



TFK

İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 4 • Sayı 1 • Mart 2021

GENEL DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008
CİLT 4 SAYI 1: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2021.401

Sahibi/Proprietor

Doç. Dr. Mustafa AYDIN

Yazı İşleri Müdürü/Editor-in-Chief

Zeynep AKYAR

Editör/Editor

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Editör Yardımcıları/Editorial Board

Dr. Duygu ŞAHİN

Dr. Gülşah KOÇ

Dr. Turan Onur BAYAZIT

Dr. Dilek DÜZGÜN ERGÜN

Dergi Sekreteryası

Öğr. Gör. Özge ALTINOK

Dil/Language

Türkçe - İngilizce

Yayın Periyodu/Publication Period

Yılda üç kez yayınlanır

Mart - Temmuz - Kasım

İdari Koordinatör/Administrative

Coordinator

Tamer BAYRAK

Kapak Tasarım/Cover Design

Nabi SARIBAŞ

Grafik Tasarım/Graphic Design

Gözde KILIÇ

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Florya Yerleşkesi Beşyol Mah.

İnönü Cad. No: 38 Sefaköy

34295 Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye

Tel: 444 1 428 - Faks: 0 212 425 57 97

E-Mail: atk@aydin.edu.tr

Web: www.aydin.edu.tr

Baskı/Printed by

Gamze Yayıncılık Matbaacılık Reklam

Kırtasiye Turizm San. Ve Tic. Ltd. Şti.

15 Temmuz Mh. 1485. Sokak No:58A

Bağcılar-İstanbul

Gsm: 0 (532) 303 41 84

Telefon: 0 (212) 424 56 40

e-mail:

cengiztas1964@gmail.com

gamzecopy@gamzecopy.com

BİLİM KURULU - SCIENTIFIC BOARD

Dr. Abdullah Sonsuz - *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

Dr. Ahmet İlvan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ahmet Şükrü Aynacıoğlu - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ali Fuat Erdem - *Sakarya Üniversitesi*

Dr. Ahmet Tiryaki - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ahu Soyocak - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayhan Bilir - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayşe Balat - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayşe Canan Yazıcı Güvercin - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayşe Kubat Üzüm - *İstanbul Üniversitesi*

Dr. Ayper Somer - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Bahriye Özlem Konukseven - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Banu Kumbak Aygün - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Beyhan Ömer - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Behzat Noyan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Burak Altun - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Çiğdem Kayacan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Didem Turgut Coşan - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Erhan Alabay - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Evgeny A. Levin - *Novosibirsk University*

Dr. Evrim Özkorumak - *Karadeniz Teknik Üniversitesi*

Dr. Gamze Özçürümez - *Başkent Üniversitesi*

Dr. Gökhan Çakıroğlu - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Gökşin Şengül - *Erzurum Atatürk Üniversitesi*

Dr. Gönül Kanıgür - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Güher Saruhan Direskeneli - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Gülseren Kökten - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Güray Demir - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Hafize Sezer - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Halil Alış - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Halil Çetingök - *İstanbul Üniversitesi*

Dr. Haner Direskeneli - *Marmara Üniversitesi*

Dr. Hanifegül Taşkiran - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Hülyam KURT - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Indrani Kalkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Kaya Köksalan - *İÜ DETAE*

Dr. Levent Kaptanoğlu - *Bahçeşehir Üniversitesi*

Dr. Merih Özgen - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Metin Ateş - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Metin Kapan - *İstinye Üniversitesi*

Dr. Mithat Büyükkelik - *Gaziantep Üniversitesi*

Dr. Murat Aksu - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Murat Vural - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Mustafa Kemal Aslantaş - *Marmara Üniversitesi*

Dr. Müge KIRAY - *Dokuz Eylül Üniversitesi*

Dr. Nurcan Uysal - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Oral Öncül - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Orhan Canbolat - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Osman Ata Uysal - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Osman Ekinci - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Özer Akgül - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Özgün Enver - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Reyhan Çalışkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Sabahat Alışır Ecder - *Medeniyet Üniversitesi*

Dr. Sami Sökücü - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Seldağ BEKPINAR - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Semih Ayan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Serdar Baki Albayrak - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Süphan Ertürk - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Şükrü ÖZTÜRK - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Tarık Esen - *Koç Üniversitesi*

Dr. Tevfik Erhan Coşan - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Tamer ZEREN - *Celal Bayar Üniversitesi*

Dr. Tunaya Kalkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Turgut İpek - *Altınbaş Üniversitesi*

Dr. Tolga Güven - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Uğur Tekin - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Uğur Özbek - *Acıbadem Üniversitesi*

Dr. Yakup TUNA - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Yaşar Ali Öner - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Yavuz Demiraran - *Medipol Üniversitesi*

Dr. Yıldız Okuturlar - *Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*

Dr. Zafer Çukurova - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Zeynep Solakoğlu - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Zülfikar POLAT - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Derleme – Review

Covid-19 ve Kanser

Covid-19 and Cancer

Metehan KARATAŞ, Matem TUNÇDEMİR.....1

Özgün Araştırma – Original Article

Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestaz: 48 Vakanın Fetal ve Maternal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Due to Pregnancy İntrahepatic Cholestasis: Evaluation of Fetal & Maternal Outcomes of 48 Pregnancies

Aydın ÖCAL, Fatih Mehmet FINDIK, Mehmet Sait İÇEN.....15

Alzheimer Hastalığı Kalça Kırığında Beş Yıllık Mortaliteyi Etkileyen Önemli Bir Risk Faktörü Müdür?

Is Alzheimer's Disease An Important Risk Factor Affecting Five-Year Mortality in Hip Fracture?

Yasin KÖKER, Ömer BOZDUMAN, Hakan KARA, Burak AKAN, Berk GÜÇLÜ, Ahmet EGE.....23

The Mortality Rate and Affecting Factors in Patients with Community-Based Pneumonia Requiring Hospitalization

Hastaneye Yatış Gerektiren Toplum Kökenli Pnömoni Olgularında Mortalite Oranı ve Etkileyen Faktörler

Mutlu KULUÖZTÜRK, Gülden ESER KARLIDAĞ, Gökçen AĞAOĞLU ÇELİK, Figen DEVECİ.....31

Olgu Sunumu – Case Report

Portal Ven Trombozuna Bağlı Mide Kanaması

Gastric Bleeding Due to Portal Vein Thrombosis

Erdal ATIÇ, Güray DEMİR.....39

Rare Soft Tissue Mass: Myoepithelioma Around the Knee

Nadir Görülen Yumuşak Doku Kitlesi: Diz Çevresinde Miyoepitelyoma

Uğur Onur KASMAN, Özgür KORKMAZ, Gültekin Sıtkı CECEN, Osman RODOP, Ayşe Nimet KARADAYI.....45

TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 4 • Sayı 1 • Mart 2021

DOI NUMALARALARI

Genel DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008

TFK Mart 2021 Cilt 4 Sayı 1 DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2021.401

Covid-19 ve Kanser

Covid-19 and Cancer

Metehan KARATAŞ, Matem TUNÇDEMİR

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1001

Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestaz: 48 Vakanın Fetal ve Maternal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Due to Pregnancy Intrahepatic Cholestasis: Evaluation of Fetal & Maternal Outcomes of 48 Pregnancies

Aydın ÖCAL, Fatih Mehmet FINDIK, Mehmet Sait İÇEN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1002

Alzheimer Hastalığı Kalça Kırığında Beş Yıllık Mortaliteyi Etkileyen Önemli Bir Risk Faktörü Müdür?

Is Alzheimer's Disease An Important Risk Factor Affecting Five-Year Mortality in Hip Fracture?

Yasin KÖKER, Ömer BOZDUMAN, Hakan KARA, Burak AKAN, Berk GÜÇLÜ, Ahmet EGE

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1003

The Mortality Rate and Affecting Factors in Patients with Community-Based Pneumonia Requiring Hospitalization

Hastaneye Yatış Gerektiren Toplum Kökenli Pnömoni Olgularında Mortalite Oranı ve Etkileyen Faktörler

Mutlu KULUÖZTÜRK, Gülden ESER KARLIDAĞ, Gökçen AĞAOĞLU ÇELİK, Figen DEVECİ

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1004

Portal Ven Trombozuna Bağlı Mide Kanaması

Gastric Bleeding Due to Portal Vein Thrombosis

Erdal ATIÇ, Güray DEMİR

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1005

Rare Soft Tissue Mass: Myoepithelioma Around the Knee

Nadir Görülen Yumuşak Doku Kitlesi: Diz Çevresinde Miyoepitelyoma

Uğur Onur KASMAN, Özgür KORKMAZ, Gültekin Sıtkı CECEN, Osman RODOP, Ayşe Nimet KARADAYI

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1006

Editörden

Değerli "Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi" okuyucuları,

2021 yılının ilk sayısını sizlerle paylaşmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Bu sayımızda farklı alanlardan bir derleme, üç araştırma makalesi ve iki olgu sunumu ile karşınızdayız. Bu çalışmaların ilgi ile okunacağını umuyoruz.

Dergimizde Türkiye'nin çeşitli üniversite ve hastanelerinden değerli araştırmacıların çalışmalarına yer vermiş olmak bizi mutlu ve motive etmektedir. Bundan sonraki sayılarımızda da bilgi birikiminizi bilim dünyasıyla paylaşmak için desteklerinizi bekliyoruz.

Dr. Y.M. Yeşim ÜNLÜÇERÇİ
İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi

Covid-19 ve Kanser

Metehan KARATAŞ, Matem TUNÇDEMİR

Öz

2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve koronavirüs ailesinin yeni üyesi olan SARS-CoV-2 kısa sürede tüm dünyaya yayılmış ve pandemi ilan edilmesine neden olmuş bir virüstür. Covid-19 olarak adlandırılan bu hastalık kronik rahatsızlığı bulunan ve yaşı 65 üzeri olan bireylerde ölüm riskini arttırmaktadır. Covid-19'un patogeneğinde ölümü tetikleyen en ciddi mekanizmaların başında oluşturduğu sitokin fırtınası gelmektedir. Günümüzde hastalığa karşı aşı veya bu mekanizmaları düzenleyecek bir ilaç araştırmaları devam etse de ne yazık ki henüz net bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hızlı yayılması ve vaka sayılarındaki artış sağlık sektöründe büyük bir yoğunluğa neden olduğu için Covid-19 tanısı konmayan fakat kanser gibi ciddi rahatsızlıkları olan bireylerin enfekte olma riskini azaltmaya yönelik kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu derlemede Covid-19'un kökenini, patolojisini, neden mortalitesinin belirli durumlarda yüksek olduğunun yanı sıra bu hastalığın kanser hastalarına olan etkisi, Covid-19 tanısı konulan kanser hastalarının tedavisindeki komplikasyonlar ve kanser tedavisinde kullanılan inhibitörlerin Covid-19 üzerine etkisini kapsayan tedavi biçimlerini içeren kılavuz ve çalışmalar tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Covid-19, Kanser, Sitokin, ACE2

Covid-19 and Cancer

Abstract

SARS-CoV-2, the new member of the coronavirus family, is a virus that emerged in Wuhan, China in December 2019 and caused a pandemic all over the world. This disease, called Covid-19, increases the risk of death in individuals over 65 years of age and with chronic diseases. Cytokine Storm is one of the most serious mechanisms that trigger death in the pathogenesis of Covid-19. Although studies are ongoing for a vaccine against this disease or a drug that will affect its pathogenesis, an effective treatment method has not been found. The rapid spread of the virus and the increase in the number of cases have caused a problems in the health sector, and guidelines have been published to reduce the risk of infection of individuals who have not been diagnosed with Covid-19 but have serious illnesses such as cancer. In this review, we will discuss the origin and pathology of Covid-19, why its mortality is higher in certain situations, as well as the effect of this disease on the life of cancer patients, complications in cancer patients diagnosed with Covid-19, the effect of inhibitors used in cancer treatment on Covid-19 and lastly guidelines and studies will be discussed for cancer patients in global pandemic.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, Cancer, Cytokine, ACE2

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji AD.

Yazışma Adresi: Metehan KARATAŞ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. e-posta: metehankaratas9@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-2760-2445.

Geliş Tarihi: 4 Ekim 2020 Kabul Tarihi: 4 Şubat 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i1001

Koronavirüs Ailesi ve Covid-19

Koronavirüs (CoV) elektron mikroskobu altında 60 nm ile 140 nm arasında adeta bir taç görünümüne sahip olan sivri uçlardan oluşan zarflı pozitif polariteli (sens) RNA virüs ailesidir. Koronavirüs, bilinen tüm RNA virüsleri arasında en büyük genoma (26.4-31.7 kb) sahiptir, G + C içeriği %32 ile %43 arasında değişmekte olan bu virüs ailesi temel olarak alfa, beta ve gama olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu aile içerisinde yer alan NL63 (alfa koronavirüs), 229E (alfa koronavirüs), HKU1(beta koronavirüs) ve OC43 (beta koronavirüs) koronavirüsleri insanlar için bilinen, genellikle hafif solunum yolu hastalığına neden olan virüslerdir. Bu virüsler taşıyıcı olarak genellikle kuş, yaras, yılan gibi hayvanlarda bulunsa da daha sonra bunların evrim geçirerek insanları da enfekte ettiği bildirilmiştir.

Koronavirüs ailesindeki bu çeşitlilik 3 ana nedenden kaynaklanmaktadır. İlk neden, koronavirüslerin RNA'ya bağımlı olan RNA polimeraz enziminin kararsızlığı ki bu da meydana gelecek mutasyon oranını 1000 ile 10000 kat arasında yükseltmektedir. İkinci neden, koronavirüslerin RNA replikasyonu mekanizma sırasında meydana gelen özel şablon (template) değişimleri rastgele bir şekilde gerçekleşmesi sonucu sahip olduğu yüksek bir homolog RNA rekombinasyon frekansı bu çeşitliliğe katkıda bulunmaktadır. Son olarak, bu virüsler bahsedildiği gibi büyük genomlara sahip oldukları için genetik değişikliklere daha açık olması söz konusudur. Bu 3 temel özellik sadece koronavirüslerin yeni suş ve genotiplerin oluşumunu değil aynı zamanda virüslerin yeni konakçılar ve ekolojik nişlere uyum sağlama özelliğini ortaya çıkararak, konakçı olarak yerleşebildiği yeni türler içerisinde de büyük salgınlara neden olmuştur. Bunun son üç örneği insanlarda ortaya çıkan MERS-CoV, SARS-CoV ve günümüzdeki en büyük salgını oluşturan SARS-CoV-2'dir (1-2). SARS-CoV-2, beta koronavirüs ailesinin bir üyesidir (1-3)

Yeni tip Koronavirüs Hastalığı (Covid-19), Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık ayının sonlarında ortaya çıkan, solunum yolu hastalıkları semptomları sergileyen ve 13 Ocak 2020'de tanımlanıp Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmesine yol açan bir virüs tipidir. Bu yeni virüs tipinin oluşturduğu hastalığa ait semptomlar arasında en sık ateş, öksürük ve nefes darlığı görülse de patolojisi şiddetli vakalarda, ağır solunum yetmezliği, zatürre, böbrek yetmezliği sonucu ölümler meydana gelmektedir (4). Vakaların şiddeti, hastanın ciddi kronik tıbbi rahatsızlık durumu (kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, kanser gibi) yaşı (özellikle 65 yaş ve üzeri) ve hastanın bağışıklık sistemiyle ilişkilendirilmiştir. Covid-19'un insanlara direkt etkisi dışında, toplumsal açıdan bakılırsa ülkelerin pandemi sırasında ve/veya sonrasında oluşan psikolojik, duygusal ve klinik hastaların yoğunluğu ile birlikte ülke ekonomisi ile sağlık sistemlerinin çöküşüyle başka çeşitli sorunlara yol açması öngörülmektedir (5). WHO günümüze kadar (Eylül 24, 2020) yaklaşık 31.664.104 vaka tespit ederken, bunlar içerisinde ölen vaka sayısı 972.221 olarak bildirilmiştir (6). Hastalık için hiçbir kesin tedavi yöntemi bulunmasa da en uygun tedavi rejiminin bulunması için çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemede Covid-19 hastalığına sebep olan SARS-CoV-2 virüsünün orijinini, hastalığın patogenezi ve dünyadaki kanser hastalarına olan etkisi, gerçekleştirilen politikalar ve çalışmalar bahsedilecektir.

Koronavirüs Ailesinin Moleküler Özellikleri

Koronavirüsler iki ana yapısal protein olan Spike (S) ve Membran (M) glikoproteinleri ile birlikte birkaç protein (yapısal, yapısal olmayan ve aksesuar) içerirler. Koronavirüs zarında bulunan diğer viral proteinlerden en çok bulunan yapısal protein M glikoproteinidir. M proteini, membranın çift tabakalı yapısını üç kez kaplayarak amino (NH₂)-terminal bölgeyi virüsün dışarısında bırakır ve viron

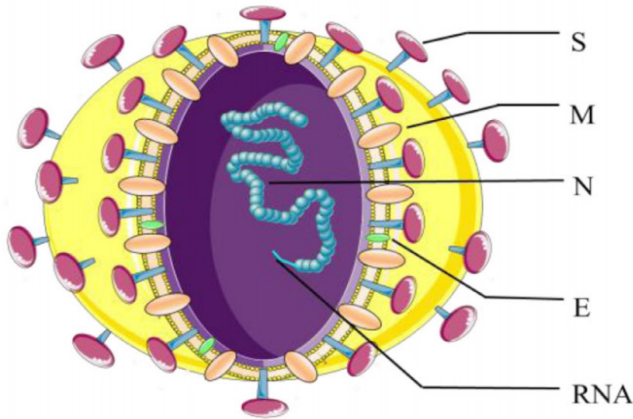
içerisinde uzun bir karboksil (COOH) terminali (sitoplazmik bölge) oluşturur. Spike (S) protein ise tip 1 membran glikoprotein olup peplomerlerin (kapsid veya zarf) oluşmasını sağlamaktadır. Hatta viral proteinler arasında S proteinini, nötralize edici antikolların ana indükleyicisi görevini üstlenmektedir. Zarf proteinlerinin arasında koronaviral membran oluşumu ve yapısını belirleyen muhtemel bir moleküler etkileşimin olduğu öne sürülmüştür. M proteini, S proteinine ihtiyaç duymadan virüs partiküllerinin hücre içinde oluşumunda baskın bir görev almaktadır (7).

Spike ve Membran dışında 75 ila 84 amino asit (aa) içeren ve virüsün konak hücreye girişini, virüs kararlılığı ile tomurcuklanması gibi rollerde görev alan bir zarf proteini (E) bulunmaktadır. Bu E proteini esas olarak enfekte edilen hücrelerin ERGIC (Endoplazmik retikulum ile Golgi Aygıtının arasındaki kısım) bölgesinde bulunmaktadır. SARS-CoV-2'nin zarf proteininin 75 aa uzunluğu olan SARS-

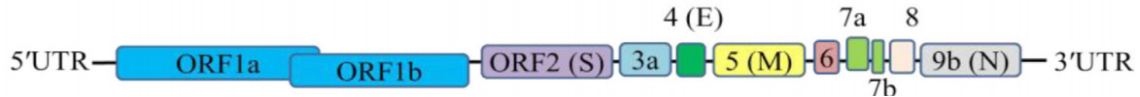
CoV-2, 3 önemli bölgeye sahiptir. Bunlar; 7-9 hidrofilik bölge içeren N-terminal bölgesi, lösin/izolösin/valince (hidrofobik) zengin 29 aa kalıntısı içeren transmembran bölgesi (TMD) ve hidrofilik bir C-terminal bölgesidir (8). SARS-CoV-2 genomu iki translasyona uğramamış bölge (UTR) içermektedir. Bunlar 5' şapka yapısı ile 3' poly-A kuyruğu ve poliprotein kodlayan tek bir açık okuma çerçevesidir (ORF).

SARS-Cov-2 genomu 5' yönünden 3' yönüne doğru viral replikaz (ORF 1a ve ORF 1b), yapısal proteinler [Spike (S), Envelope (E), Membran (M), Nükleokapsid (N)] şeklinde sıralanmakla birlikte bu yapısal proteinler içerisinde ORF 3a,7 ve 8 gibi aksesuar protein genleri de bulunmaktadır (Şekil 1). Koronavirüslerin genomunda, ORF1a ve ORF1b geni, 16 yapısal olmayan proteini (nsps) kodlarken, genel genomun yaklaşık üçte ikisini kaplar, geri kalan üçte biri ise aksesuar proteinleri ve yapısal proteinleri kodlar (9).

A.



B.



Şekil 1. (A) SARS-CoV-2 yapısı ve (B) genomu (10).

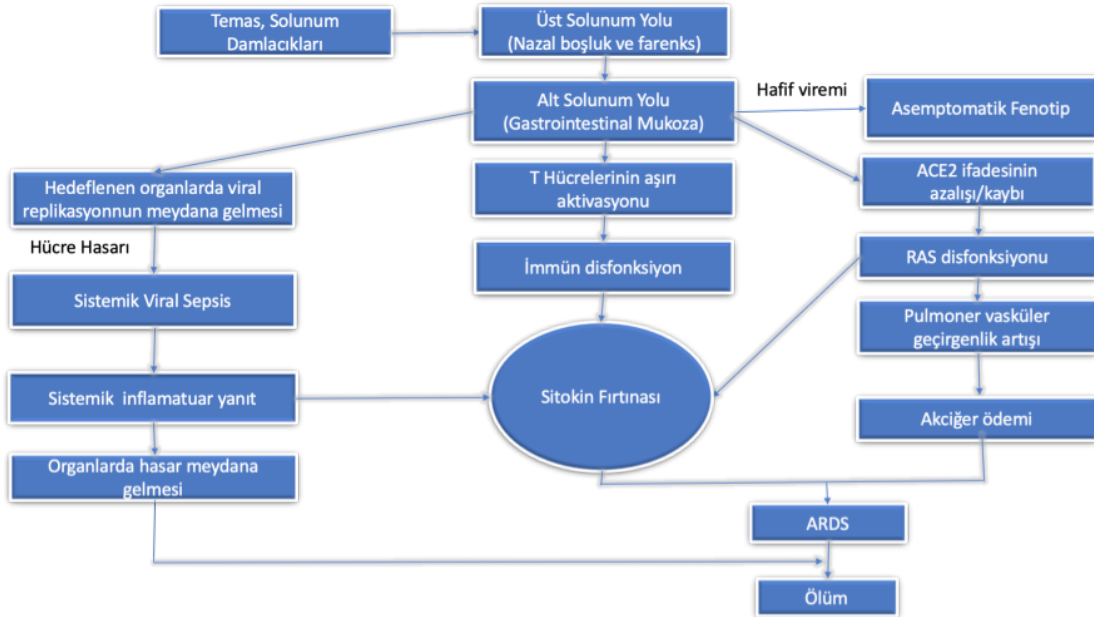
Covid-19 Patogenezi ve İmmün Yanıtı

SARS-CoV-2'nin genetik sekansı, SARS-CoV'ye %70 benzerdir ve SARS-CoV-2, insanları enfekte etmek için SARS-CoV ile aynı hücre giriş reseptörünü (ACE2) kullanabilir. Farklı enfeksiyon bölgelerinin oluşmasının nedeni yüzey glikoproteini olan Spike (S)'ın insan alt solunum yollarındaki başlıca reseptörler olan dipeptidil peptidaz 4 (DDP4) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) varlığı ile ilişkilidir. Fakat S proteini bakımından daha fazla farklılıklara sahiptirler. S proteini ile ACE2 reseptörünün insana özgü etkileşimi oldukça önemlidir çünkü insan hücresine adapte olan bir SARS-CoV bir fareyi az veya hiç enfekte etmemektedir. SARS-CoV-2'nin moleküler evrimi yarası virüsünün, S glikoproteininin reseptör bağlanması için gerekli olan kısmını kesin olarak mutasyona uğratarak insanları enfekte edecek şekilde evrimleştiğini göstermektedir. SARS-CoV-2 insan ACE2 reseptörüne SARS-CoV'a göre 10-20 kat daha yüksek ilgi ile bağlanarak bulaş riskini yüksek seviyeye taşımaktadır (10-11).

SARS-CoV-2 solunum damlacıkları, temas yoluyla bulaşmaktadır. İlk viral replikasyon

üst solunum yolunda (nazal boşluk ve farenks) meydana gelmektedir. Ardından alt solunum yoluyla mide-bağırsak mukozasında daha fazla çoğalarak hafif bir viremiye yol açtığı gözlemlenmektedir. Bu noktada enfeksiyon tespiti oldukça zordur çünkü asemptomatik bir durum söz konusudur. Fakat bazı hastalar ishal, böbrek yetmezliği, karaciğer ve kalp hasarı gibi solunumdan bağımsız organları içeren semptomlar da sergileyebilmektedir. S proteinin bağlandığı ACE2 reseptörleri bronş, nazal mukoza, akciğer, kalp, özofagus, mide, böbrek, mesane ve ileumda oldukça yüksek seviyede ifade edilmekte olup tüm organları SARS-CoV-2'ye karşı savunmasız kılmaktadır (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin testis dokularında da bir patogenezi saptanmış olup genç hastalarda doğurganlık konusunda problemlere yol açabileceğine dair endişelerini dile getirmişlerdir (13). SARS-CoV-2 için genel patogenezi şekil 2'te gösterilmektedir.

Tedavi için SARS-CoV-2'nin hücre yüzeyine tutunmasını engelleyecek inhibitörler tasarlanıp geliştirilmesi devam etmekte olup bu alanda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 2. SARS-CoV-2 patogenezi (12).

Sitokin Fırtınası

Sitokinlerin, viral enfeksiyon halinde immünopatolojide önemli rol aldığı saptanmıştır. Viral enfeksiyona karşı hızlı ve koordinasyonu güzel sağlanan doğal bağışıklık yanıtı savunmanın ilk aşamasını oluşturmaktadır. Fakat bu mekanizmada meydana gelen düzensiz ve yüksek bağışıklık yanıtları insan vücudunda immün hasarlara neden olabilmektedir. Vücudumuzda bulunan doğal immün yanıt için en önemli 3 sitokin *interlökin 1 (IL-1)*, *IL-6* ve *TNF-a*'dır (14). SARS-CoV-2 alveolar epitel hücrelerine giriş yaptıktan sonra hızla çoğalır ve bağışıklık sisteminde güçlü tepkimeleri tetikleyerek sitokin fırtınası sendromları ve pulmoner doku hasarına yol açar (15).

Güncel veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonunun da sitokin fırtınası olarak adlandırdığımız kontrolsüz bağışıklık tepkisi üretimine yol açtığını bildirmektedir. Sitokin fırtınasının oluşumu *IL-1*, *IL-6* ve *TNF-a* ve interferonlar da dahil olmak üzere birçok pro-inflamatuvar sitokin dolaşımdaki seviyelerinin artışından kaynaklanmaktadır. Sitokinlerde meydana gelen bu artış makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri gibi bağışıklık sistemine ait hücrelerin dolaşım sistemine girmesine yol açar. Covid-19'da meydana gelen sitokin fırtınasının hücrelerarası etkileşimde dengesizleşmeyle birlikte vasküler bariyer, kılcal damarlar ve alveollerde hasarlar oluşturarak birçok organda işlev bozukluğuna ve bunun sonucunda ölüme yol açtığı bildirilmiştir (16).

Covid-19'un sitokin fırtınasının oluşumunda en büyük rollerden bir tanesi aktif lökositler tarafından üretilen *IL-6*'dır. *IL-6*, çok sayıda hücrenin ve dokunun üzerinde birçok farklı etkiye sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin aynı zamanda termoregülasyonda rol oynayan akut faz proteinlerinin üretimini uyararak ciddi doku hasarı ve birçok organda işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (17). Aynı zamanda *IL-6* dışında Covid-19 tanısı alan hastaların plazma örneklerinde yüksek miktarda lökosit sayıları, anormal solunum ve yüksek seviyede pro-

inflamatuvar sitokin üretimi gözlemlenmiştir. Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan hastaların yüksek kan seviyelerinde *IL-1RA*, *IL1-β*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IFNγ*, *IP-10*, *FGF2*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *MCPI1*, *MIP-1α*, *MIP-1β* sitokinleri ve kemokinleri tespit edilmiştir. Bu pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyede salınımı da sitokin fırtınasının gelişimine ve dolayısıyla akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ölüme neden olmaktadır (18).

Sitokin Fırtınasının Moleküler

Mekanizması

SARS-CoV-2, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve *IL-6* sitokinlerini patojenik Th1 hücreleri ile hızlıca aktive edilebilir özelliğine sahiptir. GM-CSF ise CD14 ve CD16 monositlerini aktive ederek büyük ölçüde *IL-6*, *TNF-a* ve diğer sitokinlerin üretilmesini sağlar. Membrana bağlı immün reseptörler (Toll-benzeri ve FC reseptörleri) ise bu duruma dengesiz inflamatuvar yanıt ve zayıf *INF-γ* indüksiyonu yanıtı vererek sitokin üretiminin artmasına katkıda bulunabilir. Buna ek olarak nötrofiller tarafından salınan "hücre dışı nötrofil ağları" da sitokin salınımının artışına destek olabilmektedir (19).

Hirano ve ark. anjiyotensin 2 (AngII) yolağının sitokin fırtınasına nasıl neden olduğuyla ilgili bir mekanizma önermiştir. Buna göre SARS-CoV-2 NF-κB yolağını örüntü tanıma reseptörleri (PPR: Pattern recognition receptor) aracılığı ile etkinleştirmektedir. Bunun sonucunda virüs hücre yüzeyindeki ACE2'yi işgal ederek ACE2 ifadesinde bir azalmaya yol açarken aynı zamanda AngII'de bir artışa neden olmaktadır. NF-κB aktifleşmesine ek olarak AngII-anjiyotensin reseptör tip 1 (AngII-AT1R) disintegrin ve metalloproteaz 17 (ADAM17) aracılığıyla TNF-α ve çözünebilir *IL-6Ra* (s*IL-6Ra*)'yı uyarabilir. Böylece *IL-6*, gp130 aracılığıyla s*IL-6R*'ye bağlanır ve *IL-6*-s*IL-6R* kompleksini oluşturur bu da non-immünojenik hücrelerde STAT3 aktivasyonunu sağlar. NF-κB ve STAT3'ün ikisi de *IL-6* (*IL-6 Amp*) amplifikatörünü aktive etme özelliğine sahiptir. Bu amplifikasyon *VEGF*, *MCP-1*,

IL-8, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin indüklenmesini sağlar. *IL-6* sinyalizasyonda hareket etmek için sadece s*IL-6R*'ye bağlanmakla kalmayıp aynı zamanda gp130 yoluyla zara bağlı *IL-6* reseptörüne (m*IL-6R*) bağlanabilir. Bu durum doğuştan ve sonradan kazanılan bağışıklık hücreleri üzerinde pleiotropik etkilere yol açmasıyla sitokin fırtınalarının oluşuna yol açabilir (20).

Örneğin *IL-6* Covid-19 patogenezinde çok önemli bir rol oynasa da bu sitokine ait inhibitörlerin (tocilizumab, arilumab and siltuximab) vakalarda kullanımı konusunda hastalık riski, sonuçları, yan etkileri ve tedavi biçimleri konusunda kesin bir tablo oluşturmadığı için dikkatli olunması vurgulanmıştır (21-22).

Otopsi sonuçlarına bakıldığında SARS-CoV-2'nin organlara büyük ölçüde zarar verdiği bildirilmiştir. Fakat bu etkinin aslında direkt olarak virüs kaynaklı mı yoksa oluşan inflamatuvar reaksiyonlar sonucu mu olduğu kesin olmasa da, bu alanda çeşitli organoid çalışmaları gerçekleştirilmiş ve virüsün kana karışmasıyla diğer organlara yayılmasının söz konusu olduğu bildirilmiştir (23-28).

Sitokin fırtınası Covid-19 mortalitesini arttıran, dikkatli yaklaşılması gereken aksi halde ölümlerle sonuçlanabilen bir durumdur. Dünyada belirli çalışmalar ve tedaviye yönelik yaklaşımlar gerçekleştirilse de kesin olarak sitokin fırtınasını düzene sokarak hastalığı sağlığına kavuşturacak bir tedavi şekli henüz mevcut değildir. Sitokin fırtınasını düzenlemeye yönelik terapötik yaklaşımlar bu hastalığın mortalitesini azaltmaya yardımcı olacaktır.

Covid-19 ve Kanser

“Inflamm-aging” tanımı, inflamasyonun yaşlandıkça ortaya çıkan hastalıkların daha ağır geçirilmesi ile tanımlanan bir terimdir. Yani insanın yaşı arttıkça vücutta oluşan inflamasyonun etkisi daha büyük olmakta ve böylece hastalık daha zor atlatılmaktadır. Yaş ilerledikçe kanser riskinin artmasının yanı sıra hem tümör mikroçevresinden hem de akciğer

patolojisi itibariyle oluşan bu immün bozukluk yaşlı hastalarda veya kronik pulmoner inflamasyonu olan kanser hastalarında görülmekte olup Covid-19 enfeksiyonundaki pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak hastalığın patogenezini ciddi şekilde etkileyebilir. Kanserli hastaların Covid-19 nedeniyle ölüm oranlarındaki yükseliş göz önüne alındığında bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI'ler) bu ölüm riskini arttırabileceğine dair endişeler mevcuttur. Covid-19 sonucu oluşan pnömoni ile ciddi otoimmün pnömonisi klinik ve patolojik olarak benzer modeller taşırlar. Buna ek olarak ICI alan hastaların akciğerlerine oluşturabileceği hasarların Covid-19 pnömonisi oluşturma riskinin artışına neden olabileceğine dair bir hipotez sunmuşlardır (29). SARS-Cov-2'nin oluşturacağı sitokin fırtınası ile birlikte düşünüldüğünde bu olasılığın yüksek olduğu söylenebilir.

Çalışmalar geçmişinde kanser öyküsü bulunan Covid-19 hastalarının bulunmayanlara göre daha ağır semptomlar geçirdiğini ifade etmektedir. Bu da kanser öyküsü bulunan hastalardaki immün sistem mekanizmalarının kanseri atlatmış olsalar bile tamamen iyileşmemiş olabileceği ve bundan dolayı Covid-19'a karşı hassas olabilecekleri yönünde değerlendirilmektedir (31).

Pandeminin oluşturduğu ciddi bir odak noktası olsa da günümüze kadar ölüm oranı yüksek olan birçok hastalığın (diyabet, kalp hastalıkları, kanser gibi) tehdidi hala devam etmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi bağışıklık durumu Covid-19 için önem teşkil etmiş olup bağışıklığı baskılanmış ve kanser tanısı konulan hastalara pandemi döneminde bakım sağlamak oldukça zor bir hal almaktadır. Günümüz verilerine göre Covid-19 ile enfekte olan kanser hastalarının normal popülasyona göre 3 kat daha fazla mekanik ventrilasyona ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca öncelik olarak uzman ve personeller de dahil olmak üzere ayakta tedavi merkezlerinin kaynaklarının kısıtlanması, “elektif tedavi” adı verilen ve

Tablo 1. Covid-19 ve Kanser'in ortak ve ilişkili risk faktörleri (30).**Covid 19 ve Kanser'in Ortak Risk Faktörleri**

- İleri Yaş
- Kronik İnflamasyonlar
- Kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve KOAH, astım gibi kronik akciğer hastalıkları)
- Tütün kullanımı
- Obezite
- Kanser öyküsü
- Kanser tedavisinden kaynaklı oluşan immünsüpresyon
- Sık hastane ziyareti

hastaların durumunun analizi sonrası öncelik sırasına göre tedavisinin gerçekleştirilmesi sonucu bu hastaların rutin muayenesinde de problemler ortaya çıkabilmektedir. Buna ek olarak hastanın sürekli hastaneye gelmesi de Covid-19'a yakalanma açısından potansiyel risk oluşturmaktadır. Bahsedilen klinik problemlerin yanı sıra birçok ülkede Covid-19 pandemisi, kanser araştırma topluluğunda daha önce görülmemiş bir bozulmaya neden olarak birçok laboratuvarın kapatılmasına ve kanser klinik deneme çalışmalarının yavaşlamasına neden olmuştur (32-34).

İngiltere Koronavirus Kanser İzleme Projesi (UKCCMP) kanser tanısı alan ve semptomatik Covid-19 olarak belirlenen 800 hastayı incelemek üzere seçmiştir. 800 hastanın 412 (%52)'sinin hafif şiddette Covid-19 seyri saptanmış ve saptanan hastaların 226 (%28)'sı ölümlerle sonuçlanmıştır. Gerçekleştirilen istatistik analizler sonucunda hastalığın ölüm riskini belirleyen faktörler arasında ilerleyen hasta yaşı, cinsiyetinin erkek olması, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer komorbiditelerin varlığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p<0.0001$, $p=0.003$, $p<0.001$).

Kanser tedavisinde en çok bilinen tedavi yöntemlerinden olan kemoterapi ve immünoterapi başta olmak üzere birçok kanser tedavi şekli hastanın bağışıklık sistemlerini baskılayarak Covid-19 enfeksiyonuna duyarlı hale getirebilme özelliğine sahiptir (35-36).

Genellikle kanser oluşumunda hasta yaşının ileri olması (65 ve üstü), kanserli bireylerin hücrelerinde yüksek oranda tespit edilen ACE2'nin seviyesi ve Covid-19'un ACE2 proteinine bağlanma rolüyle ilişkilendirilmesi önem taşımaktadır. Literatürde kanser olup Covid-19 tanısı konulan hastaların ölüm oranının kanser olmayan Covid-19 hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Çin'de akciğer kanseri tanısı konulup cerrahi işlem sonrasında Covid-19 tanısı konulan vakalar da tespit edilmiştir. Liang ve ark.'nın gerçekleştirdiği bu çalışma Covid 19 tanısı alan kanser hastalarına ilişkin ilk ve oldukça büyük kohorta sahip çalışmadır. 1590 adet Covid-19 vakasının içerisinde 18 kanser öyküsü bulunmaktadır. Bu çalışmayı destekler nitelikte bir başka çalışma da İtalya'da gerçekleştirilmiş, 355 adet Covid-19 nedeniyle ölen hastaların 72 (%20.3)'sinin aynı zamanda kanser hastası olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak Liang ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda Covid-19 vakalarında kanser oluşum oranının normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu da saptanmıştır. Her ne kadar Covid-19 hastaları içerisinde kanser vakalarının yüzdesi yüksek düzeyde saptanmış olsa da kesin olarak kanser oluşumunun Covid-19 ile ilişkilendirmek için yeterli değildir (38-41). Yu ve ark. Wuhan Üniversite Hastanesinde 1524 kanser tanısı alan hasta üzerine yaptığı retrospektif bir çalışmada ise kanser hastalarının normal popülasyona göre SARS-CoV-2 enfeksiyonu bakımından

daha yüksek riske sahip olduğunu bildirmiştir (OR, 2.31; %95 CI, 1.89–3.02). Anti-kanser tedavisi alan veya almayan iki hasta grubunda da bu risk oranının yükseldiği belirtilmiş olup yaşı 60 üzerinde olan ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarının Covid-19 enfeksiyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (42).

Dai ve ark.'nın 105 kanser hastası ve yaşları birbirine yakın olan 536 kanser olmayan Covid-19 tanısı almış kontrol grubu ile gerçekleştirdiği çalışma sonucunda, kanserli hastaların daha yüksek ölüm oranına, yoğun bakım desteğine ve mekanik ventilasyona ihtiyacı olmakla beraber kanser hastalarının en az 1 ciddi veya kritik semptom geliştirdiğini de tespit etmişlerdir. 105 hasta içerisinde en sık görülen kanser türleri sırasıyla 22'si akciğer (%20.95), 13'ü gastrointestinal kanser (%12.38), 11'i meme kanseri (%10.48), 11'i tiroid kanser (%10.48) ve 9'u ise hematolojik kanser (%8.57) olarak belirlenmiştir. Buna ek olarak akciğer, hematolojik kanser ve metastatik kanseri bulunan hastalarda en şiddetli komplikasyonlar gözlemlenirken, metastatik olmayan kanser hastalarının, kanser olmayan Covid-19 hastalarına oranla daha ciddi komplikasyonlar yaşadığı bildirilmiştir. Ameliyat geçiren hastalar ile sadece radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu ameliyat geçiren hastaların daha ciddi semptomlar sergilediği tespit edilmiştir (43). Covid-19'un kanser türleri içerisindeki etki oranlarındaki belirsizliği aydınlatmak için çalışmalar devam etmektedir.

Covid-19'un çocuklarda ciddi bir rahatsızlık oluşturmadığı bilinmekteyken yapılan bir çalışmasında 5 yaşındaki küçük çocuklarda, 6 yaş ve üzeri çocuklara göre daha ciddi klinik sonuçlar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bağışıklık sistemi kanser nedeniyle baskılanmış ve aynı zamanda Covid-19 enfeksiyonuna sahip çocuklara ait klinik bilgi ve sonuçlar oldukça az olmasına karşın yetişkinlerde olduğu gibi çocuk hastalarda da bu riskin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin

çoğu agresif yapıda olması nedeniyle acilen tedaviye başlanması ve sıklıkla uzun süreli yoğun çok ajanlı kemoterapi görmesi gerektiği belirlenmiştir. Pandemi süresinde çocuk hastaların tedavi protokolünün yetişkinlerden farklı bir şekilde gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmuş olup bu nedenle çocukların hastanelerde çok sık bulunması gerektiği için hasta ve ailelerinin potansiyel Covid-19 enfeksiyonu ve yayılımı açısından oluşan riski azaltmaya yönelik kılavuzlar oluşturulmuştur (44).

Covid-19 Dönemindeki Kansere Değerlendirme Kılavuzları

Covid-19 salgınının hızla yayılması dünya çapında gerek sağlık çalışanları gerekse hastalar için birçok zorluk yaratmıştır. Covid-19 nedeniyle hastanelerde büyük bir yoğunluk yaşanırken, diğer yandan Covid-19 dışında hastalıkları olan ve hastaneye tedavi için gelen hastalar da bu yoğunluğu yükseltmekte olup aynı zamanda Covid-19'a yakalanma riskinin artması ile kronik rahatsızlıkları olan hastaların enfekte olmasıyla ortaya çıkacak ölüm oranlarını etkilemektedir. Bu yoğunluk ve risk faktörünü azaltmak ile koordinasyonu düzenli bir hale getirmek için uluslararası kılavuzlar oluşturulmuştur (45).

AIOM (İtalyan Tıbbi Onkoloji Derneği)'nin bu alanda önerisi Covid-19 dönemi boyunca kanserin türüne ve hastanın klinik özelliklerine göre değerlendirerek yaklaşılmasıdır. Eğer hastaların ciddi klinik nedenleri ile hastaneye gelme durumu zorunlu değil ise rutin takip kontrollerini tele-tıp (telemedicine) veya telefon gibi iletişim yollarıyla sağlayıp yüz yüze görüşmeyi birkaç ay ertelemeyi uygun görmüşlerdir. Buna ek olarak onkoloji ünitesine tıbbi triyaj yapılmadan ve yapıldıktan sonra ateş ve/veya solunum semptomları gösteren hastaların girişi yasaklanmıştır. Bu tür semptomları gelişen evdeki hastaların önce kişisel sağlık uzmanlarına ulaşmaları gerekmektedir. Ayrıca AIOM kılavuzuna göre hastaların kemoterapi uygulama alanlarında kalabalık dolayısıyla Covid-19

riski oluşumundan kaçınmak için hasta refakatçilerine hastaneye erişiminde belirli sınırlandırmaları tavsiye etmiştir (46).

ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği), hasta bakımı ve Covid-19 hakkında bilgilerin yanı sıra Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) yayınladığı kılavuzları da bildirmekte ve önermektedir. Tüm hastaların Covid-19 ile ilişkili semptomlar ve el hijyeni konusunda bilgilendirilmesi gerektiğini önermektedir. Hastalar hastaneye alınmadan önce kliniğin dışarısında triyaj odaları ve hastaların arasındaki sosyal mesafenin düzenlenmesini temel alan bekleme alanları kurulmasını tavsiye etmiştir. Önceki bahsedilen kılavuzlardaki gibi yüz yüze temas acil olmadıkça azaltılmalı ve alternatif iletişim yoluyla hastaların kontrolü gerçekleştirilmelidir. Hastalardan gerekli testler için alınacak örneklerin, sağlık çalışanları tarafından hasta ile iletişime geçilerek gerekirse evden alınıp laboratuvarında işlenmesinin daha güvenli olacağını belirtmektedir (46-47).

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), Covid-19 olan kanser hastalarına sistemik kanser tedavilerinin verilmesi için klinik bir kılavuz yayınladı. NICE kılavuzu Covid-19 ve kanser ile ilişkili hastalarla iletişim kurma, şüpheli veya teşhisi konulan Covid-19 hastalarının yönlendirilmesi, hastane personellerinin kendini izole etmesi (self izolasyonu), tedavi için hastaların sınıflandırılması gibi önerileri içermektedir. NICE kılavuzu da içerik olarak yine aciliyeti olmayan hastalarda yüz yüze görüşmeyi minimuma indirip diğer iletişim yollarıyla kontrollerin yapılmasını, ilaç veya gerekli kan testlerinin bölgeye ait servislerden temin edilmesine ek olarak, mümkünse hastaneye gelecek olanların yanında refakatçi bulunmadan gelmesini önermektedir. NICE kanser tedavisi gören hastaların tedavi önceliğini 6 kategoriye ayırmıştır. Birinci öncelik yüksek tedavi şansları (%50'ten fazla) olan hastalar iken, son sıra bir yıldan az yaşam süresi tahmin edilen, tedavi oranının

düşük olduğu ve terapinin ağırları giderme ihtimalinin düşük olduğu (%15-50) hastalara ayrılmıştır (48).

Ayrıca, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), kansere ilişkin Covid-19 ile ilgili tüm klinik sorunları vurgulamak için güncellenmiş bir çevrimiçi klinik kaynak sayfası geliştirmiştir. ESMO klinik kaynağı, doktorlara, kanser hastalarında Covid-19 hakkındaki son güncellemelere dayanarak, kendini koruma, tedavi sürekliliği, prosedürlerin riski ve bu istisnai durumlarda kanser hastalarına optimum bakım sağlamak için anahtar eylemler dahil olmak üzere uygun öneriler sağlayabilir (49).

Kraliyet Radyologlar Koleji (The Royal College of Radiologists) yakın zamanda meme, üst ve alt gastrointestinal, prostat, akciğer, merkezi sinir sistemi, sarkom, tiroid, melanoma, jinekolojik ve üretral kanserler dahil olmak üzere birçok kanser türünün pandemide yönetimi hakkında kılavuzlar içeren bir klinik kaynak kurmuştur. Bu kılavuzlar, radyoterapinin türleri de dahil olmak üzere radyoterapi tedavisinde verilen dozlar ve radyoterapiye ne zaman devam edileceği, geciktirileceği veya durdurulacağı hakkında ayrıntılı öneriler sunmaktadır (50).

Covid-19 ve Kanser Moleküler Etkileşimi
Covid-19 ve kanserin moleküler ilişkisine bakacak olursak; literatürde Covid-19'un kanser etiyolojisinde yer alması gibi bir durum henüz söz konusu değildir, fakat kanser hastalarının Covid-19'a yakalanma oranının normal popülasyona göre yüksek olduğu ifade edilmiştir (51). TIMER (Tumor Immune Estimation Resource) analizi sonuçlarına göre özofagus karsinomu (ESCA), böbrek papiller hücreli karsinomu (KIRP), akciğer adenokarsinomu (LUAD) ve uterin corpus endometrial karsinomda (UCEC), *ACE2* ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde böbrek kromofobunda (KICH), prostat adenokarsinomu (PRAD) ve uterin corpus endometrial karsinomda (UCEC) *TMPRSS2*

(prostat kanseri ve influenza ile ilişkili serin proteaz olup aynı zamanda Covid-19 virüsünün ACE2' te tutunduktan sonra hücreye girişinde yardımcı olma görevine sahiptir) seviyelerinde de artış gözlenmiştir. Bu nedenle bu tümörleri olan hastalarda Covid-19 enfeksiyon riski daha yüksektir. UCEC hastaları, ACE2 ve TMPRSS2 reseptörlerini birlikte ifade eder durumda olmasından dolayı kanser grupları içerisinde en yüksek Covid-19 enfeksiyonu riskine sahiptir. Bir diğer nokta ise SARS-CoV-2 virüsünün tümör hücrelerini enfekte etmesinden sonra virüsün temizlenmesinin tümör mikroçevresine karşı doğal bağışıklık sergileme özelliğinden ötürü oluşturacağı zorluktur. Ayrıca Covid-19 sürecinde oluşan sitokin fırtınası (sitokinlerin kontrolsüz ve aşırı bir şekilde sentezlenmesi) inflamatuvar reaksiyonların artışına ve tümör oluşumuna neden olabilir. Sitokin fırtınasında aşırı sentezlenen IL-6'nın UCEC oluşturma ihtimali de buna bir örnektir (52-54).

Yukarıda bahsedildiği gibi TMPRSS2, prostat kanserinde görev alan önemli bir moleküldür ve prostat kanserinin tedavisinde androjen yoksunluk tedavisi (ADT) kullanılarak bu molekülün prostatlardaki ifadesi azaltılmaktadır. TMPRSS2'nin Covid-19'da virüsün hücreye girişinde yardımcı rolü olduğu için ADT tedavisinin prostat kanserli hastalarda Covid-19 riskini azaltmak veya önlemek için kullanılabilirliği İtalya'da araştırılmış olup sonuç olarak ADT tedavisi görmeyen hastaların görenlere oranla 4 kat daha fazla Covid-19 riskine sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmayı destekleyecek nitelikte Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen çalışmada ise ADT tedavisi ile Covid-19 riski açısından bir ilişki bulunamamıştır. Öte yandan yine aynı makalede New York Şehrinde gerçekleştirilen 58 prostat kanseri hastasını içeren bir çalışmada ADT uygulaması gören erkeklerin hastaneye yatırılma ve ek oksijen ihtiyaçları oranlarının hastaların önceden solunum sıkıntıları bulunmasına rağmen daha düşük olduğunu bildirmiştir (55).

Covid-19 ve Kanserde Tedavi Komplikasyonları

Bazı Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların hepatotoksitesinden dolayı bazı hepatosellüler karsinom (HCC) hastalarının tedavi edilmesinde sorunlarla karşılaşmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar ile Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların birbiri ile etkileşimi istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Buna ek olarak daha önceden bahsettiğimiz gibi pandemi döneminde kanser hastaları için cerrahi operasyonlar da öncelik sırasına göre gerçekleştirilmektedir ve hastane enfeksiyonları riskini en aza indirmek için "Covid-minimal cerrahi yol" şeklinde kılavuzlar önerilmektedir. Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği (DGHO) önerilerine göre SARS-CoV-2 bulaşının düşük olduğu tahmin edilen kemoterapi sırasında gerçekleştirilen kan nakilleri de kısıtlanmamalıdır. Ayrıca kronik lenfositik lösemi (CLL) hastalarına yönelik anti-CD20 gibi terapilere devam edilmelidir (56).

Tartışma

Covid-19 gerek sağlık gerek ekonomik alanlarda tüm dünyayı bireysel ve toplumsal biçimde etkisi altına alan bir hastalık olmuştur. Hastalığın kısa sürede bu kadar çok kişiye yayılması sağlık sektöründe büyük bir yoğunluğa yol açmıştır. Covid-19 özellikle kronik rahatsızlığı bulunan ve 65 yaş üstü bireylerde sıklıkla ölüme yol açabilmektedir. Bunun nedeni ise hastalığın insan vücudu içerisinde neden olduğu sitokin fırtınasıdır. Günümüzde çeşitli tedavi, aşı veya sürü bağışıklığı yaklaşımları devam ederken kesin bir bağışıklık yöntemi bulunamadığı için tehdit hızla devam etmektedir. Etkili bir tedavi oluşturmak için Covid-19'un bağışıklık sistemi ve inflamasyon mekanizmalarının daha geniş bir şekilde aydınlatılması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda kanser hastalarının Covid-19'a karşı daha hassas ve prognozunun daha ağır olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni kanser hastalarının yaşlarının yüksek

olmasıyla birlikte uygulanan kemoterapi gibi yaklaşımların bağışıklık sistemini düşürmesi, hem yaşa hem de kanser türüne göre ACE2 proteininin yüksek olmasından dolayı SARS-CoV-2'nin etkisini yükseltmektedir. Ayrıca kanser hastalarının tedavi ve rutin kontrol için hastaneye gelmeleri Covid-19'a yakalanma riskini arttırmaktadır. Bu riskleri sağlık çalışanları ve hastalar için minimuma indirmek adına uluslararası dernekler çeşitli kılavuzlar yayınlamışlardır. Bu kılavuzlara göre her vaka kendine özgü bir biçimde incelenerek tedavi planlaması yapılmalıdır.

Literatürü incelediğimizde Covid-19 riski veya tedavisi açısından bazı anti kanser ilaçlarının etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcut olsa da tutarlı ve net bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Kemoterapi ilaçları ile Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların insan vücuduna yapacağı hepatotoksisite nedeniyle hem Covid-19 hem de kanser tanısı alan hastalar için alternatif tedavi biçimleri de araştırılmaktadır.

Tüm bunları ele aldığımızda açıkça görülmektedir ki SARS-CoV-2 ile birlikte kanser hastalığı bulunan/bulunmayan hastalara etki ettiği iddia edilen potansiyel ilaç ve tedavi yaklaşımlarının daha fazla araştırılmaya ihtiyacı bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J et al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 395:565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G et al.: Tsiodras S Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 2020 79;104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212.
3. Chen L, Liu W, Zhang Q et al.: RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual

pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microb Infect* 2020 9:313–319. doi: 10.1080/22221751.2020.1725399.

4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S.: COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427

5. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N.: COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020 90:248-258 doi: 10.4081/monaldi.2020.1298.

6. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 40. Available at: <https://covid19.who.int>

7. Mousavizadeh L, Ghasemi S.: Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.

8. Hassan SS, Choudhury PP, Roy B.: Molecular phylogeny and missense mutations of envelope proteins across coronaviruses. *Genomics* 2020 112(6): 4993–5004. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.014.

9. Ge H, Wang X, Yuan X et al.: The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 14:1–9. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.

10. Li H, Liu S. M, Yu X. H et al.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 55(5);105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.

11. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT et al.: SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*; 2020 42(2): 505–514. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.

12. Jin Y, Yang H, Ji W et al.: Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020 12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.

13. Fan C, Li K, Ding Y et al.: ACE2 expression in kidney and testis may cause

- kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv* 2020 53:66-70. doi: 10.1101/2020.02.12.20022418.
14. Ye Q, Wang B, Mao, J.: The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020; 80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
15. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz Met al.: COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine* 2020; 133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
16. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020; 11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
17. Touma, M.: COVID-19: molecular diagnostics overview. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98(7):947-954. doi: 10.1007/s00109-020-01931-w.
18. Nil SH, Nile A, Qiu J et al.: COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020 53:66–70. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
19. Hu B, Huang S, Yin L.: The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020 93(1):250-256. doi: 10.1002/jmv.26232.
20. Hirano T, Murakami M.: COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity* 2020 52(5):731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
21. Nasonov E, Samsonov M.: The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698.
22. Scherger S, Henao-Martínez A, Franco-Paredes C, Shapiro L.: Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020 144:110053. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110053.
23. Takayama, K.: In vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41(8):513-517. doi: 10.1016/j.tips.2020.05.005.
24. Suzuki T, Ito Y, Sakai Y et al.: Generation of human bronchial organoids for SARS-CoV-2 research. *bioRxiv* 2020 115600. doi: 10.1101/2020.05.25.115600.
25. Han Y, Yang, L, Duan X et al.: Identification of Candidate COVID-19 Therapeutics using hPSC-derived Lung Organoids. *bioRxiv* 2020 Preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.079095>.
26. Monteil V, Kwon H, Prado P et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020 181(4):905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
27. Varga Z, Flammer A. J, Steiger P et al. H.: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
28. Zhao B, Ni C, Gao R et al.: Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell* 2020 11(10):1-5. doi: 10.1007/s13238-020-00718-6.
29. Addeo A, Friedlaender A.: Cancer and COVID-19: unmasking their ties. *Cancer Treat Rev.* 2020 88;102041. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102041.
30. Kawahara LT, Costa IBSDS, Barros CCS, et al.: Cancer and Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2020 115(3), 547-557. doi: 10.36660/abc.20200405
31. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D.: COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med* 2020 17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
32. Gosain R, Abdou Y, Singh A et al.: COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep* 2020 22:1-15. doi: 10.1007/s11912-020-00934-7.
33. Catanese S, Pentheroudakis G, Douillard JY, Lordick F.: ESMO Management and

- treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Pancreatic Cancer. *ESMO Open* 2020 5(Suppl 3), e000804. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000804.
34. Sharpless NE.: COVID-19 and cancer. *Science*. 2020 368(6497):1290. doi: 10.1126/science.abd3377.
35. Lee LY, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD et al.: COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020 395(10241):1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
36. Extnance A.: Covid-19 and long term conditions: what if you have cancer, diabetes, or chronic kidney disease?. *BMJ* 2020 368:m1174. doi: 10.1136/bmj.m1174.
37. Chen H, Wu X, Wang W, Wang Q.: When cancer encounters COVID-19 in China: what have we suffered, experienced and learned. *Jpn J Clin Oncol* 2020 50(6), 712-717. doi: 10.1093/jjco/hyaa077.
38. Guan W. J, Liang W. H, Zhao Y et al.: Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020 55(5). doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
39. Tian S, Hu W, Niu L et al.: Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020 15(5): 700–704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
40. Sidaway P.: COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 17(6):336. doi: 10.1038/s41571-020-0366-2.
41. Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *The Lancet Oncology* 2020; 21(5), e235. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30205-9.
42. Yu J, Ouyang W, Chua ML, Xie C.: SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 6(7):1108–1110. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980.
43. Dai M, Liu D, Liu M et al.: Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020 10(6):783-791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
44. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A et al.: A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist* 2020 25(6):e936. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.
45. Routy B, Derosa L, Zitvogel L, Kroemer G.: COVID-19: a challenge for oncology services. *Oncoimmunology* 2020 9(1):1760686. doi:10.1080/2162402X.2020.1760686.
46. Tartarone A, Lerosé R.: COVID-19 and cancer care: what do international guidelines say?. *Med Oncol* 2020 37(9):1-5. doi: 10.1007/s12032-020-01406-5.
47. CDC. Guidance for COVID-19. Available at: <https://cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
48. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, NICE guideline, Available at: <http://nice.org.uk/guidance/ng161>.
49. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M et al.: Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol* 2020 31(5):553-555. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.286.
50. Al-Quteimat OM, Amer AM.: The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2020 43(6):452-455. doi: 10.1097/COC.0000000000000712.
51. Kuderer NM, Lyman GH.: COVID-19, Cancer, and Consequences: Where Are We Now?. *Cancer Invest* 2020 38(8-9):431-435. doi: 10.1080/07357907.2020.1812174.
52. Cai C, Ahmed OA, Shen H, Zeng S.: Which cancer type has the highest risk of COVID-19 infection?. *J Infect* 2020 81(4):647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.028.

53. Che Q, Liu BY, Wang FY et al.: Interleukin 6 promotes endometrial cancer growth through an autocrine feedback loop involving ERK–NF-κB signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 446(1),167-172. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.080.
54. Zhang C, Wu Z, Li J. W et al.: The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
55. Klein EA, Li J, Milinovich A et al.: Androgen Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer Does Not Affect Risk of Infection With SARS-CoV-2. *J Urol* 2020 205(2):441-443. doi: 10.1097/JU.0000000000001338.
56. Akula SM, Abrams SL, Steelman LS et al.: Cancer therapy and treatments during COVID-19 era. *Adv Biol Regul* 2020 77;100739. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100739.

Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestaz: 48 Vakanın Fetal ve Maternal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Aydın ÖCAL¹, Fatih Mehmet FINDIK², Mehmet Sait İÇEN²

Öz

Amaç: Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'nde takip edilen gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanılı hastaların fetal-maternal sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu hastaların gebelik yönetiminin tartışılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'ne Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK) tanısı alan 48 hasta incelendi. Başvuru sırasındaki bilgiler, hastane arşivi ve hasta dosyaları incelenerek toplandı.

Bulgular: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanılı hastaların ortalama yaşları 27.6 ± 6.5 idi. Gebelerin ortalama doğum haftaları 36.1 ± 3.1 idi. Hastaların %48'i (n=23) otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum yaptı. 5. dk ortalama APGAR skoru 8.19 ± 1.73 idi. Sezaryen ile doğum oranı %56.25 (n=27) idi. Yeni doğan yoğun bakıma kabul oranı %10.6 idi. Yenidoğan bebeklerin %76.5'i (n=39) erkek, %23.5'i (n=12) kız idi. Perinatal mortalite oranı %3.92 idi. Maternal mortalite izlenmedi.

Sonuç: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı klinik bulgu ve laboratuvar sonuçları ile konulur. Hastalığın ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalı, ayırıcı tanı üzerinde dikkatle durulmalıdır. Antenatal dönemde fetal ve maternal takip dikkatli bir şekilde yapılmalı, tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır. Yüksek prematüre doğum riski nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, İntrahepatik kolestaz, Yenidoğan yoğun bakım

Due to Pregnancy İntrahepatic Cholestasis: Evaluation of Fetal & Maternal Outcomes of 48 Pregnancies

Abstract

Objective: To evaluate fetal-maternal outcomes of the pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis and to discuss the pregnancy management to Dicle University Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics Clinic.

Material and Methods: In this study, Dicle University Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics Clinic in January 2011-December 2015 between the applicant and pregnancy induced intrahepatic cholestasis (GBİHK) were evaluated in 48 patients diagnosed. Data were collected on admission and patients by providing hospital archive files.

Results: The mean age was 27.6 ± 6.5 diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy-induced patients. The average gestational age at delivery of the patients was 36.1 ± 3.1 . 48% of patients (n=23) gave birth before the thirty seventh week of pregnancy. 5 min Apgar was $8:19 \pm 1.73$ average. Cesarean birth rate with 56.25% (n=27), respectively. Acceptance rate was 10.6% in the newborn intensive care unit. 76.5% of newborn infants (n=39) were male and 23.5% (n=12) were monitored girl. Perinatal mortality rate was 3.92%. Maternal mortality was observed.

Conclusion: Intrahepatic cholestasis of pregnancy depends on the diagnosis made by clinical signs and laboratory results. The differential diagnosis of the disease must be done carefully, the differential diagnosis should be considered carefully. Antenatal maternal and fetal follow-up

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Perinataloji Bilim Dalı

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Fatih Mehmet FINDIK, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye. Tel: 0412 248 8001 e-posta: fatihmf@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9142-6127>

Geliş Tarihi: 10 Ağustos 2020 Kabul Tarihi: 17 Kasım 2020

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i1002

should be done carefully, treatment and delivery process should be planned according to the patient. Due to the high risk of premature birth neonatal intensive care needs to be taken into consideration.

Keywords: Pregnancy, Intrahepatic Cholestasis, Newborn intensive care

Giriş

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK), ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkar. Kaşıntı ve serum safra asidi konsantrasyonlarında artış ile kendini göstermektedir (1). Farklı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte insidansı %0.1-15.6 olarak bildirilmektedir (2, 3).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, genellikle gebeliğin 30. haftasından sonra başlar. Birçok neden GBİHK'nin etyolojisinde suçlanmıştır; fakat ana neden hala net bir şekilde açıklanamamıştır. Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazın etiopatolojisi, hastalığın multifaktöryel olduğunu gösterir (4). Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazlı hastalarda en sık bulgu tipik olarak ellerin avuç içi ve ayak tabanlarında ortaya çıkan araliksız bir kaşıntıdır (5).

Yüksek safra asidi seviyesi preterm doğum, iyatrojenik preterm doğum ve fetal ölüm gibi artan fetal risklerle ilişkilendirilmiştir (6,7). Hastalığın olası fetal ve maternal risklerinden dolayı, erken tanı ve uygun tedaviye başlanması önem teşkil eder (8).

Maternal prognoz klinik seyir esnasında genellikle iyidir. Uygun tıbbi müdahale, erken tanı ve tedavi ile daha iyi bir fetal prognoz elde etmek mümkündür. Bu çalışmada GBİHK tanılı 48 hastanın gebelik sonuçlarının değerlendirilmesini ve gebelik yönetiminin olası riskler ile tartışılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'ne Ocak 2011-Aralık 2015 arası başvuru yapan ve GBİHK tanılı 48 gebe incelendi. Hasta dosyaları ve hastane arşivlerimiz incelenerek bilgilere ulaşıldı.

Hastalar yaşı, gravida, paritesi, yenidoğan APGAR skorları, yaşayan çocuk sayısı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı,

gestasyonel haftaları, doğum şekli, doğum ağırlığı, karaciğer (KC) fonksiyon testleri, tam kan sayımları, idrar tetkikleri ve biyokimyasal parametreler yönünden incelendi.

Ursodeoksikolik asit kullanımına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalar KC ve safra yolları patolojisi ekartasyonu açısından tüm batın USG ile incelendi. Dermatit, alerjik hastalıklar, kronik KC hastalıkları, safra yolları tıkanıklığına yol açacak hastalıklar (kolelityazis-koledokolityazis), hipotiroidi, KC fonksiyonlarını etkileyecek preeklampsi, HELLP, eklampsi, gebeliğe bağlı akut KC yağlanması olan vakalar çalışma dışına alındı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD), Epi info ile Excel programlarıyla yapıldı. Nümerik verilerde Kolmogrov-Smirnov testiyle hasta dağılımına bakıldı. Normal dağılım olmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p < 0.05$ olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmaya başlanmadan önce Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik Kurul No: 2016-224).

Bulgular

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısıyla kliniğimize yatışı yapılan 48 gebe çalışmamızda incelendi. Ocak 2011-Aralık 2015 arası doğumu gerçekleştirilen 11059 olgu arasında 48 olgu GBİHK tanısı aldı. GBİHK insidansı %0.043 idi.

Hastaların %91.6'sinde (n=44) hastaneye yatış esnasında kaşıntı şikayeti mevcut idi. Şikayetler postpartum 2-3 hafta içinde geriledi. Hastalarımızın tamamına tüm batın USG bakıldı. Hastalarda KC ve safra kanalları USG incelemelerinin %83.3'ü normal izlendi. USG'de hastalarımızın 3'ünde safra taşı

(asemptomatik), 3 hastada asemptomatik grade 2 steatoz, 2 hastada intrahepatik safra yolları minimal dilate ve safra çamurları izlendi. Bir hastanın geçirilmiş kolesistektomi hikayesi mevcuttu.

Olguların yaşı, gravida, pariteleri sırasıyla 27.6 ± 6.5 (16-42), 3.08 ± 2.17 , 1.65 ± 2.06 idi. Hastaların doğumdaki ortalama gebelik haftaları 36.1 ± 3.1 olarak saptandı. %6.25 (n=3) olguda çoğul gebelik (ikiz) mevcuttu. Postpartum hastanede yatış süresi 2.17 ± 1.31 gün idi.

Olguların %31.25'i (n=15) primipar, %68.75'i (n=33) multipardı. Hastalara ait demografik bilgiler ile neonatal sonuçlar Tablo1'de verildi.

Yenidoğanların %76.5'i erkek (n=39), %23.5'i (n=12) kız idi. Çalışmamızda anlamlı derecede erkek cinsiyette yenidoğan yüksekliği izlendi. Postnatal sonuçlara bakıldığında, 1 ve 5. dakika APGAR'ları sırasıyla 5.88 ± 1.89 , 8.19 ± 1.73 idi. Neonatal ölüm izlenmedi. Hastaların %48'sinin (n=23) 37. gebelik haftasından önce preterm doğum yaptığı izlendi. Ortalama doğum ağırlıkları 2805 ± 612.6 (720-3850) gram idi. Hastaların %56.25'nin (n=27) doğumu sezaryenle gerçekleştirildi.

Yeni doğan yoğun bakıma yatış oranı %10.6

(n=5) idi. En yüksek %80 ile prematüriteye bağlı olduğu gözlemlendi. Yenidoğan yoğun bakımımıza yatırılan bebeklerden biri dışında hepsi taburcu edildi. Bir yenidoğan postnatal sekseninci günde sepsis sebebiyle ex oldu.

Gebelerden %16.6'sında erken membran rüptürü tanısı mevcuttu, 34 hafta altı bu hastalara respiratuvar distres sendromu (RDS) önlemi amacıyla kortikosteroid verildi. 6 hastada USG'de oligohidroamnioz mevcuttu. Çalışmamızda gestasyonel diyabet birlikteliğini %12.5 (n=6) olarak saptadık.

Hastaların hastaneye başvuru ALT ve AST düzeyleri sırasıyla ortalama 227.52 ± 290.86 IU/L, 179.98 ± 200.89 IU/L idi.

Hastalarımıza ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanımımız %41.7 (20) idi. UDKA kullanan hastalarda prematüre yenidoğan oranı %55 (n=11), UDKA (-) grupta ise %43'tür. Kliniğimize başvuran UDKA (-) gruptaki hastalardan biri intrauterin mort fetüs tanısıyla başvurmuştur. Yenidoğanlarda görülen komplikasyonlar ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından UDKA kullanımı ile ilgili anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Yenidoğanlarda izlenen diğer morbiditeler Tablo2'de verilmiştir.

Tablo1. Hastalara Ait Demografik Özellikler ve Neonatal Sonuçlar

	Ortalama \pm SD	(Min-Max)
Yaş (yıl)	27.67 ± 6.53	16-42
Gravida	3.08 ± 2.17	1-10
Parite	1.65 ± 2.06	0-9
Postpartum yatış süresi (gün)	2.17 ± 1.31	1-6
Doğumda gebelik haftaları	35.8 ± 2.73	25-40
Doğum ağırlığı (gram)	2805 ± 612.6	720-3850
APGAR Skorları 1. dakika	5.88 ± 1.89	0-9
APGAR Skorları 5. dakika	8.19 ± 1.73	0-10

Tablo2. Yenidoğanlarda İzlenen Komplikasyonlar

	UDKA (+) (n=20)	UDKA (-) (n=28)	Toplam (n=48)	<i>p</i>
Premature doğan bebek	11	12	23	>0.05
Geçici solunum desteği	3	2	5	>0.05
İndirek hiperbilirubinemi	3	2	5	>0.05
YDGT	3	2	5	>0.05
PDA	2	1	3	>0.05
İdrar yolu enfeksiyonu	1	0	1	>0.05
İntrauterin ex	-	1	1	>0.05
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	3	2	5	>0.05

YDGT: Yenidoğanın geçici takipnesi, PDA: Patent ductus arteriosus

Tartışma

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz gebelikle ilişkili sık görülen KC hastalıklarından biridir. GBİHK gebeliğin ikinci yarısından doğuma kadar olan süreçte oluşabilir. Yaygın kaşıntı, anormal KC biyokimyası ile karakterizedir. Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Fetal distress, preterm doğum, intrauterin kayıp riski artmıştır. Fetal komplikasyonların gelişmesinde belirgin şekilde yüksek safra asitleri ve ileri gebeliklerin daha önemli olduğu düşünülmektedir (9, 10).

Belirgin cilt lezyonu olmadan meydana gelen kaşıntı en sık yakınmadır. Olguların %20 'sinde direkt bilirubin yüksekliği izlenir (7). Kliniğimizde olguların %91.7'sinin kaşıntı şikayeti mevcuttu. Bu oran literatür verilerine göre daha yüksek izlenmiştir. Obstetrik kolestaz nadiren 25. gebelik haftasından önce görülür, olguların yaklaşık % 80'inde bulgu ve semptomlar 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar (11). Çalışmamızda, tanıdaki gebelik haftasını literatürle uyumlu olarak 35.81 ± 2.72 hafta bulduk. Olguların % 6.25'inde çoğul gebelik mevcuttu.

Artmış serum total safra asit (TSA) düzeyleri, sürfaktan üretimi ve fetal akciğer gelişimine olumsuz yönde etki eder. TSA > 40 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların preterm doğum ve advers

neonatal sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 13). Başarılı bir şekilde tedavi edilen şiddetli GBİHK'lı kadınların (TSA seviyeleri <40 $\mu\text{mol/L}$ 'ye düşecek şekilde) olumsuz perinatal sonuç riskinde artış olmayacağı düşünülmektedir (14). Laboratuvar şartları sebebiyle vakalarımızın serumdaki safra asitleri çalışılmadı. Fakat transaminaz seviyelerinde 4-6 kat bir yükselme gözlemlendi. Serumdaki ALT ve AST düzeyleri sırasıyla 227.52 ± 290.86 (10-1514) IU/L, 179.98 ± 200.89 (15-911) IU/L idi. Total bilirubin seviyesi ise 1.44 ± 1.38 mg/dL olarak gözlemlendi. Hastaların tamamında postpartum 3. haftada serum aminotransferazlarında düzelme izlenmiştir.

GBİHK olgularında uzun dönem maternal prognozu olumludur. Fakat gebelikte morbiditesi farklılık gösterebilir. GBİHK vakalarında yağda emilen vitaminlerdeki eksiklikten ötürü K vitamin bağımlı faktörlerde eksiklik izlenmiştir. Bu da postpartum dönemde kanama riskini arttırmaktadır (15). Ancak bizim olgularımızda postpartum kanama kaydedilmedi. Vakalarımızda kolestaz sonucu maternal komplikasyon izlenmedi. GBİHK ilerleyen gebelikte rekürrens oranı %60-70 civarındadır. Buna rağmen daha önceki bir gebelikte maternal öykü olmasının fetal komplikasyon riskini %80 azalttığı

gözlenmiştir (16, 17). Bu durumun hasta ve obstetrisyende GBİHK farkındalığı sonucu fetal monitörizasyonun artması ve doğum öncesi obstetrik tedavinin daha erken başlamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Preterm doğumun etiyojisi henüz netleşmemiştir. Ancak yükselen safra asitleriyle beraber oksitosinin biyoaktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (18). Son dönemlerde fetal ölümün önlenmesi için 37. haftada doğumun indüklenmesi nedeniyle iyatrojenik preterm vakalarında artış bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda prematüre doğum oranı %48 olarak bulundu. Kliniğimizde olguların doğumdaki gestasyon haftaları 36.1 ± 3.1 idi. Sezaryen oranımız %56.2 olarak izlendi. Çalışmamızdaki sezaryen yüksekliğini, hastalarımızdaki intrauterin ex fetüs korkusu sonucu oluşan anksiyeteye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kliniğimizde perinatal mortalite veya asfiktik doğum izlenmedi. Sadece bir vakamızda intrauterin ex mevcuttu (%1.96, 1/51). Hiçbir bebeğe sürfaktan tedavisi verilmedi. Beş yenidoğana (%10.4) geçici solunum desteği sağlandı. Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi %10.4 (n=5), YDGT %10.4 (n=5), PDA %6.2 (n=3) ve idrar yolu enfeksiyonu %2.1 (n=1) izlendi. Çalışmamızda fetal distress sebebiyle doğum oranımız %18.5 (n=5) olarak izlendi. Bu oran literatür bilgisiyle örtüşmektedir.

Normal term gebelerde mekonyumla boyanmış amnion oranı %15'tir. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada maternal serum safra asit düzeyleri 40 $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla olan hastaların %26.9'unda, hafif GBİHK olanların ise %25.6'sında mekonyum pasajı olduğu tespit edilmiştir (14). Kliniğimizde amniyotik sıvıda mekonyum izlenme oranı %8.3 (n=4) idi. Buna rağmen kliniğimizde mekonyum aspirasyonu sendromu gözlenmedi. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı tüm vakaların %10.6 (n=5)'sında gözlemlendi.

İsveç'te bir araştırmada 11.388 doğum yapmış

kolestazlı hastalarla, doğum yaptığında kolestaz olmayan 113.893 hastayı karşılaştırmıştır. Çalışmada GBİHK'lı olgularda KC veya safra yolu kanseri, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, Crohn hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve preeklampsi riskinde artış gözlenmiştir (20). Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet birlikliğini %12.5 (n=6) olarak saptadık. Olgularımızda preeklampsi birlikliği ile ilgili bir bulgu saptamadık.

Ursodeoksikolik asit olumlu maternal-fetal etkisi ile perinatal morbiditeyi azaltarak erken doğum riskini azalttığı düşünülse de bu konuda net bir kanıt yoktur (21, 22). Başka türlü açıklanamayan prurit ve serum safra asidi konsantrasyonları 10-14 $\mu\text{mol/L}$ veya daha fazla olan kadınlarda ursodeoksikolik asidin çok merkezli, randomize, plasebo ile kontrollü bir çalışması olan PITCHES çalışmasında 20. gebelik haftasından sonra 605 kadına günde 1000 mg ursodeoksikolik asit (n=305) veya plasebo (n=300) rastgele verilmiş ve perinatal (intrauterin veya neonatal) ölüm, erken doğum (<37 gebelik haftası) veya yenidoğan yoğun bakımda yatış gerekliliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (23). Çalışmanın sonuçlarında preterm doğum oranını tedavi alan grupta 3/10 (%30), tedavi almayan grupta ise 3/3 (%100) olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi alan grupta preterm doğum oranı 11/20 (%55) tedavi almayan grupta ise 12/28 (%42.8) olarak izlendi. Çalışmamızdaki GBİHK tanılı UDKA tedavisi alan ve almayan gruplardaki yenidoğan sonuçları açısından istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hastalığın yönetimindeki amaç, gebe semptomlarının kontrolünü sağlamak ve fetal distress, preterm eylemi ve ani fetus kaybını azaltmaktır. Tanı konur konmaz hastalara UDKA tedavisi başlanmalıdır. İdeal hasta takip yöntemi bulunmamaktadır. Bütün vakalara fetal monitorizasyon önerilmektedir. Fakat çoğu çalışmada GBİHK ile ilişkili bebek ölümünün antenatal takiple öngörülemediğini belirtilmiştir (24).

Günümüzde kabul edilen izlem modifiye biyofizik profili ile birlikte umbilikal arter Doppler incelemesi ve fetal büyümenin düzenli aralıklarla takip edilmesi şeklindedir (24,25). Hiçbir yöntem GBİHK'de olası fetal kaybı öngörememektedir. GBİHK'lı gebelerin bebekleri gestasyonel haftaya göre ağırlıklıkları normaldir. Umbilikal Doppler ölçümleri de normal aralıktadır. İntrauterin kayıpların çoğu 37. gestasyonel hafta ve sonrasında görülür (22). Bu yüzden bu haftada doğum önerilmektedir. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey, ölü doğum oranını düşürmek için erken (37. hafta) doğum indüksiyonuna destek veren yeteri kadar data olmadığını belirtmiştir (24). Doğum zamanı ve riskler kişisel olarak incelenmelidir. Williamson ve ark.'nın 227 vakayı içeren çalışmasında 20 intrauterin kayıp bildirmiştir. Bu kayıpların 38. gestasyonel haftada gözleendiği, yalnızca 2 kayıp 37. gestasyonel haftadan önce görülmüştür (22). Çalışmamızda perinatal mortalite izlenmedi. Bir hastamız kliniğimize 25 hafta intrauterin ex ile başvurdu.

Sonuç

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı klinik bulgu ve laboratuvar sonuçlar ile konur. Hastalığın ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalı, ayırıcı tanı üzerinde dikkatle durulmalıdır. KC ve safra yolları hastalıkları öyküsü, TSA'nın artmış değerleri bu hastalık için yol gösterici olabilir. Antenatal dönemde fetal ve maternal takip dikkatli bir şekilde yapılmalı, tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır.

Yüksek prematüre doğum riski nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 570 e1-8.

2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 124: 120-33.

3. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29: 41-50.

4. Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 565-75.

5. Sharma N, Panda S, Singh AS. Obstetric Outcome During an Era of Active Management for Obstetric Cholestasis. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66: 38-41.

6. Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54: 263-7.

7. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 180-7.

8. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.

9. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1913-20.

10. Kurt A, Ecevit A, Kısa B, İnce DA, Tarcan A, Yanık FB. İntrahepatik Kolestazlı Gebelerin Neonatal Sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2011; 19: 10-4.

11. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905-21.

12. Mei Y, Gao L, Lin Y, Luo D, Zhou X, He L. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 472-6.

13. Garcia-Flores J, Canamares M, Cruceyra M et al. Clinical value of maternal bile Acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79: 222-8.
14. Yang J, Chen C, Liu M, Zhang S. Women successfully treated for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy do not have increased risks for adverse perinatal outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16214.
15. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101.
16. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
17. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clinical genetics* 1993; 43: 315-7.
18. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577-82.
19. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899-909.
20. Shemer EAW, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall H-U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-61.
21. Shen Y, Zhou J, Zhang S et al. Is It Necessary to Perform the Pharmacological Interventions for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? A Bayesian Network Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 15-26.
22. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD000493.
23. Chappell LC, Gurung V, Seed PT et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012; 344:e3799.
24. Saleh M, Abdo K. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114: 99-103.
25. Altınbaş ŞK, Karçaaltıncaba D, Kandemir Ö, Yalvaç S. İntrahepatik Gebelik Kolestazı: 33 Vakanın Maternal ve Fetal Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2013; 9: 171-5.

Alzheimer Hastalığı Kalça Kırığında Beş Yıllık Mortaliteyi Etkileyen Önemli Bir Risk Faktörü Müdür?

Yasin KÖKER¹, Ömer BOZDUMAN², Hakan KARA³,
Burak AKAN⁴, Berk GÜÇLÜ⁴, Ahmet EGE⁴

Öz

Amaç: Erişkin hastalarda kalça kırıklarında uygulanan parsiyel kalça protezinin 5 yıllık mortalitesini etkileyen risk faktörleri analiz edilerek, Alzheimer hastalığının bu risk faktörleri arasında yer alıp almadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2009-2012 yıllarında kalça kırığı tanısıyla başvuran 145 hastadan kriterlere uygun parsiyel kalça protezi yapılan 50 hasta dahil edildi. Beş yıllık mortaliteyi etkileyebileceği öngörülen risk faktörleri (yaş, cinsiyet, taraf, ASA [American Society of Anesthesiologists] oranı), kullanılan eritrosit süspansiyonu (ES) miktarı, uygulanan anestezi türü, yoğun bakım ihtiyacı, ameliyat süresi, Alzheimer hastalığı tanısı alıp almaması analiz edildi.

Bulgular: Hastalardan 5 yıl içinde vefat edenlerle 5 yıl sonunda yaşayanlar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, taraf, ASA oranı, kullanılan ES miktarı ve uygulanan anestezi türü açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastanede kalış süresi ve yoğun bakım ihtiyacına göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). Ameliyat süresi 95 dakika ve üstü olgularda 5 yıllık mortalitenin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). 5 yıl sonunda mortalitenin %68 olduğu gözlemlendi. Ancak Alzheimer hastalığı tanısı olan hastalarda 5 yıllık mortalitenin %100 olduğu görüldü ($p<0.03$).

Sonuç: Çalışmamızda parsiyel kalça protezi uygulanan hastalardan, yoğun bakım ihtiyacı olanların, ameliyat süresi 95 dakika ve uzun olanların ve Alzheimer tanısı olan hastaların 5 yıllık mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kalça kırığı, Parsiyel kalça protezi, Mortalite, Alzheimer hastalığı

Is Alzheimer's Disease An Important Risk Factor Affecting Five-Year Mortality in Hip Fracture?

Abstract

Objective: It was aimed to determine whether Alzheimer's disease is included among the factors affecting the five-year mortality of partial hip replacement in adult patients by analyzing risk factors.

Material and Methods: In this study as a result of detailed examinations among 145 patients who applied with the diagnosis of hip fracture between 2009-2012, 50 patients meeting the criteria were enrolled. Patients were treated with partial hip replacement (hemiarthroplasty). Risk factors (age, gender, side, ASA [American Society of Anesthesiologists] ratio), amount of Erythrocyte Suspension (ES) used, type of anesthesia, need for intensive care, duration of surgery, whether or not diagnosed with Alzheimer's disease) predicted to affect 5-year mortality were analyzed.

Results: When those who died within 5 years and those who lived at the end of 5 years were

¹ Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

³ Özel Van Akdamar Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Van, Türkiye

⁴ Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Dr. Yasin KÖKER, Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara-Türkiye.

Tel: 0(312)5932929, e-posta: yasinkoker@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8392-1846.

Geliş Tarihi: 3 Şubat 2021 Kabul Tarihi: 26 Şubat 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i1003

compared, no significant difference was observed in terms of age, gender, side, ASA ratio, amount of ES used and the type of anesthesia applied. It was observed that there was a statistically significant difference according to hospital stay and the need for intensive care and time of surgery ($p<0.05$). The 5-year mortality was higher in the cases with the operation time over 95 minutes ($p<0.05$). It was observed that mortality was 68% at the end of 5 years. However, the 5-year mortality rate in patients with Alzheimer's disease, it was 100% ($p<0.03$).

Conclusion: In our study, it was observed that the 5-year mortality rate of the patients who underwent partial hip replacement was high in those who needed intensive care, whose operation time was 95 minutes or longer, and the ones with Alzheimer's disease.

Keywords: Hip fracture, Partial hip replacement, Mortality, Alzheimer's disease

Giriş

İleri yaş grubunda gözlenen kalça kırıkları yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir. Bu kırıklar düşük enerjili travmalar sonucu da oluşabilmektedir (1). Parsiyel kalça protezi, bu yaş grubu kırıklarında kullanılan en yaygın cerrahi yöntemdir (2). Bu kırıklarda erken müdahale günümüzde mortaliteyi azaltan faktörler arasında sayılmaktadır (3).

Alzheimer hastalığı yaygın görülen bir demans türüdür ve beyin hücrelerinin yok olmasına neden olur. Ayrıca bireyler ve toplum için büyük etkileri olan, büyüyen küresel bir sağlık sorunudur (4, 5). Alzheimer hastalığının, kırık riskini anlamlı bir şekilde iki kattan daha fazla arttırdığına dair ilişki gösterilmiştir ($p<0.001$) (6). Kalça kırığı üzerine yapılan beş meta analiz çalışmasında ise Alzheimer hastalığının kalça kırığı riskini anlamlı bir şekilde 2.5 kat arttırdığı gösterilmiştir ($p<0.001$). Alzheimer hastalığının kalça kırığı için bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (6). Ayrıca benzodiazepin ve ilişkili ilaç (BZDR) kullanımının Alzheimer hastalığı olan ve olmayan kişiler arasında kalça kırığı riskini arttırdığı belirlenmiştir (RR=tehlike oranı 1.4 [%95 CI 1.2-1.7] ve 1.6 [% 95CI 1.3-1.9] (7)). Antipsikotik kullanımının da artmış kalça kırığı riski ile ilişkisi olduğu görülmüştür (RR= 1.54; %95 GA, 1.39-1.70). Risk, antipsikotik kullanımının ilk günlerinden itibaren artarak devam etmiştir. Risperidona benzer şekilde ketiapin kullanımının da kalça kırığı riskiyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (RR=0.98; %95 CI, 0.79-1.21). Düşük doz (0.5 mg) risperidon kullanımına kıyasla, daha yüksek risperidon

dozları (> 0.5 mg), daha yüksek kalça kırığı riski ile ilişkilendirilmiştir (ayarlanmış HR=1.72; %95 GA, 1.32-2.24) (8).

Kalça kırığından sonra, hem erkek hem de kadınlarda ameliyattan sonraki 1 ile 3 ay içinde ve 1 yıla kadar olan sürede erken mortalite tanımlanmıştır ve erken mortalite oranı erkeklerde daha yüksektir (9). Kalça kırığı ile başvurduktan 10 yıl veya daha uzun bir süre sonra yaşa özgü mortalite hakkındaki bilgiler azdır ve kısmen doğrulanmış ölüm nedeni de dahil olmak üzere sürekli uzun vadeli verilerin elde edilmesinde zorluklar yaşanmaktadır (9).

Bu çalışmada erişkin hastalarda kalça kırıklarında uygulanan parsiyel kalça protezinin 5 yıllık mortalitesi belirlenmeye çalışılmış ve Alzheimer hastalığının 5 yıllık mortaliteyi etkileyebilecek risk faktörleri arasındaki yerinin ve öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2009-2012 yılları arasında kalça kırığı tanısıyla başvuran 145 hastadan detaylı dosya incelemelerinin ardından 50 hasta dahil edildi. 145 hastadan kabul edilme kriterleri, çimentosuz protez uygulanmış, düşme sonrası ilk 72 saat içerisinde opere edilmiş, yaş aralığı 55-100 yaş arası olan; eşlik eden başka bir kırığı, örneğin kot kırığı, colles kırığı olmaması, patolojik kırık olmaması, ileri derecede böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olmaması, by-pass veya stent hikayesi olmaması, Diabetes Mellitus (DM)'lu hastaların kontrolsüz kan şekeri olmaması ve 5 yıl içinde ölüm sebepleri arasında travma,

kanser olmaması olarak belirlendi. Hastaların aileleri telefon ile arandı. Kontrol zamanları dosyalardan tarandı. Hasta hikayelerine göre tüm hastaların kırıklarının %90'ı ev içi ve çevresi (banyo, düz zemin kapı eşiği vb) gibi basit düşmelerden kaynaklanmaktaydı. 50 hastanın değerlendirmesi yapılırken, hastaların yaş, cinsiyet, taraf, kalış süresi, ASA (American Society of Anesthesiologists) skorları, kullanılan eritrosit süspansiyonu (ES) miktarı, ameliyat süresi, anestezi türü, Alzheimer tanısı alıp almadığı karşılaştırılarak 5 yıl sonundaki mortalite oranları hesaplandı (Tablo 1). Kırıktan önce hipertansiyon, Kronik Arter Hastalığı (KAH) gibi kardiyak, DM gibi metabolik, Alzheimer hastalığı, Serebro Vasküler Olay (SVO) gibi nörolojik hastalıkların mevcut olduğu bulguları. En sık

KAH ve DM eşlik etmekteydi. Bu sık görülen hastalıklara ek olarak lenfoma, akciğer kanseri ve prostat kanseri hikayesi olan hastalar da mevcuttu.

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Programme Social Sciences) 22.0 paket programı ve GraphPad Prism 8.0 ile yapıldı. *p* değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi (10).

Bulgular

Hastalar 4 deneyimli cerrah tarafından (B.A., B.G., A.K., İ.Ç.) supin pozisyonda anterolateral insizyonuyla opere edildi. Ameliyattan 5 yıl sonra hayatta kalanların sayısı 16, vefat edenlerin sayısı 34 olarak belirlendi. 39 hastaya femur boyun kırığı, 8 hastaya femur intertrokanterik kırık, 3 hastaya subtrokanterik

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri

		Grup 1 (n=34) Vefat eden	Grup 2 (n=16) Yaşayan	<i>p</i>
Kırık Tipi	Boyun	29 (%85.3)	10 (%62.5)	0.167
	İntertrokanterik	4 (%11.8)	4 (%25)	
	Subtrokanterik	1 (%2.9)	2 (%12.5)	
Yaş (yıl)		81.62 ± 8.73	79.56 ± 4.94	0.386
Cinsiyet	Erkek	11 (%32.4)	5 (%31.3)	0.932
	Kadın	23 (%67.6)	11 (%68.8)	
Taraf	Sağ	20 (%58.8)	9 (%56.2)	0.863
	Sol	14 (%41.2)	7 (%43.8)	
Kalış süresi (gün)		9.50 (3-27)	5.50 (2-14)	0.046
ASA	Asa 2	13 (%38.2)	11 (%68.8)	0.127
	Asa 3	18 (%52.9)	4 (%25.0)	
	Asa 4	3 (%8.8)	1 (%6.3)	
Kullanılan ES (adet)		3 (1-9)	2 (0-6)	0.103
Ameliyat süresi (dakika)		105 (75-180)	90 (60-120)	0.040
Anestezi türü	Genel	6 (%17.6)	1 (%6.3)	0.231
	Spinal	17 (%50.0)	6 (%37.5)	
	Spinoepidural	11 (%32.4)	9 (%56.3)	
Yoğun bakım ihtiyacı	Var	29 (%85.3)	5 (%31.3)	0.001
	Yok	5 (%14.7)	11 (%68.8)	
Alzheimer Hastalığı	Var	7 (%25.9)	0 (%0)	0.081
	Yok	27 (%74.1)	16 (%100)	

kırık tanısıyla parsiyel kalça protezi yapılmıştır. Tüm hastalara erken dönemde hareket kazandırmak için ve komplikasyon oranını en aza indirebilmek için çimentosuz kare kesit femoral sistem kullanıldı (11,12). Bu çalışmada kadın/erkek oranı 34/16 olarak bulundu (%68'i kadın, %32'i erkek). 5 yıllık mortalitenin cinsiyete göre karşılaştırılmasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). Ortalama yaş 5 yıl içinde vefat edenlerde 81.62 ± 8.73 yaş, 5 yıl sonunda yaşayanlarda 79.56 (70-86) yaş olarak bulundu. Kadınlarda 82.59 (72-100) yaş erkeklerde ise 77.5 ± 4.94 yaş olarak bulundu. 5 yıllık mortalitenin yaşa göre karşılaştırılmasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). 5 yıl içinde vefat eden hastalar içinde 20'si sağ, 14'ü sol; 5 yıl içinde vefat edenlerin 9'u sağ, 7'si sol taraftan opere olmuştur. 5 yıl sonunda vefat eden hastalar ile yaşayan hastalar arasında taraf açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Hastalar ameliyat öncesi anestezi riskinin ve şeklinin belirlenmesinde ASA (Amerikan Anestezi Derneği) sistemi ile değerlendirildi. Buna göre hiçbir hasta ASA 1 ile değerlendirilmemiştir. Düşük riskli grup olan ASA 2 grubunda 24 hasta belirlendi ve bu da hastaların %48'ini kapsamaktaydı. Geri kalan 22 hasta ASA 3 ve 2 hasta ASA 4 olan yüksek riskli hastalardı. Analizler sonucunda 5 yıl sonunda vefat eden hastalar ve yaşayan hastalar arasında ASA skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$). 7 (%14) hasta genel anestezi, 23 (%46) hasta spinal ve 20 (%40) hasta spinoepidural anestezi ile ameliyat edildi. Çalışma grubumuzda spinal anesteziye genel anesteziye geçiş olduğu bildirilmemiş olup 5 yıl sonunda vefat eden hastalar ve yaşayan hastalar arasında anestezi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Ameliyatlarda ortalama 2.68 ünite ES transfüzyonu yapılmıştır. Analizler sonucunda 5 yıl sonunda vefat eden hastalar ve yaşayan

hastalar arasında kullanılan ES miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$).

5 yıl sonunda vefat eden hastalar ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında ameliyat süresi anlamlı bulunmuştur. Ameliyat süresi 95 dakika ve üstünde olan olgularda 5 yıllık mortalite görülme riski daha yüksek görülmüştür ($p<0.05$).

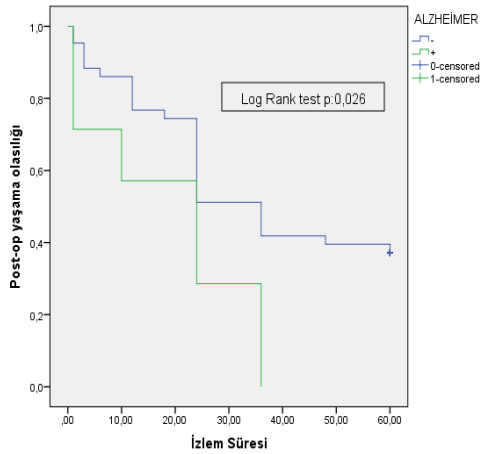
Ortalama hastanede kalış süresi 8.22 (2-27) gün olarak bulunmuştur. 3 hasta hastanede vefat etmiştir. Hastanede kalış süresi 5 yıl sonunda vefat eden hastalarda 9.5 (3-27) gün; 5 yıl sonunda yaşayan hastalarda 5.5 (2-14) gün olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastaların 28 tanesi genel anestezi uygulanmadan postoperatif ASA skorlarına ve eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurularak yoğun bakımda takip edilmişlerdir. Yoğun bakım ihtiyacı olanların ortalama hastanede kalış süresi 9.46 (3-27) gün iken yoğun bakım ihtiyacı olmayanların ortalama hastanede kalış süresi 8.06 (2-14) gündür. 5 yıl sonunda vefat eden hastalar ve yaşayan hastalar arasında yoğun bakım ihtiyacına göre ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

Nörologlar tarafından Alzheimer tanısı alan 2'si erkek 5'i kadın 7 hastanın hepsi femur boyun kırığı tanısı ile opere edilmiştir. 6 hastanın postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Ortalama hastanede kalış süreleri 11 (5-22) gündür. Ortalama ameliyat süreleri 107.13 (90-120) dakikadır. Bağımsız gözlem grupları arasındaki farklılıkları belirlemek için kullanılan log-rank testi (13) sonucuna göre Alzheimer hastaları ile Alzheimer hastası olmayanlar arasında izlem süresi dikkate alınarak 5 yıllık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0.026$), (Şekil 1).

145 hastanın dosyaları Alzheimer tanısı olup olmamasına göre tekrar incelendi. Daha

sonra benzer yaş, travma ve ek hastalıklara sahip aynı ameliyat yapılmış olan 68 hasta daha belirlendi. Yukarıda belirtilen kriterlerin bir kısmına uygun Alzheimer tanısı olan 20 hasta (yaşayan 2 hasta, ölen 18 hasta) ve Alzheimer tanısı olmayan 48 hasta (yaşayan 19 hasta, ölen 29 hasta) belirlendi. 5 yıl sonunda vefat eden hastalarla 5 yıl sonunda yaşayan hastalar Alzheimer hastalığı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.016$). Ameliyat öncesi fiziksel ve mental aktivitesi iyi olan hastaların ameliyattan sonraki fiziksel aktivitelerinin nispeten daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 1: Alzheimer olanlar ve olmayanlar olguları için yaşam eğrisi

Tartışma

Uluslararası toplum temelli çalışmalar, kalça kırıklarında 1 yıllık ölüm oranlarının %22 ile %31 arasında olduğunu bildirmektedir (14-17). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak 1 yıllık mortalite oranının %26 olduğu görüldü. Aslan ve ark.'nın belirttiği gibi taraf, ASA skoru, ve uygulanan anestezi türü ile 5 yıllık mortalite arasında bir ilişki gözlenmedi (18). İleri yaş ve yüksek ASA skoru önemli risk faktörü olarak belirtilmekte olup (18) bu çalışmadaki her iki gruptaki hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması nedeniyle yaş ve ASA skorunun 5 yıllık mortalite üzerine etkisi bulunamamıştır. Smeets ve ark., kullanılan ES miktarının önemli ölçüde hastanede kalış

süresini uzattığı ve erken mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu ancak çok değişkenli analizler sonucunda ES replasmanının mortalite ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (19). Çalışmada kullanılan ES miktarının kalış süresini arttırdığı gözlenmiş fakat mortalite arasında ilişki kurulamamıştır (19). Maharlouei ve ark.'nın da belirttiği gibi kadınların kalça kırığı geçirme olasılığının daha yüksek olduğunu, ancak erkekler arasında ölüm oranının daha yüksek olduğu sonucuna vardık (20). Çalışmamızda literatüre paralel olarak ameliyat süresinin, hastanede kalış süresinin ve yoğun bakım ihtiyacının mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (21-23). Ameliyat için beklenen süre mortalite ve fonksiyonel sonuçları olumsuz olarak değiştirmektedir (24). Bu nedenle erken dönemde ameliyat edilmesi için medikal hazırlıklar en kısa zamanda tamamlanmalıdır. Bazı yayınlar, Alzheimer hastalığı için ölüm oranı 100.000 kişi başına 37.3 ölüm olduğunu ve 65 yaşından sonra yaşla birlikte çarpıcı biçimde arttığını belirtmektedir (25). Erken dönemde hareket kazanması ve hastanın kaygılarının giderilerek yeterli bakımlarının eksik edilmemesi mobilizasyon açısından önemlidir (26-28). Erken ve geç dönem mortalite ile risk faktörlerinin karşılaştırılması, ek hastalıkların birlikteliği, vaka sayısının kısıtlı olması, hastaların eş zamanlı olarak nörolojik muayene ile birlikte düzenli kontrollerinin yapılamaması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç

Bu çalışmada, 5 yıl içinde vefat edenlerle hayatta kalanlar karşılaştırıldığında Alzheimer hastalığının önemli bir rolünün olduğunu tespit ettik. Tüm bu bilgiler ışığında kalça kırığı tanısıyla parsiyel kalça protezi uygulananlarda Alzheimer hastalığının ve eşlik ettiği durumların 5 yıllık (orta ve geç dönemde) mortaliteyi arttıran önemli bir risk faktörü olduğunu saptadık. Alzheimer tanısı konulduktan itibaren yüksek kalça kırığı riski ve buna bağlı artan mortalite nedeniyle kalça kırığı riskini azaltmak için ilaç doz

ve düzeylerini, günlük fiziksel ve mental aktivitelerini, kemik yoğunluğunu içeren risk skor sınıflamasının planlanarak gerekli müdahale ve işlemler düşünülmelidir. Risk faktörlerinin belirlenmesinde prospektif, çok merkezli ve daha geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jantzen C, Madsen CM, Lauritzen JB, Jørgensen HL. Temporal trends in hip fracture incidence, mortality, and morbidity in Denmark from 1999 to 2012. *Acta Orthop* 2018;89(2):170-6.
2. Bülow E, Cnudde P, Rogmark C, Rolfson O, Nemes S. Low predictive power of comorbidity indices identified for mortality after acute arthroplasty surgery undertaken for femoral neck fracture. *Bone Jt J* 2019;101-B(1):104-12.
3. Leer-Salvesen S, Engesæter LB, Dybvik E, Furnes O et al. Does time from fracture to surgery affect mortality and intraoperative medical complications for hip fracture patients? An observational study of 73 557 patients reported to the Norwegian hip fracture register. *Bone Jt J* 2019;101-B(9):1129-37.
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2018;25(1):59-70.
5. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Landreth GE et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2015;14(4):388-405.
6. Liang Y, Wang L. Alzheimer's Disease is an Important Risk Factor of Fractures: a Meta-analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 2017;54(5):3230-5.
7. Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A et al. Risk of Hip Fracture in Benzodiazepine Users With and Without Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(1):87.e15-87.e21.
8. Koponen M, Taipale H, Lavikainen P, Tanskanen A et al. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2017;78(3):e257-e263.
9. von Friesendorff M, McGuigan FE, Wizert A, Rogmark C et al. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):2945-53.
10. Dawson B, Trapp R. *Basic & Clinical Biostatistics*, Lange Medical Books / McGraw-Hill, (2001), 161-218.
11. Zhou S, Liu J, Zhen P, Shen W et al. Proximal femoral nail anti-rotation versus cementless bipolar hemiarthroplasty for unstable femoral intertrochanteric fracture in the elderly: A retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):500.
12. Fichman SG, Mäkinen TJ, Safir O, Vincent A et al. Arthroplasty for unstable pertrochanteric hip fractures may offer a lower re-operation rate as compared to cephalomedullary nailing. *Int Orthop* 2016;40(1):15-20.
13. Yaşam eğrilerini karşılaştırmak için kullanılan skor ve ağırlıklı testler: Sayısal örnekler. *İstatistikçiler Dergisi İstatistik ve Aktüerya*. 2013;Cilt 6,Sayı 1, Sayfalar 1-13.
14. Löfgren S, Ljunggren G, Brommels M. No ticking time bomb: Hospital utilisation of 28,528 hip fracture patients in Stockholm during 1998-2007. *Scand J Public Health* 2010;38(4):418-25.
15. Sund R, Riihimäki J, Mäkelä M, Vehtari A et al. Modeling the length of the care episode after hip fracture: Does the type of fracture matter? *Scand J Surg* 2009;98(3):169-74.
16. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):494-500.
17. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA - J Am Med Assoc* 2009;302(14):1573-9.
18. Aslan A, Atay T, Aydoğan NH. Risk

factors for mortality and survival rates in elderly patients undergoing hemiarthroplasty for hip fracture. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2020;54(2):138-43.

19. Smeets SJM, Verbruggen JPAM, Poeze M. Effect of blood transfusion on survival after hip fracture surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;28(7):1297-1303.

20. Maharlouei N, Jafarzadeh F, Rezaianzadeh A, Janfada M et al. Survival analysis of patients with hip fracture, Shiraz, Iran. *Arch Osteoporos* 2020;2;15(1):33.

21. Nikkel LE, Kates SL, Schreck M, Maceroli M et al. Length of hospital stay after hip fracture and risk of early mortality after discharge in New York state: Retrospective cohort study. *BMJ* 2015;351:h6246.

22. Zaki HAE, Mousa SM, El Said SMS, Mortagy AK. Morbidity and Mortality following Surgery for Hip Fractures in Elderly Patients. *J Aging Res* 2019;2019:7084657.

23. Pollmann CT, Dahl FA, Røtterud JHM, Gjertsen JE, Årøen A. Surgical site infection after hip fracture–mortality and risk factors: an observational cohort study of 1,709 patients.

Acta Orthop 2020;91(3):347-52.

24. Beaupre LA, Khong H, Smith C, Kang S et al. The impact of time to surgery after hip fracture on mortality at 30- and 90-days: Does a single benchmark apply to all? *Injury* 2019;50(4):950-5.

25. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2020;91(3):347-52.

26. Ryan DJ, Yoshihara H, Yoneoka D, Egol KA, Zuckerman JD. Delay in hip fracture surgery: An analysis of patient-specific and hospital-specific risk factors. *J Orthop Trauma* 2015;29(8):343-8.

27. Rai SK, Varma R, Wani SS. Does time of surgery and complication have any correlation in the management of hip fracture in elderly and can early surgery affect the outcome? *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;28(2):277-82.

28. Horikawa A, Miyakoshi N, Shimada Y, Kodama H. Comparison of activities of daily living after osteoporotic hip fracture surgery in patients admitted from home and from geriatric health service facilities. *Clin Interv Aging* 2014;9:1847-51.

The Mortality Rate and Affecting Factors in Patients with Community-Based Pneumonia Requiring Hospitalization

Mutlu KULUÖZTÜRK¹, Gülden ESER KARLIDAĞ²,
Gökçen AĞAOĞLU ÇELİK¹, Figen DEVECİ¹

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the mortality rate and affecting factors in patients with community-acquired pneumonia (CAP) requiring hospitalization.

Material and Methods: 150 cases with CAP were evaluated retrospectively. Age, gender, hospital mortality, presence of concomitant disease, smoking history, history of intensive care unit and invasive mechanical ventilation, hospitalization time, arterial oxygen saturation (SaO₂), CURB-65 score, sputum culture results, values of pulse, arterial blood pressure, fever, respiratory rate, confusion status, hemogram, urea, creatinine, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) values were recorded from our hospital's database system.

Results: The hospital mortality rate was 12.7% (n = 19). The mean age, CURB65 scores, fever, respiratory rate, neutrophil counts, urea, CRP levels and PCT positivity were statistically increased and SaO₂ levels, systolic TA, diastolic TA, lymphocytes and platelet counts were statistically decreased in CAP patients with died in-hospital. Logistic regression showed that need for invasive mechanical ventilation, confusion status and PCT positivity were significantly associated with in-hospital mortality.

Conclusion: Advanced age, high neutrophil ratio, high CURB-65 score and low systolic TA values are related factors with hospital mortality in patients with CAP requiring hospitalization. In addition, invasive mechanical ventilation, confusion status and PCT positivity are independent risk factors for hospital mortality in CAP patients.

Key Words: Community-acquired pneumonia, Mortality, CURB-65

Hastaneye Yatış Gerektiren Toplum Kökenli Pnömoni Olgularında Mortalite Oranı ve Etkileyen Faktörler

Öz

Amaç: Çalışmamızda hastaneye yatış gerektiren Toplumda Gelişen Pnömoni (TGP) olgularında mortalite oranının ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 150 TGP'li olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, hastane mortalitesi, eşlik eden hastalık varlığı, sigara öyküsü, yoğun bakım ve invaziv mekanik ventilasyon öyküsü, hastane yatış süresi, arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂), CURB-65 skoru, balgam kültür sonuçları, nabız, arteriyel kan basıncı, ateş, solunum sayısı, konfüzyon durumu, hemogram, üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) değerleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastane mortalite oranı %12.7 (n=19) olarak saptandı. Hastanede ölen TGP olgularında ortalama yaş, CURB-65 skoru, ateş, solunum sayısı, nötrofil sayısı, üre, CRP düzeyleri ve PCT pozitifliği istatistiksel olarak artmış ve SaO₂, sistolik TA, diastolic TA, lenfosit ve trombosit sayısı istatistiksel olarak azalmıştı. Lojistik regresyon analizine göre invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, konfüzyon varlığı ve PCT pozitifliği hastane mortalitesi ile anlamlı düzeeyde ilişkili olarak bulundu.

Sonuç: İleri yaş, yüksek nötrofil oranı, yüksek CURB-65 skoru ve düşük sistolik TA değerleri

¹ Firat University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases Elazığ, Turkey

² Ministry of Health Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Elazığ, Turkey
Corresponding author: Dr. Figen Deveci, Firat University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, 23119 Elazığ, Turkey, e-mail: fgndeveci@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-6670-3620.

Geliş Tarihi: 2 Şubat 2021

Kabul Tarihi: 2 Şubat 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1004

hastaneye yatış gerektiren TGP olgularında mortalite ile ilişkili faktörlerdir. Ek olarak invaziv mekanik ventilasyon, konfüzyon varlığı ve PCT pozitifliği TGP olgularında hastane mortalitesi için bağımsız risk faktörleridir.

Anahtar kelimeler; Toplumda gelişen pnömoni, Mortalite, CURB-65

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common health problem which cause of morbidity and mortality (1). Incidence and mortality of CAP are depending on age and comorbidity (2,3). Hospitalized patients with CAP have mortality rate is approximately 13% (4). The most important early prognostic parameters of CAP are acute respiratory insufficiency and acute extra pulmonary organ dysfunction due to sepsis or comorbidities (5-7).

Lower respiratory tract infections rank 5th with 4.2% among causes of death in our country (8). All 1.9% of hospitalizations were constituted by pneumonia patients according to Ministry of Health 2004 health records in our country (9). Mortality of CAP varies between 1%-60% in our country and the mortality rate in hospitalized patients with CAP is significantly higher (10.3-60%) depending on the severity of the disease (10).

The aim of our study is to determine the mortality rate CAP patients and to find out the mortality risk factors in hospitalized patients with CAP.

Methods

Study Design and Patients

This retrospective study was performed at Firat University Chest Disease Department. Our hospital's electronic patient database was searched between January 1, 2018 and May 20, 2019 using the ICD-10 search code "J18.9" for the patients with CAP directly hospitalized in our clinic and 150 patients were included in the study retrospectively. Ethical approval was obtained by the institutional review board (07.02.2019-81527325).

Demographic characteristics, hospital mortality, concomitant disease, smoking

history, history of intensive care and invasive mechanical ventilation, hospitalization time, SaO₂, CURB-65 score (confusion, urea nitrogen, respiratory rate, blood pressure, age ≥65 years), results of sputum culture, pulse, blood pressure, fever, respiratory rate, confusion, hemogram, urea, creatinine, CRP and PCT values were recruited from our hospital electronic database. Laboratory parameters were obtained at admission and before treatment. Peripheral blood samples were taken into calcium-EDTA tubes, blood counts and differences were analyzed using an auto analyzer.

Patients with a diagnosis of hospital-acquired pneumonia without radiological evidence, an immunocompromised condition (solid organ or bone marrow transplant or immunosuppressive therapy), asthma, active tuberculosis, or other lung disease were excluded in the study.

Statistical analysis

IBM Statistical Product and Service Solutions version 21.0 (IBM SPSS Statistics 21 program, Armonk, NY, USA) software was used to evaluate the data. Variables were expressed using mean ± standard deviation and percentage. Pairwise group variables were statistically compared using Mann-Whitney tests was used because of our data not showing normal distribution. Variables with categorical data were statistically compared using chi-square tests. Calculation of odds ratios (ORs) and 95% CI values for mortality rate, with relation to potential risk factors, was performed with binary logistic regression models. Results are expressed as means ± standard deviations. For the significance level of the tests, $p < 0.05$ were accepted.

Results

Mean age of the 150 patients was 67.07 ±

16.29 years (range, 21-97), being 40 males and 110 females. The hospital mortality rate was 12.7% (n=19). The baseline characteristics of patients are presented in Table 1. The mean age, CURB65 scores, fever, respiratory rate, neutrophil counts, urea, PCT positivity and CRP levels were statistically increased and SaO₂ levels, systolic TA, diastolic TA, lymphocytes and platelet counts were statistically decreased in CAP patients with died in-hospital (Table 1). Comorbidities, smoking history, invasive mechanical ventilation (IMV), culture

positivity and confusion status in patients with CAP are shown in table 2. The use of IMV and confusion status were statistically higher in non-survivor CAP patients compared with survivor CAP patients (χ^2 : 43.395, $p=0.000$; χ^2 :68.572, $p=0.000$, respectively).

The results of binary logistic analyses are shown in Table 3. Univariate logistic regression showed that need for invasive mechanical ventilation, confusion status and procalcitonin positivity were significantly associated with in-hospital mortality.

Table 1. Baseline Characteristics and Clinical Parameters in Patients with CAP.

Variables	Total (n=150)	Survivors (n=131)	Non-survivors (n=19)	p value
Age (years)	67.07±16.29	65.07±16.29	76±14.7	0.004
Male, n (%)	103 (68.7)	90 (68.7)	13 (68.4)	NS
Length of hospital stay (days)	8.72±4.89	8.53±4.74	10±5.84	NS
SaO ₂ (%)	88.22±7.41	89.11±6.99	82.1±7.48	0.000
CURB65	1.19±1.12	1.02±1	2.36±1.21	0.000
Pulse	91.3±14.8	90.68±14.8	95.52±14.17	NS
Systolic TA (mmHg)	112.6±16.2	113.89±15.85	103.68±16.05	0.022
Diastolic TA (mmHg)	65.73±9.83	66.33±10.1	61.57±6.88	0.042
Fever (°C)	37.4±0.85	37.3±40.85	37.8±10.81	0.023
Respiratory rate	14.41±2.26	14.2±12.06	15.7±83.06	0.014
Hb (g/dL)	12.88±1.99	12.9±71.97	12.2±32.02	NS
Hct (%)	40.5±6.19	40.7±56.13	38.8±6.49	NS
Leucocyte (10 ³ /μL)	11.61±8.91	11.69±9.37	11.02±4.77	NS
Lymphocyte (10 ³ /μL)	15.9±11.17	16.65±11.40	10.76±7.94	0.014
Neutrophil (10 ³ /μL)	74±13.58	73.09±13.63	80.22±11.73	0.018
Platelet (10 ³ /μL)	284.9±131.9	293.58±134.27	225.1±97.59	0.015
Urea (mg/dL)	51.52±35.11	50.08±36.4	61.67±22.78	0.002
Creatinine (mg/dL)	1.04±0.72	1.03±0.75	1.07±0.51	NS
CRP (mg/dL)	106.29±63.3	100.3±68.91	147.57±58.33	0.005
Procalcitonin positivity, n (%)	46 (30.7)	30 (22.9)	16 (84.2)	0.000

Table 2. Comorbidities, Smoking History, Invasive Mechanical ventilation (IMV), Culture Positivity and Confusion status in patients with CAP.

Variables	Total (n=150)	Survivors (n=131)	Nonsurvivors (n=19)	p value
Comorbidities	110 (73.3)	94 (71.8)	16 (84.2)	NS
Diabetes, n (%)	17 (11.3)	15 (88.2)	2 (11.8)	NS
Obstructive Lung Disease, n (%)	45 (30)	39 (86.7)	6 (13.3)	NS
Hypertension, n (%)	12 (8)	12 (100)	0 (0)	NS
Chronic heart disease, n (%)	7 (4.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	NS
Other, n (%)	29 (19.3)	23 (79.3)	6 (20.7)	NS
Smoking History				
Current smoker, n (%)	77 (51.3)	64 (48.9)	13 (68.4)	NS
Ex-smoker, n (%)	16 (10.7)	15 (11.5)	1 (5.3)	NS
Newer-smoker, n (%)	57 (38)	52 (39.7)	5 (26.3)	NS
IMV, n (%)	18 (12)	7 (38.9)	11 (61.1)	0.000
Culture Positivity, n (%)	62 (41.3)	53 (40.5)	9 (47.4)	NS
Confusion, n (%)	20 (13.3)	6 (30)	14 (70)	0.000

Table 3. Risk Factors Associated with in-Hospital Mortality in Patients with CAP.

Variables	Univariate Regression OR (95% CI)	p value
Comorbidities	19.686 (0.054-7219.173)	0.323
ICU	0.310 (0.022-4.401)	0.387
IMV	18.040 (1.178-276.210)	0.038
Length of hospital stay (≥10 day)	3.250 (0.345-30.250)	0.3
Confusion	47.08 (4.424-501.039)	0.001
Procalcitonin positivity	13.412 (1.950-92.234)	0.008
CURB65 (≥1)	1.263 (0.07-22.851)	0.874
Culture positivity	4.298 (0.467-39.542)	0.198
Neutrophil (≥77) (10³/μL)	1.011 (0.145-7.03)	0.991
Urea (≥50) (mg/dL)	1.162 (0.134-10.096)	0.892

CI; confidence interval, OR; odds ratio, IMV; invasive mechanical ventilation, ICU; Intensive Care Unit

Discussion

Our results showed that invasive mechanical ventilation, confusion status and PCT positivity are independent risk factors for hospital mortality in CAP patients. In addition, increased levels of neutrophil ratio and CURB-65 score and decreased systolic TA values were determined in patients with CAP requiring hospitalization.

Determination of factors associated with mortality may improve treatment strategies and management of hospitalized CAP patients. Nearly 20–25% of patients with CAP require in-patient treatment (11). Early mortality has been reported in some CAP studies between 2.3%- 26.9% (4, 12, 13). Risk factors associated with short-term mortality in CAP patients were evaluated in a meta-analysis showed that

seventeen factors (male sex, altered mental status, dyspnea, tachypnea, hypotension, hypothermia, congestive heart failure, alcohol abuse, diabetes mellitus, immunosuppression, neoplastic disease, coronary artery disease, neurologic disease, leukopenia, bacteremia, multi-lobar radiographic pulmonary infiltrate, and azotemia) were significantly related with higher risk of short-term mortality in these patients (14). In addition, increased age, altered mental status, multi-lobar pneumonia, shock at admission, pneumococcal bacteremia, discordant empiric antibiotic therapy, increased IL-6 and TNF- α levels were found a risk factors for early (within the first 48 hours to 7 days after hospital admission) mortality in CAP (12, 15). Baek et al determined that chronic lung disease, mechanical ventilation, hemodialysis, and albumin were associated with in-hospital mortality of CAP in elderly patients (16). In addition, the area under the curve in pneumonia for predicting mortality was 0.61 for the CURB-65 score in this study. The severity scores of CAP have different strengths and weaknesses. CURB-65 had high specificity to determine of patients at high risk of requirement for ICU (17). In a systematic review and meta-analysis showed that severity scales to predicting mortality in CAP patients had good negative predictive values for mortality (18).

In multiple previous studies found that pretreatment levels of PCT have been associated with short-term mortality and mostly providing moderate to high prognostic value (19, 20). Increased admission levels of PCT was associated with adverse short-term outcome (intensive care unit admission and 30-day mortality) in addition to determines to bacterial etiology of CAP (21).

In one study which evaluated to prognostic factors of CAP in elderly patients, hospital mortality was 3.2% in ≤ 65 years and 9.8% in > 65 years old. This study results showed that advanced age (> 83 years old), presence of neurological disease, suspected aspiration,

short clinical history (≤ 3 days), absence of cough, arterial hypotension, tachypnea (> 35 breaths/min), metabolic acidosis (arterial pH < 7.35 and actual bicarbonate level ≤ 18 mEq/L), hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 52$ mmHg with ambient FiO_2), hypocapnia ($\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg), elevated serum urea nitrogen, hypernatremia, hyperpotassemia, hyperphosphoremia, hypoalbuminemia, multi-lobar radiographic involvement, risk class V (patients scoring > 130 on Fine's index), use of two or three antibiotics at the time of admission, admission to the intensive care unit, and the need for mechanical ventilation are associated with a higher risk of in-hospital death in elderly CAP patients (22). In another study included 2.320 CAP patients found that advanced age, and a high comorbidity burden were common in patients who died in hospital. It has been shown in many previous studies that the presence of comorbidity is associated with especially long-term mortality in CAP patients (23-25). In a retrospective multicenter study performed in our country, CAP cases between 2011 and 2013 were evaluated. This study included 785 CAP patients and short-term mortality was found as 9.2%. Higher PSI and BUN/albumin ratios, CURB-65, Charlson comorbidity scores and lower hematocrit levels were related with 30-day mortality (26). In our study results showed that invasive mechanical ventilation, confusion status and PCT positivity are independent risk factors for hospital mortality in CAP patients. Also, neutrophil ratio and CURB-65 score were increased and systolic TA were decreased in patients with CAP requiring hospitalization. Systolic hypotension was found in patients with non-survivor CAP patients compared with survivors but we did not determine the relationship between comorbidities and mortality in our study. Little is known about the causes and factors associated with mortality in the first 48 hours to 7 days of CAP. Moreover, the associated risk factors and the causes of mortality in patients with CAP can vary according to the time in which mortality is evaluated.

Our study has some limitations. First, it was a retrospective study. The second limitation of our study is the fact that it is based on a single center with relatively small sample size. The third limitation of our study is evaluation of only culture positivity. Unfortunately, since it is a retrospective study, the factors that produced in culture could not be determined. In addition, causes of early mortality and antibiotherapy were not reported in patients with CAP.

In summary, CAP is a serious public health problem because it still has a high incidence and mortality rate despite the progress made in terms of mortality-related parameters in CAP patients. Our study are described some laboratory and epidemiological characteristics of patients with hospitalized CAP as regional data. We think that better understanding of predictors of hospital mortality may improve strategies for management of CAP.

In conclusion, short-term mortality in patients with hospitalized CAP is high level. Mechanical ventilation, confusion status and PCT positivity are independent risk factors for hospital mortality in CAP patients. In addition, increased levels of neutrophil ratio and CURB-65 score and decreased systolic TA values have a significantly increased possibility of short-term mortality in these patients. In future studies, larger sample sizes and participation from several healthcare centers can provide results that can be generalized further.

REFERENCES

1. Musher DM, Thorner AR.: Community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1619–28.
2. Kolditz M, Tesch F, Mocke L, et al.: Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: a population based cohort study. *Respir Med* 2016; 121: 32–8.
3. Breitling LP, Saum KU, Schottker B, et al.: Pneumonia in the noninstitutionalized older population. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 607–14.
4. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al.: New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–9.
5. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al.: Cardiac complications in patients with communityacquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012; 125: 773–81.
6. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al.: Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129: 968–78.
7. Phua J, Ngerng WJ, Lim TK.: The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 826–33.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004 (www.toraks.org.tr).
9. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri (<http://www.tuik.gov.tr>).
10. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S.: Ulusal Verilerle Toplumda gelişen pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 191-212.
11. Viasus D, Cillóniz C, Cardozo CG, et al.: Early, short and long-term mortality in community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp* 2018; 2: 5.
12. Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, et al.: Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008; 32: 733-9.
13. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh JA.: Antibiotic therapy and 48-hour mortality for patients with pneumonia. *Am J Med* 2006; 119: 859-64.

14. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al.: Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
15. Bacci MR, Leme RC, Zing NP, et al.: IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community acquired pneumonia patients. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 427-32.
16. Baek MS, Park S, Choi JH, Kim CH, Hyun IG.: Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients With Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med* 2020; 35: 1405-10.
17. Williams JM, Greenslade JH, Chu KH, et al.: Utility of community-acquired pneumonia severity scores in guiding disposition from the emergency department: Intensive care or short-stay unit? *Emerg Med Australas* 2018; 30: 538-46.
18. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK.: Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010; 65: 884-90.
19. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, et al.: Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72: 273–82
20. Fernandez JF, Sibila O, Restrepo MI.: Predicting ICU admission in community-acquired pneumonia: clinical scores and biomarkers. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 445–58.
21. Siljan WW, Holter JC, Michelsen AE, et al.: Inflammatory biomarkers are associated with aetiology and predict outcomes in community-acquired pneumonia: results of a 5-year follow-up cohort study. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00014-2019.
22. Peñafiel Fs, O'Brien Solar A, et al.: Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in Immunocompetent Elderly Patients: Clinical Features, Prognostic Factors and Treatment. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 333-40.
23. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, et al.: Cause specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 763-8.
24. Adamuz J, Viasus D, Jiménez-Martínez E, et al.: Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *J Infect* 2014; 68: 534-41.
25. Mortensen EM1, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ.: Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1617-24.
26. Akyil FT, Yalcinsoy M, Hazara A, et al.: Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Pulmonol* 2018; 24: 164-69.

Portal Ven Trombozuna Bağlı Mide Kanaması

Erdal ATIÇ, Güray DEMİR

Öz

Gastrointestinal yolaktaki kanamalar yoğun bakım ünitelerinde sık görülen, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan kanamalardır. Yatış tanısından bağımsız olarak her hastada görülebilir. En sık görülen nedenleri arasında, gastrik stres ülser kanaması, duodenal ülser kanamaları, nazogastrik tüp irritasyonuna bağlı mukozal kanamalar yer almaktadır. Yoğun bakım hastalarının takibi esnasında kanama şüphesinde ilk kontrol edilmesi gereken alan yine gastrointestinal alandır. Bu yazıda nadir görülen bir nedene bağlı mide kanamalı olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Portal ven, Tromboz, GİS kanama

Gastric Bleeding Due to Portal Vein Thrombosis

Abstract

Hemorrhages in the gastrointestinal tract are common in intensive care units, causing serious morbidity and mortality. It can be seen in any patient regardless of the hospitalization diagnosis. Among the most common causes are gastric stress ulcer bleeding, duodenal ulcer bleeding, mucosal bleeding due to nasogastric tube irritation. During the follow-up of intensive care patients, the first area to be checked in suspicion of bleeding is the gastrointestinal area. In this article, a case with gastric bleeding due to a rare cause is presented.

Keywords: Portal vein, Thrombosis, GIS bleeding

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yazışma Adresi: Güray Demir, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi VM Medicalpark Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Florya Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye. Tel: 4442873 E-posta: guraydemir@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-5528-3237
Geliş Tarihi: 16 Mart 2020 - Kabul Tarihi: 14 Aralık 2020
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1005

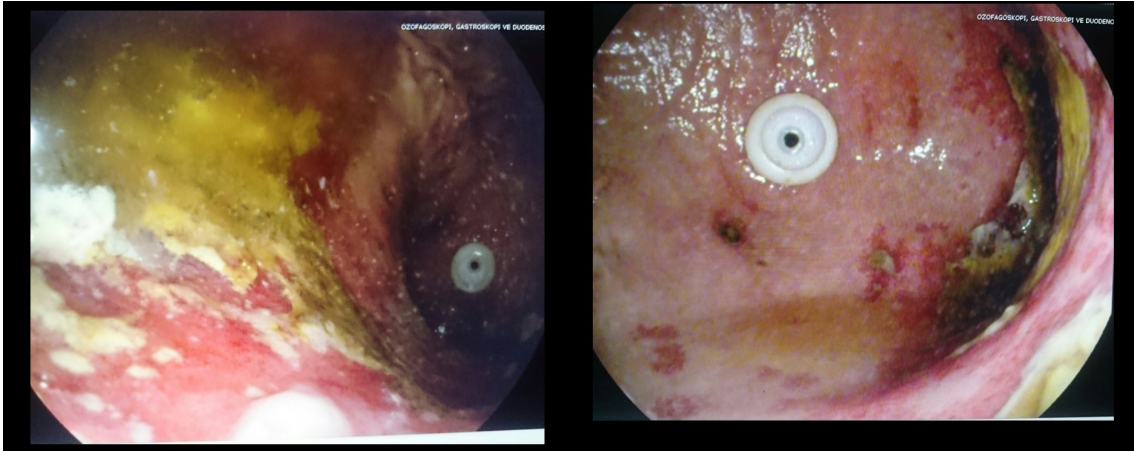
Giriş

Gastrointestinal yolaktaki kanamalar yoğun bakım ünitelerinde sık görülen, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan kanamalardır. Yatış tanısından bağımsız olarak her hastada görülebilir. En sık görülen nedenler, gastrik stres ülser kanaması, duodenal ülser kanamaları, nazogastrik tüp irritasyonuna bağlı mukozal kanamalardır. Yoğun bakım hastalarının takibi esnasında kanama şüphesinde ilk kontrol edilmesi gereken alan yine gastrointestinal alandır. Stres ülserlerine bağlı gastrointestinal sistem (GIS) kanaması gizli, açık ve klinik olarak önemli GIS kanaması şeklinde olabilir. Dışkıda gizli kan tespitinde gizli GIS kanamasının varlığından söz edilir. Açık GIS kanaması tabiri hematemez ve/veya melena ile ortaya çıkan klinik tabloyu anlatır. Klinik olarak önemli GIS kanaması ise; hemodinamik instabilitenin ortaya çıktığı ya da transfüzyon ihtiyacının oluştuğu ya da endoskopik/cerrahi girişim gereksiniminin ortaya çıktığı kanamalar olarak tarif edilir. Klinik olarak önemli GIS kanaması ortaya çıktığında mortalite %50'ye yaklaşmaktadır (1). Bu yazıda nadir görülen bir nedene bağlı mide kanamalı olgu sunulmuştur.

Olgu

Özgeçmişinde hipertansiyon, Parkinson, Alzheimer hastalıkları olan 72 yaşında erkek hasta talamus kanaması tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın ilk muayene

bulguları: Kaşektik ve yaklaşık 50 kg olan hastanın bilinci kapalı, orotrakeal entübe, pupiller izokorik ışık refleksi +/+, solunum sesleri doğal, kardiyovasküler sistem muayenesi taşikardik hipertansif, batin muayenesi doğal, ekstremiteler doğal olarak gözlendi. İlk geliş beyin tomografisinde; sol talamik bölgede lokalize ekspansil görünümde en geniş yerinde 27x14mm boyutlarında ölçülen dens hematoma sahası ve komşu nöroparankimde eşlik eden vazojenik ödematöz dansite değişiklikleri dikkat çekmekteydi. Üçüncü gün çekilen kontrol beyin tomografisinde hematoma boyutlarında artış saptanmayınca enoksaparin sodyum 0.4 cc subkutan olarak başlandı. Takibinin 10. gününde mekanik ventilatörden ayrılan hastanın bilinci açık oryantasyonu kısıtlı idi ve maske oksijen desteğinde takip edilmeye başlandı. Özgeçmişinde Parkinson ve Alzheimer hastalığı olan ve evde bakım hastası olarak yaşamı idame ettirilen hastaya ağızdan beslenemediği için yatışının 21. gününde endoskopik olarak perkütan gastrotomi (PEG) açıldı. PEG açılırken midede patoloji ve kanama yoktu. Nazogastrik sondası çekildi PEG'den enteral beslenmeye başlandı. Yatışının 24. gününde PEG kateterinden hematemez şeklinde aktif geleni olması üzerine gastroenteroloji konsültasyonu yapıldı. Yapılan endoskopik incelemede mide küçük kurvatürü boyunca iskemik nekrotik alanlar izlendi (Şekil 1). Hastada aktif kanama izlenmedi. Hastaya



Şekil 1. Endoskopik incelemede mide küçük kurvatürü boyunca gözlenen iskemik nekrotik alanlar.

abdominal bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografi çekilmesi önerildi. Kontrastlı batin BT anjiyografide ‘portovenöz fazda sol portal vende total sağ ana portal ven ve dallarında ve portal konflüens düzeyinde parsiyel trombüs ile uyumlu dolun defekti’ tespit edildi. Antikoagulan dozu artırıldı (enoksaparin sodyum 2x0.4 cc subkutan). Hastanın yatışının 30. gününde akut batin bulguları gelişti, genel cerrahi tarafından değerlendirilen hastaya intravenöz-oral kontrastlı batin BT çekildi. BT sonucunda perforasyon izlenmedi, kolonik anslarda yaygın dilatasyon ve distansiyon mevcuttu. Hastanın takibinin devamında yeni gastrointestinal kanama gelişmedi, batin muayenesinde hafif distansiyonu olmakla birlikte ek patoloji gözlenmedi. Hasta yoğun bakım ünitesine yatışının 42. gününde akciğer odaklı sepsis nedeniyle ex oldu.

Tartışma

Ülkemizdeki birçok yoğun bakım ünitesinde yatan tüm hastalara gastrointestinal kanamaya neden olmaması için rutin stres ülser profilaksisi uygulanmaktadır. Stres ülser profilaksisi alan hastalarda klinik olarak önemli GIS kanaması riski %0.6 ila %8.5 arasındayken, profilaksi uygulanmayan hastalarda %15’e ulaşmaktadır (2-3). Ancak stres ülser profilaksisinin nazokomiyal pnömoni ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi istenmeyen sonuçları olabilir. Bu yüzden tüm yoğun bakım hastalarına rutin olarak profilaksi uygulanması doğru değildir. Ancak tüm dünyada aksi yöndeki uyarılara karşın rutin olarak profilaksi uygulanması yaygın bir uygulamadır (4). Stres ülser profilaksisi ile ilgili kılavuzların geliştirilip uygulandığı durumlarda hem profilaksinin uygun endikasyonlarda uygulanma oranları artmakta hem de maliyet azalmaktadır (5).

Ülkemizde yayınlanan bir makalede stres ülser profilaksisi için şu önerilerde bulunulmuştur: Stres ülser profilaksisi tüm yoğun bakım hastalarına rutin olarak uygulanmamalı, gastrointestinal kanama açısından yüksek risk taşıyan hastalara uygulanmalıdır. Her ne kadar

yüksek risk tanımı konusunda kesin bir uzlaşma mevcut değilse de genel olarak aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birini taşıyanlara stres ülser profilaksisi uygulanması gerektiği düşünülür:

1. Koagülopati: Trombosit sayısı <50000, uluslararası düzeltme oranı >1.5 ya da parsiyel tromboplastin zamanı >2x kontrol değeri,
2. Mekanik ventilasyon >48 saat,
3. Önceden mevcut ülser varlığı / Geçirilmiş üst GIS kanaması (son 1 sene içinde),
4. Kafa travması, Glasgow koma skoru ≤ 10 ,
5. Spinal travma,
6. Karaciğer ya da böbrek nakli,
7. Parsiyel hepatektomi,
8. Genel vücut travması (Yaralanma şiddet skoru ≥ 16),
9. Majör yanıklar (vücut yüzey alanının %35’inden fazla),
10. Sıralanan minör kriterlerden iki ya da fazlasının varlığı: Sepsis*, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi >1 hafta, gizli ya da aşikar GIS kanaması, >6 gün, kortikosteroid tedavisi (>250 mg hidrokortizon/gün ya da eşdeğeri) (4).

Risk faktörleri göz önüne alındığında yoğun bakım hastalarının büyük bölümünü kapsamaktadır ancak rutin profilaksi kullanımı için kesin endikasyon bulunmamaktadır.

Stres ülserlerine bağlı kanamaları önlemek için kullanılan farmakolojik ajanlar gastrik asit sekresyonunu inhibe edenler [H_2 -reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri (PPI), prostaglandin analogları], gastrik lümenindeki asidi nötralize edenler (antiasitler) ve asit sekresyonundan bağımsız olarak mukozaya koruyucu ajanlar (sukralfat) olarak üç gruba ayrılırlar. Günümüzde stres ülser profilaksisinde PPI ve H_2 -reseptör antagonistleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni meta-analizler GIS kanamasını önlemede PPI’nin H_2 -reseptör antagonistlerine göre daha etkili oldukları yönünde düşük kalitede delil sağlamaktadır (6-7). Sukralfat ve antiasitler nadiren kullanılır. Bunda antiasitlerin ve

sukralfatın etkinliklerinin daha düşük olması, daha sık uygulama gerektirdikleri için yoğun bakım ünitesinde iş yükünü artırmaları (antiasitler her 1-2 saatte bir, sukralfat her 6 saatte bir), elektrolit dengesizlikleri ve ilaç etkileşimleri gibi yan etkilerinin rolü vardır (4). Bizim hastamızda da yatışının ilk gününden itibaren intravenöz olarak PPI (pantoprazol 40 mg günde bir kez) uygulandı. GIS kanama bulguları başlayınca günde iki kez uygulandı.

Profilaksi süresi de hastaya ve klinik seyrine göre değerlendirilmelidir. Bazı merkezler risk faktörü ortadan kalkınca profilaksiyi kesmekte, bazı klinisyenler yoğun bakım süresince tedaviyi devam ettirmekte, kimi uygulamalarda yoğun bakım süreci sonrasında da profilaksiye devam etmektedir. Enteral beslenen hastalarda yoğun bakım taburculuğu sonrasında gerekliliği sorgulanmalıdır.

Üst gastrointestinal kanamaların en sık nedeni hala peptik ülser hastalığıdır ve tüm üst gastrointestinal kanamaların %27-41'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (8). Peptik ülser kanamalarının %75'i duodenum, %20'si mide ve %5'i de pilor ülserlerinden kaynaklanır (9). Stres ülserleri en çok mide fundusu ve gövdesinde görülmekle beraber, bazen antrum, duodenum ve özofagusta da görülebilmektedir (10).

Bizim hastamıza yatışının 21. günü endoskopik olarak PEG açıldığında mide mukozası normal olarak değerlendirildi. 3 gün sonra GIS kanaması olması üzerine yapılan endoskopide mide küçük krvatürü boyunca iskemik nekrotik alanlar izlendi. Mide mukozasındaki bu akut harabiyetin abdominal BT anjio ile ileri incelemesi yapıldığında sol portal vende total sağ ana portal ven ve dallarında parsiyel trombüs tespit edildi.

Erişkinlerde karaciğer sirozu ve kanser gibi altta yatan hastalıklar olmadan gelişen portal ven trombozunda (PVT) başlıca etiyolojik faktörler trombofili / hiperkoagülabilité durumlarıdır (11). Trombofili, konjenital veya edinilmiş nedenlerden kaynaklanabilmektedir.

Sistemik trombojenik faktörler (kalıtsal veya kazanılmış) ve lokal faktörler PVT etiolojisinde rol oynayabilirler. Sistemik trombojenik faktörlerden antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği yüksek tromboz riski ile ilişkili olmakla birlikte PVT etiolojisinde nadir görülürler (12). Kronik PVT, tedaviye rağmen veya tedavi almayan akut PVT'li hastalarda gelişmektedir. Kronik PVT portal hipertansiyon ilişkili semptomlara sahip olabilir veya asemptomatik olabilir ve başka sebeplerden dolayı görüntüleme tetkiki yapılanlarda tesadüfen saptanabilir. Kronik PVT'li hastalarda splenomegali gibi portal hipertansiyona bağlı belirtilere sıklıkla rastlanmasına karşın fizik muayene normal olabilir (12). Kronik PVT'nin tedavisi altta yatan hastalığın varlığına ve hastanın sahip olduğu ek hastalıklara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Temel yaklaşım özofageal varislerin taranması, portal hipertansiyon komplikasyonlarının ve portal kolanjiyopatinin tedavisini içermektedir (13). Uluslararası uzlaş panelinde akut PVT hastaları için kalıcı protrombotik faktöre sahip olanlarda kalıcı, diğerleri içinse en az 3 ay antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir (14). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzuna göre siroz dışı kronik PVT'de altta yatan kalıcı protrombotik durumun varlığında majör kontrendikasyon olmadıkça uzun süreli antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (13). Bizim hastamız yatışının üçüncü gününden itibaren antikoagülan tedavi almasına rağmen gelişen akut PVT'nin tedavisi için antikoagülan dozu arttırıldı (enoksaparin sodyum 2x0.4cc subkutan). Hastanın takibinde ek patoloji gözlenmedi.

Sonuç

Yoğun bakım ünitelerinde GIS kanamanın nadir görülen nedenlerinden bir tanesi de PVT'dir. PVT'nin oluşumunda hiperkoagülabilitéye yatkınlık önemli bir etkidir. Antikoagülan tedavi altında gelişen PVT klinisyenlere tedavi yeterliliği noktasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al.: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377-81.
2. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadzizahic N, et al.: Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 568-75.
3. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, et al.: The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001; 5: 368-75.
4. Baykara ZN, Alparslan V.: Yoğun bakım ünitesinde stres ülser profilaksisi. *Turkish Journal of Intensive Care* 2018; 16:1.
5. Mostafa G, Sing RF, Matthews BD, Pratt BL, Norton HJ, Heniford BT.: The economic benefit of practice guidelines for stress ulcer prophylaxis. *Am Surg* 2002; 68: 146-50.
6. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ.: Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705.
7. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB.: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1197-205.
8. Laine L, Peterson WL.: Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-27.
9. Bulut O, Rasmussen C, Fischer A.: Acute surgical treatment of complicated peptic ulcer with special reference to the elderly. *World J Surg* 1996; 20: 574-7.
10. DePriest JL.: Stress ulcer prophylaxis. Do critically ill patients need it? *Postgrad Med* 1995; 98: 159-68. doi: 10.1080/00325481.1995.11946062.
11. Primignani M.: Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 163-70.
12. Uçmak F, et al.: Siroz ve tümör dışı portal ven trombozu; Risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri. *Akademik gastroenteroloji dergisi* 2016; 15.1: 16-20.
13. De Leve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G: American Association for the Study Liver Diseases. *Vascular disorders of the liver. Hepatology* 2009; 49: 1729-64.
14. De Franchis R.: Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.

Rare Soft Tissue Mass: Myoepithelioma Around the Knee

Uğur Onur KASMAN¹, Özgür KORKMAZ², Gültekin Sıtkı CECEN²,
Osman RODOP¹, Ayşe Nimet KARADAYI³

Abstract

Myoepithelioma is included in the group of myoepithelial carcinomas and mixed tumors, which are rarely seen. Although many soft tissue masses have been diagnosed with various imaging methods but some soft tissue masses are undiagnosed with imaging methods. A 56-year-old male patient presented to our outpatient clinic with a soft tissue mass in front of his left knee. In the left knee examination, the extensor mechanism was intact and the left knee flexion extension motions were complete. On palpation, a soft tissue mass of approximately 1x1 cm was detected under the skin lateral to the patellar tendon. A non-specific solitary soft tissue mass was detected in the subcutaneous tissue lateral to the patellar tendon in MRI. Soft tissue mass was excised. Result of pathology of soft tissue was reported as myoepithelioma. Clinicians and radiologists should include myoepithelioma in differential diagnosis when evaluating soft tissue masses around the knee.

Keywords: Knee, Soft tissue mass, Myoepithelioma, Tumour

Nadir Görülen Yumuşak Doku Kitlesi: Diz Çevresinde Miyoeplitelyoma

Öz

Miyoeplitelyoma, nadir görülen miyoeplitelyal karsinomlar ve karışık tümörler grubuna dahildir. Her ne kadar birçok yumuşak doku kitlesi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile tanılabilsede bazı yumuşak doku kitlelerinin görüntüleme yöntemleri ile tanısı konulamamaktadır. 56 yaşında erkek hasta polikliniğimize sol dizinin önünde yumuşak doku kitlesi ile başvurdu. Sol diz muayenesinde ekstansör mekanizması sağlamdı ve sol diz fleksiyon ekstansiyon hareketleri tamdı. Palpasyonda patellar tendon lateralinde deri altında yaklaşık 1x1 cm boyutlarında yumuşak doku kitlesi tespit edildi. Manyetik rezonans görüntülemesinde patellar tendon lateralinde subkutan dokuda spesifik olmayan soliter yumuşak doku kitlesi tespit edildi. Yumuşak doku kitlesi eksize edildi. Patoloji sonucu miyoeplitelyoma olarak belirlendi. Klinisyenler ve radyologlar, diz çevresindeki yumuşak doku kitlelerini değerlendirirken ayırıcı tanıda miyoeplitelyomayı da ayırıcı tanılar içine almalılar.

Anahtar Kelimeler: Diz, Yumuşak doku kütlesi, Miyoeplitelyoma, Tümör

¹VM Medicalpark Pendik Hospital Orthopedics and Traumatology

²Bahçeşehir University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology; VM Medicalpark Pendik Hospital Orthopedics and Traumatology

³İstanbul Okan University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology

Corresponding author: Dr. Ozgur Korkmaz, Bahcesehir University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology; VM Medicalpark Pendik Hospital Orthopedics and Traumatology. Fevzi Çakmak Mh, Cemal Gürsel Cd. No:9, 34899 Pendik/İstanbul-Turkey. Tel: 0505 2607039 e-mail: ozkorkmaz00@yahoo.com

Geliş Tarihi: 25 Aralık 2020 Kabul Tarihi: 28 Şubat 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1006

Introduction

Soft tissue masses are forefront of applications to orthopedic outpatient clinics. Although many soft tissue masses have been diagnosed with various imaging methods but some soft tissue masses are undiagnosed with imaging methods (1).

Myoepithelioma is included in the group of myoepithelial carcinomas and mixed tumors, which are rare and do not differ according to the classification of the world health organization (2). High-grade lesions showing cytological atypia are called myoepithelial carcinoma. Forms with low cytological atypia are classified as myoepithelioma. Histopathologically, it differs from mixed tumors by the absence of a ductal component. Myoepitheliomas are usually benign but locally recurrent tumors. They are more common in middle-aged male patients at the lower extremities (3). Subcutaneous tissue mass without tenderness is the main clinical finding (4). Myoepithelioma and benign mixed tumors in bone require radical treatment. This group of tumors have the potential to become malignant and metastasis (5).

Case report

A 56-year-old male patient presented to our outpatient clinic with a soft tissue mass in front of his left knee. He had complaint about 5 years. Neurovascular deficit was not detected in the left lower extremity in physical examination of the patient. Extensor mechanism was intact and left knee flexion extension motions were in normal range. Meniscus, anterior posterior cruciate ligament and other ligament examinations of the knee were normal. A soft tissue mass of approximately 1x1 cm was detected under the skin lateral to the patellar tendon. There was no pathology in osseous structures on the direct radiographs. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed for the left knee. A non-specific solitary soft tissue mass was detected in the subcutaneous tissue lateral to the patellar

tendon in MRI (Figure 1,2). Radiology report was a non-specific soft tissue mass and ganglion cyst was radiological pre-diagnosis was ganglion cyst. Surgical treatment was recommended to the patient. Our preliminary diagnosis before surgical treatment was that it might be a parameniscal cyst or ganglion cyst.

A 1 cm longitudinal incision at the level of the mass lateral to the patellar tendon was performed under the tourniquet. Mass was excised sharply outside the lesion using cautery. The soft tissue mass was about 0.5x0.5 cm in size and found to be rigid fibrotic and sharply limited. The excised material was sent for pathological evaluation (Figure 3).

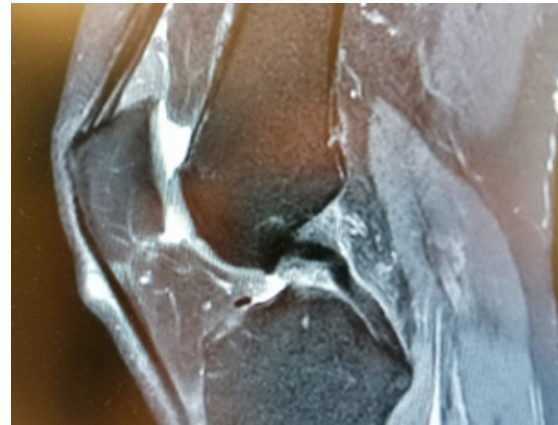


Figure 1. Pre-op sagittal T2 MRI images of knee with soft tissue mass

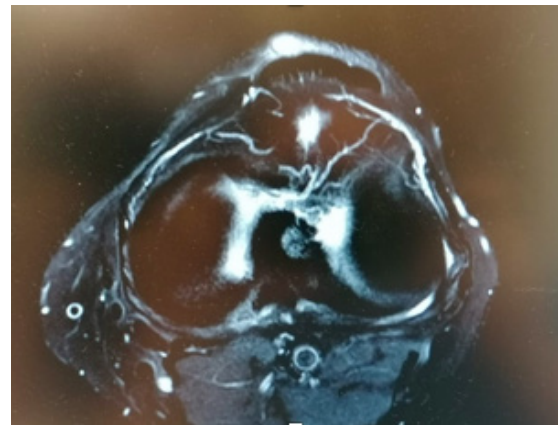


Figure 2. Pre-op axial T2 MRI images of knee with soft tissue mass



Figure 3. Excised view of the mass

In microscopic examination; round proliferation was separated from environmental connective tissue with regular border. Spindle and epitheloid cells were detected in the chondromyxoid stroma. Lobular structures consisting of nests and cellular layers formed by spindle and epitheloid cells and were detected. Result of pathology of soft tissue was reported as myoepithelioma (Figure 4,5).

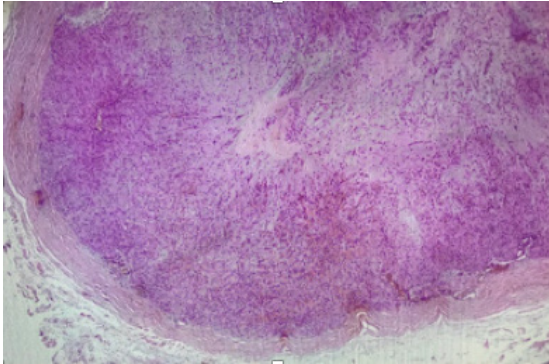


Figure 4. The tumour cells are arranged in nests and cords. Photomicrograph with H&E staining x 10

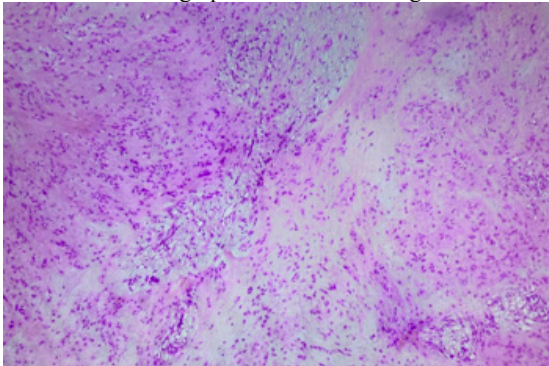


Figure 5. The tumour cells are arranged in nests and cords. Photomicrograph with H&E staining x 40

Patient did not have any clinical complaint during post op 1 year follow-up. Range of motion of left knee were with normal range without restriction. Extensor mechanism was intact and there was no recurrence in the area where surgical excision was performed.

Discussion

Myoepitheliomas are 2 times more common in extremities than head and neck. Myoepithelial carcinomas show an similar distribution in the head, neck, body and extremities. 15% heterogeneous differentiation is observed in soft tissue myoepitheliomas. This differentiation is generally seen in the direction of osseous or cartilage tissue. Rarely squamous or adipotic metaplasia can be seen (3).

Soft tissue myoepithelioma is similar to pleomorphic adenoma originating from salivary gland in radiological imaging methods and it is impossible to differentiate benign and malignant with radiological imaging methods (6). Differential diagnosis was not made with MRI in our case as stated in the literature.

Myoepithelioma is common between 3 and 5 decades (3). The age of our patient is compatible with the literature.

Size of low grade tumors were between 0.4 and 6.8 cm and the average was 2.3 cm. Only 2 tumors were 5 cm or more in size. Tumor size was determined between 1.6-14.8 cm in high-grade tumors and mean was 6.7 cm. only 2 tumoral masses were 5 cm and below (7). 101 myoepithelioma patients were evaluated in the study of Hornick et al., and the size of benign tumors was determined as an average of 3.8 cm between 0.7-12 cm. It was determined that the malignant tumors were 5.9 cm on average between 1.5-20 cm and malignant tumors were larger than benign tumor (3). Tumor size was approximately 1 cm in our case and size of tumor was compatible with benign tumors in the literature.

The main treatment of soft tissue myoepitheliomas is surgical excision. Chemotherapy has no effectiveness on

metastasis. Perioperative radiotherapy is recommended in the treatment of high-grade masses in addition to surgery (7). Local recurrence was not detected as a result of 1 year follow-up of our patient.

Conclusion

It is rare situation for myoepithelioma to be localized around the knee. In conclusion, while clinicians and radiologists evaluate soft tissue masses around the knee; they should include myoepithelioma in the differential diagnosis when planning surgery.

REFERENCES

1. Beaman FD, Kransdorf MJ, Andrews TR, Murphey MD, Arcara LK, Keeling JH. Superficial soft-tissue masses: analysis, diagnosis, and differential diagnosis. *Radiographics* 2007;27(2): 509-23.
2. Fletcher CD, Bridge M, Hogendoorn JA, Mertens F. WHO Classification of Tumours, 4th Ed. Vol.5 Lyon. IARC Press 2013.
3. Hornick JL, Fletcher CD. Myoepithelial tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 101 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2003;27(9): 1183-96.
4. Hornick JL, Fletcher CD. Cutaneous myoepithelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases. *Hum Pathol* 2004;35(1): 14-24.
5. Kurzawa P, Kattapuram S, Hornicek FJ, Antonescu CR, Rosenberg AE, Nielsen GP. Primary myoepithelioma of bone: a report of 8 cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37(7): 960-8.
6. Andres C, Vicente M, Roberto S, Domínguez R. Rare presentation of a soft-tissue myoepithelial carcinoma. *J Orthop Sci* 2014;19(6): 1051-5.
7. Domingo-Musibay E, Oliveira AM, Okuno SH, Petersen IA, Rose PS, Steven I Robinson SI. Myoepithelioma of soft tissues: a single institution retrospective case series. *Am J Clin Oncol* 2018;41(4): 357-61.

YAZAR KILAVUZU

1. Kapsam ve Amaç

Tıp Fakültesi Klinikleri dergisi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır. Mart, Temmuz, Kasım aylarında olmak üzere yılda 3 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Tıp Fakültesi Klinikleri, tıbbın tüm alanlarında, klinik ve temel bilim orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı “çift-kör” hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Dergi; temel tıp bilimleri ve klinik branşlarda ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan araştırma, özgün çalışma, derleme, olgu bildirimleri yayımlamayı hedeflemektedir.

2. Yayın Değerlendirme Politikası

Dergiye gönderilen yazıların, ulusal ya da uluslararası bir dergide yayımlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu gereklilik bilimsel toplantılarda bildiri olarak sunulmuş ve özeti yayımlanmış yazıları kapsamaz ancak bu durumda bildirinin sunulduğu toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nin uluslararası indekslerde ve veritabanında, İngilizce adı “Medical Faculty Clinics”dir ve kaynaklarda belirtilirken “Med F Clinics” kısaltması ile belirtilmelidir.

Makalelerin formatı “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (www.icjme.org) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise İstanbul Aydın Üniversitesi’ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörlüğüne göndermelidir. Bu forma dergi web adresinden (<http://www.iautipklinikleri.com>) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde yayımlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için Helsinki Bildirisi’ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) yönergesi kapsamında hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” alındığı araştırmanın “Gereç ve Yöntem” bölümünde mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Değerlendirme sürecinde gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanıltma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde yaptırım uygulanacaktır. Yaptırımlar Committee on Publication Ethics (COPE) kuralları kapsamında belirlenecektir. Bunun yanı sıra, intihali önlemek için yayın öncesinde tüm yazıların intihal araştırma programları ile taraması yapılmaktadır.

3. Makale Başvurusu

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.iautipklinikleri.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Tıp Fakültesi Klinikleri'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Gönderilen yazıda yazışma yapılacak yazar elektronik posta adresi ve yazının tipi (araştırma, derleme, olgu sunumu vs.) belirtilmelidir.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-araç-gereç firmalarınınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar yazarlara geriye yollanmaz.

4. Hakem Değerlendirmesi

Tıp Fakültesi Klinikleri bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki hakem incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve yayın kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda, yurtiçi veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

5. Yazım Kuralları

Yazar Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik veya bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar(lar) olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- (1) Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, yöntem aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.
- (2) Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.
- (3) Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

İstatistik Değerlendirme

Makalelerin biyoistatistiksel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Makalelerde p değerleri açık olarak verilmelidir.

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü veya Yazım Kılavuzuna uygun yazım (www.tdk.gov.tr) geçerlidir.

İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

6. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

Tıp Fakültesi Klinikleri "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayımlar (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315).

Yazılar sayfanın üst kenarından 3cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır. Yazıların formatı şu şekildedir:

1) Makale Başlığı: Makale başlığı metnin içeriğini yansıtmalı, kelimelerin sadece baş harfi büyük olacak şekilde yazılmalı, 14 punto, ortalanmış ve koyu yazılmalı, başlık sonrası 2 satır boşluk konmalı.

2) Türkçe-İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler: Makalenin özeti, konunun amacını, yöntemini ve kapsamını net olarak 150-200 kelime ile ifade edecek şekilde 10 punto olarak yazılmalı.

3) Metin: A4 boyutunda üst kenarından 3 cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır.

4) Kaynaklar ve Dipnotlar: Kaynaklar metin içerisinde cümle sonunda parantez içi numaralandırma yöntemi ile verilmeli ve Kaynaklar bölümünde numaralandırılarak yazılmalıdır.

5) Tablo ve/veya Şekiller: Tabloların numarası ve başlığı bulunmalı, ayrı ayrı sıra sayısı verilerek numaralandırılmalıdır. Tablo numarası kalın, tablo adı ise normal yazılmalıdır.

A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma yazıdır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce 500 kelimeyi geçmeyecek şekilde

Öz

Türkçe öz biçimi:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

İngilizce özet biçimi:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
- Giriş,
- Gereç ve Yöntem,
- Bulgular,
- Tartışma,
- Sonuç
- Kaynaklar (en fazla 30 kaynak gösterilebilir.)
bölümlerinden oluşmalıdır.

B. Olgu Sunumları

Bir ya da daha fazla olgunun klinik değerlendirme açısından bilimsel önemini belirten yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özetler,
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler
- Ana metin (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir),
- Kaynaklar (En fazla 15 kaynak gösterilebilir),
- Tablo/şekil/resim bölümlerinden oluşur.

Olgu sunumlarının özeti bölümlere ayrılmış olmayıp 200 kelimeyle, yazının ana metni de 1500 kelimeyle sınırlıdır.

C. Derleme

Tıp Fakültesi Klinikleri”nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılardır. Uzmanlık derneklerinin hazırladıkları ve derlemelerden oluşan sayılarda “Konuk Editör” sistemi vardır.

Derlemeler Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar bölümlerinden oluşur ve yazar sayısı en fazla üç, metin dosyası en fazla 4000, kaynak sayısı da 40 ile sınırlıdır.

D. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılar olup kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap verildiği takdirde, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

E. Kaynaklar

1. Tüm kaynaklar yazı içinde sıralı olarak belirtilmelidir.
2. Dörtten fazla yazarı olan yazılarda ilk üç isimden sonra “et al.” ibaresi kullanılmalıdır.
3. Dergi isimleri İndex Medicus’da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması Yıl; Cilt: Sayfa(lar).

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlama yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa(lar).

Örnekler:

Dergi Yazıları

Dergi: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. Brain Res 2008 28;1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Kitaplar

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Kitap: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Web Örneği

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at:<http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Yazının Yayına Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar <http://www.iautipklinikleri.com> web sayfasından temin edilebilecek olan “yazar kontrol listesi” tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Tıp Fakültesi Klinikleri’ web sayfası üzerinden çevrimiçi olarak veya aşağıda belirtilen elektronik posta adresine konu bölümüne ATK YAZI ibaresi yazılarak gönderilmelidir. Bu yolların dışındaki vasıtalarla gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

Yazışma Tıp Fakültesi Klinikleri

Editör

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Yerleşkesi (Halit Aydın Yerleşkesi)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38
Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: +90 444 1 428 / 52003

E-posta: info@iautipklinikleri.com

1. Aim and Scope

Medical Faculty Clinics is the official publication of Istanbul Aydin University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 3 times in a year in the months of March, July and November.

Medical Faculty Clinics is an international journal based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Medical Faculty Clinics does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles.

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

2. Evaluation Policy

The submitted articles must not be published or accepted to be published or in the process of evaluation for publication in a national or international journal. This does not include manuscripts that are presented as a proceeding in scientific gatherings and the abstracts of which are published, however in these cases the name, date and place of the gathering must be indicated. In case there are previously published quotes, tables, images etc. in the article, it is required to take the written permissions of the author of the article, publisher and other authors and state it within the article.

The English title of this journal in international indexes and databases is “Medical Faculty Clinics” and it must be cited in references with the following abbreviation “Med F Clinics”.

The submitted articles must be arranged according to the rules of “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications” (www.icjme.org).

The scientific and ethic responsibilities of the manuscripts belong to their respectful authors whereas the copyrights belong to İstanbul Aydin University. The content of the manuscripts and the accuracy of their sources are in the responsibility of their authors. Authors must fill in the approval form regarding the transfer of the publishing rights accordingly (Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form) and submit it to the journal editorship. The related form can be downloaded from the website (<http://www.iautipklinikleri.com>) of the journal. By signing and submitting this form, all the authors warrant that the work they have submitted to the Medical Faculty Clinics is not published and/or being evaluated for publishing, and acknowledge their scientific contribution and responsibilities in the work; new authors cannot be added to the article or the existing order of the author names cannot be changed after this point.

Those experimental, clinical and medication researches that require Ethics Committee Approval require Ethics Committee Approval Report in line with the Helsinki Declaration <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>.

As for the experimental works which include animals, authors must declare that they protect animal rights within the scope of “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) instructions and acquire Ethics Committee Approval Report from their institutions. The Ethics Committee Approval and “Informed Volunteer Consent Form” must be necessarily indicated in the “Materials and Methods” section of the related work (together with ethics approval number). Authors are responsible for the compatibility of the articles with the ethical regulations.

In case considered necessary the editor may request a copy of the Ethics Committee approval from the authors during the evaluation process.

The manuscripts will be checked with respect to plagiarism, distortion and copying and sanctions will be imposed on the confirmation of unethical cases. The sanctions will be determined within the scope of the rules of Committee on Publication Ethics (COPE). In addition, all submitted manuscripts are scanned with plagiarism software before publication in order to prevent plagiarism.

3. Application

Authors must submit their articles to the online article submission system of the journal (<http://www.iautipklinikleri.com>). Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form must be filled and added to each and every submission. Authors must declare transferring the copyrights of their articles to Medical Faculty Clinics, their scientific contribution and responsibilities and their connections (financial or other) that may result in a conflict of interests. The e-mail address of the correspondent author and the type of the manuscript (research, review, case report etc.) must be indicated for the submitted article.

It is required that all the related authors consent in the publication of the manuscript with a collective signature declaring their scientific contribution and responsibilities and that there is no conflict of interests. The names of the institutions, cooperation, medication-material-equipment companies providing partial or full financial or in-kind aids for the researches must be indicated with a footnote. The manuscripts which are rejected for publication, will not be returned to their authors.

4. Referee Evaluation

Medical Faculty Clinics is a periodical that is printed within the frame of independent, unbiased and peer-review referee principles. The editor is entitled to return the manuscripts which do not meet the publication requirements, to its author for further proofreading, edit the manuscript in form or reject manuscripts. The submitted manuscripts are published after the evaluation of the editor and editor assistants together with at least two consultants (referee) and if considered necessary, after being revised by the authors for making requested changes.

The selection of a referee is completely up to the editor and editorial board. Referees may be selected among the names from the national or international editorial board of consultancy of the journal or independent referees may as well be selected locally or internationally upon necessity depending on the subject of the manuscript. For the manuscripts that are accepted for publication, authors agree to accept the revisions of the editor and editor assistants as long as no basic changes are made on the text.

5. Editorial Policies

Author Responsibility

Authors are responsible for the compatibility of their articles with the scientific rules. All the indicated authors must have direct academic or scientific contribution in the submitted article. Author(s) must bear the following qualities;

- (1) contribute in the planning, idea or method processes of the study in the article or have a part in the execution of it.
- (2) have a contribution in the writing of the article in any level.
- (3) approve the final draft of the article.

In case the publication includes direct or indirect commercial connections or has an institution providing material support for the study, authors are required to state clearly whether they are commercially related with any of the used commercial product, medication, company etc. or not to the editor on the page of presentation. If yes, authors must also indicate what kind of commercial relation (consultant, other

agreements) they bear.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

Abbreviations

The abbreviations used in the article must be internationally valid and must be openly written in the initial use with demonstrating the abbreviation of the related concept in parenthesis. While using the names of the medicines, the generic names of the medicines must be written in the way they are pronounced in Turkish language. The laboratory measurements must be indicated with the International System (Système International: SI) units.

Statistical Evaluation

Authors are responsible for the compatibility of their articles with bio-statistical rules. All the retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated bio-statistically and indicated with a suitable plan, analysis and reporting. Articles must provide p values clearly.

Language

The publishing languages of the journal are Turkish and English. Articles written in Turkish language must comply with the Turkish Dictionary or Spell Dictionary of Turkish Language Association (www.tdk.gov.tr). English articles and abstracts must be professionally proofread prior to submission in case considered necessary. In addition, our redaction committee makes corrections on the submitted papers with respect to their spelling and grammar without editing their content.

Authors are responsible for the right use of language, grammar and spelling in their articles.

6. Accepted Manuscript Standards

Medical Faculty Clinics publishes manuscripts in Vancouver style (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315). The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

The format of the text are as follows:

1) Title: The title of the article must reflect its content and must be written in bold, 14 point-size and centered with only the initial letters capitalized. The title must be followed by 2 blank lines.

2) Turkish and English Abstracts and Keywords: Expressing the purpose, method and scope of the subject clearly, the abstract of the article must be written in 10 point-size using 150-200 words.

3) Text: The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

4) Bibliography and Footnotes: Using the method of numbering, sources must be given at the end of the

related sentence in parenthesis within the text as well as in the Bibliography section.

5) Table and/or Figures: Tables must be separately numbered in order and have a title; the number of the table must be typed in bold whereas the title of the table must be typed in normal style.

The submitted manuscript must include the e-mail address of the correspondent author and indicate the type (research paper, review and case report etc.) of the manuscript.

A. Research Papers

These manuscripts are original research texts that are not published previously.

Research papers consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts (not exceeding 500 words)

Turkish Abstract Style:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

English Abstract Style:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Turkish and English keywords,
- Introduction
- Material and method
- Findings
- Discussion
- Conclusion
- Bibliography (30 sources at most)

B. Case Reports

These manuscripts are the texts which indicate the scientific importance of one or more cases with respect to clinical evaluation.

Case reports consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,
- Main text (including Introduction, Case Report and Discussion sections)
- Bibliography (15 sources at most)
- Tables/figures/images

The abstract of the case report is not divided into sections and is limited to 200 words, the main text is limited to 1500 words.

C. Reviews

Reviews are the scientific texts that are prepared for Medical Faculty Clinics by authors directly or by those who are invited. "Guest Editor" system is used for the issues which are prepared by expertise associations or the issues that consist of reviews.

The reviews consist of the following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,

The number of authors must not exceed 3, the text itself must not exceed 4000 words and the number of sources are limited to 40.

D. Letter to the Editor

These are the texts that not exceeding 500 words, express the different view, experience and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the last one year. The number of sources for these texts are limited to 5 and there is no title and abstract sections. The text must indicate (providing issue number and date) to which article it refers to and have the name, institution and the address of the author at the end. In case the letter is to be answered by the editor or the authors of the related article, the answer will be published in the journal.

E. Bibliography

1. All sources must be indicated within the text in the right order.
2. For the manuscripts which have more than four authors, "et al." expression must be used following the first three names of the authors.
3. The name of the journals must be abbreviated as used in Index Medicus.

Journal: Author A, Author B, Author C. Article Title. Abbreviation of Journal Title Year; Volume: Page(s).

Book: Author A, Author B, Author C. Section Title. In: Editor A, Editor B, Editor C, eds. Book Title. Edition Number. Publication Place: Publication House; Year. Page(s).

Examples:

Journals

Journal: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. *Brain Res* 2008 28; 1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Books

Section from a book: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Book: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Online Sources

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. *Dermatology Online Journal*. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Submission of the Manuscripts

Authors must assuredly check the compatibility of their manuscripts with the editorial guidelines one last time before submitting them to the journal. The manuscripts must be submitted by filling the “author control list” form that can be obtained from the following web page: <http://www.iautipklinikleri.com>. The manuscripts can be submitted online to the official webpage of Medical Faculty Clinics or via the e-mail provided below with the subject “ATK YAZI”. Manuscripts that are delivered by any other means than the above indicated will not be taken into consideration.

Correspondence Medical Faculty Clinics

Editor

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Florya Campus (Halit Aydın Campus)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38

Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Telephone: +90 444 1 428 / 52003

E-mail: info@iautipklinikleri.com



Her türlü bilgiye ihtiyaç duyduğunuzda bilgi merkezi 7/24 kapıları sizlere açık!

"Aydınlık bir geleceğe"