

CİLT / VOLUME: 01
SAYI / NUMBER: 01, ISSN: 2791-7495

ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

HAZİRAN / JUNE 2021



DIŞ HEKİMLİĞİ GÜNLÜK PRATİĞİNDE KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLGULARINDA ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Ketenci Sema¹, Acet N. Gökçe²

MANAGEMENT OF ANTIBIOTIC THERAPY IN LIVER FAILURE CASES IN DENTISTRY DAILY PRACTICE

ÖZET

Dental ekip, hastaya zarar vermeden diş sağlığını yönetmek zorundadır. Diş hastalıkları bulaşıcı olmayan, önlenabilir kronik hastalıklardır ancak hastanın tespit edilmemiş sistemik hastalığının olması durumunda olumsuz durumlara yol açılabilir. Vaka odaklı çalışmaya paralel, çeşitli rahatsızlıklar yaşayan hastaların diş problemlerinin çözüm odaklı tedavisi esnasında; genel tıp bilgisine uygun klinik tanı koyulmalı ve hastanın tıbbi özgeçmişi incelenerek gerekli ilacın reçete edilmesi için dikkatli davranılmalıdır. Teşhis, tedavi ve bakım süreçlerinde aynı karede buluşan hekim ve hasta arasında, sağlık ve hukuki sorun oluşturabilecek yaklaşımlardan kaçınılmalıdır.

Sistemik hastalıklardan karaciğer enflamasyonunun başlamasından transplantasyona kadar uzanan süreç içerisinde oluşabilecek diş tedavi yönetimini belirginleştirecek az sayıda kılavuz bulunmaktadır ve klinik araştırma sonuçları yetersizdir. Bu derlemede, karaciğer rahatsızlığı olan hastaların diş bakım uygulamalarında tavsiye niteliğinde öneriler ve ileride hazırlanacak kılavuzlara temel oluşturabilecek bilgiler gerekçeleriyle beraber yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer rahatsızlıkları, antibiyotikler, Peridental enfeksiyonlar

¹İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AbD., İstanbul

²Gebze 1 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Kocaeli

ABSTRACT

The dental team will be made to recruit. Dental disorders are chronic, preventable. However, if it is unstained systemic, it may lead to adverse conditions. Parallel to the case experiences, in the treatments in the way of solving the problems of the lived experiences; Care should be taken to receive clinical training preparations suitable for general education knowledge from the school. Between physicians and patients who meet in the same frame in diagnosis, procedures and processes, those that can be hidden from health and problem-related transactions can be avoided.

Few and detailed planning opportunities are insufficient to improve comprehensive progression management, from systemic management to the onset of major inflammation to transplantation. In this release, practices for patients in service are recommended and include in places with information to form the basis for future preparations.

Keywords: *Liver diseases, antibiotics, Peridental infections*

GİRİŞ

Vücudun en büyük ve aktif organı olan karaciğerin işlevselliğini kaybetmesi günümüzde önemli bir global sağlık sorunudur. Akut karaciğer yetmezliği (AKY); genel anlamda, akut karaciğer disfonksiyonu yaşayan hastaları betimlemek için kullanılır. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukla karakterize olup, çoğunlukla diğer organ yetmezlikleri bu duruma eşlik eder (1).

AKY'li hasta ile karşılaşıldığında; birçok parametrenin ivedi olarak değerlendirilmesi ve hızlı kararlar verilmesi gerekmektedir. Karaciğer hastalığının klinik özellikleri altta yatan duruma göre farklılık gösterir; sarılık, anemi, gelişme geriliği, kaşıntı, hepatosplenomegali, asit, ensefalopati, portal hipertansiyon ve özofagus varisleri, koagülopati, değiştirilmiş ilaç metabolizması ve enfeksiyonlara eğilim görülebilir (2).

Bu derlemede, AKY'li hastaya terapötik yaklaşım konusunda, günlük klinik vaka incelemelerine ait tecrübe ve beceriler yanında en güncel kılavuz olan Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) başta olmak üzere, ilgili diğer literatürler (3) dikkate alınmıştır.

KLİNİK VE ETKİLERİ

Karaciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması

Karaciğer hastalıklarının pek çok nedeni olmakla birlikte genellikle klinik olarak karaciğer hasarını kapsayan (hepatosellüler) ve safra akımı inhibisyonunu kapsayan (kolestatik) olarak sınıflandırılmaktadır. Sindirim sistemi, beyin ve sinir sisteminde hasarlar, iştahsızlık, yorgunluk, bulantı ve cilt renginde değişikliklerle kendini gösteren hastalık, karaciğer artık kullanılamaz dereceye gelip organ yetmezliğine ulaşıncaya kadar farkedilmeden de ilerleyip kronik safhaya geçebilir.

Karaciğer hastalığı biyobelirteçleri, başka hastalıklar ile benzerlik gösterdiğinden primer safhada teşhisi için rutin yıllık fonksiyon testleri yaptırılarak, albumin düzeyi ve protrombin aktivite seviyesi tespit edilebilir. Karaciğer hastalıklarının teşhisi, karaciğer hasarını ve fonksiyonlarını gösteren güvenilir ve hassas testler ile sağlansa da özellikle hastanın yaşı, cinsiyeti, etkene maruziyet süresi ve semptomların görünümünü tanıyı hızlandırabilir.

Karaciğer Yetmezliğine Eşlik Eden Hastalıklar

Karaciğerin doğrudan tutulumunun görüldüğü hastalıklara; amilodoz, malign tümörlere bağlı metastazlar veya tümöral infiltrasyon örnek olarak verilebilir. Bazı sistemik hastalıkların varlığının ise belirli karaciğer hastalıklarının bulunma olasılığını artırdığı bilinmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile izlenen bir olguda sklerozan kolanjit olasılığının artması, diyabetiklerde karaciğer yağlanmasının sık görülmesi, sistemik skleroz gibi romatolojik hastalıklarda PBC (Primer Biliyer Siroz) sıklığının artması gibi örnekler verilebilir (4,5).

Karaciğer hastalığı sürecinde, hızlı hayati bir risk yaratan ve müdahale gerektiren komplikasyonlar görülebilir. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı kanamalar), asit ve spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), hepatosellüler karsinoma, enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar (hiperglisemi, hipoglisemi, hipogonadizm), sirotik kardiyomiyopati ve gastrointestinal komplikasyonlar (peptik ülser, safra taşları) olarak sıralanabilir (6).

İleri evre siroz hastalarında böbrek yetmezliği; spontan, renal ya da gastrointestinal sıvı kayıpla-

rına bağlı hipovolemi ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi olayları takiben gelişebilir. Gastrointestinal kanama, diyare veya aşırı diüretik kullanımı sonucu görülen hipovolemi sirozda böbrek fonksiyonlarının bozulmasının sık nedenlerinden biridir (7). Alkolik hepatitte sarılık, karında sıvı toplanması (asit), enfeksiyon, siroz, kanama, böbrek yetmezliği, şuur kaybı ve koma hali gelişebilir.

Normal populasyonla karşılaştırıldığında karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda kardiyovasküler mortalite 2,5 kat ve iskemik olaylar ise 3 kat daha fazla görülmektedir (8). Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde obezite, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi önemli risk faktörleridir (9).

Karaciğer Hastalarında Diş Tedavisi veya Antibiyoterapi Riskleri

İlaç ve kimyasal gibi kan yoluyla vücuda giren maddeleri metabolize ve detoksifiye ederek vücuttan atan karaciğer, toksinlerin reaktif metabolitlere ya da hücrel bir proteinin immünojene dönüşmesi nedeniyle direkt toksisiteye maruz kalarak işlevselliğini kaybeder, kendini yenileyemez (10). Karaciğerde ki akut ve kronik doku hasarı toksik hepatit olarak tanımlanır ve ilaca bağlı zedelenmelerde oksidaz yoğunluğuna sahip sentrilobuler bölgelerde nekroz görülür.

Karaciğer rahatsızlığı bulunan hastalarda periodontal hastalık prelevansının yüksek olması hastanın diş bakımına erişememesinden kaynaklı komplikasyonları da beraberinde getirebilir. Vücutta meydana gelebilecek bir hastalık etkisini farklı bölgelere yansıtılabilir ki sıklıkla etkilenen yerler, lezyonların görüldüğü ağız boşluğudur. Diş Hekimleri, karaciğer rahatsızlığı bulunan hastaların diş yönetiminde immunosüpresif düzensizlikler (11), tedavi protokolü ve kortikosteroidlerin kullanımı (12) sorunlarıyla karşı karşıya kalabilir.

İmmün sistemi baskılanmış hastada meydana gelebilecek enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak için uygulanacak diş tedavisi şekli bir plana bağlanarak tıbbi kararlılık içinde hızlı tedavi sağlanır, olumsuz komplikasyonlar önlenir. Örneğin, son dönem karaciğer hastalıklarında, diş tedavisi, özellikle kafa karıştırıcı zorluklar yaratan çoklu metabolik ve pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilir (13). Bu konudaki araştırmalar, tıbbi komplikasyonları olan hastaların uygun diş yönetimini kapsamlı bir şekilde ortaya koymakta, herhangi bir invazif diş prosedürü gerçekleştirilmeden önce hastanın doktoru ve nakil koordinatörünün konsültasyonda bulunması önerilmektedir (12,14).

Bununla birlikte, bir organ naklinin bağımsızlık sistemi baskılanmış alıcısındaki bakteriyemi sepsise yol açabilir ve tedavisi antibiyotiklere ek komplikasyon riskini artıran başka müdahalelere (örneğin intravenöz hatlar) ihtiyaç oluşturabilir.

Ayrıca, nakil yapılacak hastada invazif dental prosedürlerden kaynaklı kötü diş sağlığı durumunda yoğun bakteriyemiden söz edilebilir ve kullanımının ampirik olmasına ve etkili olduğu kanıtlanmamasına rağmen genellikle premedikasyon önerilir (15). Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarında önerilen tek doz rejimine uygunluk, advers ilaç etkileşimini aza indirebilir. Premedikasyon endikasyonlarına uyularak invazif cerrahi ve periodontal prosedürlerden önce verilmesi (16), hastada daha az sayıda antibiyotik alımını sağlar.

SEMPTOM VE BULGULAR

Oral Enfeksiyon Klinik Belirtiler

İnsan ağız boşluğu 500'den fazla farklı bakteri türü içerir. Son on yılda, başta Gram-negatif anaeroblar olmak üzere yaklaşık 10 tür, periodontal hastalıkta varsayılan patojenler olarak kaydedilmiştir. Gram-pozitif ve fakültatif olarak anaerobik mutans

streptokoklar diş çürüklerinde etyolojik olarak en önemli bakterilerdir (17). Bu organizmalar Bacteroidetes, Firmicutes, Tenericutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Euryarchaeota, Chlamydiae ve Spirochaetes dâhil olmak üzere birçok filumu içermektedir (18).

Oral enfeksiyonlar olarak da bilinen ağız enfeksiyonları, ağız boşluğu çevresinde meydana gelen bir grup enfeksiyondur. Diş enfeksiyonu, diş apsesi ve Ludwig anjinini içerir. Ağız enfeksiyonları tipik olarak bitişik yapılara yayılan azı dişlerinin ve küçük azı dişlerinin kökündeki diş çürüklerinden kaynaklanır. Diş boşluklarındaki enfeksiyonlardan en sık sorumlu olan iki bakteri Streptococcus mutans ve Lactobacillus'tur. Tedavi edilmezse, hastalık ağrıya, diş kaybına ve enfeksiyona yol açabilir. Günümüzde diş çürüğü, dünyadaki en yaygın hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Akut diş apsesi; viridans grubu Streptokok ve Streptococcus anginosus gibi fakültatif anaerobları ve anaerobik koklar, Prevotella ve Fusobacterium gibi zorunlu anaerobları içeren polimikrobiyal bir apsedir (19).

En yaygın diş hastalıkları, periodontal hastalık ve diş çürüğü, normal oral flora bakterilerinin neden olduğu kronik enfeksiyonlardır. Bu bakterilerin sayısı arttıkça ve tahriş konakçı savunma eşliğini aştığında hastalık ortaya çıkar. Bakteriyel peritonit ve tekrarlayan kolanjit altta yatan karaciğer hastalığını daha da karmaşıklaştırabilir (20). Karaciğer hastalığında konjüge bilirubin serum düzeylerinin yükselmesi sonucu, dişlerde yeşil renklenme şeklinde değişiklikler görülebilir (21,22). Bu değişiklik; dişeti, dil, ağız tabanı ve bukkal mukoza dâhil ağız içi yumuşak dokuları da etkileyebilir. Diğer bulgular, metabolik bozukluklara ve dişlerin gecikmeli patlamasına bağlı emaye hipoplazisini içerir (23,24). D vitamini eksikliğine bağlı olarak sekonder büyütülmüş pulp odaları ve kök kanallar da hastalarda tespit edilmiştir (25).

Son dönem karaciğer hastalığı olan çocuklarda diş çürüğü prevalansı normal popülasyona göre daha azdır. Bununla birlikte, biliyer atrezisi olan çocuklarda görülen çürükler, muhtemelen sık ve uzun süreli biberonla beslenmeden kaynaklanmaktadır (25,26). Oral ilaç içeren çok sayıda şekerin kullanılması da muhtemelen katkıda bulunan bir diğer faktördür.

Karaciğer Yetmezliği Ve Periodontal Durum İlişkisi

Karaciğer hastalıkları, metabolik karaciğer bozuklukları, seçilmiş akut karaciğer yetmezliği vakaları ve daha az sıklıkla hepatik tümörler için kabul edilen bir tedavi haline gelmesi (20,27) ve sağkalım oranlarında ki artış, diş hekimlerinin hasta yönetimine yatkınlığını gerekli kılmaktadır. Pediatrik diş hekimi yanında; hepatolog, nakil cerrahı, genel tıp doktoru, uzman klinik hemşireler, diyetisyen, genel diş hekimi, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve hematologun dâhil olduğu uzman bir ekibin müşterek çalışması tedaviyi başarılı kılacaktır.

Tedavinin öncül amacı, ağız boşluğundan kaynaklanan sistemik enfeksiyon riskini azaltmak ya da ortadan kaldırmaktır. Klinik ve radyografik incelemeler ideal olarak ilk randevuda yapılmalıdır. Mümkünse, posterior radyografiler, yaklaşık temasların olduğu hastalarda ve apikal patolojiden şüphelenilen dişlerin periapikal radyografileri alınmalıdır. Mümkün olmadığı durumlarda modifiye lateral oblik görüntüler elde edilmeli ya da panoramik bir radyografi çekilmelidir.

Karaciğer Rahatsızlıklarında Antibiyotiklerin Profilaktik Kullanımı

Karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda dental enfeksiyon riskinin ortadan kaldırılması önceliklidir. Hızlı diş çürümesi, diş eti iltihabı ve fungal enfeksi-

yon, ağız kuruluğu gibi hiposalivasyondan şikayetçi hastaların profilaktik antibiyotik kullanması diş tedavileri ile ilişkili komplikasyonları azaltabilir.

Diş tedavisinde reçete edilen geniş spektrumlu antibiyotikler çoğunlukla klinik müdahaleye yardımcı olma ya da enfeksiyonun sistemik yayılmasını önleme amacını taşır. İnsanlarda görülen orofasiyal enfeksiyonların çoğu odontojenik enfeksiyonlardan kaynaklandığından, antibiyotikler profilaktik veya terapötik kullanım için diş hekimleri tarafından yaygın olarak reçete edilir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bir dizi diş tedavisinde profilaktik antibiyotik kullanımının etkili olduğu bilinmektedir (Tablo-1). Diş hekimleri için özel bir hasta kategorisini oluşturan bu tür hastalar, hızla septisemiye yol açabilen bakteremi-

ye daha yatkındır. Dolayısıyla, bu gibi durumlarda, profilaktik tedavi seçeneği olarak antibiyotik kullanımında (28), ilacın plazma konsantrasyonunun artmasını önlemek için doz ayarlamaları gereklidir ve her bir dozda uygulanan miktarın azaltılması veya dozlar arasındaki aralığın artırılmasıyla tedavi rejimi düzenlenmelidir. Yine bu hastalarda; eritromisin, klindamisin, metronidazol ve antitüberküloz ilaçlarının dozunun daha düşük tutulması gereklidir (29). İlacın klirensi, biyotransformasyonu ve diğer farmakokinetik süreçleri farklı olabileceğinden karmaşık etkilere neden olabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında klinisyenler reçete edilen ilaçların metabolizma düzeyindeki etkileşimlerinden kaçınılmalı veya ilaç dozunun ayarlanması konusunda dikkat etmelidir (13,30,31)

Tablo:1 Karaciğer rahatsızlıklarında kullanılan antibiyotiklerin değerlendirilmesi

Antibiyotikler	Kullanımı
Ampisilin	Sirozda farmakokinetik parametreleri değişmediğinden doz redüksiyonuna gidilerek tedavide kullanılması uygun bulunmuştur (32).
Ofloksasin	Rifampisine göre daha güvenli ve daha az hepatotoksiktir. Karaciğer yetmezliği ile beraber renal disfonksiyonu olan hastalarda ofloksasinin, terapötik düzeye ulaşması bakımından kullanımı da öngörülmektedir (33,34).
Eritromisin	Eritromisin esas olarak karaciğer tarafından atılır. Alkolik karaciğer hastalığına bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hem oral hem de parenteral olarak uygulanan eritromisinin eliminasyon yarı ömrünün arttığı gösterilmiştir. Ek olarak, oral veya parenteral eritromisin ürünleri alan hastalarda sarılıkla veya sarılık olmaksızın karaciğer enzimlerinde artış, hepatoselüler ve kolestatik hepatit dahil hepatik disfonksiyon bildirilmiştir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara eritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Eritromisin, penisiline alerjisi olan hastalarda diş enfeksiyonlarının tedavisi için ilk seçenek haline gelen, ikinci seçenek bir bakteriyostatik antibiyotiktir.
Azitromisin Sefalosporin Piperasilin Klindamisin Telitromisin Kloramfenikol	Makrolidlerin ve uzamış QTc oluşturabilen beta laktam antibiyotiklerin karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanımından ya kaçınılmalıdır ya da dikkatli kullanılmalıdır (35,36).
Aminoglikozidler Vankomisin	Renal yetmezliği kötüleştirilmesi bakımından genellikle sirozu olan hastalarda kontrendikedir (36).

Tablo:1 Karaciğer rahatsızlıklarında kullanılan antibiyotiklerin değerlendirilmesi

Antibiyotikler	Kullanımı
Aminoglikozidler Vankomisin	Renal yetmezliği kötüleştirilmesi bakımından genellikle sirozu olan hastalarda kontrendikedir (36).
Tetrasiklin	Yarılma ömrünün uzun olması ve dozu ile ilişkili hepatotoksisite yapma durumu dolayısıyla tetrasiklin kullanımından da kaçınılması gerekir (35). Tetrasiklinler en iyi ihtimalle olağan dış enfeksiyonları için üçüncü seçenek ajanlar olabilirler.
Florokinolonlar Norfloksasin Pefloksasin	Uzamış QTc sendromu ve CYP3A4 enzim inhibisyonu yapabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (34). Florokinolonlar sirozda en sık kullanılan antibiyotiklerdir, özellikle spontan bakteriyel peritonit tedavisinde kullanılan bu ajanların kullanımı bu tip karaciğer rahatsızlığı bulunan mevcut hastalarda güvenlidir. Yakın zamanda yapılan prospektif çalışmalar ve metaanaliz sonuçlarına göre, spontan bakteriyel peritoniti bulunan siroz hastalarında Norfloksasin kullanımının bakteriyel enfeksiyonun azaltılmasında anlamlı bir etkinlik sağladığını ortaya koymuştur (37). Çalışmalar spontan bakteriyel peritonit gelişmesi durumu için işlemden 1 saat önce 500 mg metronidazole ek olarak 2 g amoksisilinin oral olarak uygulanmasını önermektedir (38).
Griseofulvin	
Klaritromisin	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, oluşan metabolitlerin miktarını azaltarak ve ana ilacın böbrek klerensini artırarak Klaritromisin farmakokinetiğini değiştirir; bununla birlikte, hafif veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kararlı durum konsantrasyonları, eş zamanlı ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece normal karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardakinden farklı değildir; böbrek fonksiyonları normale karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.
Metronidazol	
Nistatin Ketokonazol	Nistatin, oral kandida enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilen ajan olmaya devam etmektedir. Oral olarak aktif bir sistemik antifungal ajan olan ketokonazol, nistatine dirençli oral kavitenin monilial enfeksiyonları için kullanılabilir.
Seftazidim	
Seftriakson	
Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar (Siklosporin, Takrolimus)	Organ nakli olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar, kortikosteroidlerin uygulanmasıyla yaygın olarak ilişkili durumlar olan gastrointestinal bozuklukları, özellikle de mide ülseri ve asit reflüsünü şiddetlendirme potansiyeline sahiptir, nefrotoksik etkileri artırabilir (39).

İleri karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastaların rutin dış prosedürlerinden önce antibiyotik profilaksisine sahip olmaları gerektiği tavsiyesini destekleyen kanıta dayalı veriler bulunmadığından, normal dozlarda alınan bir ilaç metabolizmada öngörülemez bir etki yaratabilir. Herhangi bir orodental enfeksiyon, uygun antibiyotik tedavisi ile agresif bir şekilde tedavi edilmeden önce, enfeksiyon riskinin artma potansiyeli konusunda da endişele-

rin giderilmesi için hastanın doktoruna danışılması sağlıklı olacaktır (Tablo-2), (12).

Oksitlenmiş bir ilacın başlangıç dozunun sadece yarısının verilmesi gerektiği (örn., Normal mikrozomal enzim sistemi tarafından inaktive edilecek ilaçlar) ve terapötik yanıtı veya yan etkilere göre ayarlama yapılması önerilmiştir (45). Asitli sirozu olan hastanın dış yönetiminde ek bir husus, karın

kan damarları üzerinde aşırı basınç oluşturacak şekilde artan karın boyutu ve ağırlığı nedeniyle hastaya yaslanmış pozisyonda iken rahatsızlık verme potansiyelini içerir. Bu durumda dikey veya yarı çiz-

gili pozisyon önerilir. Klinisyen hangisinin en iyisi olduğundan emin değilse, hastaya hangi pozisyonun en rahat olduğu sorulmalıdır. Aynı nedenden dolayı uzun dış randevularından da kaçınılmalıdır (42)

Tablo 2. Klinik bulgular

Sirozlu hastada;	Ağız boşluğu; hemorajik değişiklikler, peteşiler, hematom, sarılıklı mukozal dokular, dişeti kanaması veya ikerik mukozal değişiklikler ile siroz kanıtı gösterebilir (40). Sirozlu hastaların tat fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir (41) ve sıklıkla yetersiz beslenirler. Beslenme eksiklikleri, eşlik eden kandida enfeksiyonu ile komplike olan açısız veya labial keilit ile birlikte glossit ve dil papillalarının kaybına neden olabilir (12). Parotis bezlerinin bilateral, ağrısız hipertrofi (sialadenosis) sirozlu hastalarda sık görülen bir bulgudur. Büyümüş bezler yumuşak ve hassas değildir ve üstteki cilde sabitlenmemiştir (42,43).
Sirozun dış tedavisi gören bir hasta için bazı önemli etkileri;	Diş tedavisinde uygulanan veya reçete edilen ilaçların öngörülemez hepatik metabolizması, Trombositopeni veya pıhtılaşma faktörlerinin hepatik sentezine bağlı olarak hemostaz ve kanama diyatezi bozukluğu ve SBP de dahil olmak üzere artan enfeksiyon riski veya enfeksiyonun yayılması görülebilir. Sonuç olarak, sirozlu dış hastasının uygun tedavisi için hastanın doktoru ile konsültasyon gereklidir (12,44).
Sirozlu bir hastaya diş tedavisi düşünüldüğünde;	Hastanın mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu derecesini belirlemeye odaklanarak kapsamlı tıbbi ve diş öyküleri gereklidir. Diş hekimi ayrıca siroz komplikasyonlarının geçmişi ve varlığı, bu tür komplikasyonların şiddeti ve bu komplikasyonların tedavisi hakkında bilgi sahibi olmalıdır (43). Bu tür komplikasyonlar arasında portal hipertansiyon, asit, HE, SBP, koagülopati ve HRS ile birlikte kardiyovasküler hastalık bulunur. Diş tedavisinden önce sirozlu hastanın değerlendirilmesinde ek ilgili bilgi toplarken, diş hekimi altta yatan siroz etiyolojisini (biliniyorsa) ve siroz için sürekli risk faktörlerinin (örn. Alkol kullanımı) varlığını belirlemelidir. Ek olarak, diş hekimi aşağıdakiler dâhil olmak üzere mevcut laboratuvar test sonuçlarını gözden geçirmelidir (43): Serum bilirubin, serum albümin, AST, ALT, serum gama-glutamil transpeptidaz diferansiyel ile tam kan sayımı (trombosit sayısı dahil), kısmi tromboplastin zamanı, protrombin zamanı (PT) veya INR.

SONUÇ

Karaciğer rahatsızlığı yaşayan hastalarda ağız sağlığı ile ilgili sorunların çözümü ve sürdürülebilir tedavi için diş hekimlerinin dikkatli yaklaşımı önemlidir. Ciddi enfeksiyonlar yaratacak, sonrasında cerrahi müdahaleye yol açacak tedavi prosedürleri tercih edilmemelidir. Benzer çalışmalarda, dental kaynaklı enfeksiyonlar tedavi edilebilir özellikte olsa da, invaziv dental prosedür kaynaklı bakteriyemi karaciğer hastalıklarında risk taşıyabilir. Ağız sağlığında farklı bir bakış açısıyla antibiyotik endikasyonları asgari düzeyde tutulabilir.

temel şikayetinden yola çıkarak klinik ve radyografik gözlemlerle tanıya ulaşan diş hekiminin, endodontik tedavi öncesi ve sonrası uygun olmayan ilaç kullanımı, ciddi komplikasyonlar yaratabilir ve tıbbi hataları da beraberinde getirebilir.

Yapılan araştırmalar ve diş hekimlerinin hastanın genel sağlık durumu hakkında bilgilendirme açısından yararlandığı bilgiler doğru oral tanı yöntemlerini belirlemek açısından yol göstericidir.

KAYNAKLAR

1. Düzenli, T., & Demirci, H. Akut Karaciğer Yetmezliği..<http://guncel.tgv.org.tr/journal/71/pdf/100540.pdf> . Son erişim : Mart 2021
2. Mowat AP: Liver transplantation. In Liver Disorders in Childhood, 3rd Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd. 1994, pp 433-52
3. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017 May;66(5):1047-1081.
4. Broome U, Bergquist A.: Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis. 2006;26(1):31-41.
5. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kita- mi N, Sato N, Abe H, Aoki Y, Hoshi T, Hashimoto H. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. Liver 2000; 20: 366-373
6. Dolar E.Karaciğer sirozu. Klinik karaciğer hastalıkları. Bursa, Nobel-Güneş tıp kitapevi, 2002,pp.343-361
7. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009;361: p. 1279-90
8. Ryckman FC, Bucuvalas JC, Nathan J, Alonso M, Tiao G, Balistreri WF: Outcomes following liver transplantation. Seminars in Pediatric Surgery. 2008;17:123-130
9. Varo E, Padin E, Otero E, et al: Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: relationship with immunosuppressive therapy. Transplantation Proceedings. 2002;34(5):1553-1554.
10. Karaciğer Hastalıkları Patolojisi Ek Ders Notları. Yrd.Doç.Dr. Gülbin Şennazlı <http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=karaciger-hastaliklarinin-patolojisi.pdf> Son erişim : Mart 2021
11. Shihab FS. Metabolic complications. In: Norman DJ, Turka LA, editors. Primer on transplantation. 2nd ed. Mt Laurel, NJ: American Society of Transplantation; 2001. p. 247-56.
12. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. 6th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2002. p. 501-25.
13. Douglas LR, Douglass JB, Sieck JO, Smith PJ. Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;86:55-64.
14. Tyler MT, Lozada-Nur, F, Glick, M, editors. Clinician's guide to treatment of medically complex dental patients. 2nd ed. Baltimore: The American Academy of Oral Medicine; 2001.
15. James Guggenheimer, DDS, a Bijan Eghtesad, MD, b and Debra J. Stock, Dental management of the (solid) organ transplant patientMS, BSN, RN, CCTC, c Pittsburgh, Pa UNIVERSITY OF PITTSBURGH
16. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997;277:1794-801.
17. Asikainen, S., and S. Alaluusua. "Bacteriology of dental infections." European heart journal 14 (1993): 43-50.
18. Reynolds-Campbell, Glendee, Alison Nicholson, and Camille-Ann Thoms-Rodriguez. "Oral bacterial infections: diagnosis and management." Dental Clinics 61.2 (2017): 305-318.
19. Robertson, D., and A. J. Smith. "The microbiology of the acute dental abscess." Journal of medical microbiology 58.2 (2009): 155-162
20. Whittington PF, Balistreri WF: Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. J Pediatr 118:169-77, 1991.
21. Majewski RF, Hess J, Kabani S, Ramanathan G: Dental findings in a patient with biliary atresia. J Clin Pediatr Dent 18:32-37, 1993.
22. Hosey MT, Gordon G, Kelly DA, Shaw L: Oral findings in children with liver transplants. Int J Paediatr Dent 5:29-34, 1995.

23. Morisaki I, Abe K, Tong LSM, Kato K, Sobue S: Dental findings of children with biliary atresia: report of seven cases. *ASDC J Dent Child* 57:220-23, 1990.
24. Belanger GK, Sanger R, Casamassimo PS, Bystrom EB: Oral and systemic findings in biliary atresia: report of 11 cases. *Pediatr Dent* 4:322-26, 1982.
25. Seow WK, Shepherd RW, Ong TH: Oral changes associated with end-stage liver disease and liver transplantation: implications for dental management. *ASDC J Dent Child* 58:474- 80, 1991.
26. Zaia AA, Graner E, deAlmeida OP, Scully C: Oral changes associated with biliary atresia and liver transplantation. *J Clin Pediatr Dent* 18:38-42, 1993.
27. Kalayoglu M, Stratta RJ, Sollinger HW, Hoffman RM, D'Alessandro AM, Pirsch JD, Belzer FO: Liver transplantation in infants and children. *J Pediatr Surg* 24:70-76, 1989.
28. <https://www.researchgate.net/publication/5267241> Son erişim : Mart 2021
29. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/idj.12146> Son erişim : Mart 2021
30. McEvoy GK, editor. *AHFS drug information 2005*. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service; 2005.
31. *Mosby's drug consult*. 15th edition. St. Louis (MO): Mosby; 2005.
32. Lewis GP, Jusko WJ. Pharmacokinetics of ampicillin in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 475-84.
33. Sambatakou, Helen, et al. "Pharmacokinetics of fluoroquinolones in uncompensated cirrhosis: the significance of penetration in the ascitic fluid." *International journal of antimicrobial agents* 18.5(2001): 441-444.
34. Vuppalanchi, Raj, et al. "Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt." *Journal of clinical gastroenterology* 45.7(2011): 638-642.
35. Amarapurkar, Deepak N. "Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis." *International journal of hepatology* 2011 (2011).
36. Lewis, J. H., and J. G. Stine. "prescribing medications in patients with cirrhosis—a practical guide." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 37.12 (2013): 1132-1156.
37. Segarra-Newnham, Marisel, and Amy Henne-man. "Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients without gastrointestinal bleeding." *Annals of Pharmacotherapy* 44.12 (2010): 1946-1954.
38. Peterson MC. Spontaneous bacterial peritonitis from *Streptococcus salivarius* in a compromised host. *J Infect* 2002;45(3):197-8.
39. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Commonly used drugs and interactions. In: Norman DJ, Turka LA, editors. *Primer on transplantation*. 2nd ed. Mt Laurel (NJ): American Society of Transplantation; 2001. p. 99-113.
40. Golla K, Epstein JB, Cabay RJ. Liver disease: current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:516-21.
41. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997;6:40-8.
42. Mandel L, Hamele-Bena D. Alcoholic parotid sialadenosis. *J Am Dent Assoc* 1997;128: 1411-5.
43. https://www.researchgate.net/profile/F_Firriolo/publication/6794913_Dental_Management_of_Patients_with_End-Stage_Liver_Disease/links/5b1ff0c1a6fdcc69745ceaa4/Dental-Management-of-Patients-with-End-Stage-Liver-Disease.pdf Son erişim : Mart 2021
44. Glick M. Medical considerations for dental care of patients with alcohol-related liver disease. *J Am Dent Assoc* 1997;128(8):61-70.
45. Howden CW, Birnie GG, Brodie MJ. Drug metabolism in liver disease. *Pharmacol Ther* 1989;40:439-74.

HEMATOONKOLOJİDE

YAĞLI KARACİĞER

(HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KEMOTERAPİ SONRASI
YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI)

FATTY LIVER IN HEMATOONCOLOGY

(FATTY LIVER DISEASE AFTER CHEMOTHERAPY IN HEMATOLOGIC
MALIGNANCIES)

Raim İliaz¹, Filiz Akyuz², Aslı Ormeci², Umit Akyuz³, Kadir Demir², Fatih Besisik², Mine Gulluoglu⁴, Sabahattin Kaymakoglu²

ÖZET

Kemoterapi ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, basit steatozdan steatohepatite kadar değişen yağlı karaciğer hastalıklarının spektrumudur. Kemoterapiye bağlı yağlanma ile ilgili çalışmaların çoğu kolorektal kanserli hastalar üzerindedir. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda kemoterapiye bağlı hepatosteatoz vakası bildirilmemiştir. Amacımız bu malignite grubunda kemoterapiye bağlı hepatosteatozları değerlendirmektir. Yöntemler: Bu çalışmaya hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan, karaciğer enzimleri sürekli yüksek olan ve karaciğer biyopsisi yapılan toplam 11 hasta dahil edildi. Tüm hastalar biyopsi öncesi yüksek karaciğer enzimlerinin virolojik ve toksik etiyolojileri açısından değerlendirildi. Tespit edilebilir etiyolojileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar Hastaların biyopsileri hepatolojide uzmanlaşmış tek bir patolog tarafından yapılmıştır. Hepatik steatoz, Brunt sınıflamasına göre derecelendirildi. Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 35.8 ± 13.5 yıl idi. Hastaların sekizi (%72.7) erkek, 3'ü (%27.3) kadındı. Çalışmamızın sonuçlarına göre 6 hastanın (%54,5) karaciğer biyopsisinde hepatosteatoz mevcutken, 5 (%45,5) hastada steatoz yoktu. Hepatosteatoz olan ve olmayan gruplar yaş (35 ± 9 vs. 40 ± 18 yıl) ($p=0.57$) ve cinsiyet ($p=0.55$) açısından benzerdi. Hepatosteatozlu hastaların vücut kitle indeksi, steatoz olmayan gruba göre daha yüksekti ($27,8 \pm 4$ kg/m²'ye karşı 21.6 ± 3 kg/m²) ($p=0,02$). Hepatosteatoz olan ve olmayan hastalarda glukoz, kolesterol ve trigliseritler istatistiksel olarak benzerdi. Sonuç: Hematolojik malignite tedavisi alan hastalarda kemoterapiye bağlı hepatosteatoz insidansı yüksek bulundu. Karaciğer fonksiyonunun kontrolü için remisyon döneminde takip önemlidir

Anahtar kelimeler: kemoterapi ile ilişkili hepatosteatoz, hematolojik maligniteler, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı

¹ Atlas University, Medical Faculty, Department of Gastroenterology, Istanbul-Turkey

² Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Gastroenterology, Istanbul-Turkey

³ Yeditepe University Hospital, Department of Gastroenterohepatology, Istanbul-Turkey

⁴ Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Pathology, Istanbul-Turkey

ABSTRACT

Objective: Chemotherapy-associated fatty liver disease is the spectrum of fatty liver diseases ranging from simple steatosis to steatohepatitis. The majority of studies about chemotherapy-associated steatosis are on the patients with colorectal cancer. There is no reported case of chemotherapy associated hepatosteatois in patients with hematological malignancies. Our aim is to evaluate chemotherapy associated hepatosteatois in this malignancy group. **Methods:** In this study we included a total of 11 patients who had received chemotherapy for hematological malignancy, had persistently elevated liver enzymes and perform liver biopsies. All patients evaluated before biopsy for virologic and toxic etiologies of elevated liver enzymes. Patients with detectable etiologies were excluded from study. Patients who performed liver biopsy were included in the study. These patients' biopsies were evaluated by a single pathologist who is specialized in hepatology. Hepatic steatosis was graded according to the classification of Brunt. **Results:** The mean age of patients was 35.8 ± 13.5 years. Eight (72.7%) patients were male and 3 (27.3%) were female. According to the results of our study, hepatosteatois was present in the liver biopsies of 6 patients (54.5%), but in five (45.5%) patients, there were no steatosis. The groups with and without hepatosteatois were similar in terms of age (35 ± 9 vs. 40 ± 18 years) ($p = 0.57$) and sex ($p = 0.55$). Body mass index of the patients with hepatosteatois were higher compared with the group with no steatosis (27.8 ± 4 kg/m² vs 21.6 ± 3 kg/m²) ($p = 0.02$). Glucose, cholesterol and triglycerides in patients with and without hepatosteatois were statistically similar. **Conclusion:** Incidence of chemotherapy associated hepatosteatois was found to be high in patients receiving treatment for hematologic malignancies. Follow-up is important during the remission period for the control of liver function.

Key words: chemotherapy associated hepatosteatois, hematologic malignancies, nonalcoholic fatty liver disease

INTRODUCTION

The drugs used in the oncological treatment are increasing rapidly as a result of studies in recent years. However, the increase in chemotherapy associated liver injury reported in recent studies is also remarkable. Chemotherapy associated liver injuries include hepatic steatosis, steatohepatitis and sinusoidal injury (1,2). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of changes associated with fat accumulation in hepatocytes. NAFLD is a hepatic manifestation of insulin resistance and is a part of the metabolic syndrome (3,4). Recently, some studies showed that the prevalence of NAFLD is higher in patients receiving chemotherapy compared with the patients not receiving chemotherapy. These findings introduced the entity of the fatty liver disease associated with chemotherapy (5). Chemotherapy-associated fatty liver disease is the spectrum of the fatty liver diseases ranging from simple steatosis to steatohepatitis (6). The majority of studies about chemotherapy-associated steatosis are on the patients with colorectal cancer. All of these patients received neoadjuvant chemotherapy and hepatic resection due to liver metastases. There is not any report on hepatic steatosis associated with chemotherapeutic agents used in the treatment of hematological malignancies. The aim of our study is to determine the etiology of liver damage and evaluate the presence of chemotherapy associated liver disease in patients with high aminotransferase levels beside receiving chemotherapy for hematological malignancies.

METHODS

Patients and Method

In our study, a total of 11 patients who underwent liver biopsy in our department evaluated retrospectively.

These patients had received chemotherapy for hematological malignancy and were in remission clinically. Chemotherapy ended at least 3 months before the liver biopsies. Also exclude patients with recently exposed to hepatotoxic substances. Patients have negative viral serology (HBsAg, AntiHCV). Abdominal ultrasound and/or computed tomography performed to all patients to exclude macroscopic bile tract pathologies also intrahepatic mass lesions. There was no pathology in imaging technics to explain the liver enzyme elevation. Due to the persistent and unexplained high aminotransferase levels, we decided to do liver biopsy. Informed consent was taken from all patients before the liver biopsy. Patients with chronic alcohol use, uncontrolled diabetes, patients receiving therapy for hyperlipidemia and morbid obese patients were excluded. In order to obtain a standard in evaluation of liver biopsy materials, patients' biopsies were evaluated by a single pathologist who is specialized in hepatology. Hepatic steatosis was graded according to the classification of Brunt. Informed consent was obtained from all patients in the study. Our study has been approved by the local academic board.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (IBM, New York, United States) software package program. Descriptive values were given as mean and standard deviation. Categorical variables were expressed as the number of cases and the percentage value. Continuous variables were analyzed using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk tests to determine whether there was normal distribution. The Student's t-test and Mann-Whitney-U test were used depending on the variables' situation i.e. normally distributed or not. Statistical significance was set as $p < 0.05$.

RESULTS

The study enrolled 11 patients and the mean age was 35.8 ± 13.5 years. Eight (72.7%) patients were male and 3 (27.3%) were female. In total of 11 patients, the hematological malignancies were acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 6 patients, acute myeloid leukemia (AML) in 2 patients, chronic lymphocytic leukemia (CLL) in 2 patients, and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in 1 patient. Patients were followed by the Department of Hematology and were in remission clinically. All patients received L-asparaginase and alkylating agents in common due to the hematologic malignancies they had. Six patients had received steroid therapy in addition. According to the results of our study, hepatosteatosis was present in the liver biopsies of 6 patients (54.5%), and there was no steatosis in the other five (45.5%) patients.

In 5 of the patients with hepatosteatosis (n=6), there were grade 3 hepatosteatosis in pathological examination. The rate of steatosis was 90% in two patients, 80% in two patients, and 70% in one patient. The sixth patient had grade 1 hepatosteatosis with 30% steatosis. In patients without hepatosteatosis, histological findings were consistent with chronic hepatitis in 3 patients, blastic cell infiltration in 1 patient and ground-glass opacity in the hepatocytes in 1 patient's biopsy material. Patients in the study

were divided into two groups according to the presence of hepatosteatosis. The groups with and without hepatosteatosis were similar in terms of age (35 ± 9 years vs 40 ± 18 years) ($p = 0.57$) and sex ($p = 0.55$). Glucose values were similar in the two groups ($p = 0.94$). Between groups with and without hepatosteatosis, total leukocyte count (6840/mL vs 8735/mL) ($p = 0.49$), hemoglobin (12 g/dL vs 10 g/dL) ($p = 0.36$), platelets ($188,200/\text{mm}^3$ vs $246,400/\text{mm}^3$) ($p = 0.43$), and albumin (3.34 g/dL vs 3.72 g/dL) ($p = 0.42$) values were found to be similar. Body mass index of patients with hepatosteatosis was higher as compared with patients without fatty liver ($27.8 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ vs $21.6 \pm 3 \text{ kg/m}^2$) ($p = 0.02$). Alanine aminotransferase levels in 6 patients with hepatosteatosis were slightly higher compared with patients without steatosis, but the elevation was away from reaching statistical significance ($137 \pm 83 \text{ IU/L}$ vs $108 \pm 88 \text{ IU/L}$) ($p = 0.59$). In patients with hepatosteatosis, γ -glutamyl transpeptidase ($254 \pm 223 \text{ IU/L}$ vs $109 \pm 48 \text{ IU/L}$) ($p = 0.18$) levels were higher than the other group. But, there was no statistically significant difference between two groups. Cholesterol ($194 \pm 37 \text{ mg/dL}$ vs $164 \pm 50 \text{ mg/dL}$) ($p = 0.28$) and triglycerides ($198 \pm 91 \text{ mg/dL}$ vs $118 \pm 52 \text{ mg/dL}$) ($p = 0.14$) levels were also higher in patients with hepatosteatosis. Besides that, levels in both groups were statistically similar. Detailed results of all patients enrolled in the study and subgroups based on the hepatosteatosis can be seen in table 1.

Table Legend:

Table 1: Characteristics of patients with and without hepatic steatosis

	Total (n= 11)	With hepatosteatosis (n= 6)	Without hepatosteatosis (n= 5)	P value
Age (years)	35±13	35±9	40±18	0.57
Sex (M/F)	8/3	5/1	3/2	0.55
BMI (kg/m²)	28±4.5	28±4	22±3	0.02
Glucose (mg/dl)	96±24	97±30	98±17	0.94
AST (IU/L)	87±89	85±40	94±125	0.87
ALT (IU/L)	132±83	137±83	108±88	0.59
GGT (IU/L)	195±185	254±223	109±48	0.18
Cholesterol (mg/dl)	178±41	194±37	164±50	0.28
Triglycerides (mg/dl)	158±81	198±91	118±52	0.14

BMI: Body mass index, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, GGT: γ -glutamyl transpeptidase

DISCUSSION

Chemotherapy-associated steatosis has been put forward in recent reports, particularly in patients with colorectal cancer who underwent hepatic resection after neoadjuvant therapy. There is no information in the literature about chemotherapy associated steatosis after chemotherapeutic regimens for non-colorectal cancer. In our study, 6 of 11 (54.5%) patients who have received L-asparaginase chemotherapy with alkylating agents due to hematological malignancies had hepatosteatosi. In 5 of these patients hepatosteatosi were found to be severe.

In a study of Zeiss et al showed that patients who received floxurid therapy by hepatic artery infusion pump due to metastatic colorectal malignancy developed hepatosteatosi proven by the evaluation of liver resection materials (7). In another study, there were changes compatible with fatty liver disease by computed tomography in 47% of 27 patients with colorectal malignancy who received 5-FU and folinic acid therapy (8). However, there was no histological verification in this study. Hepatosteatosi was determined only by radiological methods. In our study, although the number of patients is low, hepatosteatosi was observed in 54.5% of patients shown by a liver biopsy. In patients with oncological diseases, it is not always possible to do liver biopsy because of other co-morbidities and poor general health of patients. Therefore, an assessment was made retrospectively in our study.

Age is known as a risk factor in drug-induced liver injury. The risky age varies depending on the drug used. For example, while being old is a risk factor for isoniazid damage, young age possesses more risk for the damage associated with aspirin (9).

Drug-induced liver injury has been reported more frequently in women (10). In contrast, patients with and without hepatosteatosi did not differ in age and sex in our study.

There is a close relationship between NAFLD and type 2 diabetes mellitus and also with hyperglycemia (11). However, there was no difference between blood glucose values of two groups in our study. This result suggests that glucose levels were not effective in chemotherapy-related hepatic steatosis. However, due to our small number of patients, it is not possible to make a definitive judgement.

Ninety-five patients with hyperlipidemia were evaluated by Assy et al and NAFLD was detected in 50% of these patients by ultrasonography. However, there was no histological verification in these patients. As a result of this study, Assy et al commented that hyperlipidemia is usually associated with hepatic steatosis (12). Also, studies defending lipid-lowering drugs for treating NAFLD support the relationship between hyperlipidemia and NAFLD (13). In addition, some chemotherapeutic agents are known to increase the levels of lipids (such as vincristine). In our study, the level of cholesterol and triglycerides in patients with hepatic steatosis were higher than in the patients without steatosis. But these differences were not statistically significant.

Liver enzyme alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and gamma-glutamyltransferase (GGT) are well known markers of liver injury (14). Many studies showed that ALT was significantly higher in patients with hepatic steatosis (15,16). However, levels of serum GGT have been shown to correlate with hepatic triglyceride contents (17). Recently, Chen et al showed that serum ALT levels independently

correlated with the hepatic triglyceride contents in a study of 475 obese subjects. Additionally, they suggested that ALT was more accurate to predict NAFLD instead of AST or GGT. In this study of Chen et al, hepatic fat accumulation was evaluated by magnetic resonance spectroscopy without of liver biopsy (18). Among our patients with and without of steatosis, there were no statistically significant difference between the levels of AST, ALT and GGT. However, levels of liver enzymes were higher in the group with steatosis except AST. But, this increase did not achieve statistical significance probably due to the small number of patients. Similar to our study, Peppercorn et al. found no relationship between liver enzyme levels and presence of hepatosteatosıs in patients with advanced hepatic steatosis after receiving 5-FU and folinic acid (8). However, we must take into consideration that the number of patients in our study and in the study of Peppercorn et al were low(8). So, to make a definitive conclusion may not be correct.

Bower et al studied 208 patients with colorectal cancer who experienced hepatic resection due to liver metastases. In their study, they showed that body mass index(BMI) was related with chemotherapy associated liver damage (19). Also, Brouquet et al in their evaluation of 146 patients with colorectal cancer found that high BMI was related with chemotherapy associated liver damage (20). In our study, in a similar way with Bower and Brouquet et al, BMI was significantly higher in the patients with hepatosteatosıs. Therefore, risk of chemotherapy associated liver damage is higher in patients with higher BMI, and we must be more careful about hepatotoxic medications / treatments in patients with high BMI. In our study, hepatosteatosıs was found

54.5% in patients receiving chemotherapy due to hematological malignancies beside having persistent liver enzyme elevation. In these patients, there was no additional risk factors that could lead to hepatic steatosis. So, The steatosis was thought to be associated with chemotherapy in these cases. In comparison of the groups with and without hepatosteatosıs, the only statistically significant difference was observed for BMI. The reason for this may be the small number of patients in our study. In our study, hepatic steatosis was diagnosed by liver biopsy. We believe that it would be appropriate to perform liver biopsy in order to determine the etiology in patients with persistently high liver enzymes after chemotherapy. In addition to this, NAFLD has risk of progression to fibrosis and cirrhosis in patients cured with chemotherapy. So, long term follow-up should be done carefully.

In conclusion, in our study incidence of chemotherapy associated hepatic steatosis was found high in the patients receiving treatment for hematologic malignancies. Studies in the literature are only about patients with colorectal malignancy. Larger studies are needed to investigate the risk factors for chemotherapy associated hepatosteatosıs in different malignancy groups.

There is no conflict of interest and financial support to declare.

REFERENCES

1. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24: 2065–2072.
2. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1082–1088.
3. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
4. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722–728.
5. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 860–8.
6. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9073–8.
7. Zeiss J, Merrick HW, Savolaine ER, Woldenberg LS, Kim K, Schlembach PJ. Fatty liver change as a result of hepatic artery infusion chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13: 156–160.
8. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008–2011.
9. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 2007;30(4):277–94.
10. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct 15;24(8):1187–95.
11. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):9072–9089. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9072.
12. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Roser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1929–1934.
13. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci.* 2012 Jul;57(7):1773–81. doi: 10.1007/s10620-012-2118-3
14. Scheig R. Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders. *Prim Care.* 1996;23:551–560.
15. Tanaka N, Tanaka E, Sheena Y, Komatsu M, Okiyama W, Misawa N, et al. Useful parameters for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis with mild steatosis from cryptogenic chronic hepatitis in the Japanese population. *Liver Int.* 2006;26:956–963.

16. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:85–91
17. Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkavand F, Machann J, Fritsche A, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Horm Metab Res.* 2005;37:246–251.
18. Chen Z, Han CK, Pan LL, Zhang HJ, Ma ZM, Huang ZF, et al. Serum Alanine Aminotransferase Independently Correlates with Intrahepatic Triglyceride Contents in Obese Subjects. *Dig Dis Sci.* 2014 Oct;59(10):2470–6. doi: 10.1007/s10620-014-3214-3
19. Bower M, Wunderlich C, Brown R, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Obesity rather than neoadjuvant chemotherapy predicts steatohepatitis in patients with colorectal metastasis. *Am J Surg.* 2013 Jun;205(6):685–90. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.034
20. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, Nordlinger B. Risk factors for chemotherapy associated liver injuries: a multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery.* 2009 Apr;145(4):362–71. doi: 10.1016/j.surg.2008.12.002

KOLPOSKOPİ YAPILAN KADINLARDA ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ VE BİYOPSİ SONUÇLARINA GÖRE SAPTANAN HPV TİPLERİ

HPV TYPES DETECTED BASED ON REFERENCE CERVICAL SMEAR AND PATHOLOGY RESULTS IN WOMEN WHO UNDERWENT COLPOSCOPY

Doç. Dr. Derya Sivri Aydın¹, Op. Dr. Ahmet Çetin²

ÖZET

Amaç: Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve endoservikal küretaj (ECC) yapılan hastalarda patoloji ve referans smear sonuçlarına göre saptanan HPV tiplerini belirlemek.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif vaka serisinde, jinekolojik onkoloji polikliniğinde kolposkopi yapılan 520 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, HPV sonuçları, HPV tipleri, smear sonucu, kolposkopik biyopsi ve ECC sonuçlarına, yapılan eksizyon işleminin tipine ve patolojik sonuçlara hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. Referans smear sonuçları ve kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve ECC sonuçlarına göre saptanan HPV tipleri belirlendi.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların 279'unda HPV pozitifliği. 25.1% hastada HPV tip 16, 12.2% hastada tip 18, 47.0% (n=131) hastada diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitifliği. Diğer yüksek riskli HPV tiplerinden en sık HPV tip 39, 7.9% hastada izlendi. Referans smear sonucu 48.8% (n=239) hastada önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler, 23.9% (n=117) hastada düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, 3.9% (n=19) hastada yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon iken 23.5% (n=115) hastada smear sonucu normaldi. Smear sonucu anormal olan hastalarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı 68.3% idi ve en sık HPV tip 16 mevcuttu (25.1%). Punch biyopsi patolojisinde 48.4% hastada CIN (servikal intraepitelyal neoplazi)1, 8.1%

¹Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

²Sancaktepe Bölge Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

hastada CIN2 veya CIN3, 30.4% hastada servisit ve 1.1% hastada skuamoz hücreli karsinom, 1% hastada normal patoloji saptandı. Biyopsi sonucu CIN2-3 veya skuamoz kanser olup, HPV tiplendirilmesi yapılan 71.4% hastada HPV tip 16 pozitifliği.

Sonuç:

Anormal sitoloji sonucu olan kadınların 68.3%'ünde yüksek riskli HPV enfeksiyonu saptadık. En sık görülen HPV genotipi tip 16(25.1%) idi ve 12.2% hastada tip 18, 7.9% hastada tip 39 mevcuttu. Biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamoz kanser olan 71.4% hastada HPV tip 16 pozitifliği, tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri kalan kısımdan sorumluydu.

Anahtar kelimeler: İnsan papilloma virüsü, servikal intraepitelyal neoplazi, serviks kanseri, kolposkopi,

ABSTRACT

To determine human papilloma virus (HPV) types detected based on pathology and reference smear results in patients who underwent colposcopy-guided cervical biopsy and endocervical curettage (ECC).

Materials and Methods:

In this retrospective case series, 520 patients who underwent colposcopy in the gynecological oncology outpatient clinic were included in the study. Patients' age, HPV results, HPV types, smear results, colposcopic biopsy and ECC results, type of excision procedure and pathological results were obtained from the hospital registry system. HPV types determined based on reference smear results and colposcopy guided cervical biopsy and ECC results were identified.

Results:

HPV was positive in 279 of the patients included in the study. HPV type 16 in 25.1% patients, type 18 in 12.2%, and other high-risk HPV types in 47.0% (n = 131) patients were positive. Among the other high-risk HPV types, the most common HPV type was type 39, 7.9% of the patients. Reference smear result 48.8% (n = 239) of the patients was atypical squamous cells of undetermined significance, 23.9% (n = 117) of the patients was low-grade squamous intraepithelial lesions, 3.9% (n = 19) of the patients was high-grade squamous intraepithelial lesions and 23.5% (n = 115) of the patients smear result was normal. In patients with abnormal smear results, the frequency of high-risk HPV positivity was 68.3% and the most common HPV was type 16 (25.1%). In punch biopsy pathology, 48.4% was CIN (cervical intraepithelial neoplasia)1, 8.1% was CIN2 or CIN3, 30.4% was cervicitis and 1.1% was squamous cell carcinoma, and 1% was normal pathology. HPV type 16 was positive in 71.4% of the patients with CIN2-3 or squamous cancer.

Result:

We found that high-risk HPV infection rate was 68.3% of women with abnormal cytology results. The most common HPV genotype was type 16 (25.1%) and 12.2% of the patients had type 18 and 7.9% of the patients had type 39. HPV type 16 was positive in 71.4% of the patients with CIN2 and 3 biopsy and squamous cancer, type 18 and other high-risk HPV types were responsible for the remaining part.

Keywords: Human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, colposcopy.

GİRİŞ

Serviks kanser taraması servikal kanser insidansını ve mortalitesini azaltmıştır. Tarama yöntemleri Papanicolaou (Pap) testi (sitoloji) ve yüksek riskli insan papilloma virüsü tiplerini (HPV) test etmeyi içerir. HPV, servikal kanserin başlıca etiyolojik ajanı olarak kabul edilir (1). Servikal kansere sebep olan yüksek riskli HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82'dir (2,3). HPV'nin yüksek riskli suşları ile enfeksiyonu ve HPV enfeksiyonunun sebat etmesi, servikal kansere ilerlemenin en önemli belirleyicileridir (4,5). HPV testinin hem tek başına hem de servikal sitoloji ile kombinasyonu adenokarsinom dahil servikal patolojilerin saptanmasında servikal sitolojinin tek başına kullanımından daha sensitiftir (6,7).

Kolposkopi ve servikal biyopsi ile tarama testlerindeki anormalliklerin takibi, CIN, glandüler neoplazi veya serviks kanseri tanısı ile sonuçlanabilir. Smear sonuçları ile CIN ilişkisi tanımlansa da HPV tiplerine eşlik eden biyopsi sonuçlarını bildiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve endoservikal küretaj (ECC) yapılan hastalarda patoloji ve referans smear sonuçlarına göre saptanan HPV tiplerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif vaka serisinde, servikal kanser önleme ve erken tanı için varolan yönergelerde belirtile endikasyonlara uygun olarak (8), Mart 2017 ve Mart 2018 arasında , tersiyer bir merkez olan hastanemizin jinekolojik onkoloji polikliniğinde sitoloji negatif fakat HPV tip 16 ya da 18 pozitif olan, sitoloji önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve HPV yüksek riskli tipi pozitif olan, HPV sonucu ne olursa olsun smear sonucu LSIL, HSIL, ASCH olan, 21-24 yaş arasında smear ASCUS ya da LSIL olup reflex testi pozitif olan ve

kolposkopi yapılan 520 hasta çalışmaya alındı. Kolposkopi yapılan hastaların yaşı, HPV sonuçları, HPV tipleri, referans smear sonucu, kolposkopik biyopsi ve ECC sonuçları, yapılan eksizyon işleminin tipi ve patolojik sonuçlara hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. 279 hastada HPV genotip analizi mevcuttu. Kolposkopi eşliğinde biyopsi patolojik kolposkopi bulgusu olan 471 hastaya yapıldı. 447 hastaya ECC uygulandı. Referans smear sonuçları ve kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi sonuçlarına göre saptanan HPV tipleri karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler SPSS version 16 kullanılarak yapıldı.

Bulgular:

Hastaların yaş medianı 40 (21-67) idi. Kolposkopik muayene 89.1% (n=463) hastada yeterli idi. Hastaların 86.0%'üne (n=447) ECC yapıldı. 471 (90.6%) hastaya kolposkopi eşliğinde biyopsi, 279 hastada HPV tiplendirilmesi yapılmıştı. Biyopsi sonuçlarına göre 38 (7.3%) hastaya LEEP ya da soğuk bıçak konizasyon (CKC) uygulandı.

Referans smear sonuçları incelendiğinde 490 hastanın servikal smear sonucu mevcuttu ve bunların 375'inde (76.5%) smear sonucu anormal idi. 48.8% (n=239) hastada ASCUS, 23.9% (n=117) hastada LSIL, 3.9% (n=19) hastada HSIL, 23.5% (n=115) hastada smear sonucu normaldi. Smear sonucu anormal olan 139 hastada HPV genotiplenmesi yapılmıştı; en sık 25.1% (n=35) hastada tip 16 mevcuttu. 7.2% (n=10) hastada tip 18 ve 36.0% (n=50) hastada diğer yüksek riskli HPV tipleri, mevcuttu ve 31.7% (n=44) hastada düşük riskli HPV tipleri pozitif ya da HPV negatifti. Anormal sitoloji sonucu olan kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı 68.3% idi. Servikal sitoloji sonuçlarına göre HPV tipleri Tablo 1'de görülmektedir.

Punch biyopsi patolojisi incelendiğinde; 48.4% (n=228) hastada CIN1, 8.1% (n=38) hastada CIN2 veya CIN3, 30.4% (n=143) hastada servisit ve 1.1%

(n=5) hastada skuamöz hücreli karsinom izlendi. 12.1% (n=57) hastada normal patoloji saptandı.

ECC yapılan hastaların 27'sinde CIN 1, 4'ünde CIN 2 veya 3 saptandı. ECC'de hiçbir hastada karsinom saptanmadı. HPV düşük riskli pozitif veya negatif olan 5 hastadan sadece 1 hastada CIN1 saptandı. Ayrıca biyopsi ile saptanamayıp ECC ile saptadığımız hiçbir CIN2+ vakası olmadı.

Toplam 279 hastada HPV pozitif. 25.1% hastada (n=70) HPV tip 16, 12.2% hastada (n=34) tip 18, 47.0% (n=131) hastada diğer yüksek riskli HPV tipleri (tip 31, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66 and 68) mevcuttu. Diğer yüksek riskli HPV tiplerinden en sık tip 39, 22 (7.9%) hastada izlendi. 15.8% (n=44) hastada HPV negatif ya da düşük riskli HPV tipi pozitif. Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve ECC sonuçlarına göre HPV tipleri Tablo II ve III'te görülmektedir.

Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi saptanan 5 skuamöz karsinomun 4'ünde HPV tip 16 pozitif. Biyopsi sonucu CIN2-3 olup HPV tiplendirilmesi yapılan toplam 24 hastanın 16'sında (66.7%) HPV tip 16, 5'inde tip 18 (20.8%), 3'ünde (12.5%) diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitif, 14 hastaya HPV tiplendirmesi yapılmamıştı. Biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamöz kanser olan 71.4% hastada HPV tip 16 pozitif, tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri kalan kısmından sorumluydu.

Toplam 38 hastaya CIN2 (n=24) ve CIN3 (n=14) endikasyonu ile LEEP ve CKC. LEEP'de 1 vakada skuamöz kanser saptandı. Bu vakanın smear sonucu HSIL, Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi sonucu CIN2 idi ve yapılan kolposkopi yetersiz olarak belirtilmişti. LEEP yapılan 29 hastada CIN2-3 ve 2 hastada CIN1 saptandı. Diğer 5 hastada sonuç servisitti.

Tablo I: Servikal sitoloji sonuçlarına göre HPV tipleri.

	ASCUS	LSIL	HSIL	Normal	Yok	Total	
Type 16	9		22	4	25	10	70
Type 18	10		0	0	24	0	34
Other HR	28		22	0	57	19	131
Negative or LR.	24		20	0	0	0	44
HPV yapılmadı	168		53	15	4	1	241
Total	239		117	19	115	30	520

ASCUS: önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler.

LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

HPV: İnsan papilloma virüsü.

HR: Yüksek risk.

LR: Düşük risk.

Tablo II: Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi sonuçlarına göre HPV tipleri.

	CIN1	CIN2-3	SCC	Normal	Servisit	Total
Type 16	39	16	4	5	0	64
Type 18	14	5	0	0	15	34
Other HR	81	3	0	14	19	117
Negative or LR.	20	0	0	0	20	40
HPV yapılmadı	74	14	1	38	89	216
Total	228	38	5	57	143	471

(49 vakaya bx yapılmadı)

CIN: Servikal intraepitelial neoplazi.
HPV: İnsan papilloma virüsü.
HR: Yüksek risk.
LR: Düşük risk.

Tablo III: ECC sonuçlarına göre HPV tipleri

	CIN1	CIN2-3	SCC	Normal	Servisit	Total
Type 16	9	4	0	36	10	70
Type 18	4	0	0	30	0	34
Other HR	9	0	0	74	30	131
Negative or LR.	5	0	0	20	15	40
HPV yapılmadı	15	5	0	133	48	241
Total	42	9	0	293	103	447

73'ünde ECC yapılmadı

CIN: Servikal intraepitelial neoplazi.
HPV: İnsan papilloma virüsü.
HR: Yüksek risk.
LR: Düşük risk.

Tartışma:

Anormal sitoloji sonuçları olan kadınlarda, HPV enfeksiyonunun varlığı dünya çapındaki vakaların % 28.8-61.3'ü olarak bildirilmiştir (9,10). Çalışmamızda anormal sitoloji sonucu olan kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu varlığını %68.3 olarak saptadık. Bu yüksek oranın; yüksek riskli HPV pozitifliği olan vakaların kliniğimize refere edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Türkiye'den yapılan bir çalışmada anormal sitolojisi olan kadınların %47'sinde HPV pozitif olarak saptanmıştı ve HPV 16 en yaygın tipti (11). Çalışmamızda da en sık görülen HPV genotipi tip 16 (25.1%) idi ve %12.2 hastada tip 18, %7.9 hastada tip 39 mevcuttu. Tip 39 dahil diğer yüksek riskli HPV genotipleri (tip 31, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66 and 68) %47.0 hastada pozitif. Türkiye'den Dursun ve arkadaşları sitolojisi anormal olan kadınlarda en sık görülen HPV tipleri; HPV 16 (35%) ve HPV 18 (8.8%) olarak bildirildi (12). HPV servikal neoplazi gelişiminin başlıca nedenidir ve servikal kanserlerin %99.7'sinde saptanabilir (13).

HPV Tip16 tüm serviks kanserlerinin %55-60'den, HPV tip 18 %10-15'inden ve diğer yüksek riskli HPV tipleri %25-35'inden sorumludur (13,15,16). Serviks kanserinin yaygın histolojik tipleri skuamöz hücreli karsinom (servikal kanserlerin %69'u) ve adenokarsinomdur (%25)(14). Çalışmamızda bütün karsinomlar skuamöz hücre kaynaklı idi. Skuamöz hücreli karsinomlarda HPV tip 16; %59 vakada, tip 18; %13 vakada, tip 58; %5 vakada, tip 33; %5 vakada, tip 45 %4 vakada saptanmıştır (17).

Çalışmamızda biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamöz kanser olan %71.4 hastada HPV tip 16 pozitif, tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri kalan kısmından sorumluydu. Diğer yüksek riskli HPV tipi pozitif olan hastaların sadece %3'ünde CIN2-3 izlendi. HPV Tip 16'nın CIN'lerde rekürrensi arttırdığı bilinmektedir (18). Çalışmamızda anormal smear sonucuna eşlik eden diğer yüksek riskli HPV'lerin %31.8 oranında

pozitif olmasına rağmen servikal biyopsi sonuçları incelendiğinde CIN 2-3 vakalarının sadece %12.5'inde bulunması ve hiçbir kanser vakasında saptanmaması HPV tip 16'ya göre daha düşük oranda kansere progresyonlarından kaynaklanıyor olabilir. Bulgularımızla uyumlu olarak randomize bir çalışmada HPV tip 16 ve 33'ün CIN3+e en yüksek progresyon gösteren genotipler olduğu saptandı (19). Çalışmamızda yüksek HPV tip 16 oranına rağmen hiçbir vakada HPV tip 33 yoktu. Bu farklılık vaka sayımızın azlığı ve farklı coğrafi konumdan kaynaklanıyor olabilir.

ECC, endoservikal kanalın örneklenmesine izin verir. Yüksek dereceli CIN'li hastaların yaklaşık %5-15'inin sadece ECC örneğine göre teşhis edildiği bildirilmiştir (20-22). Hastaların %86'sına ECC uyguladığımız çalışmamızda sadece %2.0 oranında CIN2 ve 3 saptadık bu veriye ek olarak biyopsi ile saptayamayıp ECC ile saptadığımız hiçbir CIN2+ vakası olmaması nedeniyle ECC'nin servikal biyopsiye ek tanı katkısı sağlamadığını söyleyebiliriz.

CIN tedavisi için iki ana eksizyonel prosedür, LEEP ve CKC'dir. LEEP, CIN tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (23,24). Toplam 38 hastaya LEEP ya da CKC yaptığımız çalışmamızda 1 vakada skuamöz kanser saptandı ve bu vakada smear sonucu HSIL biyopsi sonucu CIN2 ve kolposkopi yetersiz olarak belirtilmişti. Yetersiz kolposkopi ve referans smearın yüksek dereceli olması definitif patolojik sonucun upgrade olabileceği açısından dikkat edilmesi gereken durumlar olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Anormal sitoloji sonucu olan kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu insidansını %68.3 olarak saptadık. En sık görülen HPV genotipi tip 16 (25.1%) idi ve %12.2 hastada tip 18, %7.9 hastada tip 39 mevcuttu. Biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamöz kanser olan %71.4 hastada HPV tip 16 pozitif, tip 18 ve diğer yüksek riskli

HPV tipleri kalan kısmından sorumluydu. Anormal smear sonucuna eşlik eden other high risk HPV'lerin 31.8% oranında pozitif olmasına rağmen servikal biyopsi sonuçları incelendiğinde CIN 2-3 vakalarının sadece 12.5%'inde yüksek riskli diğer HPV tiplerinin bulunması ve hiçbir kanser vakasında saptanmaması HPV tip 16'ya göre daha düşük oranda kansere progresyonlarından kaynaklanıyor olabilir.

KAYNAKLAR:

1. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* (2002) 89:183-90.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol* (2009) 10:321-2.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* (2012) 100:1-441.
4. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *CJ BMJ*. 2002;325(7364):572.
5. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e111-130.
6. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis*. 2015 Apr;19(2):91-6.
7. Gupta S, Palmer C, Bik EM, et al. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. *Front Public Health*. 2018 Apr 9;6:77.
8. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul;16(3):175-204. Review.

9. González-Bosquet E, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, Lailla JM. Identification of vaccine human papillomavirus geno-types in squamous intraepithelial lesions (CIN2-3) *Gynecol Oncol.* 2008;111:9-12.
10. Levert M, Clavel C, Graesslin O, et al. Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Result from a series of 3778 patients. *Gynecol Obstet Fertil.* 2000;28:722-8.
11. Cilingir IU, Bengisu E, Ağaçfidan A, et al. Microarray detection of human papilloma virus genotypes among Turkish women with abnormal cytology at a colposcopy unit. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013 Mar 1;14(1):23-7.
12. Dursun P, Senger S, Arslan H, Kuşcu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009;9:191. doi: 10.1186/1471-2334-9-191.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12.
14. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
15. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-1056.,
16. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527.
17. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927.
18. Gök M, Coupé VM, Berkhof J, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):273.
19. Unnop Jaisamrarn, Xavier Castellsagué, Suzanne M. Garland, et al. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study HPV PATRICIA Study Group *PLoS One.* 2013; 8(11): e79260.
20. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):264.,
21. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):430.,
22. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):288.
23. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia by Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP). *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual.* Lyon: World Health Organization; 2003. p. 103-10.
24. Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: prospective study and predictive model. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:120-6.

PLASMODIUM FALCIPARUM VE PLASMODIUM VIVAX MİKS ENFEKSİYONUNUN OLDUĞU DÖRT İMPORTE OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Four imported case reports and review of the literature with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax mixed infection.

Dr Nagehan Didem SARI, Dr Gülhan EREN, Dr Gülşen YÖRÜK, Doç Dr Ayşe İNCİ

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 raporunda dünya çapında 216 milyon sıtma olgusu tespit edildiği ve 445 000/yıl ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir

Tropik ve subtropik ülkelerde endemik olarak görülürken, eradikasyon programlarının başarılı şekilde yürütüldüğü Türkiye gibi ülkelerde dış kaynaklı vakalar olarak görülmeye devam etmesi nedeniyle önemini korumaktadır.

Kliniğimize ön planda ateş yakınmasıyla başvurmuş, farklı klinik bulguları olan, tetkik esnasında P. falciparum/ P.vivax miks enfeksiyonu tespit edilen 4 olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler : P. Falciparum, P.vivax, miks enfeksiyon, sıtma, malaria, tropikal enfeksiyon

ABSTRACT

In the 2017 report of the World Health Organization (WHO), 216 million malaria cases were detected worldwide and 445 000 deaths per year were reported.

While the tropical and subtropical log is seen as endemic, it remains important as an outlook continues to be seen as cases like Turkey, where eradication programs have been successfully implemented.

*Four cases who applied to our clinic with fever in the foreground, who had different clinical findings and who were found to have *P. falciparum* / *P.vivax* mixed infection were presented.*

Keywords: *P. Falciparum, P.vivax, mixed infection, malaria, malaria, tropical infection*

GİRİŞ

Sıtma, HIV ve tüberküloz gibi ülkemizde enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir. Sıtmanın etkeni olan Plasmodiumlar anofel cinsi sivrisineklerle insana bulaşır. İnsanda enfeksiyon yapan beş tipi vardır. Bunlar Plasmodium faciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malaria, Plasmodium knowlesi'dir. Tropik ve subtropik ülkelerde endemik olarak görülürken, eradikasyon programlarının başarılı şekilde yürütüldüğü Türkiye gibi ülkelerde dış kaynaklı vakalar olarak görülmeye devam etmesi nedeniyle önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 raporunda dünya çapında 216 milyon sıtma olgusu tespit edildiği ve 445 000/yıl ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir. Gerçekleşen ölümlerin %90'ından Plasmodium faciparum sorumludur. P. falciparum Sahra altı Afrika'da sık görülen tür iken, P. vivax dünyanın diğer bölgelerinde baskın tip-tir. Yerel kaynaklı sıtma 2011 yılından beri tespit edil-memiş olup Eylül 2018'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre 2017 yılında 214 dış kaynaklı sıtma olgusu bildirilmiştir.(1-4)

Doğru tanı konulması ve etkili tedavi uygulanması sıtma eradikasyon programlarının bel kemiğini oluşturur. Kaynakları kısıtlı olan ülkelerde mikroskopi tanıda halen altın standart olarak kabul edil-mekle birlikte, tür ayırımında yetersiz kalabilmektedir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde özellikle P.falciparum ve P.vivax birlikte olduğu miks enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. P. falciparum enfeksiyonunda periferik kandaki parazit yoğunluğu diğer plasmodium türlerinininkinden fazla olduğundan P. falciparum dışı türlerle birlikte olan miks enfeksiyonlarda diğer türler gözden kaçabilmektedir (5-7). Özellikle P. ovale ve P. Vivax'ın hipnozoit formlarının da bulunması, tedavi esnasında pirimakin kullanılmadığı taktirde relapslar gelişebilmesi nedeniyle etkenin tanınması özellikler sıtmanın endemik olduğu

bölgelerde tedavi seçiminde anahtar rol oynamaktadır. Tek ya da miks enfeksiyon açısından doğru ve kesin tanı konularak uygun tedavinin verilmesi sağlanmalıdır. Özellikle endemik bölgelerde hızlı antijen testlerinin de tanıyı desteklemek için kullanılması önerilmektedir.

Bakanlığımızca bildirilen impo-rtede vakaların %75'i P. falciparum olmakla birlikte nadiren P.vivax'ın da eşlik ettiği miks olgularda gözlenmektedir(3)

Kliniğimize ön planda ateş yakınmasıyla başvurmuş, farklı klinik bulguları olan, tetkik esnasında P. falciparum/ P.vivax miks enfeksiyonu tespit edilen olgular sunulmuştur. Hastaların seyahat anamnezleri ve laboratuvar sonuçları Tablo -1'de paylaşılmıştır.

OLGU: 1

Temmuz 2014'da, 26 yaşında erkek hasta, üşüme ve titremeye yükselen ateş, bulantı ve şiddetli kas ağrılarının üç gündür sürmesi nedeniyle acil servise başvurdu. Anamnezinden işçi olarak beş yıldır aralıklarla Gine'ye seyahat ettiği ve son üç aydır Gine'de yaşadığı ve sıtma açısından kemoprofilaksi almadığı öğrenildi. Gelmeden 10 gün önce sıtma tanısıyla beş gün süreyle tedavi aldığı ancak şikayetlerinin 15 gün önce tekrarladığı anlaşıldı. Fizik muayenede konjonktivaları soluk, skleraları subikterik ve traubesi kapalı olması dışında normaldi. Ateşi 38,8 C, Kalp Tepe Atımı (KTA):115/dk, Tansiyon arteriyel(TA): 120/85 mmHg, rutin laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı:2630/mm³, hemoglobin 10,4 gr/dL, trombosit: 48 000/mm³, ALT:81 IU/ml, total bilirubin 2,67 mg/dL dışında patolojik bulgu yoktu. Periferik yaymada taşlı yüzük ve farklı evrelerde eritrositler görüldü. Hızlı antijen testiyle miks sıtma tanısı konularak tedavisi Artemeter/lumefantrin + primakin olarak düzenlendi. Hasta 5 gün yatırılarak tedavi edildi. Klinik ve laboratuvar iyileşmesi görüldü. Primakin

1x30 mgPO/gün tedavisinin 14 güne tamamlaması önerisiyle taburcu edildi. Hasta haftalık hemogram kontrolüyle bir ay süreyle takip edildi.

OLGU:2

Haziran 2016'da Kongo vatandaşı 59 yaşında erkek hasta, üşüme, titreme ve halsizlik yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Öyküsünden 10 yıldır Türkiye'de yaşadığı, bir ay kadar önce ülkesini ziyaret ettiği ve bir hafta önce döndüğü ve seyahat esnasında sıtma açısından kemoprofilaksi almadığı öğrenildi. Ülkesinde de benzer yakınmalarla hastaneye başvurmuş, dört gün süreyle klorokin tedavisi aldıktan sonra taburcu edilmişti. Fizik muayenesinde ateşi 39,3°C, KTA: 133/dk, ritmik ve dolgun, TA :120/80 mm Hg, konjunktivaları soluk ve skleraları subikterik, diğer sistemik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 13 mg/dL, lökosit sayısı; 3 690 /mm³, trombosit sayısı; 37 000/ mm³ olarak tespit edildi. Biyokimyasal incelemede AST:80 U/L ALT: 53 U/L idi. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Kan yayması ve hızlı antijen test sonuçlarına göre P.vivax ve P.falsiparum koenfeksiyonu düşünüldü ve tedavide artemater/lumefantrin + primakin uygulandı. Yatışının ikinci gün ateşi düştü. Altıncı gününde hasta primakin 1x30 mg PO/gün tedavisini 14 güne tamamlaması önerisiyle taburcu edildi. Haftalık hemogram kontrolüyle bir ay süreyle takip edildi.

OLGU: 3

Aralık 2016'da 42 yaşında Tokat'lı erkek hasta, bir gün önce başlayan ateş, üşüme -titreme, sarılık yakınmasıyla acil servise başvurdu. Başvuru esnasında ateşi 39,4 C° KTA:95/ dk, ritmik, traube alanı kapalı idi. Lökosit sayısı: 6350/mm³, hemoglobin 14,7 gr/dl, trombosit: 14 000/mm³,

AST:105 IU/ml, ALT:150 IU/ml, total bilirubin 6,24 mg/dL, direkt bilirubin 3,2mg/dL , INR:1,5 idi. Hastanın ikamet ettiği yer nedeniyle ilk planda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi(KKKA)düşünümlere yatırıldı. Ancak hastanın inşaat işçisi olarak dört yıldır aralıklarla Liberya'ya gittiği, seyahatleri esnasında profilaksi almadığı ve üç kez sıtma için artemeter/ lumefantrin kullandığı öğrenildi. Periferik yaymada eritrositler içinde taşlı yüzük hücreleri ve farklı evrede eritrositler görüldü. Artemeter/ lumefantrin+pirimakin tedavisi sonrasında ateşi 2.gün normale gelen hasta pirimakin 1x30 mg PO/gün tedavisini 14 güne tamamlama önerisiyle, haftalık hemogram kontrolüyle poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edildi.

OLGU:4

Mayıs 2017'de, 42 yaşında erkek hasta, bir haftadır yüksek ateş, bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Çalışmak için altı ay Liberya'da kaldığı, bu sürede üç ay arayla iki defa sıtma tedavisi aldığı ancak ilaçlarının adını bilmediği ve bir ay önce Türkiye'ye döndüğü öğrenildi. .Fizik muayenesinde ateş 38,2 C°, KTA: 110/dk, TA: 90/50 mmHg, konjunktivaları soluk, skleraları subikterik, batını hassas, hepatosplenomegali mevcuttu. Acil serviste yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 19250/mm³, Hemoglobin: 11,4 mg/dL, trombosit sayısı 15 000 / mm³, AST:65 U/L, ALT: 123 U/L idi. Hastaya ön planda kolesistit ön tanısıyla acil hekimi tarafından batın USG istenmiş ve safra kesesinin hidropik, kese çapının 40 mm, cidarının hafif hiperekojen ve 3mm kalınlığında olduğu, lümen içerisinde 4 cm'lik çamur görünümü ve dalağın 150 mm olduğu raporlandı. Akut kolesistit ön tanısıyla ampisilin-sulbaktam 4x2gr IV/gün tedavisi başlandı. Fakat hastada bu tedavi altında iken siklik ateş fark edildi ve periferik yayması yapıldı. Yaymada eritrositler içinde taşlı yüzük

hücreleri ve farklı evrede eritrositler görüldü. Antibiyotik tedavisinin 3. gününde tedavisine artemeter /lumefantrin + pirimakin eklendi. Hasta yatışının 14. gününde şifa ile taburcu edildi, 3 ay sonra da kolesistektomi operasyonu geçirdi.

TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %40'ının sıtma açısından risk altında olduğu, 2000-2015 tarihleri arasında dünya genelindeki sıtma insidansının % 41 azaldığı ve ölüm oranının % 50 düştüğü bildirilmektedir(1).

Dişi anofelin sokmasıyla bulaşan sıtmada minimum inkübasyon süresi altı gündür. P. falciparum sıtmasında çoğu hastada enfeksiyon bulaştan sonra ilk bir ayın içinde bulgu vermektedir. Nadirde olsa sıtma semptomlarının ortaya çıkması altı ayı bulabilmektedir (8). Hastalarımızın hepsi son bir ay içinde endemik bölgelerden gelmiş ve son bir haftadır ateş yakınması olan kişilerdi.

Olgularımızdan yalnızca biri yabancı uyruklu, diğer üçü iş nedeniyle Afrika'da bulunan vatandaşlarımızdandı. Sıtma her iki cinste de görülmesine rağmen hastalarımızın hepsi erkekti. Bu durum erkek cinsiyette, seyahat ve iş gücü hareketliliğinin daha fazla görülmesiyle açıklanabilir.

Sıtmanın endemik olarak görüldüğü bölgelere seyahat edecek kişilere uygulanan kemoprofilaksi, mortalite ve morbiditeyi azaltır (9). Sıtmada kemoprofilaksisinin yeterliliği ilaç direncine bağlı olarak değişmektedir. Kişilerin kemoprofilaksinin önemi ve süresi hakkında aydınlatılması gerekir. Hastalarımız seyahat öncesi dönemde kemoprofilaksi açısından bilgilendirilmiş olmalarına rağmen daha önceki seyahatlerinde kullanmış olduklarından son seyahatlerinde kullanmayı gereksiz bularak hiç biri kemoprofilaksi kullanmamıştı.

Sıtmanın ilk semptomları non spesifik olup pek çok sistemik viral hastalığın semptomlarına benzemektedir. Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, abdominal rahatsızlık, kas ve eklem ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkmakta ateş, üşüme, titreme, terleme, iştahsızlık, kusma ve giderek artan halsizlik ile devam etmektedir. P.falciparum sıtmasında hastaların çoğunda düzensiz intermittan ateş paterni bazen de devamlı ateş gözlenmektedir. Olgularımızın sadece birinde sıklık sıtma ateşi tespit edilmişti. Diğer üçünün ateşi belirli bir tabloya uymuyordu. Bu durum olguların sıtma immünitelerinin yetersizliğine veya birden fazla parazitle enfekte olmalarına bağlanabilir. Sıtmanın ilk ataklarında ve miks enfeksiyonlarda bu durumun görülebileceği bildirilmiştir(8).

Olgularımızın ikisinde sıtma için tipik anamnez ve klinik bulgu varken, bir olgumuz akut kolesistit diğeri de KKKA ön tanısıyla interne edilmişti. Olguların anamnezleri derinleştirildiğinde seyahat bilgilerine ulaşılmış, periferik yayma ve kalın damla preparatları yapılarak ve Halk Sağlığı Sıtma Savaş birimi tarafından hızlı antijen testide uygulanarak tanı konulmuştur.

Kısıtlı kaynakları olan ülkelerde sıtmanın tanısında mikroskopi altın standart olarak tanımlanmaktadır. Ancak tanının doğruluğu paraziteminin yoğunluğu ve preparatı inceleyen kişinin tecrübesiyle doğrudan ilişkilidir. Genellikle mikroskopta tek tür tanımlandığında diğer türler morfolojik varyasyonları nedeniyle gözden kaçırılmaktadır. Bu nedenle direkt mikroskopi yanında hızlı antijen testleri de uygulanmalıdır (5,6). Takip etmiş olduğumuz olgulardan yapılan kalın damla ve periferik yaymada rastlanan plasmodium türleri; içinde birden fazla plasmodium içeren eritrositlerin bulunması, enfekte eritrosit formlarının normal boylarda olması, eritrosit içi parazitlerin eritrositin 1/6'sını kaplayacak şekilde küçük olması ve eritrosit içinde birden

fazla sayıda bulunması nedeni ile P.falciparum ve bazı eritrositlerin normal boyutlardan daha büyük olması, parazitlerin eritrositin 1/3'ünü kaplayacak kadar büyük olması nedeni ile P.vivax olarak değerlendirilmiştir(10,11). Hazırlanan preparatlar deneyimli Halk Sağlığı ekiplerince de incelenmiş ve hızlı antijen testi uygulanarak tanıları doğrulanmıştır. Kan örneklerinde üretici firmanın talimatına göre OptiMAL hızlı test (DiaMed OptiMAL, Cressier, Switzerland) çalışılarak P.falciparum- P.vivax miks enfeksiyonu olarak doğrulandı. Tanı testlerinde moleküler testlerde doğrulama maksatlı kullanılmakla birlikte bu hastalara uygulanmamıştır (12).

DSÖ malarya kılavuzunda ağır/ciddi malarya tanımlamasında kriterler; bilinç bulanıklığı veya koma, yardımsız ayağa kalkamama, 24 saatte ikiden fazla konvülsiyon geçirme, asidoz, hipoglisemi (kan şekerinin <40mg/dl,) ciddi malaryal anemi (Hemoglobin <7 mg/dL), renal yetmezlik, hiperbilirubinemi (Total bilirubin >3mg/dL), pulmoner ödem, anormal spontan kanama, şok ve hiperparazitemi bulgularının olması olarak bildirilmiştir. Olgularımızın hepsinde derin trombositopeni mevcuttu, ancak ağır sıtma kriterlerinde trombositopeni ölümle ilişkili bulunmadığından kriterler içine alınmamıştır (11-13).

Sıtma nöbetleri sırasında eritrositlerin parçalanmasıyla anemi, parçalanmış eritrositlerden serbest kalan pigmentlerin kanda artmasıyla sarılık, bunların retiküloendotelial sistemde depolanmasıyla hepatosplenomegali gelişir. Hastalarımızda belirgin anemi olmamakla birlikte üçünde total bilirubin >3 mg/dl idi. P.falciparum'a bağlı enfeksiyonlarda, hem olgun hem de genç eritrositleri enfekte edebilmesi nedeniyle hızlı ve ağır bir klinik tabloya neden olduğu bilinmektedir. Paraziteminin yoğunluğu mortalite ile doğrudan ilişkili olup, miks enfeksiyonlar tanıyı karıştırdığı gibi, hastalığın şiddetini ve mortalitesini de etkiler.

Eş zamanlı P.falciparum ve P.vivax'ın tek konakta bir araya gelmesi tür içi inhibisyonla parazitemiyi azaltarak klinik tabloyu etkilemektedir (12). Bu tip enfeksiyonlarda ortaya çıkan tablo hangi türün önce konağa yerleştiği ile ilgili olduğu bulunmuştur. P.vivax'ın P.falciparum'a olan süper- enfeksiyonu P.falciparum parazitemisini artırarak tabloyu ağırlaştırırken, tersi olarak P.falciparum'un P.vivax 'a süper enfeksiyonu P.falciparum parazitemisini azaltarak ağır sıtma tablosu gelişimini önlemektedir (14)

Literatürü incelediğimizde miks enfeksiyonların klinik ve laboratuvar bulgularının ağırlığı yönünden farklı sonuçlar görülmektedir. Genton B ve ark. (15) çalışmalarında miks enfeksiyonlarda P.vivax parazitemisinin P.falciparuma göre daha baskın olduğunu ancak anemi tablosunun daha hafif seyrettiğini ağır sıtma vakalarının oranının her iki türde aynı olduğunu ancak miks enfeksiyonda ağır vaka oranının daha düşük olduğunu bildirirken, Tjitra E ve ark. ise miks enfeksiyonlarda yoğun bakım ihtiyacı ve ağır klinik tabloların daha belirgin olduğunu bildirmiştir(14,16). Olgularımızda hiperbilirubinemi haricinde ağır klinik tablo görülmemiş, yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır.

Miks enfeksiyonların insidansları, tek tek olanlardan daha azdır ve yağışlı mevsimlerde kurak mevsimlerdekinden fazladır. Mevsimsel değişiklikler farklı sinek türlerinin yağışlı mevsimlerde daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Anofel popülasyonunun fazla olduğu endemik bölgelerde, bireysel türlerin nispeten yüksek prevalansları görülür. Çünkü miks enfeksiyonlar bir seferde farklı plasmodium türlerinin aynı anda inokulasyonu veya tek bir konakta farklı zamanlarda plasmodium türlerinin inokulasyonu ile gerçekleşir. Eş zamanlı inokulasyon nadiren gerçekleşir(9).

Miks enfeksiyonun etiolojisinde vektörün her iki cinsle de enfekte olduğunu gösteren yayınlar

olduğu gibi, konağın farklı vektörlerle enfekte edildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (13,17). Yapılan çalışmaların çoğu Afrika ve Hindistan kaynaklı olup, prospektif çok merkezli çalışmalardır. Yerli Literatür incelediğimizde *P. falciparum* ve *P.vivax* miks olgu 1996'da bir tane, 2008'de bir tane olgu bazında bildirim mevcuttur(18,19). Olgu serimiz Türkiye'den bildirilmiş en geniş seridir.

Sıtmanın tiplendirilmesi; uygulanacak tedaviyi de etkilemektedir ve tedavi tercihlerinde ilaç direnci göz önüne alınmalıdır. Eğer miks tip sıtma, tek etkenli *P.vivax* enfeksiyonu olarak tanınarak tedavi uygulanırsa *P. falciparum* parazitemisini artıracak ve ilaç direncine yol açacaktır(20,21). *P. falciparum* 'da klorokine yüksek direnç görülmesi nedeniyle DSÖ'nün tedavi önerilerinde ilk sırada artemeter + lumefantrin gelmektedir. Ağır formlarda parenteral uygulanan artesunat ile tedavi başlanması önerilmektedir. *P.vivax* tedavisinde ise ilk planda artemeter + lumefantrin önerilmekle birlikte, bu ilaç karaciğerdeki hipnozoit formlara karşı etkinliği olmadığından tedaviye primakin eklenmesi, nöksleri önlemek için on dört gün süreyle uygulanması önerilmektedir. Tüm vakalarımıza yeterli süre ve dozda, Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Sıtma Savaş biriminden temin edilen artemeter + lumefantrin ve primakin tedavisi uygulanmıştır.

SONUÇ

Sıtma endemik bölgelere seyahat edecek kişiler önceden bilgilendirilerek kemoproflaksi kullanmaları sağlanmalıdır. Endemik yerlerden dönen veya daha öncesinde bu bölgelerde bulunmuş ve ateş hikayesi olanlarda ayırıcı tanıda sıtma ön planda düşünülebilir. Yurt dışı kaynaklı vakalarda mortalitesi yüksek olabilen *P.falciparum* ilk akla gelmesine rağmen *P.vivax* ile de birlikte olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Tanıda tecrübeye dayalı mikroskopik bakıyla birlikte, hızlı antijen testlerinin de uygulanması uygundur.

KAYNAKLAR:

- 1-<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1> Accessed September 11, 2017.
- 2- Turkish Statistical Institute http://www.turkstat.gov.tr/VeriBilgi.do?alt_id=39 Accessed March 20, 2016.
- 3- Turkish Ministry of Health Health Statistics Yearbook 2017. Available at <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/EN%20YILLIK.pdf> Accessed September 28, 2018.
- 4- Eliminating Malaria The long road to malaria elimination in Turkey. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94961/1/9789241506403_eng.pdf Accessed September 25, 2017.
- 5- Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, et al :A review of malaria diagnostic tools:mikroskopi and rapid diagnostic test (RDT).Am J Trop Med Hyg 2007,77:119-27
- 6-Obare P, Ogutu B, Adams M, et al: Misclassification of Plasmodium infections by conventional microscopy and the impact of remedial training on the impact of remedial training on the proficiency of laboratory technicians in species identification.Malar J 2013,12:113
- 7- Fancony C, Gamboa D, Sebastiao Y, et al: Various pfcrt and pfmdr1 genotypes of Plasmodium falciparum co-circulate with P.malaria, P.ovale spp, and P.vivax in Northern Angola. Antimicrob. Agents Chemother 2012,56:5271-278
- 8- Fairhurst RM, Wellems TE. Plasmodium Species (Malaria). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 3437-62.

- 9- Amin NM. Prophylaxis for malaria. Helping wordl travelers come home healthy. Postgrad Med 1992;92:161-8
- 10- Ulusal Mikrobiyoloji Standartları(UMS) cilt3. Mikrobiyolojik tanımlama/Parazitoloji 2015:3-13
- 11- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd Edition. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1 Accessed August 30, 2017.
- 12- Tajebe et al.: Detection of mixed infection level of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax by SYBR Green I-based real - time PCR in North Gondar,north-west Ethiopia Malaria journal 2014;13;411
- 13- Zimmerman PA, Melotra RK, Kasehagen LJ, et al: Why we need to know more about mixed Plasmodium species infections in humans? Trends Parasitol 2005;20:440-47.
- 14- Mackintosh CL, Beeson JG, Marsh K: clinical features and pathogenesis of severe malaria. Trends Parasitol 2004;20: 597-03.
- 15- Genton B, D'Acremont V, Rare L, et al. Plasmodium vivax and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. PLoS Med 2008;5(6): e127.
- 16- Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto Pet al :Multidrug-resistant Plasmodium vivax malaria associated with high morbidity and mortality, PLoS Med 2007;5: e128.doi:10.1371/journal.pmed.0050128
- 17- McKenzie FE, Bossert WH, 1997. Mixed-species Plasmodium infections of Anopheles. J Med entomol 34:417-25.
- 18- Ok ÜZ, Vurgun NM, Limoncu E, et. Türkiye'de son Yıllarda ilk yerli falciparum ve vivax miks sıtma olgusu. T Parazitol Derg, 1996;20(2):211-6
- 19- Sönmez Tamer G, DüNDAR D, Yazıcıoğlu Y. Plasmodium falciparum ve Plasmodium vivax'ın etken olduğu impoite sıtma olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg 2008; 65: 135-8.
- 20- Mayfong M, Sasithon P, Paul N, et al W. Mixed-species malaria infections in humans, Trends in Parasitology; Volume 20, Issue 5, 1 May 2004, Pages 233-40
- 21- Ellis F, McKenzie L, Smith Wendy P. Et al; Fever in Patients with Mixed-Species Malaria Clinical Infectious Diseases, Volume 42, Issue 12, 15 June 2006, Pages 1713-18

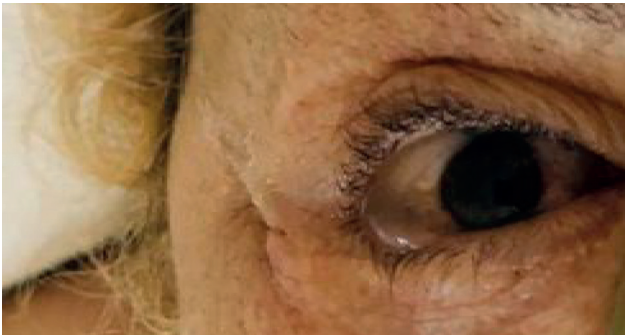
İNTRAOPERATİF POZİSYONA BAĞLI NADİR BİR KOMPLİKASYON: ŞALAZYON

Naime Yalçın¹, Ayça Sultan Şahin²

OLGU

İntraoperatif dönemde cerrahi pozisyona bağlı tüm vücut sistemlerinde değişimler gözlenir. Teknolojideki ilerleme ile gelişen monitörizasyon ve ventilatörler sayesinde hastaları daha yakından takip etmek ve olası komplikasyonlara hızla müdahalede bulunmak mümkün hale gelse de bazen önüne geçilemeyen durumlarla karşılaşmak söz konusu olabilmektedir.

Endometrial Adenokarsinom nedeniyle opere olmak için odaya alınan 61 yaşında ASA II (KOAHA, HT, DM, Antibiyotik allerjisi) kadın hastaya rutin monitörizasyon sonrası midazolam 2 mg, fentanil 100 mcg, propofol 200 mg, Rocuronium: 60 mg uygulandı. Giriş kan basıncı: 228/121 mmHg, nabız:81/dk, SpO₂: %95 idi. Hastanın VKİ: 37 idi. Remifentanil ve desfluran ile anestezi idamesi sağlandı.



Resim 1: Postoperatif Şalazyon

Operasyon süresince kan basıncının ara ara yüksek seyretmesi üzerine perlinganit infüzyonu başlandı Operasyon süresi: 3 saat 40 dakika, Anestezi süresi: 4 saat idi. Postoperatif yoğun bakım takibine ekstübe olarak gönderildi. Post-operatif ortaya çıkan bulanık görme ile seyreden hastaya konjunktival ödem, şalazyon teşhisi göz hastalıkları konsültasyonu sonucu konuldu, suni göz yaşı önerildi (Resim 1).

Şalazyon, sıklıkla alerji zemininde geliştiği bilinen bir durumdur. Ancak bu hastada operasyon boyunca aralıklı hipertansiyon olması ve uzun süreli trendelenburg pozisyonunun tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Otuz dereceyi aşan Trendelenburg pozisyonunda konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem, yüz, konjunktiva, larinks ve dilde şişme gibi etkiler olabilir. Ameliyathane ortamında hastalara güvenli pozisyon verilmesi ameliyathane çalışanları ve anestezi uzmanlarının ortak sorumluluğudur. Pozisyonlara bağlı oluşabilecek fizyolojik değişikliklerin bilinmesi perioperatif morbiditenin azaltılmasında

KAYNAK:

1. Ekmekçi P. Hasta Pozisyonlarının Fizyolojik Etkileri. JCAM. 4022: 233-247.

ANADOLU CD.NO:40 KAĞITHANE İSTANBULTÜRKİYE
info@atlas.edu.tr    @atlasunv  +90 850 450 34 39
atlas.edu.tr 444 34 39