direncidir. Ciddi infeksiyonlara neden olabilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi bakterilere karşı etkili yeni antibiyotik seçeneklerinin ortaya çıkarılmasının, zorunlu olduğu bildirilmektedir (14,15).

Görenek ve ark. (16) çeşitli kliniklerden izole ettikleri 49 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunda CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle yapılan duyarlılık testleri sonucunda Amikasine %61.2, Siprofloksasine %62.2, Cef-tazidime %51.5, Trimetoprim-sülfometoksazole %50, Piperasilin-tazobaktama %37.4, Cefepime %19.3, Aztreonama %13,5, İmipeneme %14,3 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Kizirgil ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, *P. aeruginosa* suşlarının %76.3'ünün meropeneme duyarlı olduğunu belirtmişlerdir.

Florokinolonlar arasında anti-pseudomonal aktivitesi en yüksek olan antibiyotik siprofloksasindir(18). Özgenç ve ark. (19)'nın yaptığı çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında siprofloksasin direnç oranını %40, Arman ve ark.ise (20) *Pseudomonas aeruginosa* ile yaptıkları çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %62.2'dir.Yapılan diğer çalışmalarda; Tunçbilek ve ark. (21) 1998 yılında siprofloksasine direnci %36, Cevahir ve ark. (22) 1998-2002 yılları arası yaptıkları çalışmada yatan hastalarda siprofloksasin direnç oranını %37.1 olarak bildirmişlerdir.

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi'nde 1992 ve 1996 yıllarında disk difüzyon yöntemiyle *Pseudomonas* suşlarının Seftazidime duyarlılık oranları sırasıyla %70 ve %72 olarak saptanmıştır (20,23).Gül ve ark. (24) 2004 yılında hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşları ile disk difüzyon yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada ise seftazidim için direnç oranı %42.3 olarak bildirilmiştir.

Çiftçi ve ark. (25) 2003 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre Piperasilin/Tazobaktam duyarlılık oranını %48 olarak bildirmişlerdir.

Özge Turhan ve ark. (26) VPŞ (Ventrikülo-Peritoneal Şant) infeksiyonu gelişen bir hastalarında 3. ve 4. kuşak antipseudomonal Sefalosporin +Aminoglikozit+ Kinolonlara direnç gelişimi üzerine bu *Pseudomonas aeruginosa* suşunda intratekal kolistin başlanıldığını nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerinin iyi tolere edildiğini, tedavide iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Azap ve ark. (27) yaptıkları çalışmada non-fermentatif bakterilere karşı Gram(-) bakterilere karşı duyarlılık sınırı ≤4 mg/L olarak alındığında 55 *P. aeruginosa* suşunun 52'si(%94,1), 21 *S. maltophilia* suşunun 15'i(%71,4) kolistine duyarlı bulunmuş. Duyarlılık sınırını ≤ 2 mg/L olarak alındığında ise 55 *P. aeruginosa* suşunun 33'ü (%60) kolistine duyarlı bulunurken, *S. maltophilia* suşlarında duyarlılık saptanmadığını bildirmişlerdir.

Linden ve ark. (28) antipseudomonal antimikrobiallere karşı direnç gösteren *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına bağlı ciddi infeksiyon geçiren 23 kritik hastada kolistin kurtarma tedavisi olarak kullanmış. Kolistin, ortalama 17 gün (7-36 gün) uygulandı. Tedaviye başladıktan sonra yedi hasta, tedaviden 17 gün sonra (aralık 4-26 gün) ölmüştür. 14 hasta da (% 61) olumlu bir klinik cevap gözlenmiş; sadece 3 hasta nüks yaşanmış. Tedavi başarısızlığı ile ilişkili tek önemli faktör bakteriyemi. Bir hasta, kolistin tedavisinin geçici olarak kesilmesinden sonra düzelen yaygın zayıflığı göstermiş. Kolistin, tedavi edilemeyen ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonu olan hastalar için önemli bir kurtarıcı tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.

Durmaz ve ark. (29) klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç oranlarını amikasine %43, gentamisine %38, seftazidime %42, sefepime %40, sefoperazon-sulbaktama %44, siprofloksasine %47, levofloksasine %47, piperasiline %72, piperasilin-tazobaktama %71, imipeneme %37, meropeneme %37, doripeneme %41, kolistine %7 ve netilmisine %28 olarak belirlenmiş. Kolistin *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptanmış.

Şahin ve ark. (30) toplumda kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçlarında *P. aeruginosa* suşlarında kolistine %35 oranında direnç saptanmıştır.

Samant ve ark. (31) katarakt tedavisi sonrası *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen enoftalmi için intravenöz ve intravitreal olarak kolistin kullanmış. Enoftalmi vakalarında her iki yolun da diğer antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* suşlarında etkili olduğu gözlenmiştir.

Somily ve ark. (32) çoklu ilaca dirençli 33 *P. aeruginosa* suşundacolistin duyarlılığını E-test ile araştırmış. Suşların % 93.9'unu duyarlı bulmuş.

Moskowitz ve ark. (33) kistik fibrozis hastalarından izole ettikleri *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* suşlarının colistin duyarlılıklarına E-test, agar dilüsyon, et suyu mikrodilüsyon

ve disk düfüzyonda bakıp duyarlılık oranlarını kıyaslamıştır. Agar dilüsyonda yüksek hatalı duyarlılık verdiği görülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışmalarda 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* (Panrezistans) ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşu (Panrezistans) çalışmaya alınmıştır. Direnç durumları disk düfüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Mueller-Hinton besiyerine bırakılan; CAZ, AK, FEP, SXT, IPM, MEM, CİP tamamına dirençli bulunmuştur.

Bu çalışmada 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun E-test yöntemiyle kolistin MİK değer düzeyleri de ölçülmüştür. Ölçülen bu değerlere göre de *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında %15.7'si duyarlı, *Stenotrophomonas maltophilia*'ların %100'ü dirençli bulunmuştur.

Son yıllarda nazokomial enfeksiyonlardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşları ile ilgili yapılan çalışmalarda direnç oranları bizim çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştur. Bu direnç oranının gittikçe arttığını ve bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından dirençli mikroorganizmaların erken ve doğru identifikasyonu ile mikrobiyolog ve klinisyen arasında etkin iletişim sağlanmalıdır. Bu iletişim sağlandığında uygun antibiyotik kullanımının ve gerekli önlemlerin alınmasıyla direnç sıklığının azaldığı ve dirençli suşların yayılımının yavaşlatıldığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır (34-36).

Sonuç olarak; Nozokomial enfeksiyon etkeni olarak multidrug/pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* tespit edildiğinde, ilaç kombinasyonunda kolistin'in nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri de göz önüne alınarak dikkatle kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lerh RA, Moller YK. Surveillance of hospital acquired infection based on electronic hospital registries. Journal of hospital infection. 2006;62:71-9.
2. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. Infect Control Hosp. Epidemiol. 1996;17:552-7.
3. Yalçın AN. Hastane enfeksiyonlarının maliyeti. Klimik dergisi. 2004;17:19-20.
4. Plowman R, Graves N, Griffin MAS, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialities of a district general hospital in England and the national burden imposed. J Hosp Infect. 2001;47:198-209.
5. Coello R, Glenister H, Foreres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, et al. The cost of infection in surgical patients: a case control study. J Hosp Infect. 1993;24:239-50.
6. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic Analysis of Nosocomial Infections in a Turkish University Hospital. J Chemother. 1997;9:411-4.

7. French GL, Cheng AFB. Measurement of the cost of hospital infection by prevalence surveys. J Hosp Infect.1991; (suppl-1A):65-72.
8. Juarez-Munoz IE, Vazquez- Rodriguez A, Games- Eternood J, Sciandra-Rico M, Mercado-Arellano JA, Solórzano-Santos F. The costs of hospital infections in a group of patients in a tertiary care hospital. Gac Med Mex. 1999;135:457-62.
9. Dinkel RH, Lebok VA. Survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. J Hosp Infect. 1994;28:297-304.
10. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Pseudomonas aeruginosa: Actualite sur la resistance aux β -lactamines et implications therapeutiques. Antibiotiques. 2000;2:195-201.
11. Cavalo JD, Leblanc F, Fabre R, GERPB. Surveillance de la sensibilité de Pseudomonas aeruginosa aux antibiotiques en France et distribution des mecanismes de resistance aux β - lactamines: etu-de GERPB 1998. Pathol Biol. 2000;48:472-7.
12. Furushita M, Okomoto A, Maeda T, Ohta M, Shiba T. Isolation Of Multidrug-Resistant Stenotrophomonas Maltophilia from Cultured Yellowtail (Seriola quinqueradiata) from a Marine Fish Farm. Appl Environ Microbiol. 2005;71:5598-600.
13. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints2020.
14. Helinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem and aztreonam. Mayo Clin Proc. 1999;74:420-34.
15. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous Colistin therapy for nosocomial infections caused by multidrug- resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Clin Infect Dis. 1999;28:1008-11.
16. Görenek L, Şenses Z, Kılıç A, Baysallar M, Doğanç L, Pahsa A. GATA Ankara Eğitim Hastanesi'nde 2000-2003 yılları arasında saptanan Stenotrophomonas maltophilia enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2004;8.
17. Kızırgil A, Demirdağ K. Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter suşlarına karşı meropenemin invitro etkinliğinin araştırılması. İnfeks Dergisi. 2002;16:59-61.
18. Giamarellou H, Antniadou A. Antipseudomonal Antibiotics. Med Clin North Am. 2001:85.
19. Özgenç O, Urbarlı A. Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. İnfeks Dergisi. 2002;16:179-182.
20. Arman D, Tural D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının penisilin, sefalosporin, aminoglikozit ve kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 1993;18:162.
21. Tunçbilek S, Tezeren D. Hastane enfeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa ların in vitro antibiyotik duyarlılıkları. İnfeks Dergisi. 1998;12:361-4.
22. Cevahir N, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2003;17:16-19.
23. Tuncer G, Arman D, Sözen TH. Pseudomonas suşlarının bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. Mikrobiyoloji Bülteni 1996;30:353-7.
24. Gül M, Şensoy A. Hastane enfeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarında seftazidime duyarlılığın E-test ve disk düfüzyon yöntemleri ile araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2004;34:33-36.
25. Çiftçi A, Aksaray S, Cesur S. Yanık ünitesinde yatan hastaların yara ve kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfeks Dergisi. 2003;17:293-6.

26. Turhan Ö, Saba R, İnan D, Günay V. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde Kolistin. *Flora Derg.* 2001;6(2):131.
27. Azap ÖK, Arslan H, Ergin F, İnci EK, Yapar G. In vitro activity of colistin against nonfermentative gram-negative bacilli. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2005;58:65-67.
28. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e154-60.
29. Durmaz S, Özer TT. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Abant Med J.* 2015;4(3): 239-242.
30. Şahin E, Yürüken Z, Göçmen JS. Toplumda kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçları. *Pam Tıp Derg.* 2012;5(1):15-1.
31. Samant P, Ramugade S. Successful use of intravitreal and systemic colistin in treating multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* post-operative endophthalmitis. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Dec;62(12):1167-70.
32. Somily MA, Absar MM, Arshad MZ, Aska AIA, Shakoor ZA, Fatani AJ, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against carbapenems, colistin, and tigecycline. *Saudi Med J.* 2012;33 (7):750-5.
33. Moskowitz SM, Garber E, Chen Y, Clock SA, Tabibi S, Miller AK, et al. Colistin susceptibility testing: evaluation of reliability for cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;65(7):1416-23.
34. Loutenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Derg.* 2001;5:169-71.
35. Gültekin M, Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamikoğlu L. Hastane İnfeksiyonu Etkenleri. *İnfeksi Dergisi.* 1999;13:515-520.
36. Rice LB, Eckstein EC, De Vente J. Cefazolin resistant *K. pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland department of veterans affairs medical center. *Clin Infect Dis.* 1996;23:118-24.

Muş İli ve İlçelerindeki Hastanelerde Görev Yapan Hemşirelerin Sigara İçme Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Smoking Status of Nurses Working In Hospitals In Mus Province and Districts

Leyla SEZGİN¹, Edibe PİRİNÇÇİ²

¹Muş Alparslan Üniversitesi Varto Meslek Yüksek Okulu, Muş, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Geliş tarihi: 10.12.2020 **Kabul tarihi:** 01.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.657555

Özet

Amaç: Ülkemizde sigara içmek yaygın bir alışkanlık ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmanın amacı Muş ili ve ilçelerindeki hastanelerde çalışan hemşirelerde sigara kullanma sıklığını saptamak ve etkileyen faktörleri incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu araştırmanın evrenini Muş ilinde ve ilçelerindeki hastanelerde görev yapan tüm hemşireler oluşturmaktadır. Çalışmada 600 hemşireden 436'sına ulaşılmıştır. Anket formu konu ile ilgili literatürlerden yararlanılarak hazırlanmıştır.

Bulgular: Araştırma kapsamındaki hemşirelerin %64.6'sı kadın olup yaş ortalamaları 26.58±6.00 yıldır. Hemşirelerin %42.2'si evlidir. Hemşirelerin %61.9'u en az bir kez sigara içmeyi denemiş olup, %52.8'i halen sigara içmektedir. Hemşireler sigara içme nedenleri olarak birinci sırada stres giderdiği, ikinci sırada alışkanlık olduğu için içtiklerini belirtmişlerdir. Hemşirelerde sigara içme oranı yaş ilerledikçe artmakta (p<0.05) olup, erkeklerde sigara içme oranı daha yüksektir (p<0.05). Eğitim düzeyi yükseldikçe sigara içme oranı azalmaktadır (p<0.05). Nargile içenlerde ve annesi sigara içen hemşirelerde sigara kullanım oranı daha yüksektir (p<0.05).

Sonuç: Hemşirelerde sigara kullanımı sıklığı topluma göre yüksek orandadır. Sigara kullanımını arttıran nedenler göz önüne alınarak hemşirelerde sigara kullanım sıklığının düşürülmesi ve gerekli önlemlerin alınması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hemşire, Sigara içme, Hastane, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Abstract

Objective: Smoking is a common habit and an important public health problem in our country. The aim of this study was to determine the prevalence of smoking and to investigate the factors affecting them among nurses working in hospitals in Muş city.

Materials and Methods: The population of this descriptive and cross-sectional study is composed of all nurses who work in the hospitals in the province of Muş city. In the study, 436 of the 600 nurses were reached. The questionnaire form was prepared by using the related literature.

Results: 64.6% of the nurses included in the study were female and the average age was 26.58 ± 6.00 years. 42.2% of the nurses were married. 61.9% of the nurses experienced smoking at least once and 52.8% of them still smoke. It was found that the reasons for smoking were relieving stress in the first place, habit in the second place. The rate of smoking among nurses increases with age (p<0.05) and smoking rate was higher in males (p<0.05). As the education level increases, the rate of smoking decreases (p<0.05). Smoking rate was found higher in hookah smokers and nurses whose mothers smoke.

Conclusion: Among the nurses, rates of smoking are determined high compared to the society. The rate of smoking should be decreased and the necessary precautions should be taken by taking the reasons increasing smoking into considerations.

Keywords: Nurse, Smoking, Hospital, Fagerström Nicotine Addiction Test

Yazışma Adresi: Edibe Pirinççi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, 23 119, Elazığ, Türkiye **Telefon:** +90424 2370000 / 6452 ; 05389411069 **e-mail:** edibepirincci@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1344-4562; 0000-0002-9364-1290

GİRİŞ

Sigara; önüne geçilmesi mümkün bir etken olmasına rağmen, her sekiz saniyede bir bireyin sigaradan kaynaklanan hastalıktan dolayı hayatını kaybetmesine neden olan en sık mortalite nedenidir (1). Dünyada bir buçuk milyara yakın kişinin tütün kullandığı ve kullananların yarısının bundan dolayı hayatını kaybedeceği bilinmektedir (2). Dünyada Çin, Doğu ve Güney Avrupa kişi başına günlük sigara tüketiminde ilk sıralarda yer almaktadırlar (3). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) 2016 sonuçlarına göre Türkiye'de 19.2 milyon kişi (%31.6) halen tütün ürünü kullanmaktadır. Erkeklerdeki (%44.1) tütün kullanım oranının kadınlara (%19.2) göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (4). Sigara kullanımı; kişide ve çevresinde öldürücü/ağır hastalıklara ve fiziksel/fonksiyonel kayıplara yol açması, kişinin yaşam kalitesini düşürecek etki bırakmasının yanı sıra; aileye, topluma, toplumu temsil eden devletlere verdiği ekonomik zararlar, manevi kayıplar nedeniyle acilen önlem alınması gereken ciddi bir sağlık sorunudur (5). Bu nedenlerden dolayı tütün kontrol çalışmaları hem birey için hem de toplum için hayati önem arz etmektedir. Doktor, hemşire, ebe, eczacı, diş hekimi ve diğer sağlık çalışanları tütün salgınıyla savaşmada çok önemli anahtar role sahiptirler. Toplumla sağlıklı davranış yönünde rol model olmaktadır. Bu durumda sağlık çalışanlarının sigara içme sıklıklarının daha düşük olması beklenir fakat pek çok ülkede tam tersi bir durum söz konusudur.

Sağlık çalışanlarının toplumla eşit ya da daha fazla sıklıkta sigara içtikleri görülmektedir Öztürk tarafından yapılan bir derlemede sigara kullanma oranları hekimlerde %31.9-70.0 hemşirelerde %29.5-68.0, hizmetlilerde %34.6-64.0 olarak bulunmuştur (6). Sağlam ve arkadaşlarının Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlık çalışanlarında yaptıkları bir araştırmaya göre de hemşirelerin %34.0'u, doktorların %18.7'si, yardımcı sağlık personelinin %50.4'u sigara kullandığı saptanmıştır (7). Dünyada sağlık çalışanları arasında sigara içme sıklığına ait bazı çalışmaların sonuçlarına göre hemşirelerin sigara içme sıklığı Japonya %34.0, İtalya %43.0 olarak bildirilmiştir (8,9). Yapılan çalışmalar da sadece Türkiye'de değil dünyada da sağlık çalışanlarında sigara içme oranının yüksek olduğu görülmektedir. Sağlık meslek örgütlerine ve sağlık çalışanı yetiştiren kurumlara olumlu rol model oluşturma konusunda çok fazla sorumluluk düşmektedir (10). Sigara içmeyi etkileyen değişkenlere bakıldığında, erkeklerde, ailede veya yakın arkadaşları arasında sigara içen bulunanlarda, kentsel bölgede yaşayanlarda, yüksek gelir düzeyine sahip olanlarda, ağır çalışma koşullarına sahip olanlarda sigara kullanım oranları daha yüksek saptanmıştır (11).

Sağlık profesyonelleri özellikle sigara bağımlılığının tedavisinde, tütün kontrolü çalışmalarında özel rolleri bulunmaktadır. Bu sebepten dolayı sağlık profesyonellerinin tütün kullanma oranları önem arz etmektedir. Bu çalışma Muş ilinde ve ilçelerinde görev yapan hemşirelerin sigara içme sıklığı ve etkileyen faktörleri bilmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu araştırma evrenini Muş ili ve ilçelerindeki kamu hastanelerinde görev yapan tüm hemşireler oluşturmaktadır. Muş ilindeki Devlet Hastanesi ve ilçelerindeki Hasköy Devlet Hastanesi, Korkut Devlet Hastanesi, Varto Devlet Hastanesi, Bulanık Devlet Hastanesi, Malazgirt Devlet Hastanesi olmak üzere 6 tane hastane vardır. Tüm hastanelerde çalışan hemşire sayısı 600 kişidir.

Araştırmada 436 kişiye ulaşılmıştır (Katılım oranı %72.6). Çalışma grubuna dâhil edilme kriterleri, Muş ilinde adı geçen hastanelerde görev yapan hemşire olması, kişinin araştırmayı gönüllü olarak kabul etmesi ve sözlü onay vermesidir. Çalışmada hariç tutulma kriterleri ise; görüşmeyi kabul etmemek, 2 ya da 3 kez gidildiği halde ulaşılamamaktır. Araştırmaya katılan hemşirelerin bilgileri konuyla ilgili literatürlerden derlenerek hazırlanan bir anket formu ile toplanmıştır. Anket formu 2 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde hemşirelerin çalışma koşulları ve sosyo-demografik özellikleri, ikinci bölümde sigara kullanımı ile ilgili sorular mevcuttur. Ayrıca sigara kullananların nikotin bağımlılığını belirlemek amacıyla Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi uygulanmıştır (12).

Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi, Fagerström tarafından sigaraya olan fiziksel bağımlılığın düzeyini saptamak amacıyla geliştirilmiş olup altı sorudan oluşmaktadır. Sorular kapalı uçludur. Sigaraya bağımlılık düzeyi arttıkça testten alınan puan artmaktadır. Testin Türk dilinde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Uysal ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır ve güvenilirliği orta düzeyde ($\alpha=0.56$) bulunmuştur (13). Bağımlılık düzeyini "çok az"(0-2 puan), "az"(3-4puan), "orta"(5 puan), "yüksek" (6-7 puan) ve "çok yüksek"(8-10 puan) olarak belirlemektedir. Araştırma öncesinde Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan etik izin (16.12.2014 tarih ve karar no: 3) alınmış olup araştırmanın saha çalışması Haziran-Eylül 2016 tarihlerinde yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Ortalamalar standart sapma ile beraber verilmiştir. İstatistiksel analizde Ki-Kare ve Fisher Kesin Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin yaş ortalaması 26.58 ± 6.00 (min: 17, max: 60) yıl olup %42.2'si evlidir. %29.1'i (n=127) çalışma şekli sürekli gündüz, %44.5'i (n=194) vardiya, %9.6'si (n=42) sürekli gece ve %16.7'si (n=73) nöbet ve mesai şeklinde çalıştığını belirtmiştir. Çalışmamızdaki hemşirelerin %51.8'i (n=226) mesleğinden memnun olmadığını belirtmiştir. Hemşirelerin %61.9'u (n=270) bir kez sigara içmeyi denemişken, %38.1'i (n=166) hiç denememiştir. Araş-

tırmaya katılan hemşirelerin sigaraya başlama yaş ortalaması 11.11±9.19 (min: 8, max: 35) olarak tespit edilmiştir.

Hemşirelerin %61.9'u (n=270) yaşamının herhangi bir döneminde sigara içmeyi denemiştir. %52.8'i (n=230) ise

halen sigara içmektedir. İçenlerin %39.0'u (n=170) her gün, %13.8'i (n=60) her gün olmamakla birlikte ara sıra içmekte, %9.1'i (n=40) içiyordum, bıraktım ve %38.1'i (n=166) ise hiç içmeyen olarak saptanmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hemşirelerin sigara kullanımına ilişkin bazı özelliklerinin dağılımı

Hemşirelerin sigara kullanımına ilişkin bazı özellikleri (n=436)	Sayı	%
Sigarayı Deneme Durumu (n=436)		
Evet	270	61.9
Hayır	166	38.1
Sigarayı İçmeyi Deneme Yaşı (n=270)		
↓-10 yaş	5	1.9
11-13 yaş	16	5.9
14-16 yaş	88	32.6
17-19 yaş	79	29.3
20-22 yaş	51	18.9
23-↓ yaş	31	11.5
Halen Sigara İçme Durumu (n=436)		
Her gün	170	39.0
Her gün olmamakla birlikte ara sıra	60	13.8
İçiyordum, bıraktım	40	9.1
Hiç içmeyen	166	38.1

Hemşirelerin sigara içme nedenleri ve durumlarına göre dağılımı **Tablo 2'de** verilmiştir. Sigara içme nedenleri olarak

birinci sırada stres giderdiğini belirtmişlerdir. En fazla sigara nöbet tutarken içilmektedir.

Tablo 2. Hemşirelerin sigara içme nedenleri ve durumlarına göre dağılımı

Sigara içme nedenleri* (n=230)	Sayı	%
Stres gideriyor	103	44.8
Alışkanlık	79	34.3
Zevk/ keyif veriyor	65	28.3
Aile sorunları	27	11.7
Özenti	25	10.9
Yalnızlık	22	9.6
Dikkatimi dağıtıyor	6	2.6
Sigara içme durumları* (n=230)		
Nöbet tutarken	101	43.9
Stres anında	91	39.6
Her durumda	57	24.8
Sorumluluklarım arttığında	31	13.5
Arkadaş toplantılarında	29	12.6
Maddi sıkıntım olduğunda	19	8.3

* Sorulara birden fazla yanıt vardır. Yüzdeler "n" üzerinden alınmıştır.

Tablo 3. Hemşirelerin nargile içme durumlarına göre dağılımı

Nargile içme durumu (n=436)	Sayı	%
Evet	124	28.4
Hayır	312	71.6
Nargile içme sıklığı (n=124)		
Her gün	8	6.4
Haftada en az 1-2 kez	8	6.4
Ayda en az 1-2 kez	17	13.7
Yılda en az 1-2 kez	91	73.8

Araştırma kapsamında alınan hemşirelerin %28.4 ü (n=124) nargile içtiğini bildirmiştir (**Tablo 3**).

Hemşirelerin cinsiyetlerine göre sigara içme durumları incelendiğinde; kadınların %46.6'sı sigara içerken erkeklerde bu oran %63.9'dur (p<0.01). 20 yaş ve altında sigara içme oranı %39.6 (n=21) iken, 31 ve üzeri yaşta bu oran %68.0'i

(n=64) olarak bulunmuştur (p<0.01). Araştırma kapsamında medeni durumlarına göre sigara içen hemşirelerin %55.4'ü (n=102) evli iken %50.8'inin (n=128) ise bekar olduğu tespit edilmiştir. Medeni durumlarına, gelir düzeyini algılama ve çalışma şekline göre sigara içme arasında anlamlılık bulunmamıştır (p>0.05) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hemşirelerin tanımlayıcı özelliklerine göre sigara içme durumlarının dağılımı

Tanımlayıcı özellikler	Sigara içme durumu								
	İçen		Bırakan		İçmeyen		Toplam		
Cinsiyet	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*	
Kadın	131	46.6	26	9.3	124	44.1	281	64.4	
Erkek	99	63.9	14	9.0	42	27.1	155	35.6	
		$\chi^2=13.25$						$p<0.01$	
Yaş grupları									
↓-20	21	39.6	4	7.5	25	52.8	53	12.2	
21-30	145	50.1	29	10.0	115	39.7	289	66.3	
31-↑	64	68.0	7	7.4	23	24.5	94	21.6	
		$\chi^2=14.80$						$p<0.01$	
Eğitim durumu									
Lise-Ön lisans	118	56.7	23	11.1	67	32.2	208	47.7	
Lisans ve üzeri	112	49.1	17	7.5	99	43.4	228	52.3	
		$\chi^2=6.32$						$p=0.04$	
Medeni durum									
Evli	102	55.4	16	8.7	66	35.9	184	42.2	
Bekar**	128	50.8	24	9.5	100	39.7	252	57.8	
		$\chi^2=0.92$						$p=0.63$	
Gelir düzeyini algılama									
İyi	90	52.3	16	9.3	66	38.4	172	39.4	
Orta	125	54.1	23	10.0	83	35.9	231	53.0	
Kötü	15	45.5	1	3.0	17	51.5	33	7.6	
		$\chi^2=3.78$						$p=0.43$	
Çalışma şekli									

Sürekli gündüz Vardiya	71	55.9	16	12.6	40	31.5	127	29.1
Sürekli gece	92	47.4	18	9.3	84	43.3	194	44.5
Nöbet +mesai	27	64.3	2	4.8	13	31.0	42	9.6
	40	54.8	4	5.5	29	39.7	73	16.7
$\chi^2=9.45$				p=0.15				
Annenin sigara içme durumu								
Evet	53	63.1	3	3.6	28	33.3	84	19.3
Hayır	177	50.3	37	10.5	138	39.2	352	80.7
$\chi^2=6.28$				p=0.04				
Babanın sigara içme durumu								
Evet	107	55.7	19	9.9	66	34.4	192	44.0
Hayır	123	50.4	21	8.6	100	41.0	244	56.0
$\chi^2=2.00$				p=0.36				
Nargile içme durumu								
Evet	87	70.2	14	11.3	23	18.5	124	28.4
Hayır	143	45.8	26	8.3	143	45.8	312	71.6
$\chi^2=28.15$				p<0.01				
*Sütun yüzdesi verilmiştir								
** Eşinden ayrılmış ya da eşi ölmüş olanlar bekar grubuna alınmıştır.								

Tablo 5. Hemşirelerde sigara içenlerin FNBT'ne verdikleri cevaplara göre dağılımı

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi soruları (n=230)	Sayı	%
Günlük içilen sigara sayısı		
↓-10 adet	126	54.8
11-20 adet	92	40.0
21-30 adet	9	3.9
31-40 adet	3	1.3
Sabah uyandıktan sonra ilk sigarayı içme durumu		
İlk 5 dakika	52	22.6
6-30 dakika	56	24.3
31-60 dakika	39	17.0
Bir saatten sonra	83	36.0
Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde sigara içmemekte zorlanma durumu		
Evet	96	41.7
Hayır	134	58.3
Vazgeçilmesi en zor olan sigara		
Sabahın ilk sigarası	101	44.0
Diğer	129	56.0
Uyanmayı izleyen ilk saatlerde daha sık sigara içme durumu		
Evet	74	32.1
Hayır	156	67.9
Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olursa bile sigara içme durumu		
Evet	84	36.5
Hayır	146	63.5

Tablo 6. Sigara kullanan hemşirelerin FNBT'ne göre bağımlılık düzeylerinin dağılımı

Nikotin Bağımlılık Durumu (n=230)	Sayı	%
Çok az	101	43.9
Az	43	18.7
Orta	27	11.7
Yüksek	43	18.7
Çok yüksek	16	7.0

Hemşirelerin Fagerström Nikotin Bağımlılık Testine (FNBT) göre verdikleri cevapların dağılımı **Tablo 5'de** gösterilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin Fagerström Nikotin Bağımlılık Testine (FNBT) göre bağımlılık düzeyi %43.9'u (n=101) çok az, %18.7'si (n=43) az, %11.7'si (n=27) orta, %18.7'si (n=43) yüksek, %7.0'ı (n=16) çok yüksek olarak bulunmuştur (**Tablo 6**).

TARTIŞMA

Çalışma grubundaki hemşirelerin %61.9'u sigarayı denemiştir. Sigarayı en fazla 14-16 yaş grubu denemiştir. Kutlu ve ark. hemşireler üzerinde yaptığı çalışmada sigarayı en fazla deneyen yaş grubunun 15-19 arası olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamız literatürle uyumludur.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin %52.8'i sigara içmektedir. Türkiye'de sağlık çalışanlarının sigara içme sıklıkları ile bu konudaki tutum ve davranışları konusundaki en geniş kapsamlı çalışmalardan biri 2007-2008 yıllarında Türkiye genelinde, Sağlık Bakanlığı ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tarafından yürütülen "Türkiye'de sağlık çalışanlarının sigara içme durumları ve etkileyen faktörler" çalışmasında hemşirelerde sigara içme sıklığı %29.5 olarak bulunmuştur (15). Özvrılmaz ve Yavaş'ın hekim dışı sağlık çalışanında yaptığı çalışmada sigara içme oranı %35.1'dir (16). Çalışkan ve ark. yaptığı çalışmada hemşirelerin %60.5 'i sigara içmektedir (17). Yılmaz ve arkadaşları'nın Düzcüde aile sağlığı merkezlerinde yaptığı çalışmada ise sigara içme oranı %26.5 olarak bulunmuştur (18). Dünyada sağlık çalışanları arasında sigara içme sıklığına ait bazı çalışmaların sonuçlarına göre hemşirelerin sigara içme sıklığı Japonya'da %34, İtalya'da %43.0, Bosna'da %51.0 olarak bildirilmiştir (8, 9,19). Yapılan çalışmalarda sadece Türkiye'de değil dünyada da sağlık çalışanlarında sigara içme oranının yüksek olduğu görülmektedir.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin sigara içme nedenlerinde ilk sırada stres giderdiği, ikinci sırada alışkanlık ve üçüncü sırada keyif verdiği belirtilmektedir. Koç ve ark. yaptığı çalışmada sigara içme nedenleri olarak ilk sırada stres, ikinci sırada rahatlamak ve üçüncü sırada keyif verdiği bildirilmiştir (20). Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin

sigara içme tüketiminin arttığı durumlara bakıldığında ilk sırada nöbet tutarken, ikinci sırada stres anında ve üçüncü sırada her durum da gelmektedir. Koç ve ark. yaptığı çalışmada ise sigara içenlerin %53.3'ü hastanede iken sigara içiminin en aza düştüğünü, %30.2'si sigara içimini arttığını ve %16.3'ü ise hiçbir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (20). Sigara içenlere sigarayı içmelerini arttıracak hastane stresinin bir faktör olup olmadığı sorulduğunda ise %55.8'i evet cevabını vermiştir (20). Çalışmamızda hemşirelerin hastanede nöbet tutmasının sigara içimini arttırdığı tespit edilmiş olup diğer yapılan çalışmada da hastane stresinin sigara içmede bir faktör olduğu belirtilmiştir. Hastane faktörünün sigara içimini arttırdığı düşünülmüştür.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin %28.4'ü nargile içmekte olduğu saptanmıştır. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada ise gençler arasında nargile içiminin %8.1 olduğu bildirilmiştir (21). Bulgularımız literatürlerle uyum göstermemektedir. Sağlık çalışanlarında nargile kullanım sıklığının topluma ve diğer popülasyonlara göre yüksek olması, sigara kullanım sıklığının da diğer popülasyonlara göre fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nargile kullanan kişilerde hiç nargile kullanmamış kişiye göre 2 kat daha çok sigara içme olasılığı olup, nargileyi sadece bir kez kullanan kişinin nargileyi sigara ile beraber içme ihtimali, hiç nargile kullanmayan kişiye göre 8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (22,23).

Araştırma kapsamına alınan sigara içen hemşirelerin %39.6'sı 21 yaşından küçük, %50.1'i 21-30 yaş arası ve %68.0'i 31 ve üzeri yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir. Talay ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarında yaptığı çalışmaya bakıldığında ise sigara içenlerin %50.0'ı 18-30 yaş grubunda, %48.0'i 31-40 yaş grubunda, %49.0'u 41-50 yaş grubunda, %43.0'ü 50 ve üzeri yaş grubundadır (24). Sayan ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içen hemşirelerin %33.9'u 21-25 yaş, %53.9'u 26-33 yaş ve %13.8'i 34 ve üzeri yaş grubunu oluşturmaktadır (25). Çalışmamız diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Hemşirelerin cinsiyetlerine göre sigara içme durumuna bakıldığında erkekler kadınlara göre daha fazla sigara içmektedir (p<0.05). Atılgan ve arkadaşları'nın hastanede çalışan personel üzerinde yaptığı çalışmada erkeklerin %49.2'si, kadınların %35.3'ü sigara içmekte olduğunu

bildirmiştir (26). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) verilerine göre erkeklerin %40.1, kadınların %13.3'ü her gün sigara kullanmaktadır (27). Hemşirelerde cinsiyetlere göre bakıldığında sigara içme sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Bunun yüksek olması verilen sağlık eğitiminin davranışa dönüşmediği ve sigaranın bağımlılık gücünden kaynaklanabilir. Hemşirelerin eğitim durumlarına göre sigara içme durumuna bakıldığında lise-ön lisans mezunlarının %56.7'si sigara içmekte iken, lisans ve üzeri eğitim alanlarda bu oran %49.1'dir. Eğitim düzeyi arttıkça sigara içme oranı istatistiksel olarak azalmaktadır ($p<0.05$). Nehir ve arkadaşları'nın hemşirelerde yaptığı çalışmada sağlık meslek lisesi mezunlarında %50.3 iken, lisans ve üzeri mezunlarında bu oran %30.1'dir ($p<0.05$) (28). Daha fazla mesleki eğitim almış olmak sağlık riskleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olma ve bilinçli bir toplum bireyi olma yoluyla daha az sigara içmeye neden olduğu düşünülmektedir.

Araştırma kapsamına alınan evli hemşirelerin yarısından fazlası sigara içmekte olduğu tespit edilmiştir. Sayan ve arkadaşlarının hemşirelerde yaptığı çalışmada evlilerin %47.5'i sigara kullanmakta olup medeni durumun sigara içimini etkilemediği vurgulanmıştır (24). Manisa ili kent merkezinde görevli sigara içen hemşirelerin %69.9'unun evli olduğu bildirilmiş olup anlamlı ilişki bulunmuştur (28).

Sigara içen hemşirelerin annelerinin sigara içme oranı anlamlı olarak yüksekken ($p<0.05$), babaların sigara içmesiyle anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Kutlu ve ark. (14) çalışmasına bakıldığında ailede sigara içen olması durumunda sigara içme sıklığı %69.0'ı, iken ailede sigara içilmiyorsa sigara içme sıklığı % 47.3 idi. Baykan ve Naçar'ın çalışmasında da annesi ve babası sigara içen tıp öğrencilerinin sigara içme oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (29). Sigara içenlerin ailelerinde de sigara içme oranı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (30). Ailede anne veya babadan birisinin sigara içiyor olması genç bireylerin sigaraya başlamasında önemli bir faktördür (31,32). Bu çalışmalara baktığımızda gelecek kuşaklar için sigara içmemenin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin %18.7'si yüksek, %7.0'ı ise çok yüksek düzeyde nikotin bağımlısı olduğu tespit edilmiştir. Sağlam ve arkadaşları'nın Erzurum'da yaptıkları bir çalışmada ise sigara içenlerin %16.5'i yüksek düzeyde bağımlı, %11.9'u da çok yüksek düzeyde bağımlı olduğu bulunmuştur (7). Ayrıca Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda yüksek derecede nikotin bağımlılığı %7.7 ile %33.0 arasında değişen sıklıklarda tespit edilmiştir (28,33). İtalyan göğüs hastalıkları uzmanları arasında yapılan çalışmada sigara içicilerin yaklaşık olarak üçte biri yüksek derecede nikotin bağımlısı olarak saptanmıştır (34). Bulgularımız literatürle uyumludur.

Sonuç olarak hemşirelerin sigara ve nargile kullanım oranları toplumun içme oranına göre yüksektir. Nöbet sırasında ya da stresli zamanlarda yaşanan duygusal gerilimlerle baş etmek için sigara tercihi ön plana çıkmaktadır Erkeklerde, yaş arttıkça, annenin sigara içme durumunda ve nargile içenlerde sigara içme oranı artmaktadır. Eğitim düzeyi yük-

seldikçe sigara kullanım oranları da azalmıştır. . Bu durum göz önüne alınarak hemşirelerin sigara bağımlılığı konusunda bilincini artırmak için belirli hizmet içi eğitim programları planlanmalı ve bu eğitimlerin davranışa dönüştürülmeleri sağlanmalıdır. Stresle baş etme, öfke yönetimi, zaman yönetimi gibi konularda yapılacak yardımların sigarayı bırakma yönünde motive edici bir etki oluşturacağı düşünülmüştür.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü Tütüne Bağlı Ölüm Raporu 2012 http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434_eng.pdf. (Erişim tarihi: 05.10.2019)
2. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, MPOWER, WHO, 2008.
3. Eriksen M, Mackay J, Ross H. The Tobacco Atlas 4th Edition. Atlanta GA: American Cancer Society; 2013.
3. Öntaş E, Aslan D; Küresel yetişkin tütün araştırması Türkiye 2016 - HÜTF Halk Sağlığı AD Toplum İçin Bilgilendirme Serisi-(2018/2019-63) (<http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/>) Erişim: 22.08.2019
4. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak Z, Özkan M. Tütün kontrolü. Toraks Dergisi. 2006;7(1): 51-4.
5. Öztürk Ö. Sağlık çalışanları ve sigara. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;16(2) : 32-8.
5. Sağlam L, Bayraktar R, Kadioğlu E, Acemoğlu H. Smoking prevalence and the degree of nicotine dependence among health-care workers at the Ataturk University Medical Facility. EAJM. 2010;42:74.
6. Kitajima T, Ohida T, Harano S, Kamal, AM, Takemura S, Nozaki N, et al. Smoking behavior, initiating and cessation factors among Japanese nurses: a cohort study. Public Health. 2002;116:347-52.
7. La Vecchia C, Scarpino V, Malvezzi I, Baldi G. A survey of smoking among Italian doctors. J Epidemiol Community Health 2000;31:149-55
8. Bilir N, Doğan BG, Yıldız AN. Assessing Tobacco Control Strategies in Turkey. Ankara: Hacettepe Public Health Foundation;2003.
9. Altınbaş Ö. Hemşirelerde sigara içmeyi etkileyen faktörlerin incelenmesi. T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2002, İstanbul.
10. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Jour Behav Med. 1989;12:159-82.
11. Uysal MA, Kadakal F, Karsidag Ç, Bayram NG, Uysal O, Yılmaz V. Fagerstrom test for nicotine dependence: reability in a Turkish sample and factor analysis. Tüber ve Toraks Derg. 2004;52:115-21.
12. Kutlu R, Marakoğlu K, Çivi S. Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi hemşirelerinde sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. Cumhuriyet Üner Tıp Fak Derg. 2005;27(1):29-4.
13. Aslan D, Bilir N, Özcebe H, Ergüder T. Türkiye'de sağlık çalışanlarının sigara içme durumları ve etkileyen faktörleri araştırma raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2008.p.1-84.

14. Özvurmaz S, Yavaş S. Hekim dışı sağlık çalışanlarının sigara içme ve bağımlılık düzeyleri ile ilişkili etmenler. *Mersin Üniver Sağlık Bil Derg.* 2018;11(2):157-166.
15. Çalışkan D, Çulha G, Sarışen Ö, Kopuzoğlu S, Tunçbilek A. Ankara Üniversitesi tıp fakültesi öğrenci ve çalışanlarının sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm.* 2005;58:125-31.
16. Yılmaz M, Aylmaz A, Sönmez CI, Aşıkhasan İ. Düzce ili aile sağlığı merkezi çalışanlarında internet, sigara, alkol, madde bağımlılığı ile kişilik ilişkisi. *Nobel Med* 2019;15(1):15-20.
17. Hodgetts G, Broers T, Godwin M. Smoking behaviour, knowledge and attitudes among family medicine physicians and nurses in Bosnia and Herzegovina. *BMC Fam Prac.* 2004;11:12.
18. Koç EM, Başer DA, Döner P, Yılmaz TE, Yılmaz T, Alsancak AD ve ark. Hastane Çalışanlarının Sigara İçme Düzeylerinin Belirlenmesi ve Dumansız Hava Sahası Uygulamasının Değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest.* 2015;6(1):33-9.
19. Özcebe H, Doğan B, İnal E. Üniversite öğrencilerinin nargile içme davranışları ve ilişkili sosyodemografik özellikleri. *TAV Prev Med Bull.* 2014;13:19-8.
20. Miller K. Hookah Bar Replaces Cigar Bar As New Tobacco-Driven Hangout. *Knight Ridder News Service*, July 15, 2005.
21. O'Malley M. Hookah Smoke Links Cleveland to Mideast/Arabs Breathe Life into Old Customs. *Cleveland OH: Plain Dealer*; 2000.
22. Talay F, Altın S, Çetinkaya E. İstanbul'un Gaziosmanpaşa ve Eyüp ilçelerindeki sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları ve sigara içmeye yaklaşımları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2007;55(1):43-50.
23. Sayan İ, Tekbaş ÖF, Göçgeldi E, Paşlı E, Babayiğit M. Bir eğitim hastanesinde görev yapan hemşirelerin sigara içme profilinin belirlenmesi. *Genel Tıp Derg.* 2009;9(1):9-15.
24. Atılğan Y, Gürkan S, Şen E. Hastanemizde çalışan personelin sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. *Türk Toraks Derg.* 2008;9:160-66.
25. Türkiye İstatistik Kurumu Yıllara, Yaş grubu ve Cinsiyete Göre Nüfus, Genel Nüfus Sayımları 2010, 2012, 2014, 2016. http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=1588. (Erişim Tarihi: 01.10.2019)
26. Nehir S, Demet M, Dinç G. Manisa ili kent merkezinde görevli hemşirelerin sigara kullanma düzeyleri ve ilişkili risk etmenleri. *Bağımlılık Dergisi.* 2007;8:3-10.
27. Baykan Z, Naçar M. Tıp fakültesi öğrencilerinin sigara kullanımını ve tütün kanununa ilişkin görüşleri. *Dicle Tıp Derg.* 2014;41(3):483-90.
28. Çapık C, Özbıçakçı C. Hemşirelik Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara Bağımlılık Düzeyleri ve Etkileyen Etmenler. *Uluslar İnsan Bil Derg.* 2007;2:1-12.
29. Schultz AS. Nursing and tobacco reduction: a review of the literature. *Int J Nurs Stud.* 2003;40(6):571-86.
30. Andrews JO, Heath J. Women and the global tobacco epidemic: nurses call to action *Int Nurs Rev.* 2003;50(4):215-28.
31. Okutan O, Taş D, Kaya H, Kartaloğlu Z. Sigara içen sağlık personelinde nikotin bağımlılık düzeyini etkileyen faktörler. *Tüber ve Toraks Derg.* 2007;55(4):356-63.
32. Nardini S, Bertoletti R, Rastelli V, Donner CF. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. *Eur Respir J.* 1998;12:1450-453.

Entübasyona Hemodinamik Yanıtı Önlemede Remifentanil, Fentanil, Esmolol, Lidokain, ve Amiodaronun Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of The Effects of Remifentanyl, Fentanyl, Esmolol, Lidocaine, and Amiodarone in Preventing Hemodynamic Response to Intubation

Özlem ÖNER¹, Emel YILDIZ²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İzmir, Türkiye

²Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Kütahya, Türkiye

Geliş tarihi: 12.01.2020 **Kabul tarihi:** 14.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.673702

Özet

Amaç: Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı sempatoadrenerjik aktivitenin artışına bağlı olarak hipertansiyon, taşikardi yanıtı görülebilir. Bu yanıt özellikle intrakraniyal ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Biz bu çalışmada çalışmada, remifentanil, amiodaron, fentanil, esmolol ve lidokain'in trakeal entübasyonda hemodinamik yanıt üzerindeki göreceli etkinliğini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya elektif cerrahi geçirecek 20–60 ASA I-II, 90 hasta dahil edildi. Hastalar kapalı zarf tekniği ile altı gruba ayrıldı. Entübasyona yanıtı engellemek için Birinci grup kontrol grubu (G1) hariç, ikinci gruba (G2) fentanil, üçüncü gruba (G3) remifentanil, dördüncü gruba (G4) esmolol, beşinci gruba (G5) amiodaron, altıncı gruba (G6) ise lidokain entübasyon öncesi ek olarak uygulandı. Tüm hastalara aynı anestezi tekniği uygulandı. Sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve kalp atım hızı (KAH) için belirlenen zamanlarda ölçümler yapılarak kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Remifentanil grubundaki SKB stabilitesi esmolol ve fentanil gruplarına göre daha fazlaydı. Remifentanil grubundaki DKB'daki düşüş diğer gruplara göre daha fazlaydı. KAH'daki düşüş remifentanil grubunda 1. 3. ve 5. dakikalarda daha fazla idi.

Sonuç: Bizim çalışmamıza göre, entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede remifentanilin 0.5 mikrogram/kg infüzyon dozunda diğer ilaç gruplarına en etkin ilaç olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Endotrakeal entübasyon, Hemodinamik yanıt, Hipertansiyon, Taşikardi

Abstract

Objective: Hypertension and tachycardia response may occur due to increased sympathoadrenergic activity due to laryngoscopy and tracheal intubation. This response may result in life-threatening complications, especially in patients with intracranial and cardiovascular disease. In this study, we compared the relative efficacy of remifentanyl, amiodarone, fentanyl, esmolol and lidocaine on hemodynamic response in tracheal intubation.

Material and Methods: In this study, 90 patients with ASA I-II physical status and between the ages of 20 and 60 were included. The patients were divided into six groups with closed envelope technique. In order to prevent the intubation response, except for the first group control group (G1), fentanyl to the second group (G2), remifentanyl to the third group (G3), esmolol to the fourth group (G4), amiodarone to the fifth group (G5), and sixth group (G6) lidocaine before the intubation to the additionally applied. All patients received the same anesthetic technique. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) measurements were done at specified times and recorded.

Results: There was no difference between the groups in terms of demographic data ($p>0.05$). SBP stability in remifentanyl group was higher than esmolol and fentanyl groups. The decrease in DBP in the remifentanyl group was higher than in the other groups. The decrease in HR was higher in the remifentanyl group at the 1st, 3rd and 5th minutes.

Conclusion: According to our study, we can say that remifentanyl may be the most effective drug for other drug groups at 0.5 microgram / kg infusion dose to prevent hemodynamic response to intubation.

Keywords: Endotracheal intubation, Hemodynamic response, Hypertension, Tachycardia

Yazışma Adresi: Özlem ÖNER Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İzmir, Türkiye **Telefon:**

05062876951 **e-mail:** namdaroner@gmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-6171-2114, 0000-0003-4493-2099

GİRİŞ

Çağdaş genel anestezi uygulamalarının amaçlarından biri de cerrahi girişim uygulanan hastaların vital organ fonksiyonlarının fizyolojik sınırlarda kalmasını sağlamaktır. Anestezi induksiyonunda endotrakeal entübasyona (ETE) bağlı fizyopatolojik değişiklikler önem taşımaktadır. Laringoskopi ve endotrakeal tüp yerleştirilmesi sırasında, laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatoadrenerjik aktivitede yaptığı refleks artış sonucu, katekolamin deşarjı, arter basıncı ve kalp atım hızında artış meydana gelmektedir (1). Bu yanıt özellikle hipotansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi intrakraniyal ve kardiyovasküler problemi olan hastalarda riski daha da artırmakta ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir (2).

Laringoskopi ve ETE'nin neden olduğu olumsuz hemodinamik yanıtı en aza indirmek için kullanılan yöntemler arasında, duyuşal reseptörlerin ve afferent sinirlerin lokal anestetik ajanlarla blokajı, ağırlı uyaranın santral etkilerinin opioidlerle engellenmesi ve efferent yollar ile efektör reseptörlerin lokal anestetikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve sempatik ganglion blokerleri ile baskılanması sayılabilir (3).

Biz bu çalışmada, endotrakeal entübasyonun neden olduğu hemodinamik yanıtı önlemek için esmolol, remifentanil, lidokain, amiodaron ve fentanil'in etkilerini ve bu etkilerin oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak ve bilgilendirilmiş hasta onamları alınarak prospektif randomize olarak yapılmıştır. Elektif cerrahi geçirecek 20–60 yaş arası, Amerikan Anestezistler Derneği'nin sınıflandırması olan ASA'ya göre ASA I-II olarak değerlendirilen, normotansif (indüksiyon öncesi tansiyon arteriyel 140/90 mmHg den daha az), 90 hasta seçildi. Kardiyovasküler sistem hastalığı olan, antihipertansif ilaç kullanan, obezitesi bulunan (BMI >30 kg.m²), gebe olan, zor hava yolu öyküsü bulunan veya zor hava yolu olabileceği tahmin edilen (Mallampati sınıflamasına göre 4 olan hasta grubu) , ikiden fazla laringoskopi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Operasyon odasına gelmeden 30 dakika önce preoperatif değerlendirme odasında rutin monitörizasyon eşliğinde damar yolu açılarak 1mg/kg intravenöz olarak (IV) midazolam yapıldı.

Ameliyathane odasına gelen hastalar monitörize edilip, giriş noninvasiv tansiyon arteriyel, kalp atım hızı, oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Ardından maske ile 10 lt/dakika oranında üç dakika süreyle oksijen verildi. Bu sırada kas gevşetici ajanın nöromüsküler fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla train-of-four (TOF) yöntemi ile monitörize edilip ardından indüksiyon ajanı olarak propofol 1mg/kg intravenöz uygulamasını takiben hastalar kapalı zarf tekniği ile altı gruba ayrıldılar. Birinci grup kontrol grubu (KG) olarak kabul edilip, indüksiyon ajanı ve kas gevşeticiden başka ek ajan kullanılmadı. İkinci gruba (G2) fentanil 1 µgr/kg intravenöz, üçüncü gruba (G3) remifentanil 0,5µgr/kg (entübasyon öncesi 2 dakika süresince intravenöz infüzyon olarak), dördüncü gruba (G4) esmolol 0,5 µgr/kg intravenöz, beşinci guruba (G5) amiodaron 0,5 mg/kg intravenöz, altıncı gruba (G6) ise lidokain %2' lik solüsyonundan 1mg/kg dozlarında intravenöz olarak uygulandı. Kas gevşetici olarak vekuronyum 0,1mg/kg intravenöz olarak uygulandı ve %50 oksijen (O₂) + %50 hava (2lt/+2lt/dk) ve desfluran ekspirasyon havasında 1 minimum alveolar konsantrasyonda (MAC) olacak şekilde maskeyle ventile edildiler. TOF değerinin %20'nin altına inmesi beklenip laringoskopi ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesinde %50 O₂ + %50 hava (1lt+1lt/dk) içinde desfluran ekspirasyon havasında 1 MAC olacak şekilde inhalasyon anestezisi uygulandı. Vakaların bazal, indüksiyondan sonra birinci (İS1) ve üçüncü dakika (İS3), entübasyondan sonra bir, üç, beş, onuncu dakikalardaki (ES1-ES2-ES5-ES10), non-invasif sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, kalp hızı, oksijen saturasyonu ve maskeyle ventilasyondan itibaren ve entübasyondan sonra inspirasyon ve ekspirasyon havasında oksijen, desfluran ve endtidal karbondioksit (etCO₂) değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

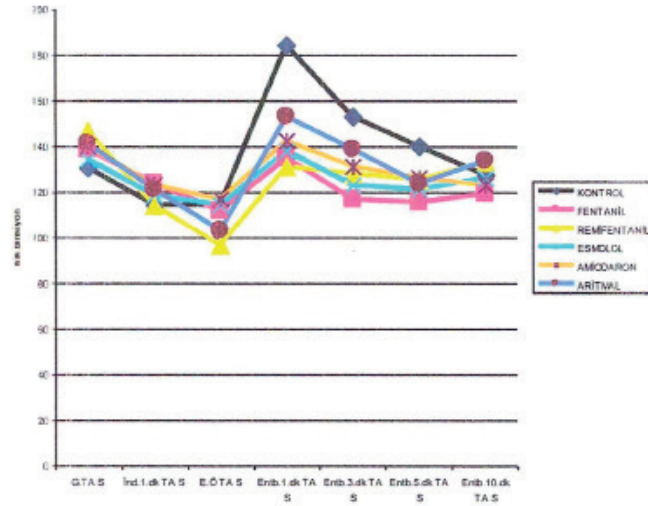
Araştırmada elde edilen veriler SPSS 16.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, ABD) ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma ve nominal değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Dağıtım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Ki-kare testi cinsiyet, ASA fiziksel durumu, enjeksiyon ağrısı ve miyoklonus gibi kategorik veriler için kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Grupların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indexi(BMI) dağılımları

	KG	G2	G3	G4	G5	G6
Yaş	44,4±14,88	47,06±13,18	54,8±9,79	45,8±15,23	44,66±13,31	49,13±15,02
Cinsiyet K/E	10/5	9/6	5/10	5/10	8/7	8/7
BMI	25+ 2	24+3	25+2	26+3	25+3	25+2



Şekil 1. Sistolik Kan Basınçları

Sistolik kan basınçları arasında bazal değerlerde beş grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırma da ise entübasyondan sonra 3. dakikadaki sistolik kan basıncı, fentanil, remifentanil ve esmolol gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$).

Remifentanil grubundaki tansiyon stabilitesi esmolol ve fentanil gruplarına göre daha fazlaydı. Beşinci dakikada ise kontrol grubuyla; fentanil, esmolol ve lidokain grubu arasında anlamlı fark saptandı. Entübasyondan sonraki 10. dakikada ise gruplar karşılaştırıldığında, fentanil grubunda anlamlı düşüş vardı (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2. Sistolik Kan Basınçları

	KONTROL	FENTANİL	REMİ FENTANİL	ESMOLOL	AMİODARON	ARİTMAL
G.TAS	130,6±14,735	138,53±12,614	146,67±18,269	134,13±21,189	139,73±23,079	141,27±9,285
E.Ö TAS	114,53±17,558	111,93±13,312	96,67±13,249	114,6±11,141	117,13±19,694	103,13±17,083
İnd.1.dk TAS	114,53±17,562	123,8±15,001	114,41±19,134	118,87±23,268	123±20,086	121,47±16,348
Entb.1dk TAS	184,53±121,374	134,73±113,535	131,13±8,052	138,13±19,094	142,21±9,390	153,07±115,163
Entb.3.dk TAS	153,33±110,661	128,33±109,33*	116,67±115,07**	123,27±19,161*	131,13±123,661	138,67±117,863
Entb-5.dk TAS	139,73±19,153	115,93±12,39**	125,67±113,746	121,33±112,263	126±16,133	123,93±116,17*
Entb.10. dk TAS	127,81±8,436	119,6±13,616*	132,93±113,583	126,13±112,287	123,33±14,965	133,47±115,352

(*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$)

Tablo da değerlerin ortalaması ve standart sapması verilmiştir.

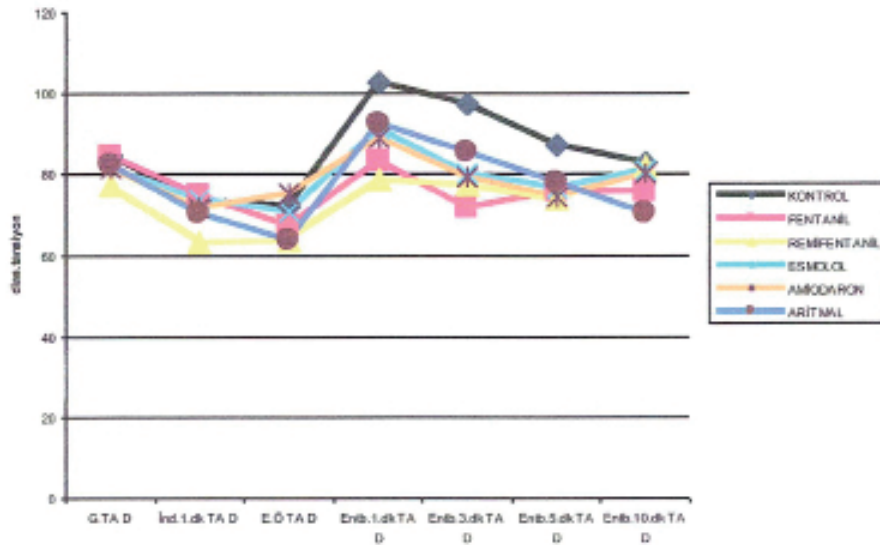
Bazal diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Diyastolik kan basınçları açısından gruplar karşılaştırıldığında ise, entübasyon sonrası 5.dakikada kontrol grubu ile fentanil, remifentanil ve

amiodaron grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı. Remifentanil grubundaki diyastolik kan basıncındaki düşüş diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Grupların diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında ise lidokain grubunda 10. dakikada anlamlı bir fark vardı (Tablo 3, Şekil 2).

Tablo3. Diastolik Kan Basınçları

	KONTROL	FENTANİL	REMİFENTANİL	ESMOLOL	AMİODARON	ARİTMAL
G.TAD	84,418,667	84,4±9,934	77,47±9,687	81,47111,224	81,27115,257	82,2111,876
E.Ö TAD	72±12,259	67,13±13,902	63,8±14,219	70,8112,542	75,33112,899	63,67110,452
İnd.l.dk TAD	73,67111,890	74,67±8,797	63,2±13,634	73,87113,293	71,53113,065	70,6113,606
Entb.l.dk TAD	102,67±9,708	83,2±5,697	78,817,775	91,3317,715	89,13117,647	92,47113,669
Entb.3 dk TAD	97,4±8,517	71,67±7,423	77,3319,582	79,93111,215	79,33117,451	85,2719,550
Entb.S.dk TAD	87,4112,141	79,93±11,57 [”]	74,1318,459 ^{””}	76,73±7,583	84,53±11,83 [”]	77,9318,066
Entb.10.dk TAD	82,87±12,287	75,53±10,616	81,73113,499	8118,229	80,0719,513	70,5319,448 [”]

(*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$) Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir



Şekil 2. Diastolik Kan Basınçları

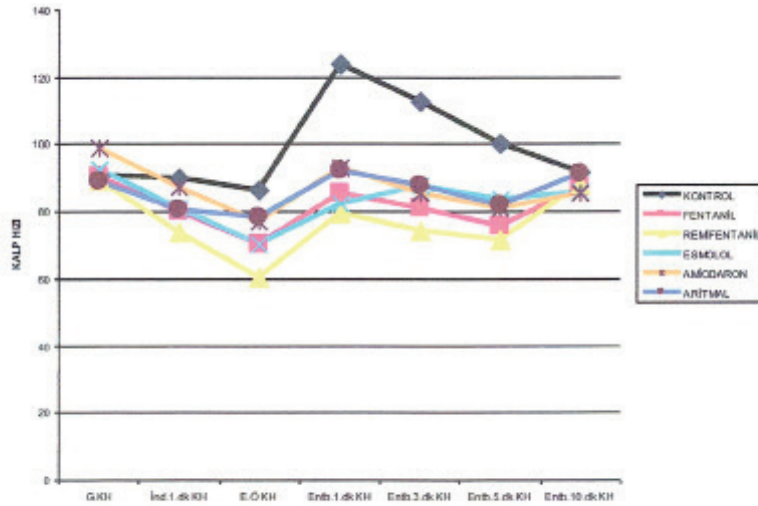
Gruplar arasında bazal kalp hızları açısından da anlamlı fark tespit edilemedi. Gruplar arası karşılaştırmada ise indüksiyondan sonra 1.dakikada; kontrol grubu ile remifentanil arasında ciddi anlamlı fark bulundu. Entübasyondan

sonra 1., 3. ve 5.dakikalarda ise kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Kalp hızındaki düşüş remifentanil grubunda 1., 3. ve 5. dakikalarda daha fazla idi(-**Tablo 4 - Şekil 3**).

Tablo 4. Kalp Atım Hızları

	KONTROL	FENTANİL	REMİFENTANİL	ESMOLOL	AMİODARON	ARİTMAL
G.KH	90,80±14,448	90,20±14,915	89,33±12,704	92,67±11,499	98,93±12,326	89,20±11,326
İnd.l dk KH	89,73±14,935	80,27±13,499	73,60±9,672*	81,00±10,744	87,07±11,750	80,730±13,987
E.Ö KH	86,47±11,224	70,07±8,013	60,53±13,739	70,33±7,068	76,87±9,109	78,33±11,165
Entb.1 dk KH	123,93±19,323	85,47±19,046*	79,47±19,054*	82,27±7,440*	93,07±18,598*	92,33±11,3216*
Entb.3.dk KH	112,93±19,377	80,87±18,927*	74,13±18,070*	87,47±11,586*	85,60±13,31*	87,53±11,0141*
Entb.ödk KH	100,33±9,424	75,67±12,016*	71,53±16,968**	83,53±16,39*	80,87±11,84*	82,07±11,0579*
Entb.10.dk KH	91,53±5,705	87,40±14,282	88,33±14,960	85,87±14,535	85,27±13,91	91,40±19,432

(*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$) Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 3. Kalp Atım Hızları

Gruplar arasında oksijen saturasyon değeri, endtidal karbondioksit değeri, inspiyum havasındaki oksijen yüzdesi ve endtidal desfluran ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

TARTIŞMA

Anestezi induksiyonu ve ETE sırasında adrenerjik deşarj durumuna bağlı olarak bazı hemodinamik parametrelerde değişiklikler görülebilir. Laringoskopinin supraglottik stimülasyonu sonrasında arteriyel basınç artışı görülür. Endotrakeal tüp sonrasında infraglottik reseptör uyarısına bağlı olarak katekolamin seviyesi de artar (4).

Hemodinamik yanıtı baskılamak için sıklıkla kullanılan ilaçlar; beta blokerler, opioidler ve antiaritmiklerdir. Biz bu çalışmada, endotrakeal entübasyonun neden olduğu hemodinamik yanıtı önlemede esmolol, remifentanil, lidokain, amiodaron ve fentanilin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Opioidler sıklıkla entübasyon öncesi hemodinamik stabilite için kullanılmaktadır. Vellosillo ve ark. (5), fentanil ve remifentanilin hemodinamik yanıtı önlemedeki etkinliğini araştırmışlar ve remifentanil verilen grupta hemodinamik kontrolün, fentanil grubuna oranla daha stabil seyrettiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da remifentanil grubunda entübasyon sonrası hemodinamik stabilite diğer gruplara oranla daha iyi oranlarda seyretmiştir. Mireskandari SM ve ark (6), çocuklarda entübasyon sonrası hemodinamik stabilite için fentanil, remifentanil, alfentanil ve sufentanili karşılaştırmışlar ve hemodinamik olarak fentanil grubunun diğer gruplara oranla daha stabil seyrettiğini bulmuşlardır.

Myless ve ark.(7), yaptıkları çalışmada ise remifentanil infüzyonuna karşın fentanil kullanmışlar remifentanil grubunda derin hipotansiyon ve bradikardi görülmüştür. Fentanil grubunda bu oran daha az saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise fentanili 1 mikrogram/kg dozunda kullandık. Entübasyondan sonra 5. ve 10. dakikada sistolik kan basınçlarında anlamlı düşüşler gözlemlendi. Yine 5. dakikadaki diyastolik kan basıncında da anlamlı düşüş olmuştur. Kan basıncında ise entübasyondan sonra 1. 3. ve 5. dakikalar da anlamlı düşüşler olmuştur.

Marashi SM ve ark. (8), koroner arter baypass cerrahisi operasyonu geçirecek hastalarda entübasyona yanıtı engellemek için gabapentin vermişler ve hemodinamik açıdan daha stabil seyrettiğini tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda 1 mg/kg fentanilin kan basıncı ve kalp hızını anlamlı oranlarda baskıladığını bulduk. Ayrıca vazopressör veya parasempatolitik bir ilaç uygulamayı gerektiren herhangi bir hipotansiyon ve bradikardi gibi bir yan etki ile karşılaşmadık. Postoperatif uzamış solunum depresyonu, bulantı-kusma, kas rijiditesi ve histamin deşarjına bağlı alerjik yan etkilerde görülmemiştir. Bu etkilerin görülmemesini, yüksek doz opioid kullanmamış olmamıza bağladık ve bu durum Myless, Adachi ve Salihoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar (9,10,11), ile uyumlu idi. Yang ve ark. (12), yaptıkları başka bir çalışmada ise sevofluran anestezisi sırasında 1 µg/

kg dozunda remifentanilin uygulanabilir olduğundan bahsetmişlerdir.

Araştırmamızda remifentanil 0.5µg/kg dozunda IV infüzyon olarak kullanılmıştır. Kan basıncında entübasyondan sonra 3. dakikada sistolik ve entübasyondan sonra 5. dakikada diyastolik anlamlı düşüşler, kalp hızında ise induksiyon dan sonra 1. dakikada ve entübasyondan sonra 1., 3. ve 5. dakikalarda anlamlı düşüşler olmuştur. Üç hastamıza vazopressör (efedrin 10 mgr) ve iki hastamıza parasempatolitik (atropin 0,5 mg) yapmak zorunda kaldık. Bu durum da Ratan, Hwan, Yang ve ark. yaptıkları çalışmalara benzerdi. (12-13).

Entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede beta adrenerjik agonistlerden özellikle esmolol bolus yada infüzyon olarak kullanılmaktadır.Yapılan çalışmalarda esmolol infüzyonunun, bolus uygulamalara göre hemodinamik açıdan daha stabil bir profil sağladığı görülmüştür. Opioid uygulamaları ile karşılaştırıldığında ise kardiyovasküler açıdan stabil olmayan hastalarda, esmolol uygulamalarının daha stabil seyrettiği görülmüştür.

Thomas ve ark. (14), yaptığı çalışmada, farklı esmolol dozlarının entübasyona bağlı gelişen hipertansiyon, kalp atım hızı, strok volüm, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyesindeki etkilerine bakılmıştır. Sistolik arter basıncındaki artışı engelleme bakımından farklı esmolol dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Kalp atım hızını düşürmede ise esmolol 200 mg grubu, esmolol 100 mg ve plasebo grubundan daha etkili bulunmuştur. Strok volüm, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyeleri arasında 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tuzcu K ve ark. (15), remifentanil ve esmololu, entübasyon sonrası intraoküler basınç artışına etkilerini karşılaştırmışlar ve remifentanil intraoküler basınç artışını düşürmede esmolole göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Ancak ortalama arter basıncı ve kalp hızı arasında fark bulunmamış. Rajbhandari PK ve ark. (16),entübasyona yanıtta esmolol ve lidokaini karşılaştırmışlar ve esmolol lidokaine göre daha etkili bulunmasınakarşın iki ajanda hemodinamik yanıtı baskılamada etkin bulunmamıştır.

Efe EM ve ark. (17), koroner arter by-pass cerrahisi yapılan hastalarda entübasyona hemodinamik yanıtta esmolol infüzyonunu esmolol bolus uygulamasına oranla hemodinami daha stabil seyretmiştir.

Hancı V ve ark. (18), yaptıkları çalışmada esmolol lidokain ve fentanil uygulamasını karşılaştırmışlar ve esmololün hemodinamik stabilitede etkin olduğu sonucuna varmışlar.

Çalışmamızdaki yarı ömürlü bir kardiyoselektif olan beta blokler olan esmolol 0,5 g/kg dozunda kullanılmıştır. Sistolik kan basıncında entübasyondan sonra 5. dakikada esmolol grubunda anlamlı fark vardır. Kalp hızında ise entübasyondan sonra 1,3. ve 5. dakikalarda anlamlı düşüşler olmuştur. Uygulama sırasında ve sonrasında derin hipotansiyon, bradikardi, bronkokonstrüksiyon vb. yan etkiler görülmemiştir. Bu yüzden reaktif hava yolu öyküsü bulunan hastalarda da

kardiyoselektif olması nedeniyle güvenle kullanılabilceği kanısındayız. Kalp hızını kan basıncına oranla daha iyi bas-kılması özellikle taşikardisi ön planda olan hastalarda avan-tajlı gibi gözükmetedir. Çalışmamızda, literatürdeki çalış-malarla paralel olarak esmololün kalp atım hızı üzerine daha etkili olduğu bulunmuştur.

Lewitt ve ark. (19), yaptıkları çalışmada kafa travmalı hastalarda 2 mg/kg dozlar dan lidokain ve fentanilin ben-zer şekilde hemodinamik yanıtı baskıladıkları bulunmuştur. Literatürde lidokainin başka ajanlarla beraber anestezi in-düksiyonunda da kombine kullanılabilceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Kindler ve ark'larının (20), yaptığı çalışmada esmolol ile lidokainin ve hemodinamik yanıtı önlemede et-kinlikleri karşılaştırılmıştır. Esmolol 2 mg/kg ve lidokain 1,5 mg/kg IV birlikte kullanımının plaseboya karşı, ETE'na he-modinamik yanıtı önlemede, verilen kombinasyonun daha iyi olduğunu saptamışlardır. Entübasyona yanıtı önlemede yapılan lidokainin zamanlaması da önemlidir. Wang ve ark. (21), yaptıkları çalışmada hemodinamik cevabı önlemek için en iyi zamanlamanın, entübasyondan önce 1.-3. dakikalar arasında olduğuna kanaat getirmişlerdir. Bizim çalışmamız-da, lidokain yaklaşık olarak entübasyondan önce 60-120 saniyeler arasında yapılmış ve anlamlı sonuçlar çıkmıştır. Çalışmamızda lokal anestezik olan lidokain'in %2'lik solü-syonundan 1 mg/kg IV olarak uygulandı. Entübasyon sonrası 5. dakikada sistolik ve 10. dakikada diyastolik kan basınçla-rında anlamlı düşüşler olmuştur. Entübasyondan sonra 1.,3. ve 5. dakikalar da kalp hızında anlamlı düşüşler olmuştur.

Min JH ve ark. (22), remifentanil , esmolol ve lidokaini karşılaştırdıkları bir çalışmada remifentanilin diğer iki ajan-la karşılaştırıldığında hemodinamik yanıtı daha etkin olarak baskıladığı bulunmuştur. Selvaraj V ve ark. (23), deksmetedomin ve esmolol bolus uygulaması ile karşılaştırdıklarında, deksmetedomin uygulamasının hemodinamik olarak daha stabil seyrettiğini saptamışlardır.

Bizim literatür bilgimize göre, entübasyona ve laringos-kopiye hemodinamik yanıtı önlemede amiodaronu uygula-maya dayanan çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle bizim çalışmamız bu yönden özgüllük arz etmektedir. Kan basın-cına etkisi; entübasyondan sonra 5. dakikada diyastolik kan basıncında anlamlı düşüş şeklindeydi. Amiodaron grubunda entübasyondan sonra 1.,3. ve 5. dakikalarda kalp hızları an-lamlı olarak düşük çıkmıştır. Kalp hızına etkisi daha belirgin gibi görünmektedir. Amiodaronun antiaritmik ve kardiyopulmoner arrest sırasındaki kullanımının yanı sıra, entü-basyona hemodinamik yanıtı önlemede özellikle kalp hızını azaltmada daha yaygın kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

Anestezi ve diğer tıbbi uygulamalarda yapılan endotra-keal entübasyona gelişen hemodinamik yanıtı önlemek için çeşitli yöntemler ve ilaçlar uygulanmıştır. Her ilacın kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada ya-

zarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatil Anesthetic Agents. Clinical Anaesthesiology 2 th edition Apleton& Lange, Stamford,1996;137-41.
2. Edwards ND, Alford AM, Dobson PMS. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. Br J Anaesthesia. 1988;67:235-7.
3. Benunof Jonathan L, Saidman Lavvrance C. Anesthesia and perioperative complications 1999 second edition Management of the Airway:Complications 1-21.
4. Chraemmer-Jorgensen B, Hertel S, Strom J. Catecholamine response to laryngoscopy and intubation. The influence of three different drug combinations commonly used for induction of anaesthesia. Anaesthesia. 1992;47:750-6.
5. del Río Vellosillo M, Gallego García J, Soliveres Ripoll J, Abengochea Cotaina A, Barberá Alacreu M. Bolus administration of fentanyl vs continuous perfusion of remifentanil for control of hemodynamic response to laryngoscopy and orotracheal intubation: a randomized double-blind trial. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2009;56(5):287-91.
6. Mireskandari SM, Abulahrar N, Darabi ME, Rahimi I, Haji-Mohamadi F, Movafegh A. Comparison of the effect of fentanyl, sufentanil, alfentanil and remifentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in children. Iran J Pediatr. 2011 Jun;21(2):173-80.
7. Khan FA, Ullah H. Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 3;(7):CD004087.
8. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, VVatts J, Bain D, Silvers A, Buckland MR. Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. Anesth Analg. 2002 Oct;95(4):805-12.
9. Marashi SM, Saeedinia SM, Sadeghi M, Movafegh A, Marashi S. Attenuation of Hemodynamic Responses to Intubation by Gabapentin in Coronary Artery Bypass Surgery: a Randomized Clinical Trial. Acta Med Iran. 2015 Dec;53(12):733-7.
10. Thomas JE, Joseph SB, David FS, David R, John PK. Attenuation of Hemodynamic Responses to Rapid Sequence Induction and Intubation in Healthy Patients with a Single Bolus of Esmolol J. Clin. Anesth. 1990;243-252.
11. Vestmoreland CL., Hoke JE, P S Sebel, C C Hug Jr, K T Muir. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology. 1993;79:893-903.
12. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. Anesthesiology. 1995;83:381.
13. Mekis D, Kamenik M. A randomised controlled trial comparing remifentanil and fentanyl for induction of anaesthesia in CABG surgery. VVien Klin VVochenschr. 2004 Jul 31; 116(14):484-8.
14. Salihoglu Z, Demiroglu S, Demirkiran, Köse Y Comparison of effects of remifentanil, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients.. Eur J Anaesthesiol. 2002 Feb;19(2):125-8.
15. Steven MH, Martin IG, Everard AD, Claire AH. VVhich Drug Prevents Tachycardia and Hypertension Associated with Tracheal Intubation: Lidocaine, Fentanyl, or Esmolol? Anesth. Analg. 1991;72:482-6.

16. Tuzcu K, Tuzcu EA, Karcioğlu M, Davarci I, Coskun M, İlhan O, et al. The effects of remifentanyl and esmolol on increase in intraocular pressure due to laryngoscopy and tracheal intubation: a double-blind, randomized clinical trial. *J Glaucoma*. 2015 Jun-Jul;24(5):372-6.
17. Efe EM, Bilgin BA, Alanoglu Z, Akbaba M, Denker C. Comparison of bolus and continuous infusion of esmolol on hemodynamic response to laryngoscopy, endotracheal intubation and sternotomy in coronary artery bypass graft. *Braz J Anesthesiol*. 2014;64:247-52.
18. Hancı V, Yurtlu S, Karabağ T, Okyay D, Hakimoğlu S, Kayhan G, et al. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on P wave dispersion, QT, QTc intervals and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction: a comparative study. *Braz J Anesthesiol*. 2013 May-Jun;63(3):235-44.
19. Levitt MA, Dresden GM. The efficacy of esmolol versus lidocaine to attenuate the hemodynamic response to intubation in isolated head trauma patients. *Acad Emerg Med*. 2001 Jan;8(1):19-24.
20. Kindler C, Schumacher P, Urvvyler A, Schneider M, Hampl K. Control of Heart Rate and Blood Pressure Response to Intubation with lidocaine and esmolol. *Anesthesiology*. 1994; 81-98.
21. Wang YM, Chung KC, Lu HF, Huang YW, Lin KC, Yang LC, et al. Lidocaine: the optimal timing of intravenous administration in attenuation of increase of intraocular pressure during tracheal intubation. *Açta Anaesthesiol Sin*. 2003 Jun;41(2):71-5.
22. Min JH, Chai HS, Kim YH, Chae YK, Choi SS, Lee A, et al. Attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation during rapid sequence induction: remifentanyl vs. lidocaine with esmolol. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Mar;76(3):188-92.
23. Selvaraj V, Manoharan KR. Prospective randomized study to compare between intravenous dexmedetomidine and esmolol for attenuation of hemodynamic response to endotracheal intubation. *Anesth Essays Res*. 2016 May-Aug;10(2):343-8.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ve Diyastolik Disfonksiyonu Olan Hastalarda Kardiyak Dissenkroni Varlığı ve Kalp Yetmezliği Semptomları Üzerine Olan Etkisi

Presence of Cardiac Dyssynchrony and Its Effect on Heart Failure Symptoms In Patients With Preserved Ejection Fractions and Diastolic Dysfunctions

Oya İMADOĞLU¹, Korhan SOYLU², Sabri DEMİRCAN³

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Memorial Sağlık Grubu Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şişli, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi: 23.03.2020 **Kabul tarihi:** 28.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.708187

Özet

Amaç: Bu çalışmayla normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda, dissenkroninin varlığı, sıklığı ve dissenkroninin semptomların oluşmasına katkısı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonlu asemptomatik diyastolik disfonksiyonu (ADD) olan 50 hasta ve semptomatik diyastolik disfonksiyonu (SDD) olan 53 hasta olmak üzere toplam 103 hasta alındı. Sistolik ve diyastolik dissenkroniyi belirlemede doku doppler ekokardiyografi ile 6 bazal segment, 6 mid segmental bölge kullanılarak toplam 12 segmentte pik sistolik myokardiyal velosite zamanı (Ts) ve pik erken diyastolik velosite zamanı (Te) ölçüldü. Ts ve Te'nin standart deviasyonları (Ts-SD ve Te-SD) hesaplandı. Altı bazal segmentte, ortalama sistolik myokardiyal velosite (Mean Sm) ve ortalama erken diyastolik velosite (Mean Em) parametreleri ölçüldü.

Bulgular: Her iki grupta sistolik Ts-SD (ADD grubunda Ts-SD 37.08±15.5 msn, SDD grubunda Ts-SD 44.5± 19.6 msn; p=0.043) istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Ortalama erken myokardiyal diyastolik velosite (Ortalama Em 4.7±1.3, SDD grubunda ortalama Em 3.8±1.3) SDD grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulundu (p=0.001). Diyastolik dissenkroni uzamış Te-SD değeri (ADD grubunda Te-SD 35.5±13.9 msn, SDD grubunda 38.0±16.1 msn; p=0.536) ve ortalama miyokardiyal sistolik velosite (ADD grubunda Mean Sm 4.4±0.9 cm/sn, SDD grubunda Mean Sm 4.2±1.1 cm/sn p=0.373)) her iki grupta benzer izlendi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları ışığında SDD hasta grubunda sol ventrikül global ve bölgesel fonksiyonların daha kötü olduğunu, sistolik senkronizasyon bozukluğunun ise sınırdaki istatistiksel anlamlılığa sahip olmakla birlikte aynı hasta grubunda daha fazla olduğunu saptadık. Çalışmamızın kısıtlılıklarına rağmen sistolik senkronizasyon bozukluğunun semptomatik hasta grubundaki sıklığının ve derecesinin hastaların semptom gelişimine katkısını değerlendirmek için prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diyastolik dissenkroni, Sistolik dissenkroni, Diyastolik disfonksiyon.

Abstract

Objective: In this present study, we aimed to investigate presence of cardiac dyssynchrony and its effect on patient's symptoms status in patients with normal left ventricular ejection fractions and diastolic dysfunction.

Material and Methods: In our study we included 103 (50 patients with Asymptomatic Diastolic Dysfunction –ADD and 53 patients with Symptomatic Diastolic Dysfunction-SDD) patients with normal ejection fractions and diastolic dysfunction. Tissue doppler echocardiography was performed all of study patients and we calculated peak myocardial systolic (Ts) and peak early diastolic (Te) velocity using 12 segment model (6 basal and 6 mid segment evaluations) for determining to the systolic and diastolic dysfunction. Ts-SD and Te-SD values were calculated on doppler measurements. Mean systolic myocardial velocity (Mean Sm) and mean early diastolic velocity (Mean Em) parameters were also calculated using tissue doppler echocardiography.

Results: Both groups had prolonged Ts-SD (ADD group had Ts-SD 37.08 ± 15.5 ms, SDD group had Ts-SD 44.5 ± 19.6 ms; $p=0.043$) and Te-SD (35.5 ± 13.9 ms vs. 38.0 ± 16.1 ; $p=0.536$). In both groups the prolonged Ts-SD was statistically relevant. ADD group had mean Sm 4.4 ± 0.9 cm/sn, SDD group had mean Sm 4.2 ± 1.1 cm/sn which was not statistically significant. ADD group had mean Em 4.7 ± 1.3 and SDD group had mean Em 3.8 ± 1.3 which was statistically significant ($p=0.001$).

Conclusions: In our study we showed that SDD patients had more impaired left ventricle global and regional diastolic functions. Despite of limited statistically significance we also found SDD patients have more systolic dyssynchrony. We believed that prospective randomised controlled trials are needed to evaluate association with frequency stage of systolic dyssynchrony and patients' symptoms development

Keywords: Diastolic dyssynchrony, Systolic dyssynchrony, Diastolic dysfunction.

Yazışma Adresi: Oya İMADOĞLU Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye **Telefon:** 0532 6865496 **Fax no:** 0 324 2251015 **e-mail:** oyaimadoglu@hotmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-3521-7133, 0000-0001-7908-2763, 0000-0002-9848-5821

GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY), kardiyovasküler hastalıklar içinde toplumda giderek artan sıklığı, yaşam sürelerinin uzaması ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KY olan hasta grubu temel olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40'ın altında olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY), SVEF %50 ve üzeri olan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) ve SVEF %40-49 arası olan sınırdaki ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (SEF-KY) olarak üç grupta incelenmektedir (1). Konjestif kalp yetersizliği vakalarının yaklaşık yarısını KEF-KY oluşturmaktadır ve hastalarda mortalite üzerine etkili tedavilerin DEF-KY hastaları kadar net belirlenememiş olması nedeniyle takip ve tedavileri önemli bir problem olmaya devam etmektedir (2-4).

KEF-KY hastalarında eşlik eden komorbidite, aritmik olaylar ve araya giren enfeksiyon gibi faktörler dekompanzasyona neden olmakta ve hastaneye yatışların önemli bir bölümünden sorumlu olmaktadır (1-3). Ventrikül içi ileti gecikmesi ve sol ventrikülde sistolik dissenkroni DEF-KY hastalarında nispeten yaygın bir bulgudur ve bu hasta grubunda dissenkroniyi gidermek ve kalbin fonksiyonlarını optimize etmek amacıyla kardiyak resenkronizasyon ve cihaz tedavileri dissenkroninin derecesine göre değişen öneri düzeyleri ile uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır (5-9).

DEF-KY hastalarında kardiyak dissenkroninin varlığının morbidite üzerine olan etkisinin ve uygulanan resenkronizasyon tedavilerinin hasta sonuçlarını üzerine göreceli olarak daha iyi bilinen faydalarına karşılık, normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyonu olan hasta grubunda dissenkroni varlığını hastaların dekompanzasyonuna katkısı net olarak ortaya konulamamıştır (10-13). Çalışmamızda normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik dissenkroninin varlığı, sıklığı, ve dissenkroni varlığının hastaların semptom durumuna katkısını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Bölümünde 2009-2011 tarihleri arasında yatan ve ayaktan polikliniğe başvuran SVEF \geq %50 olan ve diyastolik disfonksiyonu olan ardışık 103 hasta alındı. On sekiz yaş altı hastalar, eşlik eden aort darlığı, mitral darlığı, protez kapak olan hastalar, bilinen kronik iskemik kalp hastalığı olanlar, akut koroner sendrom hastaları, ciddi mitral anuler kalsifikasyon olan hastalar, restriktif kardiyomyopatisi olan hastalar, bilinen hematolojik malignite, tiroid fonksiyon bozukluğu olan, kronik böbrek yetmezliği, ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalar ile obezite ve veya hasta uyumu nedeniyle ekokardiyografik net ölçümlerin elde edilemediği hastalar çalışmadan dışlandı. Anamnez, klinik ve fizik muayene ile semptomatik hastalar belirlendi (14). Semptomatik hastalarda, NYHA (New York Heart Association) fonksiyonel kapasitesi sınıf II ve üzeri hastalar çalışmaya

alındı. Asemptomatik hastaların başvuru sırasında 30 dakika istirahat sonrası 12 derivasyonlu yüzeyel elektrokardiyogramları ve transtorasik ekokardiyografileri çekildi ve verileri kayıt altına alındı. Semptomatik hastaların ise elektrokardiyogramları ve transtorasik ekokardiyografi ölçümleri hastaların medikal tedavileri düzenlendikten ve asemptomatik hale geldikten 72 saat sonrasında yapılarak kayıt altına alındı. Bu çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) etik kurulu onayı doğrultusunda çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş rıza formları alınarak yapılmıştır. (PYO.TIP.1904.10.026 kodlu 27.01.2010 OMÜ Tıp Fakültesi)

Ekokardiyografi

Tüm hastalara (Vivid 5 Ge-Vingmed Ultrasound, Horten; Norway and 3.5-HZ transducer) standart ekokardiyografi cihazıyla doppler ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Parasternal uzun akstan Teicholz formülü kullanılarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Apikal 4 boşluktan, ekspirasyon sonunda PW doppler ile mitral giriş yolu görüntüleri pik erken doluş hızı (E dalgası), atrial sistol sırasındaki pik doluş hızı (A) ölçümleri alındı ve E/A oranı hesaplandı. PW doku doppler ile apikal dört boşluk görüntüden, örneklem hacmi mitral kapağın yapışma yerinin yakınında septal ve lateral anulüse yerleştirildi ve e' görüntüldü. Septal ve lateral pozisyonlardan e' ölçüldü ve E/e' oranı hesaplandı. Ortalama E/e' $>$ 14, lateral e' velosite $<$ 10cm/sn, septal e' velosite $<$ 7cm/sn, trikuspid velosite $>$ 2.8 m/sn ve sol atrium volümü $>$ 34ml/m²yi içeren 4 kriterden $>$ %50 pozitif olanlar diyastolik disfonksiyonu var kabul edildi (15). Color-Coded TDI (renk kodlamalı doku doppler EKO) yöntemi ile diyastolik disfonksiyon kabul edilen tüm hastaların apikal 2 boşluk, apikal 4 boşluk ve apikal uzun eksen görüntüleri, dijital ortama kaydedilip echopac dimension yardımıyla "off-line"6 bazal segment 6 mid segment olmak üzere toplam 12 segmentte değerlendirildi (9,13,15,16). Buna göre 12 segmentte sistolik velositenin tepesine kadar geçen süre (Ts) ve 12 segmentte erken diyastolik velositenin tepesine kadar geçen süre (Te) QRS kompleksi referans alınarak ölçüldü. Sistolik velosite aort kapağının açılıp kapanması, erken diyastolik velosite mitral kapağın açılıp kapanmasına göre saptandı. On iki segmentte sistolik ve erken diyastolik velositenin tepesine kadar geçen sürelerin standart deviasyonu (SD) alındı. Ts -SD ve Te-SD olarak kaydedildi. Ts-SD cutoff değeri 33 milisaniye, Te-SD cutoff değeri 34 milisaniye alındı. On iki segmentte en büyük Ts değeri ile en küçük Ts değeri arası fark (Ts-diff) ve 12 segmentte en büyük Te değeri ile en küçük Te değeri arası fark (Te-diff) hesaplandı. Ts-diff cutoff değeri 100 msn, Te-diff cut of değeri 113 msn alındı. Global kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için altı bazal segmentte ortalama sistolik myokardiyal velosite (Ortalama Sm) ve ortalama erken diyastolik velosite (Ortalama Em) hesaplandı (13). Hastalar semptomatik ve asemptomatik diyastolik disfonksiyon varlığına iki gruba ayrılarak bazal, klinik ve ekokardiyografik verileri karşılaştırıldı.

İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) sürüm 15 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD) olarak kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası mekanik dissenkroni ve diğer ekokardiyografi parametrelerinin değerlendirilmesinde parametrik veriler için student t test ve non parametrik veriler için Mann Whitney U testi uygulandı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda hastaların %48.5'i asemptomatik grupta idi. Hastalar semptom varlığına göre iki gruba ayrıldığında SDD olan hastaların daha yaşlı, erkek cinsiyetin daha fazla, vücut kitle indeksinin (VKİ) daha yüksek, beta bloker, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (KKB), ve aspirin kullanım oranlarını daha fazla bulduk (hepsi için $p < 0.05$). Hastaların demografik verileri ve medikal hikayeleri ile ilgili verileri **Tablo 1'de** sunulmuştur.

Tablo 1. ADD ve SDD hastalarının bazal karakteristikleri, klinik ve elektrokardiyografik parametreleri

	ADD(50)	SDD(53)	P değeri
Yaş (yıl)	57.3 \pm 8.7	61.9 \pm 10.8	0.021
Cinsiyet			
Kadın(%48.5)	30 (%60)	20 (%37.7)	0.024
Erkek (%51.5)	20 (%40)	33(%62.3)	
VKİ (kg/m ²)	30.1 \pm 4.7	27.94 \pm 4.4	0.016
Hipertansiyon n (%)	40 (%80)	49 (%92.5)	0.065
Diyabet n (%)	12 (%24)	17 (%32.1)	0.362
Hiperlipidemi n (%)	16(%32)	14 (%26.4)	0.533
Sigara n (%)	8 (%16)	9 (%17)	0.893
ACEİ n (%)	16 (%32)	19 (%35.8)	0.680
ARB n (%)	13 (%26)	19 (%35.8)	0.280
Betabloker n (%)	6 (%12)	18 (%34)	0.008
Nitrat n (%)	0	2 (%3.8)	0.165
Furosemid n (%)	0	1 (%1.9)	0.329
Spinarolakton n (%)	0	1 (%1.9)	0.329
Tiazid n (%)	10 (%20)	10 (%18.9)	0.885
Nondihidropiridin KKB n (%)	2 (%4)	1 (%1.9)	0.524
Dihidropiridin KKB n (%)	8 (%16)	21 (%39.6)	0.008
Aspirin n (%)	4 (%8)	13 (%24.5)	0.024
Statin n (%)	9 (%18)	7 (%13.2)	0.502
Digoksin n (%)	0	0	-
Oral antidiyabetik n (%)	6 (%12)	9 (%17)	0.474
İnsülin n (%)	4 (%8)	4 (%7.5)	0.932
QRS süresi(msn)	85.5 \pm 9.0	97.5 \pm 17.8	<0.001
Kalp Hızı(/dk)	72.7 \pm 9.5	76.8 \pm 13.4	0.082
NYHA (%)			
Sınıf I	50 (%100)	Yok	P<0.001
Sınıf II	0	49 (%92.5)	P<0.001
Sınıf III	0	4 (%7.5)	0.066
Sınıf IV	0	0	-

Hastaların transtorasik ekokardiyografi sonuçlarında iki grup arasındaki elektrokardiyografi, SVEF, sistolik ve diyastolik disfonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında SDD olan hastalarda sistolik dissenkroni göstergesi olan Ts-SD'nin daha uzun olduğunu ($p=0.043$) SVEF'nin daha düşük oldu-

ğunu ($p=0.001$) ortalama erken diyastolik velosite (Ortalama Em)'nin daha düşük olduğunu ($p=0.001$) ve QRS süresinin daha uzun olduğunu ($p<0.001$) saptadık (**Tablo 2**).

Tablo 2. ADD ve SDD hastalarında sistolik (Ts-SD, Ts-Diff) ve diyastolik dissenkroni indeksi (Te-SD, Te-diff), Ortalama myokardiyal sistolik (Mean Sm) ve ortalama erken diyastolik (Mean-Em) velosite, Ejeksiyon fraksiyon ve QRS süresi

	ADD (ort±SD)	SDD (ort ±SD)	P değeri
Te-SD (ms)	35.5±13.9	38 ±16.1	P=0.526
Ts-SD (ms)	37.08±15.5	44.5±19.6	P=0.043
Te-diff (ms)	120±48.8	126.2±55.5	P=0.726
Ts-diff (ms)	123.4±55.3	140.5±64.2	P=0.223
Ejeksiyon fraksiyon	64.2±5.5	58.9±8.9	P=0.001
Ortalama Sm (cm/sn)	4.4±0.9	4.2±1.1	P=0.373
Ortalama Em (cm/sn)	4.7±1.3	3.8±1.3	P=0.001
QRS (ms)	85.5±9	97.5±17.8	P<0.001

Yu indeksi kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda Ts-SD ≥ 33 msn olan hastalar, Te-SD ≥ 34 milisaniye olan hastalar, Te- diff ≥ 113 msn ve Ts- diff ≥ 100 msn olan hasta-

larda dissenkroni olduğu kabul edilerek yapılan karşılaştırmada semptomatik ve asemptomatik hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.005$ hepsi için) (**Tablo 3**).

Tablo 3. ADD ve SDD hastalarında sistolik ve diyastolik dissenkroni mevcudiyeti

	ADD(50 hasta)	SDD (53 hasta)	P
Ts-SD (%) ≥ 33 msn	%48	%66	0.99
Te-SD (%) ≥ 34 msn	%54	%52.8	1
Te-diff(%) ≥ 113 msn	%54	%49.1	0.761
Ts-diff.(%) ≥ 100 msn	%70	%77.4	0.532

TARTIŞMA

Bu çalışmayla, normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyonu olan semptomatik hastalarda sistolik dissenkroniyi gösteren Ts-SD daha uzun ve diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan Ortalama Em daha düşük bulunmasına rağmen diğer parametreler arasında semptomatik ve asemptomatik hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Diyastolik KY'nin, sistolik KY ile karşılaştırıldığı bir çalışmada QRS süresi 120msn ve üzeri olan hasta sayısı sistolik KY grubunda sık iken, diyastolik KY grubunda hastaların büyük bir kısmında QRS süresi 120 msn'den küçük bulun-

muştur. Her iki grupta da QRS süresinden bağımsız birçok hastada sistolik ve diyastolik dissenkroni olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada dar QRS'li hastalarda meydana gelen senkronizasyon bozukluğunun miyokardiyal hastalığa bağlı olabileceği öne sürülmüşse de mekanik asenkroninin tek sebebi olmadığı ve daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna değinilmiştir (13). Geleneksel doppler ekokardiyografi parametrelerini ve doku doppler'i kullanan başka çalışmalarda ilk olarak QRS süresine bakılmaksızın KEF-KY'li hastalarda mekanik dissenkroninin yaygın olduğu gösterilmiştir (2.5.12.17-21). Hatta KEF-KY hastalarında, sağlıklı korunmuş Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonları olan ve önemli

bir elektriksel disenkronizasyonu olmayanlar arasında bile. sağlıklı kontrollere kıyasla daha büyük sol ventrikül mekanik disenkronizasyon göstermişti (2). Çalışmamızda bu çalışmalarda olduğu gibi her iki grupta birçok hastada sistolik ve diyastolik disenkroni gösterildi. ADD olan hastaların %48'inde SDD olan hastaların %66'sında sistolik disenkroni mevcuttu. ADD olan hastaların %54'ünde SDD olan hastaların %52.8'inde diyastolik disenkroni vardı. Bazı çalışmaların KEF-KY grubu ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki SDD olan hastalarda sistolik ve diyastolik disenkroni daha sık izlendi (13.18–20). KEF-KY'de QRS süreleri bizim çalışmamızda olduğu gibi 120 milisaniyenin altında olan çalışmalarda, sistolik ve diyastolik disenkroninin eşlik etmesi (5.13.20) bize mekanik disenkroniye elektriksel disenkronin katkısının ön planda olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda diyastolik disenkroni (Te-SD ve Te-diff) sıklığı her iki grupta benzerdi. SDD grubunda sistolik disenkroninin (Ts-SD) anlamlı uzadığı izlendi. Çalışmalarda bizde olduğu gibi KEF-KY grubunun ağırlıklı olarak NYHA sınıf II olduğu görülmekle birlikte (13.18.19) diyastolik disenkroninin daha belirgin olduğu çalışmalarda özellikle DEF-KY eşlik eden hastalar, daha kötü bir fonksiyonel kapasiteye sahipti (13.20.21). Bu da özellikle KEF-KY'nin daha ileri aşamalarında disenkroninin özellikle de sistolik fonksiyonların da bozulması ile beraber artıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ADD ve SDD hasta gruplarının global ve bölgesel kardiyak fonksiyonları tanımlamak ve kliniğe katkısını değerlendirmek için myokardiyal sistolik ve diyastolik hızlar da incelendi. DEF-KY'de myokardın sistolik ve erken diyastolik velosite düşük olması sol ventrikülün bozulmuş global ya da bölgesel performansına ve ventrikül relaksasyon bozukluğuna bağlıdır. Hastalarda DEF-KY de anlamlı olarak myokardiyal hız ve erken diyastolik myokardiyal hızın düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (13.22-25). Çalışmamızdaki tüm hastaların ölçülen ortalama sistolik miyokardiyal velositesi (Ortalama Sm) her iki grupta benzer ortalama erken diyastolik myokardiyal velosite düzeyleri (Ortalama Em) ADD gruba göre SDD grubunda anlamlı olarak düşüktü. SDD grubunda ortalama erken diyastolik myokardiyal velosite düzeyinin (Ortalama Em). ADD grubundan anlamlı olarak daha düşük olması semptomatik gruptaki daha bozuk bir diyastolik fonksiyonun göstergesi olabilir.

Çalışmanın kısıtlılığı; Biz hastalarımızda diyastolik disfonksiyon evrelerine göre diyastolik disenkroni parametrelerini belirlemediğimizden, diyastolik disenkroninin SDD olan hastalarda farklılığını ve semptomlara olan katkısını gösteremedik.

KEF-KY hastaların tanısında natriüretik peptidlerin ölçümleri önemli bir laboratuvar parametresi olmasına rağmen birimimizde ölçümleri yapılamadığından çalışmamızda değerlendirilemedi ve semptomatik hastalar ekokardiyografik bulgularla çalışmaya alındı. Bu durum çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Geniş QRS'li hasta olmaması nedeniyle bu hasta grubundaki sistolik ve diyastolik disenkroni varlığı ve hastalığa katkısı net olarak değerlendirilemedi.

SDD grubunun ekokardiyografileri medikal tedavi ile hastaların hemodinamisi düzelinceye kadar beklenmesi gibi sebeplerle 72 saat sonra yapılmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda semptomatik hastalarda, ortalama erken myokardiyal diyastolik velosite (Ortalama Em) asemptomatik hastalara göre daha düşük bulundu. Hastalarımızın her iki grubunda diyastolik disenkroni sıklığı benzerdi ancak SDD grubunda sistolik disenkroni Ts-SD değerinin anlamlı uzamış olması bize SDD olan hastalarda erken myokardiyal velosite düşüklüğünün ve Ts-SD uzamasının semptomlara katkıda bulunabileceğini, ama diyastolik disenkronin katkısı olmadığını gösterdi.

Hastaların dar QRS'li EKG özelliklerine sahip olmalarına rağmen hem SDD grubunda hem de ADD grubunda sistolik ve diyastolik disenkroninin olduğu birçok hastada görüldü.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
2. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Bello N, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction. European Heart Journal. 2014;35:42–7.
3. Vasan RS, Levy D, Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation 2000;101:2118-21.
4. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. Eur Heart J 1999;20:447-55.
5. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. Heart 2003;89:54-60.
6. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio , Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients regardless of QRS duration. Eur Heart J 2004;25:571-8.
7. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007;297:2502–2514.
8. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: issues before device implantation. J Am Coll Cardiol. 2005;46: 2153–2167.
9. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling

- in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66–73.
10. Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) *Am Heart J.* 2005;149(2):209–216.
 11. Mangini S, Pires PV, Braga FG, Bacal F. Decompensated heart failure. *Einstein (Sao Paulo).* 2013 Jul-Sep;11(3):383–391.
 12. Liu S, Guan Z, Jin X, Meng P, Wang Y, Zhen X, et al. Left ventricular diastolic and systolic dyssynchrony and dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction and a narrow QRS complex. *Int. J. Med. Sci.* 2018;15:108-14.
 13. Yu CM, Zhang Q, Yip GW, Lee PW, Kum LC, Lam YY, et al. Diastolic and systolic asynchrony in patients with diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.*2007;49(1):97-105.
 14. Mahmood SS, Wang TJ, The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. *Glob Heart.* 2013;8(1):77–82.
 15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. ASE/EACVI Guidelines: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29:277–314.
 16. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-91.
 17. Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, Ahmed I, Patel K, Leyva F, et al. Myocardial contractile inefficiency and dyssynchrony in heart failure with preserved ejection fraction and narrow QRS complex. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:201–206.
 18. Lee AP, Song JK, Yip GW, Zhang Q, Zhu TG, Li C, et al. Importance of dynamic dyssynchrony in the occurrence of hypertensive heart failure with normal ejection fraction. *Eur Heart J.* 2010; 31:2642–2649.
 19. Lee AP, Zhang Q, Yip G, Fang F, Liang YJ, Xie JM, et al. LV mechanical dyssynchrony in heart failure with preserved ejection fraction complicating acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:348-57.
 20. Lee PW, Zhang Q, Yip GW, Wu L, Lam YY, Wu EB, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction. *Clinical Science* 2009;116:521-529.
 21. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effects of medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jan 2;49(1):106–8.
 22. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002;105:1195-1201.
 23. Düzenli MA, Özdemir K, Aygül N, Zengin, Gök H. Kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde doku doppler ekokardiyografinin rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş.*2008;36(3):143-149.
 24. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabet heart disease. *Clinical Science.* 2004;106.53-60.
 25. Witte KK, Nikitin NP, De Silva R, Cleland JG, Clark AL. Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart* 2004;90:1144-50.

Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Olan Hastalarda Hepatit A Virüs Seroprevalansı

Hepatitis A Virus Seroprevalence in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection

Sedef Zeliha ÖNER¹, Emine TÜRKOĞLU²

¹ Turhal Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tokat, Türkiye

² Turhal Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tokat, Türkiye

Geliş tarihi: 10.01.2020 **Kabul tarihi:** 08.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.672913

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Kronik Hepatit B tanısı ile takipli hastaların Hepatit A seroprevalansının retrospektif olarak araştırılması ve duyarlı kişilerin aşılınması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2018–Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran kronik hepatit B tanılı hastaların HAV Ab-IgG sonuçları değerlendirildi. HAVAb-IgG tetkiki, ARCHITECT i2000SR analizatöründe ARCHITECT® HAVAb-IgG test kiti ile Kemilüminesan Mikropartikül İmmünoassay(CMIA) yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Verilerin istatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programıyla analiz edilmiştir.

Bulgular: Kronik hepatit B tanısıyla izlenen 138 hasta değerlendirildi. Hastaların 27'sinde HAV Ab-IgG tetkiki yapılmamıştı. Çalışmaya 111 hasta dahil edildi. Hastaların 64'ü (%57,7) kadın, 47'si (%42,3) erkekti. Hastalar 15-84 yaş aralığına sahipti. Yaş ortalaması 48,01±11,86 yıl olarak tespit edildi. Anti-HAV IgG 105 (%94,6) hastada pozitif, 6 (%5,4) hastada negatifti. Anti-HAV IgG pozitif hastaların yaş ortalaması 49,25±11,31 tespit edildi. Anti-HAV IgG negatif olan hastaların 2'si (%33,3) kadın, 4'ü (%66,7) erkekti. Anti-HAV IgG negatif olan hastalar 15-36 yaş aralığına sahipti ve yaş ortalamaları 26,16±5,16 yıl olarak tespit edildi.

Sonuç: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda hepatit A virüs seroprevalansı %94,6 olarak bulundu. HBV enfeksiyonu olan hastalarda HAV Ab-IgG tetkiki yapılmalı ve Anti-HAV IgG negatif olan hastalar aşılama programına alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Bağışıklama, Hepatit A, Kronik hepatit B, Seroprevalans

Abstract

Objective: The aim of this study was to retrospectively investigate Hepatitis A seroprevalence in patients with chronic hepatitis B and to vaccinate susceptible individuals.

Material and Methods: Between November 2018 and November 2019, HAV Ab-IgG results of patients with chronic hepatitis B admitted to hospital infectious diseases outpatient clinic were evaluated. The HAVAb-IgG assay was investigated on the ARCHITECT i2000SR analyzer with the ARCHITECT® HAVAb-IgG assay using the Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) method. Statistical analysis of the data was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences 21 statistical package program.

Results: 138 patients with chronic hepatitis B were evaluated. HAV Ab-IgG was not performed in 27 patients. 111 patients were included in the study. 64 (57.7%) of the patients were female and 47 (42.3%) were male. The patients were between the ages of 15-84. The mean age was 48.01 ± 11.86 years. Anti-HAV IgG was positive in 105 (94.6%) patients and negative in 6 (5.4%) patients. The mean age of anti-HAV IgG positive patients was 49.25 ± 11.31 years. Of the patients with anti-HAV IgG negative, 2 (33.3%) were female and 4 (66.7%) were male. The patients were between 15-36 years old. The mean age was 26.16 ± 5.16 years.

Conclusion: Seroprevalence of hepatitis A virus was 94.6% in patients with chronic hepatitis B virus infection. HAV Ab-IgG should be tested in patients with HBV infection and patients who are anti-HAV IgG negative should be included in the vaccination program.

Keywords: Immunization, Hepatitis A, Chronic hepatitis B, Seroprevalence

Yazışma Adresi: Sedef Zeliha ÖNER Turhal Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tokat, Türkiye, **Telefon:** 05054880526

e-mail: tezelsedef@hotmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-9964-2526, 0000-0003-4418-4692

GİRİŞ

Ülkemizde viral hepatitler karaciğer sağlığını tehdit eden önemli risk faktörlerindedir. Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonunu çocukluk çağında %90 sıklıkta asemptomatik ve yetişkinlerde %20-30 sıklıkta semptomatik seyredir. HBV perinatal dönemde bulaşırsa %90, beş yaşına kadar bulaşırsa %20-30 ve erişkinlerde bulaşırsa %2-5 civarında kronikleşir. HBV'ye karşı en etkili korunma yöntemi aşılamadır. Ülkemizde aşılama hızı 2016 itibarıyla %98'e yükselmiş ve 5 yaş altı hepatit B hastalığı insidansı %1'in altına düşmüştür. Ülkemizde aşılama ile yeni gelişen kronik HBV enfeksiyonları önemli ölçüde azalmıştır (1).

Hepatit A virüsü (HAV), HAV bulaşmış yiyecek ve su alımı veya enfekte kişiyle doğrudan temas yoluyla bulaşır. Hepatit A kronik karaciğer hastalığına neden olmaz ve nadiren ölümcüldür. Hepatit A fulminan hepatit (akut karaciğer yetmezliği) kliniği ile seyrederse genellikle ölümcüldür. Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında viral hepatit nedeniyle ölümlerin %0,5'ine hepatit A'nın neden olduğunu bildirmiştir. Güvenli su temini, gıda güvenliği, iyileştirilmiş hijyen koşulları ve hepatit A aşısı hastalıktan korunmak için en etkili yoldur(2).

HAV enfeksiyonu, kronik hepatit B hastalarında sağlıklı kişilerde görülenden daha ağır bir klinik seyir ve daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Ağır klinik seyir ve yüksek ölüm oranındaki farklılıklar, yaşlı hastalarda, kronik hepatit B veya sirozun histolojik bulgusu olanlarda asemptomatik hepatit B taşıyıcılarından daha belirgindir (3).

Bu çalışmada, Kronik Hepatit B tanısı ile takipli hastaların Hepatit A seroprevalansının retrospektif olarak araştırılması ve duyarlı kişilerin aşılanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2018–Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran kronik hepatit B tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, HAV Ab-IgG sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi ile retrospektif olarak değerlendirildi. HAVAb-IgG tetkiki, çalışmanın yapıldığı tarihler arasında hastaneye başvuru sırasında yapılmıştır. HAVAb-IgG tetkiki, ARCHITECT i2000SR (AbbottDiagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ARCHITECT® HAVAb-IgG (Abbott, Wiesbaden, Almanya) test kiti ile CMIA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Tüm sonuçlar signalsample/cutoff (S/CO) olarak ifade edildi. Eşik değeri <1,0 olan numuneler non-reaktif olarak değerlendirildi. Eşik değeri >1,0 olan örnekler reaktif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analiz Statistical PackageforSocialSciences (SPSS) 21 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Çalışmada Anti-HAV IgG pozitiflik oranı ulusal literatürdeki oranlarla binom testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Kronik hepatit B tanısıyla izlenen 138 hasta değerlendirildi. Hastaların 27'sinde HAV Ab-IgG tetkiki yapılmamıştı. Çalışmaya 111 hasta dahil edildi. Hastaların 64'ü (%57,7) kadın, 47'si (%42,3) erkekti. Hastalar 15-84 yaş aralığına sahipti. Yaş ortalaması 48,01±11,86 yıl olarak tespit edildi. Anti-HAV IgG 105 (%94,6) hastada pozitif, 6 (%5,4) hastada negatifti. Anti-HAV IgG pozitif hastaların yaş ortalaması 49,25±11,31 tespit edildi. Anti-HAV IgG negatif olan hastaların 2'si (%33,3) kadın, 4'ü (%66,7) erkekti. Anti-HAV IgG negatif olan hastalar 15-36 yaş aralığına sahipti ve yaş ortalamaları 26,16±5,16 yıl olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

HAV endemisitesinin sınıflandırılması seroprevalans oranlarına göre yapılmaktadır. Yüksek endemisite (10 yaşına kadar %90 seropozitiflik), orta endemisite (10 yaşına kadar < %50 seropozitiflik ile 15 yıl içinde %90 seropozitiflik), düşük endemisite (15 yaşına kadar < %50 seropozitiflik ile 30 yaşında %50 seropozitiflik) ve çok düşük endemisite (30 yaşına kadar < %50 seropozitiflik) olarak sınıflandırılmıştır (4). Ülkemiz 1990' lı yıllarda yüksek endemisiteye sahipken 2000' li yıllardan sonra orta endemisitede yer almıştır (5).

Ülkemizde HAV hala endemik olarak ortamda bulunmakla birlikte görülme sıklığı giderek azalmakta, virüsle karşılaşma yaşı, adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymaktadır (1). Bu çalışmada, Anti-HAV IgG 105 (%94,6) hastada pozitif bulundu. Anti-HAV IgG pozitif hastaların yaş ortalaması 49,25 ve negatif olan hastaların yaş ortalaması ise 26,16 yıl olarak tespit edildi. 2012-2013 yılları arasında rastgele seçilen 167 sağlık çalışanıyla yapılan bir çalışma da Anti-HAV IgG %43,1 pozitif bulunurken pozitif sonuç alanların yaş ortalaması 33,4, olumsuz sonuçların ise 27,4 yıl olduğu görülmüştür (6).İstanbul ilinde 2011-2013 yılları arasında erişkin yaş gruplarıyla yapılan bir çalışmada Anti-HAV IgG %80 pozitif bulunurken 17-27 yaş grubunda seropozitiflik %42,8 olarak bulunmuştur (7).Manisa ilinde yapılan bir çalışmada ise hepatit A seronegatifliği %24,4 olarak saptanmıştır. Hepatit A seronegatifliğinin en yüksek olduğu yaş grupları 2-9, 10-19 ve 20-29 olup sırasıyla, %78,5, %65,8 ve %31,3 olarak bulunmuştur. 30 yaş ve üzeri gruplarda seronegatiflik %0,0-%5,5 olarak değişmekteydi (8). Bu çalışmada Anti-HAV IgG seropozitifliği yüksek oranda tespit edilmiştir. Bunun hastaların yaş ortalamasının yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Negatif olan hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu idi.

Bu çalışmada seronegatif hastaların yaş ortalamaları yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışma için seçilen grubun kronik karaciğer hastalığı olması ayrı bir risk faktörüdür. Sosyoekonomik ve hijyenik koşullardaki iyileşmeler, enfeksiyondaki ortalama yaşta bir artışa, bu da hepatit A nedeniyle morbidite ve mortalitede paradoksal bir artışa neden olmuştur. Semptomatik hepatit, şiddetli hastalık ve ölüm enfeksiyonun daha büyük yaşlarda görülmesi durumunda daha olasıdır (5).

Akut viral hepatit olgularının değerlendirildiği bir çalışmada HBV ile enfekte hastaların %2,9'unda HAV ile koinfeksiyon görülmüştür. Bu hastalarda Hepatit A enfeksiyonu atipik seyir göstermiştir. Hastalardan birinin kliniği fulminan hepatitle seyretmiştir ve hasta karaciğer yetmezliğinden kaybedilmiştir (9). İzole HAV enfeksiyonu olan hastalar ile HBsAg taşıyıcılarının ve HBV veya HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastaların progresyonunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada izole HAV enfeksiyonu olan hiçbir hastada komplikasyon gelişmediği görülmüştür. Fulminan veya submassif hepatit, HBsAg taşıyıcılarının %55'inde ve HBV veya HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastaların %33'ünde ortaya çıkmıştır. HBsAg taşıyıcılarındaki ölüm oranı %25, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda %33 olarak bulunmuştur. Bireylerin yaklaşık %50'si 21 ile 30 yaşları arasında HAV enfeksiyonu geçirmiştir. HAV enfeksiyonunun alta yatan kronik karaciğer hastalığı varlığında, özellikle yaşlı bireylerde daha ciddi bir klinik seyir sahip olabileceği görülmüştür (10).

Ülkemizde kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HAV seroprevalansının değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (11-13). Kronik HBV enfeksiyonu olan yaşları 18 ile 30 arasında değişen 239 erkek hastanın dahil edildiği çalışmada %74,9'unda anti-HAV IgG seropozitifliği bulunmuştur (11). Afyon ilinde 95 kronik hepatit B hastası ve 178 inaktif hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) taşıyıcılığı olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada. Anti-HAV IgG %94,2 pozitif bulunmuştur (12). Kronik hepatit B tanısı olan 100 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise Anti-HAV IgG seropozitifliği %77 olarak bulunmuştur (13). Kronik hepatit B hastası 111 kişinin dahil edildiği bu çalışmada, Anti-HAV IgG seropozitifliği %94,6 olarak tespit edildi. Çalışmamızın Anti-HAV IgG pozitiflik oranı, seropozitifliğin %74,9 ve %77 olarak tespit edildiği ulusal çalışmalardan anlamlı oranda yüksektir (p=0,0001 ve p=0,001). Seropozitifliğin %94,2 olarak tespit edildiği çalışma ile çalışmamız seropozitiflik oranları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,522).

Aşılama HBV'ye karşı en etkili korunma yöntemidir. Ülkemizde aşı kapsayıcılığı son yıllarda giderek artmış ve 1999'da %64 olan aşılama hızları 2016 itibarıyla %98'e yükselmiştir. Bu durum yeni gelişen kronik HBV enfeksiyonlarını önemli ölçüde azalmıştır. 5 yaş altı hepatit B hastalığı insidansı yüzbinde 1'in altına düşmüştür. Hepatit A enfeksiyonundan korunma yöntemleri ise hijyenik yaşam koşullarının sağlanması ve aşılama programıdır. Ülkemizde 2012 sonunda başlayan hepatit A aşısı uygulaması, 1 Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere 2 doz olarak uygulanmaktadır. Ayrıca Hepatit A aşısı risk grubunda yer alan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara, serolojik değerlendirme yapılarak en az 6 ay ara ile 2 doz olarak uygulanmaktadır (1). Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastaların 27'sinde HAV Ab-IgG tetkiki yapılmadığı görüldü. Hastalar aranarak HAV Ab-IgG tetkiki yapılması amaçlı çağrıldı. Anti-HAV IgG negatif olan 6 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalar aşılama programına alındı.

Sonuç olarak, kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda hepatit A virüs seroprevalansı %94,6 olarak bulundu. HBV enfeksiyonu olan hastalarda HAV Ab-IgG tetkiki yapılmalı ve Anti-HAV IgG negatif olan hastalar aşılama programına alınmalıdır.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf Son Erişim Tarihi:19.12.2019.
2. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> Son Erişim Tarihi:19.12.2019.
3. Reiss G, Keffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(7):715-27.
4. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(28/29):261-76.
5. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;285(5):488-96.
6. Tekin A, Sahin AM, Basmacı C, Kes NU, Sönmez E. Hepatitis A seropositivity and characteristics among health care workers in a training and research hospital in Istanbul. *Med Sci Discovery.* 2016;3(8):296-300.
7. Iraz M, Gültepe B, Doymaz MZ. Erişkin Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı. *Abant Med J.* 2015;4(1):54-8.
8. Görgel-Kahraman H, Alpay-Özbek Ö, Emek M, Atasoylu G, Sekreter Ö, Ünal B. Manisa ili hepatit A seronegatifliği ve sosyal belirleyicilerle ilişkisi, 2014. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2019;76(2):131-40.
9. Tekin Koruk S, Gürsoy B, Koruk İ, Yıldız Zeyrek F, Unutmaz G, Karaağaç L. ve ark. Akut Viral Hepatit Olgularının Değerlendirilmesi. *ViralHepat J.* 2006;11(3):132-7.
10. Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P, Busagorn N, Attamasirikul K. Acute, hepatitis-A super-infection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(7):745-51.
11. Afyon M, Şimşek B. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan 18-30 yaş arası erkek hastalarda hepatit A seroprevalansı. *Güllhane Tıp Derg.* 2016;58(4):373-6.
12. Türkoğlu E, Demirtürk N. Hepatit B Virüsü ile İnfekte Hastalarda Hepatit A Serolojisinin Araştırılması. *Med J Bakırkoy.* 2015;11(3):116-9.
13. Alpay Y. Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu Olan Hastalarda Hepatit A Virüsü Enfeksiyonunun Seroprevalansının Değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi.* 2019;32(1):19-21.

Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Kinezyofobinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

The Effect of Kinesiophobia on Quality of Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis

Türkan TURGAY¹, Pınar GÜNEL KARADENİZ²

¹SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Geliş tarihi: 13.04.2020 **Kabul tarihi:** 08.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.719089

Özet

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kinezyofobinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu vaka kontrol çalışmasına Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve 50 yaş ve üzeri postmenopozal osteoporoz tanısı alan 70 kadın hasta ve 58 kadın kontrol dahil edildi. Yaş, vücut kilo indeksi (VKİ), lomber vertebral L1-L4 kemik mineral yoğunluğu (LVKMY), femur boyun kemik mineral yoğunluğu (FBKMY) T-skoru değerleri ve geçirilmiş kırık varlığı kaydedildi. Katılımcıların sırt ağrısı Görsel Analog Skala (GAS) (0-10 cm) ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi değerlendirmesi için QUALEFFO-41 (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) ölçeği ve kinezyofobi değerlendirmesi için Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 70 osteoporozlu ve 58 kontrol grubu arasında yaş ve VKİ bakımından fark yoktu ($p>0.05$). Osteoporotik grup ile osteoporotik olmayan grup arasında LVKMY, FBKMY, GAS-sırt ağrısı, QUALEFFO-41 total skor ve TKÖ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). QUALEFFO-41'in alt grup ölçekleri değerlendirildiğinde; genel sağlık durumu değerlendirmesi ($p=0.71$) dışındaki diğer ağrı, fiziksel fonksiyon, boş zaman ve sosyal aktiviteler, mental fonksiyon parametrelerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Osteoporoz grubunda QUALEFFO-41 toplam skoru ile kinezyofobi skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.618$, $p<0.001$). Ayrıca, TKÖ ile yaş ve FBKMY arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.621$, $p<0.00$; $r=-0.477$, $p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda osteoporoz hastalarında ileri yaş ve düşük FBKMY değerlerinin kinezyofobiyi artırarak yaşam kalitesini azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kinezyofobi, Osteoporoz, Yaşam kalitesi

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effect of kinesiophobia on quality of life in women with postmenopausal osteoporosis.

Material and Methods: This case control study included 70 females who were admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic and were diagnosed with postmenopausal osteoporosis aged 50 and over, and 58 female controls. Age, body mass index (BMI), lumbar vertebral L1-L4 bone mineral density (LVBMD), femoral neck bone mineral density (FNBMD) T-score values and history of fracture were recorded. Back pain of the participants was evaluated via Visual Analogue Scale (VAS) (0-10 cm). QUALEFFO-41 (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) scale was used for quality of life assessment and Tampa Kinesiophobia Scale (TKS) was used for assessment of kinesiophobia.

Results: There was no difference in age and BMI between 70 osteoporosis and 58 control groups in the study ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the osteoporotic and the non-osteoporotic group in terms of LVBMD, FNBMD, VAS-back pain, QUALEFFO-41 total score and TKS score ($p < 0.001$). When subgroup scales of QUALEFFO-41 was evaluated, a significant difference was found between the two groups in the parameters of pain, physical function, leisure time and social activities, mental function ($p < 0.05$), except general health status ($p = 0.71$). A significant correlation was found between QUALEFFO-41 total score and kinesiophobia score in the osteoporosis group ($r = 0.618$, $p < 0.001$) also between TKS and age and FNBMD ($r = 0.621$, $p < 0.001$, $r = -0.477$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: In our study, it has been revealed that high age and low FNBMD values in osteoporosis patients decrease the quality of life by increasing kinesiophobia.

Key words: Kinesiophobia, Osteoporosis, Quality of life

Yazışma Adresi: Türkan TURGAY SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. Gaziantep, Türkiye

Tel: +90 342 211 65 00 **Fax:** +90 342 2115010 **e-mail:** turkanharunlar@hotmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-6348-3340, 0000-0003-3768-2351

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik yoğunluğu ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Türkiye'de osteoporoz prevalansı %2 olup, 50 yaş üstü bireylerde kalça kırığı insidansı 10.000'de 13'tür (2). Bir kişinin yaşam boyunca kazanacağı doruk kemik kütlesi 25-35 yaşlarıdır. İleri yaş ve kadın cinsiyet, osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırık riskini arttıran en önemli faktörlerdir (3). Osteoporozdan korunmada risk faktörlerinin belirlenmesi ve azaltılması, diyet ve medikal tedavinin yanında düşmeye bağlı kırıkların önlenmesi en temel tedavi yaklaşımı olarak bilinmektedir. Vertebral kırıklar kadınlarda erkeklerden 10 kat daha sık görülür (4). Kadınlarda sıklıkla radius başı ve vertebral kompresyon kırıkları görülür. Özellikle kalça kırıkları önemli fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik yüke yol açar (5). Vertebral kompresyon kırıklarının çoğu günlük rutin işler sırasında oluşur ancak 1/3'ü ağrılı olup %10'dan daha azı hastanelere başvurmaktadır. Bu durum hastalarda fiziksel aktivite sırasında düşme ve kırık riskinin artma olasılığına ilişkin mantıksız bir inanç nedeniyle kinezyofobi yani hareket etme korkusu ile sonuçlanabilir (6). Hem kazanılmış hem de doğuştan olan korku hissi, beynin temporal lobunda bulunan ve birkaç subkortikal çekirdekte oluşan amigdala kompleksi tarafından kontrol edilmektedir (7). Kinezyofobi beynin özellikle limbik sisteminde yer alan olan amigdala ve insula bölgesi ile ilişkilidir. Amigdala ve insula bölgeleri başta korku olmak üzere duygular, hafıza ve sağkalım ile ilgili dürtülerin denetiminden sorumlu anatomik bölgeler olarak bilinmektedir (8). Kori ve ark. kinezyofobiyi yaralanmaya karşı duyarlılık ve kırılabilirlik inancından oluşan olumsuz etkilere sahip hareket ve aktivite korkusu olarak tanımlamışlardır (9). Kas iskelet sistemi hastalıklarının rehabilitasyonunda kinezyofobinin olumsuz bir rol oynadığı tespit edilmiştir (10). İleri yaş, beslenme yetersizliği, uzamış yatak istirahati, başı yaraları, yürüme bozuklukları, istemsiz kilo kaybı, psikolojik ve kognitif bozukluklar, çoklu ilaç kullanımı, genel kas güçsüzlüğü, ağrı, ev dışına az çıkma, artan kinezyofobi bu hastalarda yaşam kalitesinde giderek bozulmaya yol açar (11,12). Günümüzde kemik kaybını önlemek için immobilizasyondan korunmak ve uygun fiziksel aktivite osteoporozun en önemli tedavi yöntemidir (13). Kinezyofobi fiziksel aktiviteyi yavaş bir şekilde arttırarak ve kişiye özel egzersiz programları ile bedensel ve emosyonel stabilite sağlayarak kontrol altına alınabilir. Bugüne kadar osteoporoz hastalarında kinezyofobi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmada osteoporotik hastalarda düşme korkusunun yol açtığı sosyal izolasyon ve inaktivitenin yaşam kalitesi üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu vaka kontrol çalışması için SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Karar No:2020/04-01). SANKO Üniversitesi Sani Konukoğlu Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine

Şubat-Nisan 2020 tarihlerinde başvuran ve postmenopozal osteoporoz tanısı alan 50 yaş ve üzeri 70 hasta ile postmenopozal osteoporoz tanısı almayan 58 kontrol dahil edildi. Kontrol grubu yaş ve VKİ bakımından vaka grubu ile benzer şekilde seçildi. Çalışmada her bir grup için ayrı olarak hazırlanan aydınlatılmış onam formu katılımcılara okunarak imza alındı. Katılımcıların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü çift enerjili X-ışınli absorpsiyometri (Dual Energy X-ray Absorptiometry; DXA) (GE-Lunar DPX NT DEXA Scanner cihazı) ölçüm standartlarına göre belirlendi. DXA, lomber omurga ve kalçada KMY'yi ölçmek için referans yöntemdir. Kemik kuvveti BMD ile güçlü bir korelasyon gösterir. Postmenopozal kadınlarda KMY sonuçları T skoru olarak bildirilir. T-skoru, genç kadınlarda aynı bölge ortalama KMY'nin üstünde veya altında ölçülen KMY değerinin standart sapma sayısıdır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemine göre lomber vertebral kemik mineral yoğunluğu L1-L4 (LVK-MY) ve femur boyunkemik mineral yoğunluğu (FBKMY) T skorları $\leq -2,5$ olan bireyler osteoporoz, T skoru -1.0 ile -2.5 arasında olanlar ise osteopeni tanısı almaktadır (14). Tüm olguların yaş, cinsiyet, vücut kilo indeksi (VKİ), lomber bölgeden L1-L4, femur boyun KMY (gr/cm^2) T-skoru değerleri ile geçirilmiş kırık varlığı kaydedildi. Katılımcıların sırt ağrısı Görsel Analog Skala (GAS) (0-10 cm) ile değerlendirildi (15). Yaşam kalitesi değerlendirmesi için Türkçe versiyonu ve güvenilirlik çalışması yapılmış QUALEFFO-41 (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) ölçeği kullanıldı (16). Ağrı (5 madde), fiziksel fonksiyon (17 madde), sosyal etkinlik (7 madde), genel sağlık değerlendirmesi (3 madde) ve zihinsel fonksiyon (9 madde) olmak üzere 5 alt ölçekten oluşan bu ankette her bir alt grup ve toplam sonuç 0-100 arasında puan almaktadır. 0 puan en iyi sağlık durumunu gösterirken, puanların yükselmesi yaşam kalitesinin kötü olduğu anlamına gelmektedir. Ağrı temelli hareket limitasyonu oluşturan korku nedeniyle kaçınma, iş ile ilişkili aktivitelerde korku, hareket veya tekrar yaralanma korkusu esas alınmış olan ve Türkçe versiyonu ve ölçeğin güvenilirlik çalışması yapılmış Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) ise kinezyofobi değerlendirmesinde kullanıldı (17). TKÖ, hareket ya da tekrar yaralanma korkusunu ölçmek amacıyla geliştirilen 17 soruluk bir ölçektir. Ölçek, iş ile ilişkili aktivitelerde, yaralanma/tekrar yaralanma ve korku-kaçınma parametrelerini içerir. Ölçekte 4 puanlık Likert puanlaması (1=Kesinlikle katılmıyorum, 4=Tamamen katılıyorum) kullanılmaktadır. 4, 8, 12 ve 16. maddenin ters çevrilmesinden sonra toplam bir puan hesaplanmaktadır. Bu değerlendirmede birey 17-68 arasında bir skor almaktadır. Ölçekte kişinin aldığı puanın yüksek oluşu kinezyofobisinin de yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmaya iletişim kurmayı engelleyecek mental problem, malignite ve kemik metabolizmasını engelleyecek başka bir hastalığı (multiple myelom, paget hastalığı, osteomalazi, renal osteodistrofi) olanlar ile prematur menapoz öyküsü olanlar kadın hastalar dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistic 23 programını kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak verinin uygunluğuna göre ortalama ve standart sapma ya da medyan ve min-max değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Grup karşılaştırmalarında; normal dağılan veriler için bağımsız örnekler t-testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli veri arasındaki ilişki Pearson's correlation coefficient ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 70 osteoporozlu ve 58 kontrol grubu arasında yaş ve VKİ bakımından fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1). Osteoporoz hastalarının 15'i sadece torakal, 10'u sadece lomber ve 3'ü hem torakal hem lomber seviyede vertebral kırık

ile 6'sı geçirilmiş femoral kırık öyküsüne sahipti. Osteoporotik grup ile osteoporotik olmayan grup arasında LVKMY, FBKMY, GAS-sırt ağrısı, QUALEFFO-41 total skor ve TKÖ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Grupların klinik özellikleri ile QUALEFFO-41 total skor ve TKÖ puan ortalamaları **Tablo 1'de** verilmiştir. QUALEFFO-41'in alt grup ölçekleri ile tek tek değerlendirildiğinde; genel sağlık değerlendirmesi dışındaki diğer ağrı, fiziksel fonksiyon, boş zaman ve sosyal aktiviteler, mental fonksiyon alanlarında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$) (**Tablo 2**). Osteoporoz grubunda QUALEFFO-41 toplam skoru ile kinezyofobi skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.618$, $p < 0.001$) (**Tablo 3**). Ayrıca, TKÖ ile yaş ve FBKMY arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r = 0.621$, $p < 0.00$; $r = -0.477$, $p < 0.001$) (Tablo 3). Yaş arttıkça ve FBKMY azaldıkça kinezyofobinin arttığı ve yaşam kalitesinin azaldığı görülmüştür.

Tablo 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Özellikler	Osteoporotik hastalar (70)	Kontrol grubu (58)	p-değerleri
Yaş, yıl	69.86±9.43	67.05±7.92	0.074 ^a
VKİ, kg/m ²	29.4±5.6	27.9±5.5	0.117 ^a
GAS-sırt ağrısı	6.14±1.61	4.36±1.02	<0.001 ^{a*}
LVKMY	-2.80 (-4.4; 0.0)	-1.1 (-2.1; 0.8)	<0.001 ^{b*}
FBKMY	-1.95 (-4.0; 0.1)	-0.9 (-1.8; 1.5)	<0.001 ^{b*}

VKİ: Vücut Kilo İndeksi; GAS: Görsel Analog Skala; Lomber Vertebral L1-L4 Kemik Mineral Yoğunluğu (LVKMY), Femur Boyun Kemik Mineral Yoğunluğu (FBKMY). ^aBağımsız gruplar t-testi, ^bMann-Whitney U testi, Ortalama±Standart Sapma; Medyan (min;maks), * $p < 0.05$.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşam Kalitesi ve Kinezyofobi Düzeyinin Karşılaştırılması

Parametreler	Osteoporotik hastalar (70)	Kontrol grubu (58)	p-değerleri
QUALEFFO-Ağrı	58.23±14.94	44.76±12.10	<0.001*
QUALEFFO-Günlük yaşam aktiviteleri	58.50±13.52	48.74±11.07	<0.001*
QUALEFFO-Ev işleri	59.29±13.79	48.83±12.18	<0.001*
QUALEFFO-Mobilite	57.09±15.16	50.43±14.81	0.014*
QUALEFFO-Boş zaman, Sosyal aktivite	56.53±17.99	43.14±10.98	<0.001*
QUALEFFO-Genel sağlık algısı	54.41±15.12	51.55±11.99	0.245
QUALEFFO-Mental fonksiyon	54.30±17.96	44.07±12.19	<0.001*
QUALEFFO-Total skor	56.91±12.31	47.31±8.69	<0.001*
TKÖ	45.54±11.10	29.09±7.04	<0.001*

QUALEFFO: The Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis; TKÖ: TAMPA Kinezyofobi Ölçeği; Ortalama±Standart Sapma, $p < 0.05$.

Tablo 3. Osteoporotik Grupta Hastaların Özellikleri, QUALEFFO-41 Parametreleri ve Kinezyofobi Skorları Arasındaki Korelasyon (n=70)

		VKİ	Yaş	LVKMY	FBKMY	Ağrı	Günlük yaşam aktiviteleri	Ev işleri	Mobilite	Boş zaman, Sosyal aktivite	Genel sağlık algısı	Mental fonksiyon	Total skor
VKİ	r	-	0.045	0.251	0.181	0.042	0.012	0.123	0.133	0.015	-0.101	-0.048	0.026
	p	-	0.713	0.036*	0.134	0.729	0.922	0.310	0.274	0.900	0.406	0.693	0.830
Yaş	r	-	-	-0.037	-0.433	0.133	0.559	0.577	0.655	0.526	0.570	0.746	0.683
	p	-	-	0.762	<0.001*	0.273	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
LVKMY	r	-	-	-	-0.004	0.047	-0.141	-0.048	-0.078	-0.072	0.040	-0.047	-0.051
	p	-	-	-	0.974	0.701	0.246	0.695	0.522	0.554	0.742	0.699	0.677
FBKMY	r	-	-	-	-	-0.158	-0.415	-0.225	-0.305	-0.196	-0.298	-0.351	-0.353
	p	-	-	-	-	0.193	<0.001*	0.061	0.010*	0.104	0.012*	0.003*	0.003*
TKÖ	r	0.065	0.621	0.087	-0.477	0.297	0.490	0.555	0.553	0.488	0.487	0.561	0.618
	p	0.595	<0.001*	0.473	<0.001*	0.013	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
GAS-sırt ağrısı	r	-0.066	0.170	0.110	-0.269	0.735	0.475	0.414	0.493	0.443	0.476	0.322	0.602
	p	0.589	0.158	0.365	0.024*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.007*	<0.001*

VKİ: Vücut Kilo İndeksi; Lomber Vertebral L1-L4 Kemik Mineral Yoğunluğu (LVKMY), Femur Boyun Kemik Mineral Yoğunluğu (FBKMY); TKÖ: TAMPA Kinezyofobi Ölçeği.

r: korelasyon katsayısı, *p<0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada kontrol grubuna göre osteoporozlu olguların ileri yaş, yüksek BMI ve düşük BMD değerleriyle uyumlu daha fazla kinezyofobi ve daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Osteoporozlu olgularda yaş, kalça osteoporozu ve kinezyofobi arttıkça yaşam kalitesinin azaldığı gözlenmiştir.

Kinezyofobi, yaralanmaya yatkınlık inancı nedeniyle gelişen hareket korkusu olarak tanımlanmaktadır (18). Yapılan çalışmalarda bel ve boyun ağrıları gibi kas-iskelet sistemi bozukluklarının kinezyofobi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hareket kısıtlılığına bağlı fonksiyonel engellilik kinezyofobi ile ilişkili en önemli faktörler arasında yer alır (19,20).

İleri yaş gibi osteoporoz ile ilişkili birçok risk faktörü ve bu risklerin osteoporoz prevalansını, kırık ve düşme riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek oldukça önemlidir. Bu çalışmada osteoporozlu hasta grubumuzun daha yaşlı olması, ileri yaş ve komorbiditelerin neden olduğu bir hareketsizlik döngüsüne, artan kemik ve kas kaybının da eklenmesi ile açıklanabilir.

QUALEFFO-41 ölçeği osteoporotik kişinin sağlığını; ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal yaşam, genel sağlık ve zihinsel fonksiyon gibi beş parametrede değerlendiren bir ankettir. Yapılan çalışmalar anksiyete, depresyon, zihinsel rahatsızlık gibi fiziksel semptomların genel kas iskelet ağrısı ile ilişkili olarak hareket korkusuna neden olabileceğini göstermiştir (21,22). Bu çalışmada osteoporotik bireylerde immobilizasyonun daha çok kinezyofobiye neden olduğu sonucu bulunmuştur. Günendi ve ark, osteoporoz hastalarında kinezyofobinin ya-

şam kalitesi üzerine olumsuz etkisini göstermiştir (23). Bu çalışmada da osteoporoz hastalarında QUALEFFO-41 ölçeği kullanılarak değerlendirilen tüm alt parametrelerde kinezyofobi ile orta düzeyde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Ağrı kaynaklı hareketsizliğin yaşla birlikte arttığı, daha sık düşme ve artmış kırılma riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Ancak düşük travmalı kırıkların %80'inden fazlasının asemptomatik osteopenik bireylerde meydana geldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (25). Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz hastalarından 15'i sadece torakal, 10'u sadece lomber, 3'ü hem torakal hem lomber seviyede vertebral kırık ve 6'sı geçirilmiş femoral kırık öyküsüne sahipti. Osteoporotik kırıkların yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (26,27). Bu kırıklar hareketsizliğe, günlük aktivitelerde ve zihinsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilirler (28). Bu çalışma da osteoporozlu hastalarda sırt ağrısının yaşam kalitesi parametrelerini olumsuz etkilediğini göstermiştir (Tablo 3).

Literatürde düşük FBKMY ve LVKMY değerlerinin QUALEFFO ile değerlendirilen yaşam kalitesi üzerine etkisinde oldukça çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (29,30). Bu çalışmada düşük FBKMY değerlerinin kinezyofobiye arttırması ile yaşam kalitesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir.

Oksuz ve ark, osteoporozlu hastalarda pilates egzersiz programının kinezyofobi üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve egzersiz programının kinezyofobiye iyileştirdiğini bulmuşlardır (31). Fiziksel aktivitenin osteoporoz tedavisinde birçok önleyici ve terapötik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın sonuçları yüksek VKİ'nin osteoporozlu hastalar-

da yaşam kalitesini etkilemediğini ancak kontrol grubunda kinezyofobi arttırdığını göstermiştir. Osteoporozda düşme ve kırık riskini azaltmak için kilo verme aktiviteleri oldukça önemlidir. Osteoporotik kalça kırığı aktif yaşam tarzı olan kişilerde daha az görülür (2). Bu nedenle, osteoporozlu hastalarda fiziksel aktiviteyi sınırlayabilecek korku ve kaçınma davranışları dikkate alınmalıdır. Kas gücü ve postural dengeye odaklanan egzersiz programları osteoporozlu hastalarda düşme ve kırık risk faktörlerini azaltmada oldukça etkili bulunmuştur (32,33).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak bu çalışmanın kapsamında ele alınmayan başkaca faktörler de osteoporoz hastalarında kinezyofobi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. İkinci sınırlama, TKÖ anketinin osteoporozlu kişilerde kullanım geçerliliğinden yoksun olmasıdır, çünkü TKÖ ağrı temelli hareket etme korkusu olan kişiler için geliştirilmiş bir değerlendirmedir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün az olması bu çalışmayı kısıtlayan diğer bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde yaşam kalitesinin belirlenmesi, tedavi stratejilerini saptamada ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır. Sonuç olarak, bu çalışmada osteoporoz hastalarında ileri yaş ve düşük FBKMY değerlerinin kinezyofobi arttırarak yaşam kalitesini azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmanın bulguları osteoporoz hastalarını analiz ve tedavi ederken daha bütüncül bir yaklaşıma ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Osteoporozlu hastaların tedavisi ile ilgilenen sağlık personelinin tedavi planından önce hastalara gerekli eğitimi vermesi, hastalarda kilo kontrolü, günlük yaşam aktiviteleri ve fiziksel aktivite düzeyi ile ilgili farkındalıklarını arttırması önerilir. Bu yönde daha geniş çaplı başkaca çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Destekleyen Kuruluş: Yok.

Çıkar Çatışması: Yok.

Etik Onay: Çalışma için SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Karar No: 2020/04-01).

Aydınlatılmış Onam: Çalışmada her bir grup için ayrı olarak hazırlanan aydınlatılmış onam formu katılımcılara okunarak imza alındı.

KAYNAKLAR

1. <http://www.iofbonehealth.org>
2. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTUR study. *Osteoporos Int.* 2012;23:949-55.
3. Chew CK, Clarke BL. Causes of low peak bone mass in women. *Maturitas.* 2018;111(5):61-68.
4. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15: 1384-92.
5. Mohd-Tahir NA, Li SC. Economic burden of osteoporosis-related hip fracture in Asia: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28:2035-44.
6. Larsson C, Ekvall Hansson E, Sundquist K, Jakobsson U. Impact of pain characteristics and fear-avoidance beliefs on physical activity levels among older adults with chronic pain: a population-based, longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2016;16:50.
7. Riccio A, Li Y, Moon J, et al. Essential role for TRPC5 in amygdala function and fear-related behavior. *Cell.* 2009;137(4):761-72.
8. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature neuroscience.* 2001;4(4):437.
9. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Res Manag.* 1990;3:35-43.
10. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000 Apr;85(3):317-32.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56: 146-157.
12. Gunendi Z, Eker D, Tecer D, Karaoglan B, Ozyemisci Tas Kıran O. Is the word "osteoporosis" a reason for kinesiophobia? *Eur J Phys Rehab Med.* 2018;54(5):671-5.
13. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*2013;24:23-57.
14. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
15. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):240-52.
16. Kocyigit H, Gulseren S, Erol A, Hızlı N, Memis A. The reliability and validity of the Turkish version of Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEF-FO). *Clin Rheumatol.* 2003;22(1):18-23.
17. Tunca Yılmaz O, Yakut Y, Uygur F, Ulug N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenilirliği. Turkish version of the Tampa Scale for Kinesiophobia and its test-retest reliability. *Fizyoter Rehabil.* 2011;22(1):44-49.
18. Gregg CD, McIntosh G, Hall H, Watson H, Williams D, Hoffman CW. The relationship between the Tampa Scale of Kinesiophobia and low back pain rehabilitation outcomes. *The Spine Journal: Official Journal of the North American Spine Society.* 2015;15(12):2466-2471.
19. Koho P, Aho S, Watson P, Hurri H. Assessment of chronic pain behaviour: reliability of the method and its relationship with perceived disability, physical impairment and function. *J Rehabil Med.* 2001;33:128/132.

20. Swinkels-Meewisse IE, Roelofs J, Verbeek AL, Oostendorp RA, Vlaeyen JW. Fear of movement/(re)injury, disability and participation in acute low back pain. *Pain*. 2003; 105:371-379.
21. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. Antidepressant Depression Treatment Response and Remission in Patients with Depression and Pain? An Evidence-Based Structured Review. *Pain Med*. 2014 Sep;15(9):1522-39.
22. Knapik A, Saulicz E, Gnat R. Kinesiophobia introducing a new diagnostic tool. *J hum Kinet*. 2011;28:25-31.
23. Gunendi Z, Eker D, Tecer D, Karaoglan B, Ozyemisci-Taskiran O. Is the word "osteoporosis" a reason for kinesiophobia? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):671-675.
24. Pereira LS, Sherrington C, Ferreira ML, Tiedemann A, Ferreira PH, Blyth FM, et al. Self-reported chronic pain is associated with physical performance in older people leaving aged care rehabilitation. *Clin Interv Aging*. 2014;14(9):259-65.
25. Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, et al: Shifting the focus in fracture prevention osteoporosis to falls. *BMJ*. 2008; 336:124-126.
26. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27: 255-62.
27. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:834-841.
28. Kanis JA, Minne HW, Meunier PJ et al. Quality of life and vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1992;2: 161-3.
29. Nur H, Toraman NF. Postmenopozal osteoporozda vertebral kırıkların yaşam kalitesine etkisi. *Turk J Osteoporos*. 2011;17:81-4.
30. Başaran S, Güzel R, Benlidayı İC, Uysal FG. Postmenopozal ve senil osteoporozlu kadınlarda yaşam kalitesinin ve belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Turk J Phys Med Rehab*. 2006;52:31-6.
31. Oksuz s, Unal E. The effect of the clinical pilates exercises on kinesiophobia and other symptoms related to osteoporosis: Randomised controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2017;26:68-72.
32. Gianoudis J, Bailey CA, Ebeling PR, Nowson CA, Sanders KM, Hill K, et al. Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2014;29:182-91.
33. vAveiro MC, Avila MA, Pereira-Baldon VS, Ceccatto Oliveira ASB, Gramani-Say K, Oishi J, et al. Water versus land-based treatment for postural control in postmenopausal osteoporotic women: a randomized, controlled trial. *Climacteric*. 2017;20:427-35.

Pulmoner Tromboemboli Şüphesi Olan Hastalarda Derin Ven Trombozu Tanısında İndirekt Bilgisayarlı Tomografi Venografi ile Renkli Doppler Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması

The Comparison of Color Doppler Ultrasonography and Indirect Computer Tomography Venography for the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis in Patients with Suspected Pulmonary Thromboembolism

Betül GÜNEY¹, Mustafa GÜLEÇ²

¹ Kayseri Melikgazi Hospital, Radiology Clinic, Kayseri, Turkey

² Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kayseri, Turkey

Geliş tarihi: 20.01.2020 **Kabul tarihi:** 09.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.673979

Özet

Amaç: Tekrarlayan pulmoner tromboembolizmde derin ven trombozu (DVT) tanısını koymak önemlidir. DVT tanısının atlanması Pulmoner Emboli (PE) tedavisinde yetersizliğe yol açar. Bu yüzden PE tedavisinde DVT tespiti kritik öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı, Pulmoner Tromboemboli (PTE) şüphesi olan hastalarda derin ven trombozu değerlendirmesi için Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ve İndirekt Bilgisayarlı Tomografi Venografi (İBTV) sonuçlarını karşılaştırmak ve İBTV'nin RDUS'a alternatif bir metod olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kasım 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında klinik değerlendirme ile Pulmoner Emboli (PE) tanısı alan toplam 205 hasta çalışmaya dahil edildi. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) ve İBTV incelemeleri aynı seansta yapıldı. Pulmoner BTA incelemesinde kullanılan kontrast maddeye ilave kontrast madde verilmeden üç dakika sonra İBTV incelemesi yapıldı. Pulmoner BTA' dan sonraki iki gün içerisinde alt ekstremitte RDUS incelemesi yapıldı.

Bulgular: Toplam 205 hastanın 84'ünde BTA'da PE, 45'inde ise PE'si olsun yada olmasın İBTV'de DVT saptandı. 84 hastanın 34'ünde PE ve DVT aynı anda gözlemlendi. 45 hastanın 38'i her iki yöntemle de DVT tanısı aldı. Yedi hasta sadece İBTV ile altı hasta ise sadece RDUS ile trombüs saptandı.

Sonuç: Ultrasonografi ile kıyaslandığında Pulmoner BTA' ya BT Venografinin ilave edilmesi DVT tanısında yeterli olarak değerlendirildi. BTA anjiyografi ve Venografinin kombine kullanımı seçili hastalarda daha yeterli olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, Derin ven trombozu, İndirekt bilgisayarlı tomografi venografi, Renkli doppler ultrasonografi

Abstract

Objective: The diagnosis of deep venous thrombosis (DVT) is important for recurrent pulmonary thromboembolism (PTE). Missing the diagnosis of DVT leads to insufficiency in the treatment of Pulmonary Embolism (PE). Therefore, the detection of DVT is being critical in the treatment of PE. The purpose of the study is to compare Color Doppler Ultrasonography (CDUS), and Indirect Computer Tomography Venography (ICTV) results for the evaluation of deep venous thrombosis in patients with suspected Pulmonary Thromboembolism and to investigate whether ICTV is an alternative method to CDUS.

Materials and Methods: A total of 205 patients who were diagnosed as Pulmonary Embolism (PE) by clinical evaluation between November 2007 and December 2009 in Erciyes University Faculty of Medicine were included in the study. Pulmonary Computed Tomography Angiography (CTA) and ICTV examinations were performed in the same session. ICTV images were performed without further contrast material injection with three minutes delay after the beginning of the contrast injection for Pulmonary CTA. Lower extremity CDUS examination was performed within two days after the pulmonary CTA.

Results: Of 205 patients, 84 of the BTA had PE and 45 had a DVT (PE with or without) detected in ICTV. In 34 of 84 patients, PE and DVT were observed simultaneously. Thirty eight of 45 patients were diagnosed with DVT by both method. Thrombus was detected in seven patients with only ICTV and six with CDUS only.

Conclusion: Compared with sonography, ICTV, in addition to CT pulmonary angiography, is a relatively accurate method for the evaluation of DVT. It has been considered that Combined CT angiography and venography may be more efficacious than sonography in selected patients.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis, Indirect computer tomography Venography, Color doppler ultrasonography

Yazışma Adresi: Betül GÜNEY Kayseri Melikgazi Hospital, Radiology Clinic, Kayseri, Turkey **Telefon:** 0533 560 06 05 **e-mail:** betulguney@erciyes.edu.tr **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-9378-0912; 0000-0001-5894-4977

INTRODUCTION

Pulmonary embolism (PE) is a feared complication of deep vein thrombosis (DVT), both of which are considered different components of the same disease. DVT is one of the most common preventable causes of death in hospitalized patients (1,2). DVT and PE occur in approximately 300.000 to 600.000 patients each year in the United States, with approximately 50.000 deaths due to PE. Because of high mortality and morbidity, PE is difficult to diagnose and treat (3).

Thrombi of the veins in the lower extremities cause 90% of PE. The primary prognostic factor in recurrent thromboembolism is residual thrombi in the proximal veins (4). DVT is often asymptomatic. Missing the diagnosis of recurrent DVT leads to insufficiency in the treatment of PE. Therefore, the detection of DVT is critical in the treatment of PE (5).

Nowadays, the first imaging modality in the diagnosis of PE is accepted as Computed Tomography Angiography (CTA). In recent years, indirect CT venography (ICTV), which is an alternative, fast and applicable method to RDUS, has been used in the evaluation of DVT (5). After pulmonary CTA with ICTV, the subdiaphragmatic deep venous system is imaged without additional contrast material. Lower extremity CDUS examination was performed within two days after the pulmonary CTA.

The present study aims to compare the results of ICTV and CDUS in the diagnosis of DVT in patients with suspected PE.

MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

The study was carried out at the Department of Radiology, faculty of medicine, Erciyes University. The study was approved by the Ethic Committee of Erciyes University (2008/166).

Radiological examination

CTA and ICTV examinations were performed with a 16 detector CT (GE © Light Speed 16 Milwaukee, Wisconsin, USA). In pulmonary CTA, a bolus-tracking technique was used to provide contrast optimization in the pulmonary artery. In this technique, the first image was obtained for determining the main pulmonary artery level. In the supine position, a 100 ml nonionic contrast agent (300 mgI / ml) was administered via the antecubital vein intravenously through an automatic syringe at a rate of 3.5 ml / s. Serial images were taken at a low dose (40 mA) at three-second intervals. When the contrast intensity in the pulmonary artery reached a sufficient density value (100 HU), the table was brought to the starting point and cross-sectional images were taken. The patient took a short break during this procedure. The patient's arms were positioned on the upper part of the head to avoid artifact formation. Section images were taken from the lung apex to the diaphragm level (16-25 cm) to include the up-

per-liver segments. Section thickness was 3.75 mm and reshaped by 1.25 mm reconstruction. The pitch value was set to 1.375: 1. X-ray dose was determined as 120 kV, 130 mA. Collimation was 20 mm, the table speed was 27.50 mm / rotation, and the scanning time was 7.2 sec. Helical scanning was performed with 16 detectors (16x1.25).

At the end of the pulmonary CTA examination, the patient remained on the table for 180 seconds, and images were obtained without any additional contrast agent. The sections included a region starting from iliac crest to distal to the popliteal fossa. The scanning of the section images was adjusted upward from the popliteal region. The cross-sectional distance was 4cm, and the cross-sectional thickness was 10 mm. X-ray dose was determined as 120 kV, 40 mA. The collimation was 20 mm and the time of exposure was 11.2 sec. Axial scanning was with eight detectors (8x2.5) and the images were transferred to the PACS (Picture Archive and Communication System).

Pulmonary CTA was evaluated by a specialist radiologist. The filling defect in the pulmonary artery was determined as diagnostic criteria for PE. Hypo dense filling defect in venous structures on ICTV was the main diagnostic criterion for DVT. Extension of venous structures, linear density increase in perivenular fatty tissue, staining of vein walls, and lack of segmental staining were determined as auxiliary diagnostic criteria for DVT.

Lower extremity CDUS examination was performed within two days after the pulmonary CTA. The sonographic examination was performed with Toshiba Aplio CDUS devices. All CDUS examinations were evaluated by a radiologist who was unaware of the results of the ICTV. The Transducer was selected depending on the examined area and the severity of edema in the patient's leg. A 3.75 MHz convex probe was used in the pelvic region, and a 7.5 MHz linear probe was used in the thigh and leg. A sonographic examination was performed from the distal segment of the inferior vena cava to the level of the popliteal vein trifurcation. The main femoral vein, the large saphenous vein junction, the proximal, middle and distal superficial femoral vein, the deep femoral vein, and the popliteal vein were routinely examined.

Evaluation of DVT with CDUS was performed in two stages. First, the gray structure of the veins was evaluated for wall structure, intra-lumen echogenicity, vessel diameter, response to compression, and diameter changes with respiration. Vein compressibility was evaluated mainly by transverse images. Any abnormal condition observed in the transverse plane was confirmed by images in the longitudinal plane. Doppler signals and response to augmentation were also investigated in the longitudinal plane. The second evaluation stage of DVT evaluated color fillings and flow forms. The presence of thrombus in CDUS, absence of flow in venous structures, decreased calibration, no compression, and no response to augmentation were the diagnostic criteria for DVT. In the presence of DVT, thrombus localization, throm-

bus age, extension, recanalization and the presence of collateral structures were also evaluated. According to the last diagnosis, the efficacy of ICTV and CDUS in the diagnosis of DVT and whether they had superiorities or deficiencies compared to each other were investigated.

Inclusion and Exclusion Criteria

Exclusion criteria were patients with renal failure, patients with contrast agent allergy, pregnancy status, and pregnancy suspicion. The Wells Criteria is the most widely used and accepted method for optimizing DVT detection and cost in high-risk patients (6).

Statistical Analysis

All statistical data of the patients included in the study were evaluated with SPSS 11.0 Windows program (SPSS Inc. Chicago, Illinois). The McNemar's test was used to evaluate the difference between the two methods. The compatibility between the two methods was evaluated using the Kappa test. The sensitivity and specificity values of ICTV and CDUS findings and diagnostic criteria in ICTV were calculated. The level of significance was taken as 0.05.

RESULTS

The study included 205 patients; 84 (40.9%) had PE, 45 (24.8%) had DVT on ICTV. Thirty-four had DVT, and only 50 had PE. Of these 84 patients with PE, isolated DVT was detected in 11 of 45 patients (Table 1).

Of the 45 patients who had DVT on ICTV, 38 had DVT on CDUS. Thirty-eight patients were diagnosed as DVT in both ICTV and CDUS. Seven patients with normal CDUS were diagnosed with DVT on ICTV, while six patients with normal DVT were diagnosed with DVT (Table 2). PE was detected in CTA in two patients who were diagnosed as DVT by CDUS, although they were not observed on ICTV. PE was present in all six patients diagnosed with DVT on ICTV, although they were not observed in CDUS. DVT was diagnosed in 38 of 84 PE patients by both imaging methods. No DVT was detected in both IBTV and RDUS in 149 patients (Table 2).

Of the six patients diagnosed with DVT alone, four had no embolism, and two had embolism (Table 2). The results of ICTV and CDUS were compared. There was no statistically significant difference between the two methods ($p = 0.97$). The compatibility of both methods was found to be significant ($p = 0.01$).

There were 34 patients with PE and DVT. Three of these patients had bilateral DVT and bilateral PE. Two of these patients were diagnosed by ICTV, and one of them was diagnosed by CDUS (Table 3).

The main diagnostic criterion in ICTV was the intraluminal filling defect, and all criteria, including diameter increase, wall enhancement, and perivenular inflammation, were compared with RDUS (Table 4). Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive values were determined.

Table 1. Results of IBTV and Pulmonary CTA

CTA ICTV	PE (+) n%	PE(-) n %	Total n%
DVT(+)	34 (16.6)	11 (5.4)	45 (22)
DVT(-)	50 (24.4)	110 (53.6)	160 (78)
Total	84 (41)	121 (59)	205

Table 2. Results of ICTV and CDUSG

Parameter	CDUS (+) n%	CDUS (-) n%	Total n%
ICTV (+)	38 (18.6)	7 (3.4)	45 (22)
ICTV (-)	6 (2.9)	154 (75.1)	160 (78)
Total	44 (21.5)	161 (78.5)	205

Table 3. PE and DVT relationship

	Right PE	Left PE	Bilateral PE
Right DVT	7	2	8
Left DVT	3	2	9
Bilateral DVT	-	-	3

Table 4. Defect (D) + Wall enhancement (WE) + Diameter increase (DI) + Perivenular inflammation (PI) Relationship with DVT

İCTV/CDUS	DVT (+)	DVT (-)	Total	Sensitivity:20.45 %
D +WE + PI+ DI (+)	9	0	9	Specificity: 100%
D +WE + PI+ DI (-)	35	161	196	PPD: 100%
Total	44	161	295	NPD: 82.14%

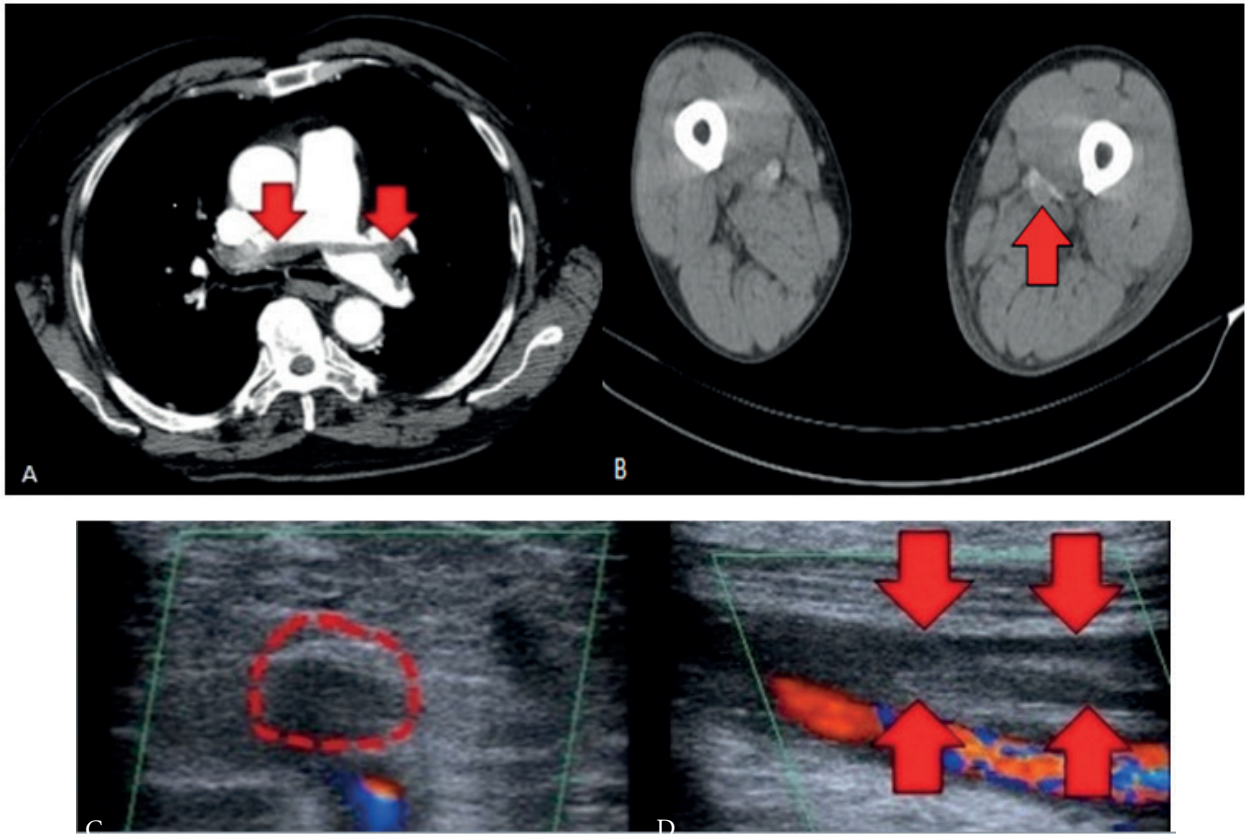


Figure 1. A 76-year-old male patient presented to the emergency department with respiratory distress.

A:In CTA, filling defects in both main pulmonary arteries consistent with embolism extending to the distal branches in shape are observed.

B:CTV shows increased diameter in the left popliteal vein, filling defects consistent with thrombus, and diameter increase.

C,D:CDUS has a hyperechoic appearance consistent with thrombus.

DISCUSSION

Because of DVT asymptomatic course, recurrent DVT can lead to inadequate treatment of PE and may cause a life-threatening situation if DVT cannot be diagnosed (7). The most commonly used invasive test for diagnosis of PE is V-P scintigraphy. DVT is detected in 90% of patients with high probability of V-P scintigraphy. However, more than 70% of patients have a low or moderate probability in V-P scintigraphy. Therefore, other imaging methods are needed (8,9).

Although pulmonary CTA is not an invasive method like Conventional Pulmonary Angiography, it shows the presence of embolism directly. Furthermore, we can evaluate adjacent structures such as lung parenchyma, mediastinum, pleural and chest wall by pulmonary CTA. Another advantage of the pulmonary CTA is that it can be used to evaluate patients' response to treatment (10). In addition, shorter screening time prevents respiratory artifacts. Under the guidance of these advances, CTA has become a routine imaging modality to assess pulmonary vascularity in suspected PE (11).

Conventional venography has been used for the diagnosis of DVT for many years and still has a significant role in the evaluation of calf veins. Since it reveals the anatomical structure of the venous system, it is accepted as the gold standard. However, the disadvantage of this method is that it is invasive, expensive, experiential, and requires contrast material. After the examination, complications such as phlebitis, allergic reaction, and DVT may develop (12).

Indirect CT venography, as in conventional venography, contrast material is injected from the dorsal vein in the foot and evaluated with axial sections. Baldt et al. investigated the effectiveness of direct CT venography in the diagnosis of lower extremity DVT and found that the sensitivity of direct CT venography was 100%, and specificity was 96% compared to conventional venography (13). However, direct CT venography requires contrast media and is not routinely applied in practice (14).

Nowadays, conventional venography has been replaced by CDUS for the evaluation of the lower extremity venous system. CDUS, which is the first choice imaging method for the diagnosis of venous thrombosis due to its non-invasive, reproducible, easy tolerability, and low cost to the patient. The sensitivity of CDUS in femoro-popliteal venous thrombosis was 89-100%; specificity was 99-100%; the positive accuracy rate was 97%, and the negative accuracy rate was reported as 94%. There are many studies showing that CDUS is not sufficient in the diagnosis of calf and pelvic region DVT (13). Therefore, CDUS is accepted as a clinical standard method, although it is not a gold standard. There are some limitations of CDUS, which is considered a clinical standard. These limitations are obesity, soft-tissue edema, and suboptimal image quality. CDUS cannot be performed on immobilized patients such as cast, who are difficult to position; there is no acoustic window for these reasons. Moreover, CDUS is inadequate to detect pelvic and abdominal thrombi (15).

Isolated DVT in the pelvic region is rare, with a thrombus of 0.5% to 4% (5,16). In their study with 61 patients, Taffoni et al. reported no isolated pelvic thrombus (17). It has been reported in the literature that thrombus in these regions is a risk factor for recurrent pulmonary embolism (18). Cham et al. reported that pelvic DVT was 11-30% and isolated DVT was 1% in PE (five). In their study of 541 patients with suspected PE. They reported that all pelvic DVT affected other lower extremity veins, but one patient had isolated DVT in BMI (5). Goodman et al. have shown that isolated pelvic thrombi were only 1%-4% of patients with DVT (19). In the 105 series of PIOPED II, it was reported that only three patients (3%) had isolated pelvic thrombi (20).

Indirect CTV applications were first introduced in 1998 by Loud et al. (2). Pulmonary arteries for the diagnosis of PE and deep venous system for the diagnosis of DVT can be monitored with a single imaging method with a single bolus contrast agent application. Many studies in the literature suggest that the addition of CTV in addition to CTA increases the diagnosis of VTE (2,5,21). Although it is a noninvasive and fast method that does not require additional contrast media, ICTV has some disadvantages. Firstly, different protocols are used technically, and parameters such as section thickness, section spacing, scanning shape (helical or axial) have not been standardized yet.

Venous return is delayed in cases such as severe heart failure and atherosclerotic vascular disease. Delay of venous return may result in flow artifacts due to the mixing of non-opacified blood with opacified blood, and inadequate venous opacification may lead to false-negative results (22,23). Another disadvantage of the method is the radiation dose received in ICTV. The effective radiation dose in ICTV is 7.05 mSv (2.3-11.8), depending on the different protocols. The effective radiation dose of ICTV is 5.2 mSv for the pelvis and 0.6 mSv for the lower extremity (24).

High radiation dose in ICTV depends mainly on the imaging of the pelvic region. Kalva et al. reported that only two patients detected venous thrombus in the pelvic region in a study involving 2074 patients related to the radiation dose taken on the ICTV and therefore screening the pelvic region to reduce the dose of radiation causing the limitation on the ICTV was not very important (16). Load et al. stated that IVC and iliac veins can be shown by ICTV as an advantage to CDUS. They found abdominal and pelvic thrombosis in 12% and pelvic thrombus in 4% of patients. In the same study, they reported that they reduced the radiation dose by using a 5 cm interval. The use of a 5 cm interval reduces the radiation dose by 80%, but thrombus can not detect in 40% (2).

CDUS is not effective in the diagnosis of DVT in patients with lower extremity gypsum, severe edema, obesity and intubation, and in areas where technical deficiencies such as pelvic and adductor regions are present. ICTV is not effective in detecting thrombus in patients with metallic implants. The addition of ICTV to pulmonary CTA can provide VTE

diagnosis quickly and effectively with a single examination method. Filling defect alone is effective in detecting thrombus, and the addition of other diagnostic criteria does not increase its efficacy.

In conclusion, in this study, ICTV and CDUS were found to have statistically equal sensitivity and sensitivity in the diagnosis of lower extremity DVT in patients with suspected PE. ICTV can be used as an effective diagnostic method, especially in cases of severe edema in the lower extremities and the regio of pelvic and adductor where CDUS is limited.

Conflict of Interest and Financial Status:

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

REFERENCES

- Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, Austin JH, Berkmen YM. Evaluation of the Lower Extremity Veins in Patients with Suspected Pulmonary Embolism: a Retrospective Comparison of Helical CT Venography and Sonography. *AJR*. 2000;175:1525-1531.
- Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology*. 2001;219:498-502.
- Anderson FA JR, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-938.
- Loud PA, Katz DS, Klippenstein DL, Shah RD, Grossman ZD. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *AJR*. 2000;174:61-65.
- Cham MD, Yankelevitz DF, Shaham D, Shah AA, Sherman L, Lewis A, et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. The Pulmonary Angiography-Indirect CT Venography Cooperative Group. *Radiology*. 2000;216(3):744-751.
- Well PS, Anderson DR, Rodger M, Jeffrey S, Ginsberg, Clive Kearon, Michael Gent, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000;83:416-420.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82(4):203-205.
- Kruit WH, De Boer AC, Sing AK, Van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med*. 1991;230(4):333-339.
- Eze AR, Comerota AJ, Kerr RP, Harada RN, Domeracki F. Is venous duplex imaging an appropriate initial screening test for patients with suspected pulmonary embolism? *Ann Vasc Surg*. 1996;10(3):220-223.
- Öztürk A, Çelenk Ç, Belet Ü, Polat V, Akan H. Tromboembolik hastalıkta alt ekstremitelerde inventrombozunun indirekt BT venografive Doppler US ile değerlendirilmesi. *Tanı. Giriş. Rad.* 2002;8:139-144.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58:470-483.
- Garg K, Mao J. Deep venous thrombosis: spectrum of findings and pitfalls in interpretation on CT venography. *AJR*. 2001;177:319-323.
- Baldt MM, Zontsich T, Stümpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology*. 1996;200(2):423-428.
- Katz DS, Loud PA, Bruce D, Gittleman AM, Mueller R, Klippenstein DL, et al. Combined CT venography and pulmonary angiography: a comprehensive review. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S3-19; discussion S20-4.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-1336.
- Kalva SP, Jagannathan JP, Hahn PF, Wicky ST. Venous thromboembolism: indirect CT venography during CT pulmonary angiography--should the pelvis be imaged? *Radiology*. 2008;246:605-611.
- Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. *AJR*. 2005;185:457-462.
- Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, Chu PH, Ng CJ. Deep venous thrombosis comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging* 2004;28:439-444.
- Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Crain MR, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(6):1369-1374.
- PIOPED investigators. The value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2759.
- Ghaye B, Nchimi A, Noukoua CT, Dondelinger RF. Does multi-detector row CT pulmonary angiography reduce the incremental value of indirect CT venography compared with single-detector row CT pulmonary angiography? *Radiology*. 2006;240(1):256-262.
- Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(1):235-249.
- Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:829-836.
- Begemann PG, Bonacker M, Kemper J, Guthoff AE, Hahn KE, Steiner P, et al. Evaluation of the deep venous system in patients with suspected pulmonary embolism with multi-detector CT: a prospective study in comparison to Doppler sonography. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(3):399-409.

Lateral Epikondilitte Fizik Tedavi ve Steroid Enjeksiyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması

A Comparison of The Effectiveness of Steroid Injection and Physical Therapy in Lateral Epicondylitis

Pınar MAZLUM MACİT¹, Gonca SAĞLAM¹, Akın ERDAL²

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Geliş tarihi: 24.04.2020 **Kabul tarihi:** 22.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.726160

Özet

Amaç:Bu randomize kontrollü çalışmada lateral epikondilitte lokal steroid enjeksiyonu ile terapötik pulse ultrason ve parafin tedavisinin etkinliklerini karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:Otuz altı lateral epikondilit teşhisi konulan hasta randomize olarak 18'er kişilik iki gruba ayrıldı. 1. gruba lokal steroid enjeksiyonu uygulanırken, 2. gruba pulse ultrason ve parafin tedavisi verildi. Hastalar başlangıçta, 3.haftada ve 6. haftada değerlendirildi. Başlangıçta ve takiplerdeki ağrı düzeyleri, istirahat ve aktivitede Vizüel Analog Skala (VAS) ve Likert skalası ile sorgulandı. Kontrollerde; basınçla ve dirence karşı el bileği ekstansiyonu ile gelişen ağrı, elin sıkma gücü, hasta ve hekimin global değerlendirmesi kaydedildi.

Bulgular:Tedavilerin sonunda her iki grupta da tüm ağrı parametrelerinde azalma ve el kavrama gücünde artış izlendi. 3. haftada presyonla ağrıdaki azalma steroid enjeksiyonu grubunda daha fazla iken, VAS ve Likert skalalarındaki ağrı azalması, el kavrama gücündeki artış ve hasta ile hekimin global değerlendirmesi bakımından gruplararası anlamlı fark görülmedi.

Sonuç:Lateral epikondilitte steroid enjeksiyonu ve ultrason ile parafin tedavileri etkin bir şekilde kullanılabilir. Ağrıda hızlı azalma için ucuz ve pratik olan steroid enjeksiyonu tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Lateral epikondilit, Terapötik ultrason, Parafin, Steroid enjeksiyonu

Abstract

Objective: In this randomised controlled study, it is aimed to compare the effectiveness of local steroid injection and paraffin therapy with therapeutic pulse ultrasound in lateral epicondylitis.

Materials and Methods: Thirty-six patients diagnosed to have lateral epicondylitis were randomised and divided into two, each group with 18 patients. Group 1 received local steroid injection while pulse ultrasound and paraffin therapy were applied to group 2. Patients were evaluated at the beginning of the therapy, after 3 and 6 weeks. The level of pain while resting and during activity were questioned with Visual Analog Scale (VAS) and Likert scale at the beginning and during the follow-ups. The pain that occurs with wrist extension against resistance and pressure, the gripping strength and the global score of the patient and the physician were also recorded at each control.

Results:As a result of the treatments, both groups showed a decrease in all pain parameters as well as an increase in hand grip strength. While reduction of pain with pressure was higher in the steroid group at the 3rd week, there was no other significant difference between groups in terms of the pain reduction of VAS and Likert scales, increase in hand grip strength and global evaluation of the patient and physician.

Conclusion: Steroid injection and paraffin therapy with ultrasound can be used effectively for lateral epicondylitis. Steroid injection should be considered for rapid pain relief for which is inexpensive and practical.

Key words: Lateral epycondylitis, Therapeutic pulse ultrasound, Paraffin, Steroid injection

Yazışma Adresi: Gonca Sağlam Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, FizikTedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye,

Telefon: +90 5054525688 **e-mail:** goncasaglam@hotmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-3968-1328; 0000-0001-7713-4435; 0000-0003-1482-1312

GİRİŞ

Dirsek ağrısının en sık nedenlerinden olan lateral epikondilit ilk kez 1873'te Runge tarafından dirsek ekstansör tendonlarının humerusun lateral epikondile yapışma yerindeki kronik semptomatik dejenerasyon olarak tanımlanmıştır (1). Lateral epikondilden başlayıp humerusa, ön kola yayılan ve bileğin zorlu dorsifleksiyonu ile artan ağrı tipiktir (2). Lateral epikondilit patofizyolojisi hakkında tam bir fikir birliği yoktur. El bileği ekstansörlerinin aşırı kullanımı sonucu epikondile yapışan musculus tendinöz kısımdaki mikroyırtıklar ve non-inflamatuvar tendinozis etiolojide önemlidir (3-5).

Prevalansı % 1-3 olup cinsiyet predominansı bulunmamaktadır (6,7). El bilek ekstansörlerini aşırı kullanım gerektiren meslek ve sportif aktivite öyküsü olanlarda ve özellikle 35-50 yaş aralığında görülmektedir (8). Sigara kullanımı ve obezite diğer risk faktörleridir (9). Tanı klinik ve muayene bulgularına göre konulmaktadır. Epikondile lokalize, humerus ve ön kola yayılan ağrı, epikondilde presyonla ağrı, dirence karşı el bileği ve orta parmak ekstansiyonu ile artan ağrı (Maudsley testi) muayenede tespit edilebilir.

Tedavide temel hedefler; ağrı kontrolü, kavrama gücü ve endüransı artırma ve fonksiyonlarda iyileşme sağlanmasıdır. Bu bakımdan konservatif tedavide istirahat, aktivite düzenlenmesi, splint kullanımı, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), fizik tedavi modaliteleri, terapötik egzersizler, kortikosteroid enjeksiyonları gibi farklı yaklaşımlar tercih edilebilir. Tedavi ile hastaların %90'ında bir yıl içinde iyileşme gözlenebilmektedir (10).

Kortikosteroid enjeksiyonu lateral epikondilit tedavisinde majör bir tedavi seçeneğidir. Temel amaç inflamasyonu azaltmak iken, hastalığın dejeneratif süreci düşünüldüğünde uzun dönemde iyileştirici etkisi sorgulanabilir. Bir çalışmada NSAİİ'ye göre 4 haftalık süreçte steroid enjeksiyonu daha üstün bulunmuş, ilerleyen dönemde ise fark izlenmemiştir (11).

Ultrason (US), iyontoforez, lazer, interferansiyel akımlar ve Transkutanöz Elektriksel Sinir uyarımı (TENS) gibi elektroterapi uygulamaları lateral epikondilitte tercih edilebilen fizik tedavi modaliteleridir (12,13). Elektroterapi yöntemlerinden biri olan ultrason ile medikal tedavi yöntemlerinden biri olan lokal steroid enjeksiyonu etkinlikleri daha önce yapılan birçok çalışmada araştırılmış fakat sonuçlar birbirleriyle çeliştiğinden halen optimal tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi düşünülebilir (14-16).

Bu çalışmada amaç; lateral epikondilit tanısıyla başvuran hastalarda terapötik ultrason ve parafin uygulamasını içeren fizik tedavi programı ile lokal steroid enjeksiyonunun ağrı, kavrama kuvveti ve hasta ile hekim değerlendirmeleri bakımından erken dönem sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Randomize-kontrollü olarak tasarlanan bu çalışmaya Nisan 2005-Eylül 2005 tarihleri arasında; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

polikliniğine başvuru sonucu lateral epikondilit tanısı konulan, en az 3 aydır hastalığa ait semptomları taşıyan, son 6 ay içinde dirsek bölgesine kortikosteroid enjeksiyonu yapılmamış, 18-70 yaş aralığında, 17'si erkek 19'u kadın 36 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; servikal orijinli kök patolojileri olan, daha önce herhangi bir dirsek önkol ve el bileği patolojisine sahip olan hastalar (dirsek eklemi operasyonu geçirmiş olması, tendon rüptürü, humerus-radius-ulnada kırık öyküsü, osteoporoz, nörolojik etkilem olması, sinir paralizileri gibi) şeklinde belirlendi.

Gruplar bir randomizasyon programı ile 18'er kişilik gruplara ayrıldı. Uygulanacak tedaviler hakkında hastalara gerekli açıklamalar yapıp hasta onamı alındı. 1. gruba deneyimli bir hekim tarafından ve bir kez olmak üzere, 1 ml lidokain ve 10 mg triamsinolon asetat kullanılarak enjeksiyon uygulandı. Enjeksiyon hasta oturur iken, dirsek 90 derece fleksiyonda ve önkol pronasyonda diğer ekstremite tarafından desteklenirken en fazla lokal duyarlılığın olduğu noktaya ve ekstansör karpi radialis brevis kasının başlangıç noktasına yapıldı. 2. grupta dirsek ve ön kol parafin banyosuna direk daldırma yöntemi ile daldırılarak 20 dakika bekletilmesinin ardından terapötik ultrason pulse olarak, 1 w/cm² ve 7.5 dk uygulandı. Haftada 5 gün, toplam 15 seans fizik tedavi programı uygulandı. Hastalar başlangıçta, 3. ve 6. hafta sonunda değerlendirildi. Değerlendirmede istirahat ve harekette ağrı VAS ve Likert skalasına (0: ağrı yok 1: az ağrı 2: orta dereceli ağrı 3: şiddetli 4: çok şiddetli ağrı) göre derecelendirildi. Presyonla ve dirence karşı el bileği ekstansiyonunda ağrı ve dinamometre ile elin sıkma gücü değerlendirildi. Hekim ve hastanın global değerlendirmesine bakıldı. Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (protokol no: 2005/498) onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler yüzde olarak özetlendi. Normal dağılımın değerlendirilmesi için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Her bir değerlendirme parametresinin tedavi öncesi ve takip eden izleme periyodları sırasında değerler kaydedildi. Sonuçlar grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak non-parametrik veriler Friedman testi ile, parametrik veriler iki yönlü Anova testi ile analiz edildi. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 17'si erkek, 19'u kadındı. Yaş dağılımı her iki cinste en fazla 50-59 yaş arasında idi (**Tablo 1**). Hastaların 26'sında dominant kol tutulumu vardı. Hastaların % 41.7'sini ev hanımları oluşturuyordu (**Tablo 2**). Her iki grup arasında yaş ve hastalık süresi bakımından fark yoktu. İki grupta da başlangıça göre 3. ve 6. haftada anlamlı iyileşmeler tespit edildi. Hareket ve istirahatteki VAS ağrı skoru ve Likert ağrı skalası skorlarında başlangıça göre 3. ve 6. haftalarda hastaların tümünde anlamlı düşüş tespit edildi (p > 0.05). VAS ve Likert skalalarındaki düşüş gruplar arası-

da karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ancak presyonla ağrı değerlendirilmesinde 3.haftada steroid enjeksiyonu (1. grup) grubunda daha belirgin ağrı azalması tespit edildi ($p<0.005$). 3. ve 6. haftada 2 grupta da elin sıkma gücünde

anlamlı artış görüldü, gruplar arası ise elin sıkma gücündeki artışta anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). Hekim ve hasta global değerlendirme ölçütleri bakımından da gruplar arası anlamlı fark belirlenmedi (**Tablo 3**).

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Erkek	Kadın	Toplam
20-29	-	2	2
30-39	5	5	10
40-49	1	8	9
50-59	10	4	14
60 üstü	1	-	1
Toplam	17	19	36

Tablo 2. Hastaların meslek dağılımları

Meslek	Kadın	Erkek	Toplam	%
Ev hanımı	15	-	15	41.7
Memur	1	6	7	19.5
Emekli	3	1	4	11.1
İşçi	5	-	5	13.9
Doktor	1	1	2	5.5
Öğretmen	2	1	3	8.3

Tablo 3. Klinik verilerin grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	P
İstirahatte ağrı (Likert skalası)	Başlangıç	1.33±0.97	1.33±0.90	P>0.05
	3.hafta	0.27±0.46	0.50±0.70	P>0.05
	6.hafta	0.22±0.54	0.22±0.54	P>0.05
Hareketle ağrı (Likert skalası)	Başlangıç	3.11±0.83	2.55±0.78	P>0.05
	3.hafta	0.88±0.83	1.16±0.61	P>0.05
	6.hafta	0.83±0.98	0.72±0.66	P>0.05
İstirahatte ağrı (VAS)(cm)	Başlangıç	2.77±2.10	3.72±2.29	P>0.05
	3.hafta	1.33±1.64	1.27±1.60	P>0.05
	6.hafta	0.72±1.40	0.66±1.37	P>0.05
Hareketle ağrı (VAS)(cm)	Başlangıç	7.38±1.64	6.66±2.37	P>0.05
	3.hafta	2.88±2.44	3.88±2.13	P>0.05
	6.hafta	1.94±2.48	2.22±2.18	P>0.05
Presyonla ağrı	Başlangıç	1.66±0.48	1.61±0.50	P>0.05
	3.hafta	0.33±0.59	0.94±0.63	P<0.05
	6.hafta	0.27±0.66	0.50±0.70	P>0.05
Dirence karşı ekstansiyonda ağrı	Başlangıç	1.27±0.66	1.22±0.42	P>0.05
	3.hafta	0.16±0.18	0.38±0.50	P>0.05
	6.hafta	0.11±0.32	0.16±0.38	P>0.05
Elin sıkma gücü (mm/Hg)	Başlangıç	27.61±14.08	20.44±9.90	P>0.05
	3.hafta	34.27±14.91	25.00±10.68	P>0.05
	6.hafta	37.44±13.24	28.94±10.96	P>0.05
Hasta global Değerlendirme	Başlangıç	-	-	-
	3.hafta	1.74±0.61	1.79±0.34	P>0.05
	6.hafta	1.43±1.66	1.42±0.59	P>0.05
Hekim global değerlendirme	Başlangıç	-	-	-
	3.hafta	1.61±0.60	1.63±0.54	P>0.05
	6.hafta	1.38±0.60	1.38±0.60	P>0.05

TARTIŞMA

Lateral epikondilit en sık dirsek ağrısı yapan nedendir ve tedavisinde birçok konservatif yöntem vardır. Çalışmamızda da parafin ve US içeren fizik tedavi programı ile steroid enjeksiyonunun etkilerini karşılaştırdık.

Steroid enjeksiyonu lateral epikondilit tedavisinde sık kullanılan yöntemlerden biridir. Lidokain veya bupivakain gibi lokal anesteziyelerle kombine olarak deksametazon, betametazon veya triamsinolon tercih edilebilir. Literatürde lateral epikondilit tedavisinde steroid kullanımı ile ilgili çalışmalarda kısa dönemde enjeksiyon etkili bulunmuşken hastalarda uzun dönemde (3-12 ay) sıklıkla rekürrens görülebilmektedir(14). Verhaar ve ark.106 hastayı analiz ettikleri çalışmalarında; ağrı düzeyi, hasta memnuniyeti, kavrama gücü değerlendirmeleri ile kortikosteroid enjeksiyonu, ekstansör orjine derin transvers friksiyon ve bekle-gör protokollerini karşılaştırmışlardır.Steroid enjeksiyonu için çalışmamıza benzer olarak 1 ml triamsinolon asetat ve 1 ml lidokain kullanmışlardır. 6. haftada steroid enjeksiyon grubunda fizik tedavi grubuna göre belirgin iyi sonuçlar elde edilmiştir. 1. yılın sonunda ise gruplar arası fark izlenmemiş ve hastaların yarısında başka bir tedavi yöntemi veya cerrahi gereksinimi doğmuştur (17). Kısa dönem sonuçları değerlendiren başka bir çalışmada benzer olarak 7.haftada kortikosteroid enjeksiyon grubunda fizik tedavi grubuna göre daha belirgin iyileşme izlenmiş ve steroid enjeksiyonu günlük hayata hızlı dönüş bakımından ilk basamakta öneri olarak sunulmuştur (18).

US ve steroid enjeksiyonunu karşılaştıran çalışmamıza benzer dizayn edilmiş çalışmalar nadirdir. Ergan T'ninlateral epikondilitli hastalarda steroid enjeksiyonu ile ultrasonu karşılaştırdığı tezinde her iki grupta da istatistiki olarak fark görülmeyen anlamlı iyileşme tespit etmiştir (19). Djis ve ark.ise 1. haftada enjeksiyon grubunda % 91 iyileşme ile 3. ayda % 51 rekürrens, ultrason grubunda 3. ayda %47 iyileşme ile %5 rekürrens gözlemlenmişlerdir (20). Bisset ve ark.steroid enjeksiyonu, fizik tedavi ve bekle-gör yöntemlerini kullandıkları çalışmalarında steroid enjeksiyonunun kısa dönemde diğerlerinden daha etkili ancak ileri dönemde etkisinin daha az olduğunu ortaya koymuşlardır (21).Steroid enjeksiyonu ile splintlemeyi karşılaştıran bir çalışmada 0.ve 6. haftada her iki grupta düzelme olmuş, etkinlik bakımından aralarında anlamlı fark görülmemiştir. 1 yıl sonra bazı hastalarda hastalık tekrar etmiştir (22).Toker de steroid enjeksiyonu ve analjezikleri karşılaştırdığı çalışmasında çalışmamıza benzer olarak epikondil hassayetindeki azalmayı enjeksiyon grubunda daha anlamlı bulmuştur (23).

Düşük doz lazer, TENS, ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi, elektromanyetik alan terapisi, terapötik US ve iyontoforez gibi elektroterapi modaliteleri lateral epikondilit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (24-26). Egzersiz ile elektroterapi modaliteleri sıklıkla birlikte tercih edilmektedir. Bu modalitelerin etkinliğini belirlemek için iyi tasarlanmış, daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Terapötik US'un lateral epikondilit üzerine etkilerine dair birçok çalışma mevcuttur (27,28). Struijs ve ark. bilek maniplasyonu ile ultrasonun ağrı üzerine etkilerini VAS ile değerlendirdikleri çalışmada her iki grupta da VAS'da anlamlı azalma tespit etmişler, iki grup arası fark bulamamışlar (29). KocabağlıUS, TENS ve plasebo US'un etkinliğini karşılaştırmış, elin sıkma gücünde US ve TENS' in etkili olduğunu ortaya koymuştur (30). Gündüz ve ark.ise lateral epikondilit hastalarını 3 gruba ayırmış; 1. gruba ultrason, masaj ve hotpack, 2. gruba ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, 3. gruba lokal steroid enjeksiyonu uygulamış, takiplerde VAS ve kavrama gücünde her üç grupta da anlamlı iyileşme olmuş, üç grup arası fark tespit etmemişlerdir (31).

Lokal steroid, lokal anestetik, plasebo ve konservatif tedavilerin karşılaştırıldığı bir derlemede elin sıkma gücünü artırmada steroid enjeksiyonu daha etkin bulunmuştur (32). Randomize kontrollü başka bir çalışmada US ve egzersiz grubu ile steroid enjeksiyon grubu 12 hafta boyunca takip edilmiş, steroid olarak çalışmamızdaki gibi triamsinolon asetat ve 1 ml lidokain kullanılmıştır. Sonuç olarak egzersiz ve US grubunda ağrı skorlarında daha fazla düşüş, fonksiyonellikte daha belirgin iyileşme gözlenmiştir (33).

Çalışmamızda steroid enjeksiyonu ve fizik tedavi gruplarında başlangıca göre her iki grupta da olumlu sonuçlar elde ettik. 3. hafta sonunda presyonla ağrı üzerine steroid enjeksiyonu daha etkin iken elin sıkma gücü üzerine 3. ve 6. haftada US ve parafini uygulaması daha etkili bulundu. Kavrama gücü değerlendirme fonksiyonel iyileşme ve tedaviye değerlendirmede objektif bir metoddur (34). Çalışmamızda bu açıdan el dinamometresi kullanıldı. Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması ve ancak 6 haftalık takip yapılabilmesidir.

Lateral epikondilit tedavi yaklaşımları ile ilgili çeşitli çalışmalar ve sonuçlar mevcuttur. Uygulanan yöntem, verilen tedavi protokolü, doz ve tedavi süresi, takip süreleri sonuçları etkilemektedir. Literatüre bakıldığında; egzersiz, akupunktur, manuel terapi ve fizik tedavi modalitelerinin kombinasyonlarının etkili tedavi yöntemleri oldukları belirlenmiştir (35). Ancak çalışmamızda olduğu gibi fizik tedavi modaliteleri ile steroid enjeksiyonunu karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma vardır.Bu konudaki incelemeler tenisçi dirseğine yaklaşımda klinisyenlerin karar verme süreçlerine yardımcı olup tedavi rehberlerinin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır.

Sonuç olarak; lateral epikondilit tedavisinde ağrı kontrolü ve fonksiyonelliğe dönüş sağlamak için komplikasyon ve yan etki riski düşük ve ilk haftadan itibaren hızlı cevap alınabilen fizik tedavi ve enjeksiyon yöntemlerinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu bakımdan her iki tedavi yöntemi de tercih edilebilir ve gereğinde kombine edilebilir.Steroid enjeksiyonu poliklinik şartlarında uygulandığından ve hastanın birgün hastaneye başvurması yeteceğinden ucuz ve fizyoterapi uygulayacak hemşire veya fizyoterapist ihtiyacı olmadığından pratik bir yöntemdir. Ancak yine de bu yöntemlerin etkinliğini daha objektif analiz etmek için kontrol grubu olan, daha

geniş serilerle ve daha uzun süreli takiplerle yapılacak ileri randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Runge F. Zur genese und behandlung des schreibekrampfes. Berl Klin Wochenschr. 1873;(10):245-248.
- Mandıroğlu S, Bal A, Gurçay E, Çakıcı A. Comparison of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroid injection and physical therapy in lateral epicondylitis. Turk J Phys Med Rehab. 2007;53:104-7.
- Akpınar S, Hersekli MA, Demirörs H. Lateral epikondilitte artroskopik gevşetme (olgu sunumu). Artroplastı Artro Cer. 2001;12:87-90.
- Nirschl RP. Elbow tendinosis/tenis elbow. Clin Sport Med. 1992;11:851-870.
- Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tenis elbow): Clinical features and findings of histological immunohistochemical and electron microscopy studies. J Bone Joint Surg. 1999;81:259-279.
- Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalance and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. Am J Epidemiol. 2006;164(11):1065-74
- Johnson GW, Cadwallader K, Scheffel SB, Epperly TD. Treatment of lateral epicondylitis. Am Fam Phys. 2007;76(6):843-8.
- Ahmad Z, Siddiqui N, Malik SS, Abdus-Samee M, Tytherleigh-Strong G, Rushton N. Lateral epicondylitis: a review of pathology and management. Bone Joint J. 2013;95:1158-64
- BuchananBK, Huhges J. Tennis Elbow (Lateral Epicondylitis). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2017.
- Vaquero-Picado A, Barco R, Antuña SA. Lateral epicondylitis of the elbow. EFORT open reviews. 2016;1(11):391-397.
- Osborne H. Stop injecting corticosteroid into patients with tennis elbow, they are much more likely to get better by themselves! Jour Scie Med In Sport 2010;13(4):380-381.
- Ahmad Z, Siddiqui N, Malik SS, Abdus-Samee M, Tytherleigh-Strong G, Rushton N. Lateral epicondylitis: a review of pathology and management. The Bone Joint Jour. 2013;95(9):1158-1164.
- Sims SEG, Miller K, Elfar JC, Hammert WC. Non-surgical treatment of lateral epicondylitis: a systematic review of randomized controlled trials. Hand. 2014;9(4):419-446.
- Waugh EJ, Jaglal SB, Davis AM, Tomlinson G et al. Factors associated with prognosis of lateral epicondylitis after 8 weeks of physical therapy. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85:308-18.
- Tonks J.H., Pai S.K., Murali S.R. Steroid injection therapy is the best conservative treatment for lateral epicondylitis. Inter Jour Clin Prac. 2007;61(2):240-6.
- Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Management of lateral elbow tendinopathy: one size does not fit all. Jour Orthop SportsPhy Ther. 2015;45(11):938-949.
- Verhaar JAN, Walenkamp G, Mameren H, Kester ADM, Van der Linden AJ. Local corticosteroid injection versus Cyriax-type physiotherapy for tennis elbow." The Jour of Bone Joint Surg. British volume. 1996;78(1):128-132.
- Tonks JH, Pai SK, Murali SR. Steroid injection therapy is the best conservative treatment for lateral epicondylitis: a prospective randomised controlled trial. Inter Jour Clin Prac. 2007;61(2):240-246.
- Ergan T. Lateral epikondilitlerde fizik tedavi ile lokal kortikosteroid enjeksiyonunun etkilerinin karşılaştırılması. Haydarpaşa Numune hastanesi FTR Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1991.
- Dijs H, Mortier G, Driessens M. A retrospective study of the conservative treatment of tennis elbow. Acta Belg Med Phys. 1990;13(2):73-7.
- Bisset L, Beller E, Jull G, Brooks P, Darnell R, Vicenzino B. Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: randomised trial. BMJ 2006;333:939-41.
- Jensen B, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Comparison of two different treatments of lateral humeral epicondylitis "tennis elbow". A randomised controlled trial. Ugeskr Laeger. 2001;163(10):1427-31.
- Toker S, Kılınçoğlu V, Aksakallı E, Gulcan E, Ozkan K. Short term results of treatment of tennis elbow with anti-inflammatory drugs alone or in combination with local injection of a corticosteroid and anesthetic mixture. Acta Orthop Traumatol Turc. 2008;42(3):184-187.
- Sims SE, Miller K, Elfar JC, Hammert WC. Non-surgical treatment of lateral epicondylitis: a systematic review of randomized controlled trials. Hand (NY). 2014;9:419-446 doi:10.1007/s11552-014-9642-x
- Weber C, Thai V, Neuheuser K, Groover K, Christ O. Efficacy of physical therapy for the treatment of lateral epicondylitis: a meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:223doi:10.1186/s12891-015-0665-4
- Menta R, Randhawa K, Côté P, Wong JJ, Yu H, Sutton D, et al. The effectiveness of exercise for the management of musculoskeletal disorders and injuries of the elbow, forearm, wrist, and hand: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) collaboration. J Manip Physiol Ther. 2015;38:507-520
- Binder A, Hodge G, Greenwood AM, Hazleman BL, Thomas DP. Is therapeutic ultrasound effective in treating soft tissue lesions? Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6467):512-514.
- Akın C, Öken Ö, Köseoğlu F. "Short-term effectiveness of ultrasound treatment in patients with lateral epicondylitis: randomized, single-blind, placebo-controlled, prospective study." Arch Rheum. 2010;25(2):050-055.
- Struijs PA, Damen PJ, Bakker EWP, Blankevoort L, Assendelft WJ, van Dijk CN. Manipulation of the wrist for management of lateral epicondylitis: a randomised pilot study. Phys Ther. 2003;608-616
- Kocabağlı ÖS. Lateral epikondilit tedavisinde Ultrason, TENS ve plasebo ultrason karşılaştırması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Uzmanlık tezi, Bursa, 1990
- Gündüz R. Physical therapy, corticosteroid injection and extracorporeal shock wave treatment in lateral epicondylitis. Clin Rheumatol. 2012;31:807-812
- Smidt N, Assendelft WJ, van der Windt DA, Hay EM, Buchbinder R, Bouter L. Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic review. Pain. 2002;96:23-40
- Murtezani A, Ibraimi Z, VIIasoollı TO. Exercise and Therapeutic Ultrasound Compared with Corticosteroid Injection for Chronic Lateral Epicondylitis: A Randomized Controlled Trial. Ortopedia Traumatologia Rehabil. 2015;17(4):351-357.

34. Abdulkadir A, Atiç R. Comparison of extracorporeal shock-wave therapy and wrist-extensor splint application in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized controlled study. *Jour Pain Res.* 2018;11:1459
35. Vicenzino B, Britt H, Pollack AJ, Hall M, Bennell KL, Hunter DJ. No abatement of steroid injections for tennis elbow in Australian General Practice: A 15-year observational study with random general practitioner sampling *PloS one.* 2017;12(7):e0181631.

İnme Hastalarında Çift Yönlü Görev Aktivitesinin Etkinliği

The Efficacy of Dual Task Activity In Stroke Patients

Derya Tuba BAL, Tuba Tülay KOCA, Ejder BERK, Burhan Fatih KOÇYİĞİT, Vedat NACİTARHAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 04.06.2020 **Kabul tarihi:** 26.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.726160

Özet

Amaç: İnmeli hastalarda çift yönlü görev aktivitesinin fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 20 yaş üzeri kırk (n=40) inmeli hasta dahil edildi. Çalışma grubu ve kontrol grubu olarak belirlendi. Grup 1 (n:20) hastalara konvansiyonel egzersiz tedavisi (statik, dinamik denge egzersizleri ve yürüme eğitimi) 4 haftalık 45'er dakika verilirken grup 2'deki (n:20) hastalara konvansiyonel egzersiz ile eş zamanlı; sözel akıcılık ve matematik problemleri uygulandı. Hastaların demografik verileri kaydedildi ve rehabilitasyon programına başlamadan önce ve 4 haftalık rehabilitasyon programını aldıktan sonra 6 dakika yürüme testi, fonksiyonel ambulasyon skala (FAS), Rivermead mobilite indeksi, mini mental test, inmeye özgü yaşam kalitesi ölçeği, Ulusal Sağlık İnme Enstitüsü Skalası (NIHSS) skoru ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların (grup 2) tedavi sonrasında; üst (p<0.01), el (p<0.01), alt (p<0.01) ekstremitelerde Brunnstrom evrelendirmesinde, stroke yaşam kalitesinde (p<0.01), FAS (p=0.02), Rivermead mobilite indeksi (p<0.01), 6 dk yürüme mesafesi (p<0.01) ve mini mental testte (p=0.01) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Kontrol (grup 1) grubunda ise tedavi sonrasında; üst (p=0.01), el (0.01), alt ekstremitelerde (p<0.01) Brunnstrom evrelendirmesinde, stroke yaşam kalitesinde (p=0.01), Rivermead mobilite indeksi (p<0.01), 6 dk yürüme mesafesi (p<0.01) ve mini mental testte (p=0.04) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Çalışma ve kontrol grubu tedavi protokolü öncesi ve sonrası tüm parametreler kendi arasında karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildi. Buna göre tedavi öncesi fonksiyonel ve yaşam kalitesini gösteren parametreler her iki grupta benzerdi. Tedavi programı sonrası da her iki grup sonuçları benzer bulundu.

Sonuç: Çift yönlü görev egzersizinin inmeli hastalarda fonksiyonel düzey, yaşam kalitesi ve mental duruma olumlu etkisi olup, konvansiyonel tedavilere üstünlüğü yoktur. İnmeli hastalarda nörorehabilitasyonda tercih edilebilir.

Anahtar sözcükler: İnme, Çift yönlü görev, Rehabilitasyon

Abstract

Objective: To investigate the effect of dual task activity on function and quality of life in stroke patients.

Material and Methods: 20 years and older forty (n=40) stroke patients were included in the study. Group 1 (n:20) patients were given conventional exercise therapy (static, dynamic balance exercises and gait training) 45 minutes a week for 4 weeks. Group 2 (n: 20) patients were given conventional exercise and verbal fluency and mathematics problems were applied concurrently. The demographic data of the patients were recorded and 6-minute walk test, functional ambulatory scale (FAS), Rivermead mobility index, mini-mental test, stroke-specific quality of life scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was evaluated before and after 4 weeks of rehabilitation program.

Results: There was statistically significant difference in the study group (group 2); after rehabilitation; upper (p<0.01), hand (p<0.01), lower (p<0.01) extremity Brunnstrom staging, stroke quality of life (p<0.01), FAS (p=0.02), Rivermead mobility index (p<0.01), 6 min walking distance (p<0.01) and mini mental test (p<0.01). In the control group after rehabilitation; there was statistically significant difference in upper (p=0.01), hand (p=0.01), lower (p<0.01) extremity Brunnstrom staging, stroke quality of life (p=0.01), NIHSS (p=0.01), Rivermead mobility index (p<0.01), 6 min walking distance (p<0.01) and minimal test (p=0.04). In the study and control groups all parameters compared before and after the treatment and results were similar. Results of both groups were similar after the treatment program.

Conclusion: Dual task exercise has a positive effect on functional level, quality of life and mental status in stroke patients and has no superiority over conventional treatments. It may be preferred for neurorehabilitation in stroke patients.

Key words: Stroke, Dual task, Rehabilitation

Yazışma Adresi: Tuba Tülay Koca Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye, **Telefon:** +90 5063819295 **e-mail:** tuba_baglan@yahoo.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-1963-8368, 0000-0002-4596-858, 0000-0002-0816-0960, 0000-0002-6065-8002, 0000-0003-1756-8615

GİRİŞ

İnme; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ‘vasküler kaynaktan başka görünen nedeni olmayan, 24 saatten uzun süren veya ölüme yol açan, hızlı gelişen, fokal beyin hasarı semptomu ve bulguları ile karakterize bir tablo’ olarak bilinen ve kontrol edilebilen risk faktörlerine sahip, engellenebilir bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). İnme, risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra akut bakımdaki yoğun çabalar sonrasında Amerika Birleşik Devletleri’ndeki en yaygın beşinci ölüm sıralamasına inmiştir (2). İnsidans yaşla ilişkili olup 50 yaşından önce nadir iken 55 yaşından itibaren her dekatta iki katına çıkar, ancak 85 yaş üstü kadınlarda daha sık karşımıza çıkar (3).

Çift yönlü görev egzersizi iki ya da daha fazla kognitif ve motor aktivitenin aynı anda yapılabilmesidir (4). Nörofizyolojik bir işlemdir. İki görev aynı anda yapılırken dikkat kapasitesi etkin şekilde kullanılarak, görevlerin zorluğuna ve önceliğine göre dikkat paylaşılması esasına dayanmaktadır. Zorluk miktarı arttıkça veya dikkat kapasitesi azaldıkça görevlerden biri ya da ikisinin de uygulanmasında eksiklikler ortaya çıkacaktır (5). İnme geçirenlerin hemen hemen üçte ikisinde yürüme ve mobilite disfonksiyonu vardır. Hastaların çoğunluğu inme sonrası 6 aylık dönemde nihayetinde bağımsız dolaşma şansına sahip iken yaklaşık %30’u bunu başaramaz (6).

İnmeli hastaların tedavisinde amaç, genel olarak, en yüksek yaşam kalitesi ile mümkün olduğunca bağımsız yaşama- larını sağlamaktır. İnmeli hasta için optimal tedavi, inmenin türüne ve yaşam kalitesine olan etkisine bağlıdır. İlk olarak bozulmuş fonksiyonların yeniden işlevsel hale getirilmesi amaçlanırken, ayrıca inme sonrası karşımıza çıkan bir takım komplikasyonların tedavisini ve olası komplikasyonların önlenmesine yönelik tüm önlemlerin alınması da rehabilitasyon programının ana amaçlarından biridir. Kronik inmeli hastaların egzersiz programına denge ve/veya ağırlık aktarmayı içeren yürüyüş eğitimlerinin başarılı olduğunu gösteren çalışmaların yanında; kronik inmeli hastalarda ikili göreve dayalı egzersiz programının yürüme yeteneğini arttırmada uygulanabilir ve faydalı olduğunu destekleyen yayınlanmaktadır(4-8).

Literatüre baktığımızda; daha çok çift yönlü görev esnasında denge ve yürüme parametrelerindeki değişiklikleri değerlendiren çalışmalar mevcut. Bizim çalışmamızda çift yönlü görev egzersiz eğitimi alan inmeli hastalar tedavi sonrasında fonksiyonel ve yaşam kalitesi parametreleri incelenerek değerlendirildi. Hastaların fonksiyonel ve yaşam kalite- lerini artıracak egzersiz protokolü oluşturmayı planladık ve bu amaçla inmeli hastalara rehabilitasyon programına çift yönlü görev egzersiz programını ekledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda yatarak veya ayaktan tedavi gören 40 inmeli hasta dahil edildi. Hastaların tanısı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya

manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ile doğrulanmıştı. Olgular benzer yaş, cinsiyet, VKİ, inme süresi ve türü açısından benzer 20’şerli iki gruba ayrıldı. Grup 1 inmeli 20 hasta; grup 2, 20 inmeli hastadan oluşturuldu. Tüm vakaların demografik verileri kaydedildi.

Rehabilitasyon programına başlamadan önce ve en az 4 haftalık rehabilitasyon programını aldıktan sonra motor ve fonksiyonel gelişimi değerlendirmek için üst ekstremité, el ve alt ekstremité Brunnstrom Evrelendirmesi; Rivermead mobilite indeksi, Ulusal Sağlık İnme Enstitüsü Skalası (NIHSS), inmeye özgü yaşam kalitesi ölçeği, Fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS), 6 dakika yürüme testi kullanılarak değerlendirildi. Grup 1’de bulunan 20 inmeli hastaya 4 haftalık 45’şer dakika konvansiyonel egzersiz [aktif- pasif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, denge ve yürüme eğitimi] verildi. Grup 2’ye konvansiyonel egzersizler (aktif- pasif EHA egzersizleri, denge ve yürüme eğitimi) esnasında sözel akıcılık ve matematik problemleri uygulandı. Çalışma için klinik araştırmalar lokal etik kurul onayı alındı (Tarih: 29/05/2019; protokol no: 157). Tüm katılımcılardan onam formu alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyon prensiplerine uygun yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 20-65 yaş arası inmeli hastalar (65 yaş üzeri motor fonksiyonların osteoartrit nedeniyle etkilenebilmesi, bulguların ileri osteoartritten mi inmeden mi kaynaklandığı ayrımı yapmayı zorlaştırması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi.)
2. Araştırmaya rıza gösteren inmeli hastalar
3. Fonksiyonel ambulasyon skala (FAS) evre 1,2,3,4

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Propriyosepsiyon duyası bozukluğuna sebep olabilecek hastalıklara sahip olmak (diyabetik polinöropati, kronik alkolizm, vb...)
2. Görme bozukluğu olanlar
3. Ciddi psikiyatrik veya kognitif problem nedeniyle koore olamayan hastalar
4. Fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS) evre 0 veya 5
5. Ağır kalp yetmezliği gibi sistemik problemi olan hastalar
6. Eşlik eden ciddi ortopedik problem olması
7. Bilateral tutulum

İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği

1999 yılında Williams ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Toplam 49 maddeden oluşan orijinal ölçek, mobilite, enerji, üst ekstremité fonksiyonu, kendine bakım, meslek/üretkenlik, mizaç, sosyal rol, ailenin rolü, vizyon, dil, düşünme, kişilik özelliklerini değerlendiren 12 alandan oluşmaktadır (9).

Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS)

Hastaların ambulasyon yeteneğini değerlendiren bir skaldır. 0 ile 5 arasında derecelendirilen altı kategoriye ayrılır:

FAS 0: ambulasyon yok, FAS 1-2: bir kişi desteği olmadan yürüyemez, FAS 3-5: kendi kendine 6 metre yürüyebilir (10).

Rivermead Mobilite İndeksi (RM)

Mobilite durumunu değerlendirmek için kullanılan bir indekstir. Guttman Skalasına uyan 14 soru ve bir gözlemeden oluşan, mobilizasyon özelliklerini içeren aktiviteleri sorgulamaktadır (11).

Brunnstrom Motor Evrelemesi

Motor fonksiyonlardaki iyileşmeyi değerlendirmek için kullanılır. En düşük evre (flask evre ve istemli hareket yok), evre 1'dir ve en yüksek evre ise (izole eklem hareketlerinin olduğu dönem) evre 6'dır (12).

Ulusal Sağlık İnme Enstitüsü Skalası (NIHSS)

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından derlenen klinik çalışmalarda kullanılabilecek ayrıntılı bir ölçektir. Ölçek; inmenin şiddetini ve inme sonrası prognozu objektif olarak değerlendirmeye yardımcı olmaktadır. NIHSS'te alınan puanın çok olması inme sonrası klinik durumun daha kötü olduğu anlamına gelir (13-15).

Mini Mental Test

Kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir (16).

6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Amerikan Thoraks Topluluğu (ATS) tarafından Cooper ve ark. 1960'ta geliştirdikleri 12 dakika Cooper testinden uyarlanmış bir testtir. 6DYT, sağlıklı veya sağlıklı bireylerde kolayca uygulanabilen, egzersiz kapasitesi ve yürüme kapasitesinin yanı sıra kardiyovasküler birçok hastalığın göstergesi olarak değerlendirilen submaksimal bir test olarak tanımlanmaktadır (17).

Propriyosepsiyon Ölçümü

Baş parmak lokalizasyon testi (Thumb Localization Test) ve parmak kaydırma testi (finger shift test= up or down test) ile değerlendirildi (7).

Uygulanan Rehabilitasyon Protokollerinin Tanıtımı

Konvansiyonel egzersiz [Eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, denge ve yürüme egzersizleri] protokolü

İnmeli hastalara EHA egzersizleri ve etkilenmiş taraf üst ve alt ekstremitelere pasif ve aktif EHA egzersizleri uygulandıktan sonra; statik, dinamik denge egzersizleri ve yürüme eğitimi verildi. Statik denge egzersizleri için; gözler açık ve kapalı sert zeminde ayaklar omuz hizasında açık ve ayaklar bitişik tandem pozisyonda ayakta 30sn durma, tek ayak üstünde 15sn durma, gözler açık ve kapalı sünger zeminde ayaklar omuz hizasında açık ve ayaklar bitişik pozisyonda 30 sn ayakta durma, gözler açık ve kapalı, sert zeminde ve

sünger zeminde ayaklar omuz hizasında açık ve ayaklar bitişik pozisyonda öne arkaya 10 tekrarlı ağırlık aktarma, gözler açık ve kapalı ayaklar omuz hizasında açık, ayaklar bitişik pozisyondayken fizyoterapistin dengeyi bozucu etkilerine karşı pozisyonunu 30sn devam ettirme aktiviteleri yapıldı. Dinamik denge egzersizlerinde kişilere; sandalyeye arka arkaya 5 defa oturup kalkma, 10 metre mesafeyi ileri-geri-yanlara doğru gözler açık yürüme aktiviteleri yapıldı.

Kognitif egzersiz protokolü

Hastalara sözel akıcılık ve matematik problemleri uygulandı. Sözel akıcılık aktiviteleri olarak sözcükleri tersten söyleme, zıt anlamlı kelimeler söyleme, seçilen harften itibaren geri veya ileri harfleri sayma, seçilen harfle başlayan sözcükleri bulma ve belli bir sınıftaki (Eşya, kadın ismi vb.) sözcükleri türetme aktiviteleri yapıldı. Matematik problemleri olarak kişilere basit toplama çıkarma işlemleri soruldu.

İstatistiksel Analiz

Analiz, SPSS 22 istatistik paketi kullanılarak yapılmıştır (Windows için IBM SPSS, sürüm 22, IBM Corporation, Armonk, New York, ABD). Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak özetlendi. Normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak; normal dağılıma uymayanlar ortanca ve minimum/maksimum değerler olarak verildi. Kategorik değişkenler için McNemar testi, normal dağılımlı sürekli değişkenler için eşleştirilmiş t testi ve dağılım çarpıtıldığında Wilcoxon işaret testi kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. Bağımsız gruplar arası değişkenler için Mann Whitney U test veya independent samples t test ile değerlendirildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yapılan power analizi sonucunda iki grup ortalaması arasında 0.05 birimlik farkın anlamlı bulunabilmesi için her grupta gerekli minimum denek sayısı 20 olarak belirlenmiştir. Tip 1 hata payı=0.01, testin gücü: 0.08.

BULGULAR

Grup 1 ortalama 55.5 ± 13.9 yıl yaş ortalamasında 20 (7'si kadın/13'ü erkek) inme hastasından oluşmakta idi. İnme süresi ortancası 9.5 ay (minimum 1- maksimum 36 ay) idi. İnme türü 14'ü (%70) iskemik, 6'sı hemorajik (%30) inme idi. Vücut kitle indeksleri ortalaması 27.5 ± 5.1 kg/m² idi.

Grup 2 49.4 ± 17.1 yaş ortalamasında 20 (9'u kadın/ 11'i erkek) inme hastasından oluşmakta idi. İnme süresi ortancası 3 ay (minimum 1 ay- maksimum 48 ay), inme türü 14 'ü (%70) iskemik, 6'sı hemorajik (%30) inme idi. Vücut kitle indeksleri ortalaması 27.5 ± 5.1 kg/m² idi. Buna göre tanımlayıcı veriler her iki grupta da benzerdi. Gruplara ait demografik veriler **Tablo 1'de** özetlenmektedir.

Grup 1 hastalar; tedavi öncesi ve sonrası üst, el ve alt ekstremitelere Brunnstrom evrelemesi, fonksiyonel am-

bulasyon sınıflaması (FAS), stroke yaşam kalitesi, Rivermead Mobilite testi, NIHSS, 6 dk yürüme ve minimal test kullanılarak karşılaştırıldı (**Tablo 2**).

Buna göre tedavi sonrasında; üst ($p=0.01$), el ($p=0.01$), alt ($p<0.01$) ekstremitte Brunstrom evrelemedesinde, stroke yaşam kalitesinde ($p=0.01$), Rivermead mobilite indeksi ($p<0.01$), 6 dk yürüme mesafesi ($p<0.01$) ve minimal testte ($p=0.04$) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Hastaların FAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmamıştır ($p=0.09$).

Tablo 3'de Grup 2'de tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması verildi. Buna göre hastaların tedavi sonrasında; üst ($p<0.01$), el ($p<0.01$), alt ($p<0.01$) ekstremitte Brunstrom evrelemedesinde, stroke yaşam kalite-

si ($p<0.01$), fonksiyonel ambulasyon sınıflandırması (FAS) ($p=0.02$), Rivermead mobilite indeksi ($p<0.01$), 6 dk yürüme mesafesi ($p<0.01$) ve mini mental testte ($p=0.01$) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Hastaların NIHSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmamıştır ($p=0.45$).

Grup 1 ve Grup 2 tedavi protokolü öncesi ve sonrası tüm parametreler karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildi. **Tablo 4'de** özetlenmektedir. Buna göre tedavi öncesi fonksiyonel ve yaşam kalitesini gösteren parametreler her iki grupta benzerdi. Tedavi sonrası da her iki grup sonuçları benzer bulundu. Buna göre iki yöntemin birbirine üstünlükleri yoktur, benzer etkinliktedir.

Tablo 1. Her iki gruba ait tanımlayıcı verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (N=20) mean±std/median (min-max)/%	Grup 2 (N=20) mean±std/median (min-max)/%	P
Yaş (yıl)	55.5±13.9	49.4±17.1	0.22
Cinsiyet (K/E)	7 (%35)/13 (%65)	9 (%45)/11 (%55)	0.47
VKİ (kg/m ²)	27.5±5.1	27.5±5.1	1.00
İnme süresi (ay)	9.5 (1-36 ay)	3 (1-48)	0.53
İnme türü			0.56
İskemik	14 (%70)	14 (%70)	
Hemorajik	6 (%30)	6 (%30)	

Kısaltmalar: VKİ: vücut kitle indeksi; *istatistiksel olarak anlamlı farklılık, $p<0.05$.

Tablo 2. Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi mean±std/median (min-max)	Tedavi sonrası mean±std/median (min-max)	P
Üst ekstremitte Brunstrom*	3.5 (1-6)	4 (2-6)	0.01
El Brunstrom*	3 (1-6)	4 (1-6)	0.01
Alt ekstremitte Brunstrom*	4.5 (2-6)	5 (3-6)	<0.01
FAS evreleri	3 (1-4)	4 (1-5)	0.09
İnme yaşam kalitesi *	121.8±37.5	155.6±42	<0.01
NIHSS*	4±2.7	2.7±2.2	0.01
Rivermead mobilite testi*	7.2±3.1	9.1±4.1	<0.01
6 dakika yürüme*	108.6±91.4	157.8±125.1	<0.01
Minimal test*	19±5.3	21±4.3	0.04

Kısaltmalar: FAS: Fonksiyonel ambulasyon sınıflaması. NIHSS: Ulusal Sağlık İnme Enstitüsü Skalası, $p<0.05$.

Tablo 3. Grup 2'de tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi mean±std/median (min-max)	Tedavi sonrası mean±std/median (min-max)	P
Üst ekstremitte Brunnstrom*	3.5 (1-6)	4 (2-6)	<0.01
El Brunnstrom*	3 (1-6)	4 (1-6)	<0.01
Alt ekstremitte Brunnstrom*	4.5 (2-6)	5 (3-6)	<0.01
FAS evrelemesi	3 (1-3)	4 (1-5)	0.02
Stroke yaşam kalitesi *	121.8±37.5	155.6±42	<0.01
NIHSS skor	4±2.7	2.7±2.2	0.45
Rivermead *	7.2±3.1	9.1±4.1	<0.01
6 dakika yürüme*	108.6±91.4	157.8±93.6	<0.01
Mini mental test *	19±5.3	21.4±4.3	<0.01

Kısaltmalar: FAS: Fonksiyonel ambulasyon sınıflaması. NIHSS: Ulusal Sağlık İnme Enstitüsü Skalası *istatistiksel olarak anlamlı farklılık, p<0.05.

Tablo 4. Her iki grupta tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (Mann Whitney -U testi)

	P
Üst ekstremitte Brunnstrom tedavi öncesi	0.314
Üst ekstremitte Brunnstrom tedavi sonrası	0.327
El Brunnstrom tedavi öncesi	0.369
El Brunnstrom tedavi sonrası	0.620
Alt ekstremitte Brunnstrom tedavi öncesi	0.277
Alt ekstremitte Brunnstrom tedavi sonrası	0.183
FAS tedavi öncesi	0.478
FAS tedavi sonrası	0.149
Stroke yaşam kalitesi tedavi öncesi	0.221
Stroke yaşam kalitesi tedavi sonrası	0.429
NIHSS tedavi öncesi	0.817
NIHSS tedavi sonrası	0.778
Rivermead tedavi öncesi	0.792
Rivermead tedavi sonrası	0.380
6 dakika yürüme testi tedavi öncesi	0.414
6 dakika yürüme testi tedavi sonrası	0.253
Minimental test tedavi öncesi	0.820
Minimental test tedavi sonrası	0.799

Kısaltmalar: FAS: Fonksiyonel ambulasyon sınıflaması. NIHSS: Ulusal Sağlık İnme Enstitüsü Skalası *istatistiksel olarak anlamlı farklılık, p<0.05

TARTIŞMA

Çift yönlü görev egzersizi, günlük yaşam aktivitelerinin çoğunun büyük bir bölümünü oluşturur; gerçek hayatta, insanların sadece denge ve hareketlilik becerilerini korumakla kalmayıp aynı zamanda diğer bilişsel veya motor görevleri de yerine getirmeleri gerekir. Geleneksel müdahaleler hastaları günlük yaşam aktivitelerinin çoğunun zorluklarıyla yeterince yüzleşmeye hazırlamayacağından çift yönlü görev egzersizine olan ilgi artmaktadır. Bunlar genellikle eşzamanlı bilişsel ve motor görevleri içerirler (4-11). Farklı nörolojik ve

romatizmal hastalıklarda araştırılmıştır, ancak inmeli kişiler için sınırlı sayıda literatür verisi mevcuttur.

Park JH ve ark., 21 hemiplejik hastaya günlük 30 dakika, haftada 5 gün, 3 hafta boyunca çift yönlü görev egzersizi uygulamış; egzersiz öncesi ve sonrasında Box ve blok testi, Kore-Modifiye Barthel İndeksi kullanılarak üst ekstremitte fonksiyonundaki değişiklikler ölçülmüş. Sonuçta çift yönlü görev egzersizi uygulanan kronik inmeli hastalarda üst ekstremitte fonksiyonunu ve günlük aktivitelerin performansında etkili bir şekilde iyileşme olduğunu göstermişler. Bizim

çalışmamızda da çift yönlü görev egzersizi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda üst, el, alt ekstremitte Brunnstrom evrelendirmesinde, stroke yaşam kalitesinde, Rivermead mobilite indeksi, 6 dakika yürüme mesafesi ve mini mental teste istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (18).

Pan X ve ark., erken rehabilitasyon tedavisinin akut inmeli hemiplejik hastaların alt ekstremitte hareket kabiliyeti üzerindeki etkinliğinin araştırılması üzerine bir çalışma yapmıştır (19). Çalışmaya 86 akut inme olan hasta alınmış, kontrol grubundaki hastalara rutin primer tedavi uygulanırken, araştırma grubundaki hastalara temel tedaviye dayalı rehabilitasyon uygulanmış. Hemiplejik ekstremitte Fugl-Meyer (FMA), nörolojik açıklık ölçeği (NDS) ve Barthel indeksi (BI) ölçekleri kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş. Tedaviden sonra, araştırma grubunda FMA, NDS ve BI dereceleri kontrol grubundakilere kıyasla belirgin şekilde daha üstün gelmiş ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bu çalışma erken rehabilitasyon programına başlamanın iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği ve rehabilitasyon programlarına akut bir şekilde başlanması gerektiğini gözler önüne seren bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda da tüm dönem hastaları tedaviyi alan grubu oluşturmakta ve her iki grupta tedavi sonrasında üst, el ve alt ekstremitte Brunnstrom evrelendirmesinde, stroke yaşam kalitesinde, NIHSS skor, Rivermead mobilite indeksi, 6 dakika yürüme mesafesi ve mini mental teste istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi.

Günde 1 saat, haftada 3 gün, 12 hafta güçlendirme, fleksibilite ve aerobik egzersiz yapan yaşlı kimselerle, bu egzersizleri yaptığı esnada kelime bulma ve matematik işlemleri gibi bilişsel aktiviteler yapan yaşlı kimselerin bilişsel fonksiyonlarının karşılaştırmasında, eş zamanlı kognitif aktivite yapan bireylerde daha fazla kognitif gelişme görülmüş (20). Bizim çalışmamızda da konservatif tedavi ile çift yönlü görev egzersizi yapan hasta popülasyonunda mini mental test değerlerini kıyasla daha fazla iyileşme göstermiştir.

Nascimento ve ark. ise haftada 2 defa 60 dakika aerobik endurans, kuvvetlendirme, koordinasyon ve denge aktivitelerini içeren fiziksel egzersizin tek görev ve çift görev yürüme hızını arttırdığını ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta 6 dakika yürüme testinde aldıkları mesafe artmıştır. Bu durum egzersizin her koşulda yürüme mesafesini arttırdığını desteklemektedir (21).

Yang YR ve ark. minimum yürüyüş hızı, 58 cm/s olan kronik inmeli hastalarda çift yönlü görev egzersizinin yürüme yeteneği üzerine etkinliğini araştırarak bir çalışma yapmışlar. Katılımcılar kontrol ve deney grubu olarak ayrılmış. Deney grubundaki hastalara 4 haftalık top egzersiz programı uygulanırken kontrol grubu rehabilitasyon eğitimi almamış. Tek görev ve tepsi taşıma görevi sırasında yürüyüş performansı yürüme hızı, kadans, adım uzunluğu ve zamansal simetri indeksi ölçülmüş. Deney grubu, temporal hariç, seçilen tüm yürüme ölçümlerinde anlamlı iyileşme göstermişken kontrol grubunda değişiklik olmamış. Bu çalışma kronik in-

meli hastalarda çift yönlü görev aktivitesine dayalı egzersiz programının yürüme yeteneğini arttırmada uygulanabilir ve faydalı olduğunu desteklemektedir (22). Bizim çalışmamızda da konvansiyonel egzersiz ve çift yönlü görev egzersizi yapan hasta gruplarında; üst, el, alt ekstremitte Brunnstrom evrelendirmesinde, stroke yaşam kalitesinde FAS, Rivermead mobilite indeksi, 6 dakika yürüme mesafesi ve mini mental teste istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Bunun yanında konvansiyonel egzersiz alan hastalarda da üst, el, alt ekstremitte Brunnstrom evrelendirmesinde, stroke yaşam kalitesinde NIHSS skor, Rivermead mobilite indeksi, 6 dakika yürüme mesafesi ve mini mental teste istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir ve iki egzersiz arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Çalışmaların gösterdiği üzere inmeli hastalarda egzersiz her dönemde yürüme performansını arttırmaktadır.

Liu Y ve ark. yaptığı bir çalışmada bilişsel ve motor çift yönlü görev yürüme eğitiminin inmeli hastalarda yürüme performansı üzerine etkilerini araştırmış. Katılımcılar (n = 28), bilişsel çift yönlü görev yürüyüş eğitimi (CDTT) (n = 9), motor çift yönlü görev yürüyüş eğitimi (MDTT) (n = 9), ve geleneksel fizik tedavi (CPT) (n = 10), grubu olarak ayrılmış. Hastalar yürürken ve motor görev yaparken, tek yürüme ve bilişsel görev yürüme (seri çıkarma) yaparken (tepsi taşırken) üç test ile değerlendirilmişler. Parametreler arasında yürüme hızı, kadans, adım süresi ve adım uzunluğu ile CDTT grubundaki katılımcıların, bilişsel-motor çift yönlü görev yürüyüş performansı (adım uzunluğu ve DTC hızı) iyileştiği saptanmış. MDTT grubundaki katılımcıların, motor çift görev yürüyüş performansı iyileşmiş. CDTT VE MDTT grubundaki performanslar arasında anlamlı fark bulunamamış (23). Bizim de çalışmamızda kognitif çift yönlü görev aktivite egzersizleri ile hastalar çalıştırıldı ve yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi.

Elhindi E ve ark. infantil hemiparezili hastalarda çift yönlü görev aktivite eğitiminin postural stabilite üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapmışlar. 30 hastayı kontrol ve çalışma grupları olarak randomize ayırmışlar. Her iki gruba konvansiyonel egzersizler (denge egzersizleri, yürüyüş eğitimi ve hareket egzersizleri) uygulanmış ve çalışma grubuna ek olarak denge ve bilişsel aktiviteler içeren seçili çift yönlü görev aktivite eğitimi verilmiş. Egzersiz eğitimi haftanın üç günü altı hafta boyunca verilmiş ve hastalar Biodex Balance Sistemi ile değerlendirilmiş. Eğitimin sonunda her iki grupta da anlamlı bir düzelme varmış; ancak bu iyileşme çalışma grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuş (24). Ancak bizim çalışmamızda ikili görev çift yönlü görev aktivitesi eğitimi alan ve konvansiyonel egzersiz uygulanan hastalarda anlamlı iyileşme olmakla beraber eğitim programının birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır.

Hanneke ve ark. yaptığı bir araştırmada; kronik inmeli hastalarda egzersiz tedavisinin denge kapasitesi üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalardan bir derleme yapmışlar. Hastalara denge, ağırlık aktarma, yoğun aerobik egzersizlerle yürüyüş içeren egzersizler uygulanmış. Meta-analize göre

egzersiz alan inmeli hastalarda Berg Denge Ölçeği (28 çalışma, n = 985), Fonksiyonel Erişim Testi (5 çalışma, n = 153), Duyusal Organizasyon Testi (4 çalışma, n = 173) ve ortalama postural salınım hızında (3 çalışma, n = 89) anlamlı iyileşme saptanmış. Sonuç olarak kronik inmeli hastaların egzersiz programına denge ve/veya ağırlık aktarmayı içeren yürüyüş eğitimlerinin başarılı olduğu gösterilmiştir (25).

Park MO ve ark. inmeli hastalarda farklı bilişsel görevlerin etkisini inceleyen bir çalışma yapmışlar. 30 inmeli hasta çift yönlü görev aktivite eğitimi alan (n = 15) ve konvansiyonel eğitim alan (n = 15) grup olarak 2'ye ayrılmış. Eğitim haftanın 3 günü her seans 30 dakika olacak şekilde 6 hafta boyunca uygulanmış. çift yönlü görev aktivite eğitimi alan grupta Berg Denge Ölçeği anlamlı olarak iyileşmiş olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak bilişsel görevlerin kullanıldığı çift yönlü görev aktivite eğitiminin, denge üzerindeki etkisi konvansiyonel egzersizlerden daha olumlu bir etkisi olmuş (26). İnmeli hastalarda risk faktörlerinin iyi tanımlanması da egzersiz protokolünün belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Literatüre baktığımızda; daha çok çift yönlü görev aktivitesi esnasında denge ve yürüme parametrelerindeki değişiklikleri değerlendiren çalışmalar mevcut. Bizim çalışmamızda çift yönlü görev aktivite eğitimi alan inmeli hastalar tedavi sonrasında fonksiyonel ve yaşam kalitesi parametreleri incelenerek değerlendirildi. Çift yönlü görev egzersizi alan inmeli hastalar ve konvansiyonel egzersiz alan hastalarda iyileşme anlamlı idi ancak iki yöntemin birbirine üstünlüğü saptanmadı.

Örneklem büyüklüğü ve akut/subakut/kronik dönemdeki tüm inmeli hastaların çalışmaya alınması çalışma limitasyonlarıdır. Ayrıca inmeli hastalardaki spontan remisyon diğer pek çok çalışmada olduğu gibi burada da tedavi etkinliğini değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda çift yönlü görev aktivite eğitiminin inmeli hastalarda etkisini inceledik. Çift yönlü görev aktivite eğitimi inmeli hastalarda fonksiyonel düzey, yaşam kalitesi ve mental duruma olumlu etkisi olup, konvansiyonel tedavilere üstünlüğü yoktur. İnmeli hastalarda nörorehabilitasyonda tercih edilebilir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Beyazova M, Kutsal YG, Aydın G, Çapacı K, Göğüş F, Gündüz H ve ark. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2. Basım, cilt 2, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2011, s:2761-87
- Alawieha A, Zhaod J, Feng W. Actors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. Behav Brain Res. 2018;340:94-101.
- Frontera WR, Delisa JA, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR. Delisa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar (çev:Araslı T, Eskiuyurt N), Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2014, s:551-71
- Silpupadol P, Siu KC, Shumway-Cook A, Woollacott MH. Training of balance under single and dual-task conditions in older adults with balance impairment. Phys Ther. 2006; 86:269-81.
- Kim HD, Brunt D. The effect of a dual-task on obstacle crossing in healthy elderly and young adults. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88:1309-13.
- Martın IB. Current tanı ve tedavi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Çev: Ketenci A, Evcik D, Çetin A, Şendur ÖF), Ema Tıp Kitabevi, İstanbul, 2016, s:209-36
- Debbie Rand; Daniel Gottlieb; Patrice L. (Tamar) Weiss. Recovery of Patients with a Combined Motor and Proprioception Deficit During the First Six Weeks of Post Stroke Rehabilitation. Phys Occup Ther Geriatr. 2001;18(3):69 – 87
- Tacchino A, Veldkamp R, Coninx K, Brulmans J, Palmaers S, Hämäläinen P, et al. Design, Development, and Testing of an App for Dual-Task Assessment and Training Regarding Cognitive-Motor Interference (CMI-APP) in People With Multiple Sclerosis: Multicenter Pilot Study. JMIR Mhealth Uhealth 2020;8(4):e15344. doi: 10.2196/15344.
- Batum M, Ak AK, Yılmaz H. The Relationship of Stroke and Sleep- A Review. Journal of Turk Sleep Med. 2017;4:95-103
- Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon.1. basım, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, s: 589-617
- Akın B, Emiroğlu O. N. Rivermead mobilite indeksi (RM) Türkçe formunun yaşlılarda geçerlilik ve güvenilirliği Turk Jour Geriatr. 2007;10(3):124-13
- Patomella AH, Mälstam E, Eriksson C, Bergström A, Åkesson E, Kottorp A, et al. Primary prevention of stroke: randomised controlled pilot trial protocol on engaging every day activities promoting health. BMJ Open. 2019;9:e031984. doi:10.1136/bmjopen-2019- 031984
- Tamam B, Taşdemir N, Tamam Y. İnme sonrası demans: sıklığı ve risk faktörleri Türk Psik Derg. 2008;19(1):46-56
- Topçu S, Oğuz S. Efficacy and quality of life after stroke. Jour Hum Scien. 2017;14(2):1388-1396.
- Akdeniz D, Em S, Çağlayan M, Bozkurt M, Oktayoğlu P, Karakoç M ve ark. İnmeli hastalarda uyku kalitesi ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi Fırat Tıp Derg. 2015;20(2):86-91
- Cüngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini MentalTest'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlilik ve Güvenirliliği. Turk Psik Derg. 2002; 13(4):273-281
- Ünver E, Alpan ŞC. Ergenlik Öncesi Erkek Çocuklarda Fiziksel Aktivite Düzeyinin 6 Dakika Yürüme Testi İle İlişkisi. Hacet Spor Bil Derg. 2017;28(4):194-204.
- Park JH. Dual Task Training Effects on Upper Extremity Functions and Performance of Daily Activities of Chronic Stroke Patients. Osong Public Health Res Perspect. 2019;10(1):2-5
- Pan X. L. Efficacy of early rehabilitation therapy on movement ability of hemiplegic lower extremity in patients with acute cerebrovascular accident. Medicine (Baltimore), 2018;97(2):e9544
- Yokoyama H, Okazaki K, Imai D, Yamashina Y, Takeda R, Nooshin N, et al. The effect of cognitive-motor dual-task training on cognitive function and plasma amyloid β peptide 42/40 ratio in healthy elderly persons: a randomized controlled trial. BMC Geriatr. 2015;15:60.
- Nascimento C, Ayan C, Lirani-Silva E, Montes L, Cancela J. Physical Exercises and Functional Mobility in Single and Dual-Task in the Elderly: Relation ship with Cognitive Function. Austin Alzheimers J Parkinsons Dis. 2016;3(1):1025.
- Yang YR, Wang RY, Chen YC, Kao MJ. Dual-Task Exercise Improves Walking Ability in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88:1236-40.

23. Liu YC, Yang YR, Tsai YA, Wang RY. Cognitive and motor dual task gait training improve dual task gait performance after stroke - A randomized controlled pilot trial . *Sci Rep.* 2017;7(1):4070.
24. Elhinidi EIM. , Ismaeel MMI, El-Saeed TM. Effect of dual-task training on postural stability in children with infantile hemiparesis, *J Phys Ther Sci.* 2016;28:875–880
25. Hanneke JR, Van D, Heeren A, Peters MAM, Veerbeek JM, Kwakkel G et al. Effects of Exercise Therapy on Balance Capacity in Chronic Stroke Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47:2603-2610.
26. Park MO, Lee SH. Effect of a dual-task program with different cognitive tasks applied to stroke patients: A pilot randomized controlled trial. *Neuro Rehab.* 2019;44(2):239-249

Non Steroid Antiinflatuar İlaç Kullanan Her Hastada Gastrik Profilaksi Gerekli mi?

Is Gastric Prophylaxis Necessary in Every Patient Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs?

Kadir GİŞİ, Murat İspiroglu, Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 09.01.2020 **Kabul tarihi:** 02.03.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.671049

Özet

Non steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, ülser veya kanama gibi gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyon riskini artırıp, gastrik ve duodenal ülserle ilişkili anlamlı derecede morbidite ve mortaliteye neden olurlar. İleri yaş, peptik ülser (PÜ) öyküsü, Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonu ve antikoagülan veya antitrombosit ajanların kullanımı gibi faktörlerin varlığı bu riski daha da arttırmaktadır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) özellikle yüksek riskli hastalarda, NSAİİ'lerin gastrointestinal (Gİ) komplikasyonlarını önlemede profilaktik olarak kullanılabilen ilaçlardır. Bu derlemede NSAİİ ile ilişkili gastroduodenal komplikasyonların önlenmesi ve tedavisine pratik bir yaklaşım sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: NSAİİ kullanımı, Profilaksi, Proton pompa inhibitörü, Mide

Abstract

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increases the risk of complications of the gastrointestinal tract, such as ulcers or bleeding, resulting in significant morbidity and mortality associated with gastric and duodenal ulcers. The presence of factors such as advanced age, history of peptic ulcer, Helicobacter pylori infection and the use of anticoagulant or antiplatelet agents further increase this risk. Proton pump inhibitors (PPI) are drugs that can be used prophylactically to prevent gastrointestinal complications of NSAIDs, especially in high risk patients. In this review, it was aimed to present a practical approach to the prevention and treatment of NSAID-associated gastroduodenal complications.

Keywords: NSAID use, Prophylaxis, Proton pump inhibitor, Stomach

Yazışma Adresi: Kadir Gişi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye,

Telefon: +903443003048 **e-mail:** kadirgisi@gmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-4082-4832, 0000-0002-0655-7235, 0000-0003-4214-817X

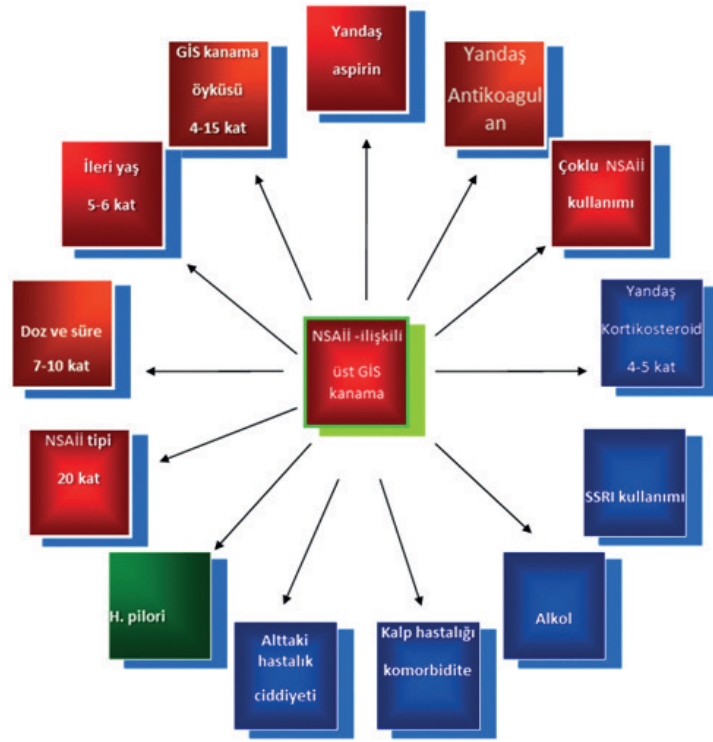
GİRİŞ

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alır. NSAİİ' lar gastrointestinal (Gİ) mukozada prostoglandinleri (PG) azaltarak ve yüzey epitel hücrelerinde topikal hasar oluşturarak, gastroduodenal lezyonlara neden olurlar. Gastrik mukozal bariyer ve sitoproteksiyonda en önemli rolü oynayan PG'ler, gastrointestinal sistem (GİS) mukozasını hasara karşı korurlar. NSAİİ'lar PG sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında yer alan siklooksijenaz(COX) enzimini inhibe ederek,PG sentezini azaltır ve buda mukozal hasara yatkınlık oluşturur. COX-1 GİS'de baskın olan formdur. COX-2 ise temel olarak inflamasyon alanlarında bulunur ve COX-2 enzimini bloke eden NSAİİ'lar gastrointestinal PG miktarını daha az azalttıkları için ülserlere daha az sıklıkla sebep olurlar. NSAİİ' larla ilişkili komplikasyonlar, ileri yaş, eşlik eden antikoagülan kullanımı, kortikosteroidler, geçirilmiş ülser veya Gİ kanama öyküsü durumunda artmaktadır. Gastroduodenal ülserlerin en sık sebebi (%95) H. pilori (HP) enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımıdır (1). NSAİİ'lar(aspirin dahil) kullananlarda risk faktörlerine bağlı olarak hafif dispepsiden, kanama, perforasyon ve obstrüksiyonlara kadar değişen ciddi komplikasyonlara neden olur. %3- 4.5 klinik GİS olayı,%1 semptomatik ülser,%20 endoskopik ülser, %1.5 (major kanama, perforasyon, obstrüksiyon vb.)ciddi komplikasyon, %0,6 kanayan ülser, %0,08 ölüm gelişeceği tahmin edilmektedir.ABD'de % 2-4'ünde üst GİSkanaması gelişeceği varsayımı ile yıllık yaklaşık 20000 ölüme (Sadece USA'da) neden olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Akut üst GİS kanaması dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Yıllık insidansı 40-150/100000 dir. Özellikle yaşlı hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Peptik ülserler (PÜ), üst GİS kanamasının yaklaşık% 31-67'sini oluşturan varis dışı üst Gİ kanamanın en yaygın nedenidir.PÜ'ler en çok aspirin veya diğer NSAİİ'lar veya HP enfeksiyonu veya her ikisinin birden neden olduğu mukozal savunma mekanizmalarında azalmadan kaynaklanır (4). NSAİİ 'lar aspirin dahil gastrik ve duodenal ülserlerle ilişkili olarak anlamlı derecede morbidite ve mortaliteye neden olurlar. NSAİİilişkili gastroduodenal hasarda merkezi rolü mide asiti oynar ve hasar pH bağımlıdır. Alınan her NSAİİ dozuyla birlikte hastaların çoğunda bir miktar gastrik erozyon gelişir ve kronik NSAİİ kullananların %10-25'inde PÜ gelişir (5-8). NSAİİ kullanımında gastrik ülser oluşumu duodenal ülser oluşumundan daha sıktır. Çok önemli bir nokta, NSAİİ ile ilişkili PÜ komplikasyonlarının %50-60'ının sessiz gelişmesidir. NSAİİ'ye bağlı gelişen ülserlerin çoğu asemptomattır ve NSAİİ kullanan hastalardadispepsi varlığı cid-

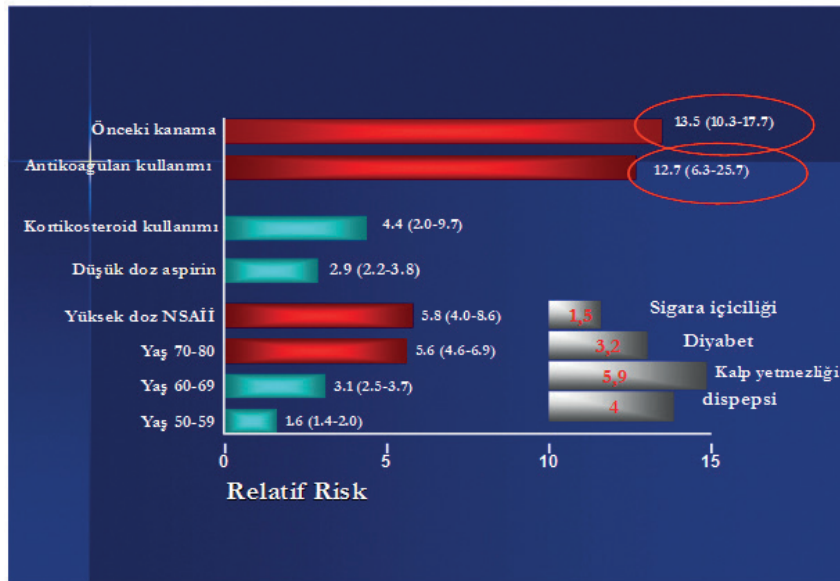
di bir Gİ lezyon prediktörü değildir. İlaça bağlı mortaliteler içinde NSAİİ'lar önemli yer tutarken, PÜ ilişkili ölümlerin %80'i NSAİİ kullananlarda oluşur ve ayrıca GİS kanama ile başvuranlarda NSAİİ kullanımını belirgin olarak fazladır (9-12). Bundan dolayı NSAİİ ilaç kullanıma endikasyonunun iyi belirlenmesi, mutlaka NSAİİ kullanması gereken hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, Gİ kanama ve diğer Gİ hadiseler yönünden risk faktörlerinin gözden geçirilerek uygun tedavi veya koruyucu seçeneklerin verilmesi temel hususlar olmalıdır.PPI'lar 24 saate kadar asit sekresyonunu azaltan antisekretuar ajanlardır. Mide asit salgısını güçlü ve uzun süreli inhibe ettikleri için NSAİİ kaynaklı PÜ ve mukozal hasarı önlemede yaygın olarak kullanılırlar.Bu ilaçların NSAİİ ile ilişkili ülserlerin iyileşmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (13).

NSAİİ kullanımında GİS kanama için risk faktörleri

Günümüzde NSAİİ ilaçlara bağlı olarak gelişen gastroduodenal lezyonlar ve sonucunda ortaya çıkan üst Gİ kanama için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Gİ kanama riskini özellikle ileri yaş (Ortalama 65) 5-6 kat, önceki Gİ olay öyküsü (Ülser, kanama vs.) 4-5 kat, yandaş oral antikoagulan kullanımı 10-15 kat, yüksek dozda NSAİİ kullanımı (Normalin iki katından fazla) 10 kat, yandaş glukokortikoid kullanımı 4-5 kat artırmaktadır. Gİ olay gelişiminde NSAİİ'ların kendine ait özelliklerine göre risk 20 kata kadar, seçilen doza göre ise risk 3-7 kata kadar değişebilmektedir. Ayrıca bir NSAİİ ile birlikte asetilsalisilik asit (aspirin, ASA) kullanımının, uzun süre aspirin kullanımının, aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı, birden fazla NSAİİ kullanımının, kardiyovasküler hastalık varlığının ve yandaş selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) ve alkol kullanımının da Gİ kanama riskini artırdığı bildirilmiştir (10,14-20). Riskin birinci haftada en yüksek olduğu ve daha sonra azaldığı bildirilmiştir (19). HP ve NSAİİ, PÜ oluşumunda bağımsız iki risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle beraber, özet olarak değerlendirildiğinde; Yüksek riskli NSAİİ kullanıcılarında H.pilori eradikasyonu tedavi sonucunu değiştirmekte ancak NSAİİ tedavisine başlamadan H. piloriyi eradike etmek NSAİİ ilişkili PÜ oluşumunu azaltmaktadır (21,22). Dolayısıyla H.pilori,NSAİİ/ASA kullanıcılarında üst GİS kanama riskini artırmaktadır (23-25). Ayrıca H.pilori eradikasyonu ülser komplikasyonlarını azaltmaktadır (Kanama vs.) (26). Ancak NSAİİ kullanan hastalarda H. pilori enfeksiyonunun varlığı ile ülser kanaması arasında negatif bir ilişkide bildirilmiştir (11). Üst GİS kanama için risk faktörleri ve risk oranları **Şekil 1** ve **Grafik 1**'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Üst Gastrointestinal sistem kanamaları için major risk faktörleri (5,8,10-12,14-18,20,29-31)



Grafik. NSAİİ kullananlarda risk faktörlerine göre ciddi GİS komplikasyonları için risk oranları (32-36)

Genel olarak selektif COX-2 inhibitörleri artı PPI'ların kombine edilmesi en iyi Gİ korumayı, ardından selektif COX-2 inhibitörleri ve üçüncü olarak non selektif NSA-

İ'lar ve PPI'ların kombinasyonu en iyi üst GİS korumasını sağlar (27).Risk faktörlerine göre kimlere profilaksi verilmesi gerektiği (**Tablo 1**) ve korunma önerileri (**Tablo 2**) tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik NSAİİ kullanan-kullanması gereken kişilerde profilaksi veya tedavi önerileri (2,33-46)

Risk	Tanım	Önerilen tedavi
Düşük	<65 yaş, aspirin kullanımı yok, önceki ülser ve komplikasyonu yok,	Yalnızca nonselektif NSAİİ
Orta	Bir veya iki risk faktörü (Örn. yaş >65, Yüksek doz NSAİİ, düşük doz aspirin)	Kısmen selektif NSAİİ + PPI veya misoprostol veya Selektif COX-2 inhibitör
Yüksek	>3 risk faktörü veya yandaş aspirin, kortikosteroid, warfarin	Selektif COX-2 inhibitör + PPI veya misoprostol
Çok yüksek	Önceki ülser veya ülser-ilişkili komplikasyon	Selektif COX-2 inhibitör + PPI veya misoprostol; Tek başına selektif COX-2 inhibitörlerinden ve non-selektif NSAİİ dan kaçınılmalı

Tablo 2. Kronik NSAİİ kullanan-kullanması gereken hastalarda üst gastrointestinal toksisite riskini azaltmak için öneriler (2,33-46)

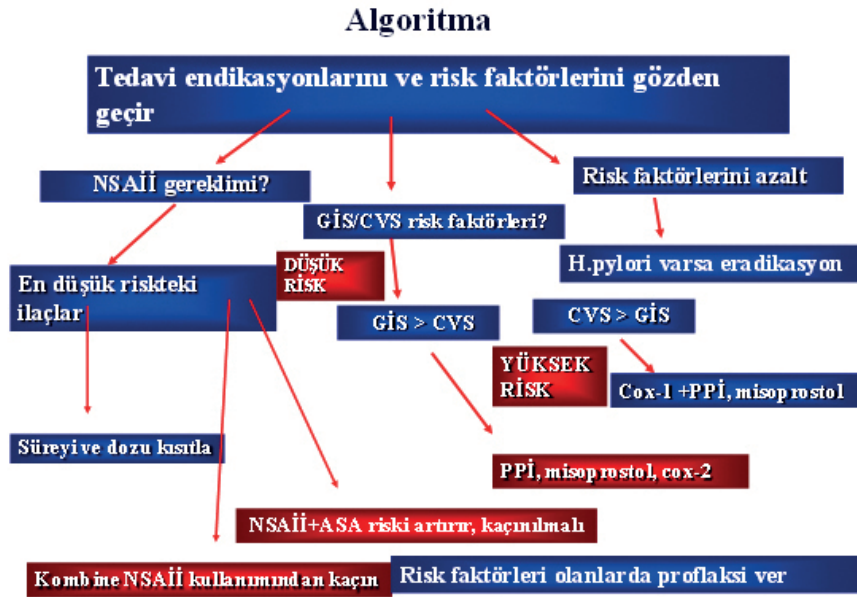
1. Tedavi endikasyonlarını ve risk faktörlerini gözden geçir a. Gerçekten NSAİİ gerekli mi? b. Hem GİS hem CVS için risk faktörlerini değerlendir c. Risk faktörlerini azalt (Alkol, sigara kesilmesi, kan basıncı, glukoz kontrolü vs)
2. En düşük riskteki ilaçlar yazılmalı a. Eğer hayati Gİ kanama riski kardiyak riske ağır basıyorsa en düşük riskli NSAİİ (İbuprofen, etodolac, nabumetone) veya Cox-2 (Celecoxib vs.) b. Kardiyak risk ağır basarlarda Cox-2'lerden kaçınılmalı. Yüksek CVS riski olanlara düşük doz aspirin önerilmeli, düşük doz aspirin veya bir başka non-selektif NSAİİ ilaç ile birlikte verildiğinde Cox-2'nin avantajı kaybolur. İbuprofen vd. non-steroidler aspirinin CVS etkisini bozabilir. Bunlarda PPI uygun seçenek olabilir.
3. Süreyi ve dozu kısıtla a. Kombine NSAİİ kullanımından kaçın, NSAİİ +ASA riski katlayarak artırır, kaçınılmalı. b. CVS riskinden dolayı Cox-2 ile birlikte ASA tedavisi önemli olabilir. Ancak Cox-2'nin avantajı sınırlanır. NSAİİ+PPI uygun olabilir.
4. H. Pylori varsa eradike edilmeli
5. Tedavi seçimi; Yüksek riskli hastalarda öncelikle misoprostol (600mg/gün ve üstü) veya PPI önerilmeli

Sonuç olarak NSAİİ kullanan ve kullanmak zorunda olan hastalarda öncelikle risk faktörleri gözden geçirilmeli, bu hastalarda H.pilori pozitifse eradike edilmeli, NSAİİ ile birlikte ASA kullanımı riski artıracığından kaçınılmalı, uzun süreli ASA ve NSAİİ kullanan riskli hastalara beraberinde profilaktik PPI verilmesi güvenli ve koruyucu seçenek olarak görülmektedir (**Şekil-2**).

Bununla birlikte PPI'ların ve NSAİİ'lerin birlikte kullanılmasının üst GİS ülseri ve ülser kanaması üzerine faydalı

etkileri olurken, yaygın kullanımda muhtemelen bağırsak disbiyozu ve artmış bağırsak geçirgenliği ile ince bağırsak mukozası üzerinde potansiyel olarak zararlı etkileri olabilir. Üst GİS profilaksisi verilen hastalarda bu durumda göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.



Şekil-2. Sonuç algoritması

KAYNAKLAR

- Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res.* 2018;11:361-374. Published 2018 Feb 14. doi:10.2147/JPR.S156938.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology.* 2001;120(3):594-606. doi:10.1053/gast.2001.21907.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs [published correction appears in *N Engl J Med* 1999 Aug 12;341(7):548]. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1888-1899. doi:10.1056/NEJM199906173402407.
- Thomas J, Savides And Dennis M. Jensen 2016. Gastrointestinal Bleeding. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt (ed), Tenth Edition: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2016, s297-335
- Solomon DH, Shao M, Wolski K, Nissen S, Husni ME, Paynter N. Derivation and Validation of a Major Toxicity Risk Score Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Users Based on Data From a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(8):1225-1231. doi:10.1002/art.40870.
- Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759-766. Review.
- Brown GJ, Yeomans ND. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the role of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 1999;21(6):503-512. doi:10.2165/00002018-199921060-00006.
- Burke TA, Zabinski RA, Pettitt D, Maniadas N, Maurath CJ, Goldstein JL. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2001;19 Suppl 1:33-47. doi:10.2165/00019053-200119001-00003
- Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2002 Apr;29(4):804-812.
- Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J Rheumatol Suppl.* 1998;51:8-16.
- Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpınar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and Helicobacter pylori infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(1):18-25. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.02889.x
- Dincer D, Duman A, Dikici H, Arici C, Suleymanlar I, Isitan F. NSAID-related upper gastrointestinal bleeding: are risk factors considered during prophylaxis?. *Int J Clin Pract.* 2006;60(5):546-548. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.00794.x
- Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S5. doi:10.1186/ar4177.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(11):2037-2046. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x.
- Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat.* 2000;5(2):137-142.
- Wolfe MM. Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 Apr;(135):32-37.

17. Kaufmann DW, Kelly JP, Wilholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3189-3196
18. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp Let. al. Increased Use Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Patients Admitted With Gastrointestinal Haemorrhage: A Multicentre Retrospective Analysis *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:937-944
19. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):320-326.
20. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(6):897-908. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x
21. Garcia EB, Michaud K, Wolfe F. Gastrointestinal prophylactic therapy among patients with arthritis treated by rheumatology specialists. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):779-784.
22. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet*. 1998 Sep 26;352(9133):1016-21. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 4;352(9140):1634
23. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997 Oct 4;350(9083):975-979.
24. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;344(13):967-973
25. Huang JQ, Srisar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359 (9300):14-22.
26. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Cascavilla L, Longo MG et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1091-1097.
27. uan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jun;43(12):1262-1275. doi: 10.1111/apt.13642..
28. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723-733. doi:10.1586/17474124.2016.1142872
29. Zullino DF, Khazaal Y. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAID combination may be due to pharmacokinetic interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):118-119
30. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):834-839
31. Tarone RE, Blot WJ, McLaughlin JK. Nonselective nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: relative and absolute risk estimates from recent epidemiologic studies. *Am J Ther*. 2004;11(1):17-25. doi:10.1097/00045391-200401000-00007.
32. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994 Mar 26;343(8900):769-772.
33. Gutthann SP, Garcia LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology*. 1997;8(1):18-24.
34. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 26;153(14):1665-1670.
35. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991 Feb 15;114(4):257-263.
36. Weil J, Langman M J S, Wainwright P, D Lawson, M Rawlins, R Loganet al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31
37. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1905-1915.
38. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C ,et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002, 123:1006-1012.
39. Micklewright R, Lane S, Linley W, McQuade C, Thompson F, Maskrey N. *Aliment Pharmacol Ther*. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. 2003 Feb;17(3):321-332.
40. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051-1061.
41. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:197-208.
42. Lanas A. Review article: recommendations for the clinical management of patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs – a gastroenterologist's perspective. *Aliment Pharmacol Ther symp ser* 2005;1(1):16-19.
43. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Anthony S. Russell. An Evidence-Based Approach To Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33:140-157

44. American Gastroenterological Association; Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Grosser Tet al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;4(9):1082-1089.
45. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gommollón F, Forné Met al ; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):507-515.
46. Bhatt D L. ACCF/ACG/AHA Expert Consensus Document: Antiplatelets, NSAIDs, and GI Risk Circulation October 28, 2008. Downloaded from circ.ahajournals.org by on October 16, 2008. (Published online 3 October 2008)

Proton Pompa İnhibitörlerinin Uzun Dönem Kullanımlarındaki Etkileri

Effects of Proton Pump Inhibitors on Long-Term Use

Murat İSPİROĞLU, Kadir GİŞİ, Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 17.02.2020 **Kabul tarihi:** 12.04.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.690248

Özet

Proton pompa inhibitörleri (PPI) iyi bir güvenlik profiline sahip ve toplumda çok sık kullanılan ajanlardır. Sık kullanılan bu ilaçların yan etkisi konusunda net veriler olmamakla birlikte, bu yan etkilerin ilacın uzun süre kullanımından kaynaklanan mide asiti baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Biz burada daha çok zeminde oluşan uzamış hipoklorhidri ve hiper-gastrineminin neoplastik sonuçları, malabsorbsiyon, enfeksiyonlar ve diğer nedenler ana başlıkları altında konuyu tartışmaya çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, Uzun dönem, Yan etkiler

Abstract

Proton pump inhibitors (PPI) have a good safety profile and are frequently used in community. Although there are no clear data on the side effects of these frequently used drugs, these side effects are thought to be due to the suppressed stomach acid as a result of long-term use. Here, we tried to discuss the issue under the main headings of neoplastic results, malabsorption, infections and other causes of prolonged hypochlorhydria and hypergastrinemia occurring on the ground.

Keywords: Proton pump inhibitors, Long term, Side effects

Yazışma Adresi: Murat İSPİROĞLU Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye **Telefon:** 05053461832 **e-mail:** muratispiroglu@yahoo.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-0655-7235, 0000-0003-4082-4832, 0000-0003-4214-817

GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) tüm asit-ilişkili hastalıkların tedavisinde hali hazırda en etkili ilaçlardır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle iyi bir güvenlik profiline sahiptirler. Olgu sunumları şeklinde bildirilen interstisyel nefrit, hepatit gibi ciddi yan etkileri oldukça nadirdir. PPI'lara bağlı minör yan etki riski yaklaşık %1-3 olup, yan etkiler nedeniyle ilacı kesme oranı %1-2'dir (1,2). PPI kullanımı için uzun dönem ile ne kastedildiği net değildir. Kılavuzlarda belli bir tanımlama yer almamaktadır. Bu durumda, standart bir tedavi süresinden daha uzun süreli kullanım, uzun süre olarak kabul edilebilir. Kullanım süresi uzadıkça, aslında ilacın farmakokinetiği ve/veya etkileşimlerinden değil, neden olduğu asit baskılamasının getirebileceği sonuçlardan kaygı duyulmaktadır. Yani temel kaygı uzamış hipoklorhidrinin getireceği hipergastrinemi ve buna bağlı gelişebilecek gastrik atrofi, neoplazi gibi durumlar iken ek olarak hipoklorhidri, enfeksiyonlara ve malabsorpsiyona da predispozisyon oluşturmaktadır. Günümüzde neoplazi gelişimi yönünden net bir kanaat oluşmamışken, enfeksiyonlarda artış ve malabsorpsiyon konusu daha nettir. Nitekim US Food and Drug Administration (FDA) ve American College of Gastroenterology (ACG) bu durumlarla ilgili bildirimlerde bulunmuştur (3,4). Bugüne kadar yapılan en uzun süreli (15 yıla kadar, pantaprazol) PPI kullanımlı güvenilirlik çalışmasında PPI kullanımı emniyetli olarak bulunmuştur (5). Ancak uzun süre PPI kullanılması ile hipergastrinemi, gastrik polipler, karsinoid, gastrik ve kolorektal kanser, enterik enfeksiyonlar, toplum kökenli pnömoni, başlıca kalsiyum, magnezyum, B12 vitamini ve demir v.b. mikroelement eksikliği gibi sonuçların da olabileceği bildirilmektedir. Bu etkilerin, bilinmesi uzun süre PPI kullanacak olan hastalarda daha dikkatli olunmasını ve tedbir alınmasını sağlayacaktır. Sonuçta, temel olarak dört ana konu karşımıza çıkmaktadır;

1. Uzamış hipoklorhidri ve hipergastrineminin neoplastik sonuçları
2. Malabsorpsiyon ve sonuçları
3. Enfeksiyonlar
4. Diğerleri

1. UZAMIŞ HİPOKLORHİDRİ VE HİPERGASTRİNEMİNİN NEOPLASTİK SONUÇLARI

PPI kullanılması ile azalan asit sekresyonu, gastrin salınımını artırarak hipergastrinemi durumu oluşturur. Gastrin hormonunun trofik etkisinden dolayı, uzun süreli PPI kullanımının gastrik polip, gastrik kanser, gastrik karsinoid ve kolorektal kanser riskini artıracakları öngörülmektedir. Ayrıca mide asiti, bakteri kolonizasyonunu önleyerek bakterilerin nitrozamin gibi kanserojen madde üretimini önler. Ancak PPI tarafından mide asit baskılanması bu dengeyi değiştirebilir.

Atrofik Gastrit

Uzun süreli PPI kullanıcılarında kronik atrofik gastrit geliştiği gözlenmiştir. Asit süpresyonu Helicobakter Pylori (HP) ile enfekte kişilerde gastrit paternini değiştirerek korpus dominant gastrite neden olmakta atrofik gastrit oluşturmaktadır. Bu durumda mantıklı olan uzun süre PPI almayı gerektiren durumlarda H.pylori'yi eradike etmektir (6). Nitekim bu öneri verilmiştir. Ancak sonraki çalışmalar bu görüşü desteklememiştir. Ayrıca, bu hastalarda korpus intestinal metaplazisi nadirdir ve displazi veya neoplazm gözlenmemiştir (7).

Fundus polipleri

Uzun süre PPI kullanan bazı hastalarda mide fundusunda glandüler ve hiperplastik poliplerin gelişebileceği bilinmektedir. Vaka sunumları ve vaka serileri, fundus gland poliplerinin uzun dönem PPI tedavisi ile ilişkili olduğunu, PPI kesilmesinden sonra gerilediğini ve insidansının 1 yıldan uzun süre PPI kullananlarda %1-36 olduğu bildirmiştir (8). Oluşan poliplerin büyük çoğunluğu benignedir ve endoskopik takip veya eksizyonu önerilmez. Ancak Familial Adenomatöz Polipozisli hastalarda displazi riski yönünden takip edilmelidir (9). Çok sayıda araştırmacı ile yapılan prospektif bir çalışmada fundik polip gelişiminin H.pylori yokluğu ile ilişkili olduğu hiperplastik polip gelişiminin ise serum gastrin seviyesi ve H.pylori ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10).

Karsinoid Tümör Gelişimi

Uzun süre PPI kullanılmasının, enterokromafin benzeri hücre (Enterocromaffin Like Cell -ECL) hiperplazisine yol açarak, insanlarda karsinoid tümör gelişebileceğine dair öngörüler mevcuttur. Gerçektende uzun süreli PPI kullanılması, hipergastrinemi ve ECL hücrelerinde hiperplazi ile sonuçlanabilir. Bu da nöroendokrin tümör gelişimi için kaygıları artırmaktadır. Gerçektende son 50 yılda karsinoid insidansı artmıştır (11). Sıçan deneylerinde, uzun süre PPI kullanımı ile gastrik karsinoid tümör geliştiği rapor edilmiştir. Son yapılan araştırmalarda, GÖRH nedeniyle 12-15 yıl boyunca PPI kullanan hastalarda, hipergastrineminin diğer nedenlerinde (atrofik gastritis, gastrinoma) olduğu gibi, PPI kullanımına bağlı oluşan hipergastrinemide de, insanlarda ve rodentlerde ECL hücre karsinoidlerinde ve gastrik kanserde artış olduğu tespit edilmiştir (12,13). Ancak randomize klinik çalışmalarda, insanlarda, en az 3 yıllık PPI kullanımı ile böyle bir durum bildirilmemiştir (14). Ayrıca 5 yıllık PPI kullanımı ile ECL hücrelerde herhangi bir artış olmadığı da gözlenmiştir (15). Uzun süre PPI kullanan hastaların popülasyon çalışmalarında bu nadir görülen tümörlerin insidansında bir artış olmasına rağmen, PPI'lerinin insanlarda böyle bir etkisinin olup olmadığını değerlendiren bir çalışma henüz yoktur. Bu ilişkinin olup olmadığını ortaya koyacak ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gastrik Malignensi

Uzun süre PPI kullanılması ile gastrik kanser gelişimi ön-görüsünde temel nokta atrofik gastrit – intestinal metaplazi – adenokanser zinciridir. Özellikle PPI kullanımı sürecinde izlenen korpus dominant HP enfeksiyonu saptananlarda bu riskte artış olduğu belirtilmiştir (16). Ancak, sonraki çalışmalar uzun süreli PPI kullanımının HP pozitif vakalarda atrofiyi hızlandırmadığını göstermiştir (6,17). Bu konu halen tartışılmaktadır ve bu konuda fikir birliği olmamakla birlikte uzun süre PPI tedavisi almak zorunda olanlarda HP eradikasyonu yapılması akılcı bir yaklaşım olarak önerilmektedir (18). Mastricht konsensus paneli uzun süre PPI kullanacak H. pylori pozitif bireylere eradikasyon tedavisi önermekle birlikte¹⁸ “American College of Gastroenterology” benzer öneriyi yapmamıştır (19). Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mide dışı kanser

Gastrin, pek çok epitel hücresinde trofik etkiye sahiptir. Bazı hayvan deneylerinde kolorektal kanser oluşumunu etkilediği rapor edilsede hipergastrinemi-kolorektal kanser ilişkisi konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur (20). İnsanlarda PPI ile kolorektal kanserin arttığına dair güçlü deliller yoktur. İnsanlarda bazı çalışmalardan hipergastrinemi ile kanser arasında pozitif ilişkiden bahsedilse de (21), büyük vaka-kontrol çalışmalarında, uzun dönem PPI kullanımı ile kolorektal kanser, adenomatöz polip sıklığı, büyümesi ve histolojisi arasında ilişki saptanmamıştır (22-24).

2.ENFEKSİYONLAR

Enterik enfeksiyonlar

Midenin güçlü asit ortamı, patojen mikroorganizmalar için önemli bir bariyerdir ve bakteriler aside çok duyarlıdır. Gastrik asitin güçlü ve uzun süreli inhibisyonu ile normalde asit ile önlenen enterik enfeksiyon riski artmaktadır. Kolonizasyonun sıklığı ve tipi gastrik asit süpresyonunun süre ve derecesine bağlıdır. PPI kullanımı ile ilişkisi en iyi döküman-te edilmiş patojen Clostridium Difficile (C. Difficile) ve ona bağlı gelişen diyaredir (25,26). Oldukça yüksek hasta sayılı bir meta- analiz de, birlikte antibiyotik kullanmasalar bile, PPI alanlar da C. Difficile riskinde anlamlı artış saptanmıştır (27). Prospektif bir çalışmada hastanede yatan ve bu sırada antibiyotik ve PPI alan hastalarda, C. Difficile ile ilişkili diyarenin 5 kat arttığı bildirilmiştir (28). Ayrıca, 65 yaş üstü hastalarda, beraberinde antibiyotik kullananlarda, inflamatuvar barsak hastalığı ve böbrek yetmezliği olanlarda C. Difficile ile ilişkili diyare oluşma riskinin 2.9-3.7 oranında arttığı bildirilmiştir (29). Ayrıca PPI kullanımının sirotik hastalarda enfeksiyon riskini artırdığı bildirilmiştir (30). Her ne kadar meta-analizlerdeki çalışmalar oldukça heterojen olsa da, PPI kullanımı ile güçlü ilişki nedeniyle, FDA 2012 yılında persistan diyare durumunda C. Difficile yönünden tetkik edilmesini önermiştir (31). PPI kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen Camphylobacter ve Salmonella enfeksiyonları da bildirilmiştir.

Pnömoni

PPI kullanımına bağlı azalan asiditeye bağlı olarak üst gastrointestinal kanalda patojenlerin kolonizasyonunda kolaylaşma ve aspirasyonla hem toplum kökenli hem de hastane kökenli pnömoni olasılığında artış olabileceği bildirilmiştir (32,33). Ancak sonuçlar halen kafa karıştırıcıdır (34). Bir çalışmada uzun süreli değil, son 30 gün içinde PPI'nın yeni başlanmış olmasının, pnömoni riskini artırdığı gösterilmiştir (35). Pnömoni riskinin artmadığını bildiren yayınlar da vardır (36,37). Sonuçta PPI kullanımı ile pnömoni arasında çok net bir ilişki bulunmamakla birlikte, hastanede yatan, immünsuprese ve kronik hastalığı olanlarda daha çok akut kullanımla risk artıyor görünmektedir. Nitekim ACG uzun dönem kullanım için risk belirtmezken, kısa kullanımlarda riskin artabileceğini belirtmektedir.

3.MALABSORBSİYON

PPI kullanımı ile üst gastrointestinal traktın bariyer fonksiyonunun etkilendiği düşünülmektedir. PPI'nin transmukozal olarak, endojen peptid ve proteinlerde kaçak olmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Klinik önemi net değildir. Esomeprazolun üst Gastrointestinal sistem (GİS)'de bariyer fonksiyonunu etkileyip etkilemediğini anlamak için bir araştırma yapılmış ve Esomeprazolun günler içinde hızlı bir şekilde, transmukozal kaçığa neden olduğu tespit edilmiş, ilaç bırakıldıktan sonra ise kaçak düzelmiştir (38). Uzun süreli asit baskılanması sonucu hem metabolik defektler ve hem de aşırı bakteri çoğalması özellikle kalsiyum, magnezyum, B12 vitamini ve demir absorpsiyonunda bozukluğa neden olabilirler.

Kalsiyum malabsorpsiyonu

Uzun süreli PPI kullanımının, hem kalsiyum malabsorpsiyonuna hem de hipergastrinemiye bağlı paratroid hiperplazisine bağlı olarak, (beraberinde B12 vitamini eksikliği de varsa ayrıca hiperhomosisteinemi ve osteoblastik aktivite azalması ile), kemik yapısının bozulmasına (Osteoporoz-kemik dansitesinde azalma) ve kırıklara neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış ve sonuçlar halen çelişkilidir. Bir çalışmada 13556 kalça kırığı vakası, 135386 kontrolle karşılaştırılmış, 1 yıldan uzun süre (1- 15 yıl) PPI kullanımının kalça kırığı riskini 1.44 kat artırdığı ve PPI dozu arttıkça kırık riskinin 2,65 kata çıktığı tesbit edilmiştir (39). Vaka-kontrol çalışmalarında özellikle 50 yaş üstü ve en az bir kırık riskine sahip olanlarda kemik yoğunluğunda azalmaya bağlı olarak risk arttığı bildirilirken, prospektif kohort çalışmalarda böyle bir risk bildirilmemiştir (40,41). Uzun süreli (Beş yıl ve daha fazla) PPI kullanan bireylerde kırık riski arttığını belirten çalışmalar vardır. Bunun yanı sıra sadece osteoporozu ve steroid kullanımı olanlarda riskin arttığını, diğerlerinde değişmediğini bildiren makaleler de mevcuttur (39,42,43). FDA Mayıs 2010 tarihinde ilacın prospektüs bilgisine “kalça ve omurga kırık riskini artırması muhtemeldir” cümlesini eklemiştir. FDA Mart 2011'de PPI kullananlarda muhtemel artışı kı-

rık riskini güncellemiştir ve buda PPI kullananlarda dikkatli olunmasını ve etkili en düşük doz ve süre kullanımını öneren Kanada kılavuzu ile paraleldir (44,45). Ancak ACG 2013 GERD kılavuzunda “Osteoporoz varlığı PPI kullanımı için kontrendikasyon değildir” denilmektedir. Bugün itibariyle uzun dönem PPI kullanan hastalara rutin farmakolojik osteoporoz profilaksisi, kalsiyum replasmanı ya da kemik mineral dansitesi taraması önermek için yeterli delil yoktur ve başka ek kırık riski taşımayan osteoporozlu hastalarda tedavi kesilmesine gerek yoktur (3). Bir prospektif kohort çalışmasında PPI kullananların yaşam stilleri ve ek medikasyonlarının kırık riski açısından önemli olduğunu bildirmektedir (46). Yüksek doz ve 1 yıldan uzun süreli PPI kullanımı özellikle 50 yaş üzeri ve yandaş kırık riskine sahip olanlarda daha fazla kırık riski taşımaktadır (39,42). Multiple risk faktörü olan hastalarda kemik dansite çalışmaları yapılabilir ve ayrıca kalsiyum replasmanı yapılması gerekirse asidik ortama bağımlı olmayan kalsiyum sitrat tercih edilmelidir.

Magnezyum Malabsorbsiyonu

PPI kullanımı sırasında bazen oldukça ciddi tablolara neden olan magnezyum düşüklükleri saptanmıştır. PPI kullanımı, asit süpresyonu sonucu, protein üretim defektine ve intestinal permeabilite bozukluğuna yol açarak hipomagnezemiye neden olmaktadır (47,48). Bundan dolayı FDA, uzun süre PPI kullanımı sonucunda, 2006 yılından beri yaklaşık 30 ciddi hipomagnezemi tespit edilmesi nedeniyle Mart 2011 de özellikle 1 yıldan uzun süreli PPI kullanılacaksa hipomagnezemi riski yönünden uyarı yayımlamıştır ve tedavi öncesi ve sırasında aralıklarla magnezyum düzeyine bakılmasını önermiştir (49). PPI kesilince hipomagnezemi genellikle düzelmektedir (48). ACG kılavuzunda ise kronik PPI kullanımı ile ilişkili hipomagnezemiden bahsedilmemektedir.

B12 Vitamini Malabsorbsiyonu

B12 vitamini'nin yıllarca yatabilecek miktarda depolanmasından dolayı eksikliği ancak çok uzun süreli asit baskılanması ile ortaya çıkar. Yaşlılarda PPI kullananlarda eksikliği 4.45 kat fazla bulunmuştur (50). Ancak çalışmalar çelişkilidir. Genel kanı uzun süre PPI kullananlarda serum B12 vitamini seviyesinin takibinin gerektiği yönündedir (51). PPI kullanımının B12 vitamini emilimini azalttığı ile ilgili bir kaç gözlemsel çalışma vardır, ancak klinik olarak yapılmış prospektif çalışma azdır. Prospektif çalışmalarda serum B12 vitamini düzeylerinde azalma gösterilmiş olmakla birlikte laboratuvar değerleri normal aralıkta bulunmuştur ve PPI tedavisine bağlı B12 vitamini düşüklüğü olan hastalarla ilgili nöropatik değişiklikler bildirilmemiştir (52). Güncel yaklaşım olarak, PPI kullanan hastalara B12 vitamini eksikliği için rutin test yapılması önerilmez. Ancak, yaşlılarda B12 vitamini düzeyi düşüklüğü daha fazla saptandığından, uzun dönem PPI kullanan yaşlı veya malnutrisyonu olan bireylerde B12 vitamini düzeyi kontrolü uygun olabilir.

Demir malabsorbsiyonu

Diyetteki demir emilimi için gastrik asite ihtiyaç vardır. Mide asiti alınan demiri daha kolay emilebilen ferröz forma dönüştürür. PPI kullanımı ile anlamlı klinik oluşmaz ancak oral demir tedavisini etkileyebileceği düşünülür (53). Uzun süre PPI kullanan hemokromatozisli hastalarda flebotomi ihtiyacında azalma bildirilmiştir. Literatürde bu konuda yapılmış prospektif bir çalışma yoktur ve PPI tedavisi alanlarda rutin demir eksikliği taraması önerilmemiştir (54).

4. DİĞERLERİ

Mikroskobik kolitis

Mikroskobik kolit; kronik sulu diyare, kramp tarzı karın ağrısı, endoskopik olarak normal kolon mukozal görünümü ve biyopside kronik inflamatuvar süreç olması ile karakterizedir (55). Son zamanlarda, uzun süreli PPI kullananlarda kollajenöz kolit ve lenfositik kolit olguları vaka veya vakalar şeklinde artan sayıda bildirilmiştir (56,57). Vaka-kontrol çalışmalarından da benzer sonuçlar bildirilmiştir (58). Tedaviye yanıtız diyare vakalarında şüphelenilmesi gerekir.

İlaç Etkileşimi

PPI ile klinik anlamlı ilaç etkileşimi nadirdir. Özellikle omeprazol – clopidogrel etkileşimi ile azalan clopidogrel etkisinden dolayı kardiyosküler risk oluşabilir (59). Bundan dolayı US Food and Drug Administration (FDA) 2009 yılında bu konuda uyarı yayınlamıştır (60).

SONUÇ

PPI'lar genel olarak iyi tolere edilen üstün güvenlik profiline sahip ilaçlardır. Dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardan olup, uzun dönem kullanımı sonucu ortaya çıkan durumlar ile ilgili artan sayıda veriye ulaşabilmek daha olası hale gelmiştir. Ancak bu verilerdeki heterojenite öngörülen istenmeyen sonuçlarla ilgili net yorumlar için halen yeterli değildir. Özellikle neoplastik değişimler yönünden yorum yapabilmek için ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997 Sep;54(3):473-500.
2. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh J H. Potential gastrointestinal effect of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-68.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-328.
4. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>.
5. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:37-47.
6. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter Pylori

- infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or funduplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
7. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Pritchard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
 8. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Alim Pharmacol Ther* 2006;24:1341-8.
 9. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasias common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:180-5.
 10. Hongo M, Fujimoto K. Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: A prospective study in Japan. *J Gastroenterol*. 2010 Jun;45(6):618-24.
 11. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: Small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
 12. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, Qvigstad G, Martinsen TC, Fougner R, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:64-7.
 13. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sordal O, Marvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:644-9.
 14. Eslami L, Nasser-Moghadam S. Meta-analyses: Does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med*. 2013 Aug;16(8):449-58.
 15. Thjodleifsson B, Rindi G, Fiocca R, Humphries TJ, Morocutti A, Miller N, et al. A randomized, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 and 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:343-51.
 16. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1401-6.
 17. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Nordic GERD Study Group: Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-26.
 18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. European *Helicobacter pylori* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
 19. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-25.
 20. Watson SA, Smith AM. Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC (Min-/+) mouse model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2001;61(2):625-31.
 21. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelstein JH, Orentreich N, Parsonnet J, et al. Gastrin and colorectal cancer: A prospective study. *Gastroenterology* 1998;115(2):275-80.
 22. Van Soest EM, Van Rossum LGM, Dieleman JP, Van Oijen MGH, Siersema PD, Sturkenboom MCJ, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):966-73.
 23. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT, et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):755-60.
 24. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):755-60.
 25. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047.
 26. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium Difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1001.
 27. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium Difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-19.
 28. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for Clostridium Difficile infection and colonization. *N Eng J Med* 2011;365:1693-703.
 29. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium Difficile - associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-95.
 30. Merli M, Lucidi C, De Gregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2015 Feb;35(2):362-9.
 31. FDA Drug Safety Communication: Clostridium Difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>)
 32. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta analysis: Proton pump use and the risk for community acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1165-77.
 33. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee SK. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310.
 34. Jena AB, Sun E, Goldman DP. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2013;28:223.
 35. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton pump inhibitor use and the risk for community acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391-8.
 36. Estborn L, Joelsen S. Occurrence of community acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: Retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Safety* 2008;31:627-36.
 37. Sultan N, Nazreno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: A systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol* 2008;22:761-6.
 38. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, Lurie D, Schmidt JD, Jain V, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1317-25.
 39. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
 40. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896.

41. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361.
42. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Lesliet WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
43. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at risk patients. *Gastroenterology* 2010 Jul;139(1):93-101.
44. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. FDA. March 8, 2017. www.fda.gov/drugs/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213206.htm.
45. Proton pump inhibitors: risk of bone fractures. Health Canada. April 4, 2013. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/26523a-eng.php>. Accessed April 12, 2020.
46. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo Jr CA, Feskani-ch D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*.2012;344:e372.
47. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(2):338-41.
48. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):405-13.
49. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs). FDA. March 14, 2011. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm. Accessed April 12, 2020)
50. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57(4):422-8.
51. Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang YX. Proton Pump Inhibitors: are they over-utilised in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract* 2012;66:582-91.
52. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Nor-kus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*. 2008 Mar;9(3):162.
53. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther* 2012;19:185-9.
54. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56(9):1291-5.
55. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995;36:880-6.
56. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:551-3.
57. Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Feb;21(1):3-8.
58. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, De Kort S, Scholtes B, Engels LG, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1124-8.
59. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah N, Et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013; 128: 845.
60. FDA Drug Safety Communication: Medical Product Safety Information. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm> (Accessed on January 22, 2020).

Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde Gelişimsel Bakım

Developmental Care in the Neonatal Intensive Care Unit

Serap KAYNAK¹, Hatice BAL YILMAZ², Zümrüt BAŞBAKKAL², Figen YARDIMCI²

¹Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, Balıkesir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.B.D/İzmir, Türkiye

Geliş tarihi: 10.03.2020 **Kabul tarihi:** 29.04.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.700450

Özet

Gelişimsel bakım, dünyanın birçok yerinde yenidoğanyoğunbakım ünitelerinde yüksek riskle doğan yenidoğanların bakımında uygulanmaktadır. Herkes tarafından kabul edilmesine rağmen, tanımında ve uygulamada farklılıklar görülmesi bilimsel değerinin eleştirilmesine yol açmaktadır. Bu makalede önerilen gelişimsel bakım modeli, ilk olarak Als tarafından ortaya atılanuluslararası gelişimsel bakım modelinden sonra, modelin ilk major reformülasyonudur. Gelişimsel bakım uygulamaları, standart prensipler doğrultusunda yenidoğan bakımında uygulanmalıdır. Yenidoğanın ne gelişmekte olan beyin yapısı ne de etkilendiği çevre bakım esnasında yok sayılmaz, birbirleri ile ilişki içerisinde. Yenidoğanın etkileşim halinde olduğu çevre, nörolojik sisteminin gelişimini olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Gelişimsel bakım ilkeleri kullanılarak çevre yenidoğanlar için olumlu hale getirilebilir. Son teknolojik yapıların kullanıldığı yenidoğanyoğunbakım ünitelerinde bebeğin bakımı esnasında, nörolojik gelişiminin etkilenmesi en aza indirilebilir. Gelişimsel bakımın bileşenleri, şimdi ve gelecekte hemşirelereyenidoğana daha iyi bakım sunabilmeleri için; pratik, eğitim ve araştırma imkanı sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gelişimsel bakım, Yenidoğan yoğunbakım ünitesi, Yenidoğan, Hemşire

Abstract

Developmental care for high-risk infants is practiced in most neonatal units around the world. Despite its wide acceptance, inconsistency in its definition and application has resulted in criticism regarding its scientific merit. The universe of developmental care model proposed in this article is the first major reformulation of neonatal developmental care theory since Als' synactive theory. Developmental care should be applied in neonatal care in line with standard principles. Neither the developing brain nor the environment exists in isolation, and therefore are dependent on each other for all caregiving activities. The environment in which the newborn interacts may affect the development of the neurological system positively or negatively. With the use of developmental care, the environment can be made positive for newborns. The effect of neurological development can be minimized during the care of the newborn in neonatal intensive care units where the latest technological structures are used. The components of the model and its theoretical underpinnings, its practical application and direction for future clinical practice, education, and research are presented.

Key words: Developmental care, Newborn intensive care unit, Newborn, Nurse

Yazışma Adresi: Serap KAYNAK Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, Balıkesir, Türkiye, **Tel:** +902662440010 **GSM:** +905067723823 **e-mail:** serapnaynk@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9482-5254, 0000-0001-8015-6379, 0000-0002-7937-7518, 0000-0002-1550-985X

GİRİŞ

İntrauterin ortam, fetüse beyin gelişiminin olgunlaşması için uygun uyarıların sağlandığı en iyi çevredir (1). Anne karnında bebek fleksiyon pozisyonundadır. Isı ışık gürültü gibi dış uyarılardan çok az etkilenir ve daima anne ile etkileşim halindedir. Pozitif uyarıların olduğu bu çevre, bebeğin beyin gelişimi açısından hayati öneme sahiptir(2).

Teknoloji ve bilimdeki gelişmelere rağmen, tıbbi ve psikolojik açıdan örneğin; kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama, öğrenme bozuklukları, nörolojik hasarlar ve davranışsal problemlere maruziyet gibi hastalıklarda prematüre bebekler term bebeklere göre daha çok risk altındadırlar. İmmatürite ve enfeksiyona ek olarak, ses, ışık, sık dokunuş ve ağırlı uyarılar gibi çevresel faktörler prematürelere üzerinde daha zararlı etkileri vardır (3).

1970 lerde, yenidoğana bakım verenler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin çevresel yapısının prematüre yenidoğanın sinir sisteminin gelişimini olumsuz etkilediğinin farkına varmışlardır (4, 5). 1890-1900 yılları arasında yenidoğan yoğunbakım ünitesinin çevresel etkilerinin yenidoğanın gelişimine olumsuz etkilerini azaltmak için gelişimsel bakım tanımlandı (6, 7). Gelişimsel bakımın (GB) işlendiği çeşitli çalışmalar sonucunda, GB in hastanede yatış süresini azalttığı, ventilasyonda kalınan gün sayısını azalttığı, kilo alımını geliştirdiği ve oksijene ihtiyaç duyulan gün sayısını azalttığı gibi faydaları bulunmuştur (8).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi; yoğun tıbbi bakıma ihtiyaç duyan, yenidoğan bebeklerin tedavilerinin yapıldığı, gerektiğinde devamlı yaşam desteği ve yoğunbakım olanaklarının sağlandığı bir birimdir. Tedavide yenidoğanın solunum, kalp, gastrointestinal, nörolojik, böbrek, bağışıklık ve dermatolojik sistemlerinin desteklenmesi önemlidir. Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde nörolojik ve gelişimsel sorunla-

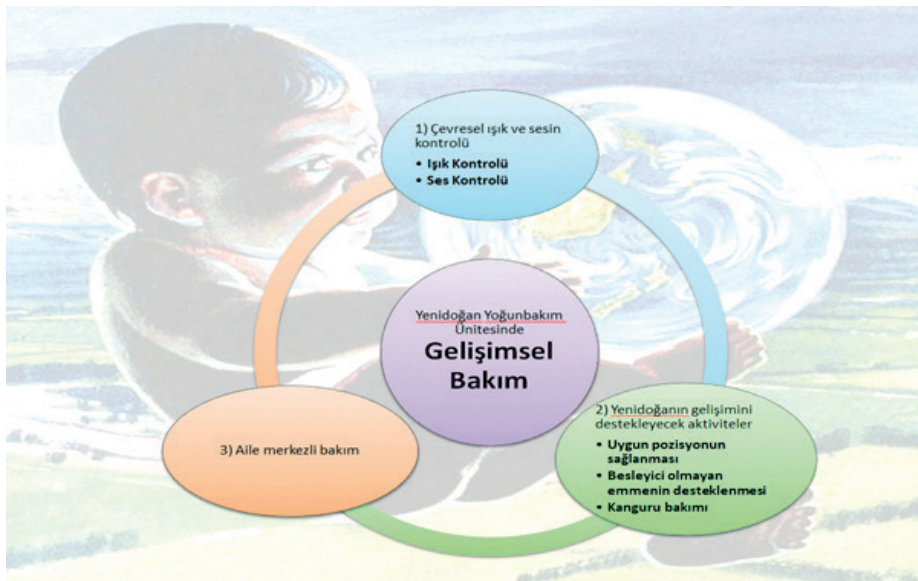
rın sıklığının değerlendirilmesi yenidoğan yoğun bakımının etkinliğini değerlendirmede önemli bir ölçüt haline gelmiştir. Bu durum nörolojik ve gelişimsel sorunları azaltmaya yönelik nöroprotektif stratejilerin ve gelişimsel destek yaklaşımlarının (Developmental Care) gerekliliğini gündeme getirmiştir (9).

Son yıllarda gelişimsel bakım bir çok neonatoloji araştırmalarında dikkat çekmektedir. Yenidoğan Bireyselleştirilmiş Gelişimsel Bakım ve Değerlendirme programı (NIDCAP) olarak bilinen personel için standartize edilmiş program Als tarafından geliştirilmiştir(6). Gelişimsel bakım yenidoğanın nörolojik ve duyuşal yönden desteklerken, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulünde stresini azaltır. Birçok araştırma gelişimsel bakımda ele alınan metodların yenidoğan bakımı üzerinde pozitif etkiye sahip olduğu için GB mı önermektedir. Gelişimsel bakım, hemşirenin yenidoğana bakımı esnasında, yenidoğanın görsel, işitsel, vestibüler ve dokunsal uyarılara karşı uyumunu sağlar, ancak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin çoğu bu konuda ne iş yaşamında ne de lisans eğitiminde yeteri kadar bilgi almamaktadır (8, 10, 11).

Yenidoğanların fizyolojik parametrelerinde iyileşme ve nörogelişimsel fonksiyonlarında artış, hastanede kalış sürelerinde azalma, ebeveynlerin stres düzeylerinde azalma, ebeveynlik rolüne uyumda artma ve bakım maliyetlerinde azalma gibi yenidoğan sağlığı ve bakımı üzerine sayısız faydası olan yenidoğanın bireyselleştirilmiş gelişim programında temel olarak aşağıdaki maddeler yer almaktadır (12- 15).

(Şekil 1)

- 1) Çevresel ışık ve sesin kontrolü
 - Işık Kontrolü
 - Ses Kontrolü
- 2) Yenidoğanın gelişimini destekleyecek aktiviteler
 - Uygun pozisyonun sağlanması
 - Besleyici olmayan emmenin desteklenmesi
 - Kanguru bakımı
- 3) Aile merkezli bakım



Şekil 1. Yenidoğan bireyselleştirilmiş gelişim programını temel bileşenleri

1. ÇEVRE IŞIK VE ISININ KONTROLÜ

Işık Kontrolü

Yenidoğan yoğun bakım ortamındaki ışık, bebeğin fizyolojik stabilite ve santral sinir sistemini direkt etkiler. Çünkü, bebeğin uyku düzeni, beslenme alışkanlıkları ve vücut ısısının değişmesine neden olmaktadır (13). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, bebekler için fetal hayattakine benzer şekilde karanlığa yakın ışık döngüsü sağlanması büyüme ve gelişmelerini destekler. Bunun için bebeklerin günlük ritimlerine göre ışık ayarlaması yapılmalıdır. Ancak genellikle bu kural ihmal edilip, çalışanların tedavi rutinlerine göre ışık ayarlaması yapılmaktadır (16).

YYBÜ'lerde ortalama ışık şiddetinin 10-600 lüks olması gerekmektedir. Gündüz bu değer 300-580 lüks, gece ise 30 lüks olacak şekilde ayarlanması önerilmektedir (17,18). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bebek için ideal ışıklandırma sağlamak bebekte, kalp hızında ve aktivitede azalmaya neden olduğu, biyolojik ritmi güçlendirdiği, dinlendirici uykuyu arttırdığı, beslenmeyi iyileştirdiği, kilo alımını desteklediği ve bebeğin çevreye ilgisini arttırdığı bildirilmektedir (9).

YYBÜ'de bebeğin gelişimini desteklemek için alınabilecek önlemler arasında;

Bakım uygulamaları dışında bebeğin bulunduğu alana direkt ışık gelmesinin engellenerek bebeğin maruz kaldığı ışık miktarını azaltmak,

Günün belirli saatlerinde ışık düzeylerinin değiştirilmesi ile gündüz- gece döngülerinin sağlanarak bebeğin hızlı göz hareketi [rapid eye movement (REM)] uykusunun desteklenmesi ve korunması sağlamak,

Aydınlatmaların bireyselleştirilerek her bebeğin bakım alanı içinde ayrı ışıklandırmanın bulunması ve girişimlerde yatak başı aydınlatma kullanılmalıdır (13, 15, 18).

Sesin kontrolü

Gürültü, kişide fizyolojik ya da psikolojik etkilere sebep olan bir durumdur (2). Florence Nightingale göre gürültü; hem hasta hem de sağlıklı bireye zarar verebilen, acımasız bir durumdur (19).

Sesin kontrolü yenidoğanların nöro gelişiminde önemlidir, yüksek ses yenidoğanın beyin gelişiminde yüksek risk taşımaktadır. Fetüs 18. haftada duymaya başlar ve bu durum 28. haftada gelişir. Yenidoğan, gürültü kirliliği sonucunda oluşan sese ve yüksek frekanslı sese maruz kaldığında yenidoğan kalp hızında artma, kan basıncında artma, solunum sayısında artma ve korku gibi semptomlarla tepki verir (20).

Yenidoğanın intrauterin dönemde duyduğu ses yaklaşık 50 dB'dir. Dış ortam da bu sese paralel olarak, Dünya Sağlık Örgütü yoğun bakımlarda ses düzeyini gündüz 35 dB, gece 30 dB düzeyinde önerirken, Amerikan Pediatri Akademisi ise gürültü düzeyini 45 dB olarak önermektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sesin 50 desibelden fazla olması yenidoğanın gelişimi açısından zararlıdır. Gürültülü bir ortam

ile karşılaştırıldığında, her 4 desibellik azalma oksijen destek ihtiyacını azaltır, diyastolik kan basıncını düşürür (21).

Çeşitli çevresel değişiklikler ve davranışlarla yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki gürültü azaltılabilir. Gürültüyü azaltma yenidoğanın yoğun bakımda kalış süresini ve ventilatör desteğine ihtiyacını azaltacağı için etkin ve ucuz maliyet yönetimi sağlar. Böylece, kaynaklar sınırlı olsa bile, sadece gürültüyü azaltmak tedavide etkin başarı sağlayacaktır. Bunun için yenidoğan yoğun bakım ünitesinde standart gürültüyü azaltma protokolü oluşturulmalıdır (21).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki gürültü yüksek derecede olumsuz bir çevre örneğidir. Yenidoğanın kalp ve solunum hızını artırır, uykusunda rahatsız eder, duyma problemlerine sebep olur, oksijen saturasyonunu düşürür ve sinir sisteminin gelişimine olumsuz etkisi vardır. Sağlık personellerinin hasta başı viziti en çok gürültü nedenlerini oluşturur, bu yüzden özellikle shift değişikliklerinde gürültü miktarı artar (22).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeğin bakımından primer sorumlu kişi hemşiredir. Hemşireler, yenidoğanın gelişimini desteklemek için çevresel uyarınları dikkate almak zorundadırlar. YYBÜ de gürültü seviyesini azaltmak için alınabilecek önlemler arasında;

Mesai saatleri içerisinde sessiz zaman dilimleri uygulamak,

Radyo, telefon, monitör, pamp gibi elektronik aletleri sessiz modda tutmak,

Yatak başı sohbetleri/vizitlerine engel olmak,

Çocuk ağladığında hemen müdahale etmek,

Küvez üzerine yabancı cisim koymamak, küvez üzerine örtü örtmek ve küvez içinin ses emici panellerle kaplanması, verilebilecek örnekler arasındadır.

Ayrıca aralıklı olarak YYBÜ ses seviyesi ölçülmeli ve çalışan personele eğitimler düzenlenmelidir (20).

2. YENİDOĞANIN GELİŞİMİNİ DESTEKLEYECEK AKTİVİTELER

Fetüs, intrauterin hayatta sıcak, karanlık, sessiz, sakin, sıvı ile dolu bir ortamda rahat bir şekilde yaşarlar. Sistemleri immatür olan yenidoğanlar için, bu güvenli ortamdaki ayrılıp, birçok uyarının olduğu yoğun bakım ünitelerine yatış, yenidoğanda yoğun stres yaratır ve beyin gelişimi olumsuz etkiler. Bu düzensiz ortam özellikle çocuğun uyku-uyanıklık dengesini olumsuz etkiler. Doğumdan sonra hayatlarının ilk günlerinde yenidoğanların nörosensöriyel sistemlerinin gelişmesi için kapsamlı bir uykuya gereksinimleri vardır. Yoğun bakım ortamında yenidoğanın nörogelişimini desteklemek için yapılabilecek uygulamaların başında; yenidoğana uygun ihtiyacı olan pozisyonu sağlamak. Emme, beslenme problemi olan çocukların emme ihtiyacının karşılanması ve çene kaslarının gelişimini desteklemek için besleyici olmayan emmenin sağlanması ve bu güvensiz ortamda bebeği güvenli bir ortamda

tutmak ve gelişimini desteklemek için kanguru bakımının yapılması gerekmektedir (12).

a. Uygun pozisyonun sağlanması

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalan bebeklerin davranış organizasyonu ve stabilite, postür ve hareket gelişiminin desteklenmesi için uygun pozisyonların verilmesi önemlidir. Özellikle intrauterin hayattaki fetüs pozisyonunun dış ortamda da devamın sağlanması yenidoğanın sistemlerinin gelişimine olumlu katkı sağlayacaktır. Uygun pozisyonun sağlanması çocuğa güvenli bir ortam sağlayarak nörogelelimine destek olacaktır. Ayrıca uygun pozisyon çocuğun solunum sisteminin gelişimi geliştirecek, özellikle mekanik ventilasyon desteği alıyorsa oksijen gereksinimini azaltacaktır (24). Bunun yanı sıra, bebekte uygun olmayan pozisyonlar kısa dönemde motor ve davranışsal bozukluklara, uyku-uyanıklık düzensizliklerine, kronik ağrıya; uzun dönemde ise kalıcı postür bozukluklarına neden olabilmektedir (12).

Yenidoğanlarda pozisyon verme çocuğun doğum haftasına göre değişiklik göstermektedir. Otuz beşinci gestasyonel haftaya geldiğinde bebeklerin çoğunda kas tonüsü yeterli olgunluğa geldiği için pozisyon desteği olmaksızın spontan olarak kendi pozisyonlarını düzeltebilirler. Bu yüzden özellikle 35. gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerin pozisyonel olarak desteklenmesi, bu dönemden sonra pozisyon desteğinin yenidoğan üzerinden yavaş yavaş çekilmesi önem taşımaktadır (2).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çocuğun gelişimini destekleyecek pozisyon önerileri:

Eller yüze doğru, omuzlar ileri pozisyonunda olmalı, omuzların geriye doğru çekilmesi pozisyonundan kaçınılmalıdır.

Kalça ve ayaklar orta hatta, ayaklar yuva pozisyonunda materyallerle desteklenmiş durumda olmalıdır, kalçanın aşırı abdüksiyonundan ve ayakların dışa dönük pozisyonunda olmasından kaçınılmalıdır.

Baş ve boyun aynı hizada olmalı, hiper ekstansiyon ve aşırı rotasyondan kaçınılmalıdır.

Gövde orta derecede fleksiyonda olmalı, ekstansiyon pozisyonundan kaçınılmalıdır.

Tüm bebeklere, desteksiz supine pozisyonunda orta hatta baş pozisyonlarını yeterince kontrol edebilecek düzeye gelenekadar jel yastıklarla desteklenmelidir (20).

b. Besleyici olmayan emmenin desteklenmesi

Yenidoğanların beslenme becerisi, emme-yutma ve solunum fonksiyonlarının koordinasyonunun gelişimine bağlıdır. 34. gebelik haftasından önce bu beceri immatürdür. Yenidoğan hangi haftada doğarsa doğsun besleyici olmayan emme, yenidoğan üzerinde terapötik etki sağlayacaktır. Bu etkiler arasında; sakinleşme, uykuya geçişte kolaylık, analjezik etki ve gastrik beslenmeden ayrılmayı kolaylaştırma etki sayılabilmektedir. Yenidoğan yoğun bakımlarda özellikle gastrik tüple beslenen bebeklerde besleyici olmayan emme kullanılarak yenidoğanda oral duyuusal yoksunluğun önüne

geçilir ve tüple beslenmesinden ayrılmasını kolaylaştırarak oral beslenme kabiliyeti arttırılabilir (24).

Yapılan çeşitli araştırmalarda, besleyici olmayan emmenin, yenidoğanlarda gelişimsel bakımın bir parçası hâline geldiği ve bu konunun desteklenmesi gerektiği görülmüştür (25). Emerek beslemenin güvenli olmadığı 28-30.gestasyon haftalarında nazogastrik/ orogastrik beslenme süresince beslenme örüntüsüne çenesinin gelişimini desteklemek için prematüre emzikleri ile emmenin desteklenmesi de önemli bir noktadır (9,12).

c. Kanguru bakımı

Kanguru bakımı ilk kez Bogota (Colombia)'da 1978 yılında Dr. Edger Rey Sanabria tarafından çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yüksek mortalite ve morbiditenin olması yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin çok kalabalık olması ve kaynakların yetersiz olması nedeniyle yenidoğanın erken dönemde taburculuğunun sağlanması için başlatılmış bir uygulamadır (26).

Kanguru akımı bebek doğduktan sonra stabil edilir edilmez uygulamaya başlanmalı ve bu durum ev ortamı ya da yoğun bakım ortamında yani yenidoğanın olduğu her yerde uygulanmaya devam etmelidir. Yapılan meta-analiz çalışmalarında kanguru bakımının yenidoğan mortalitesine geniş bir etkisi olduğu ve morbiditeyi de büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur. Kanguru bakımı gelişmekte olan ülkelerde özellikle, sevk gerektiren durumlarda daha etkili bir şekilde kullanılabilir. Eğer kanguru bakımı sağlık sistemlerinde her yerde yaygınlaşırsa, dünyada yıllık bir milyon preterm olarak doğmuş yenidoğan ölümü engellenmiş olur (27).

Kanguru bakımının faydaları:

Erken dönemde ten tene bakımın sağlanması ile anne bebek arasındaki bağlantı arttırılır

Emzirmek için en iyi başlangıçtır

Prematürelerin erken taburculuğunu sağlar

Ev ortamında annelere yeterli destek ve bebeğin takibini sağlar

Erken dönemde ailenin bakıma katılmasını sağlar

Termoregülasyonu düzenler

Uyku periyodunu düzenlemeye yardımcı olur

Uyanıkken de sakin kalma, rahatlama sağlar

Kilo alımını destekler

Emzirme süresinin uzamasını sağlar

Anne sütü alım miktarını arttırır (28).

Kanguru bakımında annenin vücudu, sesi, kokusu, taktik uyarısı ile çevresel stresi azalttığı ve bebeğin santral sinir sisteminin matürasyonunu olumlu etkilediği düşünülmektedir (29).

Kanguru bakımının uygulanmasında bebekler, kanguru pozisyonu denilen annenin göğüsleri arasında ve giysilerinin altında, vertikal pozisyonunda yatırılarak, bebek ve annenin cilt teması sağlanır. Kanguru bakımında ebeveynin giysileri-

nin bebeği sıcak tutacak özellikte ve yeterli genişlikte olması önemlidir. Bebekte sadece bez ve şapka olmalıdır. İdeal ortam ısısı 22-24 °C dir. Bebeğin vital bulguları stabil kaldığı sürece kanguru bakımı en az 60 dk olmalıdır (9).

3. AİLE MERKEZLİ BAKIM

Aile merkezli bakım (AMB); sağlık hizmeti veren ekip ile çocuk ve ailesi arasında iş birliğine dayalı bir bakım yaklaşımıdır. AMB ile sağlık çalışanları; yenidoğan, bebek ve çocukların bakımında ailenin rolünü kabul eder ve aileye saygı duyar, aile bireylerinin güçlerini ve seçimlerini destekler (2,30). AMB felsefesinde aile çocuğun yaşamında her zaman vardır. On dokuzuncu yüzyılın ortalarında çocuğun hastanede ebeveyni olmadan daha kolay tedavi edileceği görüşü hakimdi. Ancak bu durum çocuğun bakımını zorlaştırmanın yanı sıra, hastanede kalma sürecinin de uzamasına neden olmaktadır (31). Günümüzde uygulanan temel prensip, çocuğun tedavisinde ailesinin de yanında olması ve çocuğa uygulanacak tedavide karara katılımını sağlamaktır. Bu durum sağlık personeli, çocuk ve aile iş birliğini artırır. Bu sayede çocuğun hastanede kalma süresini mümkün olduğunca kısalacak ve etkin maliyet sağlanacaktır (32).

AMB'nin temelinde çocuğun bakım gereksinimlerinin karşılanması için ebeveynlerle ortaklık vardır. Ailenin yeterli kılınması ve güçlendirilmesi AMB'nin temel noktalarıdır. Ailelerle iletişim yenidoğan yoğunbakım ünitesinde çalışan personelin en önemli sorumluluğudur. Anne babalar ve aile üyeleri primer bakım verilen kişiler değildir ancak, yenidoğanın medikal tedavisinde önemli karar vericileridir. Ailenin çocuğunun tedavisi hakkında kompleks kararlar almasını, kaygı ve beklentilerini ifade etmesini kolaylaştırmak gerekir (30).

Aile merkezli bakımın çocuk için yararları: anksiyete düzeyini azaltmak, hospitalizasyona daha iyi uyum sağlamak, çocuğun daha az ağrı yaşamasına yardımcı olmak, daha hızlı bir iyileşme ve erken taburcu olmayı sağlamak gibi faydaları bulunmaktadır (33).

Aile merkezli bakımın aileye yararları: ailenin bakım verme becerilerini ve memnuniyetini yükseltmek, öz yeterlilik duygusunu arttırmak, ailelerin çocuklarının sağlık durumuna ilişkin yeterli bilgiye sahip olarak stresini azaltmak gibi faydaları bulunmaktadır (33).

Aile merkezli bakımın çalışanlara yararı: iş bırakma oranını azaltma, iş doyumunu artırma, klinikte karar alma süreçlerini geliştirme gibi faydaları bulunmaktadır (32).

YYBÜ'de AMB'nin etkin bir şekilde sürdürülmesi için AMB'nin temel bileşenlerinden olan aileye saygı ve iş birliğinin devamının sağlanması, kararlara ve bakıma katılma hakkı verilmesi, ailenin bilgilendirilmesi ve gözetilmesi gerekmektedir. Ebeveynlerin istedikleri zaman bebeklerini görme ve bakımlarına katılma hakkı olmalıdır. Aileye, isterse invaziv girişimlerde yenidoğanın yanında bulunma, tıbbi bakım ve uygulamalara katılma fırsatı sunulmalıdır. Aileye bebeğin durumuna ilişkin bilgilendirme yapılmalıdır. Ailenin

bebek hakkındaki duygu ve düşünceleri değerlendirilmeli ve onların kendilerini ifade etmelerine fırsat verilmelidir. Ebeveynler isterlerse, sosyal destek gruplarına katılımları için desteklenmelidir.

SONUÇ

Birçok yenidoğan, çeşitli nedenlerle aileleri ile birlikte eve gitmek yerine, yenidoğan yoğunbakım ünitesinde tedavi altına alınmak zorunda kalmaktadır. Doğumsal travmalarla dünyaya gelen yenidoğanlar, bu sorunların yanında yenidoğan yoğunbakım ünitesinde çevresel stresörlere maruz bırakılmaktadır. Yenidoğanın, yoğunbakım ortamında maruz bırakıldığı, önlenebilir çevresel etkenler nedeniyle yenidoğanda nörogelişimsel ve nörodavranışsal sorunlar gelişmektedir. Gelişimsel bakım, hemşireye YYBÜ'nün hızla değişen teknolojik ortamında sürekli olarak araştırma, değerlendirme ve yenilenme sağlayan profesyonel bir bakım uygulamasıdır. Gelişimsel bakım, yenidoğanın terapötik bir ortamda gelişimini sürdürmesine ve fizyolojik, duygusal ve sosyal gereksiniminin karşılanmasına olanak sağlar. Hemşirelik mesleğinin öncüsü, Florence Nightingale'in belirttiği gibi, hemşireler iyileşme sürecine elverişli bir ortam yaratma ve sürdürme ilkelerini yerine getirme sorumluluğu ile gelişimsel bakım ilkelerini uygulayarak yenidoğana bakım vermektedir (17). Yenidoğanın bakımında primer rolü olan YYBÜ hemşireleri, yapılan çalışmalarla elde edilen kanıtlar doğrultusunda yenidoğanın gelişimsel yaşı ve uyum kapasitesine göre uygun bakımını sağlamakla sorumludurlar. GB ile ilgili literatür arttırılarak kanıt temelli ve güncel GB uygulamaları, bakım protokolleri oluşturulmalı ve bunlar yenidoğanın günlük bakımına entegre edilmelidir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mosqueda R, Castilla Y, Perapoch J, De La Cruz J, Lópezmaestro M, Pallás, C. Staff Perceptions on Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (Nidcap) During Its Implementation In Two Spanish Neonatal Units. *Early Human Development* 2013;89(1), 27-33.
2. The Northern Neonatal Network An Operational Delivery Network. Guideline For Family Centred Developmental Care. March 2014. https://cdn2.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/32/2014/11/Developmental_care_guideline_NorthernNeonatal_Tool_20_4.Pdf Erişim Tarihi:06.05.2018
3. Gibbins S, Hoath SB, Coughlin M, Gibbins A, Franck L. The Universe Of Developmental Care A New Conceptual Model For Application in The Neonatal Intensive Care Unit. *Advances in Neonatal Care* 2008;8(3):141-147.
4. Als H, Tronick E, Lester BM, Brazelton TB. The Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (Bnbas). *J Abnorm Child Psychol* 1977;5(3): 215-231.
5. Brazelton TB, Parker WB, Zuckerman B. Importance Of Behavioral Assessment of The Neonate. *Curr Probl Pediatr* 1976;7(2):1-82.
6. Als H, Boston MA. Newborn Individualized Developmental Care And Assessment Program (NIDCAP): An Education

- And Training Program For Health Care Professionals 1986. Rev 2006;128-136.
7. Als H. Toward A Synactive Theory of Development: Promise For the Assessment of Infant Individuality. *Infant Ment Health J* 1982;3:229-243
 8. Symington A, Pinelli J. Developmental Care For Promoting Development And Preventing Morbidity In Preterm Infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:Cd001814.
 9. Eras Z, Atay G, Şakrucu ED, Bingöle EB, Dilmen U. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişimsel Destek. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2013;47(3):97-103.
 10. Byers JF. Components Of Developmental Care And The Evidence For Their Use In The Nicu. *Mcn Am J Matern Child Nurs* 2003;28: 174-82.
 11. Mosqueda R, Lora D, Pavon A, Ureta N, Moral M, Pallas CR. Impact Of A Developmental Care Training Course On The Knowledge And Satisfaction Of Health Care Professionals In Neonatal Units: A Multicenter Study. *Pediatrics And Neonatology* 2016; 57: 97-104.
 12. Arpacı T, Altay N. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Bi-reyselleştirilmiş Gelişimsel Bakım: Güncel Yaklaşımlar. *Turkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2017;9(3):245-54.
 13. Vanderburg KA. Individualized Developmental Care For High Risk Newborns In The Nicu: A Practice Guideline. *Early Hum Dev* 2007; 83: 433-42.
 14. Sehgal A, Stack J. Developmentally Supportive Care and NID-CAP. *Indian J Pediatr* 2006;73:57-60.
 15. Aucott S, Donohue Pk, Atkins E, Allen Mc. Neurodevelopmental Care in Nicu. *Ment Retard Dev Disabil Res* 2002; 8: 298-308.
 16. Begum EA, Bonno M, Obata M, Yamamoto H, Kawai M, Komada Y. Emergence Of Physiological Rhythmicity in Term And Preterm Neonates in A Neonatal Intensive Care Unit. *J Circadian Rhythms* 2006;4(11):1-7.
 17. Coughlin M, Gibbins S, Hoath S. Core Measures For Developmentally Supportive Care in Neonatal Intensive Care Units: Theory, Precedence And Practice. *J Adv Nurs* 2009;65(10): 2239-48.
 18. Lasky RE, Williams Al. Noise And Light Exposures For Extremely Low Birth Weight Newborns During Their Stay in The Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2009;123(2):540-6.
 19. Knutson A. Acceptable Noise Levels for Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit. Independent and Capstones. 2013. http://digitalcommons.wustl.edu/pacs_capstones/643 . Erişim Tarihi: 05.06.2018.
 20. İncekar MÇ, Balcı S. Yenidogan Yogun Bakım Ünitelerinde Gürültü. *Hemsirelikte Egitim Ve Arastırma Dergisi* 2017;14 (2): 150-154.
 21. Ramesh AG, Sandeep G, Nagapoornima M, Srilakshmi V. Efficacy Of A Low Cost Protocol in Reducing NoiseLevels In The Neonatal Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr* 2009; 76 (5) : 475-478.
 22. Shahheidari M, Homer C. Impact Of The Design Of Neonatal Intensive Care Units On Neonates, Staff, And Families A Systematic Literature Review. *J Perinat Neonat Nurs* 2012;26 (3):260-266.
 23. Bruno F, Piva JP, Garcia PC, Einloft P, Fiori R, Barreto SM. Short-Term Effects Of PronePositioning On The Oxygenation Of PediatricPatients Submitted To MechanicalVentilation. *Journal De Pediatria*. 2001;77(5):361-368.
 24. Bingham PM, Abassi S, Sivieri E. A Pilot Study Of Milk Odor Effect On Nonnutritive Sucking By Premature Newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(1):72-5.
 25. Pinelli J, Symington A. Non-Nutritive Sucking For Promoting Physiologic Stability And Nutrition in Preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):Cd001071.
 26. Cande-Agudelo A, Diaz-Rossello JI, Belizan JM. Kangaroo Mother-Care To Reduce Morbidity And Mortality in Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: Cd002771.
 27. Lawn JE, Mwansa-Kambafwile J, Horta BL, Barros FC, Cousens S. Kangaroo Mother Care' To Prevent Neonatal Deaths Due To Preterm Birth Complications. *International Journal Of Epidemiology* 2010;39:İ144-İ154.
 28. World Health Organisation. Kangaroo Mother Care: A Practical Guide. Geneva: Who, 2003.
 29. Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, et al. Enhanced Kangaroo Mother-Care For Heel Lance in Preterm Neonates: A Crossover Trial. *J Perinatol* 2009; 29(1): 51-6.
 30. Trujillo JA, Fernandez Y, Ghafoori L, Lok K, Valencia A. Interdisciplinary Family Conferences To Improve Patient Experience in The Neonatal Intensive Care Unit. *Health & Social Work* 2017;42(4): 241-246.
 31. Ryan E, Steinmiller E. Modeling Family-Centered Pediatric Nursing Care: Strategies For Shift Report. *Journal For Specialists in Pediatric Nursing* 2004;9(4):123-127.
 32. Öztürk C, Ayar D. Pediatri Hemşireliğinde Aile Merkezli Bakım. *Deuhyo Ed*. 2014;7(4): 315-320.
 33. Aykanat B, Gözen D. Çocuk Sağlığı Hemşireliğinde Aile Merkezli Bakım Yaklaşımı Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;3(1):683-695.

Plasenta Akreata; Geçmişten Bugüne Öyküsü

Placenta Accreta; History From Past to Present

Sezen KOÇARSLAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD., Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 18.05.2020 **Kabul tarihi:** 28.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.738885

Özet

Plasenta akreata plasental villusların miyometriyumu anormal invazyonu ile oluşur. Histopatoloji temelinde üç dereceye ayrılır. Plasental villuslar miyometriyum ile direkt temas kurduğunda plasenta akreata, miyometriyal katları invaze ettiğinde plasenta inkreata, uterin serozayı da invaze ettiğinde plasenta perkreata denir. Plasenta akreata için ana risk faktörü plasenta previa'nın eşlik ettiği sezeryan doğum öyküsüdür. Plasenta akreatada plasental yataktaki yetersiz desidualizasyon ve trofoblastik değişiklikler uterin skara sekonderdir. Maternal klinik gidişi yönetimde anahtar faktör antenatal tanıdır. Tanı vakaların çoğunda ultrason ile konulur. Plasenta akreatanın tedavisi multidisipliner cerrahi ekibe ihtiyaç duyar. Sezeryan histerektomi tercih edilen tedavidir. Seçilmiş vakalarda konservatif tedavi ile fertilitate korunabilir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta, Yapışma anomalisi, Akreata, İnkreata, Perkreata.

Abstract

Placenta accreta (PA) develops when the placental villi invade the myometrium extraordinarily. It is divided into three grades based on histopathology: placenta accreta where the placental villi are in connection with the myometrium, placenta increta where the placental villi invade the myometrium, and placenta percreta where the placental villi penetrate the uterine serosa. Major risk factor for placenta accreta is a previous cesarean delivery particularly when accompanied with a coexisting placenta previa. Insufficient decidualization and trophoblastic changes of the placental bed in placenta accreta are secondary to the uterine scar. Antenatal diagnosis seems to be a key factor in managing maternal outcome. Diagnosis can be achieved by ultrasound in the majority of cases. PA management has need to the presence of a multidisciplinary surgical team. Cesarean hysterectomy is probably the preferable treatment. In carefully selected cases, conservative management may be considered for fertility.

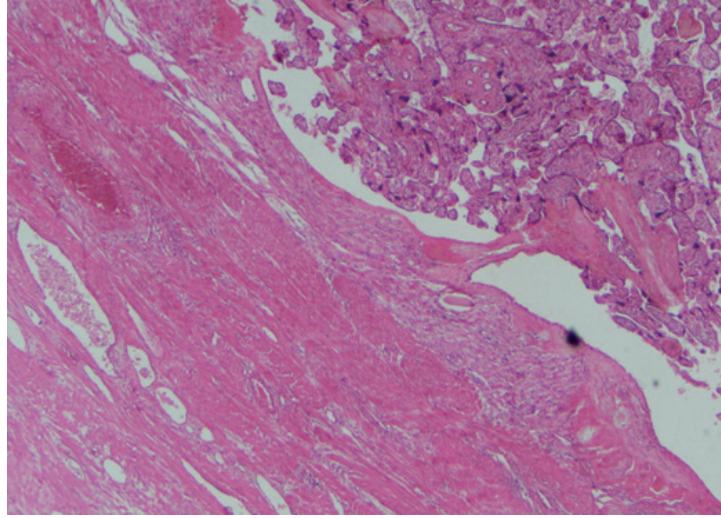
Key words: Placenta, Adhesion anomaly, Accreta, Increta, Percreta.

Yazışma Adresi: Sezen KOÇARSLAN Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye, **Tel:** 05392908990 **Faks:** 0 344 300 34 09 **e-mail:** doktorsezen@yahoo.com **ORCID No:** 0000-0002-3512-1588

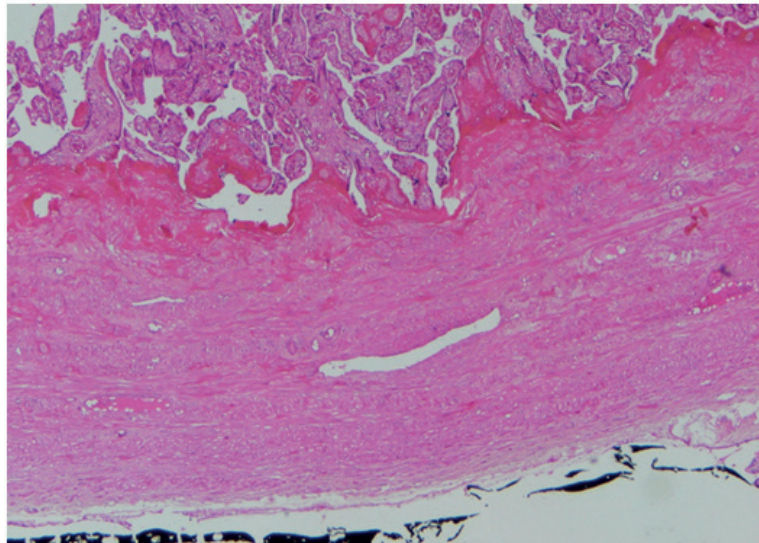
GİRİŞ

Plasenta akreata'nın (PA) ilk vaka serisi 1937 yılında Irving ve Hertig tarafından yayınlandı. 18 vakadan oluşan serilerinde PA'yı klinik olarak "doğum sonrası plasentanın uterin duvara kısmen veya tamamen anormal bağlılığı" şeklinde tanımladılar. Histolojik olarak "tam veya kısmi desidua bazalis yokluğu" şeklinde ifade edildi (1). 1960 yılında patoloğlar tarafından, plasental villusların miyometrial invazyon derinliğine göre 3 ayrı kategoride sınıflandırıldı. Plasental villus yapıları desidua olmaksızın miyometriyuma bittiği zaman plasenta akreata, miyometriyumu invaze ettiğinde plasenta inkreata ve miyometriyumun tüm katlarını ve serozayı invaze ettiğinde plasenta perkreata olarak tanımlandı (2-4)

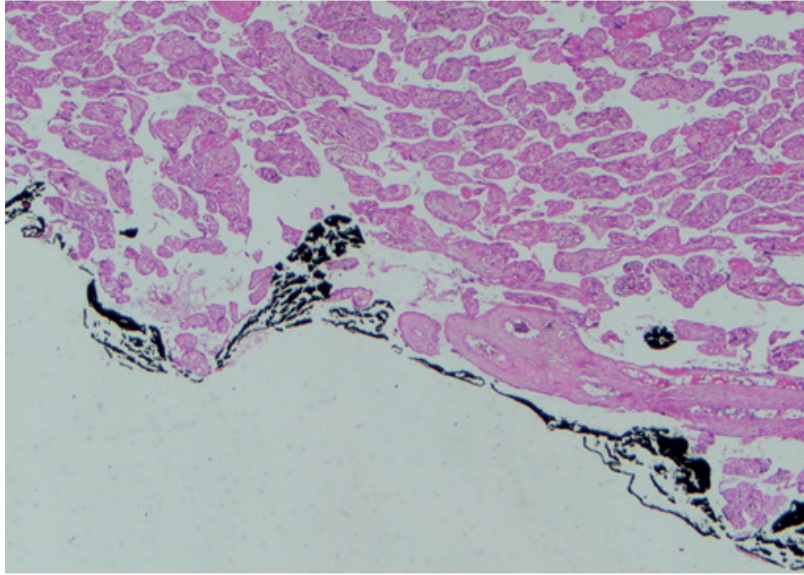
(Resim 1,2,3). Klinik olarak net bir şekilde kategorize edilememesi ve aynı plasental yatakta farklı invazyon derecelerinin bir arada bulunabilmesi nedeniyle klinikte genel terim olarak PA şeklinde ifade edilmektedir. Ancak patolojik olarak tanı aldığında diğer ifadeler kullanılmaktadır. PA ayrıca içerdiği plasental doku miktarına bağlı olarak total, parsiyel veya fokal olarak da iki gruba ayrılmıştır. Ancak bu ifadeler pek kullanılmamaktadır. PA'da plasental bazal tabaka ile uterus duvarı arasında desidua bazalis'in sağladığı düzenli bir bölünme düzleminin olmaması nedeniyle invaze villusların çıkarımı sırasında şiddetli kanama komplikasyonu oluşabilmektedir. Komplikasyonların şiddeti villus invazyon derinliğine göre değişmektedir. Bu nedenle PA'da maternal morbidite yüksektir (5-8).



Resim 1. Plasenta akreataya ait histopatolojik kesitte plasentanın arada desidua olmaksızın miyometriyuma bittiği izlenmektedir (Hematoksilin&Eozin X40 Objektif)



Resim 2. Plasenta inkreataya ait histopatolojik kesitte plasentanın miyometriyumu invaze ettiği izlenmektedir (Hematoksilin&Eozin X40 Objektif)



Resim 3. Plasenta perkreataya ait histopatolojik kesitte plasentanın miyometriyumu aşarak uterin serozayı invaze ettiği izlenmektedir (Hematoksilen&Eozin X40 Objektif)

Plasenta inkreata ve perkreataya nadirdir ve PA vakalarının % 20'sinden azını oluşturur (9). Görülme sıklığı son dekatlarda hızla artan PA; USA'da doğumların %32-33'ünde görülmeye başlanmıştır. Plasentanın alt uterin segmente yerleşmesi ile karakterize olan plasenta previalı (PP) gebeliklerin yaklaşık %5'i PA ile komplike olmaktadır. Önceki sezaryen doğum ve geçirilmiş intrauterin cerrahi girişimler en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik bir çalışmada PP için en güçlü risk faktörünün sezaryen doğum öyküsü olduğu belirtilmiştir. Tek bir sezaryen doğum ile PP prevalansı % 0,5 ile %5 oranında artmaktadır (10-13). Geçirilmiş sezaryen doğum sayısı 2 olan PP'lı kadınların %40'ında, sezaryen doğum sayısı 3 olan PP'lı kadınların % 61'inde PA geliştiği bildirilmiştir. Dolaylı olarak geçirilmiş sezaryen doğum sayısı artıkça PP ve buna bağlı olarak da PA riski artmaktadır (6). Endometritis, plasentanın manuel olarak ayrılması, miyomektomi, histeroskopik cerrahi, IVF prosedürü, endometrial rezeksiyon, uterin arter embolizasyonu, kemoterapi, radyasyon, adenomiyozis, bikornu uterus ve miyotomik distrofi de PA için risk faktörleri olarak belirtilmektedir (4,10,11, 14-18).

PA için risk faktörleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen, anormal plasentasyona yol açan altta yatan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır. İnsan plasentasyonu benzersiz bir gelişim sürecidir. Bu son derece invaziv olan süreç kendini tamamen uterusda desidua ve yüzeysel miyometriyum içine sınırlandırır (19,20). İmplantasyon sırasında, sitotrofoblast hücreleri villusdan ayrılır ve maternal desidua stromayı invaze eder. Bu hücreler proliferatif değildir ve toplu olarak ekstravillöz trofoblast (EVT) olarak adlandırılırlar. Öncelikle interstisyel EVT'lara ve endovasküler EVT'lara diferansiyel olurlar. Uterus duvarının uterin miyometriyumu

mun iç taraf üçte biri kadarını invaze etmeye başlarlar (21). Bu arada uterin yüzeysel kas tabakası içerisindeki bazal arterioller spiral arteriollere dallanarak endometrial bezleri besler (19,22). Plasentasyon süreci de EVT'lerin eşliğinde bazal ve spiral arteriollerin remodellingi ile karakterizedir. Bu damarlar elastik laminayı kaybederek dolaşımdaki vazoaaktif bileşiklere karşı duyarlılıklarını kaybederler. Hem endovasküler hem de interstisyel EVT'lerin invazyonu, uterin arteriollerin fizyolojik remodellingi ile içiçedir. Bu nedenle EVT'lar plasentasyonda temel rol oynamaktadır. Bu hücreler primitif plasentayı uterus duvarına bağlar ve plasenta gelişimi için gerekli vasküler değişikliklere aracı olur. PA'da histolojik olarak desidua bazalisin total veya kısmi yokluğu karakteristik özelliğdir. Tanıda altın standart mikroskopik incelemedir. Genellikle uterin skar alanına implantasyon yerinde desidua oluşmaz. Böyle vakalarda desidua yerini Nitabuch tabakası denilen gevşek konnektif dokuya bırakır. Bu tabaka sıklıkla çok ince ve irregülerdir. Bazen tamamen yok olabilir. Bu alandaki miyometriyum implantasyon ve plasentasyon sürecinde lokal olarak incilir ve lifler dejeneratif değişiklikler gösterir. Fibröz doku birikintileri ile enflamatuvar hücre infiltrasyonu artar. İnvaziv villuslar desidua tabakanın bulunmadığı bu ortamda dejenere ve irregüler miyometrial liflerin arasına dağılarak proliferasyon olurlar. Bu villuslar genellikle morfolojik olarak normaldir (14). Desidua bazalisin sağladığı ayrışma tabakası oluşmadığı için ve villuslar miyometrial kas liflerini disseke ederek invaze ettiği için doğum sonrası plasenta uterin duvardan ayrılamaz. PA'daki bu anormal plasentasyonu açıklayan çok çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. İlk olarak uterin miyometriyumun aşırı invazyonuna yol açan anormal trofoblast fonksiyonu vurgulanmıştır (14,23,24). Diğer hakim hipotez, uterus skar alanında desidua bazalisin oluşumundaki başarısızlığa sekonder olarak

anormal derecede derin trofoblastik infiltrasyon öne sürülmüştür (4,14,25,26). Son zamanlarda da lokalize hipoksinin eşlik ettiği cerrahi sonrası anormal vaskülarize skar dokusu nedeniyle defektif desidualizasyon ve artmış trofoblastik invazyon görüşü desteklenmiştir (27). PA' da materno-plasental arayüzdeki EVT'ların, normal plasentasyondaki plasental yatak sinsityal dev hücrelerden daha farklı olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (24,28,29). Özellikle, patoloji alanında yapılan çalışmalar, EVT'ların birçok çeşitlilik gösterdiğini, genellikle hipertrofik ve sayılarının artmış olduğunu ve implantasyon bölgesinde EVT'lar ile devamlılık gösteren kalınlaşmış bir bant olarak ortaya çıktığını öne sürmüştür (29). Cohen ve ark.'ları sitotrofoblastların invazyonu destekleyen moleküller sekrete ettiğini ve desiduanın sitotrofoblast invazyonunda ve regülasyonunda bir role sahip olmadığını rapor etmişlerdir (30). Bununla birlikte, normal plasenta ile PA'daki implantasyon alanındaki intermediate trofoblastların proliferatif index ve apoptoz oranlarının farklı olmadığı da gösterilmiştir (29,31). Ancak Hilali ve ark.'larının yaptığı çalışmada özellikle üçüncü trimester plasenta perkreatal olguların trofoblastik hücrelerin proliferasyon indeksinin yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Normal plasenta ile karşılaştırıldığında PA'ya ait sinsitiotrofoblastik hücreler epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) için daha güçlü ekspresyon gösterirken, epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (c-erbB-2) ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü -2 ve endotelial hücre tirozin kinaz reseptör Tie-2 için daha zayıf ekspresyon gösterdiğini bildiren çalışmalar yapılmıştır. İncebiyık ve ark.'ları perkreatal olgularında e-cadherin ekspresyonunun azaldığını göstermiştir (37). Özer ve ark.'ları perkreatal olgularında osteopontin ekspresyonunun azaldığını rapor etmişlerdir (38). Böylelikle PA ya ait trofoblastik hücrelerin reseptör düzeyinde farklılıklar gösterdiği ileri sürülmüştür (31-36). İmplantasyon süreci, blastokist trofoektodermi ile endometriyum hücreleri arasındaki etkileşime dayanır. Normal desidualizasyon sürecinde, trofoblast adezyonu ve invazyonunun kontrolünü sağlayan, plasentasyonda fonksiyonel rolleri bulunan çok sayıda regülatör moleküller tanımlanmıştır (39). Normal trofoblastik invazyon ve plasentasyon için VEGF, PlGF, ve sFlt-1 moleküllerinin iyi dengelenmiş sekresyonunun gerekliliği kabul edilmiş bir görüştür. Oksijen basıncı bu moleküllerin ekspresyonunda anahtar role sahiptir. Normal oksijen düzeyleri EVT'ların proliferasyonunu inhibe ederken, hipoksi proliferasyonu aktive eder (40). İnterstitiyel EVT proteazları ekstraselüler matriksi parçalayarak hücre göçünü teşvik eder. Desidua ise matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri ve çeşitli koagülasyon proteazları yoluyla EVT'ların invazyon aktivitesini engeller (41). Biz de bir çalışmamızda PA'ya ait sitotrofoblastik hücrelerin normal plasentaya kıyasla daha fazla matriks metalloproteinaz eksprese ettiğini gözlemledik (42). Lu ve ark.'ları da PA'ya ait sitotrofoblastik hücrelerin normal plasentaya kıyasla daha fazla MMP-9 ve MMP-2 eksprese ettiklerini rapor etmişlerdir (43). Tseng ve ark.'ları trofoblastlardaki artmış VEGF ve EGFR ekspresyonuna bağlı olarak trofoblastların aşırı çoğal-

dığını, invazivitesinin arttığını ve aşırı anjiogenezis sonucu olarak PA oluştuğunu rapor etmişlerdir (44). Wehrum ve ark.'ları aşırı miyometriyal invazyonlu PP'da VEGF'in daha düşük maternal serum seviyelerini ve interstiyel EVT'ın metastabil bir hücre fenotipine geçiş gösterdiğini bulmuşlardır (27). Trofoblastik hücrelerin farklılığını savunan tüm bu çalışmaların aksine Earl ve ark.'ları PA'ya ait EVT'ların normal plasentadakiler ile aynı immünofenotipe sahip olduğunu belirterek, aşırı aktif trofoblastik invazyonun PA patogenezinde olası olmadığını, desidua yokluğunun patogenezinde daha büyük öneme sahip olduğunu vurgulamışlardır (45). Tantbirojn ve ark.'ları PA'da trofoblastik büyüme kusurundan ziyade, varolan miyometrial skar alanındaki çatlama ve ayrışma sayesinde miyometrial dış tabaka ve serozaya ait büyük damarların trofoblastik invazyonunun daha olası olduğunu açıklamışlardır (25). Garmi ve ark.'ları in vitro olarak desidua sezeryan kesiyi taklit eden keskin bir kesi atıklarında trofoblastik hücrelerin invazyon potansiyelinin aşırı arttığını göstermişlerdir. Böylece sadece desidua anatomik özellikleri değiştirerek trofoblastik hücrelerin invazivlik potansiyelinin değiştirilebildiğini savunmuşlardır (46). Böylece sezaryen doğum veya geçirilmiş intrauterin cerrahi girişimlerin PA gelişiminde tetikleyici rol oynadığı kabul edilir olmuştur. Tubal gebelik etiolojisinde de önceden geçirilmiş enfeksiyon veya cerrahi girişime bağlı tubal hasar suçlanmaktadır. Burada da en sık görülen histolojik bulgu önceden varolan tubal hasarın varlığıdır. Tubanın endoepitelyal değişikliğinin tubal ektopik gebelik gelişimine neden olması gibi; geçirilmiş sezaryen doğum skarı da alt uterin plasentasyona yani PP gelişimine ve bu da dolaylı olarak PA'ya neden olduğu vurgulanmıştır. Kısmen aynı mekanizmalarla gelişmesine rağmen, PA'da görülen trofoblastik değişikliklerin hiçbiri tubal plasentada izlenmemiştir. Tüm bu veriler PA'da EVT'larda gözlenen morfolojik değişikliklerin ortamdan kaynaklı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla normal plasentasyonda EVT'ların ulaşamayacağı zengin vaskülarize derin miyometriyum ile invaze EVT'ların uzun süreli etkileşimi sonucu PA oluşmaktadır .

Klinikte PP'nın eşlik ettiği geçirilmiş sezaryen veya cerrahi girişim öyküsü olan hastalarda PA'dan şüphelenilmeli ve gerekli diyagnostik tetkikler yapılmalıdır. Çünkü klinik gidişi belirleyen en önemli faktör PA'nın prenatal tanısıdır. Bu sayede cerrahi prosedür belirlenerek, uygun zamanlama ve beklenen kan kaybına karşı hazırlık yapılır. Bu nedenle PA'nın klinik yönetimi multidisipliner cerrahi ekip gerektirmektedir. Antenatal ultrason, kullanılan klinik tanı yöntemlerinden biridir. İlk trimesterde bazı belirtiler görülebilir. Ancak ilk trimesterde yapılan ultrasonun tanısal değeri belirsizdir. İkinci ve üçüncü trimesterde yapılan ultrasonda vaka PA açısından gri skala özellikleri yönünden değerlendirilir. Bu özellikler; uterin duvar devamlılığının kaybı, plasental implantasyon alanında 'İsviçre peyniri' görünümü veren multiple irregüler vasküler lakünler, plasenta ve miyometriyum arasında hipokoik sınırın yokluğu ve renkli dopler ultrasonda artmış vaskülaritedir. Wong ve ark.'ları gri skala bulgula-

rı birlikte değerlendirildiğinde renkli dopler ultrasonun PA için %89 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir (9). Shih ve ark'ları üç boyutlu dopler ultrasonun %97 sensitivite ve %92 spesifiteye sahip olduğunu ve bu tekniğin PA tanısında tamamlayıcı bir teknik olduğunu savunmuştur (47-49). PA'lı olgularda sezaryen doğum tercih edilir. Doğum zamanlamasının elektif planlanması, olabilecek komplikasyonlara hazırlıklı olunması maternal morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir. Pelvik cerrahi alanında tecrübeli obstetrisyen, anesteziyoloji, üroloji ve kan bankasını da içeren multidisipliner ekip çalışmasını gerektirmektedir. Acil sezaryen doğum olasılığını azaltmak ve olası komplikasyonları azaltmak için gestasyonun 34 ila 35 haftasında elektif sezaryen doğum önerilmektedir. Fertilitenin korunması istenen seçili vakalarda konservatif cerrahi uygulanabilir. Bu durumda histerektomi yapılmaksızın plasentanın tamamı ile invaze olduğu miyometriyum kısmı çıkartılarak uterus korunur ve fertilizasyon devam eder (46).

Sonuç olarak PA etiolojisini, patogenezi klinik gidişi araştıran çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çok çeşitli konseptler öne sürülmüştür. Tüm bu çalışmaların ışığında PA oluşumunun multifaktöryel olduğu görülmektedir. Sezaryen doğum veya geçirilmiş cerrahi girişimler patogeneze tetikleyici rol oynamaktadır. Uterin kesiyeye bağlı skar alanındaki desidualizasyon yetersizliği trofoblastik hücrelerde çeşitli morfolojik ve biyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Trofoblastik hücrelerdeki bu değişimler aslında plasentanın uterin duvara tutunma çabasının sonucudur. PA'ya ait plasental yataktaki anormal desidualizasyon ve trofoblastik değişiklikler uterin skara sekonderdir. Uterus ile plasenta invaze villuslar nedeniyle birbirinden ayrılamaz ve invaze villusların çıkarımı sırasında şiddetli kanama komplikasyonu oluşabilir. Bu nedenle PA klinik yönetimi maternal mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir ve multidisipliner ekip çalışması ile tedavi edilmelidir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obstet* 1937;64:178-200.
- Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1966;95:660-8.
- Fox H. Placenta accreta: 1945-1969. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27:475-90.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*, 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
- Jauniaux E, Moffett A, Burton GJ. *Placental Implantation Disorders*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):117-132.
- Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1341-6.
- Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* 2013;41:141-9.
- Silver BM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2015;126:654-68.
- Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, Tait J, Pringle KC. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *J Clin Ultrasound*. 2008 Nov-Dec;36(9):551-9
- Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 1999 Apr;93(4):545-50.
- Bauer ST, Bonanno C. Abnormal placentation. *Semin Perinatol*. 2009 Apr;33(2):88-96.
- Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May;192(5):1458-61.
- Hull AD, Moore TR. Multiple repeat cesareans and the threat of placenta accreta: incidence, diagnosis, management. *Clin Perinatol*. 2011 Jun;38(2):285-96.
- Fox H, Sebire N. *Pathology of the placenta*. 3th ed. Philadelphia: Saunders&Elsevier; 2007.
- Freeman RM. Placenta accreta and myotonic dystrophy. Two case reports. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jun;98(6):594-5.
- Maouris P. Pregnancy after planned partial endometrial resection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Feb;34(1):122-3.
- Smith RP. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG*. 2012 Jan;119(1):111-2
- Beuker JM, Erwich JJ, Khong TY. Is endomyometrial injury during termination of pregnancy or curettage following miscarriage the precursor to placenta accreta? *J Clin Pathol* 2005;58:273-5.
- Bernischke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. 3rd ed. New York: Springer Science & Business Media; 2013.
- Kaufmann P, Burton GJ. *Anatomy and Genesis of the placenta*. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
- Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980 Jan;1(1):3-19
- Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473-82.
- Miller WG. A clinical and pathological study of placenta accreta. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1959 Jun;66:353-64
- Khong TY, Robertson WB. Placenta accreta and placenta praevia. *Placenta* 1987;8:399-409.
- Tantbirojn P, Crum CD, Parast MM. Pathophysiology of placenta accreta: the role of deciduas and extravillous cytotrophoblast. *Placenta* 2008;29:639-45.
- Strickland S, Richards WG. Invasion of the trophoblasts. *Cell* 1992;71: 355-7.
- Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, Thung S, Bahtiyar MO, Werner EF et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):411.e1-411.e11.
- Khong TY. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. *J Clin Pathol* 2008;61:1243-6.
- Kim KR, Jun SY, Kim JY, Ro JY. Implantation site intermediate trophoblast in placenta accretas. *Mod Pathol* 2004;17:1483-90.

30. Cohen M, Wuillemin C, Irion O, Bischof P. Role of decidua in trophoblastic invasion. *Neuroendocrinology Letters*. 2010; 31(2):193-7.
31. Stanek J, Drummond Z. Occult placenta accreta: the missing link in the diagnosis of abnormal placentation. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:266-73.
32. Hilali N, Kocarslan S, Vural M, Incebiyik A, Camuzcuoglu A, Camuzcuoglu H. Ki-67 proliferation index in patients with placenta previa percreta in the third trimester. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Feb;127(3-4):98-102.
33. Tseng JJ, Hsu SL, Wen MC, Ho ES, Chou MM. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncoprotein in trophoblast populations of placenta accrete. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec;191(6):2106-13.
34. Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ES, Hsu SL. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. *Placenta*. 2006 Jan;27(1):70-8.
35. Tseng JJ, Hsu SL, Ho ES, Hsieh YT, Wen MC, Chou MM. Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2):564-71.
36. McCool RA, Bombard AT, Bartholomew DA, Calhoun BC. Unexplained positive/elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with placenta increta. A case report. *J Reprod Med*. 1992 Sep;37(9):826-8.
37. Incebiyik A, Kocarslan S, Camuzcuoglu A, Hilali NG, Incebiyik H, Camuzcuoglu H. Trophoblastic E-cadherin and TGF-beta expression in placenta percreta and normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(1):126-9.
38. Özer A, Yaylalı A, Koçarslan S. The role of osteopontin in the pathogenesis of placenta percreta. *Ginekol Pol*. 2018;89(8):437-41.
39. Knöfler M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol* 2010;54:269-80.
40. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen--a review. *Placenta*. 2000 Mar;21 Suppl A:16-24.
41. Lockwood CJ, Krikun G, Hausknecht VA, Papp C, Schatz F. Matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase inhibitor expression in endometrial stromal cells during progestin-initiated decidualization and menstruation-related progestin withdrawal. *Endocrinology*. 1998 Nov;139(11):4607-13.
42. Kocarslan S, Incebiyik A, Guldur ME, Ekinici T, Ozardali HI. What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jul;41(7):1018-22.
43. Ke Y, Lu JH, Yang BL, Guo HQ, Ma QY, Zhu H et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1, 2 in occurrence of the accrete placenta. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006 May;41(5):311-4.
44. Tseng JJ, Chou MM. Differential expression of growth-, angiogenesis- and invasion related factors in the development of placenta accreta. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006;45:100-6.
45. Earl U, Bulmer JN, Briones A. Placenta accreta: an immunohistological study of trophoblast populations. *Placenta*. 1987 May-Jun;8(3):273-82.
46. Garmi G, Goldman S, Shalev E, Salim R. The effects of decidual injury on the invasion potential of trophoblastic cells. *Obstet Gynecol*. 2011 Jan;117(1):55-9.
47. Shih JC, Palacios Jaraquemada JM, Su YN, Shyu MK, Lin CH, Lin SY et al. Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Feb;33(2):193-203.
48. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology*. 1997 Dec;205(3):773-6.
49. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):75-87.

Tiroid Nodülleri ve Nodüllere Yaklaşım

Thyroid Nodules and Approach to Nodules

İrfan KARA, Muhammed Gazi YILDIZ, İsrail ORHAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 07.02.2020 **Kabul tarihi:** 08.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.685884

Özet

Tiroid nodülü foliküler hücrelerden köken alan ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayırt edilen lezyonlara karşılık gelmektedir. Kadınlarda daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan Ultrasonografi (USG) taramalarında %20-67 tiroidde nodül saptanmaktadır. Tiroid nodüllerinin %7-15'inden karsinom gelişmektedir. Tiroid nodülü saptanan hastalardan TSH görülmeli ve tiroid USG istenmelidir. Tiroid USG özelliklerine göre de hastalardan İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) istenmelidir. Tiroid İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. İİAB sonuçları, hastanın klinik özellikleri, USG bulguları ve moleküler testlere göre nodüle yönelik tedavi planlanmaktadır. Bu yazıda güncel literatür eşliğinde tiroid nodülüne yaklaşım ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Ultrasonografi, Tedavi

Abstract

Thyroid nodule refers to lesions originating from follicular cells and radiologically differentiated from thyroid parenchyma. It is more common in women and its frequency increases with age. In Ultrasonography (USG) scans, nodules are detected in 20-67% in thyroid. Carcinoma develops from 7-15% of thyroid nodules. TSH should be seen from patients with thyroid nodules and thyroid USG should be requested. FNA should be requested from patients according to thyroid USG features. Thyroid FNA results are evaluated according to the Bethesda classification. Treatment for nodule is planned according to Fine needle Aspiration biopsy (FNAB) results, clinical features of the patient, USG findings and molecular tests. In this article, the approach to thyroid nodule is discussed with current literature.

Keywords: Thyroid nodule, Aspiration biopsy fine-needle, Ultrasonography, Treatment

Yazışma Adresi: İrfan KARA Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları AD,

Kahramanmaraş, **Tel:** 0536 260 06 92 **Faks:** 0 344 300 34 09 **e-mail:** karairfan@ksu.edu.tr **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5033-7424, 0000-0002-1880-0685, 0000-0002-9557-7050

GİRİŞ

Tiroid nodülü; radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrırt edilen herhangi bir lezyonu tarif etmek için kullanılır (1). Patolojik açıdan bakıldığında tiroid nodülü, tiroid bezi içerisinde yumru oluşturan anormal hücre büyümesidir (1). Tiroid nodüllerinin çoğu benign foliküler hücrelerden köken almaktadır ve benign foliküler nodüller, soliter nodül yada multinodüler guatr şeklinde en yaygın tiroid kitlesi sebebidir (2). Tiroid nodülü subakut tiroidit, kronik lenfosittik tiroidit ve Graves hastalığı ile beraber görülebilir. Ayrıca lenfomalar, akciğer kanserleri ve renal hücreli karsinom gibi infiltratif durumlar ile lipom ve paragangliomalar da nodül şeklinde izlenebilir (3). Tiroid nodülünün önemini ortaya koymak için tiroid fonksiyonlarını, lokal boyun semptomlarını ve malignite riskini değerlendirmek gereklidir (2). Tiroid nodülü yönetimindeki temel zorluk gereksiz tiroid ultrasonografi (USG), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve gereksiz cerrahiden kaçınırken nodülün malign olup olmadığını belirlemeye çalışmaktır. Tiroid nodüllerinin %7-15'inden kanser gelişmektedir (2, 4). Tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanseridir (5). Palpe edilemeyen ve semptom vermeyen fakat başka endikasyonlarla yapılan görüntüleme yöntemleriyle saptanan nodüllere tiroid insidentaloma adı verilir (6). Yapılan tetkiklerde rastlantısal nodül saptama oranı; ultrasonografide (USG) %20-67'dir, kontrastlı bilgisayarlı tomografide (BT) bu oran %25 kadar, manyetik rezonans görüntüleme (MR) %16-18 ve pozitron emisyon tomografide (PET BT) saptama oranı %1-2.3'tür (7). Endokrinologlar açısından tiroid nodülü yönetiminde önemli iki temel nokta; nodülün aşırı hormon salınımı ve malignite riskidir (8).

ETYOLOJİ-EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid nodülü çok yaygın bir patolojidir. Kadınlarda, yaşlılarda, iyot eksikliği varlığında ve radyasyon maruziyeti öyküsü olanlarda daha sık izlenmektedir (9). Kadınlarda erkeklere nazaran 4 kat fazla görülmektedir ve yaşla birlikte nodül sıklığı artar (3). Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle tiroid bezine radyasyon alan hastaları içeren büyük bir retrospektif çalışmaya göre bu hastaların kardeşlerine göre 27 kat daha fazla nodül gelişme ihtimali mevcuttur (10). Altmış yaş üstü popülasyonda yapılan taramalarda yaklaşık %50 oranında nodül saptanabilmektedir (6). Sigara ve alkol kullanımı, obezite, yüksek insülin like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyi tiroid nodülü ile ilişkili bulunmuştur (9). Tiroid nodülü olan hastalarda aile öyküsü çok önemlidir. Ailede Men 2A veya Men 2B varlığı yüksek medüller tiroid karsinomu riski demektir. Ayrıca Cowden, Gardner sendromu, Carney Kompleks-1, Werner Sendromu, Ailevi adenomatöz polipozis varlığında artmış tiroid malignitesi riski mevcuttur (11). Büyük popülasyon bazlı çalışmalarda palpasyonla tiroid nodülü saptama oranı %4-7 arasında olup görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 kata kadar yükselmektedir (3). Özellikle nodüle bağlı tiroid bezi büyümelerinde nodülün normal tiroid dokusuna göre yoğun ve sert olması nedeniyle trakea ve özofagus basısı görülebilir (9). Tiroid nodülü 2-3 cm boyuta

ulaştığında veya periferik yerleşimli olduğunda çevre yapılarla baskı yaparak semptomlara sebep olabilir (12). Çoğu tiroid nodülünün tiroid fonksiyonu ile ilişkisi olmamasına rağmen hastalarda hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları sorgulanmalıdır (9). Tiroid nodülü olan hastaların genç olması, erkek olması, palpasyonda solid ve sert nodül varlığı, boyunda LAP varlığı, vokal kord paralizi ve uzak metastaz varlığı malignite açısından yüksek risk taşımaktadır. Nodülün özellikle tiroksin tedavisi alırken büyümesi, disfajiye neden olması, hava yolunda obstrüksiyon varlığı, ses kısıklığı ve baş boyun bölgesine radyasyon alma hikayesi varlığı da yüksek malignite riski içerir. Ailede tiroid papiller karsinomu veya medüller tiroid karsinom hikayesi malignite riskini artırır. Diğer taraftan ailede guatr varlığı yada kişinin iyot eksikliği bölgesinde yaşaması nodülün natürünün benign olacağı yönünde fikir verir (1, 5). En sık görülen tiroid kanserleri papiller karsinom (%85), foliküler karsinom (Hurtle hücreli dahil) %12, medüller karsinom %2 ve anaplastik karsinom <%1'dir (2).

LABORATUVAR TESTLERİ

Tiroid nodülü olan her hastadan TSH istenmelidir (2). Nodülü olan hastaların çoğunda TSH seviyesi normal seviyelerdedir. Baskılı TSH varlığı hiperfonksiyonel nodül veya toksik guatr varlığına işaret edebilir. Bu durumda serbest T4 ve/veya serbest T3 bakılması gerekir (2). TSH baskılı olan hastalarda radyonükleid tarama (tercihen I¹²³) gereklidir, bu yöntem bize nodülün çevre tiroid dokusuna göre hipofonksiyonel, izofonksiyonel veya hiperfonksiyonel olduğunu gösterir (1,13). TSH'nın yüksekliği veya yüksek normal aralıkta olmasının tiroid nodülü olan hastalarda artmış malignite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Tiroid Peroksidaz (TPO) ve TSH reseptör antikoru bakmak otoimmün hastalık şüphesinin olmadığı durumlarda gereksizdir (15). Nodülü olan hastalardan ailesinde Men2 sendromu olanlar ve şüpheli görüntüleme-sitoloji bulgusu olup bulguların papiller tiroid karsinomunu düşündürmediği olgular hariç rutin kalsitonin bakılması önerilmemektedir (1). Serum kalsitonin düzeyi >50 pg/ml olan hastalar medüller tiroid karsinomu açısından araştırılmalı, kalsitonin değeri yüksek fakat <100 pg/ml olan hastalara kalsiyum stimülasyon testi yapılmalıdır (16). Malignite riskini ortaya koymada serum tiroglobulin değeri ölçmenin yeri yoktur (1).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tiroid patolojilerinde tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir. Çünkü diğer görüntüleme modaliteleri tiroid malignitelerini saptamada USG'ye göre daha az duyarlıdır (7). Şüpheli tiroid nodülü yada nodülleri olan hastalara tiroid USG ve santral-lateral boynu kapsayacak şekilde boyun USG yapılmalıdır (1). Multinodüler guatr varlığında USG'de sadece en büyük nodüle ait özellikler değil tüm nodüllere ait detaylar verilmelidir. Boyutu >1 cm nodül varlığında klinik olarak önemli derecede kanser potansiyeli mevcuttur. Ancak nodülün boyutu <1 cm olup USG'de önemli özelliklere sahip olabilir. Bu nedenle nodül sayısına ve boyutuna bakılmaksız-

zın tüm nodüller değerlendirilmelidir (1, 13). USG'de malignite açısından şüpheli uyandıran özellikler mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz sınırlar, hipoekojenite ve transvers bakıda anterior-posterior çapın transvers çaptan daha fazla olmasıdır (Tablo 1) (1). Solid nodülde mikrokalsifikasyon varlığı üç kat artmış malignite riski ile birliktedir (17). Tiroid papiller karsinomu saptanan nodüllerde USG'de artmış periferel vaskülarite izlenirken foliküler karsinom saptanan hastalardaki nodüllerde artmış nodül içi veya karışık damarlanma paterni izlenmektedir, ayrıca foliküler karsinomda nodülde mikrokalsifikasyon izlenmez, nodül izoekoik veya hiperekoiktir, nodül sınırları düzgündür (18).

ATA rehberinde tiroid nodülleri sonografik özelliklerine göre riskli nodül ve malignite riski açısından 5 kategoriye ayrılmıştır. Pür kistik nodüller benign grupta olup malignite riski < %1'dir. Parsiyel kistik nodüller ve spongioform nodüller çok düşük şüpheli grubundadır ve malignite riski < %3'tür. Düşük şüpheli grupta bulunan nodüller hiperekoik-izoekoik solid nodüller ve solid komponenti bulunan kistik nodüllerdir ve malignite riski % 5-10'dur. Orta düzey şüpheli grupta ise hipoekoik ve solid nodüller bulunur ve malignite riski % 10-20'dir. Yüksek şüpheli özellikleri bulunan nodüllerin malignite riski % 70-90'dır. Hipoekoik ve düzensiz sınırları olan nodüller, hipoekoik ve derinliği genişliğinden fazla olan nodüller, mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik ve düzensiz sınırlı nodüller, düzensiz sınırlarla beraber şüpheli lateral servikal lenf nodu varlığı ve hipoekoik, düzensiz sınırlı, tiroid dışı yayılım gösteren nodüller yüksek şüpheli grupta yer alır (1).

Tablo 1. USG'de tiroid nodülü ve lenf nodunda malignite düşündürülen özellikler

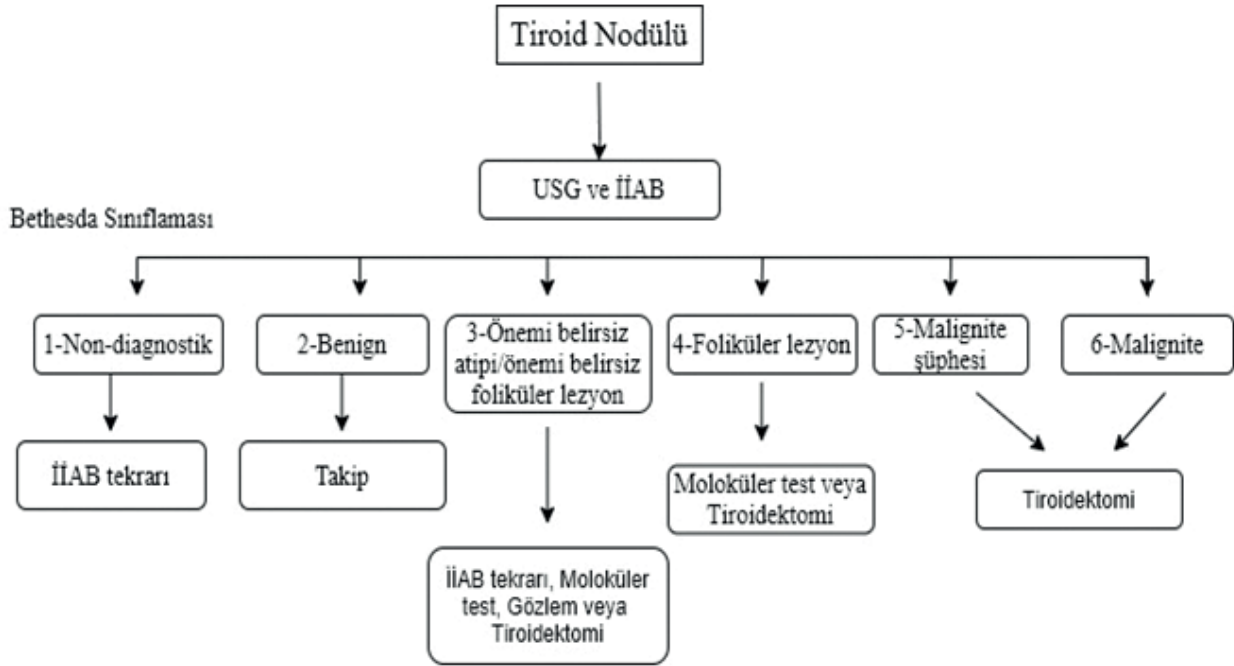
Tiroidnodül özellikleri	Lenf nodu özellikleri
Mikrokalsifikasyon varlığı	Mikrokalsifikasyon
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Düzensiz sınırların varlığı	Periferel vaskülarite
Transvers bakıda uzunluğun genişlikten fazla olması	Yuvarlak şekil
	Kistik görünüm

BT, çevre yapılara invazyon varlığını ortaya koymada faydalıdır. Fakat sıklıkla BT'de tiroid nodülü boyutu olduğundan daha küçük görünmekte ve burada saptanan mikrokalsifikasyon varlığı USG'nin aksine malignite riski ile korele olmamaktadır (19). Bası semptomlarına yol açan multinodüler guatr varlığında kontrastsız BT retrosternal uzanımı, trakeal deviasyonu ve lümenin durumun değerlendirmek için faydalıdır (2). PET BT'de rastgele saptanan nodüllerde malignite çıkma oranı BT ve MR'da saptanan nodüllerde malignite çıkma oranına göre belirgin yüksektir (7). PET BT'de SUV paterni önemlidir, tiroid bezinin diffüz tutulumu genellikle benign hastalıkları temsil ederken fokal tutulum %30-50 oranında malignite ile ilişkilidir (19). PET BT yapılan 55.000'den fazla hastanın yer aldığı büyük sistematik bir çalışmada tiroidde nodül sıklığı %1 saptanmış fakat bu nodüllerin %33'ü malign çıkmıştır, en sık rastlanan alt tip ise %82 ile papiller karsinomdur(20).

BİYOPSİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Günümüzde tiroid nodülünün neoplastik olup olmadığını ve malign özellikler taşıyorsa cerrahi gerekliliğini ortaya koymak için kullanılan en etkili test İİAB'dir (21). İİAB işlemi; yeterli materyal elde edebilmek için nodülün farklı yerlerinden 4-6 kez uygulanmalıdır. Başarılı bir sonuç almak için iyi bir aspirasyon ve tecrübeli sitopatolog gerekmektedir

(22). Bethesda; sitomorfolojik kriterlere dayanan, tiroid İİAB spesmenlerinin sınıflaması için standart bir iskelet oluşturan sistemdir (23). Rehberlerin USG ve İİAB kriterleri arasında farklılıklar mevcuttur ve klinisyenler bu konuda uyanık olmalıdır. Fakat rehberlerin anlaştıkları ortak nokta, şüpheli tiroid nodüllerinin cerrahi endikasyonunu belirlemede USG özellikleri ile İİAB sonuçlarının birlikte kullanılması gerekliliğidir (24). İİAB endikasyonlarını belirlemede iki parametre vardır bunlar nodülün en geniş boyutu ve nodülün sonografik özellikleridir (8). Rehberlere veya klinik yaklaşımlara göre değişiklik göstermesine karşın çoğu klinisyenin fikir birliğine vardığı İİAB endikasyonları: >1 cm solid veya hipoekoik nodüller yada şüpheli USG bulguları olan nodüllerdir. Bu özellikler mikrokalsifikasyon varlığı, tiroid dışına yayılım, düzensiz sınırlar, nodül uzunluğunun genişliğinden fazla olmasıdır(1). USG rehberliğinde yapılan İİAB'lerde non-diagnostik şeklinde raporlanan sonuçlar yarı yarıya azalmaktadır (1, 7). İİAB'lerin yanlış negatiflik oranları toplamda %5 ile %10 arasında görülürken nodül boyutu arttıkça yalancı negatiflik oranları artmaktadır (≥ 3 cm nodüllerde oran %11.7 iken < 3 cm nodüllerde oran %4.8'dir) (25, 26). Mikst veya kistik nodüllerde tanısal değeri yüksek biyopsi materyali elde etmek daha zordur (22).

Tablo 2. 2015 ATA rehberine moloküler testlerin de uyarlandığı tiroid nodüllerine yaklaşımı gösteren özet tablo (35).

ATA rehberi USG özelliklerine göre yüksek veya orta şüpheli paterni olan 1 cm ve üzeri nodüllere, düşük şüpheli paterni olan 1.5 cm ve üzeri nodüllere ve çok düşük şüpheli paterni olan 2 cm ve üzeri nodüllere İİAB yapılmasını önermektedir (1). Sıcak nodüllere, ihmal edilebilir düzeyde malignite riski taşıdıkları için genellikle İİAB gerekmektedir (1). Fakat bazen büyük, şüpheli USG özellikleri olan sıcak nodüllere de İİAB gerekebilir (2). ATA rehberinde < 1 cm nodüllere İİAB önerilmemektedir (1). Yüksek şüpheli sonografik özellikleri olan ve en büyük boyutu 0.5-1 cm olan nodüllerde İİAB endikasyonu oluştururlar (8). En büyük boyutu <0.5 cm olan nodüllere çok düşük klinik risk nedeniyle sonografik özelliklerine bakılmaksızın İİAB yapılmamalıdır (1, 27). Şüpheli sonografik özellikleri olan ve en küçük çapı 0.8-1 cm'den büyük olan lenf nodlarından da nodal metastaz ihtimaline karşı aspirasyon yapılmalıdır (1, 27). USG'de lenf nodlarında izlenen mikrokalsifikasyon, kistik değişiklikler, hiperkojenite, periferik veya mikst tip damarlanma, lenf nodu şeklinin yuvarlak olması tiroid malignitelere bağlı lenf nodu metastazının en önemli göstergeleridir (27).

Tiroid İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre 6 kategoriye ayrılır (28).

B1: non-diagnostik,

B2: benign sitoloji,

B3: önemi belirlenmemiş atipi/önemi belirlenmemiş foliküler lezyon,

B4: folikülerneoplazm/folikülerneoplazm şüphesi,

B5: malignite şüphesi,

B6: malign sitoloji.

İİAB sonucu non-diagnostik şeklinde raporlanan hastalara yeni bir sitolojik inceleme için USG eşliğinde İİAB tekrarı önerilmektedir (8). İİAB sonucu iki kez non-diagnostik şeklinde raporlandığında nodülün USG özellikleri ve hastanın klinik durumu hekimi yakın takip veya cerrahi konusunda yönlendirmelidir (1, 27). İİAB sonucu benign olarak raporlanan hastalarda herhangi bir tanısal veya tedavi edici müdahale gerekli değildir fakat >4 cm üstü nodüllerde İİAB sonucunun benign gelmesi hastada kanser riskini sınırlamaz. Bu durumda tedavi; hastanın USG özelliklerine, hastanın isteğine, yaşına ve genel sağlık durumuna göre bireyselleştirilmelidir (1). Bu hastalarda, takipler sırasında nodül boyutunda artış veya servikal lenf nodlarında büyüme gibi şüpheli durumlar gelişmediği sürece düşük malignite riskinden dolayı genellikle İİAB tekrarı gerekmez (1, 25). Nodülün iki boyutunda > %20 artış veya total volümde > % 50 artış varlığında İİAB tekrarlanmalıdır, iki kez İİAB sonucu benign raporlanan hastalarda daha fazla USG takibi önerilmez (29). Boyutu >4 cm üstü olan nodüllerde veya takiplerde büyüyen nodüllerde cerrahi alternatif bir seçenektir (30). Burman ve ark. (5) İİAB'de benign sitolojik özelliklere sahip nodüllerde, nodülün klinik olarak anlamlı büyüme olmadığından emin olmak için 1 ile 2 yılda bir tiroid USG önermektedir. Nodülde büyüme yoksa ve klinik sonografik olarak şüpheli bir bulgu mevcut değilse İİAB tekrarı önermemektedir. Tekrarlayan kistik benign nodüllerde de malignite riskinin minimal olmasına karşın cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Bu hastalarda perkutan etanol enjeksiyonu da bir diğer tedavi yaklaşımıdır (31).

İİAB sonucunun "önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon" şeklinde raporlandığı durumlarda ATA

rehberine göre hastanın USG özellikleri ve kliniğine göre İİAB tekrarı, moleküler test veya cerrahi tedavi seçenekler arasındadır (1). Fakat malignite ihtimalini güvenilir şekilde dışlayacak optimal bir moleküler test yoktur (8). Moleküler testler yeterli sayıda hücre bulunmayan İİAB örneklerinde sitolojik yorum açısından faydalı olabilir (1). Tiroid nodülüne yaklaşım konusunda moleküler test kullanımının uzun vadeli sonuçlarının henüz eksik olması şüpheli nodülü olan hastalarda rutin kullanıma girmesi önünde engel teşkil etmektedir (1). İngiliz Tiroid Birliği (BTA) patoloji sonucu B3 şeklinde raporlandığında USG eşliğinde tekrar İİAB veya kör biyopsi yapılmasını önermektedir. Sonuç yine B3 şeklinde raporlanırsa bir sonraki seçenek cerrahidir (32).

İİAB sonucu "foliküler lezyon/ foliküler lezyon şüphesi" rapor edilen hastalarda genellikle cerrahi önerilmektedir fakat hastanın kliniğine ve USG özelliklerine göre cerrahi öncesi moleküler testler de düşünülebilir (8). İİAB sonucu "malignite şüphesi" olarak raporlandığında genellikle yaklaşım "malignite" şeklinde raporlanmış gibi yaklaşılmasıdır (8). İİAB sonucu "malignite" gelen hastalara genellikle cerrahi önerilir. Fakat düşük riskli tümörlerde (papillermikrokarsinom) hastanın komorbid hastalıkları dolayısıyla yüksek cerrahi riski mevcutsa ve kısa hayat beklentisi varsa aktif gözlem de bir yaklaşım olabilir (1, 33). Yapılan İİAB'lerin sonuçları %20-25 ihtimalle B3, B4 ve B5 gelmektedir, fakat bu sonuçlara göre malignite ihtimali %5'ten %75'e kadar değişebilmektedir. B5 %5-7 sıklıkla, en az raporlanan biyopsi sonuç kategorisidir ve nispeten yüksek malignite riski nedeniyle (%75'e kadar) tanısız cerrahi tavsiye edilmektedir (28). B3 ve B4 için tanısız cerrahi ve gözlem seçeneklerinin hangisinin daha uygun olduğunu anlamak için sıklıkla ek faktörler gerekir. 2015 ATA rehberi İİAB tekrarı veya tanısız cerrahi yada moleküler test yapılmasını tavsiye etmektedir (**Tablo 2**) (1). Yapılan değerlendirme yöntemleriyle nodülün malign veya benign olduğu ortaya konulamayan hastaların yönetiminde iki seçenek vardır; yakın takip veya tiroidektomi (5). Benign tiroid nodülü olan biyokimyasal olarak ötiroid hastaların tedavisinde tiroid hormon replasmanının yeri yoktur (5).

Avrupa Tiroid Birliği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği'nin yayınladığı rehberlerin ATA rehberinden ayrıldığı noktalar vardır. Bu rehberlere göre özgeçmişinde veya sonografik özelliklerinde şüpheli varsa nodül çapı < 1 cm olsada İİAB önerilmektedir (34).

Sonuç olarak tiroid nodülü yönetimindeki güçlük bir tarafta tiroid malignitesini gözden kaçırma ihtimalini en aza indirmeye çalışırken diğer yandan gereksiz tetkik ve aşırı tedaviden uzak durmaktır. İİAB sonucuna göre malignite ve malignite şüphesi gelen hastalarda cerrahi yapılmalıdır (lobektomi veya total tiroidektomi). Fakat sonuç B3 ve B4 şeklinde raporlandığında seçenekler yakın takip veya cerrahidir. Moleküler testler de karar vermede fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*.2016;26:1-133.
- Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical Journal of Australia*.2018; 209:92-98.
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 1993;328:553-559.
- Burman K, Wartofsky L. Clinical Practice. Thyroid Nodules. *The New England journal of medicine*.2015;373:2347.
- Burman KD, Wartofsky L. Thyroid nodules. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373:2347-2356.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of internal medicine*. 1997; 126:226-231.
- Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68:97-105.
- Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017; 96:1-9.
- Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surgical Clinics*. 2019; 99:571-586.
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 85:3227-3232.
- Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocrine-related cancer*. 2016;23:R577-R595.
- Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *The American Journal of Surgery*. 1981; 142:350-354.
- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of internal medicine*.1993; 118:282-289.
- Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2006;91:4295-4301.
- Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *Medical Journal of Australia*. 2016; 205:179-184.
- Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25:567-610.
- Aspinall SR, Ong SG, Wilson MS, Lennard TW. How shall we manage the incidentally found thyroid nodule? *The surgeon*.2013;11:96-104.
- Jeh S-k, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean journal of radiology*.2007;8:192-197.
- Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surgical Clinics*. 2014;94:485-497.
- Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules

- identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nuclear medicine communications*. 2009;30:742-748.
21. Langer JE. Sonography of the Thyroid. *Radiologic Clinics*.2019;57:469-483.
 22. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, Vigneri R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer*. 1991;67:2137-2141.
 23. Nishino M, Krane JF. Updates in thyroid cytology. *Surgical pathology clinics*. 2018;11:467-487.
 24. Jackson BS. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: review of current guidelines. *Medicine*. 2018;97.
 25. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid*.2007;17:1061-1066.
 26. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*.2012;56:333-339.
 27. Gharib H, Papini E, Garber J, Duick D, Harrell R, Hegedüs L, et al. AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. american association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22:622-639.
 28. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*.2017;27:1341-1346.
 29. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99:510-516.
 30. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2015;125:263-272.
 31. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2003;88:5773-5777.
 32. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*.2014;81:1-122.
 33. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World journal of surgery*.2010;34:28.
 34. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice*. 2010;16:1-43.
 35. Mitchell J, Yip L. Decision Making in Indeterminate Thyroid Nodules and the Role of Molecular Testing. *Surgical Clinics*. 2019.

Tekrarlayan Pseudomonas Tonsilitinin Nadir Ama Önemli Bir Nedeni: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

A Rare But Important Cause of Recurrent Pseudomonas Tonsillitis: Common Variable Immunodeficiency

Gökhan AYTEKİN , Fatih ÇÖLKESEN, Eray YILDIZ ,Şevket ARSLAN

Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology/Konya, Turkey

Geliş tarihi: 03.02.2020 **Kabul tarihi:** 05.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.682697

Özet

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) birinci basamak hekimlerin ve iç hastalıkları uzmanlarının en sık karşılaştığı klinik durumlardan biridir. En sık etiyolojik sebep virüslerdir ve klinik tablo genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. Bununla birlikte, viral ÜSYE belirtileri, grup A Streptococcus (GAS) gibi önemli farenjit etkenlerinin belirtileri ile büyük oranda benzerdir. Atipik prezentasyonlarda ve bakteriyel enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde boğaz kültürü alınarak yapılan mikroskopik inceleme sıklıkla başvuru bir laboratuvar tetkikidir. Boğaz kültürü sonucunda tespit edilen atipik mikroorganizmalar laboratuvar hatası ve/veya bulaş olarak değerlendirilmekte altta yatabilecek olan immün yetmezlik durumları akla gelmemektedir. İmmün yetmezlik tablolarının çocukluk çağı hastalıkları olarak algılanması ve bu konuda farkındalığın azlığı sebebiyle hastaların tanılarında gecikme olmaktadır. Biz bu vakada tekrarlayan tonsillofarenjit şikayetleri ile tarafımıza başvuran, boğaz kültürü sonuçlarında önce gram (-) mikroorganizma sonraki boğazkültüründe ise pseudomonas aeruginosa üreyen hastanın ileri tetkikleri sonucunda akciğerinde bronşiektazi sekeli saptanan, panhipogammaglobulinemi tespi edilen, periferik lenfosit alt grup analizinde hafıza B hücre sayısında düşüklük görülen bir hastayı sunmayı amaçladık. Hastaya yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulmuş olup sonrasında 400 mg/kg intravenöz immünglobulin replasmanı ile şikayetleri tamamen kaybolmuştur.

Sonuç olarak, immün yetmezlik hastalarıyla en çok karşılaşması muhtemel 1. Basamak hekimlerinin ve iç hastalıkları uzmanlarının özellikle uyarıcı işaretler varlığında hastaları immün yetmezlik açısından değerlendirmesi veya immünoloji bölümüne yönlendirilmesi hem erken tedavi açısından hem de komplikasyonların yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Üst solunum yolu enfeksiyonu, Yaygın değişken immün yetmezlik, Hipogammaglobulinemi

Abstract

Upper respiratory tract infections (URTI) are one of the most common clinical situations encountered by primary care physicians and internal medicine specialists. Viruses are the most common etiologic cause and the clinical picture is usually self-limiting. However, the symptoms of viral URI are substantially similar to those of major pharyngitis agents such as group A Streptococcus (GAS). When atypical presentations and atypical bacterial infections are suspected, microscopic examination of the throat culture is a frequently used laboratory test. Atypical microorganisms detected as a result of throat culture are evaluated as laboratory error and / or contamination and a possible underlying immunodeficiency conditions are overlooked. The diagnosis of the patients is delayed due to the perception of immune deficiency as childhood diseases and the lack of awareness in this regard. In this case, we aimed to present a patient with recurrent tonsillopharyngitis complaints whose first throat culture results was positive for a gram (-) microorganism and second throat culture was positive for pseudomonas aeruginosa. As a result of further investigations of the patient's lung, bronchiectasis sequelae and diminished count of switched memory B cells were detected. The patient was diagnosed with common variable immunodeficiency, and her complaints disappeared completely with 400 mg / kg intravenous immunoglobulin replacement. In conclusion, it is very important to evaluate the patients especially in the presence of stimulant signs in terms of immunodeficiency, or to refer them to the Immunology department, to manage the complications.

Keywords: Upper respiratory tract infection, Common variable immune deficiency, Hypogammaglobulinemia

Yazışma Adresi: Gökhan AYTEKİN Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Division of Allergy and Clinical Immunology, Konya, Turkey, **Tel:** +90 505 533 73 55 **Faks:**0 344 300 34 09 **e-mail:** ayteking@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9089-5914,0000-0002-9596-1773, 0000-0002-9596-1773, 0000-0002-0343-0159

INTRODUCTION

Upper respiratory tract infections (URTI) are one of the most common clinical conditions encountered by primary care physicians and internal medicine physicians (1). Viruses are the most common etiologic cause and clinical findings are typically self-limiting (2, 3). However, the symptoms of viral URTI are substantially similar to those of specific pharyngitis pathogens such as group A Streptococcus (GAS). With atypical presentations and suspected bacterial infections, microscopic examination of a throat swab culture is a frequently used laboratory test. Atypical microorganisms detected as a result of a throat swab culture are considered laboratory errors and / or contamination and the presence of possible underlying immunodeficiency conditions are not considered. In this case, we aimed to present an adult patient who presented to a physician with symptoms of recurrent tonsillitis and was diagnosed with Common Variable Immunodeficiency following further examinations.

CASE PRESENTATION

A 28-year-old female patient presented to Clinical Immunology and Allergy outpatient clinic with symptoms of frequent illness and frequent throat infections over the last year. The patient who presented to the physician with frequent throat infections over the last year had received numerous symptomatic treatments and had provided throat cultures twice at different centres due to throat infections, and gram-negative

bacterial growth was observed in the first throat culture and antibiotic treatment was given. Complaints of a sore throat and fever recurred shortly after antibiotic treatment in the patient taking antibiotics at the appropriate doses and times. Therefore, the patient consulted a physician and *Pseudomonas aeruginosa* was found in a throat culture taken from the patient. Upon no significant improvement in symptoms after treatment with a different class of antibiotics for 15 days, the patient visited our clinic.

The family history of the patient revealed no consanguinity of the parents; no family members had been monitored for primary immunodeficiency or died at an early age due to infection; and the patient's father had received chemotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma and is currently in remission. A physical examination revealed oropharyngeal hyperemia. Crackles were heard in the lower zones of the right lung. Also the spleen could be felt 2 cm beneath the ribs. Complete blood count values, CRP and sedimentation rates were found to be within normal range in the tests requested due to the patient's family history of lymphomalignancies, complaints of recurrent upper respiratory tract infections, splenomegaly and abnormal lung sounds. The patient had panhypogammaglobulinemia with IgG: 2.78 g/L (7-16 g/L), IgM: 0.32 g/L (0.4-3.5 g/L) and IgA: 0.261 g/L (0.7-2.4) g/L. A chest X-ray was consistent with bronchial enlargement in the middle lobe of the right lung. A high-resolution CT scan revealed bronchiectasis and changes in fibrotic sequelae consistent with the same site (**Figure 1**).



Figure 1. A high-resolution CT scan revealed bronchiectasis and changes in fibrotic sequelae consistent with the same site

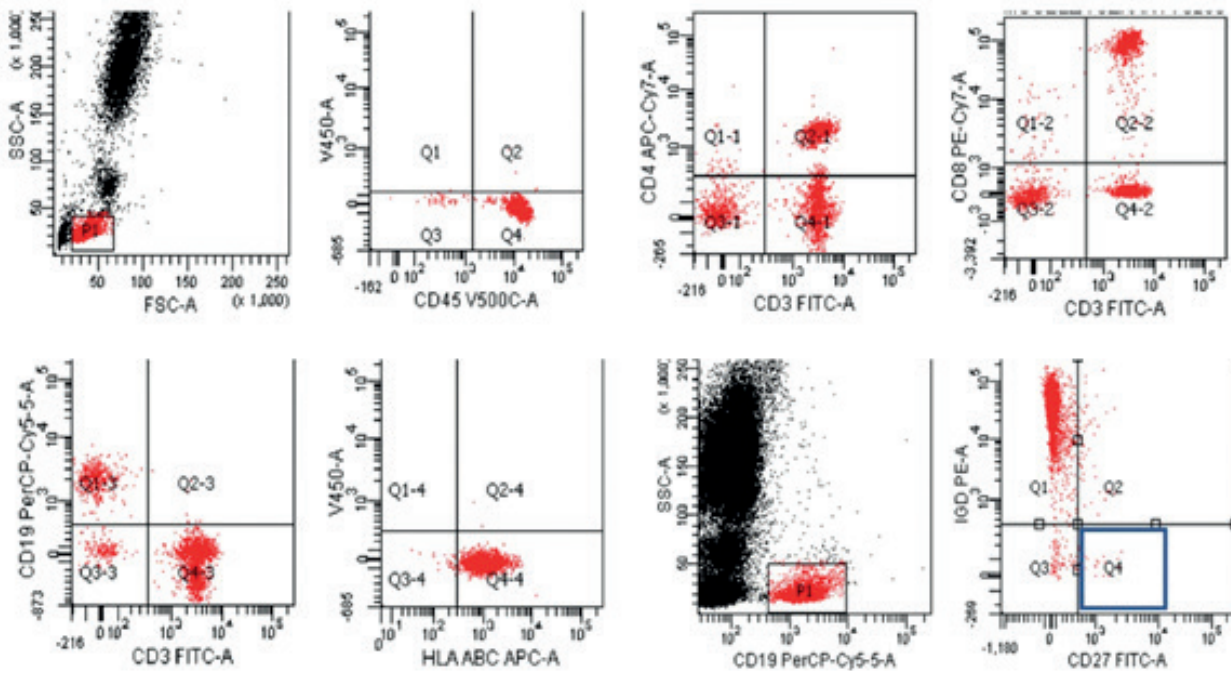


Figure 2. Peripheral lymphocyte subgroups

In the peripheral lymphocyte subgroups studied due to hypogammaglobulinemia, there was a decrease in the cytotoxic T lymphocyte (CD8+) cell ratio of the helper T lymphocyte (CD4+) cell ratio. The percentage of memory B cells (CD19+CD27+IgD-) was very low (0%) (**Figure 2**).

The tetanus antibody response, which shows the patient's response to protein antigens, was normal. However, the pneumococcal antibody response to polysaccharide antigens was not evaluated. Blood group antigens Anti-A and Anti-B were positive at 1:8 titer and were within normal limits. Patients immunoglobulin levels were repeated and panhypogammaglobulinemia persisted in the patient. After excluding other possible causes of secondary hypogammaglobulinemia, the patient was diagnosed with Common Variable Immunodeficiency (CVID) according to ICON (International Consensus Document) criteria (4). Treatment was initiated with intravenous immunoglobulin replacement therapy (30 g/3 weeks) at doses of 400 mg/kg/3 weeks and antibiotic prophylaxis (azithromycin 500 mg PO weekly) for bronchiectasis.

The clinical and laboratory characteristics of the patient are summarized in **Table 1**.

Table 1. The clinical and laboratory characteristics of the patient

	Normal Ranges	Date 19.06.2018	Date 05.07.2018
Hemoglobin (g/dl)	12.1-17.2	13.8	13.6
Neutrophils (/mm ³)	1500-7.300	4680	7300
Lymphocytes (/mm ³)	800-5500	2670	2200
Platelet (1000xcell/mm ³)	150-400	255	292
IgG (g/L)	7-17	2.78	3.31
IgM (g/L)	0.4-2.3	0.322	0.395
IgA (g/L)	0.7-4	0.261	0.233
IgE (IU/ml)	0-100	19	
IgG1 (g/L)	4.05-10.11		1.69
IgG2 (g/L)	1.69-7.86		1.12
IgG3 (g/L)	0.11-0.85		0.443
IgG4 (g/L)	0.03-2.01		0.0543
Tetanus antibody (IU/ml)	≥0.5	0.40	
Anti-HBS antibody	0-10 mIU/ml	Negative	
CD3(+) T cells (%)	Male: 48-82.6 % Female: 56.8-84.1%	77	
CD4 (+)T cells (%)	Male: 23-52.6 % Female: 26.9-55.5 %	31	
CD8 (+)T cells (%)	12.8-40.2 %	41	
CD19 (+) B cells (%)	6.3-20.8 %	18	
CD 16-56(+) T cells (%)	Male: 5-31.3% Female: 3.5-24.9%	3	
IgD(+) IgM(+) CD27(-) B cells (%) Naive B cells			95
IgD(-) IgM(-) CD27(+) B cells (%) Switched Memory B cells	≥ 2%		0
Isohemagglutinin	≥1/4	Anti-A:1/8, Anti-B:1/8	
Anti NuclearAntibody (ANA)		Negative	
Anti-HIV Antibody		Negative	

DISCUSSION

Although primary immunodeficiency patients most frequently present to physicians with recurrent respiratory tracts infections, delayed diagnosis is common as primary immunodeficiencies are relatively rare diseases, are perceived to be more common in pediatric patients, are heterogeneous, and there is a lack of awareness about this issue. Even at the best centres, the duration of diagnosis is 6-8 years (5). 10 Warning Signs recommended by the Jeffrey Modell Foundation is very useful in the early diagnosis and treatment of immunodeficiency patients. These warning signs are 2 or more ear infections in one year; 2 or more sinus infections in one year in the absence of allergies; 1 pneumonia per year for more than one year; diarrhea with weight loss; recurrent viral infections

(herpes, condyloma, warts); recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections; persistent fungal infections; recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs; infections with non-pathogenic (harmless) bacteria; and family history of immunodeficiency. Primary immunodeficiency should be suspected in adults with one or more of these warning signs. The most common cause of symptomatic primary immunodeficiency in adults is common variable immunodeficiency. Respiratory tract infections such as recurrent bronchitis, otitis and pneumonia in particular are the most common causes of presentation. In addition, there is an increased risk of autoimmune diseases, lymphomalignancies, chronic lung diseases and gastrointestinal tract diseases. In a study of 473 CVID patients, Resnick et al. identified the reason of

clinical presentation as infection in 32% of patients (6). Sino-pulmonary infections such as pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis and conjunctivitis are observed in the majority of patients (7, 8). These patients suffer from diseases with immune dysregulation such as autoimmune diseases (9), granulomatous infiltration of various tissues (10), allergic diseases (11), gastrointestinal diseases similar to inflammatory bowel disease (7), as well as recurrent upper respiratory tract infections. Therefore, patients with suspected immunodeficiency should be followed up and treated not only for infections but also for signs of immune dysregulation.

In conclusion, it is of great importance that primary care physicians and internal medicine physicians, who are most likely to encounter patients with immunodeficiency, examine the patients for immunodeficiency or refer them to the Immunology department, particularly in the presence of warning signs, both in terms of early treatment and management of complications.

Patient consent: Informed consent was obtained from the patient.

Conflict of interest: None

Source of funding: None

REFERENCES

- Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Report*. 2008(8):1-29.
- Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, Meurman O, Hakkarainen K, Miettinen A, et al. Pharyngitis in adults: the presence and co-existence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med*. 1989;110(8):612-616.
- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001;344(3):205-211.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59.
- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-1770.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650-1657.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology*. 1999;92(1):34-48.
- Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(10):1547-1554.
- Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of autoimmunity*. 2005;25(1):57-62.
- Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Annals of internal medicine*. 1997;127(8 Pt 1):613-617.
- Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, Cohon A, Oliveira AK, Kalil J, et al. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis? *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(2):79-83.

Dev Vokal Proçes Granülo mu Olan Hastanın Aneste zik Yönetimi

Anesthetic Management of a Patient with Giant Vocal Process Granuloma

Ömer Faruk BORAN¹, Mahmut ARSLAN¹, Aykut URFALIOĞLU¹, Gözen ÖKSÜZ¹, Bora BİLAL¹,
Selman SARICA², Feyza ÇALIŞIR¹

¹ KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

² KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 23.01.2020 **Kabul tarihi:** 28.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.679114

Özet

Vokal proçes granülo mları genellikle posterior glottiste gözlenen benign lezyonlardır. Bu olguda, glotisi laringeal granülo m ile neredeyse tıkanmış olan bir hastanın anestezi yönetimi deneyimimizi paylaşmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Entübasyon, Vokal proçes granülo mu, Anestezi yönetimi

Abstract

Vocal process granulomas are benign lesions usually observed in the posterior glottis. In this paper we wanted to share our anesthetic management experience of a patient whose glottis was almost occluded by a laryngeal granuloma.

Key Words: Intubation, Vocal process granuloma, Anesthesia management

Yazışma Adresi: Feyza Çalışır, KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye, **Tel:**

05056492875 **e-mail:** fbolcal@hotmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-0262-9385, 0000-0002-2820-1547, 0000-0002-0657-7578, 0000-0001-5197-8031, 0000-0003-3884-8042, 0000-0003-4246-8595, 0000-0002-8882-4666

INTRODUCTION

Vocal process granulomas are benign lesions usually located in the in the posterior glottis (1). Three major causes of vocal process granulomas are gastroesophageal reflux, intubation trauma, and vocal abuse (2). Symptoms usually include hoarseness (%91), sensation of lump or discomfort (47%), dyspnea (18%), cough (12%) and hemoptysis (6%) (3). The treatment is directed by the cause (4). Indications for surgery are airway obstruction and biopsy for histopathologic diagnosis (5).

In this case report airway management of a patient with a giant vocal process granuloma scheduled for emergency surgery for removal of the granuloma was reported.

CASE PRESENTATION

A 30 years old, 76 kg weight, female patient was admitted to Ear Nose and Throat Clinic who complained about hoarseness lasting for 4 months and dyspnea that occurred in the last week and its severity progressively increased. She was not a smoker and she had no history of upper respiratory tract infection or endotracheal intubation. In her medical history she had hiatal hernia and gastroesophageal reflux for 1 year. She had inspiratory stridor and examination of her glottis with indirect laryngoscopy revealed a granuloma almost completely occluding her glottis (**Figure 1**).

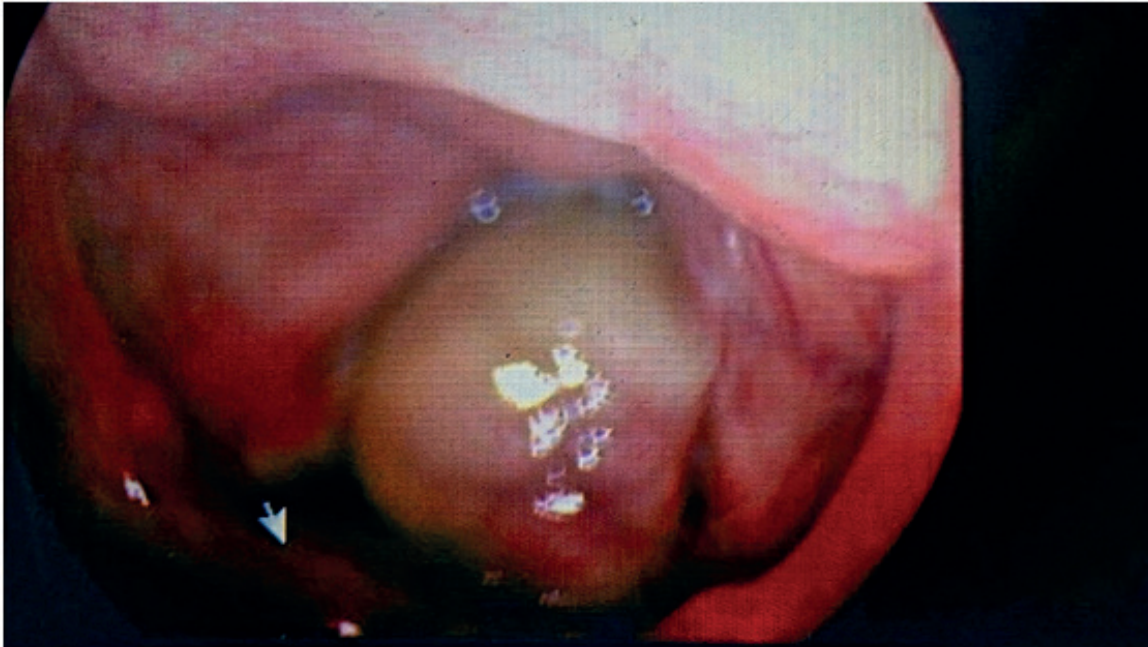


Figure 1. A granuloma that occluding patient's glottis

After patient approval urgent microlaryngeal surgery was planned and the patient was admitted to the operating room. Anesthesia team was prepared for difficult airway management strategies including tracheostomy. After standard monitoring, patient was pre-oxygenated with 100% oxygen. Anesthesia induction was performed with 200 mg propofol, 100 µg fentanyl; 40 mg rocuronium was administered to facilitate mask ventilation, laryngoscopy and intubation. Then the patient was intubated with a 5.0 mm microlaryngeal tube

at the first attempt. Anesthesia was maintained with 50% air and 1-2 % sevoflurane in oxygen. Operation lasted for 30 minutes and the granuloma lying posterior to the right vocal cord was successfully excised. After the end of the procedure anesthetic agents were discontinued and the patient was extubated following administration of 200 mg sugammadex.

After histopathologic examination the granuloma was diagnosed as 1,2*0,7*0,5 cm giant granulomatous ulcer (**Figure 2**).



Figure 2. 1,2 X 0,7 X 0,5 cm giant granulomatous ulcer

DISCUSSION

The treatment of vocal process granuloma is directed by the cause (4). Voice therapy, management of gastroesophageal reflux, surgery, antibiotics, steroids, observation, irradiation, botulinum neurotoxin injection and membranous vocal fold augmentation are the treatment options (5). Most of the granulomas will disappear in 3-6 months with conservative therapy involving speech therapy, cessation of smoking and proton pump inhibitor drugs (6).

Because of high recurrence rates surgery should not be the initial therapy (7). Indications for surgery are airway obstruction and suspicion of carcinoma. Our patient underwent surgery because she had stridor.

There is no consensus on the optimal management of the obstructed adult airway management (8). An expert may find another's propose unacceptable(9). Induction of anesthesia with volatile anesthetics and avoiding neuromuscular blockade(10); intravenous induction and using neuromuscular blockade(11); avoiding general anesthesia and securing airway by awake fiberoptic intubation technique(12,13); tracheostomy under local anesthesia(14) and insertion of a transtracheal catheter under local anesthesia(15) are all options for airway management. We should not let these options to confound us. We must set up a plan considering the experience of the anesthetist, the equipment available, the urgency of the situation, the patient's co morbidities and the site of

airway obstruction. Backup plans should be ready to proceed in case of failure of the first plan.

Glottis opening of our patient was not enough to pass our fiberoptic bronchoscope through. So we did not prefer awake fiberoptic intubation. After slow injection of propofol and verifying that positive pressure mask ventilation was possible, induction was completed with total 200 mg propofol, fentanyl 100 µg and 40 mg rocuronium. Then the patient was intubated with a 5.0 mm microlaryngeal tube at the first attempt. The tube may have passed through the narrow glottic opening probably due to the elasticity of the granuloma. Nouraei et al. has shown superiority of positive pressure ventilation over spontaneous ventilation in adult stridulous patients with laryngotracheal stenosis(11). So we did not try to preserve spontaneous ventilation. During the induction period an experienced scrubbed surgeon was ready for our backup plan, emergency tracheostomy.

Patient approval: Written informed consent was obtained from the patient.

Sources of funding: This research did not receive any specific Grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of Interests: The authors have no conflict of interests to declare.

Financial Disclosure: The authors declare that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Altun D, Yılmaz E, Başaran B, Çamcı E. Surgical Excision of Post-intubation Granuloma Under Jet Ventilation. *Turk J Anaesth-Reanim* 2014; 42: 220-222.
2. Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. Vocal process granuloma of the larynx-recognition, differential diagnosis and treatment. *Oral Oncology* 2005; 41:666-669.
3. McFerran DJ, Abdullah V, Gallimore AP, Pringle MB, Croft CB. Vocal process granulomata. *J Laryngol Otol*. 1994;108:216-220.
4. Jaroma M, Pakarinen L, Rouhiainen P, Nuutinen J. How to handle vocal cord granuloma. *Acta Otolaryngol (Stockholm)* 1988;449:29-47.
5. Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. Vocal Process granuloma. *Head Neck*. 2001;23(12):1061-1074.
6. Ward PH, Zwitman D, Hanson D, Berci G. Contact ulcers and granulomas of the larynx: New insights into their etiology as a basis for orerational treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979) 1980;88:262-269.
7. Ylitalo R, Lindestad PA retrospective study of contact granuloma. *Laryngoscope* 1999;109: 433-436.
8. Patel A, Pearce A. Progress in management of the obstructed airway. *Anaesthesia*. 2011;66 Suppl2:93-100. doi:10.1111/j.1365-2044.2011.06938.x.
9. Cook TM, Morgan PJ, Hersch PE. Equal and opposite expert opinion. Airway obstruction by a retrosternal thyroid mass: management and prospective international expert opinion. *Anaesthesia* 2011; 66: 828-836.
10. Mason RA, Fielder CP. The obstructed airway in head and neck surgery. *Anaesthesia* 1999; 54: 625-628.
11. Nouraei SA, Giussani DA, Howard DJ, Sandhu GS, Ferguson C, Patel A. Physiological comparison of spontaneous and positive-pressure ventilation in laryngotracheal stenosis. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101: 419-423.
12. Ovassapian A, Tuncbilek M, Weitzel EK, Joshi CW. Airway management in adult patients with deep neck infections: a case series and review of the literature. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100: 585-589.
13. Popat M, Dudnikov S. Management of the obstructed upper airway. In: Pollard BJ, ed. *Current Anaesthesia and Critical Care. Focus on Difficult Airway*, vol. 12. London: Harcourt Publishers Ltd, 2001: 225-230.
14. Parhisca A, Har-El G. Deepneck abscess: a retrospective review of 210 cases. *Annals of Otolgy, Rhinology, and Laryngology* 2001; 110: 1051-1054.
15. Ross-Anderson DJ, Ferguson C, Patel A. Transtracheal jet ventilation in 50 patients with severe airway compromise and stridor. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 106: 140-144.

Postpartum Pons Kanaması Sonrası Gelişen Fisher 1.5 Sendromu

Fisher's One and A Half Syndrome Developed After Postpartum Pons Hemorrhage

Raikan BÜYÜKAVCI, Hatice KübraYILDIRIM, Meral Kırmızı BİNGÖL

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Geliş tarihi: 09.04.2020 **Kabul tarihi:** 08.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.716553

Özet

Fisher'in 1.5 sendromu küçük pontin lezyonlarda gözlenen, sık olmayan bir klinik tablodur. 25 yaşında kadın hasta postpartum 2. günde baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı ile Acil servise getirilmiş. Yapılan ilk değerlendirmede hastanın bilinci letarjik, konuşması dizartrik, sağ göz nötr pozisyonda içe deviye, her iki gözde dışa bakışta kısıtlılık saptanmış. Çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ponsta akut dönem hemoraji tespit edilmiş. Biz burada hızlı tanı konulan ve sonrasında akut dönemde rehabilitasyon programı ile desteklenen nadir rastlanılan Fisher'in 1.5 sendromu tanılı bir hasta sunduk.

Anahtar Kelimeler: Fisher sendromu, Pons, Kanama

Abstract

Fisher's 1.5 syndrome is an uncommon clinical picture observed in small pontine lesions. A 25-year-old woman was brought to the Emergency department with headache and confusion postpartum on the 2nd day. In the first evaluation, the patient's consciousness was lethargic, his speech was dysarthric, the right eye was deviated inward in the neutral position, and both eyes were limited in the outward gaze. In the cranial magnetic resonance imaging (MRI), acute period hemorrhage was detected in the pons. Here, we present a patient with a rapid diagnosis of Fisher's 1.5 syndrome diagnosed in the acute period, supported by a rehabilitation program.

Keywords: Fisher's syndrome, Pons, Bleeding

Yazışma Adresi: Hatice Kübra Yıldırım, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Malatya, Türkiye

Tel: +904223410660 **Gsm:** +905531482506 **Fax:** +0090 422 3412708 **Mail:** haticekubragns@gmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-2234-7158; 0000-0002-8044-727X; 0000-0001-7820-5952

GİRİŞ

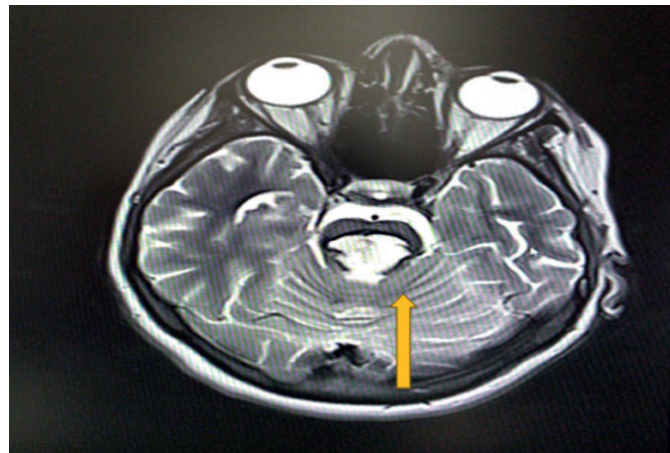
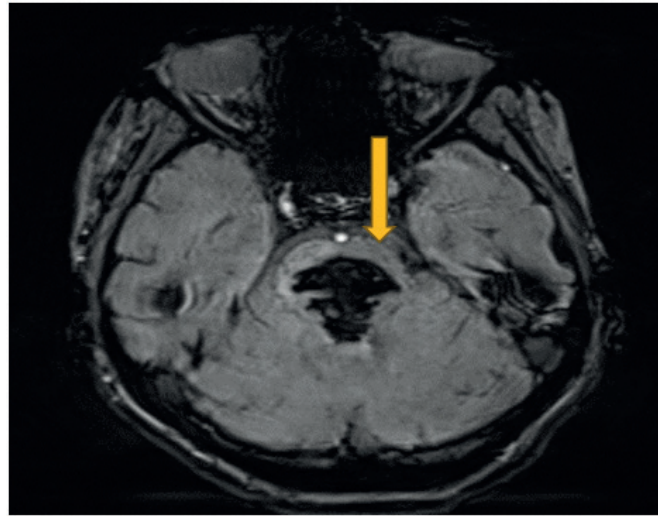
Bir buçuk sendromu; ipsilateral medial longitudinal fasikül (MLF) ile birlikte altıncı sinir çekirdeğini ve/veya paramedian pontin retiküler formasyonunu (PPRF) içeren tek taraflı bir lezyondan kaynaklanmaktadır (1). Ponstaki PPRF/abducens nükleus lezyonu ipsilateral konjuge bakış felcine ve MLF lezyonu da ipsilateral adduksiyon kısıtlılığına neden olur. Bu yapılar orta ve alt pons tegmentumunda yaklaşık 10 mm'lik bir alanda bulunur ve birlikte etkilenecek sendromun bileşenlerini oluşturabilir. Hastalarda nistagmus, oküler bobbing, pupilla anomalileri görülebilir. Aynı zamanda bazı olgularda yüz felci, hemiparezi ve/veya hemihipoestezi gibi bulgular da eşlik edebilir. Diğer taraftan bilinçle ilgili retiküler aktivator sistem ponsun tegmentumunun paramedian bölgesiyle mezensefalonda yer aldığından lezyonlarında bilinç değişiklikleri ve koma da görülebilir (2,3).

Bir buçuk sendromu sıklıkla multiple skleroz, beyin sapı vasküler hastalıkları ve arterovenöz malformasyon sonucu gelişir. Oküler miyasteni ise bir buçuk sendromunu taklit edebilir (2).

Bu yazıda öncesinde sağlıklı olan genç bir kadın hastada postpartum dönemde ortaya çıkan hipertansiyon sonrası pons hemorajisine bağlı gelişen Fisher 1.5 Sendromu olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

25 yaşında kadın hasta baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı ile acil servise getirilmiş. Öyküsünde 2 gün önce normal vajinal yolla doğum yaptığı, bebeğinin sağ- sağlıklı olduğu, gebelikte herhangi bir sağlık problemi olmadığı öğrenilmiş. Yapılan ilk değerlendirmede hastanın bilinci letarjik, konuşması dizartrik, sağ göz nötr pozisyonda içe deviye, her iki gözde dışa bakışta kısıtlılık saptanmış. Tansiyonu 180/100 mm Hg olan hasta nöroloji bölümüne konsülte edilmiş. Bu bulgularla antihipertansif tedavi başlanıp yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastadan çekilen kranial MRG'de; ponsta T1A izointens, T2A hipointens, akut dönem hemoraji ve buna sekonder ödeme bağlı pons boyutları artmış saptanmıştır (**Resim 1,2**). Diffüzyon MRG'de ponsta T2A black-out etkilerinin görüldüğü kanama ile uyumlu görünüm izlenmiş. Nöroloji kliniğinde 20 günlük izlem sonrası antihipertansif ve antiagregan tedavisi düzenlenen hasta rehabilitasyon amacıyla Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine devir alındı.



Resim-1,2. Kranial MRI'de; ponsta T1A izointens,T2A hipointens, akut dönem hemoraji ve buna sekonder ödeme bağlı pons boyutlarında artmış saptanmıştır.

Tekrarlanan fizik muayenesinde hastanın bilinci açık, konuşması dizartrik idi. Vertikal nistagmusu mevcut olup, sol gözde daha fazla olmak üzere dışa bakış kısıtlılığı mevcuttu. Baş ve oturma dengesi tam, üst ekstremitede omuz dirsek ve parmak fleksör ve ekstansör kas güçleri 4/5 idi. Alt ekstremitede kalça fleksör, diz ekstansör ve ayak bileği kas güçleri de 4/5 idi. Dismetri testi ve romberg testi pozitif. Tandem beceriksizdi. Hasta tek kişi desteği ile ataksik yürüyordu. Fonksiyonel ambulasyon sınıflama (FAS) skoru 2 idi. Biodex denge stimülatörü (Biodex Medical Systems, Shirley, 2000, New York) ile yapılan denge testinde mediolateral yönde belirgin olmak üzere tüm yönlerde dengesizlik mevcuttu. Laboratuvar testlerinde hemogram sonucunda demir eksikliği anemisi mevcut olan hastanın oral demir tedavisi düzenlendi. D vitamini ise 7 ng/ml olan hastaya D vitamini yükleme ve idame tedavisi düzenlendi. Diğer laboratuvar testleri normaldi. Rehabilitasyon programında hastaya ilk aşamada izometrik egzersizler oturma ve gövde dengesi egzersizleri, aktif asistif eklem hareket açıklığı egzersizleri ve proprioseptif nöromusküler fasilasyon (PNF) egzersizlerine başlandı. Son 10 seansta PNF ve rezistif egzersizler ile desteklenen hasta alt ve üst ekstremitede kas güçlerinde artışla beraber ayakta durma, paralel barda yürüme ve denge egzersizlerine ağırlık verildi. Ortalama 40 seans rehabilitasyon programına dahil edilen hastanın tedavi sonunda alt ve üst ekstremitede kas güçleri tama yakın, kısa mesafe yürüyüşlerde bağımsız hale geldi. FAS skoru 4'e yükseldi. Nistagmusu azaldı, dışa bakış kısıtlılığı devam etmekte idi. Denge egzersizleri ağırlıklı olarak ev egzersiz programı düzenlenerek taburcu edildi. Taburculuktan 3 ay sonraki değerlendirmesinde düz zeminlerde bağımsız yürüyen hasta merdivende tek destekle mobilize idi. İnce motor becerileri ise günlük yaşamda bağımsızdı. Hastanın bilgilendirilmiş yazılı onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

Burada postpartum hipertansif pons kanaması sonrası 'Bir buçuk sendromu' tanısı ile akut dönemde rehabilitasyon kliniğinde izlenen bir kadın hasta sunulmuştur. Bir buçuk sendromu Fisher tarafından 1967'de bulunmuştur. Aynı tarafta yatay bakış felci ile karakterize edilir. Diğer tarafta ise adduksiyonda bir sınırlanma nedeniyle ($1 + \frac{1}{2} = 1 \frac{1}{2}$) bir buçuk sendromu olarak tanımlanmıştır (4). Sendromun sıklığı paramedian pons infarktlarının incelendiği bir çalışmada %8.02, tüm beyin sapı infarktlarının incelendiği başka bir çalışmada ise %3.9 olarak saptanmıştır (3,5).

Bir buçuk sendromu nadiren izole bir bulgudur. Olgular da santral fasiyal paralizi (%75), hemiparezi veya hemipleji (%30), hemihipoestezi (%30) en sık görülen diğer nörolojik bulgulardır (5-7).

Bir buçuk sendromu ile diğer kranial sinir etkilenimleri ve nörolojik tutulumlar birlikteliğinde 1.5 sendrom spektrum bozuklukları gelişir. Bir buçuk sendromunun teşhisi ve spektrum bozuklukları ayırt edici klinik semptomlara, nöroanatomiye, özellikle görüntüleme tekniklerine dayanmaktadır. Görme bozukluğu, yutma bozukluğu ve ince motor

beceri bozuklukları gibi diğer ilişkili semptomlar lezyonların yerine göre klinik gösterir. Bu sendromlar (yirmi buçuk sendromu, sekiz buçuk sendromu vs.) pons dorsal tegmentumdaki tek taraflı bir lezyondan kaynaklanır, en sık pontin lakunar infarktüsünün bir sonucu olarak, aynı zamanda demiyelinizan bozukluklardan, enfeksiyondan, tümörden ve vaskülitten kaynaklanır (8,9). Sadece çok az sayıda hastada izole bir buçuk sendromu görülürken lezyonlar daha küçük ve lokalizedir. Örneğin; beyin sapı sistikoz, beyin sapı kavernöz hemanjiom ve bizim olgumuzda da olduğu gibi beyin sapının lokal hemorajik enfarktüsü gibi.

Sonuç olarak; olgumuz; 1.5 sendromu ile uyumlu idi. Nörooftalmolojik muayenesinde patolojik bulguları saptanan ve akut dönem MRG ile de Fisher 1.5 sendromu desteklenen hasta erken dönemde fizik tedavi ve rehabilitasyona alındı. Burada hızlı tanı ve erken dönem rehabilitasyon sonuçları başarılı olan nadir görülen bir buçuk sendromu olgusu sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Murat E. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri. 1. Baskı. 2013. P:114
2. Allbon Daniel S, La Hood Ben. Thirteen-And-A-Half Syndrome. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2016;36(2):191-192
3. Johkura K, Komiyama A, Kuroiwa Y. Eye deviation in patients with one-and-a-half syndrome. Eur Neurol. 2000;44:210-215.
4. Fisher CM. Someneuro-ophthalmological observations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1967;30:383-392.
5. Kataoka S, Hori A, Shirakawa T, Hirose G. Paramedian pontine infarction. Stroke. 1997;28:809-815
6. Johkura K, Komiyama A, Kuroiwa Y. Eyedeviation in patients with one-and-a-half syndrome Eur Neurol. 2000;44(4):210-215.
7. Fang Xu, Lihong Zhang, Li Zhang, Zhenguang Ying, OuSha, Yan Ding.
8. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. Quant Imaging Med Surg. 2017;7(6):691-697
9. Eight-and-a-half syndrome:one-and-a-half syndrome plus cranial nerve VII palsy. Eggenberger E 1 .Unit for Neuro-Visual Disorders, Michigan State University College of Osteopathic Medicine, East Lansing 48824-1313, USA.

Palatin Tonsilin Epidermoid Kisti: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Epidermoid Cyst of the Palatine Tonsil: A Case Report and Literature Review

Ayşe Nur UĞUR KILINÇ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji AD, Konya, Türkiye

Geliş tarihi: 28.05.2020 **Kabul tarihi:** 15.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.728417

Özet

Epidermoid kistler gelişimsel lezyonlardır ve baş ve boyun bölgesinde % 2 insidans oranı ile vücudun farklı organlarında görülebilir. Epidermoid kistler dilaltı, submental, submandibular ve bukkal mukozada ve nadiren baş ve boyun bölgesinde bademciklerde bulunur. Konjenital olarak fetal dönemde ortaya çıkarlar veya ameliyattan sonra travma veya implant nedeniyle edinilmiş bir lezyon olarak ortaya çıkarlar. Bu olgu sunumunda, kronik bademcik iltihabı olan 6 yaşındaki bir çocukta, bademciklerde gelişen nadir rastlantısal bir bulgu olan epidermoid kist tartışıldı. Sonuç olarak, bademcik genişlemesine, bademciklerde kistik gelişmeler de neden olabilir. Özellikle bademciklerin asimmetrik genişlemesinde malignitenin ayırıcı tanısında kistik lezyonlar da klinikopatolojik olarak akılda tutulmalıdır. Tüm tonsillektomi materyalleri, tonsillit ve reaktif lenfoid hiperplaziye ek olarak bulunabilecek ek patolojiler açısından makroskopik ve histopatolojik olarak ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tonsil, İnsidental bulgu, Epidermoid kist

Abstract

Epidermoid cysts are developmental lesions and may be seen in the head and neck area with an incidence rate of 2% as well as in different organs of the body. Epidermoid cysts are located in sublingual, submental, submandibular and buccal mucosa and rarely at tonsils in the head and neck area. They congenitally occur in fetal period or occur as an acquired lesion due to a trauma or implant after surgery. In this case report, we will discuss the epidermoid cyst, a rare incidental finding developing at tonsils, in a 6-year-old boy with chronic tonsillitis with literature review. In conclusion, tonsil hyperplasia may also be caused by cystic developments at the tonsils. It should clinically be kept in mind especially in differential diagnosis of malignancy in the asymmetry of tonsils. All tonsillectomy materials should be detailed examined gross and histopathologically for additional pathologies that may be found in addition to tonsillitis and reactive lymphoid hyperplasia.

Keywords: Palatine tonsil, Incidental finding, Epidermoid cyst

Yazışma Adresi: Ayşe Nur UĞUR KILINÇ, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji AD, Konya, Türkiye **Tel:** +90 (332) 221-0000/2154 **Mail:** aysenurugur@hotmail.com **ORCID No:** 0000-0002-0439-0101

INTRODUCTION

Epidermoid cyst was defined by Roser in 1850 (1). Epidermoid cysts are lesions that are commonly found in several areas of the body and 1.6-6.9% of the epidermoid cysts occur in the head and neck area of the patients. Less than 0.01% of the epidermoid cysts in the head and neck areas develop in oral cavity (1, 2). They are located in sublingual, submental, submandibular, labial/lingual or buccal mucosa and rarely at palatine tonsils (2). They often appear as a painless and slowly growing mass without any symptoms. They may congenitally occur in fetal period or occur as an acquired lesion due to a trauma or implant after surgery (3).

In our report, we will evaluate epidermoid cyst, a rare incidental finding developing at tonsils, together with our

6-year-old boy child case, 12 epidermoid cyst of the palatine tonsil cases in the literature to date (1,3-13).

CASE PRESENTATION

A 6-year-old boy with no previous disease or history of a surgery was admitted to our hospital with the complaints of snoring, sleeping with his mouth open and frequently having throat infection. In clinical evaluation, tonsillectomy and adenoidectomy were planned for the patient who had grade 2-3 tonsillar hypertrophy and adenoid vegetation. In whole blood and biochemical examinations, hemoglobin value was 14 g/dL and RBC was $5.26 \times 10^6/\text{mm}^3$ and no abnormality was found in other parameters. Material was sent to pathology laboratory for histopathologic examination. A cystic lesion of 2 cm was macroscopically recorded in tonsillar sections.

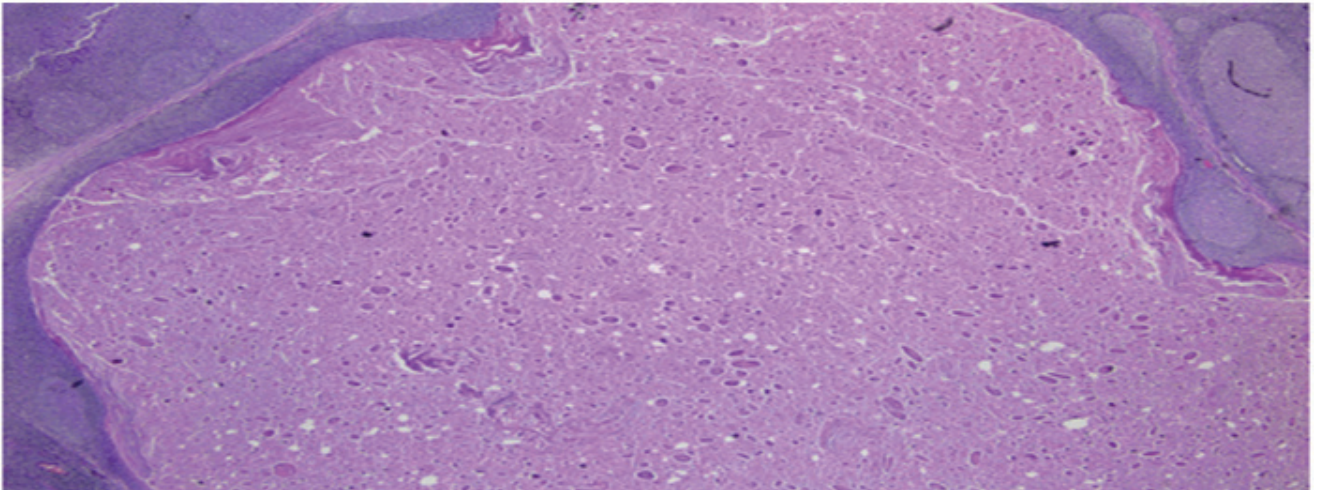


Figure 1. Histopathological appearance of epidermoid cyst located on palatine tonsil (H&E Stain 40X)

In microscopic examination, the inner surface of the cyst was lined with squamous epithelium and its lumen was filled with keratin material. No other cutaneous histological structures were observed in the cyst wall (**Figure 1**). Histopathological diagnosis was chronic tonsillitis with epidermoid cyst.

DISCUSSION

In the tonsils; several cystic lesions can develop, including tonsillar retention cyst, lymphoepithelial cyst, hydatid cyst, and the most common epidermoid cyst.

Epidermoid cysts are cystic lesions histologically lined by maturing squamous epithelium. They do not have cutaneous adnexal and fibrous elements on their wall (6).

In the literature review, we found 12 cases until today (**Table 1**). Increased frequency of tonsillar cysts reported in the literature in recent years may be associated with tonsillectomy materials undergoing routine histopathological examination.

Table 1. Comparison of data of epidermoid cyst of the palatine tonsil in literature and present case

Case	Age/Sex	Localization	Size	Focality	Author (Reference)
1	42/F	Right	?	Unifocal	Erol K (2013)(3)
2	11/?	?	?	Unifocal	Swarnagowri BN (2014)(9)
3	17/M	?	?	Unifocal	Gulia PS (2015)(1)
4	40/F	Right	0,4-0,6cm	Multiple	Nikumbh B (2017)(8)
5	20/M	Right	2cm	Unifocal	Hsu-A (2017)(6)
6	47/F	Left	2 cm	Unifocal	Jain A (2017)(13)
7	59/F	Left	?	Unifocal	Gonzaga VLF (2018)(4)
8	28/F	Right	?	Unifocal	Boutaay R (2019)(7)
19	56/F	Right	?	Multiple	Mishra U (2019)(12)
10	32/F	Left	1,5cm	Multiple	Mathew AS (2019)(11)
11	8 /M	Right	?	Unifocal	Altindal A. (2019)(5)
12	6/M	Left	2 cm	Unifocal	Kilinc AU (2020)(Present)

Although epidermoid cysts have the same clinical and histological appearance, they may be classified as congenital and acquired (1, 2). While congenital cysts develop during the merger of embryonic tissues, acquired cysts are considered to be developing secondary to trauma and surgery. About the origin of the cyst, Remark and Bucy suggested the idea of the inclusion of ectodermal tissues during embryogenesis. In 1873, Wendt defended the idea of metaplastic transformation of non-keratinized squamous epithelial cells lining the cavity due to chronic infection secondary to prolonged irritation (14). Finally, Ewing suggested the idea of direct entry of these cysts during trauma as the implementation theory in 1928 (15).

They can be seen at any age from birth to the age of 72. The ratio of male to female in literature is 1:4 (3, 4, 5). In our literature review, the ratio of male to female was 4:7 and most of the patients were reported at adult ages (14, 16, 17).

Epidermoid cysts of the tonsils may generally be single, however, multiple cysts were monitored in especially 3 patients at adult ages. The diameter of the lesion in the patients was not generally reported in literature. In 3 patients with unifocal lesion with lesion diameters, the diameters were reported as 2 cm interestingly. In 2 patients with multifocal lesions with lesion diameters, the lesions had variable diameters and the larger diameter in 1 patient was reported as 1.5 cm and the larger parameter in the other patient as 0.8 cm. The lesion was located at the right tonsil in 6 out of 10 patients with reported localization and located at the left tonsil in 4 patients. Lesions in 2 patients under the age of 10 were located at the left tonsil and the patients were male. This suggests that congenital epidermoid cysts of tonsil may be associated with the left side and male gender. Eight of 9 patients with acquired epidermoid cyst seen at adult ages were female, which suggests that acquired epidermoid cysts may be associated with female gender.

As epidermoid cysts of the tonsil lead to macroscopic asymmetry they may clinically mimic malignancy (4,8).

Histopathologically epidermoid cysts can easily be diagnosed. In histopathological differential diagnosis, there are dermoid cysts containing adnexal elements on the wall, lymphoepithelial cysts containing large lymphoid tissue on the wall, and squamous cell carcinoma with dysplasia and invasion in the epithelium.

It is considered in some studies that epidermoid cysts are associated with Gardner syndrome caused by the adenomatous polyposis coli gene mutation or hereditary syndromes similar to Lowe syndrome which is an X-chromosomal ocular-cerebral-renal disorder caused by OCLR1-gene mutation (18,19). These associations should clinically be kept in mind in these patients. In the report of 12 cases in the literature, including our case, no morbidities and genetic disorders were reported.

Actinomyces we relatively commonly see in patients with chronic tonsillitis has been reported to accompany to the lesion in literature.

It is known that rarely squamous cell carcinoma can develop from epidermoid cysts (20). However, in these 12 cases in the literature, dysplasia and malignancy were not observed in the epithelium.

In conclusion, asymmetrical tonsillar enlargement may also be caused by cystic developments at the tonsils. Children and especially adults it should clinically be kept in mind in differential diagnosis of malignancy in the asymmetry of tonsils. All tonsillectomy materials should be detailed examined gross and histopathologically for additional pathologies that may be found in addition to tonsillitis and reactive lymphoid hyperplasia.

Funding: None

Conflict of Interest: None

Parental permission was obtained for this case.

20. Faltaous AA, Leigh EC, Ray P, Wolbert TT. A Rare Transformation of Epidermoid Cyst into Squamous Cell Carcinoma: A Case Report with Literature Review. *Am J Case Rep.* 2019;3;20:1141-1143.

REFERENCES

- Gulia SP, Lavanya M, Kamidi V, Kumar A. Epidermoid cyst of the tonsil: an incidental finding. *Case Reports.* 2015;2(12):777-779.
- Calderon S, Kaplan IJ, Jo, surgery m. Concomitant sublingual and submental epidermoid cysts: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51 (7):790-792.
- Erol K, Erkan KM, Tolga D, Bengu C. Epidermoid cyst localized in the palatine tonsil. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013;17(1):148.
- Fernandes V, Khandolkar P, Pillai V, Sukhthankar I, Chari A. Squamous Inclusion Cyst in the Palatine Tonsil Mimicking a Tumor. *Int J Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2018;7:249-253.
- Altindal AS, Unal N. A Rare Case Report of Epidermoid Cyst in Palatine Tonsil. *Turkiye Klinikleri J Case Rep.* 2019;27(1):34-7.
- Hsu T, Yang C, Huang Y, Wang C, Shih Y, Wang C. Cystic Tonsillar Tumor: Epidermoid Cyst at Palatine Tonsil. *E-Da Medical Journal.* 2017;4(3):28-31.
- Rachida B, Sondos J, Nouha A, Jamel KJTPAMJ. Epidermoid cyst of the tonsil: a rare finding. 2019;34.
- Nikumbh Dhiraj B, Nikumbh Roopali D, More Hemant. Intra-tonsillar multiple epidermal inclusion cysts-A tumor mimic. *Archives of Cytology and Histopathology Research.* 2017;2(1):18-20.
- Swarnagowri B, Suba G, Prabhakaran NJSJoMCR. Epidermal inclusion cyst in palatine tonsil: a case report. 2014;2:83-4.
- Dutta M, Saha J, Biswas G, Chattopadhyay S, Sen I, Sinha R. Epidermoid Cysts in Head and Neck: Our Experiences, with Review of Literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(1):14-21.
- Mathew AS, Gowda BC, Sridhar A. Multiple Epidermoid Cysts in the Palatine Tonsil Causing Referred Otalgia: A Case Report.
- Takasaki K, Kitaoka K, Kaieda S, Hayashi T, Abe K, Takahashi H. A case of actinomycosis causing unilateral tonsillar hypertrophy. *Acta Otolaryngol.* 2006 Sep;126(9):1001-4.
- Jain A, Saeed N, Maheshwari V, Kamal M. Epidermoid Cyst of The Tonsil: a rare finding. *Int Arch BioMed Clin Res.* 2017;3(1):14-15.
- Fernández JLV, Rojas JL, Fernández JA, Quevedo MSJAO. Dermoid cyst of the floor of the mouth. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;1(58):31-3.
- Rozario JP, Appaji M, Abhilash AM. Epidermoid Cyst of Maxilla- Rare and interesting Case Report. *Otolaryngology online journal.* 2013;3(4):163-170.
- Shivakumar M, Yogesh T, Nagaraj T, Sinha PJIJoM, Reports DC. Epidermal inclusion cyst of buccal mucosa: A rare case report. 2015:1-3.
- Lima SM, Chrcanovic BR, de Paula A, Freire-Maia B, Souza LN-JTJSWJ. Dermoid cyst of the floor of the mouth. *ScientificWorld Journal.* 2003;3:156-62.
- Koh K-J, Park H-N, Kim K-AJIsid. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. *Imaging Sci Dent.* 2016;46(4):267-72.
- Ikehara S, Utani AJTJod. Multiple protrusive epidermal cysts on the scalp of a Lowe syndrome patient. *J Dermatol.* 2017;44(1):105-7.

Keratinize Mukoza Eksikliği Olan İmplant Bölgelerinin Otojen Yumuşak Doku Grefti İle Ogmentasyonu

Augmentation of Implant Sites with Insufficient Keratinised Mucosa by Autogenous Soft Tissue Grafting

Nazife HAMURCU, Samet TUNÇ, Kemal BİNİCİ, Deniz ÇETİNER

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 15.01.2020 **Kabul tarihi:** 05.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.674972

Özet

Dental implantlar çevresindeki keratinize doku genişliği ve yumuşak doku kalınlığı uzun süreli implant stabilitesi, fonksiyon ve estetik için önemli iki faktördür. Peri-implant doku sağlığını korumak için minimum miktarda keratinize mukoza (KM) ihtiyacı, tartışmalı bir konudur. Keratinize doku ogmentasyonları için kullanılan otojen greft materyalleri serbest dişeti greftleri (SDG), subepitelyal bağ dokusu greftleri (SBDG) ve son yıllarda uygulanmaya başlanılan serbest periosteal greftleri (SPG)'dir. Bu olgu raporlarında implant uygulaması yapılmış ve yetersiz yapışık KM mevcudiyeti olan implant bölgelerinin otojen greft materyalleri yöntemi ile (SDG ve SBDG) ogmentasyonları yapılarak yeterli bir KM bandının oluşturulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Keratinize mukoza, İmplant, Serbest dişeti grefti, Subepitelyal bağ dokusu grefti

Abstract

Keratinized tissue width and soft tissue thickness around the dental implants are the two critical factors for long-term implant stability, function and aesthetic. The need for the minimum amount of keratinized mucosa (KM) to maintain peri-implant tissue health is a controversial issue. Autogenous graft materials used for keratinized tissue augmentations are free gingival grafts (FGG), subepithelial connective tissue grafts (SCTG), and free periosteal grafts (FPG), which started to be used recently. In this case reports, the aim was to establish a sufficient KM band by performing augmentations in the implant areas which underwent implantation and have insufficient KM attachment, using autogenous graft materials method (FGG and SCTG).

Keywords: Keratinized mucosa, Implant, Free gingival graft, Subepithelial connective tissue graft

Yazışma Adresi: Deniz ÇETİNER, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye **Tlf:** 0312 203 42 49 / 0542 356 45 44, **Mail:** fdeniz@gazi.edu.tr, **ORCID No(Sırasıyla):** 0000-0002-6652-016X, 0000-0002-2599-7391, 0000-0002-7654-1036, 0000-0002-1903-2999

GİRİŞ

Peri-implant dokular, osseointegredental implantların çevresinde bulunan, yumuşak ve sert doku bölümlerinden oluşan dokulardır. Yumuşak doku "peri-implant mukoza" olarak adlandırılır ve implant / abutment yerleşimini takiben yara iyileşme süreci sırasında şekillenir (1).

Dental implantlar çevresindeki yapışık keratinize mukoza(KM) genişliği ve kalınlığı uzun süreli implant stabilitesi, fonksiyon ve estetik için önemli iki faktördür (2). Peri-implant KM iki durumda yetersiz kabul edilir:1.İmplant etrafındaki KM'nin yokluğu veya yetersiz miktarda olması (<2 mm'lik peri-implant KM genişliği) 2.İnce bir peri-implant mukozal dokunun varlığı (≤2 mm'lik peri-implant keratinize mukoza kalınlığı) (3).

İmplant uygulamaları sonrası, peri-implant dokuların sağlıklı ve uzun süre idamesi için yeterli keratinize dişetine ihtiyaç vardır. Bu durum özellikle vestibül derinliği sığ ve KM miktarı yetersiz aşırı rezorpsiyonun görüldüğü kretlerde önemlidir. Eğer hareketsiz KM yetersizse; dudakların, yavaş ve dilin hareketleri alveoler mukozaya ve frenulum çekme kuvveti uygulamaktadır. Bu hareket implant çevresi dokularda biyolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir (4).

Hareketli keratinize olmayan peri-implant mukoza oral hijyen uygulamalarının etkili yapılamamasına neden olarak periodontal dokularda inflamasyona yol açabilir. Keratinize dişeti eksikliği nedeniyle, dişeti kenarının aşırı hareket etmesinin dişeti oluşuna bakteriyel invazyonun artışına neden olduğu gösterilmiştir (4).

Keratinize doku ogmentasyonları için diş ve implant çevresinde en sık uygulanan otojen greft materyalleri serbest dişeti greftleri (SDG), subepitelyal bağ dokusu greftleri (SBDG) ve son yıllarda uygulanmaya başlanan serbest periosteal greftleri (SPG)'dir (5,6).

SDG tekniği; damaktan elde edilen ve keratinize epitel ile bir miktar bağ dokusu içeren yumuşak doku grefti SDG olarak tanımlanır ve alıcı bölgede hazırlanan bağ dokusu yatağına yerleştirilir. Öncelikli olarak gelişimsel olarak eksik veya kaybolan keratinize dokunun artırılması ve vestibül derinliği artırmak için uygulanmıştır (7).

SBDG tekniği: bu teknik bağ dokusunun içinde epitelin keratinize olmasını sağlayan genetik kodlar nedeniyle SDG greftine benzer klinik özelliklere sahiptir (8). SBDG'nin diş ve implant bölgelerinde dişeti / mukozal çekilmelerin tedavisinde tercih edilen teknik olduğuna dair kapsamlı kanıtlar vardır (9,10). Yumuşak doku kalınlığını artırmak, renk değişikliği olan kökleri veya görünür implant bileşenlerini mas-

kelemek ve interdental papilla rekonstrüksiyonu amacıyla uygulanabilir (11-13).

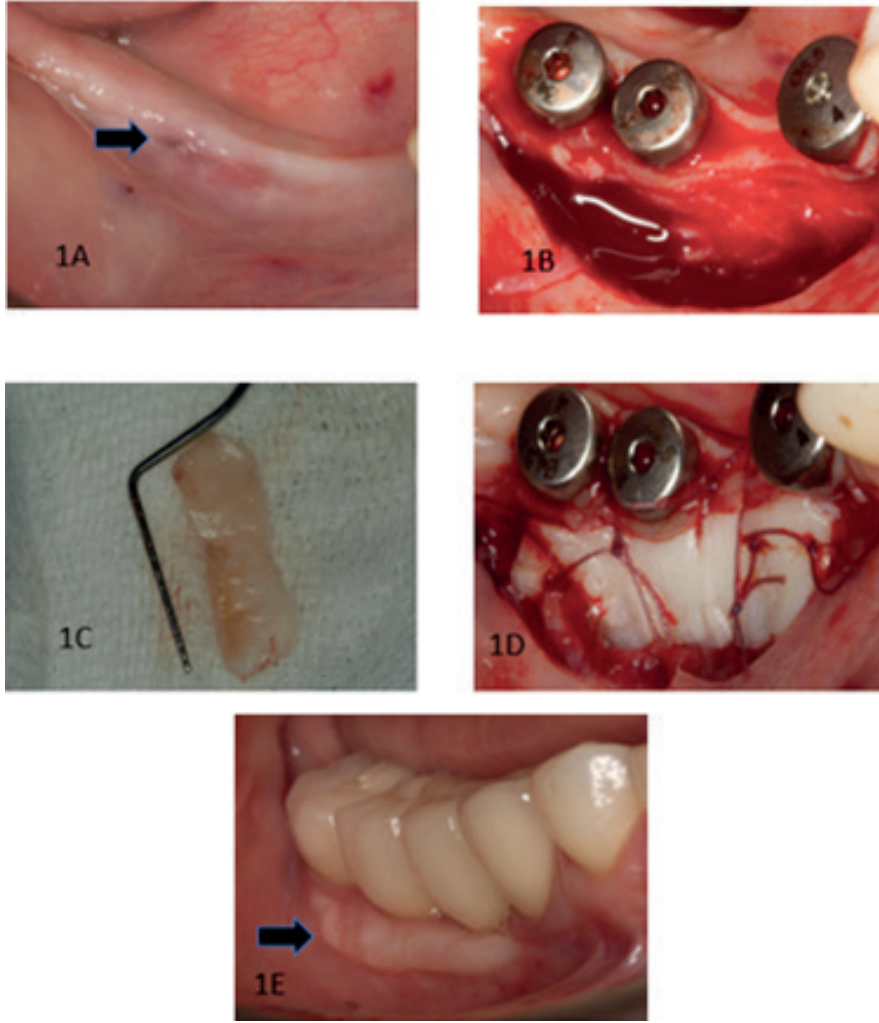
SPG tekniği; periost zengin vasküler yapıya sahiptir ve fibroblastlar, osteoblastlar ve kök hücrelerini içermektedir. Periostun rejeneratif hücre potansiyelinin yüksek olması, yoğun kollajen lifler içermesi ve osteoblastik aktivasyonu sağlaması nedenleriyle; SPG yetersiz KM bulunan peri-implant bölgelerine uygulanabilir (6,14).

İmplant etrafındaki keratinize dişeti miktarının artırılması işlemleri implant yerleştirilmeden önce, implant yerleştirme sırasında, ikinci cerrahi işlem sırasında da protetik tedaviden sonra yapılabilir (15).

Bu olgu raporunda implant uygulaması yapılmış ve yetersiz yapışık KM olan implant bölgelerinin otojen greft materyalleri yöntemi ile (SDG ve SBDG) ogmentasyonları yapılarak implant stabilitesi, mukozal çekilmenin önlenmesi ve oral hijyen uygulamalarını kolaylaştırmak amacıyla KM miktarının artırılması amaçlanmıştır. Hastalara tedavi protokolü ile ilgili bilgiler ayrıntılı olarak verilmiş ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

OLGU-1

Diş eksikliği şikayeti ile kliniğimize başvuran sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan, 46yaşındaki kadın hastanın klinik ve radyolojik muayenesi yapıldı. Sağ mandibular posterior 45,46,47 bölgelere üç adet implant yerleştirilerek (Meditika, Microcone) diş eksikliğinin giderilmesi planlandı. Birinci cerrahi aşama başarıyla gerçekleştirildikten sonra implantların osseointegrasyon süreci için beklendi. Yapılan klinik muayenede mandibular posterior bölgede implantlar çevresinde yetersiz KM bulunduğu tespit edildi. İkinci cerrahi aşama ile dişeti şekillendiricileri yerleştirilerek implantlar ağız ortamına açıldı ve aynı seansta KM miktarını artırmak için implantların bukkalinde alıcı yatak hazırlandıktan sonra konvansiyonel yöntemle palatinal bölgeden serbest dişeti grefti alındı ve alıcı yatağa 5/0 poly(glycolide-co-lactide) (PGLA) rezorbe olabilen suturlar (Pegelak, Doğsan, Trabzon) ile sabitlendi, bölge ojenolsüz periodontal patla (Pericem,-Technew, Brezilya) kapatıldı (Resim 1). Hastaya postoperatif olarak gündeiki defa 1 dakika boyunca % 0.12 klorheksidin glukonat içeren gargara(Klorhex, Drogosan, Ankara) 7 gün süreyle, ağrı kontrolü için ilk gün 2 defa, daha sonra ağrı oldukça kullanılmak üzere flurbiprofen tablet (Majezik Film Tablet 100mg, Sanovel, İstanbul) önerildi. Operasyon sonrası 10. günde dikişler ve periodontal pat alındı. Palatinal bölgedeki verici sahanın iyileştiği gözlemlendi. İmplantların bukkal bölgesinde yapışık KM genişliğinde artış tespit edildi.

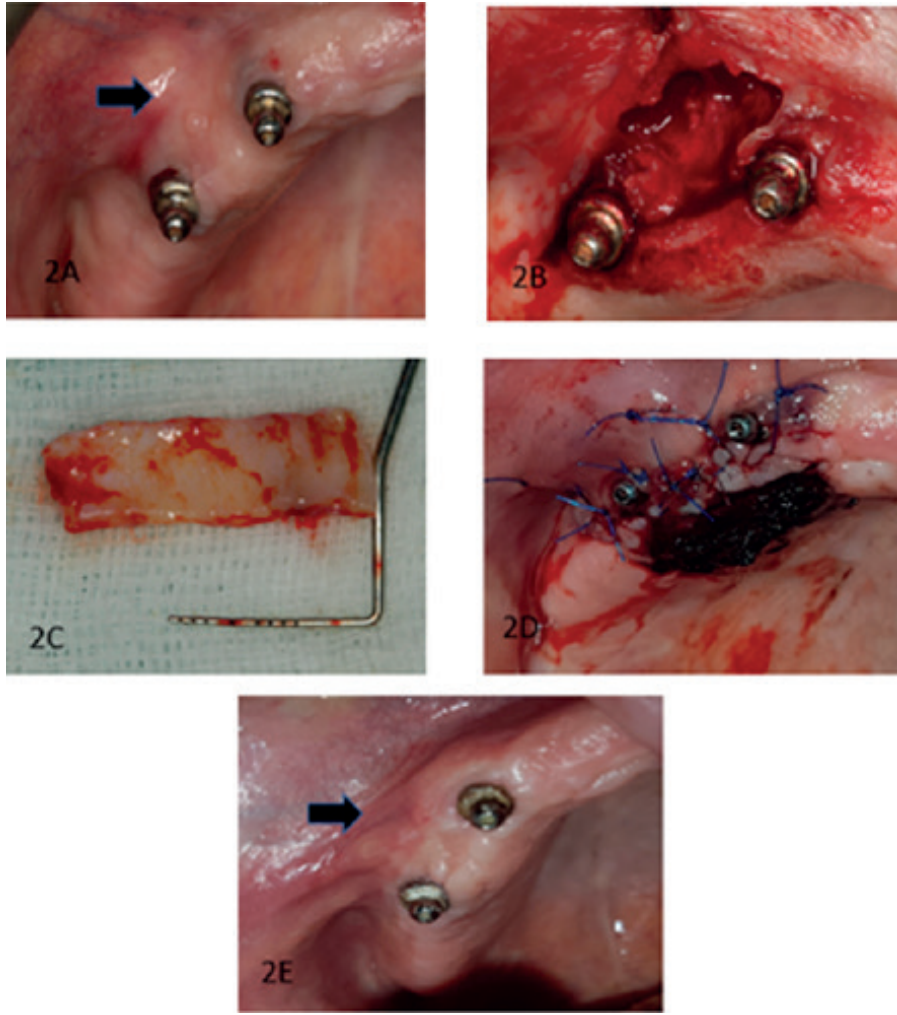


Resim 1.A) İmplant uygulandıktan 3 ay sonra yetersiz KM bulunan mandibular posterior bölge, B)Dişeti şekillendiricilerin takılmasını takiben SDG için alıcı yatağın hazırlanması, C) Palatinal bölgeden SDG'nin elde edilmesi, D)SDG'nin alıcı bölgeye rezorbe olabilen suturlar ile sabitlenmesi, E) Operasyondan 1 ay sonra protetik yükleme sonrası vakanın görüntüsü

OLGU-2

8 yıl önce implant uygulaması yapılan (Xive) 68 yaşında, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan, erkek hasta 14,16 nolu implantlar çevresinde kanama ve fırçalamada rahatsızlık şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Klinik ve radyolojik muayenesi yapıldı. Sağ maksiler posterior 14 ve 16 nolu bölgelerde implantlar çevresinde >2 mm keratinize dişeti varlığı, sığ vestibuler sulkus, hareketli alveoler mukoza ve implant abutment parçaları üzerinde plak birikimi gözlemlendi. İmplant çevresi keratinize dişeti miktarı >2mm olduğu için bağ doku volümünü artırmak için implantlar çevresine subepitelyal bağ doku grefti (SBDG) uygulaması yapılmasına karar verildi. Cerrahi işlem öncesi başlangıç periodontal tedavi yapılarak ve oral hijyen talimatları verilerek periodontal bakım optimize edildi. İmplantlar çevresinde greftin yerleştirileceği

bölgede bir alıcı yatak hazırlandıktan sonra konvansiyonel yöntemle palatinal bölgeden kalın epitelyum kaplı SBDG alındı, operasyon sahası dışında de-epitelize edilerek, alıcı yatağa 5/0 poly (glycolide-co-lactide) (PGLA) rezorbe olabilen suturlar (Pegelak, Doğan, Trabzon) ile sabitlendi ve ojenolsüz periodontal patla (Pericem, Technew, Brezilya) kapatıldı (Resim 2). Verici bölge 4/0 rezorbe olmayan ipek ipele ile (Doğan, Ankara) primer olarak kapatıldı. Hastaya postoperatif olarak günde iki defa 1 dakika boyunca % 0.12 klorheksidin glukonat içeren gargara (Klorhex, Drogan, Ankara) 7 gün süreyle, ağrı kontrolü için ilk gün 2 defa, daha sonra ağrı oldukça kullanılmak üzere flurbiprofen tablet (Majezik Film Tablet 100mg, Sanovel, İstanbul) önerildi. Operasyon sonrası 10. günde dikişler ve periodontal pat alındı. Operasyondan 1 ay sonraki yumuşak doku volümündeki artış gözlemlendi.

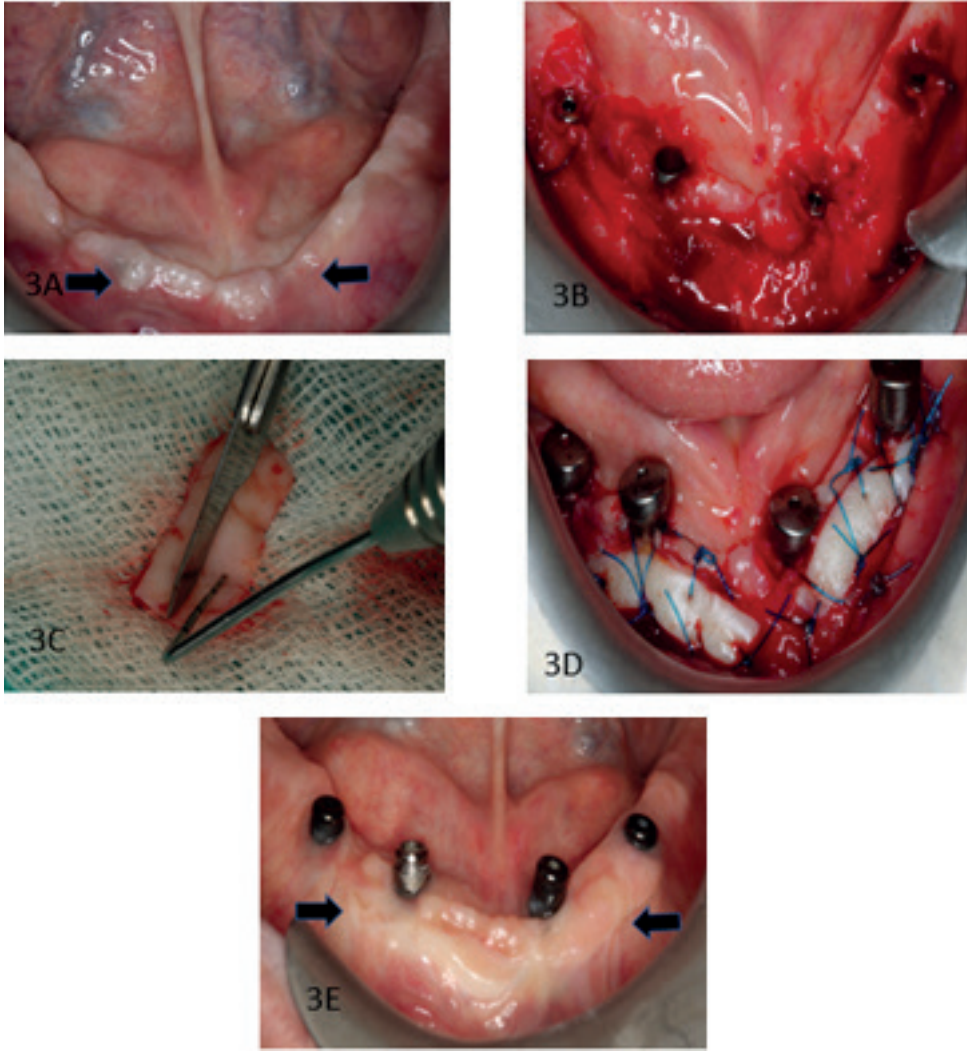


Resim 2. A) Üst çene sağ posterior bölgede implantlar çevresinde sığ vestibüler sulkus ve hareketli alveoler mukoza varlığı B) Cerrahi yatağın hazırlanması C) Palatinalden epitelyum kaplı SBDG alınarak operasyon sahası dışında de-epitelize edilmesi D) Greftin alıcı bölgeye sabitlenmesi E) Operasyondan 1 ay sonraki yumuşak doku volümündeki artış

OLGU-3

070 yaşında diş eksikliği şikayeti ile kliniğimize başvuran ve sabit protetik restorasyon kullanmak isteyen, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan, erkek hastanın klinik ve radyolojik muayenesi yapıldı. Mevcut 43 nolu implantına ek olarak 32,34 ve 44 nolu bölgelere 3 adet implant (Medentika Mikrocone) uygulandı. Komplikasyonsuz oseointegrasyon süreci sonrasında iyileşme başlıkları yerleştirilirken implantlar çevresinde yetersiz KM miktarını arttırmak amacıyla çift taraflı SDG ile birlikte vestibüloplasti uygulanması planlandı. İmplantların bukkalinde alıcı yatak hazırlandı. Konvansiyonel yöntemle palatinal bölgeden SDG elde edilerek alıcı

yatağa 5/0poly (glycolide-co-lactide)(PGLA) rezorbe olabilen suturlar (Pegelak, Doğsan, Trabzon) ile sabitlendi, bölge ojenolsüz periodontal patla (Pericem, Technew, Brezilya) kapatıldı (Resim 3). Hastaya postoperatif olarak günde iki defa 1 dakika boyunca % 0.12 klorheksidin glukonat içeren gargara (Klorhex, Drogosan, Ankara) 7 gün süreyle, ağrı kontrolü için ilk gün 2 defa, daha sonra ağrı oldukça kullanılmak üzere flurbiprofen tablet (Majezik Film Tablet 100mg, Sanoval, İstanbul) önerildi. Operasyon sonrası 10. günde dikişler ve periodontal pat alındı. Palatinal bölgedeki verici sahanın iyileştiği gözlemlendi. İmplantların bukkal bölgesinde KM genişliğinde artış tespit edildi.

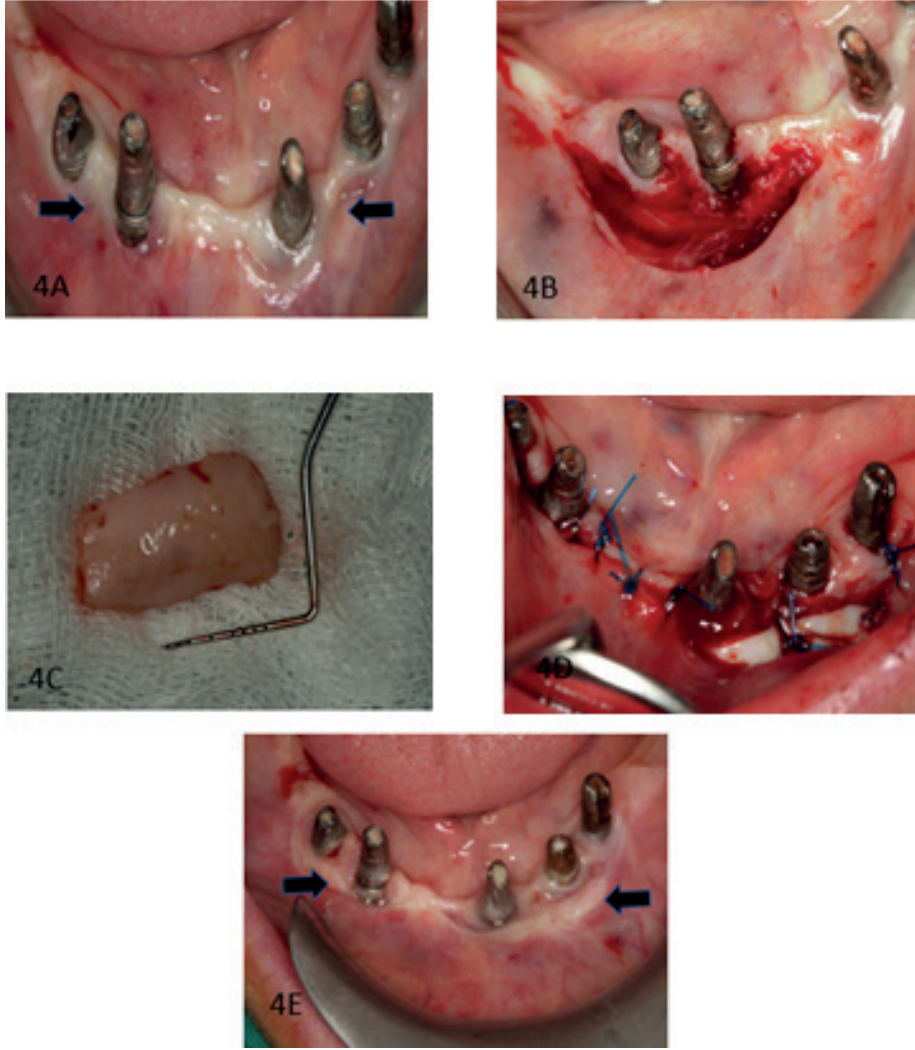


Resim 3. A) Hastanın başlangıç görüntüsü, implant uygulaması sonrası, sığ vestibül sulkus ve yetersiz KM varlığı B) İmplantların ağız ortamına açılması ve dişeti şekillendiricilerinin takılması C) Palatinal bölgeden SDG elde edilmesi ve SDG nin iki parçaya bölünmesi D) Greftin alıcı yataklara çift taraflı sabitlenmesi E) Operasyondan 1 ay sonra implantlar çevresinde artmış yapışık KM

OLGU- 4

12 yıl önce implant uygulaması yapılan, 56 yaşında, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan kadın hasta implantlar çevresinde dişetinde kanama ve ağrı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın klinik ve radyolojik muayenesi yapıldı. Alt çene anterior bölgede 33,34,35 ve 43,44 nolu implantlar çevresinde yetersiz KM varlığı, sondlamada kanama, implant abutmentleri üzerinde plak birikimi gözlemlendi. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben KM miktarını arttırmak amacı ile çift taraflı SDG operasyonu uygulanmasına karar verildi. İmplantların bukkalinde alıcı yataklar hazırlandıktan sonra konvansiyonel yöntemle palatinal bölgeden serbest dişeti-

refi alındı ve alıcı yataklara 5/0 poly (glycolide-co-lactide) (PGLA) rezorbe olabilen suturlar (Pegelak, Doğan, Trabzon) ile sabitlendi, bölge ojenolsüz periodontal patla (Pericem, Technew, Brezilya) kapatıldı (Resim 4). Hastaya postoperatif olarak günde iki defa 1 dakika boyunca % 0.12 klorheksidin glukonat içeren gargara (Klorhex, Drogsan, Ankara) 7 gün süreyle, ağrı kontrolü için ilk gün 2 defa, daha sonra ağrı oldukça kullanılmak üzere flurbiprofen tablet (Majezik Film Tablet 100mg, Sanovel, İstanbul) önerildi. Operasyon sonrası 10. günde dikişler ve periodontal pat alındı. Palatinal bölgedeki verici sahanın iyileştiği gözlemlendi. İmplantların bukkal bölgesinde yapışık KM genişliğinde artış tespit edildi.

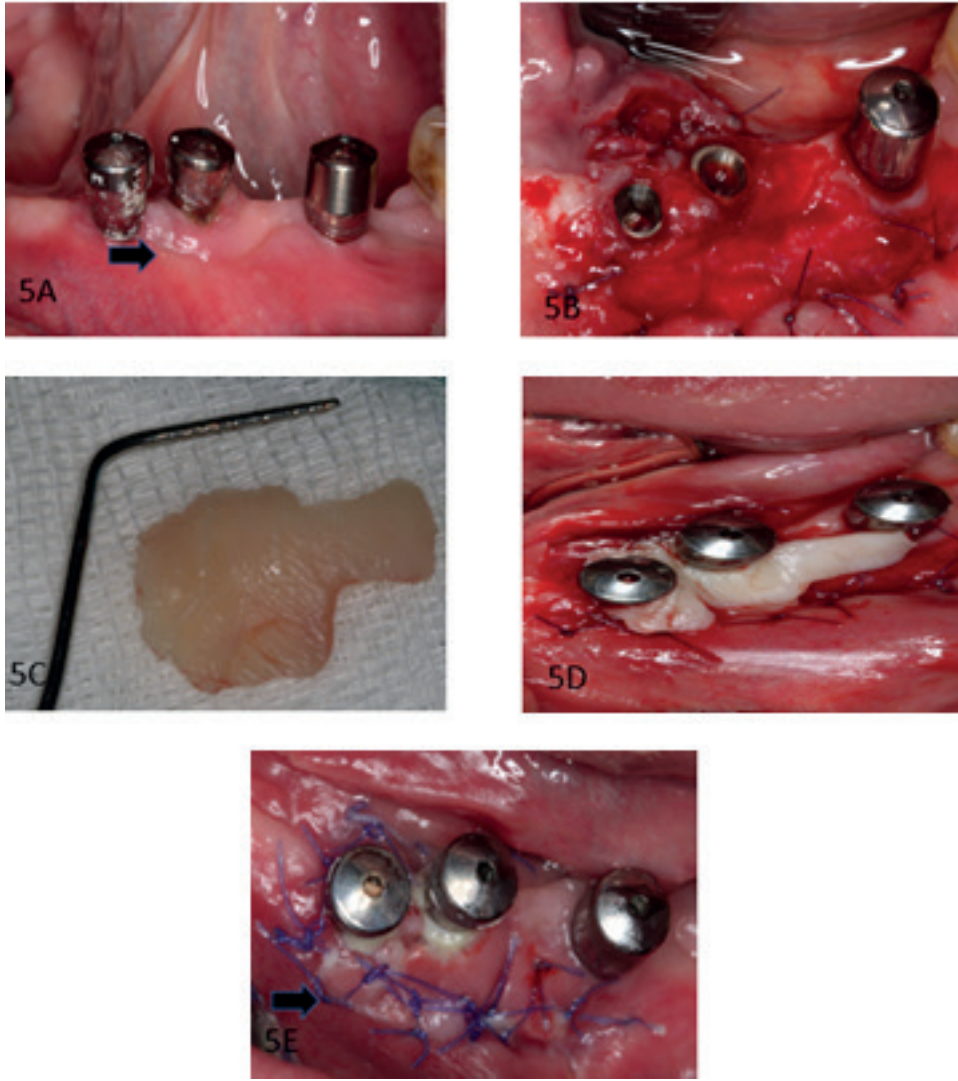


Resim 4. A) İmplantlar çevresinde mobil ve yetersiz KMB) Alıcı yatakların hazırlanması C) Palatinal bölgeden SDG elde edilmesi D) Greftin alıcı yataklara çift taraflı sabitlenmesi E) Operasyondan 1 ay sonra implantlar etrafında KM miktarındaki artış

OLGU- 5

4 yıl önce implant uygulaması yapılan 58 yaşında, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan, implanlar çevresinde diş fırçalama sırasında rahatsızlık ve dişetinde kanama şikayeti ile kliniğimize başvuran erkek hastanın klinik ve radyolojik muayenesi yapıldı. Alt çene sol posterior 33,34,35 nolu bölgelerde de implantlar çevresinde sığ vestibül sulkus mevcudiyeti,yetersiz KM varlığı ve plak birikimi görüldü.Hastanın sabit protetik üst yapıları sökülerek yileşme başlıkları yerleştirildi. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben SDG uygulaması planlandı. İmplantlar çevresinde alıcı yatak hazırlandı, palatinal bölgeden konvansiyonel yöntemle SDG elde edildi, alıcı yatağa iyileşme başlıklarına uygun şekilde adapte edi-

lerek 5/0 poly(glycolide-co-lactide)(PGLA) rezorbe olabilen suturlar (Pegelak, Doğan, Trabzon) ile sabitlendi, bölge oje-nolsüz periodontal patla(Pericem, Technew, Brezilya)kapatıldı (Resim 5). Verici bölge 4/0 rezorbe olmayanipek sutur ile(Doğan, Ankara) primer olarak kapatıldı. Hastaya postoperatif olarak günde iki defa 1 dakika boyunca % 0.12 klorheksidin glukonat içeren gargara(Klorhex, Drogan, Ankara) 7 gün süreyle, ağrı kontrolü için ilk gün 2 defa, daha sonra ağrı oldukça kullanılmak üzere flurbiprofen tablet (Majezik Film Tablet 100mg, Sanovel, İstanbul) önerildi. Operasyon sonrası 10. günde dikişler ve periodontal pat alındı. Palatinal bölgedeki verici sahanın iyileştiği gözlemlendi. İmplantların bukkal bölgesinde KM genişliğinde artış tespit edildi.



Resim 5. A) Alt çene sol alt posterior bölge implantlar çevresinde yetersiz KM mevcudiyeti B) Alıcı yatağın hazırlanması C) Palatinal bölgeden alıcı yatağa uygun şekilde greft elde edilmesi D) Greftin alıcı bölgeye 5/0 rezorbe suturlarla sabitlenmesi E) Operasyondan 10 gün sonra, suturlar alınmadan önceki görünüm

TARTIŞMA

Peri-implant doku sağlığını korumak için minimum miktarda KM ihtiyacı, tartışmalı bir konudur (5). Bazı çalışmalar, minimum KM miktarı eksikliği ile mukozal inflamasyon arasında bir ilişki kurmayı başaramamış, diğer çalışmalar ise plak birikimi ve marjinal inflamasyonun <2 mm KM ile implant bölgelerinde daha sık olduğunu göstermiştir (16-19).

Yapılan bir çalışmada, <2 mm KM bandı olan bölgelerde fırçalama rahatsızlık düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş, buna bağlı olarak, <2 mm KM bandına sahip (sığ grup) implant alanlarının, ≥2 mm KM bandına sahip (geniş grup) olan bölgelere göre daha fazla plak tutulumu ve daha fazla sondlamada kanama gösterdiği de bulgulanmıştır. Sığ gruptaki fırçalama rahatsızlıklarının Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri, geniş gruptakilerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (20).

Büyüközdemir ve ark. keratinize dokunun dental implantlar için gerekliliğini immünolojik, radyografik ve klinik parametreler yönlerinden değerlendirdikleri çalışmalarında peri-implant KM'yi yetersiz (≤ 2 mm) ve yeterli (> 2 mm) olarak gruplamışlardır. Yetersiz KM genişliği olan implant grubunda SDG ile KM genişliğinde artış sağlamışlar ve KM genişliğinin artması ile klinik ve immünolojik parametrelerde anlamlı bir şekilde iyileşme elde edilmiştir. Total IL-1 β seviyesi ve peri-implant oluk sıvısı miktarı anlamlı şekilde azalmıştır (21).

İmplant çevresi yumuşak doku fenotipi de başarılı bir implant restorasyonu sağlanması için önemlidir. İmplant çevresinde kalın mukozal doku varlığında daha az kemik kaybı görülebileceği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (16,17).

Wennström ve ark. yaptıkları derlemede, peri-implant yumuşak doku sağlığı ve stabilitesini sağlamada KM ihtiyacının belirlenmesi amacıyla yaptıkları literatür taramasında 17'si insan ve 2'si hayvan olmak üzere 19 uygun makale belirlenmiş; implant kaybı, peri-implant sağlık, oral hijyen, yumuşak doku çekilmeleri, marjinal kemik düzeyindeki değişiklikler ölçütlerinde değerlendirilmiştir. 5 çalışmada yetersiz KM genişliği (<2mm) ile yüksek plak skorları arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmaların yarısında KM < 2mm olan implantlar çevresinde yüksek sondlamada kanama skorları görülürken yayınların çoğunda cep derinlikleri yönünden fark bulunmamıştır. 3 longitudinal çalışmadan 2'sinde KM'nin çekilme üzerinde uzun dönemde farklılık yaratmadığı bildirilmiştir. KM'nin kemik düzeyi değişimi veya implant kaybı üzerine etkisine ait kanıtlar henüz çok az olduğu için yorum yapılamamıştır. Bu derleme bulguları sonucunda; implantların çevresinde sağlık ve doku stabilitesini sağlamada KM'ye ihtiyaç olduğunu destekleyen kanıtların sınırlı olduğu görülmektedir (5).

Guo-Hao Lin ve ark. yaptığı derlemede KM miktarının implant etrafındaki dokular üzerindeki etkisini araştırarak 11 makale incelenmiştir. Yapılan meta-analizlerin sonuçlarına göre yetersiz KM miktarının yüksek plak indeksi (PI)/modifiye plak indeksi (mPI), modifiye gingival indeks (mGI), mukozal çekilmeler ve dolayısıyla ataçman kaybı değerleriyle birlikte görüldüğü; sondlamada kanama (SK), modifiye kanama indeksi (mKI), cep derinliği (CD) ve kemik kaybı ile arasında önemli bir ilişki olmadığı görülmüştür (22).

Warrar ve ark. maymunlarda yaptığı bir çalışmada, implant çevresinde yapışık KM olmayan bölgelerde, yapışık KM olan bölgelere oranla plağa bağlı doku yıkımının daha fazla olduğu gösterilmiştir (23).

Hämmerle ve ark. yaptığı derlemede ise eğer hasta implant bölgesinde yeterli bir oral hijyen sağlayabiliyorsa; peri-implant bölgede yapışık keratinize dişeti varlığının şart olmadığı belirtilmiştir (24).

İmplant çevresi KM yetersizliğinin plak akümülyasyonu, mukozal inflamasyonu, klinik ataşman kaybını, yumuşak doku çekilmesi ve peri-implant alveoler kemik kaybı riskini artırdığı destekleyen araştırmacılar olmasına rağmen bazı araştırmacılar implant sağ kalım oranının KM bağlı olmadığını ve implant çevresi keratinize mukoza yokluğunda peri-implant mukoza sağlığının korunabildiğini savunmaktadır (25).

Thoma ve ark. yaptıkları bir meta-analizde, otojen greftlerle yumuşak doku ogmentasyon tekniğinin KM genişliğini ve kalınlığını artırarak peri-implant doku sağlığını korumada en öngörülebilir teknik olduğu sonucuna varmışlardır (26).

Önemli kanıtlar, yumuşak doku sağlığı ve estetiği için periodontal ve peri-implant plastik cerrahi rekonstrüksiyonunda otojen yumuşak doku greftleme kullanımını desteklemektedir. SDG tekniği diş ve implant bölgelerinde KM genişliğini ve yumuşak doku kalınlığını arttırmak için tercih edilen yak-

laşım olarak kabul edilirken, SBDG tabanlı teknikler yüksek estetik sonuçlarla birlikte tam kök kapama (veya yumuşak doku çekilmelerinde kapama) elde etmek için en büyük öngörülebilirliği sağlar. Peri-implant doku sağlığı için yeterli KM genişliği ve kalınlığı önemli faktörlerdir. Otojen greft temelli tekniklerin peri-implant yumuşak doku ogmentasyonu elde edilmesinde en etkili teknik olduğu düşünülebilir (27).

Sonuç olarak; dental restorasyon çevresinde keratinize doku bandının bulunmaması ağız hijyeni sağlanmasını zorlaştırmaktadır. Doğal dişler ile dental implantlar arasındaki histolojik farklılıklardan dolayı dental implantlarda enfeksiyonun daha hızlı ilerlediği düşünüldüğünde keratinize dişeti varlığının uzun dönem implant başarısı için gerekli olduğu görülmüştür (28).

Başlangıç KM miktarları yetersiz olan (0-1 mm) vakalarında KM genişliğinde ortalama 3-6 mm artış saptanmıştır. En fazla kazanç SBDG yapılan vakada elde edilirken keratinize mukaza kalınlığı yine bu vakada 4-5 mm artmıştır. Bu olgularda SDG ve SBDG operasyonunun, keratinize dişeti eksikliği olan implantlar etrafında keratinize dişeti genişliği elde etmek veya arttırmak için başarılı bir tedavi prosedürü olabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(1):1-8.
2. Lin CY, Chen Z, Pan WL, Wang HL. Impact of timing on soft tissue augmentation during implant treatment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29(5):508-521.
3. Bassetti RG, Stähli A, Bassetti MA, Sculean A. Soft tissue augmentation around osseointegrated and uncovered dental implants: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2017 ;21(1):53-70.
4. Thoma DS, Beniç GI, Zwahlen M, Hämmerle CH, Jung RE. A systematic review assessing soft tissue augmentation techniques. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(4):146-65.
5. Wennström JL and Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:136-146.
6. Baltacıoğlu E, Bağış B, Korkmaz FM, Aydın G, Yuva P, Korkmaz YT. Peri-Implant Plastic Surgical Approaches to Increasing Keratinized Mucosa Width: Which to Use and When? *Jour Oral Implantol* 2015;41(3):e73-e81.
7. Nabers JM. Free gingival grafts. *Periodontics*, 1966;4(5):243-245.
8. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR. Carranza's Clinical Periodontology. Carranza FA. 2011.
9. Zucchelli G, Felice P, Mazzotti C, Marzadori M. 5-year outcomes after coverage of soft tissue dehiscence around single implants: a prospective cohort study. *Eur J Oral Implantol* 2018;11(2):215-224.
10. Tavelli L, Barootchi S, Nguyen TVN, Tattan M, Ravidà A, Wang HL. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2018;89(9):1075-1090.
11. Thoma DS, Buranawat B, Hämmerle CH, Held U, Jung RE. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in

- partially edentulous areas: a systematic review. *Jour Clin Periodontol* 2014;41(15):S77-91.
12. Zuhr O, Bäumer D, Hürzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. *Jour Clin Periodontol* 2014;41:123-142.
 13. Feuillet D, Keller JF, Agossa K. Interproximal Tunneling with a Customized Connective Tissue Graft: A Microsurgical Technique for Interdental Papilla Reconstruction. *Inter Jour of PeriodonRestor Dentist* 2018;38(6).
 14. Mahajan A, Bharadwaj A, Mahajan P. Comparison of periosteal pedicle graft and subepithelial connective tissue graft for the treatment of gingival recession defects. *AustDental Jour* 2012;57(1):51-57.
 15. Small PN, Tarnow DP. Gingival recession around implants: a 1-year longitudinal prospective study. *InterJour Oral Maxillofac Implant* 2000;15(4).
 16. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. Reaction of crestal bone around implants depending on mucosal tissue thickness. A 1-year prospective clinical study. *Stomatol* 2009;11(3):83-91.
 17. Puisys A, Linkevicius T. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone level implants. A prospective controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2015;26(2):123-129.
 18. Chung DM, Oh TJ, Shotwell JL, Misch CE, Wang HL. Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces. *J Periodontol* 2006;77(8):1410-20.
 19. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(4):491-496.
 20. Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araújo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(6):650-5.
 21. Buyuközdemir AS, Berker E, Akincibay H, Uysal S, Erman B, Tezcan İ, Karabulut E. Necessity of keratinized tissues for dental implants: a clinical, immunological and radiographic study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015;17(1):1-12.
 22. Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol* 2013;84(12):1755-1767.
 23. Warrer K, Buser D, Lang NP, Karring T. Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa, An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1995;6(3):131-8.
 24. Hämmerle CHF, Schou S, Holmstrup P, Hjorting-hansen E, Lang NP. Plaque-induced marginal tissue reactions of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 1992;3(4):149-161.
 25. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Yi YJ, Lee HJ, Kim S. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(3):e24-8.
 26. Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CHF, Schwarz F, Jung RE et al. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:32-49.
 27. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *J Periodontol* 2020;91(1):9-16.
 28. Yeung SC. Biological basis for soft tissue management in implant dentistry. *Aust Dent Jour* 2008;53(1):39-42.