

*Journal of Human Rhythm*  
*2020;6(3)*



**Journal of  
Human Rhythm**

e-ISSN: 2149-455X

Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 6

Sayı / Issue: 3

Eylül / September: 2020



**REVIEW ARTICLE / DERLEME**

**Yoğun Bakımda COVID-19'lu Hastada Solunum Yetmezliği Yönetimi**  
**Respiratory Failure Management in the Patient with COVID-19 in Intensive Care**

Havva KOCAYİĞİT, Ali Metin ÜLGEN, Ayça TAŞ TUNA

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya / Türkiye

*ORCID*

Havva KOCAYİĞİT: <https://orcid.org/0000-0002-8719-7031>

Ali Metin ÜLGEN: <https://orcid.org/0000-0001-5387-0454>

Ayça TAŞ TUNA: <https://orcid.org/0000-0001-6764-2647>

*Geliş Tarihi / Received: 8 Eylül 2020*

*Kabul Tarihi / Accepted: 6 Ekim 2020*

Corresponding author: Havva KOCAYİĞİT

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya / Türkiye

Tel: +90(542)5950020

E-mail:havvakocayigit@gmail.com

**Özet**

Çin'in Wuhan şehrinde ilk Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü tespit edildikten yaklaşık 2 ay sonra ülkemizde de 10 mart 2020 de ilk vaka tespit edilmiştir. Vaka sayıları gün geçtikçe artarken hastalığın şiddetine göre önce yataklı servislerde daha sonra da yoğun bakım ünitelerinde yoğunluk

yaşanmıştır. COVID-19 pandemisi ARDS ve multiorgan yetmezliklerine neden olarak hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı ve 3. basamak yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Bu nedenle hastalığın bilinen etkin bir tedavisi olmamasına rağmen yoğun bakımlarda sağlanan destek tedavisi hem hastalığın gidişatına hem de mortalite üzerine etkili olmaktadır.

**Abstract**

2 months after the detection of the first Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) case in Wuhan, China, the first case was detected in our country on March 10, 2020. While the number of cases is increasing day by day, intensive care units are filled with patients who

suffer from respiratory failure due to COVID-19. COVID-19 pandemic causes ARDS and multiorgan failure, requiring mechanical ventilator and 3rd step intensive care follow-up. For this reason, although there is no known effective treatment specific for the disease, supportive treatment which is provided in intensive care units are affects on mortality rates.



In this review, our aim is to draw attention to the issues that need to be considered in the intensive

care follow-up of people diagnosed with COVID-19.

Çin'in Wuhan şehrinde ilk Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü tespit edildikten yaklaşık 2 ay sonra ülkemizde de 10 mart 2020 de ilk vaka tespit edilmiştir. <sup>1</sup> Vaka sayıları gün geçtikçe artarken hastalığın şiddetine göre önce yataklı servislerde daha sonra da yoğun bakım ünitelerinde yoğunluk yaşanmıştır.

Bilindiği üzere SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 (Corona Virus 2019) olarak isimlendirilmiştir. COVID-19 hastalığı pek çok hastada asemptomatik veya hafif semptomlarla atlatılırken, ek hastalığı ve komorbiditeleri olan kişilerde daha ağır seyretmektedir. Hastaların yaklaşık % 44'ünde akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve solunum yetmezliği gelişmekte ve bu hastalar yoğun bakımlarda takip edilmektedirler. <sup>2</sup> Bu derlemede amacımız COVID-19 tanısı almış olan kişilerin yoğun bakım takiplerinde dikkat edilmesi gereken konulara dikkat çekmektir.

Genomik araştırmalarda SARS-Cov-2 virüsü %88 oranında yarasa kökenli corona virüsü ile ilişkili bulunmuştur ve SARS-CoV, MERS-CoV gibi salgınlar yapmış olan üyeleri bulunan coronavirüs ailesindedir. <sup>3</sup> Virüs insandan insana öksürme ve hapşırma sonucu oluşan damlacık yoluyla bulaşmakla birlikte, bulaş olan yüzeylerde de 96 saate kadar canlı kalabildiği bildirilmiştir. <sup>4</sup> SARS-CoV-2 bulaşı sonrası inkübasyon süresi ortalama 5.2 gündür. <sup>5</sup>

Hastalık sıklıkla ateş, kuru öksürük, halsizlik, miyalj ve dispne ile kendini gösterir ve üst solunum yolundan alt solunum yollarına doğru ilerler. Hafif hastalık tablosuyla başvuran, altta yatan hastalığı olmayan ve 50 yaşından genç hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmeyebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde takip eden hekim tarafından karar verilir. Semptom ve bulguları devam eden, ateşi olmayıp ateşi çıkanlar, öksürük bulgusunda artış olanlar veya nefes darlığı gelişen hastalara yatış verilerek hastanede takip ve tedavi başlanır. Hastalığın şiddeti arttıkça semptomlar ağırlaşır ve ciddi nefes darlığı ve hipoksi gözlenir. <sup>6</sup>

Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi protokolü'ne göre hastanın takibinde aşağıdaki bulguların saptanması halinde hasta yoğun bakıma alınması önerilir; <sup>7</sup>

- Dispne ve solunum sıkıntısı
- Solunum sayısı  $\geq 30$ /dk
- $PaO_2/FiO_2 < 300$
- İzlemde oksijen ihtiyacı artışının olması
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen  $SpO_2 < \% 90$  veya  $PaO_2 < 70$  mmHg olması
- Hipotansiyon [Sistolik kan basıncı (SKB)  $< 90$  mmHg ve olağan SKB'de 40 mmHg'den fazla düşüş ve ortalama arter basıncı  $< 65$  mmHg, taşikardi  $> 100$ / dk)



- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyon
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve kutis marmoratus gibi cilt bozuklukları görülmesi.

Günümüzde COVID-19'un hala etkin bir tedavisi yoktur ve bazı hastalarda hızla ARDS, sepsis ve multi-organ yetmezlikleri gelişebilmektedir. Hastaların yoğun bakım takip süreçlerinde hasta izolasyonu, solunum desteği (noninvaziv/invaziv), sıvı ve beslenme desteği ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik tedavisi önerilmektedir.<sup>8</sup>

Yoğun bakım takibi esnasında hipoksemik solunum yetmezliği gelişen hastalarda yüksek-akım nazal kanül (HFNC) veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği uygulanabilir. HFNC (akım 60 L/ dk, FiO<sub>2</sub> < %60 olacak şekilde ) uygulanabilir. NIMV için helmet maske, nonvented tam yüz maskesi veya oronazal maskeler kullanılabilir. NIMV 8-15 cmH<sub>2</sub>O sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) veya iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (BİPAP) (inspiratuar basınç 8-10 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 5-10 cmH<sub>2</sub>O) şeklinde uygulanabilir. HFNC ve NIMV, entübasyon ihtiyacını azaltabilir fakat damlacık yoluyla bulaş riski açısından uygulayıcılar dikkatli olmalıdır. Hastalar mümkünse negatif basınçlı tek kişilik odalarda takip edilmelidir. İnspiryum ve ekspiryum devrelerine viral/bakteriyel filtre yerleştirilmelidir. Ayrıca tüm çalışanlar kişisel koruyucu ekipmanlarla hastalara yaklaşmalıdır.<sup>7</sup>

Pron pozisyonu mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ventilasyon/perfüzyon oranını arttırdığı bilinen bir uygulamadır. COVID-19 salgını süresince uyanık hastalarda da uygulanmış ve etkili olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu nedenle tolere edebilen hastalarda uyanık pron pozisyonu günde birkaç kez, her seferinde en az 4 saat olacak şekilde uygulanabilir. Tam pron pozisyonuna dönemeyen hastalar sağ yan veya sol yan pozisyona yatırılabilirler.<sup>9</sup>

Bu tedavilere rağmen hiperkapnik asidoz, hipoksi, ciddi dispne, takipne ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı varsa mekanik ventilasyon uygulamasına geçilmelidir. COVID-19 tanılı hasta entübasyonunda bulaş olmasını önlemek amacıyla:

- Kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalı,
- Kas gevşetici ajanlar kullanılmalı,
- Mümkünse videolaringoskop kullanılmalı,
- Entübasyon tüpü klemlenmeli, mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra klemp açılmalı,
- Preoksijenizasyon uygulanarak pozitif basınçlı ventilasyon uygulamadan hızlı seri entübasyon yapılmalıdır.<sup>7</sup>

COVID-19'lu hastaların takibinde, hastaların oksijen saturasyonları düşük olmasına rağmen dispne belirtisi göstermemeleri entübasyonun ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili tartışmalara yol açmıştır. Araştırmacılar aşırı solunum eforunun toraks içi basınç artışları ile



birlikte akciğer hasarına yol açabileceğini bildirmişler (patient self -induced lung injury) ve bu nedenle entübasyonun daha erken evrede yapılmasını önermişlerdir. <sup>10</sup>

Bilindiği üzere Berlin kriterlerine göre ARDS son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı ve radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps ile açıklanamayan bilateral multilober buzlu cam dansiteleri, kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği (transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonunun olmadığına gösterilmesi) varlığında konur ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranına göre hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılır. <sup>11</sup>

- Hafif ARDS:  $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  (PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)
- Orta ARDS:  $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  (PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)
- Ağır ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  (PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)

COVID-19'a bağlı gelişmiş olan ARDS tablosunda inflamasyon nedeniyle hem vasküler hem de alveolar yapılar bozulmakta ve işlevleri olan gaz alışverişini yerine getirememektedirler. Gattinoni ve arkadaşları COVID-19' a bağlı gelişen ARDS'yi iki faza ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre ARDS'nin ilk fazını "L-tipi", ilerleyen evresini ise "H-tipi" olarak adlandırmışlardır. L-tipi ARDS'de akciğerlerin kompliyansı yüksektir (neredeyse normal kompliyans). Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon mekanizmalarının bozulmasına bağlı ventilasyon perfüzyon oranı düşüktür. Akciğer ağırlığı fazla artış göstermemiştir ve bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde akciğer fissürleri boyunca buzlu cam görüntüsü bulunur. Akciğerde havalanmayan bölüm az olduğundan recruitment manevrasından pek fayda görmezler. Hastaların oksijen saturasyonları düşük olsa bile nefes darlığı yaşamamalarının akciğer kompliyansının normal olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın bu evresinde hastaların yüksek tidal volüm (8-9 ml/kg) ve düşük PEEP (8-10 cmH<sub>2</sub>O) uygulamasını tolere edebileceğini belirtmişlerdir. H-tipi ARDS'de ise inflamasyonun ilerlemesiyle akciğer ödemi gelişmiş, alveoller dolmuş, akciğer kompliyansı düşmüştür. Yüksek şant oranı gelişmiştir ve akciğer ağırlığı oluşan ödemden dolayı artmıştır. Bu evrede hastaların klasik ARDS tablosu gibi yüksek PEEP, düşük tidal volüm ile ventile edilmesi ve pron pozisyona alınması önerilmiştir. <sup>12</sup>

COVID-19 nedeni yoğun bakımda yatmakta olan hastaların uzamış entübasyonu sebebiyle trakeostomi açılması gerekebilmektedir. Ancak gereksiz cerrahi girişimi önlemek ve çalışan güvenliği için standart olarak 14 gün beklenmelidir. Trakeostomi açılmadan önce PCR testi ile viral yük kontrol edilebilir fakat virüs hastalığın ilk evrelerinde farekste yerleştiği için PCR negatifliğinin tam koruma sağlamayacağı unutulmamalıdır. İşlem negatif basınçlı odada uygulanmalı ve uygulayıcılar kişisel koruyucu ekipman (FFP3 maske, çift kat eldiven, gözlük, siperlik) kullanılmalıdır. İşlem derin sedasyon ve kas gevşetici etkisinde yapılmalıdır. Bronkoskop kullanılacaksa katater mount üzerindeki lastikli bölüm kullanılmalıdır. Tüpün vokal kord hizasına çekilmesi, bronkoskopun endotrakeal tüp içerisine yerleştirilmesi, trakeanın dilatasyonu sırasında mekanik ventilatör durdurulmalıdır. <sup>13</sup>

Trakeostomi uygulamasında cerrahi veya perkütan yöntemlerinden hangisinin tercih edileceği açık değildir ve hangi yöntemin daha az aerosol oluşturduğu belli değildir. Cerrahi trakeostomide elektrokoter kullanımı, perkütan trakeotomi de bronkoskopi kullanımı, devrenin ayrılması ve pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı aerosol oluşumunu artırabilir. Hangi yöntemin tercih edileceğine hastane kaynakları ve deneyim gözönünde bulundurularak yoğun bakım doktoru ile kulak burun boğaz uzmanı ile beraber karar vermelidir. Genel yaklaşım cerrahi trakeostominin tercih edilmesi yönündedir. <sup>7</sup>

#### *Mekanik Ventilasyondan Ayrılma Süreci (Weaning)*

Mekanik ventilasyondan ayrılma sürecinin başlatılması için bazı objektif kriterler kontrol edilmelidir. Bu kriterler:

1. Daha iyi oksijenasyon: PEEP  $\leq$  5 cm H<sub>2</sub>O ile PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> > 200 olması
2. Hemodinamik stabilite: Sürekli vazopresör infüzyonunun olmaması
3. Yeterli bilinç seviyesi: Hastanın uyanık veya kolayca uyandırılabilir olması
4. Yeterli Öksürük ve sekresyon yönetimi: Endotrakeal aspirasyona yanıt olarak etkili öksürük varlığı.
5. Solunum fizyolojisi kriteri: 2 dakikalık spontan solunum denemesinden (SSD) sonra hızlı yüzeysel solunum indeksi (RSBI) <100 olması

#### *Spontan Solunum Denemesi (SSD)*

Spontan solunumun yeterli olup olmadığı ideal olarak ventilatör desteği olmadan veya çok az destekle (düşük inspirasyon basınç desteği veya CPAP) ile yapılabilir. İnspiratuar basınç desteği (7 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar) solunum işini azaltır ve ekstübasyon sonrası süreç hakkında fikir verir. COVID-19 yayılım riski nedeniyle SSD sırasında T-parçası uygulamasından kaçınılması önerilir. Hastaların çoğunda 30 dakika boyunca yapılan SSD ekstübasyonun başarılı veya başarısız olunacağını belirlemede yeterlidir. SSD'de başarılı ve başarısız olma kriterleri Tablo'da verilmiştir. Ancak, yüksek oranda yeniden entübasyon riski olan hastalarda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, nöromusküler bozukluklar, ileri yaş gibi) SSD 120 dakikaya kadar uzayabilir

Tablo. Spontan Solunum Denemesinde Başarılı ve Başarısız Olma Kriterleri

Başarı Kriterleri	Başarısızlık Kriterleri
1. Solunum hızı <35 / dakika	1. Terleme
2. Kalp atım hızı <140 / dakika veya kalp atım hızı değişkenliği < % 20	2. Burun kanatlarının genişlemesi
3. FiO2 <0,4'te SpO2>% 90 veya PaO2> 60 mmHg	3. Solunum çabasını artması
4. Sistolik kan basıncı> 80 ve <180 mmHg	4. Taşikardi (Kalp atım hızında artış> 40 vuru / dakika)
	5. Kardiyak aritmiler
	6. Hipotansiyon
	7. Apne

### Sonuç

Sonuç olarak COVID-19 pandemisi ARDS ve multiorgan yetmezliklerine neden olarak hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı ve 3. basamak yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Bu nedenle hastalığın bilinen etkin bir tedavisi olmamasına rağmen yoğun bakımlarda sağlanan destek tedavisi hem hastalığın gidişatına hem de mortalite üzerine etkili olmaktadır.

### Referanslar

1. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Meşe EA. Turk J Med Sci, 50, (2020), 489-494
2. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. JAMA Intern Med. 2020;180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020.
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med 2020;382(13):1199–207
6. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. J Infect. 2020;80(4):401-406. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid 19 Rehberi 1 Haziran 2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>



8. WHO: coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 23. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.  
[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-20200223-ncov.pdf?sfvrsn=20200241e20200219fb20200278\\_20200212](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-20200223-ncov.pdf?sfvrsn=20200241e20200219fb20200278_20200212)  
[accessed 20200213 February 20202020].
9. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Critical Care* 2020;24(1):28. doi: 10.1186/s13054-020- 2738-5.
10. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):78. Published 2020 Jun 9. doi:10.1186/s13613-020-00692-6.
11. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Journal of American Medical Association* 2012;307(23):2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2.
13. Takhar A, Walker A, Tricklebank S, et al. Recommendation of a practical guideline for safe tracheostomy during the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2173-2184. doi:10.1007/s00405-020-05993-x.



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

**Kurkuminin meme kanserinde TGF-β temelli Smad4 sinyal yolağında etkisinin gen ekspresyon düzeyinde araştırılması**

**Investigating the Effects of Curcumin on the TGF-β mediated Smad4 Signaling Pathway in Breast Cancer at Gene Expression Level**

Erhan Bezdegümel<sup>1</sup>, Asuman Deveci Özkan<sup>3\*</sup>, Merve Nur İnce<sup>1</sup>, Zeynep Özman<sup>2</sup>, Bilge Nur Küçükakça<sup>1</sup>, Ahmet Yasir Men<sup>1</sup>, Gamze Güney Eskiler<sup>3</sup>, Cemil Bilir<sup>4</sup>, Süleyman Kaleli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 5, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Bezmi Alem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>4</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

ORCID

Erhan Bezdegümel: <https://orcid.org/0000-0002-5798-2186>

Asuman Deveci Özkan: <https://orcid.org/0000-0002-3248-4279>

Merve Nur İnce: <https://orcid.org/0000-0003-2884-5542>

Zeynep Özman: <https://orcid.org/0000-0002-8415-6883>

Bilge Nur Küçükakça: <https://orcid.org/0000-0002-7648-3083>

Ahmet Yasir Men: <https://orcid.org/0000-0002-1981-4587>

Gamze Güney Eskiler: <https://orcid.org/0000-0002-2088-9914>

Cemil Bilir: <https://orcid.org/0000-0002-1372-4791>

Süleyman Kaleli: <https://orcid.org/0000-0002-6043-2521>

*Geliş Tarihi / Received: 6 Ekim 2020*

*Kabul Tarihi / Accepted: 28 Ekim 2020*

**\*Sorumlu yazar:** Asuman DEVECİ ÖZKAN, Adres: Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Korucuk, 54290, Adapazarı, SAKARYA, Tel: 0 506 236 55 28, E mail: [deveci@sakarya.edu.tr](mailto:deveci@sakarya.edu.tr)



## ÖZET

**Amaç:** Kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinden izole edilen ve literatürde anti-kanser etkiye sahip olduğu bilinen bir polifenoldür. Kurkuminin, meme kanserinde MAPK ve PI3K sinyal yollarında etkisine dair çalışmalar bulunmasına rağmen, TGF-β sinyali üzerinde etkisine dair bir çalışma mevcut değildir. Bu kapsamda, mevcut çalışmada kurkuminin iki farklı alt tip [MCF-7 (Luminal A) ve MDA-MB-231 (triple negatif)] meme kanseri ve HUVEC kontrol hücrelerinde TGF-β sinyalinin düzenlenmesinde rol alan *GSK-3β*, *Smad4* ve *CCDN1* genlerinde ekspresyon seviyesinde etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Method:** Kurkuminin MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC hücrelerinde *GSK-3β*, *Smad4* ve *CCDN1* genlerinin ekspresyon seviyelerinde değişimlerin belirlenmesi için, kurkuminin etkin dozu belirlendikten sonra, kurkumin uygulanan hücrelerden RNA izole edilerek ilgili genlerin ekspresyon seviyeleri RT-PCR ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** WST-1 bulgularına göre meme kanseri hücrelerinde en etkin doz olarak belirlenen 10 µM

## ABSTRACT

**Aim:** Curcumin is a polyphenol extracted from the *Curcuma longa* plant known for its anti-cancer properties in the literature. Although the effects of curcumin on the MAPK and PI3K signaling pathways in breast cancer are known, its effect on the TGF-β signaling pathways has not been identified. In this context, our study aimed to determine the effects of curcumin on gene expression levels of *GSK-3β*, *Smad4* and *CCDN1*, which regulate the TGF-β signaling pathway, in two different subtypes of breast cancer [MCF-7 (Luminal A) and MDA-MB-231 (triple-negative)], and HUVEC control cell lines.

kurkumin uygulanan MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC hücrelerinde *GSK-3β* ekspresyon seviyeleri sırasıyla 6.1-, 15.0- ve 7.6- kat iken, *Smad4* ekspresyon seviyelerinin 1.7-, 5.1- ve 8.9- kat arttığı belirlenmiştir (p<0.05). Ayrıca, 10 µM kurkumin uygulanan MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC hücrelerinde *CCDN1* mRNA seviyesinin sırasıyla 7.6-, 3.8- ve 8.6- kat artığı tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak, kurkumin meme kanseri hücrelerinde TGF-β temelli sinyal yollarının düzenlenmesinde rol almaktadır. Ayrıca, kurkuminin daha agresif özelliğe sahip olan MDA-MB-231 hücrelerinde azalan *CCDN1* seviyesine bağlı olarak, MCF-7 hücrelerine göre *GSK-3β* ve *Smad4* 'ün ekspresyon seviyelerinde daha fazla kat artışına neden olduğu tespit edilmiştir. Ancak, kurkuminin meme kanseri hücrelerinde TGF-β temelli Smad4 ve diğer sinyal yollarında etkisinin belirlenmesine yönelik daha ileri moleküler analizlerin gerçekleştirilmesi gereklidir.

**Anahtar sözcükler:** Meme kanseri, Kurkumin, *GSK-3β*, *Smad4*, *CCDN1*.

**Materials and method:** First, the effective concentration of curcumin was determined using WST-1 viability assay to investigate its effects on *GSK-3β*, *Smad4* and *CCDN1* gene expression levels in MCF-7, MDA-MB-231, and HUVEC cell lines. Subsequently, RNA was isolated from cells treated with curcumin, and gene expression levels were analyzed by RT-PCR.

**Results:** 10 µM curcumin was the most effective concentration in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines according to WST-1 results. Our results showed a 6.1-, 15.0-, and 7.6- fold increase in *GSK-3β* expression levels and a 1.7-, 5.1-, and 8.9-fold increase in *Smad4* expression levels in MCF-7, MDA-MB-231, and HUVEC cell lines,



respectively. Additionally, 7.6-, 3.8- and 8.6-fold increase in *CCDN1* mRNA levels were detected in MCF-7, MDA-MB-231 and HUVEC cells, respectively following 10 µM curcumin incubation.

**Conclusion:** In conclusion, curcumin plays a role in the regulation of TGF-β-based signaling pathways in breast cancer cells. Furthermore, curcumin caused a higher increase in *GSK-3β* and

*Smad4* expression levels in the more aggressive MDA-MB-231 cells with reduced expression of *CCDN1* level than MCF-7 cells. However, further molecular analysis is required to determine the effect of curcumin on TGF-β-based Smad4 and other signaling pathways in breast cancer cells.

**Key words:** Breast cancer, Curcumin, GSK-3β and Smad4, CCDN1.

## GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (1) ve lumpektomi, radyasyon terapisi, kemoterapi ve endokrin tedavisi gibi çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen meme kanserinin nüks oranının hala yüksek olduğu bildirilmektedir (2,3). Bu nedenle, meme kanserinin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunan moleküler mekanizmaları anlamının yanı sıra her bir alt tipe özgü olarak tedavi seçeneklerinin belirlenmesi önemli rol oynamaktadır.

Kurkumin, *Curcuma longa L.* (zerdeçal) (4) rizomlarının en önemli bileşeni olmakla birlikte, zerdeçal bitkisinden elde edilen bir polifenolik bileşiktir (5). Kurkumin sahip olduğu anti-kanser, anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle son yirmi yıldır büyük bir ilgi görmektedir (6). Literatürde var olan çeşitli çalışmalarda kurkuminin meme başta olmak üzere, akciğer, baş ve boyun, prostat ve beyin tümörleri üzerindeki anti-kanser etkisi bildirilmiştir (7). Kurkumin, Wnt/β-katenin, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) /protein kinaz B (Akt), Janus kinaz (JAK)/ sinyal dönüştürücü ve aktivatör transkripsiyonu (STAT), mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolları ve p53 sinyal iletimi ve nükleer faktör-κB (NF-κB) sinyal yolağı da dahil olmak üzere farklı hücrel sinyal yolları ile ilişkili olarak kanser progresyonunda gerilemesinde terapötik etkiye sahiptir (8). Ancak kurkuminin tümör gelişiminin farklı aşamalarında hem bir tümör baskılayıcı hem de bir metastaz destekleyici olarak ikili bir rol oynayan TGF-β sinyali (9) üzerine olan etkisine dair literatürde bir çalışma bulunmamaktadır.

TGF-β tarafından başlatılan sinyal yolağının aktivasyonu için TGF-β'nin transmembran serin/treonin kinazlar olarak bilinen spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir. TGF-β, yapısal olarak aktif bir serin/treonin kinaz olan TGF-β reseptörü tip II'ye (TβRII) bağlanmaktadır. Aynı anda TGF-β reseptörü tip I (TβRI) de komplekse dahil edilerek TβRII tarafından fosforile edilmektedir. TβRI'in fosforilasyonu, aşağı yöndeki



sinyalleme kaskadlarını aktive etmektedir. Ancak hücre içi TGF- $\beta$  sinyal yolağı karmaşıktır ve birçok farklı sinyal yollarını aktive edilebilmektedir (10,11). TGF- $\beta$  sinyali ile başlatılan sinyal yolları arasında PI3K, Wnt/ $\beta$ -katenin, Smad ve MAPK gibi çeşitli sinyal yolları yer almaktadır. Ancak başlıca tercih edilen TGF- $\beta$  sinyal iletimi Smad temelli sinyal yolağıdır. Reseptörle aktive olan Smad2 veya Smad3 proteinleri (R-Smadlar), Smad4 ile kompleks oluşturmaktadır. Bunu takiben ortaya çıkan heteromerik Smad kompleksi, TGF- $\beta$ 'ya yanıt veren genlerin transkripsiyonunu düzenlemek üzere çekirdeğe geçmektedir (12,13). Bunun yanı sıra, glikojen sentaz kinaz 3- $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )  $\beta$ -katenini fosforile ederek ubiquitinasyonunu ve proteazomal degradasyonunu sağlayarak Wnt varlığında Smad3 ile kompleks oluşturarak Smad sinyal yolağında etkilidir (14-16). Yapılan bir çalışmada aktive edilmemiş Smad3'ün, ubiquitine bağlı proteazomal yıkımında  $\beta$ -kateninin yıkım kompleksini anımsatan bir şekilde GSK-3 $\beta$ 'nın rol aldığı gösterilmiştir (17). Ayrıca Smad4 aktivitesinin, MAPK ve Wnt/GSK3 bağımlı fosforilasyona bağlı olduğu ve GSK-3 $\beta$  tarafından Smad4'ün fosforile edildiği yapılan bir diğer çalışmada ortaya konmuştur (18). Bunun yanı sıra erken aşamalarda, birçok tümörde, siklin D (*CCND1*) ve c-Myc gibi proliferasyon genlerinin ekspresyon seviyesinin artması Ras/Erk ve Wnt onkojenik yolların aktivitesine neden olmaktadır (19). Bu mitojenik etki, MAPK ve Wnt/GSK3 sinyal yollarının aracılık ettiği TGF- $\beta$ /Smad4 anti-proliferatif aktivitesindeki artışla dengelenmektedir (18).

Bu kapsamda, mevcut çalışmada kurkuminin TGF- $\beta$  sinyalinin seçici olarak tercih ettiği Smad4 yolağı ile GSK3- $\beta$  arasındaki ilişkinin belirlenmesi için; iki farklı alt tip [MCF-7 (Luminal A) ve MDA-MB-231 (triple negatif)] meme kanseri ve HUVEC kontrol hücrelerinde GSK-3 $\beta$ , *Smad4* ve *CCND1* genlerindeki ekspresyon seviyelerinin belirlenerek araştırılması amaçlanmıştır.

## **MATERYAL VE YÖNTEM**

### ***Hücre Kültürü***

İnsan meme kanseri hücre hatları MCF7, MDA-MB-231 ve insan umbilikal ven endotel hücresi (HUVEC) hücre hattı American Type Culture Collection'dan (ATCC) satın alındı. Her üç hücre hattı, % 10 ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serumu (FBS) (Gibco, Invitrogen, USA) ve 100 unit penisilin / streptomisin (Gibco, Invitrogen, USA) içeren DMEM medyumunda kültüre edildi. Tüm hücre hatları nemlendirilmiş bir inkübatörde (Thermo Fisher Scientific) 37 °C'de % 5 CO<sub>2</sub> ile inkübe edildikten sonra analizler yapılmadan



önce Countes II Hücre Sayım cihazı (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) kullanılarak sayıldı.

### **Canlılık Analizi**

WST-1 kit protokolüne göre 96 kuyulu hücre kültürü plakalarında her bir kuyusuna  $2 \times 10^4$  hücre ekildikten sonra, MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC hücreleri 48 saat boyunca 5 ve 10  $\mu$ M dozlarda kurkumin ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda her bir kuyuya 10  $\mu$ l WST-1 boyası eklenerek 450 nm dalga boyunda Elisa Reader (Allsheng, Çin) ile ölçüm yapılmıştır. Kurkumin ile muamele edilmemiş olan kontrol hücre canlılığı % 100 olarak kabul edilerek, deney hücrelerinin canlılık oranları % olarak sunulmuştur.

### **RNA izolasyonu**

WST-1 canlılık analizini takiben, *GSK-3 $\beta$* , *Smad4* ve *CCND1* genlerinin ekspresyon seviyesindeki değişimlerin belirlenmesi için; 48 saat boyunca 5 ve 10  $\mu$ M kurkumin uygulanan MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC hücreleri PBS ile yıkanmış ve total RNA izolasyonu E.Z.N.A.VR Total RNA Kit (Omega Bio-Tek, Norcross, GA, ABD) ile uygun kit protokolüne göre yapılmıştır.

### **RT-PCR analizi**

İzole edilen RNA'ların miktar ve saflık tayini Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) cihazı ile yapılmıştır. İzole RNA'lardan High Capacity cDNA kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) kullanılarak uygun kit protokolüne göre cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. RT-PCR analizi için sentezlenen cDNA'ları kullanılarak *GSK-3 $\beta$* , *Smad4* ve *CCND1*'in mRNA düzeylerinde değişimler uygun probe kullanılarak RT-PCR cihazı (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) yardımıyla belirlenmiştir.

### **İstatistiksel Analizler**

Veriler "SPSS 22.0" istatistik programı kullanılarak ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hücrelerin canlılık yüzdeleri arasındaki farklılıklar tek-yönlü varyans analizi (Post-Hoc Tukey) ile değerlendirilmiştir. Farklı hücre gruplarındaki mRNA ifade düzeylerindeki farklılıklar istatistiksel olarak web tabanlı  $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$  metodu ile karşılaştırılmıştır.

## **SONUÇLAR**

### ***Kurkuminin sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi***

48 saat boyunca 5 ve 10  $\mu$ M kurkumin uygulanan meme kanseri hücrelerinde kurkuminin sitotoksik etkisi değerlendirildiğinde, kurkuminin artan konsantrasyonuna bağlı



olarak hücrelerde canlılık değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (Şekil 1;  $p < 0.01$ ). 5  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulanan MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde canlılık oranları sırasıyla %77.8 ve %55.6 iken, 10  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulandığında canlılık yüzdelerinin sırasıyla anlamlı bir şekilde %63.9'a ve %38.2 azaldığı tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ ). 5 ve 10  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulanan HUVEC hücrelerinde ise, canlılık yüzdeleri sırasıyla %82.9 ve %73.4 olarak analiz edilmiştir.

### ***TGF- $\beta$ sinyali ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeyinde değişimler***

Kurkuminin TGF- $\beta$  sinyali ile ilişkili genler üzerinde etkisinin belirlenmesi için, *Smad4* ve *GSK-3 $\beta$*  mRNA düzeyinde değişimler RT-PCR analizi ile belirlenmiştir (Şekil 2). 5  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulanan MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde *Smad4* ekspresyon seviyesi sırasıyla 1.3- ve 3.7- kat iken, 10  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulanan hücrelerde sırasıyla 1.7- ve 5.1-kat arttığı belirlenmiştir ( $p < 0.01$ ). Ayrıca, 5  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulanan hücrelerde *GSK-3 $\beta$*  mRNA seviyesi sırasıyla 6.1- ve 2.5-kat arttığı belirlenmesine rağmen, 10  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulandığında mRNA seviyelerinin anlamlı bir şekilde 6.1- ve 15.0-kat olarak arttığı analiz edilmiştir ( $p < 0.01$ ). HUVEC hücrelerinde ise kurkuminin artan dozuna bağlı olarak hem *Smad4* hem de *GSK-3 $\beta$* 'nin ekspresyon seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Ayrıca, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde kurkuminin *CCDN1* ekspresyon seviyesinde etkisi değerlendirildiğinde (Şekil 3); *CCDN1*'in mRNA seviyesinin kurkuminin artan dozuna bağlı olarak anlamlı bir şekilde arttığı ve özellikle 10  $\mu\text{M}$  kurkumin uygulandığında *CCDN1*'in ekspresyon seviyesinde artışın MCF-7 hücrelerinde (7.6-kat) MDA-MB-231 hücrelerine (3.8-kat) göre daha fazla olduğu belirlenmiştir.

### **TARTIŞMA**

Mevcut çalışmada, farklı konsantrasyonlarda kurkuminin farklı meme kanseri alt tiplerinde ve kontrol hücrelerindeki TGF- $\beta$  temelli Smad4 sinyal yolağı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen bulgulara göre, kurkuminin farklı meme kanseri alt tiplerinde kontrol hücre hattına göre kıyaslandığında sitotoksik etkiye sahip olduğu ve terapötik etkisinin meme kanseri alt tipine göre değiştiği belirlenmiştir. Ayrıca, kurkuminin TGF- $\beta$  temelli Smad4 sinyal yolağı üzerine olan düzenleyici etkisinin MDA-MB-231 hücrelerinde MCF-7 hücrelerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Kurkuminin potansiyel antikanser etkileri, *in vitro* ve *in vivo* olarak literatürde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Genel olarak, kurkuminin antitümör aktivitesi, farklı



meme kanseri hücre dizilerinde [MCF7, BT474 ve T47D (ER +, PR + HER2-), MDA-MB-231, MDA-MB-468 ve HCC1806 (ER-, PR-, HER2-) araştırılmıştır (20-22). Elde edilen veriler doğrultusunda, literatüre uyumlu olarak mevcut çalışmada da MDA-MB-231 triple negatif meme kanseri hücrelerinin, MCF-7 hormon bağımlı meme kanseri hücrelerine göre kurkumine daha duyarlı olduğu belirlenmiştir (23,24).

Meme kanseri hücrelerinde kurkumin, EMT, PI3K/AKT, JAK/STAT, NF- $\kappa$ B, ERK / p38 MAPK (25-27) dahil olmak üzere farklı sinyal yolaklarının baskılanmasıyla hücre döngüsünde tutulmaya ve apoptotik hücre ölümünü önemli ölçüde neden olmaktadır. Ayrıca kurkuminin meme ve pankreas kanserlerinde TGF- $\beta$  sinyalini de inhibe ettiği bildirilmiştir (28, 29). Bu nedenle, mevcut çalışmada ilk kez farklı gen ekspresyon profiline sahip ve kurkumine karşı farklı yanıt veren iki meme kanseri alt tipinde kurkumin ile TGF- $\beta$  temelli Smad4 sinyal yolağı ve *GSK-3 $\beta$*  arasındaki ilişkinin gen ekspresyon düzeyinde araştırılmıştır.

TGF-  $\beta$ , insan meme kanseri hücrelerindeki çeşitli sinyal yolaklarının güçlü bir inhibitörü olarak davranmaktadır (30,31). Bununla birlikte, TGF- $\beta$  'nın anjiyogenezi uyardığı, hücre dışı matris bozunmasını indüklediği veya antitümör immün tepkileri baskıladığına dair farklı çalışmalar bulunmaktadır (32,33). Chen ve arkadaşlarının (34) çalışmalarında triple negatif meme kanseri hücrelerinde kurkuminin TGF- $\beta$  ReseptörII'nin aşağı yönlü regülasyonunda yer alan *Snail*, *Twist*, *Vimentin*, *E-kaderin*, *P-Smad2*,  *$\beta$ -katenin* ve *GSK3- $\beta$*  ekspresyonundaki değişikliklere neden olarak TGF- $\beta$  sinyalini inhibe ettiği ve EMT'yi baskıladığı belirtilmiştir. Ayrıca, kurkuminin TGF- $\beta$  ile uyarılan TGF- $\beta$  duyarlı H358 ve A549 hücrelerinde *Smad2* ve *Smad* fosforilasyonunu inhibe ederken, TGF- $\beta$  sinyalinin fonksiyonel olmadığı ACC-LC-176 hücrelerinde fosforilasyonu inhibe edemediği tespit edilmiştir (35). Diğer yandan, *Smad4* Wnt ve MAPK sinyal yolaklarının aktivitesinde artan TGF- $\beta$  sinyallerinin anti-proliferatif etkisinde rol aldığı için, *Smad4*'ün tümör ilerlemede bir bariyer olarak rol oynadığı ortaya konmuştur (18).

Çalışmamızdan elde edilen veriler, kurkuminin TGF- $\beta$  temelli Smad4 sinyal yolağı aktivitesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin özellikle triple negatif meme kanseri hücrelerinde daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak Wnt/ $\beta$ -katenin ve/veya MAPK sinyalinin aktivitesine bağlı olarak TGF- $\beta$  temelli Smad sinyal yolağını farklı yönde etkileri söz konusu olduğundan dolayı (18), bu yolaklarda görevli genlerin ekspresyon seviyelerinin de araştırılması gerekliliği öne çıkmaktadır. Diğer bir durumda ise, TGF- $\beta$ -temelli hücre proliferasyonunun durması ve siklin bağımlı kinazların (CDK'ler) inhibisyonu



söz konusudur. Çekirdeğe geçen Smad kompleksi *p21* ve *p15* genlerinin transkripsiyonunu arttırarak CDK'lar ve bunların bağlanma ortakları olan siklinlerin ekspresyonu baskılayarak, hücre siklusunun G1 fazında tutulmasına neden olmaktadır (36). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde kurkumin uygulanan MDA-MB-231 hücrelerinde MCF-7 hücrelerine göre *CCDN1* seviyesinin daha fazla oranda azaldığı ve bu azalmaya paralel olarak *Smad 4* ve *GSK-3β* ekspresyon seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek eksprese olduğu belirlenmiştir. Ancak kurkuminin TGF-β-temelli hücre siklusu üzerine olan etkisinin tam olarak anlaşılması için bu yolda görevli *p21* ve *p15* gibi genlerin de ekspresyon seviyelerinin belirlenerek daha ileri yönde araştırılması gerekliliği öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, kurkumin meme kanseri hücrelerinde TGF-β temelli Smad4 sinyal yolağının düzenlenmesinde etkili olduğu ve normal hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda toksik etkisinden dolayı belirlenen sinyal yolağında genlerin ekspresyon seviyelerinin değişimine neden olduğu belirlenmiştir. Ancak, kurkuminin TGF-β temelli Smad4 sinyal yolağı üzerindeki etkisine neden olan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına ve daha ileri moleküler analizlerin gerçekleştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### **KAYNAKLAR**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin 2018; 68: 7–30.
2. Ananthkrishnan P, Balci FL, Crowe JP. Optimizing surgical margins in breast conservation. Int. J. Surg Oncol 2012; 585670.
3. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur. J. Cancer 2010; 46: 3219–3232.
4. Alibeiki F, Jafari N, Karimi M, Peeri Dogaheh H. Potent anti-cancer effects of less polar Curcumin analogues on gastric adenocarcinoma and

esophageal squamous cell carcinoma cells. Sci. Rep. 2017; 7: 2559.

5. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. Biochem. Pharmacol 2008; 75: 787–809.

6. Nagahama K, Utsumi T, Kumano T, Maekawa S, et al. Discovery of a new function of curcumin which enhances its anticancer therapeutic potency. Sci. Rep. 2016; 6: 30962.

7. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, et al. Curcumin and cancer: An “old-age”

disease with an “age-old” solution. Cancer Lett. 2008; 267: 133–164.

8. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Harsha C, Banik K, et al. Curcumin mediates anticancer





effects by modulating multiple cell signaling pathways. Clin. Sci. 2017; 131(15):1781-1799.

9. Bierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGF-B: The molecular Jekyll and Hyde of cancer. Nat. Rev. Cancer 2006; 6: 506–520.

10. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-signaling from cell membrane to the nucleus. Cell 2003; 113: 685–700.

11. De Caestecker M. The transforming growth factor-beta superfamily of receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2004; 15: 1–11.

12. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in TGF-beta signaling through Smads. Annu. Rev. Cell Dev. Biol 2005; 21: 659–693.

13. Moustakas A, Heldin CH. Non-Smad TGF-beta signals. J. Cell. Sci. 2005; 118: 3573–3584.

14. Furuhashi M, Yagi K, Yamamoto H, Furukawa Y, et al. Axin facilitates Smad3 activation in the transforming growth factor- signaling pathway. Mol Cell Biol. 2001; 21: 5132– 5141.

15. Jian H, Shen X, Liu I, Semenov M. et.al. Smad3-dependent nuclear translocation of b-catenin is required for TGF-1-induced proliferation of bone marrow-derived adult human mesenchymal stem cells. Genes & Dev. 2006; 20: 666–674.

16. Liu C, Li Y, Semenov M, Han C. et al. Control of -catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. Cell 2002; 108: 837–847.

17. Guo X, Ramirez A, Waddell DS, Li Z, et al. Axin and GSK3- control Smad3 protein stability and modulate TGF- signaling. Genes Dev. 2008; 22(1): 106-20.

18. Demagny H, Araki T, De Robertis EM. The tumor suppressor Smad4/DPC4 is regulated by phosphorylations that integrate FGF, Wnt, and TGF- $\beta$  signaling. Cell Rep. 2014; 9(2): 688-700.

19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646–674.

20. Rowe DL, Ozbay T, O'Regan RM, Nahta R. Modulation of the BRCA1 protein and induction of apoptosis in triple negative breast cancer cell lines by the polyphenolic compound curcumin. Breast Cancer (Auckl) 2009; 2: 61–75.

21. Panda AK, Chakraborty D, Sarkar I, Khan T, et al. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. J Exp Pharmacol 2017; 31: 31–45.

22. Liu D, Chen Z. The effect of curcumin on breast cancer cells. J Breast Cancer. 2013; 16: 133–137.

23. Cridge BJ, Larsen L, Rosengren RJ, Lubahn DB, et al. Curcumin and its derivatives in breast cancer: current developments and potential for the treatment of drug-resistant cancers. Oncol Discov 2013; 1: 6.

24. Lai HW, Chien SY, Kuo SJ, Tseng LM, et al. The potential utility of curcumin in the treatment of HER-2-overexpressed breast cancer: an in vitro and in vivo comparison study with herceptin. Evid.-Based Complementary Altern. Med 2012; 486568.

25. Song X, Zhang M, Dai E, Luo Y. Molecular targets of curcumin in breast cancer (Review). Mol Med Rep 2019; 19: 23–29.

26. Banik U, Parasuraman S, Adhikary AK, Othman NH. Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. J Exp Clin Cancer Res 2017; 36: 98.

27. Wang Y, Yu J, Cui R, Lin J, et.al. Curcumin in treating breast cancer: a review. J Lab Autom 2016; 21: 723–731.

28. Li Y, Chen ZQ, Li YD. Effects of curcumin on the epithelial mesenchymal transition and TGF-beta/ Smads signaling pathway in unilateral ureteral



obstruction rats. Chin J Integr Med 2011; 31(9):1224–8.

29. Mo N, Li ZQ, Li J, Cao YD. Curcumin inhibits TGF-beta1-induced MMP-9 and invasion through ERK and Smad signaling in breast cancer MDA-MB-231 cells. Asian Pac. J. Cancer Prev 2012; 13(11):5709–14.

30. Basolo F, Fiore L, Ciardiello F, Calvov S, et al. Response of normal and oncogenetransformed human mammary epithelial cells to transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1): lack of growth-inhibitory effect on cells expressing the simian virus 40 large-T antigen. IJC 1994; 56: 736–742.

31. Zugmaier G, Ennis BW, Deschauer B, Katz D, et.al. Transforming growth factors type beta 1 and beta 2 are equipotent growth inhibitors of human breast cancer cell lines. J. Cell. Physiol. 1989; 141: 353–361.

32. Gorsch SM, Memoli VA, Stukel TA, Gold LI, et al. Immunohistochemical staining for transforming growth factor beta 1 associates with

disease progression in human breast cancer. Cancer Res. 1992; 52: 6949–6952.

33. Mcearchern JA, Kobie JJ, Mack V, Wu RS, et al. Invasion and metastasis of a mammary tumor involves TGF-beta signaling. Int J Cancer 2001; 91: 76–82.

34. Chen WC, Lai YA, Lin YC, Ma JW, et al. Curcumin suppresses doxorubicin-induced epithelial-mesenchymal transition via the inhibition of TGF-beta and PI3K/AKT signaling pathways in triple-negative breast cancer cells. J. Agric. Food Chemistry 2013; 61(48):11817–24.

35. Datta R, Halder SK, Zhang B. Role of TGF-beta signaling in curcumin-mediated inhibition of tumorigenicity of human lung cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139(4):563–72.

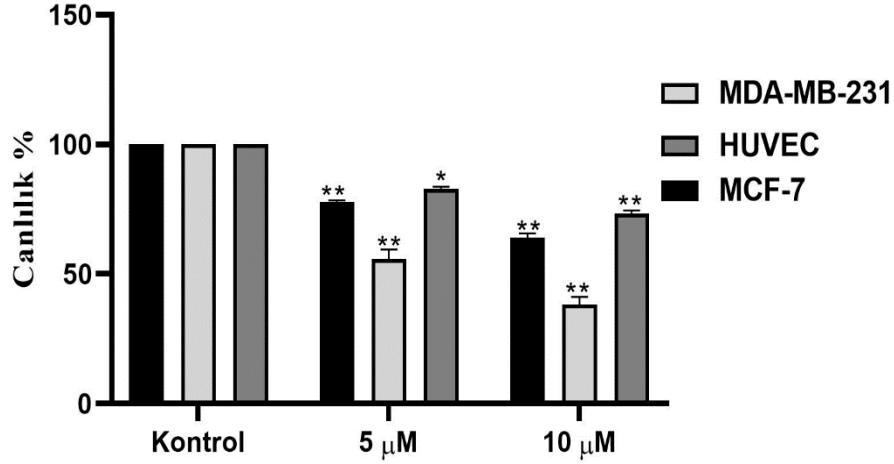
36. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. Genes Dev. 1999; 13(12): 1501-12.

## **TEŞEKKÜR**

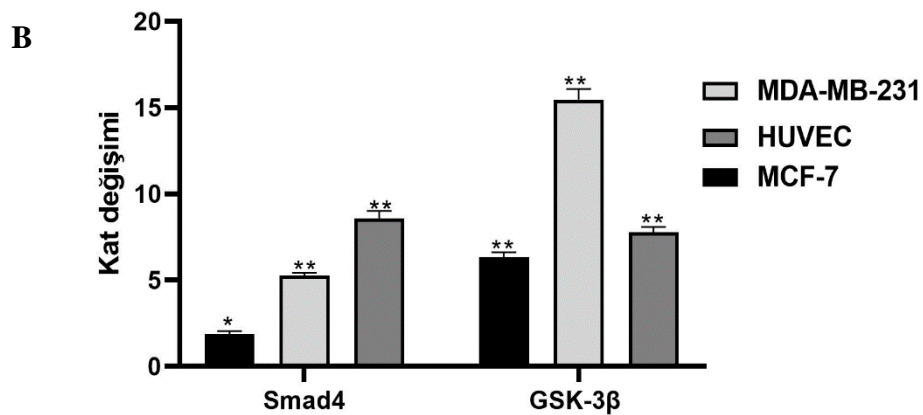
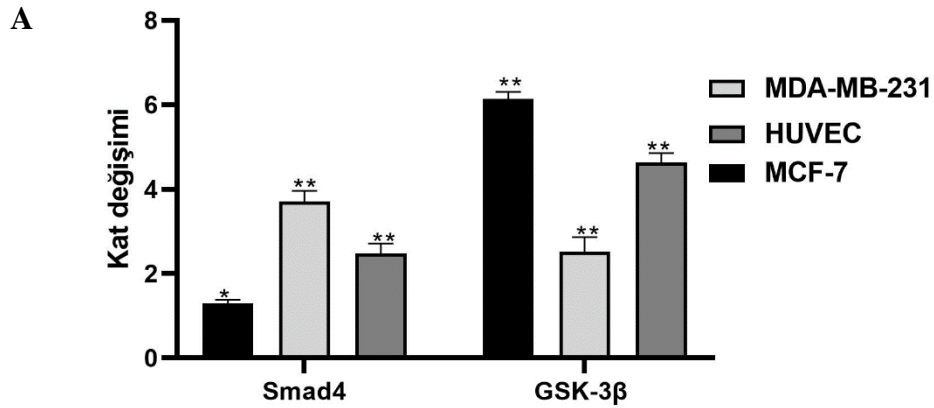
Bu çalışma 1. Uluslararası, IV. Ulusal Tıp Kongresi “Geleceğin Tıbbı IV” kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.



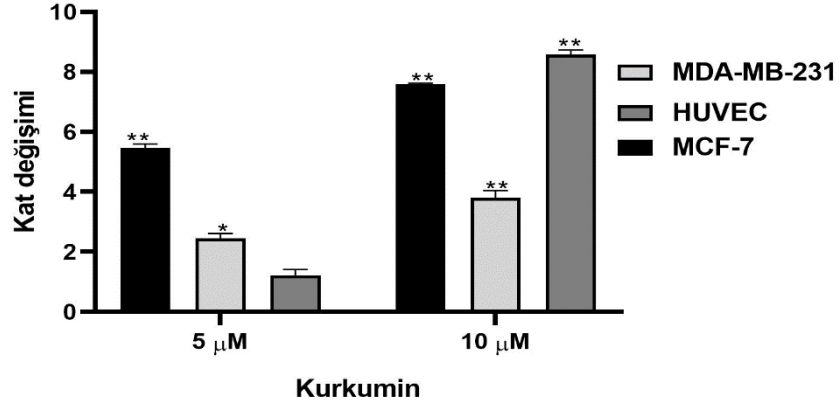
**Şekil 1.** Kurkuminin meme kanseri ve kontrol hücrelerinde neden olduğu sitotoksik etkisinin WST-1 analizi ile değerlendirilmesi ( $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ).



**Şekil 2.** Kurkuminin meme kanseri ve normal hücrelerde *Smad4* ve *GSK-3 $\beta$*  ekspresyon seviyelerinde neden olduğu değişimlerin değerlendirilmesi (A) 5  $\mu$ M ve (B) 10  $\mu$ M kurkumin ( $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ).



Şekil 3. 5 ve 10  $\mu$ M kurkumin uygulanan hücrelerde *CCDN1* mRNA seviyesinde neden olduğu değişimler ( $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ).



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

**Erken Evre Seminom Hastalarında Prognozu Etkileyen Faktörler**  
**Factors Affecting Prognosis In Early Stage Seminoma Patients**

Yasin Sezgin<sup>1</sup>, Senar Ebinç<sup>1</sup>, Zuhat Uraççı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

ORCID

Yasin Sezgin: <https://orcid.org/0000-0003-4122-8389>

Senar Ebinç: <https://orcid.org/0000-0002-0878-6525>

Zuhat Uraççı: <https://orcid.org/0000-0003-3878-988X>

*Geliş Tarihi / Received: 22 Kasım 2019*

*Kabul Tarihi / Accepted: 6 Ekim 2020*

Özet

Giriş: Cerrahi olarak orşiektomi yapılmış erken evre seminom hastalarında mükemmel bir prognoz gözlenir. Seminom hastaları metastatik evrede olsa bile yaklaşık olarak %50 kür şansı mevcuttur. Bu nedenle özellikle risk faktörü taşımayan erken evre seminom hastaları aktif izlem ile takip edilebilir. Aktif izlemdeki temel amaç; cerrahi orşiektomi sonrası hiçbir şekilde nüks etmeyecek olan %85 hastayı doğru olarak tespit etmek ve o hastaları gereksiz tedaviden ve kemoterapinin yan etkilerinden korumaktır. Biz bu çalışmamızda seminom hastalarında rekürrens riskini arttırabilecek faktörleri araştırdık.

Materyal-Metod: Tek merkezli retrospektif olan bu çalışmaya erken evre seminom hastaları dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü olan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 70 hasta alındı. Çalışmadaki amacımız erken evre seminom hastalarında prognoz üzerinde etkili olan faktörler, nüksü gösteren bir prediktif değer olup olmadığının

araştırılması olarak belirlendi. Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı.

Bulgular: Hastaların median yaşı 35,7 (27,24-38,09) yıl idi. Hastaların 61'i (%87,1) evre I ve 9'u (%12,9) evre II hastalığa sahip idi. Yapılan istatistiksel analizde hastalığın evresi ile rekürrens arasında anlamlı ilişki mevcut idi. Toplamda nüks eden 10 yastanın 4'ü (%40) evre II'de olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.019) (Şekil-I). Diğer parametreler ve rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tartışma: Lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve rete testis tutulumu gibi faktörlerin rekürrens riski ile ilişkisi izlenmezken, evrenin rekürrens riski üzerinde etkisi olduğunu gözledik (p=0,019).

Anahtar kelimeler: Seminom, Testis tümörleri, Germ hücreli tümörler.

## Summary

**Introduction:** An excellent prognosis is observed in early stage seminoma patients who underwent orchiectomy. Seminoma patients have approximately 50% chance of cure even if they are in metastatic stage. Therefore, especially early stage seminoma patients without risk factors can be followed up with active surveillance. The main purpose of active surveillance is to accurately detect 85% of patients who will not relapse after surgical orchiectomy and to protect them from unnecessary treatment and side effects of chemotherapy. In this study, we investigated the factors that may increase the risk of recurrence in seminoma patients.

**Material-Method:** Early stage seminoma patients were included in this single-center retrospective study. 70 patients who were over 18 years of age were included in the study. The aim of this study was to determine whether there is a predictive value of recurrence in patients with early stage seminoma. Regression model for death and recurrence could not be established because of the small number of

patients. However, univariable Cox regression and Logrank test were used as hypothesis test.

**Results:** The median age of the patients was 35.7 (27.24-38.09) years. 61 patients (87.1%) had stage I disease and 9 patients (12.9%) had stage II disease. In statistical analysis, there was a significant relationship between the stage of the disease and recurrence. In total, 4 (40%) of the 10 relapsed ages were in stage II, and this was statistically significant ( $p: 0.019$ ) (Figure-I). There was no significant relationship between other parameters and recurrence.

**Conclusion:** While there was no relationship between recurrence risk and lymphovascular invasion, spermatic cord involvement, tunica albuginea involvement and rete testis involvement ( $p = 0.019$ ), we saw the effect of stage on recurrence risk ( $p=0,019$ )

**Keywords:** Seminoma, Testicular tumors, Germ cell tumors.

## Giriş

Testis kanserleri 15-35 yaş arası erkeklerde en sık izlenen kanserler arasında iken tüm yaşam boyu erkek kanserlerinin %1'ini oluşturmaktadır. <sup>1</sup> Testiküler kanserlerin tanısı genellikle ilk basamak tedavi de olan orşektomi ile konulmaktadır. Testiküler kanserleri tek ya da birden fazla histolojik komponent içerebilmektedir. Saf seminomlar ve non- seminom kanserler olarak sınıflandırılmaktadır. <sup>2,3</sup> Evre I seminom hastalarının %85'ine yakınında orşektomi ile kur sağlanmaktadır. <sup>4</sup> Bu konuda her ne kadar prospektif randomize çalışma yoksa da Evre I hastalarından uyumlu olan hastalar cerrahi sonrası aktif izleme alınabilir. <sup>5</sup> Sisplatin bazlı kemoterapiler ileri evre seminom hastaları için standart tedavi şeklidir. Bununla birlikte Evre I hastalarda düşük toksisite nedeni ile tek doz karboplatin de seçenekler arasında yer almaktadır. <sup>6</sup> Daha önceleri 25-34 yaş arası erkek kanser ölümlerinin %11'inden sorumlu iken



2019 verilerine göre erkek ölümlerinin sadece %0,1'ne neden olmakta ve 5 yıllık sağkalımlar %95'e yükselmiştir. <sup>1,7</sup>

#### Materyal-Metod

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi onkoloji kliniğimizde ağustos 2006 ile aralık 2018 tarihleri arasında testis kanseri teşhisi konulmuş olan 344 hasta dosyası retropektif olarak incelendi. Taranan dosyalarda evre 1 ve 2 seminom olan 70 hasta çalışmaya dahil edilerek incelendi. Çalışmadaki amacımız erken evre seminom hastalarında prognoz üzerinde etkili olan faktörler, nüksü gösteren bir prediktif değer olup olmadığının araştırılması olarak belirlendi. Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı.

Etik kurul: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay almıştır (no: 270).

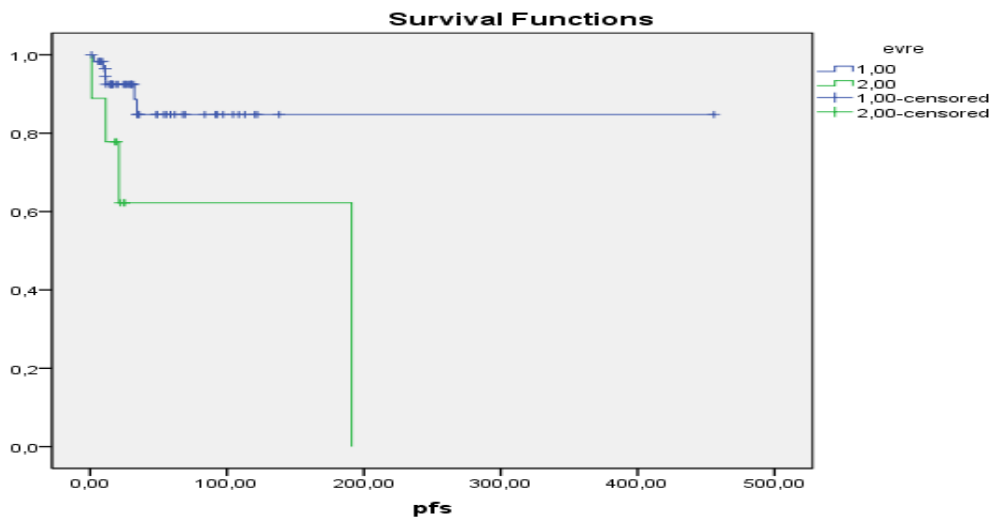
#### Bulgular

Çalışmamıza toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 35,7 (27,24-38,09) yıl idi. Hastaların 29'ünde (%41,4) lenfovasküler invazyon, 10'unda (%14,3) spermatik kord tutulumu, 23'ünde (%32,9) tunika albuginea tutulumu, 20'sinde (%28,6) ise rete testis tutulumu mevcut idi. Hastaların 61'i (%87,1) evre I ve 9'u (%12,9) evre II hastalığa sahip idi. Kemoterapi rejimi olarak 19 (%27,1) hasta BEP protokolu, 31(%44,3) hasta tek ajan karboplatin almış iken, 20 (%28,6) hastaya da izlem önerilmişti (Tablo-I). Yapılan istatistiksel analizde hastalığın evresi ile rekürrens arasında anlamlı ilişki mevcut idi. Toplamda nüks eden 10 yastanın 4'ü (%40) evre II'de olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.019) (Şekil-I). Diğer parametreler ve rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

**Tablo I:** Hastaların genel özellikleri

	N	%		N	%
<b>Evre</b>			<b>Tümör çapı</b>		
Evre I	61	87,1	≤4cm	26	37,1
Evre II	9	12,9	>4cm	44	62,9
<b>Lenfovasküler invazyon</b>			<b>Beta HCG</b>		
Var	29	41,4	Normal	66	94,3
Yok	41	58,6	Yüksek	4	5,7
<b>Spermatik kord invazyonu</b>			<b>Laktat dehidrogenaz</b>		
Var	10	14,3	Normal	60	85,7
Yok	60	85,7	Yüksek	10	14,3
<b>Tunika albuginea tutulumu</b>			<b>Aldığı tedavi</b>		
Var	23	32,9	İzlem	20	28,6
Yok	47	67,1	Karboplatin	31	44,3
			BEP	19	27,1
<b>Rete testis invazyonu</b>			<b>Nüks durumu</b>		
Var	20	28,6	Var	10	14,3
Yok	50	71,4	Yok	60	85,7

**Şekil-I:** Progresyonsuz sağ kalım ile hastalığın evresi arasındaki ilişki.





## Tartışma

Testis kanserlerinde prognostik faktörler arasında tümör histolojisi ve risk sınıflaması yer almaktadır. İleri evre seminomların %90'ı iyi risk grubunda olup sadece orşiektomi ile iyi bir prognoz sergilerler. Bunlarda 5 yıllık sağ kalım %92 civarındadır. Bununla birlikte %10'luk bir hasta kesimi orta risk grubunda olup bunlarda 5 yıllık sağ kalım %72 civarındadır(8). İleri evre seminom hastalarında risk stratifikasyonu arasında lenf nodu ve akciğer dışı tutulum ve alfa fetoprotein yüksekliği yer almakta ve bilinen prognostik göstergeler olarak değerlendirilmektedir(9). Biz de çalışmamızda lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve rete testis tutulumu gibi faktörlerin prognostik önemini araştırdık. Bu faktörler ile evre I-II seminom hastalarının rekürrensi açısından anlamlı ilişki izlemedik. Erken evre seminom hastalarında sadece orşiektomi veya 1-2 kür kaarboplatin rejimleri kullanılırken(6), ileri evrede sisplatin, Etoposid ve Bleomisin (BEP) içeren kombinasyon kemoterapileri kullanılmaktadır(10). Hasta popülasyonumuzda oriektomi sonrası aktif izlem, tek kür Karboplatin ve BEP rejimi kullanan hastalar mevcut idi. İlk başvuru esnasında hastaların %80 kadarı evre I hastalığa sahip iken, %15'lik bir grupta ise evre II hastalık mevcuttur. Bununla birlikte evre I hastalığın prognozu Evre II' den daha iyidir(11). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak 61 (%87,1) hasta evre I hastalığa sahip iken, 9 (%12,9) hastada evre II hastalık vardı. Evre I hastalarda progresyonsuz sağ kalım 28,3 ay iken evre II hastalarda 21 ay idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,019$ ). Birçok kanser türünde olduğu gibi seminomlarda da evre hastalığın prognozunu ve dolayısıyla rekürrens riskini etkilemektedir.

**Sonuç olarak;** çalışmamızda potansiyel prediktörler olan lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve rete testis tutulumu ile hastalık rekürrensi arasında ilişki izlenmezken, hastalığın evresinin yüksek olması rekürrens riskini predikte etmekte idi. Hasta sayımızın az olmasından dolayı geniş çaplı analizlere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### Kaynaklar

- 1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
- 2- Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64:182.
- 3- Warde P, Gospodarowicz M. Evolving concepts in stage I seminoma. *BJU Int* 2009; 104:1357.
- 4- [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/testicular.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf) (Accessed on February 11, 2015).
- 5- Stenning S, Oliver T, Mead B, Gabe R. Carboplatin in clinical stage I seminoma: a valuable option for patient management. *J Clin Oncol* 2011; 29:4210.
- 6- Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011; 29:957.
- 7- Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8:1777.
- 8- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594.
- 9- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594.
- 10- Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008; 299:672.
- 11- Birch R, Williams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4:400.



**CASE REPORT / OLGU SUNUMU**

**Buzlu Cam Dansitesi Olmadan Plevral Ve Perikardiyal Effüzyon İle Tanı Konulan Genç Bir Covid-19 Hastası: Nadir Bir Vaka**

**A Young Covid-19 Patient Diagnosed With Pleural And Pericardial Effusion Without Ground Glass Opacity: A Rare Case**

Kubilay İşsever<sup>1</sup>, Deniz Çekiç<sup>1</sup>, Gülce Tekin<sup>1</sup>, Perihan Varım<sup>2</sup>, Ceyhun Varım<sup>1</sup>, Hasret Cengiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Sakarya University Medicine Faculty, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Sakarya University Medicine Faculty, Sakarya, Turkey

*ORCID*

Kubilay İşsever: <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>

Deniz Çekiç: <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Gülce Tekin: <https://orcid.org/0000-0001-5460-6129>

Perihan Varım: <https://orcid.org/0000-0002-8827-1280>

Ceyhun Varım: <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

Hasret Cengiz: <https://orcid.org/0000-0002-5216-3368>

*Geliş Tarihi / Received: 16 Temmuz 2020*

*Kabul Tarihi / Accepted: 6 Ekim 2020*

Corresponding author: Ceyhun Varım

Adnan Menderes caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya. Tel: +90 264 255 21 06. Fax number: +90 264 255 21 05.

e-mail: [ceyhunvarim@sakaryaedu.tr](mailto:ceyhunvarim@sakaryaedu.tr)

**Özet:** SARS-Corona Virüsü-2 (SARS-CoV-2/COVID-19), 2019 yılının aralık ayında ilk kez Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir korona virüsdür. Yol açtığı enfeksiyon tablosu, Mart 2020 itibari ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca pandemi olarak kabul edilmiş ve hali hazırda yaklaşık 1.5 Milyon insanı enfekte etmiştir. Başvuru şikayeti olarak ateş, öksürük, nefes darlığı, laboratuvar bulgusu olarak akut faz reaktanları yüksekliği ve

görüntüleme bulgusu olarak da bilateral akciğerlerde periferik infiltrasyonlar ve buzlu cam manzarası ile karakterize bir tablodur. Ancak nadiren de olsa atipik prezentasyonlar bildirilmektedir. Biz de bu olguda, akciğerde buzlu cam manzarası görülmeden plevral ve perikardiyal effüzyon saptanan genç bir COVID-19 vakasını bildirmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon

**Abstract:** SARS coronavirus-2 also known as SARS-CoV-2 or COVID-19 is a member of coronavirus family which has first been seen in December 2019 in China and can cause severe acute respiratory failure. COVID-19 infection was declared as pandemia by World Health Organisation (WHO) in March 2020 and has infected 1,5 millions of people until now. It is characterised with fever, cough, dyspnea as initial symptoms, elevation of acute phase reactants as

laboratory findings and bilateral peripheral infiltrations and ground glass opacity in the lungs as radiological findings. Nevertheless atypical presentations also have been reported. Here in this case report, we aimed to report a young COVID-19 patient presented with pleural and pericardial effusion without having ground glass opacity in the lungs.

**Key Words:** COVID-19, pleural effusion, pericardial effusion

**Giriş:** Sars-Corona Virüsü 2 (SARS-CoV-2 ya da COVID-19), 2019 yılının Aralık ayında ilk kez Çin’de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir korona virüsdür.<sup>1,2,3</sup> Mart 2020 itibari ile DSÖ tarafınca pandemi olarak kabul edilmiş ve hali hazırda yaklaşık 1.5 Milyon insanı enfekte etmiş, yaklaşık 100.000 insanın da ölümüne yol açmıştır. Mortalitesi, yapılan çalışmalara göre %2-10 arasında değişkenlik göstermektedir. Tipik klinik bulguları ateş, öksürük, nefes darlığı olmakla birlikte hastalığın seyri asemptomatikten ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölüme dek değişkenlik gösterebilmektedir.<sup>4,5</sup> Şu ana dek bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavisi olmamakla birlikte bir takım deneysel tedaviler ve destek tedaviler kullanılmaktadır. Biz de bu olguda, akciğerde buzlu cam manzarası görülmeden plevral ve perikardiyal effüzyon saptanan genç bir COVID-19 vakasını bildirmeyi amaçladık.

**Olgu:** 30 yaşında erkek hasta, 10 gün önce başlayan ve ara ara olan nefes darlığına dün öksürük ve halsizlik de eklenmesi üzerine acil servise başvurmuş. Yapılan tetkik ve muayeneler sonucu COVID-19 şüphesi ile servisimize yatırılan hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. 10 paket/yıl sigara içiciliği öyküsü mevcut, alkol kullanma öyküsü yok idi. Yatış anında bakılan vital bulgularında ateş: 37,2 °C, spo<sub>2</sub> (oksijen saturasyonu): %92, tansiyon: 130/80 mmHg nabız: 91/dk olarak saptandı. Laboratuar bulgularında ön plana çıkan parametreler; D-Dimer: 4620 (0-500 µgFEU/L), C-Reaktif Protein (CRP): 166 (0-5 mg/L), Ferritin:300,97 (21,81-274,66 µg/L), Troponin I: 3,3 (0-34,2 ng/L) Beyaz Küre (WBC):16,2 (4,6-10,2 K/uL) Nötrofil:12,4 (2-6,9 K/uL) Lenfosit:1,67 (0,6-3,4 K/uL) venöz kan gazında ph:7,41 (7,35-7,45) pCo<sub>2</sub>:41 (35-48 mmHG) so<sub>2</sub>:76 (%95-99 arter kan gazında) olarak saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile elektrolitleri normal idi. Covid-19 şüphesiyle çekilen Kontrastsız Toraks Bilgisayarlı



Tomografisinde (BT), her iki akciğerin parankimal alanlarında orta ve alt loblarda ve linguler segmentte multisegment yerleşimli fibrotik bant formasyonları (Resim-1) izlenmiştir. Ayrıca sağda 3 cm solda 1 cm kalınlığında bilateral plevral effüzyon ile en kalın yerinde 11 mm ölçülen perikardiyal effüzyon (Resim-2) saptanmıştır. Toraks BT’de bir başka dikkat çeken detay ise belirgin bir infiltrasyon alanı ya da buzlu cam görüntüsünün olmamasıydı (COVID-19 için tipik bulguların olmaması). Hastanın Bakılan nazofarengeal sürütünde COVID-19 PCR pozitif saptandı. Hastaya moksifloksasin 1x400mg/gün , PLaquenil 2x400 mg/gün yükleme dozunu takiben 2x200mg/gün ve oseltamivir 2x75 mg/gün başlandı. Hastaya kardiyoloji konsültan hekimi tarafından yapılan Ekokardiyografide (EKO) ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak saptandı. Ayrıca kalbi çepeçevre saran ve maksimum posterior duvar komşuluğunda 13 mm boyutunda perikardiyal mayi saptandı. Mevcut perikardiyel effüzyonun ileri seviyede olmadığı ve kardiyak tamponada neden olmadığı için perikardiyosentez işlemi gerektirmediği belirtildi. Tedavi için kolşisin 0.5 mg draje 3x1 dozunda önerildi. Sonrasında miyokardit şüphesi ile çekilen kardiyak Manyetik Resonans görüntülemesinde (MRI) kalbin anatomik yapısı, odacıkları ve kapak yapıları ile damarsal yapıları tabii saptanmış olup perikardiyal ve plevral effüzyon dışında patolojik bulgu saptanmamıştır. Hasta halen servisimizde tedavi altında bulunmaktadır.

**Tartışma:** Lİ ve arkadaşlarının 83 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları araştırmada karşılaşılan en sık başvuru semptomları ateş, öksürük, balgam ve miyalji olarak bildirilmiştir.<sup>6</sup> Daha az sıklıkta ise baş ağrısı, nefes darlığı, karın ağrısı/ishal, boğaz ağrısı ve göğüs ağrısı bildirilmiştir.<sup>6</sup> Vakamızın başvuru semptomlarına baktığımızda bildirilen tipik semptomlarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Laboratuvar bulguların baktığımızda ise hastamızda Ferritin ve CRP gibi akut faz reaktanlarının ve beyaz küre artışının olduğunu görmekteyiz. Henry ve arkadaşlarının 21 çalışmayı içeren bir meta-analizinde COVID-19 hastalarında beyaz küre, nötrofil sayısı, CRP, Ferritin, D-dimer ve laktatin arttığı, lenfosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı ve albüminin ise azaldığı kaydedilmiştir.<sup>7</sup> Hatta bu değişimlerdeki derinleşmenin mortalite ile doğru orantılı olduğu da tespit edilmiştir.<sup>7</sup> Bu açıdan bakıldığında hastamızın laboratuvar bulgularının da COVID-19 ile uyumlu olduğu söylenebilir.

COVID-19 enfeksiyonlarının en karakteristik özelliklerinden biri, akciğer tomografisinde rastlanan periferik/subplevral yerleşimli bilateral buzlu cam görüntüleridir. Li ve

arkadaşlarının çalışmasında 83 hastanın 81'inde (%97,6) buzlu cam manzarası, %63,9'unda konsolidasyon alanları, %62,7'sinde interlobüler septal kalınlaşma ve %36,1'inde arnavut kaldırımı görünümü (crazy-paving pattern) saptanmıştır.<sup>6</sup> Aynı çalışmada 25 şiddetli/kritik seyir gösteren hastanın 7'sinde (%28) pleural effüzyon, 4'ünde (%16) ise perikardiyal effüzyon saptanırken normal seyirli 58 hastanın hiçbirisinde pleural ya da perikardiyal effüzyon saptanmamıştır.<sup>6</sup> Wong ve arkadaşlarının 64 COVID-19 pozitif hastada akciğer grafisi ile akciğer tomografisini karşılaştırdığı çalışmada da hastaların yalnızca %3'ünde pleural effüzyon saptanmıştır.<sup>8</sup>

Görüntüleme bulgularının dağılımının yaşa göre değiştiği de çalışmalarda gösterilen bir başka durumdur. Song ve arkadaşları, buzlu cam manzarası ve konsolidasyon opasitelerinin 50 yaş altındaki hastalarda sırasıyla %77 ve %23 oranında görülürken 50 yaş üstündeki hastalarda ise sırasıyla %55 ve %45 oranında görüldüğünü bildirmiştir (istatistiksel olarak anlamlı,  $p<0,001$ ).<sup>9</sup> Plevral ve perikardiyal effüzyon gibi atipik bulguların yaşlı hastalarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir.<sup>10</sup> Tüm bu veriler ışığında, hastamızın genç ve klinik semptomlarının hafif olması, görüntülemesinde görülen pleural ve perikardiyal effüzyon bulgularını atipik kılmaktadır.

Viral enfeksiyonlara sekonder miyokardit, perikardit ve perikardiyal effüzyon gelişmesi, kardiyoji günlük pratiğinin sık görülen durumlarından biridir. COVID-19'un da viral bir patojen olduğu düşünüldüğünde hastamızda görülen perikarditin, viral perikardit olabileceği aşikardır. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ve COVID-19 gibi Coronavirüs ailesi enfeksiyonlarının, inflamatuvar yanıtı arttırmak ve hipoksemiye yol açmak suretiyle miyokardiyal hasara ve bu yolla da sol kalp yetmezliği, aritmiler, miyokardit ve ani kardiyak arrest gibi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir.<sup>11</sup> Mart 2020'de Hua ve arkadaşları tarafından ilk kez bir COVID-19 hastasında kardiyak tamponad bulgusu bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Kardiyak hasarı gösteren Troponin I (TnI) gibi biyobelirteçlerin yüksek olmasının COVID-19 hastalarında prognostik bir faktör olarak kullanılabilceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>13,14</sup> Bu çalışmaların birinde Huang ve arkadaşları, 41 hastanın 5'inde miyokardiyal hasar saptandığını ve bunun artmış TnI ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.<sup>14</sup> Miyokardiyal hasar gelişen 5 hastadan 4'ünün yoğun bakım ihtiyacının geliştiği bildirilmiştir.<sup>14</sup> 21 yaşındaki bir COVID-19 hastasında gelişen miyokardit tablosunun

bildirildiği bir vaka sunumunda da hastanın başvuru anındaki TnI değeri normalin 4 katı olarak bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Literatürdeki bu bilgileri vakamız özelinde değerlendirdiğimizde, vakamızın acile başvuru anındaki TnI değerinin normal sınırlarda olduğunu görmekteyiz. Toraks BT’de saptanan 11 mmlik perikardiyal effüzyonun kardiyak tamponad bulgusuna neden olmadığı, hem hastanın kliniğinde hem de kardiyak MRI ve EKO raporlarında görülmektedir. Bu nedenle hastaya perikardiyosentez yapıma ihtiyacı duyulmamıştır. Ancak perikardit tanısı konularak tedavide kolşisin başlanması önerilmiştir. Hastanın bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmadığından, perikardit tablosunun yeni mi geliştiği yoksa daha önceden mi var olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Bazı kaynaklarda miyokardiyal skar boyutunun değerlendirilmesi için taburculuktan bir süre sonra kardiyak MRI çekilmesi önerilmektedir.<sup>16</sup> Vakamızda da durumun net olarak değerlendirilmesi için taburculuk sonrası bu yöntem planlanmaktadır.

Sonuç olarak, her ne kadar COVID-19 enfeksiyonu için klasik semptomlar ve klinik tablo tanımlanmış olsa da plevral effüzyon ve perikardiyel effüzyon gibi bu enfeksiyon için atipik bulguları olan genç bir hastada da COVID-19 enfeksiyonu tanısı akılda bulundurulmalıdır. Hastalığın semptom ve klinik bulgularının net olarak anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ve vaka bildirimine ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **Kaynaklar**

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–733. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses - a statement of the coronavirus study group. *BioRxiv*. 2020. [Google Scholar]
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295:202–207. [PubMed] [Google Scholar]
6. Kunhua Li, MS, Jiong Wu, MS, Faqi Wu, MS, Dajing Guo, MD, Linli Chen, MS, Zheng Fang, MS, and Chuanming Li, M The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia *Invest Radiol*. 2020 : 10.1097/RLI.0000000000000672
7. Brandon Michael Henry, Maria Helena Santos de Oliveira, Stefanie Benoit, Mario Plebani and Giuseppe Lippi Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease

2019 (COVID-19): a meta-analysis Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) | Ahead of Publication DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369> | Published online: 10 Apr 2020

8. Ho Yuen Frank Wong, Hiu Yin Sonia Lam, Ambrose Ho-Tung Fong, Siu Ting Leung, Thomas Wing-Yan Chin, Christine Shing Yen Lo, Macy Mei-Sze Lui, Jonan Chun Yin Lee, Keith Wan-Hang Chiu, Tom Chung, Elaine Yuen Phin Lee, Eric Yuk Fai Wan, Fan Ngai Ivan Hung, Tina Poy Wing Lam, Michael Kuo, Ming-Yen Ng Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients Radiology. 2019 Mar 27;201160. doi: 10.1148/radiol.2020201160.

9. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. Radiology 2020 Feb 6 [Epub ahead of print] [Google Scholar]

10. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al.; Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team; Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 2020; 7:4 [Crossref] [Medline] [Google Scholar]

11. Pan SF, Zhang HY, Li CS, Wang C. Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2003; 26: 602- 605.

12. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myocarditis in COVID-19 Eur Heart J. 2020 Mar 30:ehaa253. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa253.

13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497- 506.

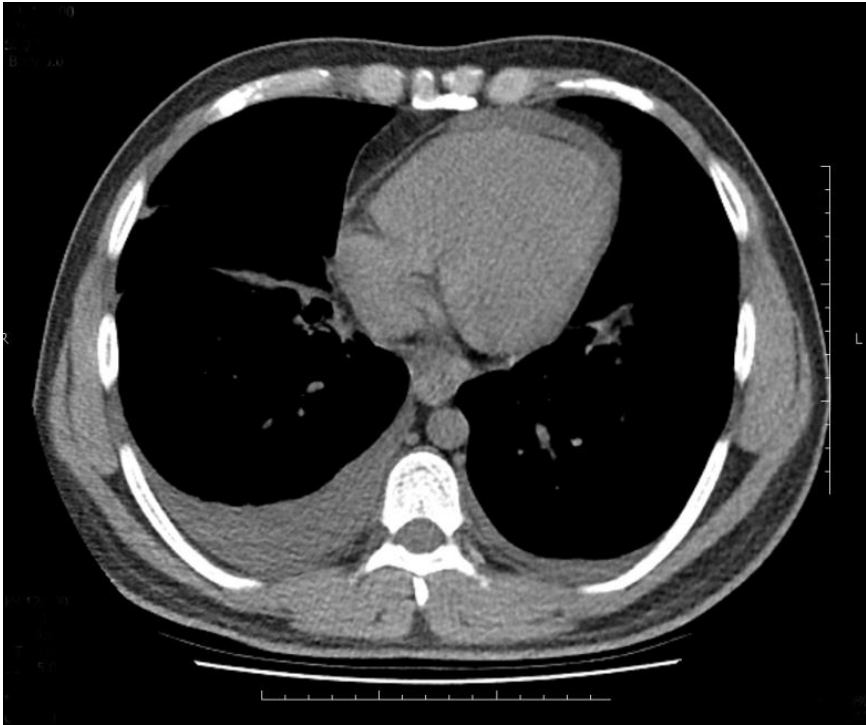
15. In-Cheol Kim, Jin Young Kim, Hyun Ah Kim, Seongwook Han COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient European Heart Journal, ehaa288, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288> Published: 13 April 2020

16. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jce.14479.





**Resim 1: Fİbrotik bantlar**



**Resim 2: Perikardiyal efüzyon ve plevral efüzyon**



## CASE REPORT / OLGU SUNUMU

### Klaritromisin Kullanımına Bağlı Nadir Olarak Gelişen ‘Siyah Kılılı Dil’: Bir Olgu

#### Sunumu

#### Clarithromycin Related ‘Black Hairy Tongue’: A Rare Case Report

Gürkan Muratdağı<sup>1</sup>, Mustafa Baran İnci<sup>2</sup>, Büşra Çınar<sup>1</sup>, Hasan Çetin Ekerbiçer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sakarya

Corresponding author: Gürkan Muratdağı

Adnan Menderes caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya. Tel: +90 264 255 21 06. Fax number: +90 264 255 21 05.

e-mail: drgm54@gmail.com

#### Özet

‘Siyah Kılılı Dil’, dilin dorsal yüzünde uzamış filiform papillaların tüy benzeri görünümündeki benign lezyonudur. Toplumda görülme sıklığı %0,6-13 arasındadır. Predispozan faktörler arasında sigara kullanımı, yoğun kahve/çay içilmesi, kötü

#### Abstract

‘Black Hairy Tongue’ is the benign lesion with hairy appearance of elongated filiform papillae on the dorsum of tongue. Its incidence in the population is about 0,6-13%. Predisposing factors are smoking, heavily consumption of tea/coffee,

ağız hijyeni, trigeminal nevralji, kserostomi ve ilaç kullanımı yer almaktadır. Biz, klaritromisin kullanımına bağlı gelişen bir ‘Siyah Kılılı Dil’ olgusu sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Makrolid, Klaritromisin, ‘Siyah Kılılı Dil’

poor oral hygiene, trigeminal neuralgia, kserostomia and drug use. We aimed to report a ‘Black Hairy Tongue’ case induced by clarithromycin use.

**Key words:** Macrolide, Clarithromycin, ‘Black Hairy Tongue’

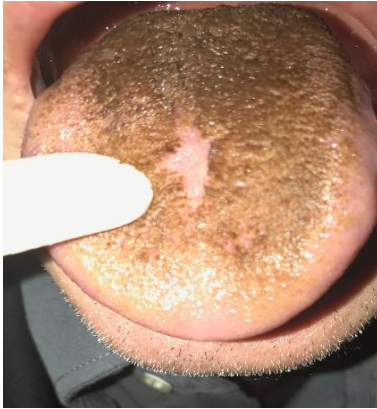


## Giriş

‘Siyah Kılılı Dil’ (Black Hairy Tongue, Lingua Villosa Nigra) dilin dorsal yüzeyindeki filiform papillalarda hipertrofi, hiperkeratoz, uzama ve halı benzeri tüylü bir görünüm oluşturan, kazanılmış benign bir lezyondur. <sup>1</sup> Toplumda, coğrafi değişimi olmakla beraber, görülme sıklığı %0,6-13 arasındadır. <sup>1</sup> Dil sırtında daha çok siyah ya da siyah-kahverengi değişiklik yapmasına karşın sarı, yeşil gibi renklerde de görülebilir. <sup>2</sup> İncelemede uzamış filiform papillalar görülebilir, sıklıkla asemptomatiktir ve hastalar daha çok estetik görüntü kaygılarıyla başvurur. <sup>2</sup> Etiyolojisinde kötü ağız hijyeninin yanısıra sigara, alkol, aşırı çay-kahve tüketimi, ilaç kullanımı yer almakta olup ilaçlar arasında antasitler, lityum, lansaprazol ve özellikle antibiyotik kullanımı (eritromisin, penisilinler, doksisisiklin, linezolid, neomisin) öne çıkmaktadır. <sup>1,5</sup> Tanısı, incelemede uzamış ve renkli filiform papillaların görülmesiyle konur. Tanı için çoğunlukla biyopsi gerekmez ancak nadiren dermoskopi kullanılması gerekebilir. <sup>2</sup> Ayırıcı tanısında dili siyaha boyayan etkenler, oral tüylü lökoplaki, akantosis nigrikans, konjenital lingual melanotik maküller, konjenital melanositik nevüs, premalign lökoplaki, skuamöz hücreli karsinom ve hipertrofik herpes virüs enfeksiyonu yer alır. <sup>1</sup> Tedavisinde dilin fırçalanması, oral nistatin gibi antifungaller, retinoidler, B kompleks vitaminleri kullanılmaktadır. <sup>2</sup>

**Olgu:** 47 yaşındaki erkek hasta polikliniğimize dilde siyah renk değişikliği şikayetiyle başvurdu. Hastanın öyküsünden 10 gün önce başka bir merkezde alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle klaritromisin tedavisi aldığı ve antibiyotiğin 7. gününde dildeki renk değişikliğini tespit edildiği öğrenildi. Renk değişikliğinin 3. Gününde polikliniğimize geldi.

Özgeçmişinde 8 yıldır Tip 2 diyabet hastası olduğu ve bu nedenle kombine oral antidiyabetik kullandığı, 25 yıl önce peptik ülser nedeniyle mide rezeksiyon operasyonu olduğu ama şu an şikayetinin olmadığı ve düzenli antasit ilaç kullanmadığı, herhangi bir malign hastalık öyküsü olmadığı, 30 yıldan beri günde 1 paket sigara içtiği, alkol kullanmadığı, ortalama sıklıkta çay/kahve tüketimi olduğu ve düzenli olmasa da diş fırçalama alışkanlığı olduğunu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde, dilin filiform papillalarında hipertrofi ve siyah-kahverengi tüye benzer lezyonları olduğu tespit edildi (Resim1). Genel fizik muayenesinde başka bir patoloji saptanmadı. Tetkiklerinde tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri normal sınırlardaydı. Hastaya sigarayı bırakması ve klorheksidinli gargara ile ağız gargarası yapıp dilini fırçalaması tavsiye edildi. Oral nistatin tedavisi başlandı ve tedavinin 12. günündeki kontrolünde dilindeki lezyonların büyük oranda düzeldiği tespit edildi (Resim2). Hastadan bilgilerinin yayınlanması konusunda onam alındı.



Resim 1.



Resim 2.

### **Tartışma:**

'Siyah Kılılı Dil', dildeki filiform papillaların hipertrofisi, hiperkeratozu ve uzaması ile seyreder. <sup>1</sup> Filiform papillalarda biriken keratinize bantların tüylü görünümüne yol açtığı bildirilmiştir. <sup>3</sup> 'Siyah Kılılı Dil' ayırıcı tanısı yapılırken özellikle siyaha boyanmış dil, oral



tüylü lökoplaki, pigmente fungiform papilla, akantozis nigrikans dışlanmalıdır. <sup>5</sup> Siyaha boyanmış dil görünümüne minosiklin ve bizmut subsalisilat başta olmak üzere birçok ilaç ve kimyasal madde yol açabilir. <sup>6</sup> Ancak ‘Siyah Kılılı Dil’ den farklı olarak filiform papillalarda uzama görülmez. <sup>6</sup> Oral kılılı lökoplaki genellikle AIDS’li hastalarda dilde görülen düzensiz beyaz kenarlı lezyonlardır. <sup>4</sup> Fungiform papillalar sıklıkla siyah ırkta görülen ve dilin uç ve lateralinde yerleşen lezyonlardır. <sup>5</sup> Akantozis nigrikans ise çoğunlukla malignitelere eşlik eden, dilde papüler tarzda uzama gösteren bir lezyondur ve dudak tutulumu da eşlik edebilir. <sup>5</sup> ‘Siyah Kılılı Dil’ oluşumuna birçok faktör neden olabilir. Bunlar arasında sigara içmek, çok fazla siyah çay, kahve tüketmek, alkol kullanımı, kötü ağız hijyeni, genel bir düşüklük, baş-boyun bölgesine yakın zamanda radyoterapi uygulanması, maligniteler ve ilaç kullanımı sayılabilir. <sup>1</sup> Her ne kadar sigara içmek risk faktörleri arasında yer alsada arada sırada sigara içmek ‘Siyah Kılılı Dil’ oluşma riskini çok hafif artırmaktadır. <sup>1</sup> Hastanın uzun yıllardır sigara kullanmasına rağmen dilinde renk değişikliği olmayıp antibiyotik kullanımından hemen sonra dilindeki şikayetlerinin ortaya çıkması nedeniyle sigara kullanımı durumu dışlandı. Ayrıca tedavi sırasında ve sonrasında şikayetleri sigara kullanmasına rağmen gerilediği için sigarayı predispozan faktör olarak değerlendirmedik. Hastamızın aşırı çay/kahve tüketimi de söz konusu değildi.

‘Siyah Kılılı Dil’ oluşumuna yol açan ilaçlar arasında antibiyotikler en fazla yer tutmaktadır. Antibiyotikler içinde özellikle penisilin, eritromisin, doksisisiklin, neomisin ‘Siyah Kılılı Dil’ oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. <sup>1</sup> Bizim hastamızın ‘Siyah Kılılı Dil’ oluşumunda yaklaşık 10 gün önce klaritromisin kullanım öyküsü söz konusudur. Klaritromisin, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Her ne kadar literatürde klaritromisin ile ilişkili ‘Siyah Kılılı Dil’ olgusu bildirilmemiş ise de yine makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin nedeniyle oluşan ‘Siyah Kılılı Dil’ olgusu bildirilmiştir. <sup>7</sup> Klaritromisine bağlı gelişen yan etkilerde



‘Siyah Kılılı Dil’ yer almamaktadır. Bu yönden bakıldığında nadir görülen bir olgu olduğu ileri sürülebilir. İlaç kullanımında ortaya çıkan bir advers etki açısından neden-sonuç ilişkisinin kurulması için birçok skala, algoritm ve nomogramlar geliştirilmiş olup Naranjo nomogramı bunlar içinde en fazla rağbet görenidir. <sup>6</sup> Naranjo kriterlerine göre 1-4 puan arası skorlar ‘olası’ neden olarak değerlendirilmektedir ve olgumuz skorlandığında 3 puan almıştır.

**Sonuç:** ‘Siyah Kılılı Dil’, dil yüzeyinde uzamış filiporm papillalar ve çoğunlukla siyah renk değişikliği ile karakterize, nadir görülen beningn bir lezyondur. Antibiyotik kullanımının ‘Siyah Kılılı Dil’ oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir. Bizim olgumuzda ‘Siyah Kılılı Dil’ gelişme nedeni genişletilmiş naranjo kriterlerine göz önüne alındığında ve diğer predispozan faktörler dışlandığında olasılıkla klaritromisindir. Burada, daha önce literatürde rastlanılmamış, klaritromisin kullanımına bağlı gelişen nadir bir ‘Siyah Kılılı Dil’ olgusu sunulmuştur.

**Kaynaklar:**

1. Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10845-10850. doi:10.3748/wjg.v20.i31.10845
2. Schlager E, St Claire C, Ashack K, Khachemoune A. Black Hairy Tongue: Predisposing Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):563-569
3. Manabe M, Lim HW, Winzer M, Loomis CA. Architectural organization of filiform papillae in normal and black hairy tongue epithelium: dissection of differentiation pathways in a complex human epithelium according to their patterns of keratin expression. *Arch Dermatol.* 1999;135:177–181.
4. McGrath EE, Bardsley P, Basran G. Black hairy tongue: what is your call? *CMAJ.* 2008;178:1137–1138.
5. Bayramgurler D, Akturk A, Ciftci N, Yıldız KD, Kıran R. Pigmented fungiform papillae: report of two cases. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17(2):129-32.
6. Thompson DF, Kessler TL. Drug-Induced Black Hairy Tongue. *Pharmacotherapy* 2010;30(6):585–593
7. Pigatto PD, Spadari F, Meroni L, Guzzi G. Black hairy tongue associated with long-term oral erythromycin use. *J Eur Acad*

**Muratdağı ve ark.** Klaritromisin Kullanımına Bağlı Nadir Olarak Gelişen 'Siyah Kılılı Dil': Bir Olgu

Sunumu. *Journal of Human Rhythm* 2020;6(3):132-137.



Dermatol

Venereol.

2008;22(10):1269-1270

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

Sakarya'daki Aile Hekimliği Uygulamalarından Elde Edilen Proton Pompa İnhibitörleri

Reçete Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Proton Pump Inhibitors Prescription Data Obtained from Family Medicine Practices in Sakarya

Hilal Arı<sup>1</sup>, Gürkan Muratdağı<sup>1\*</sup>, Mustafa Baran İnci<sup>2</sup>, Elif Akar<sup>1</sup>, Alptekin Ceylan<sup>1</sup>, Fırat Karadeniz<sup>1</sup>, Oğuz Sürmeli<sup>1</sup>, Hasan Çetin Ekerbiçer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID

Hilal Arı: <https://orcid.org/0000-0002-6357-1383>

Gürkan Muratdağı: <https://orcid.org/0000-0002-9629-3973>

Mustafa Baran İnci: <https://orcid.org/0000-0003-1893-5368>

Elif Akar: <https://orcid.org/0000-0003-3648-0440>

Alptekin Ceylan: <https://orcid.org/0000-0002-2994-8167>

Fırat Karadeniz: <https://orcid.org/0000-0003-4478-863X>

Oğuz Sürmeli: <https://orcid.org/0000-0003-3003-3519>

Hasan Çetin Ekerbiçer: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3893>

Geliş Tarihi / Received: 20 Ağustos 2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28 Ekim 2020

\*Sorumlu Yazar:Gürkan MURATDAĞI, Adres: Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Korucuk 54290, Sakarya. Tel:05330946333 E-mail: drgm54mail.com

ÖZET

**Amaç:** Proton Pompa İnhibitörleri (PPI), asit peptik hastalıkların tedavisinde giderek artan oranlarla reçete edilmektedir. PPI'nin, en sık yazılan ilaç gruplarından olduğu, reçete maliyeti açısından en

büyük dilimi oluşturduğu ve hekimlerin bu ilaçları gereğinden fazla ve uzun dönemli tedavi (>4-12 ay) olarak yazdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada aile hekimlerinin PPI reçetelendirme verilerinin taranması amaçlanmıştır.



**Gereç-Yöntem:** Retrospektif tanımlayıcı tipteki araştırmada etik izinler alındıktan sonra Sakarya'da dört Aile Hekiminin, PPI'yi içeren reçete sayıları, yazılan etken maddelerinin dağılımları, girilen ICD-10 tanı kodları, cinsiyet ve yaş dağılımlarıyla ilgili veriler Aile Hekimliği Bilgi Sistemlerinden geriye dönük 3 yıllık (01.08.2014-31.07.2017) taranmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan Aile Hekimlerine kayıtlı toplam 15.386 kişinin olduğu, 01.08.2014–31.07.2017 tarihleri arasındaki toplam muayene sayılarının 154.480, yazdıkları toplam ilaç sayısının 462.334 olduğu, bu ilaçların toplam 132.081 adet reçetede yer aldığı, bu reçetelerin 16.965'inde PPI'nin bulunduğu, PPI reçetesi oranının % 12,84 olduğu belirlendi. PPI reçetelerindeki 6 farklı etken maddenin % 34,53'ü esomeprazol, % 27,93'ü lansoprazol, % 24,11'i pantoprazol idi ve girilen ICD-10 tanı kodlarında ilk üç sırada

#### **ABSTRACT**

**Aim:** Proton pump inhibitors (PPIs) are prescribed increasingly in the treatment of acid-peptic diseases. PPIs are reported to be one of the most prescribed drug groups, leader in prescription costs, over and long-term prescribed (4-12 months). We aimed to scan the PPIs prescription data of Family Doctors.

**Methods:** In this descriptive study, the number of prescriptions containing PPIs, the distribution of active substances, ICD-10 diagnosis codes, age, gender data of four family doctors in Sakarya were scanned through Family Medicine Data System retrospectively for 3 years (01.08.2014-31.07.2017) after ethical permission.

gastroözofajiyal reflü hastalığı (% 82,68), dispepsi (% 1,86), peptik ülser( % 1,66) olduğu belirlendi. PPI reçetelerinin % 61,22'sinin kadın, % 38,78'inin erkek hastalara ve en fazla 41-60 yaş (% 38,69), ve 61-80 yaşları arasında (% 37,73) yazıldığı saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda yaklaşık her 8 reçeteden birinde PPI'nin yer aldığı bulunmuştur. PPI'nin % 43,46'sı 60 yaş üstü bireylere yazıldığından, bu yaş grubunda ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimlerine ve yan etkilere karşı daha ihtiyatlı yaklaşılması gerekmektedir. Tanı kodlarındaki düzensiz dağılımın, Sosyal Güvenlik Kurumu'nun sık aralıklarla değişen geri ödeme uygulamaları ve hekim alışkanlıklarının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin PPI için de uygulanması gerekmektedir. **Anahtar**

**Kelimeler:** Aile Hekimliği, Proton Pompa İnhibitörleri, Reçete

**Results:** It was determined that there were 15.386 persons registered to four Family doctors, total numbers of examinations are 154.480, total numbers of prescribed drugs are 462.334 in total of 132.081 prescriptions, PPIs are in 16.965 prescriptions with a ratio of 12,84%. Esomeprazole was 34,53%, lansoprazole was 27,93%, pantoprazole was %24,11% of the 6 different active substances. The top three of ICD-10 diagnosis codes were gastroesophageal reflux disease (82,68%), dyspepsia (1,86%), peptic ulcer (1,66%). Females were 61,22% and males were 38,78% of all PPIs prescribed patients and PPIs were prescribed mostly in 41-60 years(38,69%) and 61-80 years(37,73%).

**Conclusions:** We determined that PPIs are in one of eight prescriptions. Attention should be paid to drug interactions and adverse effects in persons over 60 years considering that 43,46% of PPIs are prescribed in this group. The irregular distribution in diagnosis codes may be associated with

alterations in repayments of Social Security Institution and habits of doctors. The principles of rational drug use should be applied also for PPIs.

**Key words:** Family medicine, Proton pump inhibitors, Prescription

## **GİRİŞ**

Ülser tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır <sup>1</sup>. Bunlar arasında H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin kullanımı azalırken etkinliklerinin ve farmakokinetik profillerinin daha üstün olması nedeniyle proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımı 4 kat artış göstermiştir <sup>1,2</sup>. PPI, mide asidi ilişkili hastalık ve semptomların tedavisinde kullanılmakla birlikte bu hastalıkların sıklığında bir artış olmaması artan PPI reçete sayıları konusunda endişe uyandırmaktadır <sup>3</sup>. PPI genellikle iyi tolere edilir, ancak uzun süre kullanılmaları tehlikeli olabilecek bazı yan tesirlere yol açabilir <sup>4</sup>. PPI'nin aşırı reçete edilmesi özellikle gastrointestinal yan tesirlerin ortaya çıkmasında bir artış yapabilir ve hastaların yarardan çok zarar görebilecekleri bir tıbbi sorun teşkil etmektedir <sup>5</sup>. Ayrıca, PPI diğer asid inhibe edici ajanlardan daha pahalı olup sağlık harcamalarındaki payı gittikçe artmaktadır <sup>6</sup>. PPI'nin büyük çoğunluğunun birinci basamakta sağlık hizmeti veren kurumlarda reçete edildiği ve hastaların çoğunda PPI kullanım ihtiyacını açıklayacak bir tanı kaydı olmadığı da bildirilmiştir <sup>7</sup>. Bu çalışmanın amacı, Sakarya ilinde birinci basamakta PPI'nin reçetelendirilme verilerinin araştırılmasıdır.

## **METOD**

### ***Çalışma dizaynı ve veri toplama***

Bu çalışma retrospektif ve tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Sakarya'da çalışan dört Aile Hekiminin, Aile Hekimliği Bilgi Sistemlerinden geriye dönük olarak 3 yıllık (01.08.2014-

31.07.2017) PPI'yi içeren reçete sayıları, yazılan etken maddelerinin dağılımları, girilen ICD-10 tanı kodları, cinsiyet ve yaş dağılımlarıyla ilgili veriler taranmıştır. Çalışma, Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulunun 26.07.2017 tarih ve 71522473/050.01.04/141 sayılı izni alındıktan sonra başlatılmıştır.

### ***İstatistiksel Analiz***

Verilerin değerlendirilmesi Word Office ve Excel programları kullanılarak elle hesaplama sonucunda oluşturulmuştur.

## **BULGULAR**

### ***PPI'yi içeren reçete sayıları ve yüzdeleri***

Çalışmaya katılan dört Aile Hekiminin kayıtlı nüfusunda toplam 15.386 kişinin yer aldığı, 01.08.2014–31.07.2017 tarihleri arasındaki 3 yılda yaptıkları toplam muayene sayılarının 154.480 olduğu, yazdıkları toplam ilaç sayısının ise 462.334 olduğu saptandı. Bu ilaçların toplam 132.081 adet reçetede yer aldığı ve bu reçetelerin 16.965'inde PPI'nin bulunduğu belirlendi. PPI reçetesi oranının % 12,84 olduğu saptandı. Bu sayıların ve yüzdelerin yıllara göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir.

### ***PPI'yi içeren reçetelerdeki etken maddelerin dağılımı***

PPI reçetelerindeki 6 farklı etken maddenin % 34,53'üesomeprazol, % 27,93'ü lansoprazol, % 24,11'i pantoprazol, % 11,17'si rabeprazol, % 1,32'si omeprazol, % 1,04'ü dexrabeprazol idi (Şekil 1).

### ***PPI'yi içeren reçetelerdeki ICD-10 tanı kodlarının dağılımı***



PPİ için girilen ICD-10 tanı kodları tarandığında, ilk sırada Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı (% 82,68), ikinci sırada Dispepsi (% 1,86), üçüncü sırada Peptik Ülser (% 1,66) olduğu belirlendi.

### ***PPİ'yi içeren reçetelerin cinsiyet ve yaş dağılımı***

PPİ reçetelerinin cinsiyet dağılımına bakıldığında % 61,22'sinin kadın, % 38,78'inin erkek hastalar olduğu saptandı. Yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında ise en yüksek yüzdenin 41-60 yaş arasında (% 38,69) olduğu, ikinci sırada ise 61-80 yaş arasında (% 37,73) olduğu gözlemlendi (Şekil 2). Yaş gruplarına göre diğer dağılım yüzdeleri ise 0-20 yaş aralığı % 1,38; 21-40 yaş aralığı % 16,57; 80-100 yaş aralığı % 5,63 olarak saptandı (Şekil 2).

## **TARTIŞMA**

Bu çalışmada, Sakarya ilinde birinci basamakta PPİ reçete verileri incelenmiş olup çalışmaya dahil olan dört Aile Sağlığı Merkezinde yazılan toplam reçetelerin % 12,84'ünü PPİ'nin oluşturduğu saptandı. Ayrıca PPİ içinde etken madde olarak en fazlaesomeprazol'ün tercih edildiği, PPİ'nin en fazla gastroözofajiyal reflü hastalığı için, en fazla kadınlara ve en çok 41-60 yaş aralığında reçete edildiği verileri elde edildi.

Asid baskılayıcı ajanlar, gastrointestinal sistemin asid-kaynaklı hastalıklarının tedavisinde cerrahi yöntemlerin yerini azaltmayı sağlamıştır<sup>8</sup>. Bu ajanlar içinde PPİ, hem semptomları azaltmadaki hem de farmakokinetik açıdan üstünlükleri nedeniyle H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin yerini almıştır<sup>8</sup>. Bununla birlikte, PPİ reçete edilirken rehberlere uyulmadığı ve bunun da aşırı PPİ reçetesi yazılmasına yol açtığı bildirilmiştir<sup>9</sup>. Bu durum PPİ'nin akılcı olmayan şekilde kullanıldığını akla getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, akılcı ilaç kullanımını doğru ilacı, doğru klinik tanıya, doğru dozda, yeterli sürede uygulamak olarak tanımlamaktadır<sup>10</sup>.

PPİ reçetelerinin büyük çoğunluğunun birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda yazıldığı bildirilmiştir <sup>11</sup>. İrlanda'da birinci basamakta yapılan bir çalışmada, 2017 yılında, bir ayda yazılan tüm reçetelerin % 20'sinin PPİ içerdiği ve PPİ reçetelerinin % 80'ninin de uzun süreli tedavi için yazıldığı rapor edilmiştir <sup>12</sup>. Aynı çalışmada en çokesomeprazol etken maddesinin reçete edildiği bildirilmiştir <sup>12</sup>. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da 3 yıllık Aile Sağlığı Merkezi reçete verileri retrospektif olarak incelendiğinde yazılan tüm reçetelerin % 12,84'ünün PPİ'yi içerdiği veesomeprazolün en fazla reçete edilen etken madde olduğu saptanmıştır. İrlanda'daki çalışmada yaşla birlikte PPİ'nin kullanımının arttığı da saptanmıştır <sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak PPİ reçetelerinin en fazla 41-60 yaş (% 38,69) ve 61-80 yaş aralığında (% 37,73) yazıldığı saptanmıştır. Almanya'da yapılan bir diğer çalışmada, 2005-2013 yılları arasında PPİ reçeteleme verileri analiz edilmiş ve 2005'te % 8,2 olan reçete oranının % 16,2'ye çıktığı ve PPİ reçetelerinin büyük çoğunluğunun pratisyen hekimler tarafından reçetelendiği saptanmıştır <sup>13</sup>. Aynı çalışmada, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak PPİ'nin kadınlara daha fazla reçete edildiği ve reçetelemenin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir <sup>13</sup>. Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada da mide asidini baskılamak için yazılan tüm reçetelerin % 96,8'ini PPİ'nin oluşturduğu, reçete edilen PPİ'nin % 94,4'ünün birinci basamak sağlık kurumlarında yazıldığı ve yaşla birlikte PPİ reçetelenmesinin arttığı rapor edilmiştir <sup>14</sup>.

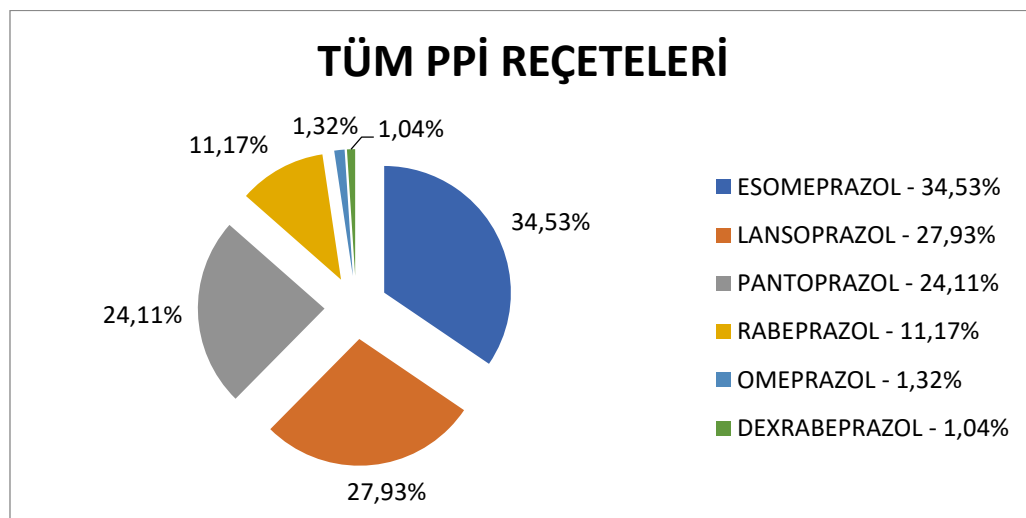
PPİ, asid peptik hastalıkların özellikle de gastroözofajiyal reflü hastalığının tedavisinde anahtar rol oynamaktadır <sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda PPİ'nin % 82,68 gibi çok yüksek bir yüzdeyle, en fazla gastroözofajiyal reflü hastalığı tanı kodu girilerek reçete edildiği saptanmıştır. Benzer şekilde, birinci basamakta uzun dönem PPİ kullanımını araştıran bir

çalışmada da PPI'nin en fazla reflü semptomları veya doğrulanmış bir gastroözofajiyal reflü hastalığı için reçete edildiği bildirilmiştir<sup>16</sup>.

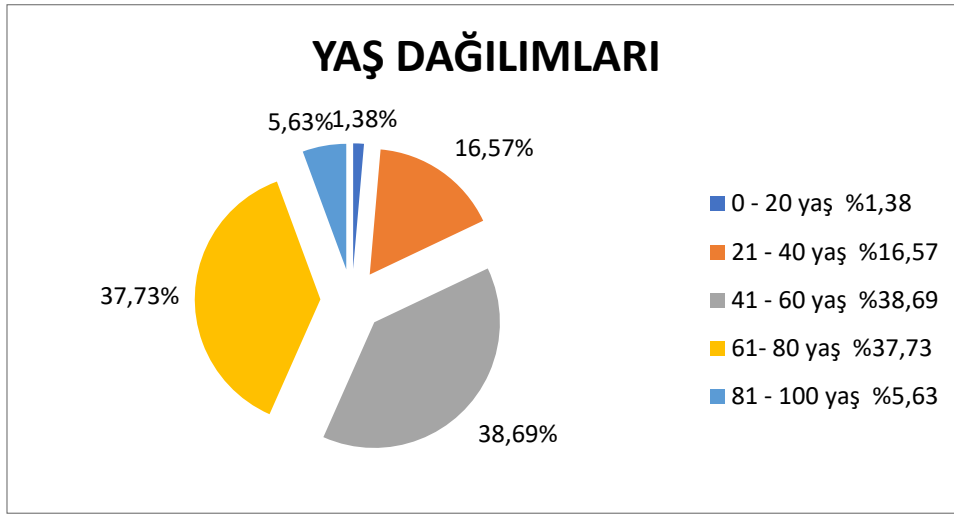
Sonuç olarak, PPI'yi içeren reçetelerin sıklığında son yıllarda büyük bir artış olmuştur ve bu reçetelerin büyük çoğunluğunun birinci basamakta yazıldığı görülmektedir. Bu çalışmada birinci basamakta dört Aile Sağlığı Merkezi'nden elde edilen PPI reçete verilerinin daha fazla sayıda ve genişletilmiş çalışmalarla desteklenmesi PPI'nin aşırı reçetelenmesinin önüne geçmek için gerekli adımları planlamak, PPI reçetelendirme konusunda hekimleri bilgilendirmek ve farkındalık oluşturmak açısından faydalı olacaktır.

**Tablo 1. Birinci basamakta muayene ve reçetelendirme verilerinin ve PPI reçetelerinin sayı ve yüzdelerinin 3 yıllık dağılımı**

	Toplam Muayene Sayısı	Toplam İlaç Sayısı	Toplam Reçete Sayısı	PPI İçeren Toplam Reçete Sayısı ve Yüzdesi
01.08.2014 – 31.07.2015	54,560	161,843	48,397	6084 / %12,57
01.08.2015 – 31.07.2016	47,989	154,953	42,623	5643 / %13,23
01.08.2016 – 31.07.2017	51,931	145,538	41,061	5238 / %12,76



Şekil 1. PPI reçetelerindeki etken maddelerin yüzdeleri.



Şekil 2. PPI reçetelerinin yaşlara göre dağılımı

#### KAYNAKLAR

1. Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, et al. Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract.* 2001; 18(3):333-38.
2. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(12):e291-e296.
3. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):747-748.
4. Ali O, Poole R, Okon M. et al. Irrational use of proton pump inhibitors in general practise. *Ir J Med Sci.* 2019; 188: 541-544.
5. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(4):219-232.
6. Cahir C, Fahey T, Tilson L, Teljeur C, et al. Proton pump inhibitors: potential cost reductions by

applying prescribing guidelines. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:408.

Published 2012 Nov 19.

7. Jarbøl DE, Lykkegaard J, Hansen JM, Munck A, Haastrup PF. Prescribing of proton-pump inhibitors: auditing the management and reasons for prescribing in Danish general practice. *Fam Pract.* 2019;36(6):758-764.
8. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24.
9. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(2):239-251.
10. Religioni U, Pakulska T. Rational drug use in hospital settings - areas that can be changed [published online ahead of print, 2020 Aug 7]. *J Med Econ.* 2020;1-4.
11. Haastrup PF, Rasmussen S, Hansen JM, Christensen RD, Søndergaard J, Jarbøl DE. General



practice variation when initiating long-term prescribing of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study. *BMC Fam Pract.* 2016;17:57.

12. O'Mahony L, Yelverton E. Prescribing of Proton Pump Inhibitors in an Irish General Practice. *Ir Med J.* 2019;112(5):932.

13. Hoffmann F, Glaeske G, Schmiemann G. Increased prescribing of proton pump inhibitors in ambulatory care over the years 2005-2013. *Z Gastroenterol.* 2015;53(2):95-100.

14. Haastrup P, Paulsen MS, Zwisler JE, et al. Rapidly increasing prescribing of proton pump inhibitors in primary care despite interventions: a nationwide observational study. *Eur J Gen Pract.* 2014;20(4):290-293.

15. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract.* 2005;59(1):31-34.

16. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):725-732.