



# 4. ULUSLARARASI 8. İLAÇ VE TEDAVİ KONGRESİ

16-20 Eylül 2023 | Concorde Kongre Merkezi, Bafra - KKTC



## E-KİTAP

[www.ilacvetedavidernegi.org](http://www.ilacvetedavidernegi.org)



4. ULUSLARARASI  
**8. İLAÇ VE TEDAVİ  
KONGRESİ**

16-20 Eylül 2023 | Concorde Kongre Merkezi, Bafra - KKTC

# BİLİMSEL PROGRAM



## 16 Eylül 2023, Cumartesi

### A SALONU

14:00 – 15:00

**Panel: Her Hekim Bunları Bilmeli**

**Oturum Başkanları:** Barış Ökçün, Pınar Soysal, Serdar Ceylan

Sarkopenin Tedavisi Mümkün mü? Merve Hafızoğlu

Kırılganlık Kavramının Kliniğe Etkisi Didem Karaduman

Deliryum Tanı ve Tedavisi Zeynep Şahiner

15:00 – 15:15

ARA

15:15 – 16:15

**Panel: Akılcı İlaç Kullanımı**

**Oturum Başkanları:** Özkan Dinler, Emre Durcan

Akılcı İlaç Kavramı Genel Bakış Suna Bürkük

Ülkemizde Akılcı İlaç Kullanımı Politikaları Mesil Aksoy

16:15 – 16:30

ARA

16:30 – 17:30

**Sık Kullanılan İlaçlarda Akılcı Kullanım**

**Oturum Başkanları:** Nihat Özgel, Ayhan Güler, Zeynep Şahiner

Üriner İnkontinans İlaçları Pelin Ünsal

Antidepresanlar Rana Tuna Doğrul

Uyku İlaçları Süheyla Çöteli

Konstipasyon İlaçları İskender Arda Nacar

17:30 – 17:45

ARA

17:45 – 18:45

**Panel: Aile Hekimliğinde Sahadan Deneyimler**

**Oturum Başkanları:** Duygu Ayhan Başer, İzzet Fidancı, Hilal Aksoy

Sahadan Tecrübeler Diyabet Mert Satılmış

Sahadan Tecrübeler Hipertansiyon Seval Tunç

Sahadan Tecrübeler Gebe Hasta Orhan Güngören

Sahadan Tecrübeler KOAH Saniye Albayram Altınsoy

Sahadan Tecrübeler KAH Cansu Alıcı



## 16 Eylül 2023, Cumartesi

### B SALONU

14:00 - 15:00	<b>Panel: Zor Kararlar, Arada Kaldıklarımız</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Filiz Yıldırım, Nazif Yıldırım, Sabri Şen Cinsel Terapide Psikiyatristin Rolü Arzu Hisarvant Yaşlıda Statin Verelim mi, Vermeyelim mi? Ayşe Dikmeer Asemptomatik Bakteriüri Tedavi Edelim mi? Cansu Atbaş
15:00 - 15:15	ARA
15:15 - 16:15	<b>Farklı Branşlardan Saha Deneyimleri ve İlaç Tecrübeleri</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Hasan Yasin Savuranoğlu, Ufuk Mungan, Yelda Öztürk Omurga Sağlığında Kayropraksi Önder Çerezci Vitamin D ve Osteoporoz Tedavisi Meltem Koca
16:15 - 16:30	ARA
16:30 - 17:30	<b>Alerji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Özgür Kartal, Sait Yeşillik İmmünoglobulin Tedavisinde Dikkat Edilecek Noktalar Fevzi Demirel Anafilaksi Güncel Tanı ve Tedavi Metin Keren Kızamık ve Döküntülü Hastalıklar Yeniden mi Artıyor, Neler Oluyor? İskender Bülbül
17:30 - 17:45	ARA
17:45 - 18:45	<b>Osteoporoz İlaçları</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Olgun Deniz, Rana Tuna Doğrul Oral Bifosfonatlar Merve Güner Parenteral Bifosfonat Tedavisi Serdar Ceylan Denosumab Arzu Okyar Baş Osteoporoz Tedavisinde Yeni İlaçlar Yelda Öztürk



## 16 Eylül 2023, Cumartesi

## C SALONU

14:00 – 15:00	<b>Sözlü Bildiri Paneli – I (S 001 - S 009)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Veysi Tabak, Pelin Ünsal
15:00 – 15:15	ARA
15:15 – 16:15	<b>Sözlü Bildiri Paneli – II (S 010 - S 018)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> İskender Bülbül, Deniz Cengiz
16:15 – 16:30	ARA
16:30 – 17:30	<b>Malnütrisyon Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Çağatay Çavuşoğlu, Enes Şahiner ONS ve PEG Ürünlerini Tanıyalım Olgun Deniz Demansta Beslenme Tedavisi ve Ürün Seçimi Saadet Koç Okudur Tıbbi Beslenme Ürünü Reçetesi ve Raporu Nasıl Yazılır? Murat Pehlivan
17:30 – 17:45	ARA
17:45 – 18:45	<b>Sözlü Bildiri Paneli – III (S 019 - S 027)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Meltem Koca, Setenay Dilara Özdemir



## 17 Eylül 2023, Pazar

### A SALONU

09:00 – 09:05	<b>AÇILIŞ</b>
09:05 – 10:15	<b>Panel: SGLT Kullanımında Püf Noktalar</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Kerim Güler, Aytekin Oğuz SGLT Ne Kadar Böbrek Dostu? Mustafa Arıcı SGLT Bir Kalp İlacı mı? Sadi Güleç SGLT ve Diyabet Yönetimi İbrahim Şahin
10:15 – 10:30	<b>ARA</b>
10:30 – 11:30	<b>Panel: Diyabet İlaçlarında Artılar, Eksiler</b> <b>Oturum Başkanları:</b> İlhan Yetkin, Ayşegül Atmaca Sitagliptin – Saxagliptin Artılar, Eksiler Okan Sefa Bakıner Vildagliptin – Linagliptin Artılar, Eksiler Oğuzhan Deyneli Pioglitazon Artılar, Eksiler Oğuz Abdullah Uyaroğlu
11:30 – 11:45	<b>ARA</b>
11:45 – 12:15	<b>Ana Konferans</b> <b>Oturum Başkanı:</b> Mustafa Cankurtaran Dislipidemide İlaç Tedavisi 2023 Lale Tokgözoğlu
12:15 – 13:30	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>
13:30 – 14:45	<b>Romatoloji Sohbetleri</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Vedat Hamuryudan, İhsan Ertenli, Ayşen Akıncı Psoriasis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar Sedat Kiraz Ankilozan Spondilit Tedavisinde Biyolojik Ajanlar Levent Kılıç Geriatrik Hastada RA Hakan Babaoğlu
14:45 – 15:15	<b>ARA</b>
15:15 – 16:15	<b>Aşı Paneli: Erişkin Aşılamada Yenilikler ve Branşlar</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Alper Döventaş, Sonay Özdemir Aile Hekimliği Hilal Aksoy Geriatri Çağatay Çavuşoğlu İnfeksiyon Hastalıkları Çağkan İnkaya Dahiliye Mustafa Levent Dermatoloji Filiz Canpolat
16:15 – 16:30	<b>ARA</b>
16:30 – 17:30	<b>Diyabette Enjektabel Tedaviler</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Burcu Balam Doğu, Lezzan Keskin İnsülin Reyhan Ersoy GLP Dosyası Kemal Ağbaht
17:30 – 18:15	<b>Sözlü Bildiri Paneli – IV (S 028 - S 034)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Caner Baydar, Suna Bürkük



## 17 Eylül 2023, Pazar

## B SALONU

09:15 – 10:15	<b>MS'e Yaklaşım</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Yeşim Beckmann, Yusuf Tamam, Aysun Ünal Neden MS Oluyoruz? Risk Faktörlerini Anlamak Esra Taşkiran MS Tanı Kriterleri ve Tanıda Hatalar Esra Gürsoy Farklı Yaş Gruplarında MS Ali Özhan Sivacı MS'de Biyobelirteçler Ahmet Kasım Kılıç İleri Yaşta Multipl Skleroz Tedavisine Yaklaşım Şeyda Figül Gökçe
10:15 – 10:30	<b>ARA</b>
10:30 – 11:30	<b>MS'de Koruyucu Tedaviler</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Semra Mungan, Mesrure Köseoğlu, Sıla Usar İncirli 1. Basamak Oral Tedaviler Belgin Petek Balcı 2. Basamak Oral Tedaviler Cihat Uzunköprü İnfüzyon Tedavileri Burcu Altunrende
11:30 – 11:45	<b>ARA</b>
11:45 – 12:30	<b>Sözlü Bildiri Paneli – V (S 035 - S 041)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Haluk Gümüş, Yusuf Tamam, İzzet Fidancı
12:30 – 13:30	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>
13:30 – 14:45	<b>Demiyelizan Hastalıklar Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Caner Feyzi Demir, Tahir Yoldaş, Bilgin Öztürk Çevresel Faktörler ve MS Mehmet Ufuk Aluçlu Gebelik ve MS Aylin Akçalı MS'de Cinsel İşlev Bozukluğu Tedavisi Zeynep Özdemir Acar MOG ile İlişkili Hastalıklar Rabia Gökçen Gözübatık Çelik MG Tedavisi Levent Öcek
14:45 – 15:15	<b>ARA</b>
15:15 – 16:15	<b>Sık Görülenler, Sık Yapılanlar Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Bülent Bozkurt, Tuncay Yıldırım, Samed Ordu Astım Kilavuzlarında İlaç Seçimi Bülent Bozkurt Sahadan DPP4 Deneyimlerim Berçem Karatepe Travmada Kan Transfüzyonu Ümit Karatepe Akciğer Grafisi Yorumlaması Bahattin Polat
16:15 – 16:30	<b>ARA</b>
16:30 – 17:30	<b>Sözlü Bildiri Paneli – VI (S 041 - S 050)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Emre Canpolat, Merve Güner, Merve Hafızoğlu





## 17 Eylül 2023, Pazar

### C SALONU

10:30 – 11:30	<b>Sözlü Bildiri Paneli – VII (S 051 - S 059)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ali Akar, Ayşe Dikmeer
11:30 – 11:45	ARA
11:45 – 12:30	<b>Sözlü Bildiri Paneli – VIII (S 060 - S 066)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mert Satılmış, Ünal Sarıkabadayı, Yelda Öztürk
12:30 – 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
13:30 – 14:45	<b>Bakım Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Fecri Gerçik, Ahmet Emin Yayla İleri Evre Demansta Tedaviye Devam mı, Tamam mı? Hasan Öztin Bakımevlerinde İlaç Kullanımı Vildan Kandemir Palyatif Bakımda Beslenme Destek Tedavisi Suna Bürkük
14:45 – 15:00	ARA
15:00 – 16:15	<b>Panel: Farklı Alanlar Farklı Branşlar</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Fayat Kök, Ayça Serap Çakır Sahadan Deneyimler Serkan Özen Parasetamol, Metamizol, NSAİI Tolga Aydın Sahadan Tecrübeler PPI Kullanımı Yararlı mı, Zararlı mı? Enes Can Özmen, Sezgi Nur Doğan Sahadan Tecrübeler Aspirin Primer Korumada Verilmeli mi, Verilmemeli mi? Nadide Yıldız, Gülşah Onur Sahadan Tecrübeler Statin Kullanımı Yararlı mı, Zararlı mı? Elif Buse Şahin, Seyla Esra Akdeniz

## 18 Eylül 2023, Pazartesi

## A SALONU

09:15 - 10:15	<b>Onkoloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Bülent Karabulut, Feyyaz Özdemir, Mutlu Doğan Akciğer Kanseri Güncel Tedavi İrem Bilgetekin Meme Kanseri Güncel Tedavi Necla Demir Renal Hücreli Karsinom Kliniği ve Tedavisi Erdinç Nayır Renal Hücreli Karsinom Tedavisinde Güncel Gelişmeler Naziye Ak
10:15 - 10:45	<b>ARA</b>
10:45 - 11:30	<b>Hematoloji - Onkoloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ömür Gökmen Sevindik, Ebru Çılıbr Kronik Myeloproliferatif Hastalıklarda Yeni Tedavi Seçenekleri Rafet Eren MDS Ne Zaman Düşünelim, Nasıl Yaklaşalım? Kadir Karışmaz
11:30 - 11:45	<b>ARA</b>
11:45 - 12:30	<b>Ağrı Tedavisi</b> <b>Oturum Başkanları:</b> İlyas Tutar, Duygu Ayhan Başer Opioidler Esra Ateş Bulut Pregabalin, Gabapentin, Duloksetin Güzin Çakmak
12:30 - 13:30	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>
13:30 - 14:15	<b>Gaucher Hastalığı</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Osman Ersoy, Murat Aladağ Gaucher Hastalığı Kliniği Bülent Yaprak Gaucher Hastalığında İlaç Tedavisi Onur Keskin Gaucher Uzman Görüşü Taylan Kav
14:15 - 14:30	<b>ARA</b>
14:30 - 15:30	<b>Gastroenteroloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mustafa Kaplan, Enver Akbaş Hepatit C Tedavisi Mukaddes Tozlu Hepatit B Tedavisi Koray Koçhan İBH İlaç Seçimi Tuğçe Eşkazan İBS İlaçları Mustafa Kaplan
15:30 - 15:45	<b>ARA</b>
15:45 - 16:45	<b>Yurt Dışı Paneli - I</b> <b>Important Issues For Older People in Primary Care</b> <b>Chairperson:</b> Pinar Soysal, Ayşe Dikmeer, Arzu Okyar Baş Immunizations in Older Adults Jacopo Demurtas, Switzerland Physical Activity in Healthy Ageing Nicola Veronese, Italy Sexual Activity and Successful Aging Lee Smith, United Kingdom
16:45 - 17:00	<b>ARA</b>
17:00 - 18:00	<b>Yurt Dışı Paneli - II</b> <b>Clinical Perspective in Geriatric Medicine</b> <b>Chairpersons:</b> Mert Eşme, Meltem Koca, Merve Güner Challenges in the Care of Sarcopenic Dysphagia in Older Adults Elisabeth Sanchez García, Spain The Importance and Challenges of Frailty Screening For Hospitalized Older Patients Thomas Gilbert, France

## 18 Eylül 2023, Pazartesi

## B SALONU

09:15 – 10:15	<b>Panel: Nöropsikiyatride İlaç ve Tedavi</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Nilgün Çınar, Hülya Yıldız Bayar Kolinesteraz İnhibitörleri Klinik Kullanım ve Yönetimi Görkem Tural Gürsoy Memantin Klinik Kullanımı ve Yönetimi Deniz Cengiz Alzheimer Tedavisinde Yeni İlaç Ne Var? Onur Keskin SVO Hastasında Beslenme Ahmet Candost Ertaş
10:15 – 10:45	ARA
10:45 – 11:30	<b>Panel: Püf Noktasını Öğrenelim</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Eylem Şahin Cankurtaran, Emiş Cansu Yaka Kendi Yağınla Genç Kalmak? Fatma Yıldız Alopesi Neler Önerelim, Ne Kullanalım? Simin Ada
11:30 – 11:45	ARA
11:45 – 12:30	<b>Klinik Yaklaşım ve Tedavi Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Yavuz Altunkaynak, Hamit Özçelik Baş Ağrısında Girişimsel Tedaviler Hamit Özçelik Apomorfin Kullanımı Özlem Aksoy Özmenek
12:30 – 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
13:30 – 14:15	<b>Sözlü Bildiri Paneli - IX (S 067 - S 073)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Meltem Gümüş, Hilal Aksoy
14:15 – 14:30	ARA
14:30 – 15:30	<b>Sahadan Farklı Tecrübeler</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Hakan Ekmekçi, Sıla Usar İncirli Anti Nöbet İlaçlarının Yan Etkileri Özge Öcek Teknik ve İlacın Birleşimi: Periferik Sinir Blokları Özge Özen
15:30 – 15:45	ARA
15:45 – 16:45	<b>Tüm Yönleriyle Beslenme Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mehmet Yürüyen, Pınar Karakaya, Hüseyin Çelik Ameliyatsız Obezite Tedavileri Çetin Altunal Obezitenin Cerrahi Tedavisi Salih Bölük PEG Kararı, Açılması, Tedavi Yönetimi Doğrular ve Yanlışlar Serdar Ceylan ONS ve PEG Ürün Seçiminde Nelere Dikkat Edelim? Mert Eşme Yoğun Bakımda Beslenme Zeynel Abidin Erbeşler
16:45 – 17:00	ARA
17:00 – 18:15	<b>Sözlü Bildiri Paneli - X (S 074 - S 082)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Baran Yılmaz, Seda Tarakçı, İskender Arda Nacar



## 19 Eylül 2023, Salı

## A SALONU

09:15 – 10:15	<b>Farklı Yapıyorum</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ferda Sevimli, Mehmet Doruk Sıra Dışı Hekimler Adem Ertaş Diyabetik Polinöropati Yönetimi Fuad Uslu Hangi Magnezyum, Hangi Hastalığa Verilmeli? Elif Gecegelen
10:15 – 10:30	<b>ARA</b>
10:30 – 11:30	<b>Dahiliye ve Kardiyoloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ergün Gündüz, Melih Pamukçu, Cansu Atbaş Rivaroksaban Artılar Eksiler Caner Topaloğlu Tansiyonda Kombinasyon Tedavisinde Sık Yapılan Hatalar Uğur Taşkın Apiksaban'ın Artıları, Eksileri Alkım Alkan Multivitamin Aykut Bulu
11:30 – 11:45	<b>ARA</b>
11:45 – 12:30	<b>Dahiliye – Endokrinoloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Hande Peynirci, Gökçen Ünal Kocabaş Poliklinikte Hipertirodizm Hastasına Yaklaşım Damla Tüfekçi Diyabetik Hastalarda Hipoglisemi Mehmet Yaşar
12:30 – 13:30	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>
13:30 – 14:15	<b>Eczacı, Danışan, Sporcu Sağlığı</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Emine Başoğlu Aksop, Mert Eşme, Didem Karaduman Eczanede Gıda Takviyeleri / Destek Ürünleri Eczacı Bakış Açısı Emine Başoğlu Aksop Spor Eczacılığı Kavramı Somer Helvacı Sporcu Sağlığı Ürünleri Hekim Bakış Açısı Yiğitcan Karanfil
14:15 – 14:30	<b>ARA</b>
14:30 – 15:30	<b>Dislipidemi Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Lale Tokgözoğlu, Burcu Balam Doğu Trigliserid Düşürücü İlaçlar Meral Kayıkçıoğlu LDL Düşürücü Yeni İlaçlar Doğu Karahan Dislipidemi Tedavisinde Sahadan Deneyimler Taha Okan
15:30 – 15:45	<b>ARA</b>
15:45 – 16:45	<b>Kas İskelet Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Alp Çetin, İlker Çorapçı, Can Bora Önder Sistemik Juvenil İdiopatik Artritte Biyolojik Ajan Kullanımı Burcu Taşkın Gebelikte Romatolojik İlaçların Kullanımı Serpil Ergülü Eşmen Ankilozan Spondilitte Biyolojik Ajanlar: Nelere Dikkat Edelim? Reyhan Köse Sahadan Deneyimler, Romatoloji Derya Kaşkari



## 19 Eylül 2023, Salı

### B SALONU

09:15 – 10:15	<b>Panel: Dahili Branşlarda İlaç Kullanımı</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Süheyla Çöteli, Murat Pehlivan Pioglitazon'un Artıları, Eksileri Kadir Harmancı Yeni Laboratuvar Belirteçleri (Kalprotektin, Sistatin C) Sedat Değirmenci Yağlı Karaciğer Tedavisinde Diyabet İlaçları Ne Kadar İşe Yarıyor? Emre Gezer
10:15 – 10:30	ARA
10:30 – 11:30	<b>Nefroloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Yunus Erdem, Mehmet Emin Demir KBH'da Diyabet Farmakolojisi Ercan Türkmen KBH'da Hipertansiyon Tedavisi Kenan Evren Öztop Kardiyorenal Sendrom Simge Bardak Demir Kronik Böbrek Hastalarının Takibi ve Yönetimi Ahmet Murt
11:30 – 11:45	ARA
11:45 – 12:30	<b>Fonksiyonel / Bütüncül Tıp Paneli – I: Popüler Ürünler, Doğrular, Yanlışlar</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Fulya Urgancıoğlu, Alper Döventaş Alfalipoik Asit Oral Parenteral Pelin Arıbal Ayrıl Omega-3 İsmail Demir
12:30 – 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
13:30 – 14:15	<b>Sözlü Bildiri Paneli – XI (S 083 - S 090)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Oylum Ekiztaş Önder, Elif Gecegelen, Süreyya Gül Yurtsever
14:15 – 14:30	ARA
14:30 – 15:45	<b>Fonksiyonel / Bütüncül Tıp Paneli – II: Unutkanlık Dosyası ve Probiyotikler</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Armağan Ener, Neylan Zırhlioğlu, Yaprak Seçil Probiyotikler Kime, Ne Zaman, Hangisi? Meltem Yalınay Demans Hastalarında Aromaterapi Hülya Kayhan Sitikolin Didem Öz
15:45 – 16:00	ARA
16:00 – 17:15	<b>Sözlü Bildiri Paneli – XII (S 091 - S 101)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Hamit Yıldız, Engin Gönültaş, Mustafa Levent



4. ULUSLARARASI

# 8. İLAÇ VE TEDAVİ KONGRESİ

16-20 Eylül 2023  
Concorde Kongre Merkezi  
Bafra - KKTC

20 Eylül 2023, Çarşamba

## A SALONU

09:30 – 10:30

### Reçetede Püf Noktalar

**Oturum Başkanı:** Alper Döventaş

İlaç Seçiminde Sık Yapılan Yanlışlar Mustafa Cankurtaran

10:30 – 10:45

### ARA

10:45 – 12:00

### Nöropsikiyatri İlaçlarında Akılcı Kullanım

**Oturum Başkanı:** Yavuz Altunkaynak

Antipsikotikler Doğrular, Yanlışlar Eylem Şahin Cankurtaran



## İÇİNDEKİLER

İLAÇ VE TEDAVİ DERNEĞİ .....	2
YÖNETİM KURULU.....	3
KURULLAR.....	3
Serebrovasküler Hastalıkta Beslenme.....	5
Kronik Böbrek Hastalarının Takibi ve Yönetimi.....	12
Osteoporoz Tedavisinde Denosumab.....	15
Multivitaminler .....	18
Sahadan DPP-4 Deneyimlerimiz .....	20
Sahadan Tecrübeler Kah.....	22
Asemptomatik Bakteriüriyi Tedavi Edelim mi? .....	23
Geriatri.....	27
Poliklinikte Hipertirodizm Hastasına Yaklaşım.....	28
Memantin Klinik Kullanımı ve Yönetimi .....	31
Kırılganlık Kavramının Kliniğe Etkisi .....	34
Hangi Magnezyum, Hangi Hastalığa Verilmeli?.....	37
Yağlı Karaciğer Tedavisinde Diyabet İlaçları Ne Kadar İşe Yarıyor? .....	41
Otolog Yağ Enjeksiyonu: Kendi Yağınızla Gençleşin! .....	42
İmmünglobulin Tedavisinde Dikkat Edilecek Noktalar .....	45
Pregabalin, Gabapentin, and Duloxetine: Effective Pain Management Options for Older Adults.....	47
Erişkin Aşılama Yenilikler ve Aile Hekimliği .....	49
Kabızlık İlaçları .....	51
Kızamık ve Döküntülü Hastalıklar Yeniden mi Artıyor? Neler Oluyor ? .....	53
Pioglitazon .....	54
Myastenia Gravis (MG) Tedavisi.....	58
Oral Bifosfonatlar .....	60
Sarkopeninin Tedavisi Mümkün mü? .....	63
Anafilaksi; Güncel Tanı ve Tedavi.....	67
Tıbbi Beslenme Ürünü Reçetesi ve Raporu Nasıl Yazılır? .....	69
Erişkinlerde Aşılama ve Yenilikler .....	73
Antinöbet İlaçların Yan Etkileri.....	79
Parkinson Hastalığında Apomorfın Kullanımı ve Yenilikler .....	84
Üriner İnkontinans İlaçları.....	88
Antidepresanlar.....	90
Sahadan Deneyimler KOAH.....	91
Parenteral Bisfosfonat Tedavisi .....	92



Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri ve Önemi.....	94
Gebelikte Romatizmal İlaçların Kullanımı .....	99
Sahadan Tecrübeler – Hipertansiyon.....	101
Uyku İlaçları.....	103
İleri Yaşta Multiple Skleroz Tedavisine Yaklaşım.....	105
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi Seçimi .....	106
Antihipertansif İlaç Etkileşimleri.....	109
Travmada Kan Transfüzyonu.....	112
Osteoporoz Tedavisinde Yeni İlaçlar (New Drugs in Osteoporosis Treatment) .....	114
Deliryum Tanı ve Tedavisi.....	118
Spinal Bölgede Kayropraktik Yaklaşım Temeli .....	122
Diyabetik Polinöropati Yönetimi.....	126
İlaç ve Tekniğin Birleşimi: Periferik Sinir Blokları.....	128
Statinler Yararlı mı, Zararlı mı? .....	130
Sahadan Tecrübeler: Aspirin Primer Korumada Verilmeli mi, Verilmemeli mi? .....	132
Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Parasetamol ve Metamizol .....	134
Sistemik Jüvenil İdiopatik Artritte Biyolojik Ajan Kullanımı .....	140
İleri Evre Demansta Tedaviye Devam mı, Tamam mı? .....	143
Obezite Tedavisinde Cerrahi Dışı Yöntemler .....	147
Üçüncü Basamak Yoğunbakımda Yatan Oktogenerian Geriatrik Hastaların Retrospektif İncelenmesi ve Frail Skorunun Prognosa Etkisi .....	150
Ankara Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine Başvuran Diyabetes Mellitus Hastalarının Diyabet ve Diyabet Komplikasyonları Farkındalık Çalışması.....	151
Posteriyor Reversibl Ensefalopati Sendromu Gelişen Akut İntermitent Porfiriya Olgusu .....	157
Sistemik Skleroz Hastalarında Kardiyak Aritmiler ve İleti Bozuklukları .....	158
Yaşlı Kişilerde Biyopsikososyal Özelliklerin Yaşlılıkla İlgili Tutumlar Üzerine Etkisi .....	166
Akut Pankreatitle Prezente Olan Bir Takayasu Arteriti Vakası.....	167
Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Lutesyum-177 ile Enzalutamid / Abiretaron Kullanımı Devamının Güvenilirlik ve Sağlık Sonuçları.....	168
Polimiyaljiya Romatikah Hastalarda Subklinik Ateroskleroz ve İlişkilifaktörler .....	170
Kistik Fibrozis Hastalarında Prognostik Nutrisyon İndeksi ile Klinik Parametlerin İlişkisi .....	172
Sars-Cov-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni, Ards (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakinra Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi .....	174
Helicobakter Pylori Negatif Kronik Atrofik Gastrit Varlığının Karaciğer ve Dalak Boyutları Üzerine Etkisinin Araştırılması... 215	
Görme Kaybının Ayırıcı Tanısında Zorluklar.....	260
The Presence of Chronic Diseases and The Frequency and Distribution of Multidrug Use in Inpatients in The Physical Medicine and Rehabilitation Service .....	261
Epilepsi Hastalarında Nöbet Baskılayıcı İlaç Olarak Levetirasetam Kullanımı ile İlişkili Psikiyatrik Yan Etkilerin Türk Toplumunda Değerlendirilmesi .....	262





Ultrasonografi ile Ölçülen Subkutan Yağ Doku Kalınlığı Sarkopeni İlişkili Parametreler için Radyolojik bir belirteç olabilir mi? .	263
Kronik Migren Hastalarında Peripapiller Retina Sinir Lifi ve Makuler Ganglion Hücre Tabakasının Değerlendirilmesi.....	265
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarda Trombosit-Lenfosit Oranı ile Sağkalım Arasındaki İlişki Tek Merkez Deneyimi .....	266
Metastatik Pankreas Kanseri Tanılı Hastalarda Yaş Tedavi Tercihimizi Etkilemeli mi? .....	267
EGFR ve ALK Mutasyon Birlikteliği Saptanan Metastatik Akciğer Adenokarsinomu Tanılı Hastada Tedavi Yönetimi ve Güncel Literatür .....	272
Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda Eltrombopag Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi.....	274
Yaşlı Bireylerde Kan Lipid Değerlerinin Kırılgenlikle İlişkinin Değerlendirilmesi.....	281
Perkütan Vertebroplasti Sonrası Spinal Subdural Hematom: Olgu Sunumu .....	325
Parkinson Hastalığında MicroRNA Üzerine Bibliyometrik Analiz .....	328
Üçüncü Basamak Bir Erkek Endokrin Polikliniğine Başvuran Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	330
Periketal Baş Ağrısının Karakteristik Özellikleri .....	333
Koronar Arter Hastalığında Plak Yapısı ile Monosit/HDL Oranı Arasındaki İlişki.....	355
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Başvuran Multiple Sklerozis Hastalarının Gözlemsel Kayıt Çalışması.....	357
Disseminated Intravascular Coagulopathy Development After The Treatment Pulmonary Embolism with Alteplase, Between The Devil and The Deep Blue Sea: A Case Report and Discussion .....	361
Ocak 2012-Aralık 2022 Arasında Kadavra'dan Nakil Olan Hastalarımızın Gelen Listeye Göre Nakil Olma Durumları, Elenme Nedenleri, Diyalizde Bekleme Süreleri ve Kry Etiyolojileri.....	362
Böbrek Nakli Olan Hastaların Üreme Olan İdrar Kültürlerinin Değerlendirilmesi / Tek Merkez Deneyimi.....	401
Comparing Therapeutic Effects of Alternate Day versus Daily Oral Iron in Women with Iron Deficiency Anemia: A Retrospective Cohort Study .....	405
Laküner İnme ve Otonom Disfonksiyon.....	407
Unearthing Insights: Analyzing Spinal Surgeries Performed in Turkey through Data Mining .....	411
The Relationship Between Mean Platelet Volume and Flow Mediated Dilatation and Intima Media Thickness of Carotid Artery in Patients with Essential Hypertension.....	413
Bruselloz Hastalığı Sürecinde Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklarının ve Klinik Bulgularla İlişkinin Tanımlanması.....	422
Primer Cinsel İlişki Baş Ağrısına Retrospektif Bakış.....	457
Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	458
IVIG Tedavisi Sırasında Ortaya Çıkan Baş Ağrısı Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	459
Anne Sütü Eğitimi İshali Çocukların Annelerinin Emzirme Tutumlarını Etkiler mi? .....	460
Okul Çocukluğu Döneminde El Yıkama Davranışı Kazandırma Yaklaşımları.....	465
Conservative Management of Dunning Class 3 IAAD without Sealing The Entry Tear with A Coronary Stent: A Case Report .	467
Case Report: Kadavra Böbrek Nakli, Graft Böbrekte Yaygın Glomerüller Fibrin Birikimi (GFT).....	474
Case Report: Kadavra Böbrek Nakli, Atnalı Böbrek Olgusu, 10 Yıllık Graft Sağ Kalm.....	476
Farklı Klinik Sunumlarla İle Tanı Alan 3 Creutzfeldt-Jakob Olgusu.....	478
İzole Optik Nörit ile Prezente Olan Nörosifiliz Olgusu (A Case of Neurosyphilis with Isolated Optic Neuritis) .....	485
Tiroglobulin/Anti-Tiroglobulin ve Tiroglobulin/Anti Tiroid Peroksidaz Oranlarının Tiroid Nodüllerinin Benign-Malign Ayırımında Prediktif Rolünün Değerlendirilmesi .....	487
Teriflunomid Tedavisi Altında Çok Nadir Bir Yan Etki Olan Diş Kaybı Olgusu .....	493



The Validity and Reliability of The Turkish Version of The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (Rudas) for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment .....	494
Kraniyosinostoz Hastalarında Kubbe Cerrahisinin, Cerrahi Öncesi ve Sonrası Parankimal Perfüzyon Üzerine Etkisinin İncelenmesi .....	499
Yaşlı Demans Hastalarında Polifarmasinin Hemogram Parametreleriyle İlişkinin Belirlenmesi .....	544
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Şüphesi Olan Hastalarda PNH Klonu Sıklığının Değerlendirilmesi.....	545
Alzheimer Hastalığı'nda İnflamasyon ve Oksidatif Stres Göstergesi Olarak Galektin-3'ün Rolü.....	550
Fulminan Seyirli Anti Mıg İlişkili Demiyelinizan Hastalık: Olgu Sunumu.....	558
Vedolizumabın Etki ve Yan Etki Profilinin Değerlendirilmesi, Cerrahpaşa Verileri .....	559
Tofasitinib ve Barisitinib ile Tedavi Edilen Romatoid Artrit Hastalarında Yan Etkilerin Karşılaştırılması.....	560
Dapagliflozin Tedavisi Alan Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Nefropati ile İlişkili miRNA Değişikliklerinin İncelenmesi.....	562
Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri Düzeyi İle Mikro RNA İlişkinin Elenmesi .....	564
Parkinson Hastalığı'nın seyrinde inflamatuvar biyobelirteçlerin rolü var mıdır?.....	567
Yoğunbakım Hastalarında Basınç Yarası ve Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi İlişkisi .....	568
Role of Neutrophil High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Nondipper Hypertension Pattern .....	569
Çoklu Primer Tümörlerde Primer ve İkincil Tümörlerin Özelliklerinin İncelenmesi.....	572
Stres Üriner İnkontinans Tedavisinde Uretral Poliakrilamid Hidrojel Enjeksiyonu: Klinik ilk Sonuçlarımız .....	573
Metastatik Kolorektal Tümörlerde Kras ve Braf Mutasyonları ile Bevasizumab ve Setuksimab Tedavisine Yanıt Arasındaki İlişki....	574
Artificial Intelligence for Prediction of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Using Electrocardiography .....	614
Sıkıntıya Dayanma ve Rahatsızlığa Dayanma Ölçeklerinin Multiple Sklerozlu Hastalarda Ek Psikiyatrik Komorbiditelerle İncelenmesi .....	615
Wallenberg Sendromunda Yutma ve Solunum İşlevinin Elektrofizyolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi... 616	
Diyabetik Retinopati ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi.....	623
Hipertansif Hastalarda Angiotensin Tip 1 Reseptör Blokörleri ile Tedavi Etkisinin Egzersiz Doku Doppler Ekokardiyografik Parametrelerle Değerlendirilmesi .....	624
Tinnitus ve Uyku Bozuklukları İlişkisi .....	631
Acı Biber, Sumak ve Çiğnemenin İnkretin ve Kolesistokinin Hormonların Salgısı üzerindeki Etkisi.....	635
Zonguldak'ta Diyaliz Tedavisi Gören Hastalarda Fabry Hastalığının Araştırılması .....	648
Yaşlılarda Obezite, Beden Kütle İndeksi ile Metabolik Durumlar Arasındaki İlişki.....	652
Yaşlılarda Aşırı Sodyum Alımı ve Enerji Alımıyla İlişkili Faktörler: Kesitsel Bir Çalışma .....	653
A Case of Daratumumab-Associated Hyperbilirubinemia .....	654
Methemoglobinami Occuring in A Patient Using Dapson.....	656
Kardiyak Sefalji Olgu Sunumu .....	658
Madde Kullanımının Tetiklediği Lateralizan Periyodik Deşarjlar ile Karakterize Atipik Bir Epilepsi ve Dekompresyon Hastalığı Olgusu .....	659
Obezite Veya Kilo Fazlalığı Olan Etabolik Sendromlu Kadınlarda Yağ Dokusu Disfonksiyonu Demir Metabolizma ile İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması.....	661
Botulinum Toksin Sonrası Kollarda Güçsüzlük Gelişen Hiperhidroz Olgusu.....	663
Pediyatrik ve Erişkin Hemofagositik Sendromların Tanı ve Tedavi Uygulamalarının Gözden Geçirilmesi .....	664



Hipertansif Hastalarda Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerlerinin Minimal Test Üzerine Etkisi .....	666
E-Sağlık Okuryazarlık Ölçeği: Kronik Hastalığı Olan Yetişkin Bireylerde Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması .....	668
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Tek Merkez Deneyimi: 186 Hastanın Retrospektif Analizi .....	669
Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde İç Hastalıkları Polikliniğine Halsizlik, İştahsızlık, Kilo Kaybı ile Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi .....	672
Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde Dahiliye Hekimleri Tarafından İstenilen Psikiyatri Konsültasyonlarının Değerlendirilmesi .....	673
Pulmonary Fibrosis Hastalığıyla Bulguları Maskelenmiş Olan Bir Polymyositis Vakası.....	674
Romatoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Önceki Tanıları, Romatolojik Tanıları ve Tanı Süreleri: Vaka Serisi Üzerinden Değerlendirilmesi .....	676
Omalizumab ve Başağrısı İlişkisi .....	677
Huzursuz Bacaklar Sendromunda Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	679
Urgent Hemodialysis in The Emergency Department: Comparative Analysis for Patients Who had Pure Acute Kidney Injury or Worsening Chronic Kidney Disease .....	684
Okrelizumab Tedavisi Gören Multipl Skleroz Hastalarının Güvenlik Endişeleri ve Risk Yönetimine İlişkin Gerçek Yaşam Klinik Uygulama Çalışması: Çok Merkezli Bir Deneyim .....	685
Seronegatiflik Nedeniyle Geç Tanı Alan Brusellozis Olgusu .....	687
Yaşlıların Diyet Kalitesinin Sarkopeni, Kırılganlık ve Malnütrisyon İlişkisinin Değerlendirilmesi .....	688
Therapeutic Plasma Exchange Before Thyroid Surgery in Patients of Graves' - Dual Center Experience.....	689
Operabl Akciğer Karsinomlarının Genel Özellikleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler .....	694
Sıçanlarda Sisplatinin Meydana Getirdiği Testis Hasarı Üzerine D Vitamini Etkisinin Araştırılması .....	757
HIPEC Komplikasyonu: Mitomisin Ekstravazasyonu Sonucu Ciltte Büllöz Yanık Oluşumu.....	838
Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olan Geriatrik Hastalarda Eş Zamanlı Kemoradyoterapinin Etkinliği ve Güvenilirliği.....	840
Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Ateroskleroz: İnsülin Direnci ve Serum Fetuin-A İle İlişkisi.....	878
Atak ve Remisyonlarla Seyreden Multipl Sklerozda Serum Lipid Profilinin Yorgunlukla İlişkisi .....	885
İdiyopatik Primer Hipoparatiroidizme Bağlı İntrakraniyal Kalsifikasyon:Fahr Hastalığı .....	886
Lorlatinib İlişkili Nadir Görülen Grade 4 Yan Etki Gözlenen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Vakası.....	887

## İLAÇ VE TEDAVİ DERNEĞİ

2015 Ocak ayında kurulan İlaç ve Tedavi Derneği, tedavi veya koruyucu hekimlik amaçlı kullanılan tüm ilaç, beslenme ürünü, OTC ürünü ve medikal malzemelerle ilgili akılcı kullanımı geliştirmek amacıyla kurulmuştur. Her branştan hekime, başta dahiliye uzmanları ve dahiliye yan dal uzmanları, kardiyoloji, göğüs, psikiyatri, ortopedi, üroloji, dermatoloji, beyin cerrahi, pediatri, nöroloji, ftr uzmanları ve aile hekimleri olmak üzere tüm branş hekimlerine ilaçlarla ilgili pratik bilgiler vermek, doğru endikasyon, yan etki ve güvenilirlik, ilaç etkileşimleri, maliyet etkinliği, akılcı kullanım gibi başlıklarda pratik hayata yönelik yurt içi ve yurt dışında eğitici toplantılar yapmak ve akılcı ilaç kullanımı ve genel olarak ilaç ve tedavi konusunda farkındalık yaratmak derneğin başlıca amaçlarındandır. Birçok farklı branştan hekimin kurmuş olduğu derneğimizin, ülkemizde bu alandaki önemli bir boşluğu dolduracağına inanıyoruz. Ülkemizdeki ilaç ve tedavi alanındaki her alt başlıktaki tedavi ürünü ile ilgili eğitimler, eğitim materyalleri, projeler, kamu ve STK iş birliğinde projeler derneğimizin önemli hedefleri arasında yer almaktadır.

Derneğimiz yıllık olarak kongre ve sempozyumlar düzenleyecektir.

1. İlaç ve Tedavi Kongremiz 4 – 6 Eylül 2015 - Kıbrıs Cratos Otel’de gerçekleşmiştir.
2. İlaç ve Tedavi Kongremiz 25 – 29 Mayıs 2016 – Antalya Susesi Otel’de gerçekleşmiştir.
3. İlaç ve Tedavi Kongremiz 24 – 28 Mayıs 2017 – Antalya Ela Quality Otel’de gerçekleşmiştir.
4. İlaç ve Tedavi Kongremiz 19 – 23 Eylül 2018 – Kıbrıs Elexus Otel’de gerçekleşmiştir.
1. Uluslararası & 5. İlaç ve Tedavi Kongremiz 2 – 6 Ekim 2019 – Kıbrıs Concorde Luxury Resort’da gerçekleşmiştir.
2. Uluslararası & 6. İlaç ve Tedavi kongremiz 22-26 Eylül 2021 - Concorde Kongre Merkezi, Bafra KKTC’de gerçekleşmiştir.
3. Uluslararası & 7. İlaç ve Tedavi Kongremiz 21-25 Eylül 2022 - Concorde Kongre Merkezi, Bafra KKTC’de gerçekleşmiştir.
4. Uluslararası & 8. İlaç ve Tedavi Kongremiz 16-20 Eylül 2023 - Concorde Kongre Merkezi, Bafra KKTC’de gerçekleşmiştir.

Ayrıca tedavi edici hekimlik başta olmak üzere koruyucu hekimlik, eczacılık gibi alanlarda eğitim toplantıları düzenlenmesi, eğitim materyalleri hazırlanması, kurslar, kongreler, workshoplar ve çalıştaylar derneğin ana faaliyet alanları olacaktır.

Sizleri derneğimize üye olmaya ve destek vermeye davet ediyoruz.



## YÖNETİM KURULU

Yönetim Kurulu Başkanı  
**MUSTAFA CANKURTARAN**

Yönetim Kurulu Başkan Yardımcısı  
**TAYLAN KAV**

Sayman  
**BURCU BALAM DOĞU**

Sekreter  
**SONAY ÖZDEMİR**

Üye  
**YAVUZ ALTUNKAYNAK**

## KURULLAR

### Bilimsel Danışma Kurulu

Kemal Ağbaht	Jacopo Demurtas (İsviçre)	Başak Oyan Uluç
Ayşen Akıncı	Mutlu Doğanay	Kayıhan Uluç
Francesco Colella Albino (İtalya)	Alper Döventaş	Sonay Özdemir
Alev Altınova	Hakan Ekmekçi	Lale Özışık
Bülent Altun	Yunus Erdem	Laura Monica Perez Bazan
Yavuz Altunkaynak	Rafet Eren	Gabriel Prada (Romanya)
Mustafa Arıcı	İhsan Ertenli	Rupert Püllen (Almanya)
Enver Atalar	Reyhan Ersoy	Serpil Salman
Ayşegül Atmaca	Osman Ersoy	Banu Sarer Yürekli
Burcu Balam Doğu	Haluk Gümüş	Ramazan Sarı
Belgin Petek Balcı	Vedat Hamuryudan	Lee Smith (İngiltere)
Yeşim Beckmann	Giray Kabakçı	Anne Sophie Boureau (Fransa)
Oktay Bilgir	Bülent Karabulut	Pınar Soysal
Bülent Bozkurt	Yahya Karaman	Eylem Şahin Cankurtaran
Alp Çetin	Kadir Karışmaz	İbrahim Şahin
Ebru Çilbir	Taylan Kav	Esra Uzaslan
Michael Dekinger (Almanya)	Barış Kaya	Serhat Ünal
Mehmet Emin Demir	Sadettin Kılıçkap	Gregor Veninsek (Slovenya)
Özgür Demir	Saadet Koç Okutur	Nicola Veronese (İtalya)
Serdar Demir	Mesrure Köseoğlu	İlhan Yetkin
Serkan Demir	Ahmet Murt	

\*Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

## Düzenleme Kurulu

Ahmet Oğuz Ada  
Yavuz Altunkaynak  
Demir Bajin  
Burcu Balam Doğu  
Gorjoa Clara (Portekiz)  
Roger Clarnette (Avustralya)  
Alp Çetin  
Mehmet Emin Demir  
Jacopo Demurtas (İsviçre)  
Johan Flaming (Hollanda)  
Gaetan Gavazzi (Fransa)  
Thomas Gilbert (Fransa)  
Kadir Karışmaz  
Agnieszka Kasiukiewicz (Polonya)  
Taylan Kav  
Mesrure Köseoğlu  
Pierre Olivier Lang (İsviçre)  
William Molloy (İrlanda)  
Semra Mungan  
Ahmet Murt

Esra Okuyucu  
Ekrem Orbay  
Sonay Özdemir  
Karolina Piotrowicz (Polonya)  
Susanna Rapo-Pylkkö (Finlandiya)  
Dolores Sanchez-Rodriguez (Finlandiya)  
Elisabeth Sanchez Garcia (İspanya)  
Lee Smith (İngiltere)  
Pınar Soysal  
Sevnaz Şahin  
Yaprak Seçil  
Yusuf Tamam  
Oğuz Abdullah Uyaroğlu  
Pınar Yıldız  
Serdar Yıldız  
Özge Yılmaz Küspeci  
Nicolás Martínez Velilla (İspanya)  
Nicola Veronese (İtalya)  
Arif Yüksel

\*Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

## Bildiri Değerlendirme Kurulu

Ahmet Oğuz Ada  
Hilal Aksoy  
Yavuz Altunkaynak  
Teslime Ayaz  
Duygu Ayhan Başer  
Carlos Verdejo Bravo (İspanya)  
Mustafa Cankurtaran  
Roger Clarnette (Avustralya)  
Helgi Holk (Estonya)  
Iva Holmerova (Çekya)  
Özgün İyigün  
Abdulkadir Karışmaz  
Agnieszka Kasiukiewicz (Polonya)  
Taylan Kav  
William Molloy (İrlanda)  
Ahmet Murt  
Erdiç Nayır

Ekrem Orbay  
Karolina Piotrowicz (Polonya)  
Susanna Rapo-Pylkkö (Finlandiya)  
Olafur Samuelson (İzlanda)  
Dolores Sanchez-Rodriguez (Belçika)  
Yaprak Seçil  
George Spatharakis (Yunanistan)  
Sevnaz Şahin  
Yusuf Tamam  
Nil Tekin  
Oğuz Abdullah Uyaroğlu  
Nicolás Martínez Velilla (İspanya)  
Burcu Balam Doğu  
Hamit Yıldız  
Pınar Yıldız  
Serdar Yıldız  
Arif Yüksel

\*Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

Uz. Dr. Ahmet Candost ERTAŞ

Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## Serebrovasküler Hastalıkta Beslenme

### Giriş

Serebrovasküler hastalıklar TÜİK 2022 verilerine göre ülkemizde %35,4 ile en sık ölüm nedenini oluşturan dolaşım sistemi hastalıklarının %19,2'sini oluşturmaktadır. Yani ülkemizdeki ölümlerin %6,8'i serebrovasküler hastalıklar kaynaklıdır.

Beslenme; prospektif bir çalışmada (1) modifiye edilebilir on inme risk faktöründen biridir. 55 yaş üzerinde beslenme ve inme ilişkisinin daha da güçlü olduğu bulunmuştur. Bu sunumda serebrovasküler hastalıkların primer korunmasında diyetin önemi ön planda prospektif çalışmalar ve bunların meta analizleri temel alınarak anlatıldı. İlk olarak diyet paternlerinden bahsedilecektir, sonrasında çeşitli diyet öğelerine tek tek değinilecektir.

### Diyet Paternleri

#### Akdeniz Diyeti

Akdeniz Diyeti'nin öneminden ilk olarak Yedi Ülke Çalışması (Seven Countries Study)'nda bahsedilmiştir. Bu çalışmada Girit'te yaşayanların koroner hastalık riskinin Finlandiya'da yaşayan insanların 1/15'i ve Japonya'da yaşayanların %40'ı olduğu saptanması üzerine Girit'te yaşayan insanların diyeti incelenmiştir. Çalışmanın lideri olan Ancel Keys, Akdeniz Diyetini 'tatlı olarak hamur işi yerine meyvenin tercih edildiği ve çok düşük et ve süt ürünleriyle genel anlamda vejeteryan bir diyet' olarak tanımlamıştır. Şekil 1'de Akdeniz Diyetinin şematik içeriği gösterilmektedir



Şekil 1: Akdeniz Diyeti (2)

Basitçe özetlenirse Akdeniz Diyeti'nde; zeytinyağı, kabuklu yemişler, sebze-tam tahıldan zengin, orta miktarda balık-beyaz et, düşük miktarda süt ve süt ürünleri, kırmızı ve işlenmiş etler ve tatlılar ile ılımlı şarap tüketilir. Pek çok çalışmada Akdeniz Diyeti tüketimi ile inme riski arasında ters korelasyon bulunmuştur (3,4)

#### Vejeteryan Diyet

Hayvan etinin tüketilmediği diyet vejeteryan; hayvansal ürünlerin de tüketilmediği diyet ise vegan diyet denmektedir. Serebrovasküler hastalık riski ile vejeteryan diyet ilişkisi iyi çalışılmamıştır. Bu güne değin yapılan çalışmalarda vejeteryan ve vegan diyet tüketen toplumlarda inme insidansında azalma izlenmemiştir (5).

Vejeteryan ya da vegan diyetin temelini oluşturan meyve ve sebze tüketimi ise bu güne dek tutarlı şekilde inmeden koruyucu bulunmuştur. 20 prospektif kohort çalışmasının ele alındığı bir metaanalizin sonuçları değerlendirildiğinde; meyve-sebze tüketimi için en yüksek dilime girenler, en düşük dilimle kıyaslandığında inme riski %21 daha düşük saptanmıştır. Serebrovasküler hastalıktan koruyucu etki, sebzeyle oranla meyve tüketiminde hafifçe daha fazladır ve en çarpıcı sonuç ise inme riskinde her 200 gr meyve tüketiminde %32, sebze tüketiminde %11 azalma saptanmıştır (6).

Vejeteryan/Vegan diyet inme risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde, pek çok çalışmada diyabeti ve hiperlipidemisi olup vejeteryan/vegan diyete başlayanlarda kan glukoz düzeylerinde ve kan kolesterol düzeylerinde düşme izlendiği gösterilmiştir (7,8,9,10,11)

Özetle kardiyovasküler risk faktörleri açısından vejeteryan/vegan diyet faydalı bulunmuştur ancak serebrovasküler hastalık riski ile ilişkisi anlamında iyi çalışılmamıştır. B12 vitamini ile desteklenmeyen bitki temelli diyetler B12 eksikliğine neden olarak diğer türlü fayda sağlayacak etkileri baltalayabileceği düşünülmektedir(12). B12 eksikliği ve bunun sonucu olan hiperhomosisteinemi aterosklerotik olabilir(12). Sonuç olarak hayvan temelli yiyeceklerden kaçınan hastalara B12 desteği almaları önerilmelidir.

## DASH Diyeti

Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından onaylanmış ve hipertansiyonu önlemek amaçlı yapılmış çalışmalar sonucu oluşturulmuş bir diyettir. Hipertansiyonu durdurmak için Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) ifadesinin baş harfleri ile isimlendirilen diyet; sebze, meyve ve az yağlı süt ürünlerinden zengindir ve düşük miktarda doymuş yağ, total yağ ve kolesterol içerir (13,14).

İsveç toplumu temelli yüksek katılımcılı prospektif bir kohort çalışmasında Fung ve arkadaşları oluşturulan DASH diyet skorlamasından (15) sodyum çıkartılarak modifiye edilen mDASH skorlaması kullanılmıştır (16). Ortalama 11,9 yıl takip sonrasında en yüksek mDASH skoruna sahip grupta %14 azalmış iskemik inme riski bulunmuştur. mDASH skorundaki her 5 birim (yaklaşık 1 standart sapma) artış %7 azalmış iskemik inme skoruyla ilişkilidir. mDASH skorunun yüksek olması intraserebral kanama riskinde istatistiksel olarak anlamsız bir düşüşe neden olmuştur. Bu diyet subarahnoid kanama riski ile ilişkili bulunmamıştır. Seçilmiş risk faktörlerine göre tabakalandırıldığında mDASH skoru ve iskemik inme arasındaki ilişki hiç sigara içmemişlerde sigara içenlere göre daha da güçlüdür. Bu ilişki anamnezde HT, hiperkolesterolemi, DM ya da AF olanlarda değişmemiştir(16).

Daha önce yine DASH skorlamasını kullanan ve inme riskini değerlendiren iki çalışma bulunmaktadır (15,17). Bunlardan biri orta yaşlı ABD hemşirelerinin katıldığı bir kohorttur. Bu çalışmada, DASH skorunun toplam inme riskiyle ters ilişkili olduğunu bulmuştur, fakat iskemik ya da hemorajik inmede muhtemelen daha düşük vaka sayısına bağlı olarak bu ilişki saptanamamıştır (15). Bu çalışmada DASH diyet skorlaması ve toplam inme riski arasındaki ters ilişki sigara içenlerde içmemişlere oranla daha güçlü bulunmuş; fakat etkileşim testinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir (15). Hollanda'da yapılan diğer kohort çalışmasında DASH skorundaki her bir standart sapmalık artış toplam inme riskinde %10'luk azalmayla ilişkilendirilmiştir (17).

## Tahıllar

Diyetimizin vazgeçilmez parçası tahıllar çalışmalarda tam tahıllar ve işlenmiş tahıllar olarak değerlendirilmiştir. Prospektif bir çalışmanın meta analizinde, tam tahıllı kahvaltılık gevrek, kara ekmek, yulaf ezmesi, esmer pirinç, patlamış mısır, kepek ve tohum dahil tam tahılların iskemik inme ile ilişkisi değerlendirilmiştir ve çalışmanın sonucunda toplam tam tahıl tüketimi iskemik inme ile ilişkili bulunmamıştır.

Grup analizlerinde ise sadece tam tahıllı kahvaltılık gevrek ve kepek tüketiminin iskemik inme ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır (18).

2017 yılına ait bir meta analiz 7 çalışmada tam tahıl tüketiminin inme riskine etkisini değerlendirmiştir. En yüksek ve en düşük alımın kıyaslandığı kategoride inme riskiyle ters bir istatistiksel ilişki saptansa da çalışmalar arasında heterojenite saptanmıştır (19). Meta analizin işlenmiş tahılların tüketimini değerlendiren diğer kolu 6 çalışmayı içermektedir. Sonuçlara göre işlenmiş tahılların tüketilmesi ve inme arasında ilişki saptanamamıştır(19).

## Et ve Et Ürünleri

Yapılan çalışmalar özellikle kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin inme ile pozitif ilişkide olduğunu göstermektedir. Kırmızı et, beyaz et(balık tüketimi beyaz et kapsamında tutulmadı), işlenmiş et ve toplam kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile inme insidansı ve inme mortalitesini değerlendiren toplam 15 kohortun meta analizi sonuçlarına göre toplam kırmızı et tüketimi inme riskinde %18 artışa neden olmuşken, mortaliteye anlamlı etkisi olmamıştır. Kırmızı et tüketimi ile inme riskinde %11 artış olmuşken, mortaliteye anlamlı etkisi olmamıştır. Ancak incelenen çalışmalar arasında anlamlı derecede heterojenite saptanmıştır. İşlenmiş et tüketimi ile yine inme riskinde %17 artış saptanmış ancak mortaliteye etki bulunamamıştır. Beyaz et tüketiminde ise inme riskinde %13 oranında azalma saptanmıştır (20).

6 prospektif çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde, toplam kırmızı et, kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile toplam inme riski arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve işlenmiş ette daha belirgin olmak üzere pozitif ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada inme alt tipleri değerlendirildiğinde iskemik inme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, hemorajik inme ile anlamlı ilişki saptanamamıştır (21).

7 prospektif çalışmayı değerlendiren bir diğer metaanalizde toplam kırmızı et, kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile iskemik inme, hemorajik inme ve toplam inme arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. En yüksek ve en düşük dilimlerin kıyaslanması şeklinde yapılan değerlendirmede toplam kırmızı et tüketimi toplam inme ve iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. İşlenmiş kırmızı et ve toplam inme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Taze kırmızı et tüketimi, toplam inme ve iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Toplam inme



riskinde anlamlı artış; toplam kırmızı et tüketiminde 50gr/gün, kırmızı et tüketiminde 70gr/gün ve işlenmiş et tüketiminde 0gr/gün dozajının üstüne çıkıldığında görülmektedir. Ancak işlenmiş kırmızı et tüketimiyle iskemik inme arasında ilişki saptanamamıştır ve hiç bir et tüketimi paterniyle hemorajik inme arasında ilişki saptanamamıştır (22).

Bir diğer prospektif çalışma sonuçlarına göre yüksek kırmızı et tüketimi; daha yüksek oranda sigara içmek, daha az fiziksel aktivite, daha fazla trans yağ alımı ve azalmış vitamin E ve multivitaminlerin alımıyla ilişkili bulunmuştur. Hem işlenmiş hem de işlenmemiş kırmızı et tüketimi toplam inme riski ile istatistiksel olarak pozitif ilişkili bulunmuştur. 1 porsiyon kırmızı et yerine 1 porsiyon beyaz et kullanıldığında, beyaz et tüketiminin inme riskini anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır. Ancak beyaz et tüketimi, ne tek başına iskemik ne de hemorajik inme ile ilişkili bulunmuş; azalmış risk alt tipler havuzlandığında saptanmıştır (23).

## Balık

Yakın dönemde yapılmış bir meta analizde 33 prospektif çalışma değerlendirilmiş ve balık tüketiminin haftada 200gr arttırılmasıyla inme riskinde %4; 400gr arttırılmasıyla %7, 600gr arttırılmasıyla %10; 700gr arttırılmasıyla %12 azalma olduğu saptanmıştır. Alt grup analizleri balık tüketiminin inme riski üzerine etkilerinin inme alt tipi, cinsiyet ve coğrafik bölge ile değiştiğini göstermiştir. En belirgin faydalanan grup kadınlar ve Asya-Pasifik bölgesi, en az faydalanan grup erkekler ve Avrupa ya da Kuzey Amerika olmuştur. Hemorajik inme ve balık tüketimi arasında belirgin negatif ilişki varken; iskemik inme ile daha zayıf bir istatistiksel ilişki saptanmıştır. Yağlı-yağsız balık/kabuklu deniz ürünleri arasında etkisel anlamda fark izlenmedi (24).

Bazı çalışmalarda hazırlama tipinin inme üzerine etkide farklılık yarattığı izlenmiştir. Hiroşima ve Nagazaki'de yaşayan insanlar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında her gün tüketilen ızgara balığın inmeden ölümleri %40 oranında azalttığı saptanmıştır (25). Bir başka çalışmada balık tüketiminin toplam inme ile ters ilişkili olduğu, fakat kızarmış balık/balık sandviçlerinin riski arttırdığı bulunmuştur (26). Benzer şekilde 2 diğer çalışmada kızarmış balık tüketiminin daha yüksek, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan, inme riskiyle birlikte olduğu bulunmuştur (27,28).

Balıklarda bulunabilen civa, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organoklorin pestisitleri ve poliklorin bifenil gibi metal ve diğer kirleticilerin yan etkileri nedeniyle balık tüketiminden çekinilebilmektedir (29,30). Bu kimyasallar nörolojik gelişimi bozabilir, teratojendir, endokrin ve bağışıklık sisteminde işlev bozukluğuna neden olabilir. Ancak bu kirleticiler sıklıkla yaşlı, büyük ve etobur balıklar ve deniz memelilerinde yüksek dozda bulunur ve belli hazırlama metodlarıyla kirleticilere maruziyet azaltılabilir(31). Ek olarak FDA ve Çevresel Koruma Ajansı'nın hazırladığı yönergede balık tüketiminin faydasının risklerinden çok daha fazla olduğu belirtilmiştir (31).

## Kuruyemiş

Kuruyemişler ile ilgili çalışmalar kabuklu yemişler ve bakliyat olarak iki alt gruba ayrılmıştır. 8 prospektif çalışmanın meta analizinde bakliyat ve kabuklu yemiş tüketiminin inme ile ilişkisi ayrı gruplar olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın bakliyat kolunun sonuçlarında; her iki cinsiyette de bakliyat tüketimi inme ile ilişkili bulunmamış, Batılı ve Asyalı katılımcılarda farklılık saptanamamıştır. Analizler alkol kullanımı, HT hikayesi ve tip2 DM'e göre sınıflandırıldığında benzer şekilde bakliyat tüketiminin inme ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (32). Aynı çalışmanın kabuklu yemiş kolunda ise kadınlarda kabuklu yemiş tüketimi ile inme riski arasında ters bir ilişki olduğu izlenmiş, bu etki; cinsiyetlerin bireysel veri bildirimindeki ayrılıklar olmasına, kadınların sağlıklı diyet konusundaki farkındalıkların yüksek olmasına, erkeklerin daha fazla sigara, alkol ve kahve kullanmaya meyilli olmalarına ve böylece kuruyemiş tüketiminin vereceği faydalı etkilerin yok olmasına bağlanmıştır (32). Bir başka çalışmada da kadınlardaki bu etki desteklenmiştir (23).

23 prospektif ve 2 retrospektif olmak üzere 25 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde bakliyat ve kabuklu yemiş tüketimi inme ile ilişkilendirilmezken; bakliyat tüketimi iskemik kalp hastalığı ile; kabuklu yemiş tüketimi ise iskemik kalp hastalığı ve diyabet ile istatistiksel olarak ters ilişkili bulunmuştur (33). Japonyada yapılmış bir kohortta, haftada 5 kezden fazla soya tüketen kadınlarda azalmış inme riski saptanmıştır (34).

## Yumurta

Yumurta tüketimi bazı çalışmalarda, hafifçe daha düşük toplam inme riski ile ilişkili saptanırken (35,36); toplam inme riskinde artış saptayan çalışmalar da vardır (37). Yüksek katımlı bir çalışmada ise yumurta tüketimiyle inme riski arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (23).

## Vitaminler

Destek halinde alınan vitaminler ile inme riski arasında tartışmalı bir ilişki bulunmaktadır. Bir meta analizde antioksidan desteklerinin (folik asit, beta karoten, selenyum, B6, B12, C, D, ve E vitaminleri) inme riskini anlamlı ölçüde azaltmadığı bulunmuştur (38). Buna karşın pek çok geniş katımlı çalışma folat alımının düşük klinik iskemik (39,40,41) ya da hemorajik inme (42) riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Randomize kontrollü çalışmalardan gelen bilgiler, diğer B vitaminleriyle kombine edilen ya da tek başına kullanılan folik asit desteklerinin inme riskini azaltabileceğini önermiştir (43).

Ebeveynlerinde erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, B vitaminleriyle tedavinin beyaz cevher hastalığı açısından plaseboyla üstünlüğünün bulunmadığı izlenmiştir (44).

5 prospektif çalışmanın bir meta analizde dolaşımdaki her 20 µmol/L C vitamininin inme riskinde %19 azalma ile ilişkili olduğu; ancak sadece diyetel C vitamininde bu etkinin görüldüğü; destek formlarında alınanlarda istatistiksel anlamlı bir etkinin oluşmadığı bulunmuştur(45). Bu durum mikrobeseinlerin önemini vurgulasa da; mikrobeseinlerin uzun süreli etkileri üzerine çalışma planlamının zorluğu aşıkardır.

### Alkol

Önceki çalışmalarda hafif ve orta düzey alkol tüketiminin inme riski üzerine etkisi tartışma yaratmıştır. 1966-2016 yılları arasında yayınlanmış 27 prospektif çalışmayı içeren bir meta analizde alkol ve inme çeşitlerinin (iskemik ve hemorajik) ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1 kadeh içkinin ortalama 12 gram alkol içerdiği kabul edilmiştir. Günde 1-2 kadeh hafif; 2-4 orta; 4'ten fazla ağır alkol tüketimi olarak değerlendirilmiştir. Günde 1'den az içki tüketenlerde iskemik inme için %10, hafif düzeyde tüketenlerde %8 risk azalması saptanırken; orta düzeyde alkol tüketimi %8 ağır alkol tüketimi %14 risk artışıyla beraber bulunmuştur (46). Aynı meta analizde hemorajik inme kolunda ise; hafif ve orta düzeyde alkol tüketimi intraserebral ve subaraknoid kanamayı içeren hemorajik inme alt tipleriyle ilişkilendirilmemiştir. Ağır alkol alımının intraserebral kanama için riski %67, subaraknoid kanama için ise %82 artırdığı izlenmiştir. İskemik inme de dahil tüm inme çeşitlerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (46). 27 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir diğer meta analizde alkol kullanmayanlara kıyasla düşük dozda alkol tüketenlerde (<15gr/gün) %15 azalmış toplam inme riski saptanırken, iskemik inmede %19 risk azalması izlenmiş, hemorajik inme anlamlı risk değişmesi izlenmemiştir. Orta düzeyde (15-30gr/gün) alkol tüketimi ile hiç bir inme alt tipi riski arasında ilişki bulunamamıştır. Yüksek düzeyde (>30gr/gün) alkol tüketimi ise %20 artmış toplam inme riskiyle birlikte bulunmuştur fakat alt tip analizinde iskemik ve hemorajik inme ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (47).

### Tatlandırılmış İçecekler

Tatlandırılmış içeceklerin metabolizmaya ilişkisini araştıran pek çok çalışma olsa da inme ile ilişkisini ortaya koyan yayınlar sınırlıdır. Şekerle tatlandırılmış veya yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin inme riskiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada şekerli içecekler (meyve suları ve meyveli içecekler), şekerle tatlandırılmış içecekler (kola gibi yüksek şeker içeren karbonatlı içecekler) ve yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin (diet kola gibi şekeriz karbonatlı içecekler) inme ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak yakın zamanda yüksek miktarda yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin tüketimi özellikle iskemik olmak üzere artmış toplam inme riskiyle birlikte bulunmuştur. Yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin daha yüksek kümülatif alımının da iskemik inme riskini artırdığı saptanmıştır. Ancak ne toplam şekerli içeceklerin ne de şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi inme riskiyle ilişkilendirilmiştir (48). Bir diğer yüksek katılımlı çalışmada hem şekerle hem de yapay olarak tatlandırılmış içecekleri  $\geq 1$ /gün tüketenlerin hiç tüketmeyenlere göre toplam inme riskinde %16 artış saptanmıştır (49).

İsveçte yapılmış bir çalışmada şekerli ya da yapay ayrımı yapılmadan tatlandırılmış içecek tüketimi sorulmuştur.  $\geq 2$  adet (ortalama 200gr)/gün tatlandırılmış içecek tüketenler 2 adet/hafta tüketenlere kıyasla iskemik inme riskinde %22 artış saptanırken, tatlandırılmış içecek tüketimi hemorajik inme ile ilişkilendirilmemiştir (50).

### Çay ve Kahve

Çay ve inme ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle olumludur. Yeşil ya da siyah çay ile inme riskinin değerlendirildiği 14 prospektif çalışmanın meta analizinde çay tüketiminde 3 bardak/günlük artış toplam inme riskinde %13'lük bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Kadın ve erkeklerde ilişki benzer izlenmiş fakat yeşil çay ile ilişki biraz daha kuvvetli bulunmuştur. Bu meta analizde değerlendirilen çalışmalar arasında heterojenite saptanmıştır. Bunun kaynağı farklı çay çeşitleri, çay hazırlama yöntemleri, inme ölçümleri ya da analiz stratejileri olabilir (51). İnme riski ile siyah çay tüketiminin değerlendirildiği 2 prospektif çalışmanın meta analizinde >3 bardak/gün çay içenlerin hiç çay tüketmeyenlere kıyasla %21 daha düşük toplam inme riskine sahip olduğu saptanmıştır. Bu azalmış risk alt grup analizlerinde iskemik inme için %20; hemorajik inme için %32 olarak hesaplanmıştır. 1-3 bardak/gün çay tüketimi inme ile ilişkili bulunmamıştır. Çay tüketimiyle inme riski arasındaki ilişki HT hikayesi olanlar, sigara içenler ya da kahve tüketimiyle değişmemiştir (52).

Japonya'da yapılmış bir kohortta;  $\geq 4$  bardak/gün yeşil çay tüketenlerde toplam inme riskinde %20'lik bir düşüş izlenmiş ve daha yüksek tüketimin daha düşük inme riski ile birlikte olduğu görülmüştür (53).

Geçmişte kahve genellikle kardiyovasküler bir risk faktörü olarak görülürken, yakın zamanlı çalışmalar orta düzeyde kahve tüketiminin inme riskini düşürebileceğini göstermiştir. Japonya'da yapılmış çalışmanın kahve kolunda orta düzeyde ( $\geq 2$  bardak/gün) kahve tüketimi hiç kahve tüketmeyenlerle kıyaslandığında toplam inme riski %19 azalmış olarak bulunmuştur (53). 11 prospektif çalışmanın meta analizinde; kahve tüketmeyenlerle kıyasla inme riski; 2 bardak/gün tüketenlerde %13, 3-4 bardak/gün tüketenlerde %16, 6 bardak/gün tüketenlerde %12, 8 bardak/gün tüketenlerde %6 oranında düşük izlenmiştir (54). ABD'de yapılan bir kohortta kahve tüketmeyenlerle kıyasla inme riski; kadınlarda <1 bardak/gün kahve tüketenlerde %15 yüksek; 1 bardak/gün için %11, 2-3 bardak/gün için %7, 4-5 bardak/gün için %18,  $\geq 6$  bardak/gün için %16 düşük saptanmıştır. Erkeklerde ise yine kahve tüketmeyenlere kıyasla <1 bardak/gün kahve tüketenlerde inme riskinde farklılık saptanmamış; 1 bardak/gün için %8, 2-3 bardak/gün için %16, 4-5 bardak/gün için %35,  $\geq 6$  bardak/gün için %17 oranında inme riski düşüşü izlenmiştir (55).

### Çikolata

Çikolata tüketimi ve inme ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmada trend çikolata tüketiminin inme riskini azalttığı yönündedir. Prospektif bir çalışmada en çok ve en az çikolata tüketimi kıyaslanmıştır. Havuzlanmış sonuçlarda toplam inme riskinde %16 düşme

saptanmıştır. İnme alt tiplerinde; serebral enfarkt için %13; hemorajik inme için %17 risk azalması izlenmiştir. Cinsiyet alt gruplarında toplam inme riski erkeklerde %13; kadınlarda %16 azalmıştır. İnme riskinin 1 porsiyon/hafta çikolata tüketenlerde %9, 3 porsiyon/hafta için %13, 7 porsiyon/hafta için %15, 10 porsiyon/hafta için %17 azaldığı saptanmıştır (56). 5 prospektif çalışmanın meta analizinde en yüksek ve en düşük çikolata tüketen dilim karşılaştırılmıştır. Meta analizin sonuçlarına göre inme riskinde en yüksek dilim lehine %19 düşme izlenmiştir. Ayrıca çikolata tüketiminde haftalık 50gr artış inme riskini %14 oranında azalttığı bulunmuştur (57).

## Sonuçlar

Prospektif çalışmalar ve onların meta analizlerinin özetlendiği bu sunuma göre serebrovasküler hastalıklardaki beslenme önerileri aşağıdaki on madde ile özetlenebilir.

1. Zeytinyağı ve kuruyemiş tüketimini arttırmak
2. Meyve ve sebze tüketimini arttırmak
3. Vejeteryan veya vegan diyet tüketilecekse belli aralıklarla B12 takviyesi almak
4. Tahıl tüketiminde özellikle tam tahıllı ürünleri tercih etmek
5. Özellikle işlenmiş kırmızı et olmak üzere kırmızı etten uzak durmak
6. Hayvansal gıdalarda protein ihtiyacını balık ve tavuk etinden karşılamak
7. Balık hazırlamada kızartma işleminden kaçınmak
8. Alkol tüketiminde orta seviyeyi aşmamak
9. Yapay olarak tatlandırılmış içeceklerden uzak durmak; çelişkili yayınlar nedeniyle şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimini sınırlandırmak
10. Çay, kahve ve çikolata kontrendike olmayan hastalarda güvenle tüketilebilir

## Kaynaklar

1. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al.; INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388:761-775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
2. <https://www.drozdogan.com/akdeniz-diyeti-yasa-bagli-beyin-kuculmesini-azaltiyor-olabilir/>
3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
4. Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas*. 2014;79:41-47. doi:10.1016/j.maturitas.2014.06.014.
5. Appleby PN, Key TJ. The long-term health of vegetarians and vegans. *Proc Nutr Soc*. 2016 Aug; 75(3):287-93
6. Hu D, Huang J, Wang Y, et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014; 45:1613-1619. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004836.
7. Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of plant-based diets on plasma lipids. *Am J Cardiol*. 2009;104:947-956.
8. Barnard ND, Katcher HI, Jenkins DJ, et al. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutr Rev*. 2009;67:255-263.
9. Crane MG. Regression of diabetic neuropathy with total vegetarian (vegan) diet. *J Nutr Med*. 1994;4:431-439.
10. Barnard RJ, Massey MR, Cherny S, et al. Long-term use of a high-complex-carbohydrate, high-fiber, low-fat diet and exercise in the treatment of NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1983;6:268-273.
11. Anderson JW, Ward K. High-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-treated men with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1979;32:2312-2321.
12. Pawlak R. Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians? *Am J Prev Med*. 2015 Jun; 48(6):e11-26.
13. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; 336:1117-1124. doi: 10.1056/NEJM199704173361601.
14. United States Department of Health and Human Services. National Heart, Lung, and Blood Institute. Your Guide to Lowering Your Blood Pressure with DASH.
15. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 2008; 168:713-720. doi: 10.1001/archinte.168.7.713.

16. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet and Incidence of Stroke: Results From 2 Prospective Cohorts. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):986-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012675.
17. Struijk EA, May AM, Wezenbeek NL, et al. Adherence to dietary guidelines and cardiovascular disease risk in the EPIC-NL cohort. *Int J Cardiol*. 2014; 176:354–359. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.017
18. Juan J, Liu G, Willett WC, et al. Whole Grain Consumption and Risk of Ischemic Stroke: Results From 2 Prospective Cohort Studies. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3203-3209. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018979. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29127271
19. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(7):1071-1090. doi:10.1080/10408398.2017.1392288. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29039970
20. Kim K, Hyeon J, Lee SA et al. Role of Total, Red, Processed, and White Meat Consumption in Stroke Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017. PMID: 28855166
21. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2012; 43:2556–2560. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663286
22. Yang C, Pan L, Sun C, et al. Red Meat Consumption and the Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May; 25(5):1177-1186
23. Bernstein AM, Pan A, Rexrode KM, et al. Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women. *Stroke*. 2012; 43:637–644. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.633404.
24. Zhao W, Tang H, Yang X, et al. Fish Consumption and Stroke Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar;28(3):604-611. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.036
25. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, et al. Intake of animal products and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Int J Epidemiol*, 32 (2003), pp. 536-543
26. Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, et al. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99 *Am J Med*, 118 (2005), pp. 239-245
27. F Nahab, K Pearson, MR Frankel, et al. Dietary fried fish intake increases risk of CVD: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study *Public Health Nutr*, 19 (2016), pp. 3327-3336
28. Wallin A, Orsini N, Forouhi NG, et al. Fish consumption in relation to myocardial infarction, stroke and mortality among women and men with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Clin Nutr*, 37 (2018), pp. 590-596
29. Bushkin-Bedient S, Carpenter DO. Benefits versus risks associated with consumption of fish and other seafood *Rev Environ Health*, 25 (2010), pp. 161-191
30. Salonen JT, Seppänen K, Lakka TA, et al. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland *Atherosclerosis*, 148 (2000), pp. 265-273
31. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Nutrition committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease *Circulation*, 106 (2002), pp. 2747-2757
32. Shi ZQ, Tang JJ, Wu H, et al. Consumption of nuts and legumes and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. PMID: 25154028 Review
33. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, et al. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014. PMID: 24898241 Free PMC article. Review
34. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, et al. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation*, 116 (2007), pp. 2553-2562
35. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, et al. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Nutr*. 2016;35:704–16
36. Xu L, Lam TH, Jiang CQ, et al. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses. *Eur J Clin Nutr*. 2019;58:785–96.
37. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA*. 2019;321:1081–95
38. Myung SK, Ju W, Cho B, et al. Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 346:f10
39. He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke*. 2004;35(1):169–174

40. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, et al. Folate, vitamin B6, vitamin B12, and methionine intakes and risk of stroke subtypes in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2008;167(8):954–961
41. Weng LC, Yeh WT, Bai CH, et al. Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? *Stroke.* 2008;39(12):3152–3158
42. Van Guelpen B, Hulthén J, Johansson I, et al. Folate, vitamin B12, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake. *Stroke.* 2005 Jul; 36(7):1426-31
43. Huang T, Chen Y, Yang B, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr.* 2012 Aug; 31(4):448-54
44. Vermeulen EG, Stehouwer CDA, Valk J, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B on cerebrovascular atherosclerosis and white matter abnormalities as determined by MRA and MRI: a placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(4):256–261
45. Chen GC, Lu DB, Pang Z, et al. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2:e000329. doi: 10.1161/JAHA.113.000329
46. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Nov 24;14(1):178. doi: 10.1186/s12916-016-0721-4. PMID: 27881167
47. Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol.* 2014; 174:669–677. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.225
48. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia: A Prospective Cohort Study. *Stroke.* 2017 May;48(5):1139-1146. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016027. PMID: 28428346
49. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, et al. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012 May; 95(5):1190-9.
50. Larsson SC, Akesson A, Wolk A.J. Sweetened beverage consumption is associated with increased risk of stroke in women and men. *Nutr.* 2014 Jun;144(6):856-60. doi: 10.3945/jn.114.190546
51. Shen L, Song LG, Ma H, et al. Tea consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012; 13:652–662
52. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Black tea consumption and risk of stroke in women and men. *Ann Epidemiol.* 2013; 23:157–160
53. Kokubo Y, Iso H, Saito I, et al. The impact of green tea and coffee consumption on the reduced risk of stroke incidence in Japanese population: the Japan public health center-based study cohort. *Stroke.* 2013; 44:1369–1374
54. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2011; 174:993–1001
55. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, et al. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med.* 2012; 366:1891–1904
56. Dong JY, Iso H, Yamagishi K, et al. Chocolate consumption and risk of stroke among men and women: A large population-based, prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2017 May;260:8-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.004.
57. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Chocolate consumption and risk of stroke: a prospective cohort of men and meta-analysis. *Neurology.* 2012; 79:1223–1229

## Kronik Böbrek Hastalarının Takibi ve Yönetimi

**Dr. Ahmet Murt**

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'na göre evrelendirilmektedir. Hastadan hastaya değişimle birlikte, GFR'nin 60 mL/dk altına düşmesiyle beraber anemi, asidoz, hiperfosfatemi, hipoalbuminemi ve hiperparatiroidi gibi KBH ilişkili komplikasyonlar daha fazla görülmeye başlar. Bununla beraber, klinik olarak KBH, evre 4'e kadar (GFR<30 mL/dk) genelde asemptomatiktir. KBH hastalarında kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalıkları vb) da artmaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi KBH hastalarında büyük önem taşımaktadır:

- Düzenli egzersiz
- Sigaranın bırakılması
- Öncelikle ACE-i veya ARB kullanılarak kan basıncı kontrolü sağlanması (<130/80 mmHg)
- Hiperlipideminin kontrolü (genelde statinlerle)
- Hasta diyabetikse glisemik kontrolün sağlanması (HbA1c < %7.0)

Bu faktörlerin kontrol edilmesinin KBH'nın progresyonunu da engellediği gösterilmiştir.

KBH hastasının takip ve tedavisi ikiye ayrılır. Bunlardan bir tanesi, KBH'nın progresyonunun önlenmesi, diğeri ise komplikasyonlarının yönetimidir.

A. KBH progresyonunun önlenmesi: Yukarıda sayılan kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasına ek olarak, şu önlemlerin alınması önerilmektedir.

- Nefrotoksik olabilecek ilaç ve ajanlara maruziyetin olabildiğince azaltılması: Analjezikler, NSAIDler, radyoyot kontrast ajanlar.
- KBH nedeni olan, altta yatan sistemik hastalıkların (ör. lupus, vaskülit, FSGS, IgA nefropatisi vb) uygun yönetimi.
- Hipovolemiden kaçınılması
- Bulaşıcı hastalıklara ilişkin koruyucu önlemlerin (ör. Senelik influenza aşısı, 5 yılda bir pnömokok aşısı vb.) alınması.
- Dislipideminin tedavisi: >50 yaş, KBH hastalarında (dializ hastaları hariç), kan lipid düzeylerinden bağımsız olarak statin tedavisi önerilmektedir. Öncelikle atorvastatin tercih edilir. Rosuvastatin nefrotoksik olabilmektedir.
- Yüksek protein tüketiminden kaçınılması (günlük tüketim 0,7 g/kg'a kadar düşürülebilir. Bu seviyenin de altına düşürülen protein tüketiminin bir faydası olmadığı gibi artmış mortalite ile ilişkilidir.)
- Proteinürinin önlenmesi: Renal risk oluşturan proteinüri sınırı 500 mg/gün'dür. Tubüllerde protein yükünün artması metabolik ve immünolojik yollarla renal hasarı arttırmaktadır. Proteinüride artış, KBH'nın doğal progresyonunun ilk göstergesidir. Kreatinin bu artıştan ancak bir yıl sonra artmaktadır.
- Tuz kısıtlaması: Günlük önerilen tuz alımı 2-3 g Na'dur. (=5-7,5 g NaCl = 88-112 mEq Na). Hedef içerisinde olundu-

ğunun kontrolü 24 saat idrarda sodyum düzeyi bakılmasıdır. (80-120 mmol / gün olması istenir)

- Aldosterone antagonizması: eGFR>30 olan hipertansif KBH hastalarında düşük doz aldosteron (25 mg/gün) tercih edilebilir. Hiperkalemiye dikkat edilmelidir.

**Kan Basıncı Kontrolü:** Hipertansiyon, kiminde bir neden, kiminde ise bir sonuç olarak KBH hastalarının çok büyük bir kısmında mevcuttur. KBH'da ilk tercih olan anti-hipertansif ajanlar ACE-i ve ARB'lerdir. İleri KBH evrelerinde, bu ajanların akut böbrek hasarı ve hiperkalemi yapıcı yan etkilerinden korkulsa da, faydaları KBH'nin tüm evreleri için geçerlidir. ACE-i başlanacak KBH hastalarından hastanın dehidrate olmadığına dikkat edilmeli ve eş zamanlı NSAID kullanımından kaçınılmalıdır. İlaça ilk başlangıç anında %20 kadar bir GFR kaybı kabul edilebilir. Hiperkalemi durumunda ilacın kesilmesi ancak K>6 mEq/L olursa düşünülmelidir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (ör. nifedipin, amlodipin) olabildiğince tercih edilmemelidir. Ayrıca, kan basıncının fazla düşürülmesinden de kaçınılmalıdır. Bu durum ortostatik hipotansiyon ile kendini belli eder.

Beta-blokerlerin diyabet riskini arttırdığı hatırlanmalı ve sadece koroner arter hastalığı öyküsü de olan KBH hastalarında tercih edilmelidir. Karvedilol, metoprolol göre insülin direncini daha az arttırdığından tercih edilebilir.

- Progresyonun önlenmesinde gelecek vadede farmakolojik yaklaşımlar: Endotelin reseptör blokerleri, vasopeptid inhibitörleri, renin inhibitörleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, SGLT-2 inhibitörleri, pifrenidon, hepatosit büyüme faktörü, sulodexid.
- Özellikle SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin ve empagliflozin) ve yeni rejenerasyon selektif mineralokortikoid reseptör antagonisti eplerenonun proteinüri azaltıcı ve KBH progresyonunu önleyici etkileri ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Eplerenonun ile hiperkalemi riskine ise dikkat edilmelidir.

## B. KBH komplikasyonlarının yönetilmesi

- Sıvı ve elektrolit dengesinin takibi: KBH'nin ileri evrelerinde tuz ve sıvı alımının kısıtlanması düşünülmelidir. Gerekli görülen hastalarda furosemid başlanabilir.
- Hiperkalemi: Loop diüretiklerin kullanımı ve asidozun düzeltilmesi potasyum kontrolüne yardımcı olabilecek stratejilerdir.
- Asidozun düzeltilmesi: Hedef serum bikarbonat düzeyi 22 mEq/L olacak şekilde sodyum bikarbonat desteği verilmelidir.
- Anemi: KBH anemisi normokrom-normositer bir anemidir. WBC ve trombositler normal seviyededir. Demir deposu yeterli seviyede ise (ferritin>200 veya transferin saturasyonu>%20), eritropoez stimüle edici ajanlar (ESA) ile renal anemi kontrol edilebilir. Hedef hemoglobin seviyesi 10-12 g/dL'dir. ESA'ların yan etkileri arasında kan basıncında yükselme ve tromboembolik olaylarda artış sayılabilir. Bu nedenle olabilecek en düşük doz kullanılmalıdır. Ayrıca, KBH hastalarında, mutlak gerekli olmadıkça kan transfüzyonlarından kaçınılmalıdır. HIF prolin hidroksilaz inhibitörleri (HIF stabilizatörleri) anemi tedavisinde yeni kullanıma girecek olan bir diğer tedavi seçeneğidir.
- Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri normal aralıkta tutulmalıdır.
- Hiperfosfatemi tedavisi: Fosfor alımının kısıtlanması ve fosfor bağlayıcı ajanlar kullanılabilir. Bunlar arasında alüminyum hidroksid, kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılar, sevelamer ve lantanum bulunmaktadır.
- Hiperüriseminin kontrolü: HLA B58 alelini taşıyanlarda allopurinol hipersensitivitesi hatırlanmalıdır. Başlangıç dozu

1,5 mg \* eGFR olabilir. 8 haftalık bir süreç içerisinde tolere edebildiğinde ürik asit 7 mg/dL'ye düşürülene kadar doz arttırılabilir.

- D vitamini ve aktif D vitamini ajanlar ile sekonder hiperparatiroidi kontrol altına alınmaya çalışılır. Aktif D vitaminleri (alfacalcidol, calcitriol, paricalcitol vb) düşük dozda başlanarak, yanıtı göre doz kademeli olarak arttırılır. Sekonder hiperparatiroidi yeterince kontrol altına alınamazsa kalsimimetik ajan (sinakalset) tedaviye eklenebilir.

#### C. Renal Replasman Tedavisi (RRT) kararının verilmesi

GFR < 15 mL/dk altına düştüğünde RRT ile ilgili hazırlıklar yapılmalıdır. Hemodiyaliz veya periton diyalizi tercih edilebileceği gibi, böbrek nakli de planlanabilir. Kabaca, mutlak RRT başlanması gerekli olan bir GFR değeri bulunmaktadır. Ancak, GFR, 10-15 mL/dk aralığında iken, hemodiyaliz tercih edecek hastalarda arteri-venöz fistül (AVF) oluşturulması sağlanmalıdır. Venlerin hemodiyalize imkan tanıyacak seviyede gelişmeleri 8-10 haftayı bulabilmektedir ve AVF oluşturulması ile zaman kazanılmış olur. RRT başlanması için en uygun yaklaşım, kontrol edilemeyen üremik semptomlar (bulantı, kaşıntı vb), volüm yükü veya hipertansiyon olması durumudur. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli birbirleri arasında geçişlidir. Yani RRT, bir modalite ile başlandıktan sonra bir diğerine geçilebilir. Herhangi bir diyaliz başlanmadan yapılan böbrek nakline pre-emptif nakil denmektedir. Pre-emptif nakil, uygun canlı böbrek vericisi olan evre 5 KBH hastalarını damar yolu oluşturulması ve diğer diyaliz ilişkili risklerden koruyan bir yaklaşım olarak tercih edilebilir.



## Osteoporoz Tedavisinde Denosumab

Arzu Okyar Baş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkilendirilen, kronik progresif bir hastalıktır. Yaşla beraber sıklığının artması ve yaşlı hastada başta kırık olmak üzere bir çok olumsuz sonuç ile ilişkilendirilmesi nedeniyle de geriatrik bir sendrom olarak adlandırılmaktadır. İyi planlanmış bir osteoporoz tedavisi bu olumsuz sonuçlardan kaçınmak için en kritik noktayı oluşturmaktadır. Bir çok tedavi seçeneğinden biri olan Denosumab, bir insan monoklonal antikoru olup antirezorptif etkinlik ve kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış sağlaması sayesinde kırık riskini azaltığının gösterilmesiyle 2010 yılından itibaren osteoporoz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [1]. Bu derlemede denosumab tedavisi gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

### 1. Etki Mekanizması

Nükleer faktör kappa-b ligand reseptör aktivatörü (RANKL), tümör nekrosis faktör (TNF) ailesinin bir üyesi olup osteoklast fonksiyonelliğinde önemli rol oynamaktadır. RANKL hem osteoklastların hem osteoklast prekürsörlerinin üzerinde bulunan reseptör (RANK) ile etkileşime girer. RANKL ve RANK etkileşimi hematopoietik hücrelerin aktivasyonu, göçü, kemik rezorpsiyon sürecini başlatan osteoklast serisine ait hücrelere farklılaşması ve füzyonuyla sonuçlanır [2]. Denosumab RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engelleyerek osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve sağkalımını azaltır. Böylelikle kemik rezorpsiyonu ve kemik mineral yoğunluğunda azalma da engellenmiş olur.

### 2. Denosumab Tedavisinin Yönetimi

#### 2.1. Hasta Seçimi

Osteoporoz tedavilerini bire bir karşılaştıran az sayıda çalışma olması da göz önünde bulundurulduğunda, tedavi seçiminde bireyselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir. Hastanın kırık riski, eşlik eden kronik hastalıkları ve kişisel tercihleri göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılması önerilmektedir. Klasik bilgi olarak postmenapozal kadın hastalarda yüksek kırık riski grubunda da değilse denosumab birinci tercih olarak görülmemektedir. Yaşlı, oral bifosfonat tedavisini tolere etmekte ya da sürdürmekte zorlanan, diğer tedavilere yanıtız, yüksek kırık riski olan ya da renal yetmezliği olan hastalarda ise başlangıç tedavisinde kullanılabilir.

Altı ayda bir kez subkutan olarak verilen Denosumab'ın lomber vertebra ve femur kemik mineral dansitesi üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, denosumab placebo ile karşılaştırılmıştır. Üç yıllık takip sonucunda denosumabın placeboya göre daha az yeni vertebra kırığı, femur kırığı ve non-vertebral kırık ile ilişkili olduğu, hem kalça hem lomber vertebrada kemik mineral dansitesinde artış sağladığı ve kemik turnover markerlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[3]. Postmenapozal hastalarda yapılmış 10 yıllık tedavisi sonrası kemik mineral yoğunluğunu değerlendiren bir başka çalışmada da denosumab tedavisinin lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunda artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [4]. Oral alendronat tedavisini denosumab tedavisi ile karşılaştıran bir çalışma ise 1189 postmenapozal kadında yapılmış olup kemik mineral yoğunluğunun hem femur hem lomber vertebra için denosumab kolunda daha yüksek olduğu görülmüştür[5]. Denosumab'ın daha önce alendronat kullanmış olan postmenapozal kadınlarda da devam tedavisinde alendronat ile karşılaştırılmasında denosumab ile devam edilen grupta anlamlı bir kemik mineral yoğunluğu artış farkı gözlenmiştir[6].

Denosumabın erkek hastalarda osteoporoz tedavisindeki etkinliğini değerlendiren daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. 242 erkek hastada denosumab ile placeboyu karşılaştıran bir çalışmada 12 ay sonunda denosumab tedavisinin tüm alanlarda anlamlı kemik mineral dansitesinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[7]. Prostat kanseri tanılı erkek hastalarda yapılan bir başka çalışmada da denosumabın daha az vertebra kırığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[8].

#### 2.2. Tedavide Pratik Noktalar

Denosumab tedavisinin kesilmesiyle beraber artmış bir vertebral kırık riski bulunmaktadır. Tedaviye uygun şekilde (altı ayda bir) devam edilmemesi bu riski arttıracığından denosumab tedavisine başlanılacak hastalarda tedavi öncesi bu durum iyi bir şekilde anlatılmalıdır[9]. Eğer herhangi bir sebeple denosumab tedavisi ile devam edilemeyecekse de bir başka antirezorptif tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi öncesi hastalar hipokalsemi ve d vitamini eksikliği açısından değerlendirilmeli ve replasmanları yapılmadan tedaviye başlanmamalıdır. Denosumab tedavisi de kemik yapılımasını etkilediği için, bu tedavi ile bifosfonat tedavisine benzer

şekilde çene osteonekrozu riski bulunmaktadır. Bu nedenle osteoporoz tedavisi öncesi, planlı dış müdahalelerinin yapılması önerilir.

Denosumab tedavisi subkutan olarak, altı ayda bir 60 mg dozunda yapılmaktadır. Üst kol, karın ya da uyluktan enjeksiyon yapılabilir. Tek kullanımlık önceden enjeksiyona hazır iğneler ile uygulanmaktadır. Muhafazası esnasında soğuk zincire dikkat edilmesi, uygulamadan 15-30 dk önce oda sıcaklığına çıkarılmalıdır. Renal atılımı olmadığı için kronik böbrek hastalığında doz ayarlaması gerekmemektedir.

### 2.3. Tedavi Monitorizasyonu

#### 2.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu

Denosumab tedavisinde kemik mineral dansitometri ile takip temel olarak diğer osteoporoz tedavilerinin takibi ile aynıdır. Takip sıklığı önerileri değişmekle beraber iki yıldan daha sık aralıklarla takip genellikle önerilmemektedir.

#### 2.3.2. Serum Kalsiyum Düzeyi

Kronik böbrek hastalığı ya da hipokalsemi için predispozan olabilecek bir risk faktörü taşıyan kişiler denosumab tedavisi sonrası hipokalsemi gelişimi riski taşımaktadır. Özellikle, düzenli hemodiyaliz ihtiyacı olan ciddi renal yetmezlikli hastalar ciddi hipokalsemi, hastaneye yatış ve mortalite için risk taşımaktadır. Hipokalsemi riski taşıyan hastalarda aralıklı serum düzeyi takibi önerilir. Risk taşımayan hastalarda rutin kalsiyum takibi önerilmez.

### 2.4. Tedavi Süresi

Bifosfonatların aksine denosumab tedavisinde ilaç tatili gerekmez. Eğer tedaviye herhangi bir sebeple devam edilemeyecekse bir başka tedaviye geçilmesi önerilir. Denosumab tedavi süresine yönelik bir fikir birliği olmamakla birlikte FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) çalışması ile 10 yıllık kullanımda da denosumab'ın etkinliğini sürdürdüğü gösterilmiştir[4, 10].

### 2.5. Tedavinin Kesilmesi ya da Gecikmesi

Denosumab tedavisindeki gecikme ya da tedavinin kesilmesi hızlı kemik kaybı ve son yapılan dozdan sonra yedi ay gibi kısa bir sürede artmış vertebral kırık riski ile ilişkilidir[11]. Bu nedenle tedavide iki üç aydan daha uzun süreli bir gecikme yaşanacak ise bir başka tedavi modalitesi ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.[12]

### 2.6. Diğer Önemli Yan Etkiler

#### 2.6.1. Hipokalsemi

Denosumab hipokalsemisi olan hastalarda kalsiyum düzeyi normale gelmeden kullanılmamalıdır. Kronik böbrek hastalığı, hipoparatiroidi ya da malabsorbsiyonu olan hastalar denosumab tedavisi sonrası hipokalsemi riski taşımaktadır[13]. Normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde uygun şekilde günlük kalsiyum (1000 mg) and vitamin D (400 to 800 IU) alımı yeterlidir. Denosumab kullanımı sonrası, hipokalsemi için ek risk taşımayan hastalarda geçici hafif düzeyde ve asemptomatik hipokalsemi görülebilir.

#### 2.6.2. Kemik Yapılanmasının Aşırı Baskılanması

Denosumab etki mekanizması olarak kemik turnover üzerine etkili olduğu için nadiren de olsa kemik yapılanmasında aşırı baskılanma nedeniyle uzun dönem kullanımda çene osteonekrozu, atipik kırıklar ve gecikmiş kemik iyileşmesi bildirilmiştir.[14, 15]

#### 2.6.3. İmmun Sistem Üzerine Etkileri

Osteoklastlar üzerine bilinen etkilerine ek olarak, RANKL'in immun sistem üzerine olan etkileri uzun dönemde olası enfeksiyöz ve neoplastik yan etkileri akla getirmektedir.[16] Genel olarak yapılan çalışmalarda immun sistem üzerine olan yan etkiler denosuman, placebo ve alendronat gruplarında benzer görülmüş olsa da az sayıda çalışmada hastane yatışı gerektiren ciddi enfeksiyonlar denosumab kullananlarda daha sık olarak görülmüştür.[3, 17] FREEDOM çalışmasında da egzema ve hastaneye yatış gerektiren ciddi selülit sıklığı da denosumab alan grupta daha fazla olarak saptanmıştır.[17] Malignite sıklığı ile ilgili çalışmalarda denosumab ile artmış bir malignite sıklığına rastlanmamıştır.

## KAYNAKÇA

1. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S: **Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review.** *Adv Ther* 2022, **39**(1):58-74.
2. Kostenuik PJ: **Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength.** *Curr Opin Pharmacol* 2005, **5**(6):618-625.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A *et al*: **Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.** *N Engl J Med* 2009, **361**(8):756-765.
4. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K *et al*: **10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension.** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, **5**(7):513-523.
5. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H *et al*: **Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial.** *J Bone Miner Res* 2009, **24**(1):153-161.
6. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG: **Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**(1):72-81.
7. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwiński E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD *et al*: **A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(9):3161-3169.
8. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A *et al*: **Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer.** *N Engl J Med* 2009, **361**(8):745-755.
9. Leder BZ: **An Essential Warning.** *J Bone Miner Res* 2018, **33**(2):188-189.
10. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P *et al*: **The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study.** *Osteoporos Int* 2015, **26**(12):2773-2783.
11. Brown JP, Dempster DW, Ding B, Dent-Acosta R, San Martin J, Grauer A, Wagman RB, Zanchetta J: **Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study.** *J Bone Miner Res* 2011, **26**(11):2737-2744.
12. [<https://www.asbmr.org/ASBMRStatementsDetail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-in-era-o> (Accessed on May 18, 2020)]
13. Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E, Fleet JL, Kanagalingam T, Karp I, Khan T, Muanda FT, Nash DM, Silver SA *et al*: **Hypocalcemia Risk of Denosumab Across the Spectrum of Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study.** *J Bone Miner Res* 2023, **38**(5):650-658.
14. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC: **Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy.** *Mayo Clin Proc* 2013, **88**(4):418-419.
15. Cating-Cabral MT, Clarke BL: **Denosumab and atypical femur fractures.** *Maturitas* 2013, **76**(1):1-2.
16. Whyte MP: **The long and the short of bone therapy.** *N Engl J Med* 2006, **354**(8):860-863.
17. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J: **Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(6):2149-2157.

## Multivitaminler

DR. AYKUT BULU

ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

dr.aykutbulu@hotmail.com

Multivitamin ve mineral takviyeleri sık kullanılmakla birlikte son on yılda kullanımı daha da artmıştır. Multivitamin kullanımı özellikle yaşlı popülasyonda olmakla birlikte genel popülasyonda da oldukça yaygın hale gelmiştir. Halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, unutkanlık, uyku problemleri, kas krampları, ağrı gibi birçok semptomu olan kişiler multivitamin kullanmayı daha çok tercih etmektedir(1). Magnezyum, selenyum, çinko, omega-3, glutatyon, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, resveratrol gibi ürünler eczanelerden sık olarak alınmaktadır.

Bireylerin vitamin ve minerallerle desteklenmesinin; bilişsel ve psikolojik işlevlere, zihinsel ve fiziksel yorgunluğa pozitif yönde etki edebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12 vitaminleri ile C vitamini, demir, magnezyum, çinko gibi vitamin ve minerallerin günlük yeterli miktarda alınması önemlidir. Bu vitamin ve minerallerin normal bilişsel işlevin sürdürülmesine, algılanan zihinsel ve fiziksel yorgunluğu azaltarak olumlu ruh halini destekleyerek refah halinin artmasına katkıda bulunabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(2).

**B vitaminleri:** B vitamini(özellikle B6, B9 ve B12 olmak üzere) eksiklikleri anemi yapabilir. Kobalamin (B12 vitamini) eksiklikleri, yorgunluk ve nefes darlığı ile birlikte azalan enerji ve egzersiz toleransına neden olabilir. B12 vitamini eksikliği unutkanlık, halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, denge kaybı ve nöropatik ağrı yapabilir. Bu hematolojik semptomlar, eksikliğin nedenine ve ciddiyetine bağlı olarak değişen B12 vitamini takviyesi ile geriler ve kaybolur(3). Alım eksikliği, mide ve barsak hastalıkları, metformin kullanımı, proton pompa inhibitörü kullanımı gibi birçok nedene bağlı B12 vitamini eksikliği görülebilir. B12 vitamini düzeyinin 200pg/ml'nin üzerinde olması normal olarak kabul edilse de klinik pratikte B12 vitamini düzeyinin 300 pg/ml'nin üzerinde tutulması önerilmektedir. Geriatrik popülasyonda B12 vitamini düzeyinin 400 pg/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir. B12 vitamininin oral preparatları mevcut olup oral alamayan, mide veya barsakta emilim bozukluğu olan veya B12 vitamini düzeyi çok düşük olan hastalara parenteral formları tercih edilebilir(3).

**Demir:** Yetişkinlerde demir eksikliğinin yaygın semptomları arasında halsizlik, yorgunluk, solukluk, saç dökülmesi, tırnaklarda şekil bozukluğu ve efor kapasitesinde düşme yer alır. Demir eksikliği anemiye neden olabileceği gibi anemi olmadan da demir eksikliği ve buna bağlı semptomlar görülebilir. Demir eksikliği erkeklerde kronik hastalık, kan kaybı, mide-barsak emilim bozuklukları, malignite gibi nedenler açısından mutlaka araştırılmalıdır. Kadınlarda ise premenopozal dönemde bir miktar demir eksikliği menstrüel kanamalara bağlı olabilir de postmenopozal dönemde demir eksikliği araştırılmalıdır(4). Bu nedenle tedavi ederken nedende araştırıp bulmak önemlidir. Demir eksikliği tedavisinde mümkünse +2 değerli demir preparatları tercih edilmelidir. Demir preparatlarının gaitayı siyaha boyayabileceği göz önünde bulundurulmalı, hastalara böyle bir durum olabileceği ve endişe etmemesi gerektiği anlatılmalıdır. Demir preparatları daha iyi emilim açısından mümkünse aç karnına veya öğün aralarında kullanılmalıdır. Gastrointestinal iritasyon semptomları ve iştah artışı yapabilmektedir. Oral formu tolere edemeyen, emilim bozukluğu olan veya ileri düzey demir eksikliği olan hastalara parenteral demir tedavisi verilebilir(4). Parenteral demir tedavisi var olan enfeksiyonu alevlendirebileceğinden enfeksiyon varken verilmemeli ve alerjik reaksiyon gelişebilmesi açısından dikkatli olunmalıdır.

**Vitamin D:** Vitamin D eksikliğinde sık olarak görülmektedir. Dünyada yaklaşık 1 milyar kişide D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliği nöropsikiyatrik hastalıklar(Alzheimer, demans, parkinson, multiple skleroz, şizofreni), kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar(diabetes, obesite, metabolik sendrom, insülin direnci), otoimmün hastalıklar(Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi), astım, kanserler vb. birçok hastalıkla ilişkili olduğu belirlenmiştir(5,6). D vitamini eksikliği alım azlığı, beslenme bozuklukları, güneş yetersizliği, böbrek hastalıkları gibi birçok nedene bağlı görülebilmektedir. 25-hidroksi-vitamin D3 düzeyinin normal popülasyonda 30-50 ng/ml olması önerilmektedir(7). Geriatrik popülasyonda 70ng/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir. D vitamininin tablet, kapsül, damla, ampul gibi formları olmakla birlikte hangi formun verileceği oral alım alamayacağı, emilim bozukluğu olup olmaması ve d vitamini eksikliğinin düzeyine göre tercih edilmelidir.

**Magnezyum:** Magnezyum normal hücre ve organ fonksiyonunu sürdürmek için gereklidir. Yetersiz magnezyum seviyeleri iskelet deformiteleri, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom, migren, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Serum magnezyum seviyeleri her zaman toplam vücut magnezyum durumunu yansıtmaz. O nedenle kan değerlerinin normal olması magnezyum eksikliği olmadığını anlamına gelmez(8). Kas, kemik ve diğer dokulardaki eksikliklerden dolayı pek çok şikayet görülmektedir. Magnezyumun eritrosit içi ideal aralık 5,4-6,5 mg/dl olup, normal kan değeri 2,2-2,5 mg/dl olmalıdır. Eksikliğinde halsizlik, yorgunluk, ellerde titreme, kalp ritim bozuklukları, yaygın ağrı, kaslarda kramp gibi birçok semptom görülebilir.

**Çinko:** Dünya sağlık örgütü verilerine göre toplumun yüzde 31 inde çinko eksikliği görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha fazla eksiklik görülüyor. Serum çinko değeri ölçmenin bir anlamı yok. Genelde diyetle alım eksikliği, gastrik cerrahi, alkol, tiazid ve loop diüretikleri, total parenteral nutrisyon tedavisi ve diyabetes mellitus gibi birçok nedene bağlı çinko eksikliği olabilir. Eksikliğinde oligospermi, alopesi, tat alımında bozulma, immün disfonksiyon, gecikmiş yara iyileşmesi gibi bozukluklar görülebilir(9). Çinko tedavisinin kardiyovasküler hastalıklara iyi geldiği, depresyon ve yara iyileşmesinde etkili olduğu, tat ve iştah artışı sağladığı izlenmiştir.

**Omega-3:** Omega-3'ün Alzheimer hastalığı, demans gibi hastalıklara iyi geldiği unutkanlık semptomlarını azalttığı bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma açısından etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bağışıklık sistemini güçlendirici etkileri olduğu bilinmektedir. Göz sağlığı üzerine olumlu etkileri ve yüksek dozda gözde sarı nokta hastalığına iyi geldiği belirtilmektedir. 4 gr/gün omega-3 tedavisinin trigliserid düzeylerini düşürücü etkisi olduğu 2019 da yapılan reduce it çalışmasında gösterilmiştir(10).

**Ginseng:** Ginseng meyvesi, yaprakları ve kökleri olan bir bitkidir; ancak tedavi amacıyla sadece kökleri kullanılır. Stimulan etkiye sahiptir. Adaptöjenik etkisi vardır. Antioksidandır. Fiziksel ve zihinsel performansa destek sağlar. Kognitif bozukluğu olan Koreli deneklerde 6 ay boyunca oral ginseng uygulamasının bilişsel gelişim üzerinde ve özellikle görsel hafıza işlevi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bulunmuştur(11).

**Ginkgo biloba:** Ginkgo biloba bilişsel bozukluklar ve Alzheimer hastalığı için en çok araştırılan bitkisel ilaçlardan biridir. Alzheimer hastalığında erken evrede etkili olan bir üründür(12). Hafızayı ve yaşa bağlı bilişsel işlev kaybını iyileştirmek için yaşlı nüfus tarafından alınan popüler bir besin takviyesidir. Epilepsi ilaçları alanlarda dikkatli kullanılmalıdır.(Epilepsi riski!). Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, Coumadin, heparin ile kanama riski artabilir. Birlikte kullanılması önerilmez. Ginseng, zencefil, sarımsak gibi bitkisel ürünlerle birlikte kullanımında kanama riski artabilir.

**Curcumin:** Zerdaçal türündeki bitkilerin ürettiği parlak sarı renkli kimyasal maddedir. Özellikle Asya'da ya doğrudan zerdaçal olarak ya da yemek tariflerinde mutfak malzemelerinden biri olarak yaygın olarak tüketilmektedir. Curcumin güçlü antioksidan, antiinflamatuar, anti-kanser ve antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle küresel olarak tanınmaktadır. Diyabet ve artrit yanı sıra karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklarda da faydalı olduğu görülmüştür(13). Son zamanlarda, nörodejeneratif hastalıkların başlamasını önlemek veya geciktirmek için curcumin kullanımına ilgi artmaktadır. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Multipl Skleroz, Huntington hastalığı, Prion hastalığı, inme, Down sendromu, otizm, Amyotrofik lateral skleroz, anksiyete, depresyon ve yaşlanma gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda curcuminin olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir(13).

**ÖZETLE:** Multivitamin kullanımı son yıllarda oldukça popüler olmasına rağmen yeterli bilgi klavuzlarda neredeyse yok. Kanıtlar sınırlı. Hayvan çalışması çok olmasına rağmen klinik çalışma ve randomize kontrollü çalışma az. Multivitaminleri doğru zaman ve doğru kişide kullanırsak ihtiyaç duyulan desteği sağlar, yaşam kalitesini artırır, enerjiyi artırır. Birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakla birlikte birçok hastalığın gelişmesini engelleyebilir. Bu hastalıkların semptomlarının iyileşmesini sağlar. Eksiklik olmayan sağlıklı yetişkinlerde ek faydası yoktur.

## KAYNAKLAR

- 1- Biesalski HK, Jana T. Multivitamin/mineral supplements: Rationale and safety. Nutrition 2017 Apr; 36: 60-66.
- 2- Tardy AL, Pouteau E, Marquez D. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. Nutrients. 2020 Jan; 12(1): 228.
- 3- Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N. Engl. J. Med. 2013;368:149–160.
- 4- Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. Dtsch Arztebl Int. 2021 Dec 10;118(49):847-856.
- 5- Zang R, Li B, Gao X. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2017 Apr;105(4):810-819.
- 6- Adamczak M, Surma S, Wiğcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. Curr Hypertens Rep. 2020 Jul 15;22(8):57.
- 7- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov; 99(11): 4336-45.
- 8- Razzaque M. Magnesium: Are We Consuming Enough? Nutrients. 2018 Dec 2;10(12):1863.
- 9- Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. Nutrients. 2019 Sep 22;11(10):2273.
- 10- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.
- 11- Park KC, Jin H, Zheng R. Cognition enhancing effect of panax ginseng in Korean volunteers with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Transl Clin Pharmacol. 2019 Sep; 27(3): 92–97.
- 12- Liao Z, Cheng L, Li X. Meta-analysis of Ginkgo biloba Preparation for the Treatment of Alzheimer's Disease. Clin Neuropharmacol. 2020 Jul/Aug;43(4):93-99.
- 13- Bhat A, Mahalakshmi AM, Ray B. Benefits of curcumin in brain disorders. Biofactors. 2019 Sep;45(5):666-689.

## Sahadan DPP-4 Deneyimlerimiz

### Uzm.Dr.Berçem Afşar Karatepe

İç Hastalıkları Uzmanı

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi İç Hast. Kliniği

drbercem@hotmail.com

Diabetes mellitus; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bir defekt olması sonucu ortaya çıkan, hiperglisemiyle karakterize metabolik bir hastalıktır.

Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden metabolik komplikasyonlara neden olan bir sendromdur.

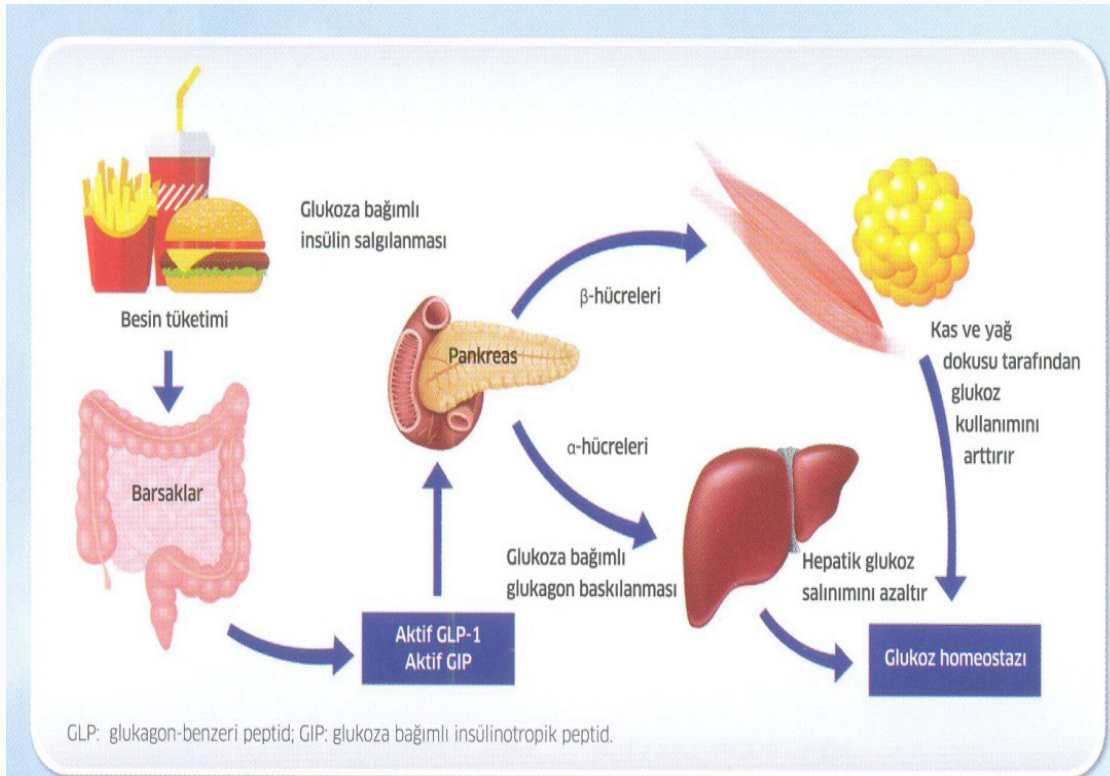
- I. Tip 1 diyabet
  - A. İmmün aracılı
  - B. İdiyopatik
- II. Tip 2 diyabet
- III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
- IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
  - beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) MODY ler
  - İnsülinin etkisindeki genetik defektler
  - Endokrinopatiler
  - İlaç veya kimyasal ajanlar
  - Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
  - Enfeksiyonlar

İnkretinler beslenme sonrası gastrointestinal sistemdeki hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu artıran eden hormonlardır. İnkretinler gıda alınımı sırasında gastrointestinal kanaldan salgılanıp pankreas, mide, iskelet kasları, kalp akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanır. Yemekten sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından inkretinler sorumlu olup glukoz homeostazında etkilidir. Vücudumuz da iki temel inkretin hormonu vardır. Bunlar glukoz bağımlı insulintropik peptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) olarak isimlendirilir (1).

### İnkretin Mimetik ilaçlar

- Glukagon like peptide-1 (GLP-1) agonistleri ve Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri inkretin mimetik ilaçlardır.
- DPP-4 inhibitörleri; inkretin peptid hormonlarının parçalanmasını engeller ve Tip 2 DM'li hastalarda inkretin etkisini artırır.

Açken serum GIP ve GLP-1 konsantrasyonu oldukça düşüktür ve besin alımını takiben kandaki seviyeleri hızla yükselir. GIP'in yarı ömrü 5-7 dakika, GLP-1'in ise sadece 1-2 dakikadır. GIP gastrointestinal sistemin duodenum ve jejunumda yoğun olarak bulunan K hücrelerinden sekrete edilir. GIP sekresyonu karbonhidrat, lipid ve protein içeren gıda alımından sonra stimüle olur. GLP-1 ise ileum ve kolonda yer alan L hücrelerinden salgılanır. GLP-1 pankreasta insülin salgısını arttırmasının yanında, glukagon sekresyonunu da inhibe eder. Tüm bunların dışında GLP-1 beyinde iştah baskılar ve doyumluk hissi meydana getirir, kas dokuda glikojen sentezi ile glukoz oksidasyonu da artırır (2). Dipeptidil peptidaz-4 enzimi (DPP-4) ise salgılanan inkretinlerin inaktif metabolitlerine hızla yıkılmasına inkretinlerin daha sistemik dolaşıma ulaşmadan inaktive olmasına neden olmaktadır (3). DPP-4 enzimi aktive olduğu sürece GIP ve GLP-1 gibi inkretinlerin glukoz bağımlı insülin sekresyonunu yeterli düzeyde yerine getiremediği gösterilmiştir (4). DPP-4 enzimini kodlayan gende delesyon meydana getirildiğinde glukoz toleransında artış olduğu ayrıca rapor edilmiştir (5). DPP-4 enzimi akciğer, karaciğer, bağırsak ve böbrek dokularının yanı sıra kan dokusunda da bulunmaktadır (6). DPP-4 inhibitörleri oral antidiyabetik ilaçlar grubunda yer alır ve Tip 2 Diabetes mellitus tedavisinde kullanılırlar. DPP-4 inhibitörleri GIP ve GLP-1'in yıkılmasını engelleyerek, GIP ve GLP-1 gibi inkretinlerin artan kan glukoz seviyesine cevap olarak insülin salgısının gerçekleştirilmesine ve kan glukoz seviyesinin azalmasına olanak sağlarlar (7-9). DPP4-inhibisyonu sonrası açığa çıkan antidiyabetik etkiler genellikle GLP-1 üzerinden görülmektedir. GLP-1'deki yükselme sadece postprandial olmayıp, tüm gün devam etmektedir (10-11). Birçok DPP-4 inhibitörü geliştirilmekte olup bu inhibitörler kompetitif ve geri dönüşümlü özelliktedir (12). Saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin ve linagliptin DPP-4 inhibitör ailesinin birer üyeleridir ve ülkemizde diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. DPP4-Inhibitör grubunun ilk ilacı olan sitagliptin Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulurken, saksagliptin 2011 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (13). DPP-4 enzim inhibitörlerinin antidiyabetik etkileri dışında inflamatuvar markırları, oksidatif stresi ve iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı yönünde etkilerinin olduğu gösterilmiştir (14).



Klinik çalışmalarda; sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin veya linagliptin monoterapide birbirine yakın oranlarda HbA1c (%0,4-0,7) düzeylerinde azalma sağlamışlardır. Sitagliptin, saxagliptin ve vildagliptin büyük oranda böbrekten atılırlar. Bundan dolayı orta-ağır böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanması gerekmektedir. Linagliptin büyük oranda böbrek dışı yolla atıldığından böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde doz ayarı yapılmadan kullanılabilir. Yan etkiler %4,3 ile üriner enfeksiyon, %3,6 ile ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,6) ve baş ağrısıdır. Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak, pazara sunulduktan sonra, akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir. Ayrıca, randomize kontrollü Savortimi ve Examine çalışmalarında bu ilaçlardan saksagliptinin ve alogliptinin konjestif kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan vakalarda bir miktar artışa neden olduğu gösterilmiştir. FDA, bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, kalp yetersizliği olan hastalarda bu ilaçların kullanılmaması yönünde uyarı yapmıştır (15).

## Kaynakça

- 1) Idorn T, Knop FK, Jorgensen MB, et al. Elimination and degradation of glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2457-2466.
- 2) Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 407-414.
- 3) Vilsboll T, Agero H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 220-224.
- 4) Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993; 214: 829-835.
- 5) Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6874-6879.
- 6) Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 209-294.
- 7) McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept* 2005; 128: 159-165.
- 8) Behme MT, Dupre J, McDonald TJ. Glucagon-like peptide 1 improved glycemic control in type 1 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2003; 3: 3.
- 9) Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, et al. Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 626-630.
- 10) Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078-2084.
- 11) Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869-875.
- 12) Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: A potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; 48: 141-151.
- 13) Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223.
- 14) Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 129.
- 15) 3. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 18-22 Mayıs 2022 Antalya <https://Temhkongresi.Org/>

## Sahadan Tecrübeler Kah

**Uzm. Dr. Cansu ALICIYILMAZ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ankara Mamak Onur Uğurlu Aile Sağlığı Merkezi

### **Özet:**

Kalbi besleyen koroner arterlerin, beslediği bölgelere herhangi bir nedenle yeterli kan taşıyamaması sonucu miyokarda oluşan iskemi ve nekrozun derecesine göre gelişen hastalıklar ve bu hastalıklarla ilgili komplikasyonların tümü koroner arter hastalığı olarak tanımlanır. Koroner arter hastalıkları; anjina pektoris, akut koroner sendrom kronik koroner kalp hastalığı (KKH), konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm şeklinde sınıflandırılabilir.

Koroner arter hastalıkları sıklıkla ateroskleroza bağlı olarak meydana gelmektedir. Ateroskleroz, arter duvarının kalınlaşarak elastikiyetini kaybetmesi ve sertleşmesidir, arterlerin orta tabakasında kolesterol, (özellikle LDL) yağ, karbonhidrat, bazı kan elemanları, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimleriyle oluşur.

Birinci basamakta dislipidemi tarama ve takipleri koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kılavuzların önerileri doğrultusunda asemptomatik, risk faktörü bulunmayan kişilerde 20 yaşından itibaren 5 yılda bir, 40 yaşından itibaren erkeklerde 2 yılda bir, 50 yaşından itibaren (veya menopozdan sonra) kadınlarda 2 yılda bir, 65 yaşından itibaren ise yıllık lipid profili kontrolü ile dislipidemi taraması yapılması önerilmektedir.

Kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamak için SCORE sistemi kullanılmakta olup risk faktörü olan ve tanı alan hastalarda tedavi ve takip planı oluşturulmaktadır. Bu sayede hastalara erken evrede ulaşılmakta ve ilaç tedavisinin yanı sıra dislipidemide çok önemli bir yeri olan yaşam tarzı değişiklikleri yapılarak hastaya erkenden müdahale edilmekte ve başarı sağlanmaktadır.

Tüm bu sebeplerden ötürü hastanın ilk başvuru noktası olan aile hekimliğinde bütüncül ve biyopsikosozyal yaklaşım sayesinde birinci basamakta koroner arter hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitelerin önüne geçmek mümkündür.



## Asemptomatik Bakteriüriyi Tedavi Edelim mi?

**Cansu Atbaş**

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AB Geriatri BD

Asemptomatik bakteriüri (ABÜ) terimi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) semptomları olmayan bir bireyden uygun şekilde alınan idrar örneğinde bakteri izolasyonunu ifade eder. İYE'nin klasik semptomları sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi, ağrılı idrar yapma ve kosta-vertebral açı hassasiyeti gibi fokal genitoüriner semptomlardır [1]. Piyüri ( $\geq 10$  wbc/mm<sup>3</sup>) varlığından bağımsız, bakteriüri (1 veya daha fazla türde en az  $10^5$  cfu/mL koloni) varlığından söz edilir. Kadınlarda 2 ardışık orta akım idrar örneğinde, 2'den fazla mikroorganizma türü olmamak şartıyla (veya aynı üropatojenle) en az  $10^5$  cfu/mL koloni veya kateterize idrar örneğinde, tek seferde  $\geq 10^2$  cfu/mL tek patojen çoğalması, erkeklerde tek bir orta akım idrar örneğinde 2'den fazla mikroorganizma türü olmamak şartıyla (veya tek bir üropatojenle) en az  $10^5$  cfu/mL koloni veya kateterize idrar örneğinde tek seferde  $\geq 10^2$  cfu/mL, tek patojenin çoğalması tanı için gereklidir. Asemptomatik bakteriüride en sık tanımlanan bakteri Escherichia coli'dir [2]. ABÜ, kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır, bunun nedeni muhtemelen kadın üretrasının kısa olması ve böylelikle üretral kanal ve perineden gelen bakterilerin mesaneye daha kısa mesafede ulaşmasıdır. Kadınların çoğunda cinsel ilişkiden sonra geçici bakteriüri görülür, ancak bu kadınların çok azında semptomatik enfeksiyonlar gelişir, çünkü vücudun normal savunma mekanizmaları çoğu durumda semptomatik enfeksiyonu önler [3]. Ayırıcı tanıda akut piyelonefrit, mesane kanseri, Klamidya enfeksiyonları (klamidyal genitoüriner enfeksiyonları), sistit (bakteriyel olmayan), Herpes simpleks enfeksiyonları, interstisyel sistit, pelvik inflamatuvar hastalık, böbrek ve perirenal apse, uretrit ve vajinit tanıları yer almalıdır [3]

ABÜ; steril piyüri, rekürren idrar yolu enfeksiyonu, katater ilişkili idrar yolu enfeksiyonu ile karıştırılmamalıdır. Steril piyüri, İYE semptomu olan ve piyürisi saptanan hastaların idrar kültürlerinde üreme olmamasıdır. Altta yatan neden Tüberküloz, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis ve herpes vaginitleri gibi enfeksiyonlar olabilmektedir. Rekürren idrar yolu enfeksiyonu, hastada antimikrobiyal tedavi sonrası gerileyen, 12 ayda  $\geq 3$  konfirme İYE, 6 ayda  $\geq 2$  semptomatik İYE olmasıdır. Kateter ilişkili İYE, kalıcı kateter veya suprapubik kateter varlığında veya kateter çıktıktan sonra 48 saat içinde İYE semptomları ile birlikte tek bir kateter örneğinde  $\geq 1$  bakteri türünde  $\geq 10^3$  cfu/mL üreme olmasını ifade eder.

Asemptomatik bakteriüri sık olarak görülmektedir [3]. Bebeklerin ve küçük çocukların %0,5'inden azında ABÜ bulunurken, görülme sıklığı yaşla birlikte artar. İnsidans, menopoz öncesi sağlıklı kadınlarda %5 veya daha azdır, 65-80 yaşlarındaki kadın ve erkeklerde %15 veya daha fazladır ve 80 yaşından sonra uzun süreli bakımda %40 ila %50'ye kadar yükselmeye devam eder [3]. Sıklıkla 60 yaşına kadar olan kadınlarda, diyabetli hastalarda ve yaşlı yetişkinlerde tespit edilmektedir [4]. Ancak ABÜ'sü olan hastaların çoğunda herhangi bir olumsuz sonuç görülmez ve antibiyotik tedavisinden klinik fayda görmezler [4]. Pediatrik hastalar, gebe hastalar, mukozal kanamanın beklendiği ürolojik işlemler geçiren hastalar, yakın zamanda böbrek nakli yapılan hastalar, yaşlı yetişkinler ve diabetes mellitus tanılı hastalar gibi özel hasta gruplarında, ABÜ tarama, tanı ve tedavi yönetim kararları daha fazla önem arz etmektedir. Gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasının vurgulandığı bir çağda önemli klinik soru şudur: Asemptomatik bakteriürisi olan hangi hastalar tedaviden fayda görür? 2019 yılında Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından, ABÜ yönetimiyle ilgili bir kılavuz yayınlanmıştır. Örneğin; bebeklerde ve çocuklarda ASB için tarama yapılması veya tedavi edilmesi önerilmemektedir (*güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt*). Sağlıklı premenopozal, hamile olmayan kadınlar veya sağlıklı postmenopozal kadınlarda da, ABÜ için tarama yapılması veya tedavi edilmesi önerilmemektedir (*güçlü öneri, orta kalitede kanıt*). Gebe kadınlarda ABÜ taraması ve tedavisini önerilmektedir (*güçlü öneri, orta kalitede kanıt*). ABÜ'lü hamile kadınlarda, daha kısa bir süre yerine, 4-7 günlük antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (*zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt*) [5]. ABÜ'sü olan hamile kadınlar, mukozal kanamanın beklendiği ürolojik prosedürler uygulanan hastalar ve böbrek naklini takip eden ilk üç ayda olan hastalara asemptomatik bakteriüri açısından tedavi önerilmektedir [3].

Yaşlı yetişkinlerde mesanenin tam olarak boşaltılmamasının ABÜ görülme sıklığının artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [4]. Ayrıca obstrüktif üropati (taşlar, prostat hipertrofisi, sistosel vb.), perinenin dışkı ile kirlenmesi (özellikle kadınlarda), kalıcı idrar sondaları ve idrar yolunun sık sık enstrümantasyonu da ABÜ olasılığını artıran faktörlerdir [6]. Her yaşta olduğu gibi yaşlı yetişkinlerde de, ABÜ görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir [3]. Enfeksiyon, 65 yaş ve üzeri bireylerde önemli bir ölüm nedenidir [7]. Artan konfüzyon, düşme ve anoreksi gibi spesifik olmayan semptomlarla ilişkili olabilir fakat bu spesifik olmayan semptomlar yaşlı

yetişkinlerde yaygındır ve enfeksiyon için yüksek pozitif öngörü değerine sahip değildir [8, 9]. Enfeksiyonlar ayrıca yaşlı yetişkinlerde fonksiyonel düşüşe neden olur ve de altta yatan hastalıkları şiddetlendirir. İYE, 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. Genel popülasyonla aynı eşik değerlerle teşhis edilir ve yönetilir [10, 11]. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda tanı koymak daha karmaşık ve zordur. Kronik üriner semptomların farklı olması, diabetes mellitus gibi hastalıkların ve demans ve deliryum gibi bilişsel bozuklukların daha yüksek prevalansının olması bunun sebebidir. Ayrıca, bu yaş grubunda ABÜ yüksek prevalansta görüldüğü ve bu da sıklıkla aşırı taniya ve gereksiz tedaviye yol açma riski taşıması nedeniyle iyi tanınmalıdır [12].

Yaşlı, fonksiyonel veya bilişsel bozukluğu olan bir hastada ABÜ'yü semptomatik İYE'den ayıran lokalize olmayan semptomların değerlendirilmesi klinik öneme sahiptir. Birçok kişiye, özellikle de yaşlı hastalara, spesifik olmayan semptomlar (deliryum, davranış değişiklikleri, beslenmede azalma, düşme vb.) ve bakteriüri ile başvurduklarında, aslında başka bir neden varken, İYE tanısı konur. Spesifik olmayan semptomları ve aslında asemptomatik bakteriürileri vardır. Diğer taraftan bakıldığında da İYE yaşlı yetişkinlerde bilinen klasik semptomların dışında da kendini gösterebilmektedir. Bu da tanının atlanmasına neden olabilmektedir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, ABÜ yönetimiyle ilgili kılavuzunda, bakteriüri ve deliryumu (akut mental durum değişikliği, konfüzyon) olan ve lokal genitoüriner semptomları veya diğer sistemik enfeksiyon belirtileri (örn. ateş veya hemodinamik instabilite) olmayan fonksiyonel ve/veya bilişsel bozukluğu olan yaşlı hastalarda, antimikrobiyal tedavi yerine diğer nedenlerin değerlendirilmesini ve dikkatli gözlemi önerilmektedir (güçlü öneri, çok düşük kaliteli kanıt). Bakteriürisi olan ve lokal genitoüriner semptomları veya diğer sistemik enfeksiyon belirtileri (ateş, hemodinamik instabilite) olmayan, düşme yaşayan fonksiyonel ve/veya bilişsel bozukluğu olan yaşlı hastalarda, bakteriüri için antimikrobiyal tedavi yerine diğer nedenlerin değerlendirilmesi ve dikkatli gözlem yapılması önerilmektedir (güçlü öneri, çok düşük kaliteli kanıt). Bu öneri, bu tür bir tedavinin bu hassas popülasyon için faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamasına rağmen, Clostridium difficile enfeksiyonu, artan antimikrobiyal direnç veya advers ilaç etkileri gibi antimikrobiyal tedavinin olumsuz sonuçlarından kaçınmanın önemine dayandırılmıştır. Fakat; ateşi ve diğer sistemik bulguları potansiyel olarak ciddi bir enfeksiyonla (sepsis) uyumlu olan ve lokalize bir kaynağı olmayan bakteriürik hasta için, üriner ve üriner olmayan kaynaklara yönelik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlatılmasını önerilmektedir [5]. Ateş veya enfeksiyonun diğer sistemik belirtileri mevcut olduğunda ve başka bir lokalize enfeksiyon kaynağı bulunmadığında deliryumlu hastalarda ABÜ için antimikrobiyal tedavinin yararlı olup olmadığı bilinmemektedir [13]. 2019 yılında Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından, ABÜ yönetimiyle ilgili yayınlanan kılavuzunda, deliryumlu hastalarda ABÜ tedavisinin, deliryumun ciddiyetini veya süresini azaltmak ve sepsis, ölüm veya hastaneye yatış riskini azaltmak (tümü düşük veya çok düşük kesinlik) dahil olmak üzere, tedavi yapılmaması ile karşılaştırıldığında klinik sonuçlar üzerinde herhangi bir yararlı etkisi olduğu gösterilmediğini, tedavinin muhtemelen clostridium difficile dahil antibiyotikle ilişkili ishal riskini artırdığı ve bireysel hasta, kurum ve toplum için antimikrobiyal direnç riskini artırdığını öne sürmüşlerdir [5]. Ayrıca unutulmamalıdır ki deliryumlu hastalar gün içerisinde bilinçte dalgalı bir seyir izleme eğilimindedirler. Hidrasyondaları yetersizlik kalabilmektedir. Bu nedenle gün içerisinde hidrasyonlarının takip edilmesi, bakteriüri için gereksiz antimikrobiyal kullanımı azaltmayı sağlayabilir [14].

ABÜ'sü olan ve hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, norfloksasin ile plasebonun karşılaştırıldığı çift-kör karşılaştırmalı bir çalışmada, her gruba 29 kişi alarak, 7 gün boyunca günde iki kez 400 mg norfloksasin veya plasebo tedavisine randomize edilmiştir. Tedaviden önce, tedavinin sonunda, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra davranışsal derecelendirme ölçeğinde değerlendirilmiş. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, ortalama puanlar tedavi grubunda daha yüksek (daha kötü durumu yansıtır) saptanmıştır. Antimikrobiyal tedavi ABÜ'li bu hastalarda ortalama davranış puanlarını iyileştirmediği görülmüştür [15]. Kanada'da 2009 yılında ABÜ tanılı (fokal idrar yolu enfeksiyonu semptomları olmayan) 67 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, bu hastalardan 44'ünün (%66) konfüzyon veya deliryum ile başvurduğu ve hastaların 43'ünün (%64) antimikrobiyallerle tedavi edildiği bildirilmiştir. Hastane içi mortalite, tedavi edilen ve tedavi edilmeyen ABÜ hastalarında anlamlı farklılık göstermemiştir (%0'a karşı %4,2; P = 0,36). Bununla birlikte Clostridium difficile ve antimikrobiyal direnç ile ilgili sonuçlar bildirilmemiştir. Bilinç bulanıklığı veya mental durum değişikliği olan hastaların, bu belirtileri olmayan hastalara kıyasla daha yüksek antimikrobiyal tedavi oranına sahip olduğu gösterilmiş (sırasıyla %75 ve %43; OR, 1,81 [%95 GA, 1,19-4,12]) [16]. Kanada'da Dasgupta M. ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 70 yaş ve üzeri hastanede yatan hastalar, her 2 günde bir deliryum açısından olarak taranmış ve taburcu olana kadar takip edilmiştir. ABÜ için tedavi edilen deliryumlu hastaların fonksiyonel sonuçları, deliryumu olmayan ve tedavi edilmeyen ABÜ'lü hastalara kıyasla daha kötü saptanmıştır (düzeltilmiş OR, 3,45 [%95 GA, 1,27-9,38]). ABÜ'li, tedavi edilen 68 deliryumlu hastada ile, tedavisiz 22 hasta karşılaştırıldığında anlamlı bir işlevsel iyileşme olmadığı gözlenmiştir (düzeltilmemiş OR, 1,10 [%95 GA, 0,86-1,41]). ABÜ için tedavi edilen deliryumlu hastaların Clostridium difficile geliştirme olasılığı tedavi edilmeyen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (OR, 2,45 [%95 GA, 0,86-6,96]) [17].

ABÜ, tanısı için asgari belirti ve semptomlar olmamasına rağmen İYE varsayımıyla tedavi yaygındır [5]. 2015 yılında yapılan bir çalışmada ileri demans tanılı bakteriürisi saptanan kişilerin yalnızca %16'sı semptomatik İYE tanısı için asgari kriterleri karşılamış, ancak bunların %75'inin tedavi aldığı gösterilmiştir. Uygulama yolundan bağımsız olarak antimikrobiyal tedavi, fonksiyonel durum, kaydedilen en yüksek ateş veya zihinsel durum değişikliğine göre düzeltildiğinde hayatta kalma açısından hiçbir fayda sağlamadığını saptanmışlardır [18]. Başka bir çalışmada, bakteriürik atak sıklığındaki artış, antimikrobiyal alma sıklığındaki artış ve idrarda çok ilaca dirençli gram-negatif basil izolasyonu ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiş, ancak mental durumdaki değişiklikler veya İYE nedeniyle hastaneye yatış ile ilişkilendirilmemiştir [19]. İYE için tedavi gören ancak asgari tanı kriterlerini karşılamayan bakteriürik hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, antimikrobiyal tedavi alan hastalarda tedaviden sonraki 3 ay içinde Clostridium difficile enfeksiyon riskinin, tedavi almayanlara göre >8,5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir [20]. Semptomatik İYE'yi teşhis etmek için objektif kriterlerin belirlenmesi, uygunsuz antimikrobiyal kullanımının sınırlandırılması da dahil olmak üzere, bu yaşlı popülasyonların optimal yönetimini kolaylaştırmak için esastır.

Toplum içinde yaşayan ve işlevsel bozukluğu olan yaşlı kişilerde ABÜ taraması veya tedavisi yapılmamasını güçlü öneri, düşük kaliteli kanıtla önerilmektedir (güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt). Uzun süreli bakım tesislerinde ikamet eden yaşlı kişilerde ise ABÜ taraması veya tedavisinin yapılmaması güçlü öneri, orta kalitede kanıtla önerilmektedir [5]. Bununla birlikte, semptomları olmayan ancak mental durum değişikliği, deliryum veya düşme gibi sistemik belirtileri olan bakteriürik hastalar tanısız zorluk oluşturmaktadır [21]. Pratikte bu hastalar sıklıkla İYE için antibiyotiklerle tedavi edilir [21]. Demans veya iletişim yeteneğini sınırlayan diğer rahatsızlıkları olan hastalar için de benzer tedavi stratejisi uygulanmaktadır. Yaşlı yetişkinlerde enfeksiyonun sıklıkla atipik klinikle ortaya çıkması nedeniyle, enfeksiyonu tanımlamaya yardımcı olan C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Normal değer aralıklarının değişmesi, bu analizlerin duyarlılığı ve özgüllüğünde farklılıklara yol açmaktadır [22, 23]. Ne yazık ki; yaşlı ve işlevsel bozukluğu olan kişilerde semptomatik İYE ve ABÜ'yi ayırt etmek için biyobelirteçler yeterli değildir [5]. Piyürinin, ABÜ'de yol gösterici olup olmadığı ile ilgili literatüre bakacak olursak. Asemptomatik yaşlı kadın popülasyonunda yapılan bir çalışmada piyüri örneklerinin yüzde 60'unda bakteriüri olmadığı saptanmıştır [24]. 2021 yılında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu riski yüksek olan 104 sağlıklı premenopozal kadında asemptomatik bakteriüri ve piyürinin prevalansını ve kalıcılığını değerlendirmek için, 3 aylık bir süre boyunca bakteriüri, piyüri ve idrar semptomlarının günlük değerlendirilerek gözlemsel bir kohort çalışması yapılmıştır. E. coli ile asemptomatik bakteriüri için piyürinin öngörücü değeri yüzde 4 ila 8 saptanmıştır [25]. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta da ABÜ'ye sıklıkla piyüri eşlik ediyor olmasıdır. Fakat bu durum tedaviyi gerektiren semptomatik bir İYE'yi göstermez. Örneğin; diyabet ve ABÜ'si olan hastalarda piyüri prevalansı neredeyse %80'dir [26]. Dolayısıyla semptomatik veya gizli idrar yolu enfeksiyonundan şüphelenmeyi gerektirecek klinik bir neden olmadıkça, hastaneye başvuran her hastaya rutin olarak idrar tahlili, idrar kültürü ve duyarlılık testi yaptırmak uygun değildir [3].

Yaşlı yetişkinlerde bir başka karar vermede zorluk yaratan durum ise düşmelerdir. Düşen ve sistemik enfeksiyon bulguları olan (ateş veya hemodinamik dengesizlik vb) enfeksiyon bölgesini belirlemek için dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekmektedir [5]. Bununla birlikte, bu popülasyonda düşmelerin ve ABÜ'nin prevalansının yüksek olması nedeniyle, genitoüriner semptomlarının veya sistemik enfeksiyon belirtilerinin (ateş veya hemodinamik durumda değişiklik gibi) yokluğunda sıklıkla İYE tanısı konulmakta ve de antimikrobiyal tedavinin sıklıkla başladığı görülmektedir [5]. Rowe T ve ark.'nın bakımevinde yaşayan kişilerde yaptığı bir kohort çalışmasında, 45 düşme atağının yalnızca 9'unun (%20) bakteriüri ve piyürisi olanlarda meydana geldiği, geri kalan %80'inde bakteriüri ve piyüri olmadığını saptanmıştır [27].

Sonuç olarak antibiyotiklerin hasta sonuçlarını iyileştirecek, mikrobiyal direnci azaltacak ve çoklu ilaca dirençli organizmaların neden olduğu enfeksiyonların yayılmasını azaltacak şekilde uygun kullanımı esastır. Bununla birlikte yaşlı hastalarda hem ABÜ'nün sık görülmesi hem de İYE'nin klasik semptomlarından farklı şekilde klinik olarak görülmesi nedeniyle dikkatli incelemeyi gerektirmektedir. Ayrıca yaşlı ve işlev bozukluğu olan yetişkinlerde İYE ve ABÜ'yi ayırtmak için yeterli biyobelirteç mevcut değildir. Bu grup hastalarda ABÜ alanında gereksiz test ve tedavilerden kaçınmayı ve sağlık kaynaklarının uygun maliyetli kullanımını sağlamak amacıyla antimikrobiyal tedavinin risklerini ve faydalarını değerlendirmek ve zihinsel durumda herhangi bir iyileşme, tekrarlayan düşme sıklığı veya lokalize olmayan klinik tedavide fayda olup olmadığını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Loeb, M., et al., *Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001. **22**(2): p. 120-4.
  2. Dahiya, A. and R.D. Goldman, *Management of asymptomatic bacteriuria in children*. Can Fam Physician, 2018. **64**(11): p. 821-824.
  3. Givler, D.N. and A. Givler, *Asymptomatic Bacteriuria*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
4. Bigotte Vieira, M., et al., [*Bacteriuria*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD009534.]. Acta Med Port, 2018. **31**(2): p. 76-79.
  5. Nicolle, L.E., et al., *Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2019. **68**(10): p. 1611-1615.
  6. Albu, S., et al., *Bacteriuria and asymptomatic infection in chronic patients with indwelling urinary catheter: The incidence of ESBL bacteria*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(33): p. e11796.
  7. Williams, B.A., *Current Diagnosis and Treatment Geriatrics*. 2014: McGraw-Hill Education.
  8. Rowe, T.A., et al., *Reliability of nonlocalizing signs and symptoms as indicators of the presence of infection in nursing-home residents*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2022. **43**(4): p. 417-426.
  9. Caterino, J.M., et al., *Nonspecific Symptoms Lack Diagnostic Accuracy for Infection in Older Patients in the Emergency Department*. J Am Geriatr Soc, 2019. **67**(3): p. 484-492.
  10. Foxman, B. and P. Brown, *Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs*. Infect Dis Clin North Am, 2003. **17**(2): p. 227-41.
  11. Mody, L. and M. Juthani-Mehta, *Urinary tract infections in older women: a clinical review*. Jama, 2014. **311**(8): p. 844-54.
  12. Petty, L.A., et al., *Risk Factors and Outcomes Associated With Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients*. JAMA Intern Med, 2019. **179**(11): p. 1519-1527.
  13. Nace, D.A., P.J. Drinka, and C.J. Crnich, *Clinical uncertainties in the approach to long term care residents with possible urinary tract infection*. J Am Med Dir Assoc, 2014. **15**(2): p. 133-9.
  14. Balogun, S.A. and J.T. Philbrick, *Delirium, a Symptom of UTI in the Elderly: Fact or Fable? A Systematic Review*. Can Geriatr J, 2014. **17**(1): p. 22-6.
  15. Potts, L., et al., *A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria*. Arch Gerontol Geriatr, 1996. **23**(2): p. 153-61.
  16. Silver, S.A., L. Baillie, and A.E. Simor, *Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals?* Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009. **20**(4): p. 107-11.
  17. Dasgupta, M., C. Brymer, and S. Elsayed, *Treatment of asymptomatic UTI in older delirious medical in-patients: A prospective cohort study*. Arch Gerontol Geriatr, 2017. **72**: p. 127-134.
  18. Dufour, A.B., et al., *Survival After Suspected Urinary Tract Infection in Individuals with Advanced Dementia*. J Am Geriatr Soc, 2015. **63**(12): p. 2472-2477.
  19. Das, R., et al., *Adverse outcomes in nursing home residents with increased episodes of observed bacteriuria*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011. **32**(1): p. 84-6.
  20. Rotjanapan, P., D. Dosa, and K.S. Thomas, *Potentially inappropriate treatment of urinary tract infections in two Rhode Island nursing homes*. Arch Intern Med, 2011. **171**(5): p. 438-43.
  21. D'Agata, E., M.B. Loeb, and S.L. Mitchell, *Challenges in assessing nursing home residents with advanced dementia for suspected urinary tract infections*. J Am Geriatr Soc, 2013. **61**(1): p. 62-6.
  22. van Duin, D., *Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(7): p. 973-8.
  23. Huang, D.T., et al., *Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection*. N Engl J Med, 2018. **379**(3): p. 236-249.
  24. Boscia, J.A., et al., *Pyuria and asymptomatic bacteriuria in elderly ambulatory women*. Ann Intern Med, 1989. **110**(5): p. 404-5.
  25. Hooton, T.M., P.L. Roberts, and A.E. Stapleton, *Asymptomatic Bacteriuria and Pyuria in Premenopausal Women*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(8): p. 1332-1338.
  26. Zhanel, G.G., L.E. Nicolle, and G.K. Harding, *Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus*. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. Clin Infect Dis, 1995. **21**(2): p. 316-22.
  27. Rowe, T., et al., *Lack of positive association between falls and bacteriuria plus pyuria in older nursing home residents*. J Am Geriatr Soc, 2013. **61**(4): p. 653-4.

## Geriatri

### Çağatay Çavuşoğlu

Mehmet Akif İnan EAH İç Hastalıkları AB Geriatri BD

Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte, herpes zoster (HZ) veya halk arasında bilinen adıyla zona, yaşlı yetişkinler arasında hala önemli bir kamu sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Zona aşısı, HZ'nin ve ilişkili komplikasyonlarının önlenmesinde kritik bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Bu özet, yaşlı yetişkinlerde Zona aşısının kullanımı ve etkinliği hakkında bir genel bakış sunmaktadır. Yaşlanan nüfus, birincil enfeksiyon sonrası sinir hücrelerinde uykuda bulunan varisella-zoster virüsüne (VZV) karşı zayıflayan bağışıklık nedeniyle HZ'ye özellikle duyarlıdır. VZV'nin yeniden aktive olması, HZ'ye yol açabilir; bu da acı veren bir döküntüye ve postherpetik nevralji (PHN) gibi potansiyel komplikasyonlara neden olabilir. Zona aşısı, VZV glikoprotein E antijeninden oluşan ve yaşlı yetişkinlerde HZ ve ilişkili morbiditeyi azaltmada etkili olduğu kanıtlanmış bir aşıdır. Klinik denemeler ve gerçek dünya çalışmaları, bu popülasyonda güvenliği ve etkinliğini göstermektedir. Zona aşısı, HZ riskini önemli ölçüde azaltır ve HZ epizodları ile ilişkili ağrının şiddetini ve süresini azaltır. Ayrıca, Zona aşısı, akut HZ döküntüsünün çözülmesinden sonra aylarca hatta yıllarca sürebilen, yaşam kalitesini bozan bir durum olan PHN'nin önlenmesine katkıda bulunur. Bu, yaşlı yetişkinlerin yaşam kalitesini artırmak ve HZ ile ilişkili komplikasyonlarla ilişkili sağlık hizmetleri yükünü azaltmak açısından büyük önem taşır. Klinik faydalarının yanı sıra, Zona aşısı yaşlı yetişkinlerde olumlu bir güvenlik profiline sahiptir ve bildirilen yan etkiler genellikle hafif ve geçici olup, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar gibi görülür. Zostavax: Zostavax, zayıflatılmış bir varisella-zoster virüsü (VZV) formunu içeren canlı aşıdır. Bu, suçiçeği ve zona sorumlu aynı virüsü içerir. İlk onaylanan zona aşısıdır. Shingrix: Shingrix, rekombinant bir alt birim aşıdır. Canlı VZV içermez, ancak bağışıklık sistemini uyarlamak için bir protein alt birimini (glikoprotein E) kullanır. Zostavax, zona ve postherpetik nevralji (PHN) dahil olmak üzere komplikasyonlarını azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, etkinliği zamanla azalmaya eğilimlidir, özellikle yaşlı yetişkinlerde. Shingrix'in oldukça etkili olduğu gösterilmiştir, hatta yaşlı yetişkinlerde. Zona ve PHN'ye karşı güçlü koruma sağlar ve etkinliğini daha uzun süre korur, bu nedenle zona önlenmesi için tercih edilen seçenek olarak kabul edilir. Zostavax öncelikle 50 yaş ve üstü yetişkinler için tavsiye edilirdi. Shingrix de 50 yaş ve üstü yetişkinler için tavsiye edilir, ancak CDC gibi kuruluşlar tarafından zona önlenmesi için tercih edilen aşı olarak kabul edilir, çünkü etkinliği daha yüksektir. Zostavax tek doz aşı olarak uygulanır. Shingrix, ilk dozdan sonra 2 ila 6 ay sonra verilen iki dozluk bir seri olarak uygulanır. Her iki aşının da güvenli olduğu gösterilmiştir, ancak bir alt birim aşısı olan Shingrix, canlı bir aşının olduğu Zostavax'a göre genellikle daha az yan etkiye sahiptir. Her iki aşı için yan etkiler, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik yanı sıra hafif ateş ve kas ağrılarını içerebilir. Sonuç olarak, Zona aşısı, yaşlı yetişkinler arasında HZ'nin yönetiminde değerli bir araç temsil eder. HZ insidansını azaltma, PHN riskini azaltma ve iyi tolere edilen güvenlik profili ile bilinen bu aşı, yaşlı bireylerin sağlığını ve refahını teşvik etmek için önemli bir müdahaleyi temsil etmektedir. Yaşlı yetişkinler arasında Zona aşısının kullanımını teşvik etmek, bu savunmasız popülasyon içinde HZ ile ilişkili hastalığın yükünü önemli ölçüde azaltmaya katkıda bulunabilir.

## Poliklinikte Hipertiroidizm Hastasına Yaklaşım

### Dr. Damla Tüfekçi

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Hipertiroidi tiroid bezinden fazla hormon sentez ve salgısıyla karakterize iken tirotoksikoz kaynağından bağımsız olarak fazla miktarda tiroid hormonunun oluşturduğu klinik bulgulara denir. Tirotoksikoz subklinik veya aşikar olabilir. Subklinik hipertroidi; baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal T3, T4 iken aşikar hipertroidi; baskılanmış TSH ile birlikte yüksek T3, T4 bulunmasıdır. Genel (subklinik ve aşikar) hipertiroidizm prevalansı Avrupada %0,8, ABD’de %1,3; aşikar hipertiroidi prevalansı ise Avrupada %0,5-0,8, ABD’de %0,5 olarak bildirilmektedir. Sıklığı yaşla artar ve kadınlarda daha sık görülür.

### Klinik Semptomlar ve Bulgular:

Hipertiroidi semptomları her zaman spesifik değildir ve subklinik hastalığı olan hastalarda silik olabilir. Özellikle yaşlılarda olmak üzere belirgin hastalığı olanlarda da semptomlar görülmeyebilir.

Aşikar hipertiroidizmi olan çoğu hastada dramatik semptomlar görülür. Bu semptomlar karakteristik olarak anksiyete, duygusal değişkenlik, halsizlik, titreme, çarpıntı, ısı intoleransı, terleme artışı ve normal veya artan iştaha rağmen kilo kaybını içerir (1,2). Mevcut olabilecek diğer semptomlar arasında dışkılama artışı (ishal değil), sık idrara çıkma, kadınlarda oligomenore veya amenore ve erkeklerde jinekometri ve erektil disfonksiyon yer alır (3,4). Hipertiroidizm olasılığını düşündürmesi gereken diğer durumlar arasında osteoporoz, hiperkalsemi, kalp yetmezliği, erken atriyal atım, yeni başlayan atrial fibrilasyon, nefes darlığı ve önceden diyabet tanısı almış hastalarda glisemide bozulma yer alır. Yaşlı hastalarda taşikardi (veya atriyal fibrilasyon), efor dispnesi ve ödem gibi kardiyopulmoner semptomlar baskın olabilir. Ayrıca daha fazla kilo kaybına ve iştaha daha az artışa sahip olma eğilimindedirler (1). Bunun yanında yaşlı hastalarda halsizlik ve asteni dışında hiçbir semptomun görülmediği “apatetik tirotoksikoz” durumu unutulmamalıdır.

### Fizik muayene:

Aşikar hipertiroidizmi olan hastalarda fizik muayenede, hiperaktivite ve hızlı konuşma dikkat çekebilir. Pek çok hastada sempatik hiperaktiviteyi temsil eden bakış (göz kapağı retraksiyonu) vardır. Cilt genellikle sıcak ve nemlidir ve saçlar ince olabilir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda taşikardi yaygındır, nabız düzensizdir, sistolik hipertansiyon mevcut olabilir ve prekordiyum sıklıkla hiperdinamiktir. Tremor, proksimal kas güçsüzlüğü ve hiperrefleksi diğer sık görülen bulgulardır (5). Ekzoftalmi, periorbital ve konjonktival ödem, göz hareketlerinde kısıtlılık ve infiltratif dermopati (pretibial miksödem) yalnızca Graves hastalığı olan hastalarda görülür. Guatrın varlığı ve büyüklüğü ise hipertiroidizmin nedenine bağlıdır. Graves hastalığı veya toksik multinodüler guatr hastalarında tiroid büyümesi minimalden masif boyutlara kadar değişir. Graves hastalığı olan yaşlı hastalarda ele gelmeyen tiroid sıklıkla görülür. Ağrısız (sessiz veya lenfositik) tiroiditi olan hastalarda tiroid büyümesi hiç olmayabilir, minimal veya orta derecede olabilir. Herhangi bir tiroid büyümesinin olmaması aynı zamanda eksojen hipertiroidizm veya struma ovarii’yi de akla getirmelidir. Subakut (granümatöz) tiroiditte tiroid ağrılı ve hassastır.

### Tanı:

Öncelikle anamnez ve fizik muayene bulguları tirotoksikozla uyumlu olan hastalarda ilk istenecek laboratuvar testi TSH ve serbest T4 (sT4) olmalıdır. Hastanın kliniği tirotoksikozu düşündürüyorsa sT3 te ilk vizitten istenmelidir. Bezde üretimin arttığı durumlarda (hipertiroidi) T3 yüksekliği daha belirgin iken yıkıma bağlı nedenlerde T4 artışı daha ön plandadır. Tiroid hormon düzeyleri artmış iken TSH normal veya yüksek ise TSH salgılayan adenom veya tiroid hormon direnci düşünülmelidir.

Hipertiroidili hastalarda spesifik olmayan başka laboratuvar bulguları da olabilir. Örnek olarak, hipertiroidizimli hastaların serum total, düşük yoğunluklu (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonları düşük olma eğilimindedir ve bu konsantrasyonlar tedaviden sonra artar. Ayrıca hipertiroidizmde kırmızı kan hücresi kütleli artabilir, ancak plazma hacmi daha fazla artar, bu da normokromik, normositik anemiye neden olur. Serum alkalın fosfat ve osteokalsin konsantrasyonları yüksek olabilir, bu da kemik döngüsünün arttığının göstergesidir.

Hipertiroidi tanısı konulduktan sonra hipertiroidinin nedeni belirlenmelidir. Laboratuvar olarak tirotoksikoz tanısı konduktan sonra en kritik ayırt ettirici test radyoaktif iyot uptake (RAIU) testidir. Radyoaktif iyot uptake artmış veya yüksek/normal olan olgularda artmış hormon üretimi düşünülürken düşük radyoaktif iyot uptake’i eksojen tiroid hormon kaynağı veya önceden üretilmiş hormonların salınımını (yıkıma bağlı) tirotoksikozu düşündürür.

Graves hastalığında diffüz olarak artmış uptake, toksik multinodüler guatr’da asimetrik ve irregüler, toksik adenomda lokalize ve fokal uptake ve tiroid dokusunun geri kalanında baskılanma tipiktir.

Tablo 1: Tirotoksikoz nedenleri

Artmış veya normal RAIU	Düşük RAIU
Graves hastalığı	Sessiz tiroidit
Toksik adenom, toksik MNG	Amiodarona bağlı tiroidit
Trofoblastik hastalık	Subakut (Granülomatoz, De Quervain) tiroidit
Tiroid hormon direnci	Palpasyon tirotoksikozu
	İatrojenik tirotoksikoz
	Faktisyöz tirotoksikoz
	Struma ovarii
	Akut tiroidit
	Yaygın folliküler tiroid Ca metastazı

Tirotropin reseptör antikolarının ölçümü ve Ultrasonografide tiroid kan akışının ölçümü de ayırıcı tanıda yol gösterici olacaktır. TRAb Graves hastalığı için spesifik biyobelirteçtir. Gravesin ayırıcı tanısının yanısıra antitiroid ilaç kesiminden sonra relaps riskini öngörmeye veya Graves hastalığı olan gebelerde fetal/neonatal tirotoksikozu öngörmeye özellikle yararlıdır.

## GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı hipertiroidizmin en yaygın nedenidir (6). Bu, tiroid bezinin büyümesini ve tiroid hormonu sentezini ve salınımını uyararak, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikolarından (tiroid uyarıcı immünoglobulinler olarak da bilinir) kaynaklanan bir otoimmün hastalıktır (7). Hipertiroidizm, guatr, orbitopati ve bazen de pretibial veya lokalize miksödem görülebilir. Hipertiroidizm, Graves hastalığının en yaygın özelliğidir ve hemen hemen tüm hastaları etkiler ve tiroid uyarıcı hormon (TSH, tirotropin) reseptör antikolarının (TRAb) reseptörü aktive etmesinden kaynaklanır, böylece tiroid hormonu sentezini ve salgılanmasını uyarır.

Graves hastalığı yıllar içinde relaps, remisyonlarla gidebildiği gibi tek bir hipertiroidizm atağından sonra kalıcı remisyon da olabilir. Yaklaşık %10 'luk bir hasta grubunda hiç remisyon sağlanamamaktadır.

Graves hipertiroidizminin terapötik yaklaşımı, hem bir beta bloker ile semptomların hızla iyileştirilmesinden hem de tiroid hormon sentezini azaltmayı amaçlayan önlemlerden oluşur: tiyonamid verilmesi, radyoyodun ablasyonu veya cerrahi (8). Çoğu hastada hipertiroidi tanısı konur konmaz, hatta hipertiroidinin nedeninin Graves hastalığı olduğu doğrulanmadan önce beta bloker başlanmalıdır. Beta blokerler, artan beta-adrenerjik uyarının neden olduğu hipertiroidizm semptomlarını iyileştirir. Non-spesifik bir beta bloker olan propranolol T4'ten T3'e periferik dönüşümü de azaltarak ek avantaj sağlayabilir.

Hipertiroidinin kontrolünde antitiroid ajanlar, radyoaktif iyot ve cerrahi; kendine özgü avantajları ve dezavantajları olan primer tedavi seçenekleridir. Thionamid'ler inorganik iyot organikasyonunu inhibe ederek tiroid hormon sentezini azaltırlar. Ayrıca iyodotirozin moleküllerinin 'coupling'i ile iyodotironinler tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezini de engellediği öne sürülmektedir. Doğrudan tiroglobuline bağlanarak veya tiroglobulin sentezini inhibe ederek de tiroid hormon sentezini engelliyor olabildikleri öne sürülen mekanizmalar arasındadır. Ayrıca propiltiourasil tip 1 deiyodinazı inhibe ederek periferik dokularda T4'ten T3 dönüşümünü azaltır. Metimazol (MMI) günde tek doz kullanılabilir, Propiltiourasil (PTU) ise kısa etki süresi nedeniyle günde 3 kez olarak başlanır. 100 mg'lık bir PTU dozu yaklaşık 5-6 mg metimazole eşdeğerdir (15-20:1). Başlangıç dozları hipertiroidizmin şiddetine göre belirlenir. Daha az yan etkisi olması, günde bir kez kullanılabilmesi ve daha etkin olması nedeniyle metimazol öncelikle tercih edilir. PTU'nin öncelikli tercih edildiği durumlar metimazolden daha az embriyopati yapması nedeniyle gebeliğin 1. Trimestr'i ve T4-T3 dönüşümü inhibisyonu nedeniyle tiroid fırtınasıdır.

Antitiroidlerin yan etkilerinin önemli bölümü doza bağlıdır. Döküntü, kaşıntı, ürtiker, ateş, eklem ağrıları olguların yaklaşık %15'de görülmektedir. İlacın kesilmesini takiben hafifler ve geçerler. Minör deri reaksiyonları, ilaç kesilmeksizin, antihistaminiklerle tedavi edilebilir. PTU kullananların yaklaşık %5'inde tedavi başlangıcından itibaren 2 ay için de transaminazlarda artma görülebilmektedir; Hatta fulminant toksik hepatit olguları bildirilmiştir. Karaciğer toksisitesinde ilaç hemen kesilmelidir, aksi halde ölüm ve karaciğer transplantasyonuna kadar giden olgular bildirilmiştir. Metimazolün'ün hepatotoksik etkisi Propiltiourasil'e göre daha azdır.

Agranülositoz: Granülosit sayısının 500/mm<sup>3</sup> altında olmasıdır. Antitiroid alan olguların %0,2-0,5'inde görülür. Ani başlangıçlı ateş, halsizlik ve ciddi farenjit görülür. Hastaya ateş, boğaz ağrısı olduğunda hekimine başvurması söylenmelidir.

**Radyoiyot ablasyonu:** Radyoiyot, ameliyattan daha ucuzdur ve komplikasyon oranı daha düşüktür ve orta veya şiddetli orbitopatisi olan hastalar dışında, hamile olmayan hastalarda hipertiroidizmin kesin tedavisi olarak tercih edilebilir. Hasta antitiroid ilaçla ötiroid olduktan sonra 5- 15 mCi RAI (I-131) ağızdan kapsül olarak veya daha sık şekliyle yarım bardak suya ilave edilmiş olarak içirilir. Radyoaktif iyod tiroid hücrelerinde tutulduğunda, tutulduğu hücre yanı sıra 2-3 mm lik çevresindeki dokuları, yaydığı beta ışınlarıyla, tahrip ederek yok etmektedir. Ötiroidi RAI'den 1-1.5 ay sonra elde edilir. İlk kontrol RAI'den 6 hafta sonra yapılmalı ve bu süre içinde antitiroid ilaca devam edilmelidir. 3-4 ay içinde ötiroidi sağlanmazsa 2. doz gerekebilir.

Cerrahi: Şiddetli hipertiroidi ve büyük guatr hastası için ameliyat önerilir. Ayrıca tiyonamidlere alerjisi olan ve radyoiyot alamayan veya almak istemeyen hastalar için de endikedir.

Gebelik: Yakın gelecekte hamile kalmak isteyen kadınlara, hamilelik sırasında tiyonamid ihtiyacını ortadan kaldırmak için, planlanan hamilelikten altı ay önce radyoiyot veya cerrahi düşünceleri tavsiye edilir. Ancak radyoiyot veya cerrahi istenmiyorsa, gebeliğin ilk üç ayında PTU tedavisi tercih edilen ilaç olacaktır (ve gebelik boyunca da devam ettirilebilir).

## TOKSİK MULTINODÜLER GUATR, TOKSİK ADENOM

Antitiroidler otonom nodüllerde kür sağlayamayacağından öncelikli seçilecek tedavi cerrahi veya RAI'dır. Hasta gebe değilse, yakın sürede gebelik düşünmüyorsa (6 ay içinde) RAI tedavisi tercih edilir. Toksik nodül dışında kalan normal tiroid dokusunda uptake baskılanmış olduğundan, RAI'dan büyük oranda korunmuş olacaktır. Toksik adenomun cerrahi tedavisinde unilateral lobektomi tercih edilir. Hasta RAI tedavisini istemiyorsa, toksik nodül çok büyük ve lokal dokulara (trakea) ciddi surette baskı yapıyorsa, toksik nodülün dışında büyükçe (10 mm üstünde) toksik olmayan nodül veya nodüller varsa, veya RAI tedavilerde başarı sağlanamamışsa cerrahi tedavi düşünülür.

Toksik multinodüler guatrda küratif tedavi seçenekleri cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir. Çok büyük guatr varsa, cerrahi ilk seçenektir. Guatr çok büyük değilse, RAI tedavi seçilebilir. Antitiroid tedaviler (Metimazol veya PTU) ile tiroid fonksiyon testleri normale dönebilir ancak kalıcı tedavi sağlanması mümkün değildir.

Otonom nodüllere etanol veya RF ablasyonu da cerrahi veya RAI veya uzun dönem antitiroid tedavisine uygun olmayan/istemeyen ve bu alanda deneyimli operatörlerin bulunduğu merkezlerde uygulanabilecek seçeneklerdir.

Nordyke, R. A., Gilbert, F. I., & Harada, A. S. (1988). Graves' disease: influence of age on clinical findings. *Archives of internal medicine*, 148(3), 626-631.

Trzepacz, P. T., Klein, I., Roberts, M., Greenhouse, J., & Levey, G. S. (1989). Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *The American journal of medicine*, 87(5), 558-561.

Krassas, G. E., Pontikides, N., Kaltsas, T. H., Papadopoulou, P., & Batrinos, M. (1994). Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical Endocrinology*, 40(5), 641-644.

KIDD, G. S., GLASS, A. R., & VIGERSKY, R. A. (1979). The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 48(5), 798-802.

Woeber, K. A. (1992). Thyrotoxicosis and the heart. *New England Journal of Medicine*, 327(2), 94-98.

GA, B. (2008). Graves' disease. *N Engl J Med*, 358, 2594-2605.

DAVIS, T. (1992). New thinking on the immunology of Graves' disease. *Thyroid Today*, 15, 1.

RossDouglas, S., et al. "2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis." *Thyroid* (2016).



## Memantin Klinik Kullanımı ve Yönetimi

Deniz CENGİZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

Memantin, glutamat reseptörünün NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptör alt tipinin bir antagonistidir. Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığı düşünülen nörotoksositeyi yavaşlatmak için kullanılır (1). Memantin, glutamat reseptörlerinin NMDA reseptör alt tipini bloke ederek glutamin reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu önleyerek normal aktiviteye izin verir. Bloke edici etkileri, Alzheimer hastalığında görülen nörotoksitede rol oynadığı düşünülen merkezi sinir sistemindeki aşırı aktif glutaminerjik sistemi antagonize eder (2).

Başlıca klinik endikasyonu orta-ileri evre Alzheimer demansı olmak üzere, daha az sıklıkla erken evre Alzheimer demansı, hafif-orta evre vasküler demans, hafif bilişsel bozukluk, nöropsikiyatrik sendromlar (obsesif-kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu vb) ve kronik ağrı tedavisinde de kullanılabilir. Memantin, ekstrasinaptik NMDA reseptörünün düşük afiniteli non-kompetitif antagonist özelliği sayesinde, kanal açıklığı arttığında voltaj bağımlı etkinliği ile reseptörle ilişkili iyon kanalına girer, normal sinaptik iletme müdahale etmez. NMDA reseptörü, fizyolojik uyarılmamış durumda magnezyum iyonları tarafından bloke edilen, voltaj kapılı bir katyon kanalıdır. Uyarılmış magnezyum, kalsiyum akışına ve aktivasyonuna izin vererek yerinden edilir. Alzheimer hastalığında reseptörün patolojik olarak aşırı uyarılması, onun kronik olarak aktif durumda olmasına neden olur. Memantin bu aşırı uyarımı gidermeye yardımcı olur.[1]

Alzheimer hastalığı, beyinde hiperfosforile proteinden oluşan hücre dışı amiloid-beta proteininin (hücre içi nörofibriler yumak) varlığı ile karakterize edilen nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer demanslı hastalarda asetilkolin sentezinde azalma ve beraberinde kortikal kolinerjik fonksiyonda bozulma meydana gelir. Kolinesteraz inhibitör ilaçlar (donepezil, rivastigmin, galantamin) sinaptik aralıkta kolinesterazı inhibasyonu ile kolinerjik iletimi artırarak semptomatik iyileşme sağlar. Memantin, ekstrasinaptik NMDA reseptörünün düşük afiniteli non-kompetitif antagonist özelliği sayesinde, kanal açıklığı arttığında voltaj bağımlı etkinliği ile reseptörle ilişkili iyon kanalına girer, normal sinaptik iletme müdahale etmez. NMDA reseptörü, fizyolojik uyarılmamış durumda magnezyum iyonları tarafından bloke edilen, voltaj kapılı bir katyon kanalıdır. Uyarılmış magnezyum, kalsiyum akışına ve aktivasyonuna izin vererek yerinden edilir. Alzheimer hastalığında reseptörün patolojik olarak aşırı uyarılması, onun kronik olarak aktif durumda olmasına neden olur. Memantin bu aşırı uyarımı gidermeye yardımcı olur.[1]

Bunu yaparak, eksitotoksitenin neden olduğu nöronal hücre ölümünden kaynaklanan hasarın artışını önler veya koruma sağlar. Alzheimer demansının tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleriyle beraber kullanılır.

Orta-ileri evre Alzheimer demansında memantin etkinliğini inceleyen 252 Alzheimer hastasında yapılan 28 haftalık bir randomize çalışma, memantin çoklu klinik etkinlik ölçeklerinde kötüleşmeyi önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir (3). Çalışmaya grubunu oluşturan Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skorları 3 ila 14 olan AD tanılı hastaların advers olay oranları plaseboya benzer olup, plasebo grubunda ilaç uyumu daha düşük izlenmiştir.

AD tedavisinde memantin ve bir kolinesteraz inhibitörünün kombinasyonu, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda bilişsel fonksiyonlar başta olmak üzere klinik tabloda ılımlı iyileşmelere yol açtığını öne sürmüştür (5). Literatürde bulguyu destekleyen çalışmalar incelendiğinde, 24 hafta süreli bir çalışma, orta ila şiddetli AD'si olan 322 hastada donepezil ek olarak memantin ve plasebonun etkilerini karşılaştırmıştır (6). Başlangıçta MMSE puanları 5 ila 14 arasında olan hasta grubunun memantin ve donepezil kombinasyon grubu bilişsel özellikler, günlük yaşam aktiviteleri genel sonuç ve davranış ölçümlerinde plasebo ve donepezil grubundan anlamlı ölçüde daha iyi sonuçlarla sonuçlanmıştır. Yan etkilere bağlı çalışmayı bırakma oranı memantin ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre daha düşüktü.

Bir başka 24 haftalık randomize çalışmada ise, stabil dozlarda bir kolinesteraz inhibitörü (donepezil, rivastigmin veya galantamin) kullanan, hafif ila orta dereceli AD tanılı 433 hastada memantini plaseboyla karşılaştırmıştır (7). Çalışma sonucunda, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir.

Orta-ileri evre Alzheimer hastalığı olan ve halihazırda donepezil almakta olan 295 hasta üzerinde yapılan bir klinik araştırma, dört tedavi stratejisinin bir yıllık etkinliğini karşılaştırmıştır. Tedavi modaliteleri sırayla ilaçsız izlem (donepezilin kesilmesi), donepezil

monoterapisi, donepezil ile memantin eklenmesi ve memantin monoterapisi olarak düzenlenmiştir (8). Donepezil-memantin kombinasyonunun donepezil monoterapisine anlamlı üstünlüğü izlenmemiş, ancak hasta takibi ve izlemindeki çalışmalar nedeniyle hedef tedavi süresine ulaşılamamıştır.

Erken evre Alzheimer demansında memantin etkinliğine yönelik kanıtlar ise daha azdır. Hafif ila orta dereceli AD'de memantin rolü üzerine yapılan bir meta-analizde (9), memantin altı ayda kongnisyon üzerinde çok küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir yararlı etkisi olduğunu gösterilmiş ([ADAS-Cog] <1) ancak davranış veya fonksiyonellik üzerindeki etkisi raporlanmamıştır. Başka bir çalışma, hafif AD'li (MMSE 20 ila 23) 431 hastayla ilgili üç çalışmadan elde edilen verilerin sonucunda memantin ile önemli klinik fayda izlenmediğini belirtmiştir (10).

Vasküler demans, en yaygın ikinci demans grubu olup tüm olguların %15-30'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tedavide öncelikle altta yatan etiyoloji ve risk faktörlerinin yönetimi ilk sırada yer almaktadır. Alzheimer demansında öncelikli tercih edilen kolinerjik inhibitörleri ve memantin vasküler demans tedavisinde rolünü inceleyen çalışmalar mevcut olmakla birlikte destekleyici kanıt düzeyi düşüktür. Oniki randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir metaanalizde (11), 25.928 AD tanılı bireyde donepezil, galantamin, memantin, rivastigmin ve placebo tedavilerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada bilişsel, fonksiyonel, davranışsal özellikleri değerlendirildiğinde; memantin daha fazla olmak üzere donepezil ve galantaminin ADAS-cog skoru açısından plaseboya üstünlüğü izlenmiş, ancak MMSE skorlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Fonksiyonel ve davranışsal özellikler açısından ise plasebo ile tedavi grupları arasında farklılık izlenmemiştir.

Memantin tedavisi günlük 5mg doz ile başlanıp haftalık 5mg doz artışları sonucu sabah ve akşam 10 mg doz hedefine titre edilmektedir. İlacın oral biyoyararlanımı % 100 olup gıda alımından etkilenmemektedir. Oral solüsyon, tablet ve uzatılmış salımlı kapsül olmak üzere üç formülasyonu mevcuttur. Pik konsantrasyona ulaşma süresi standart salımlı tablet formunda 3-9 saat, uzatılmış salımlı formunda ise 9-12 saattir. Terminal eliminasyon yarı ömrü ise 60-80 saat arasındadır.

Memantin böbreklerde pH bağımlı tübüler reabsorbsiyonla % 48 -50 oranında ana metabolit değişmeden aktif tübüler sekresyona uğramaktadır. İdrar pH'ını yükselten durumlar memantin idrarla eliminasyonunu azaltabilmektedir (12). Karaciğerde CYP450 sisteminin anlamlı etkisi bulunmamakla birlikte şiddetli hepatik yetmezlikte (Child-Pugh C) kullanımı önerilmemektedir.

Klinik çalışmalarda gösterilmiş başlıca yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, ishal ve kabızlıktır (13). Daha az sıklıkla ağrı, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, kilo artışı, konfüzyon, agresyon, döküntü ve hipertansiyon izlenebilir.

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin periferik kolinerjik yan etkileri ve titrasyon süresi göz önüne alındığında, Alzheimer demansının özellikle ilerleyen evrelerinde memantin ile kombine edildiğinde yan etkilerde azalma ve tedavi yanıtında artışın öne sürüldüğü çalışmalar mevcuttur (14). AD tedavi seçeneklerini sınırlılığı düşünüldüğünde etkinliğin değerlendirilebilmesi için en az 6 ay ile 1 yıl süreyle memantin tedavisinin uygun hastalarda eklenmesi, kognitif ve davranışsal yanıtlar doğrultusunda ilaç devamı kararının alınması önemlidir.

## Referanslar

1. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.* 2003 Fall;9(3):275-308.
2. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999 Jan;14(1):3-47.
3. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333
4. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63:49.
5. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0183586.
6. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317.
7. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:83.
8. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893.
9. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003154.
10. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011; 68:991.
11. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2019 May;14(5):805-816. doi: 10.4103/1673-5374.249228.
12. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311:33.
13. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001191.
14. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, Chenoweth L, Gorman M, Quirke L, Bethune G, Hilmer SN. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust.* 2019 Mar;210(4):174-179.

## Kırılgnlık Kavramının Kliniğe Etkisi

Didem KARADUMAN

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AB Geriatri BD

### Kırılgnlık Tanımı:

Kırılgnlık kavramı (frailty), fiziksel, fizyolojik, bilişsel yetilerin veya sosyal desteğin azaldığı bir durumu veya sendromu tanımlamaktadır. Kırılgn bireylerde hareketlerde azalma, güçsüzlük, kas kütlelerinde azalma, kötü beslenme ve bilişsel işlevlerde azalma görülür. Özellikle yaş almayla birlikte bu durumlara ve fizyolojik rezervlerde azalmaya bağlı, yaşlı bireyleri, stresörlere (tıbbi rahatsızlıklar, cerrahi müdahaleler vd.) daha duyarlı hale getirir [1]. Kırılgnlık, yaşlı bireylerin yardıma olan gereksinimlerini arttırmakta, olumsuz sonuçlara savunmasız hale getirmektedir. Kırılgnlığın komorbidite, polifarmasi, düşme ve sosyal izolasyon ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kırılgnlığın bakım evlerinde yatışta artma gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu ve kırılgn yaşlı bireylerin, kırılgn olmayan yaşlı bireylere oranla ölüm olasılıklarının daha yüksek olduğu bilinmektedir [2].

### Kırılgnlık Prevalansı:

Kırılgnlık prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. [3] Kırılgnlığın 65 yaş üstü bireylerin %11- %25'inde, 85 yaş üstü bireylerin %50'sinde görüldüğü belirtilmektedir [4].

### Kırılgnlık Etiyopatogenezi:

Bağıışıklık, endokrin ve enerji döngüsü de dahil olmak üzere düzensiz stres tepki sistemlerinin kırılgnlığın gelişiminde önemli olduğuna dair kanıtlar mevcut. Bu düzensizliğin ve nihayetinde kırılgnlığın temelini, yaşlanmaya bağlı moleküler değişiklikler, genetik, kronik çevresel maruziyetler ve spesifik hastalık durumlarından kaynaklandığı varsayılmaktadır [5]. Sarkopeni veya yaşa bağlı iskelet kası ve kas gücü kaybı, kırılgnlığın önemli bir fizyolojik bileşenidir. İskelet kası fonksiyonu ve kütledeki azalma genellikle yaşa bağlı hormonal değişikliklerin [6-9] ve inflamatuvar sitokinlerdeki artış dahil inflamatuvar yollardaki değişikliklerin sonucu olabilir [10]

### Kırılgnlık Ölçekleri:

Kırılgnlığı tespit etmek için altın standart yöntem olmamasına rağmen, çok sayıda kırılgnlık tarama aracı geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

Kırılgnlık ölçeklerinde çoğunlukla fiziksel veya fenotipik kırılgnlık dikkate alınırken defisit birikim modeli indeksler de yer almaktadır [11-13]. Fiziksel kırılgnlık, kilo kaybı, güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama gibi biyolojik düşüşle sonuçlanmaktadır. Defisit birikim modeli ise komorbiditeler, sosyal durum, fiziksel veya kognitif kısıtlılık gibi kombinasyonlar içeren kırılgnlık modelidir. Genellikle fiziksel kırılgnlık ölçekleri, olumsuz sağlık sonuçlarına karşı en savunmasız olan, toplum içinde yaşayan yaşlı yetişkinlerin temsili belirti ve semptomlarını (yorgunluk, düşük aktivite, zayıflık, kilo kaybı ve yavaş yürüme) yakalamak için geliştirildi. Defisit birikim kırılgnlık ölçekleri, en zayıf, savunmasız yaşlı yetişkinleri kümülatif komorbiditeler ve kümülatif hastalıklar aracılığıyla tanımlayan kavramsal bir çerçeve etrafında geliştirilmiştir. Hem fiziksel kırılgnlıkta, hem de defisit birikimi kırılgnlıkta ileri düzeyde kırılgnlıklar birbiriyle tutarlıdır. Bununla birlikte, kırılgnlığın daha orta düzeylerinde kavramsal çerçeveler arasında bireysel düzeydeki sınıflandırmalarda önemli bir uyumsuzluk mevcuttur [14].

Kırılgnlık değerlendirmesini yapmak için FRAIL kırılgnlık skalasının Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hymabaccus B ve ark. tarafından yapılmıştır [15,16]. FRAIL ölçeği 5 sorudan oluşan bir form olup hastanın yorgunluk durumu, direnci, mobilitesi, kilo kaybı ve diğer hastalıkları sorgulanarak değerlendirme yapmaktadır. Hastaların verdikleri cevaba göre her maddeden 0 veya 1 puan verilerek; toplamda 0 puan dinç (non-frail), 1-2 puan pre-frail ve >2 üzerine puan alan kırılgn (frail) olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ozsurekci ve ark. tarafından yapılmış olan Klinik kırılgnlık skalası ise klinik değerlendirme sonrasında 1 (çok aktif) den 9'a (terminal hastalık) kadar puanlandırılarak yapılır. Her bir basamakta hem görsel olarak hem de yazılı açıklamalar ile kırılgnlığın derecelendirmesi yapılır [17,18].

En sık alıntı yapılan fiziksel kırılgnlık tarama aracına genellikle Fried Kırılgnlık Ölçeği veya Kırılgnlık Fenotipi denir [19]. Bu araç, toplumda yaşayan yaşlı yetişkinlerde fiziksel zayıflığı tanımlamak için geliştirilmiş olup ve 65 yaş ve üzeri 5000'den fazla erkek ve kadını kapsayan Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında (CHS) doğrulanmıştır [20] Hastaların verdikleri cevaba göre her maddeden 0 veya 1 puan verilerek; toplamda 0 puan dinç (non-frail), 1-2 puan pre-frail ve >2 üzerine puan alan kırılgn (frail) olarak değerlendirilir. Kilo kaybı, tükenmişlik, el kavramada güçsüzlük, yavaş yürüme hızı, fiziksel aktivitede azalma şeklinde beş parametre içerir. Dogan Varan H. ve arkadaşları tarafından Fried Kırılgnlık Ölçeği Türkçe validasyonu yapılmıştır, Fried ve modifiye Fried Kırılgnlık Ölçeği benzer etkinlikte bulunmuştur [21].

Edmonton Kırılgnlık Ölçeği, biliş, genel sağlık, işlev, sosyal destek ve beslenme dahil olmak üzere çeşitli önemli alanları kapsayan 14 sorudan oluşur. Doğrulanmış bu araç, fiziksel kırılgnlığı veya eksiklik birikimi kırılgnlığını tek başına teşhis etmese de, yaşlı

yetişkinlerin sağlık bakımı için önemli olan bir dizi ölçüm alanını tanımlamak için faydalıdır [22]. Aslında bu araç, kapsamlı geriatrik değerlendirmenin kısa bir versiyonu gibi işlev görür ve bu da hasta planı veya bakım yönetimi planlarından yararlanabilecek daha fazla alanın belirlenmesinde yardımcı olabilir.

#### Kırılğanlığın Olumsuz Sonuçları:

Kırılğanlıkla yaşayan yaşlı bireyler, genç veya kırılğanlıkla yaşamayan yaşlı bireylere göre akut hastalık, cerrahi veya tıbbi müdahaleler veya travma gibi stres etkenlerini tolere etme ve bunlara uyum sağlama konusunda daha az yeteneklidir. Bu duruma; artan hassasiyet, medikal durumlarda artan komplikasyon, düşme, hastane yatışı, sakatlık ve ölüm riskinin artması katkıda bulunur [23]. Kırılğanlık, kalça kırıklarını, sakatlığı ve hastaneye kaldırılmayı, böbrek nakli, genel cerrahi (elektif ve acil) ve kalp cerrahisi müdahaleleriyle ilgili olumsuz sonuçları da öngörmektedir [23-29]. Yaşlı hastalardaki kırılğanlığın, sık düşmeler, kırıklar, deliryum, bilişsel bozukluk ve idrar kaçırma gibi diğer geriatrik sendromların öncüsü olan bir geriatrik sendrom olduğu akıldan tutulmalıdır. Avrupa'da yapılan bir çalışmada, mortalite en iyi şekilde Kırılğanlık İndeksi ve Edmonton ölçekleri ile tahmin edilmiştir; kırılğan olarak sınıflandırılan vakalarda ölüm oranları, kırılğan olmayanlara göre üç ila beş kat daha yüksektir [30]. Yaşları 64 ile 84 arasında değişen 2874 yetişkinin 21 yıl boyunca takip edildiği Amsterdam Boylamsal Yaşlanma Çalışması'ndan elde edilen verilerin analizinde, kırılğanlıkla yaşayan hastalar (32 maddelik kırılğanlık indeksinde  $\geq 0,25$  olarak tanımlanmıştır) dört yıllık daha yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (OR:2,79, %95 GA 2,39-3,26) [31]. 65 yaş ve üzeri iki milyondan fazla Amerika Birleşik Devletleri gazileri üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında; morbiditeyi, işlevi, duyu kaybını, bilişi, ruh halini ve diğer işlevleri değerlendiren kırılğanlık indeksi ile değerlendirme sonucu intihar girişimi riski, tüm düzeyde kırılğanlığa sahip hastalarda, kırılğanlığı olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuş. [32]

#### Kırılğanlık Risk grupları ve Yönetimi:

Geriatrik popülasyonda her hasta kırılğanlık açısından değerlendirilmelidir. Yaşlılığın kendisi kırılğanlığı tanımlamaz. Birçok yaşlı yetişkin, ileri yaşlarına rağmen dinç kalırken, diğerleri belirgin hastalık durumlarının yokluğunda kademeli ancak amansız bir fonksiyonel düşüşe sahiptir veya hastalık veya hastaneye kaldırılmanın ardından toparlanamamaktadır.

Kırılğanlığın potansiyel bir endişe oluşturduğu hastalar için, klinisyenin gözlemlerine ve hasta ve hastanın ailesinden aktivite düzeyleri, diyet, biliş ve kilo ile ilgili raporlar alınmalıdır. Hastanın geçmişi, enerjik hissetme durumu veya aşırı yorgunluğu, merdiven çıkma gibi fiziksel aktiviteleri gerçekleştirme veya sürdürme becerisine ve evden çıkıp en az bir blok yürüyebilme becerisine odaklanmalıdır.

Fizik muayenede hastanın tıbbi geçmişine ve mevcut şikayetlerine uygun muayenenin yanı sıra, kapsamlı geriatrik değerlendirmesi, kapsamlı kırılğanlık sorgusuna önem verilmelidir.

Kırılğanlığın tanısını değerlendirirken, bir ayırıcı tanı listesi geliştirmek ve kırılğanlığın belirtilerini ve semptomlarını tetikleyebilecek altta yatan tıbbi veya psikolojik sorunları dışlamak çok önemlidir.

Kilo kaybı, halsizlik ve fonksiyonel yeteneklerde bozulma ile başvuran yaşlı hastalarda beslenme durumu, diş problemleri, yutma problemleri, depresyon, malignite taraması, demans taraması, romatolojik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar, hematolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, sosyal ve ekonomik durum dikkatle sorgulanmalıdır.

Hastalar ve aileleriyle birlikte hedef belirlemek, kırılğan bireye bakım sağlamada, bireysel öncelikleri belirlemede, müdahalelerin risklerini ve faydalarını tartmada ve tedavinin ve bakımın agresifliğine ilişkin kararlar almada çok önemlidir. Hastanın tercihlerini ve kırılğanlık durumuna göre tedavi hedeflerini bireye göre uyarlamak önemlidir. Kırılğanlığın, net olarak bilinen biyolojik ve farmasötik müdahalesi yoktur ancak biyolojik olarak hedefe yönelik müdahaleler gelecekte rol oynayabilir. Özellikle egzersiz de içeren çeşitli müdahaleler, kırılğanlığın önlenmesi veya azaltılmasında umut verici görünmektedir.

#### REFERANSLAR:

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
2. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, et al. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2129-38.
3. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. *Lancet*. 2019; 394:1365-1375
4. Hoover M, Rotermann M, Sanmartin C, Bernier J. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health Rep*. 2013;24(9):10-7.
5. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:991.
6. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16:153.
7. Valenti G, Denti L, Maggio M, et al. Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:466.

8. Wang H, Casaburi R, Taylor WE, et al. Skeletal muscle mRNA for IGF-IEa, IGF-II, and IGF-I receptor is decreased in sedentary chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68:352.
9. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, et al. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137:231.
10. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64:1183.
11. Robinson TN, Walston JD, Brummel NE, et al. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *J Am Coll Surg* 2015; 221:1083.
12. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med* 2015; 13:185.
13. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:681.
14. Xue QL, Tian J, Walston JD, et al. Discrepancy in Frailty Identification: Move Beyond Predictive Validity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75:387.
15. Muradi H, Begum BA. Yaşlılarda kırılganlığı ölçmeye yönelik FRAİL ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. 2017.
16. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, et al. Frailty: toward a clinical definition. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2008;9(2):71-2.
17. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;173(5):489-95.
18. Ozsurekci C, Balci C, Kizilarlanoglu MC, et al. An important problem in an aging country: identifying the frailty via 9 Point Clinical Frailty Scale. *Acta clinica Belgica*. 2019:1-19.
19. Walston J, Robinson TN, Zieman S, et al. Integrating Frailty Research into the Medical Specialties-Report from a U13 Conference. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:2134.
20. [Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. \*J Gerontol A Biol Sci Med Sci\* 2001; 56:M146.](#)
21. Dogan Varan H, Deniz O, Cotelis S, et al. [Validity and reliability of Fried frailty phenotype in Turkish population.](#)2022;52.
22. Woo J, Yu R, Wong M, et al. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:412.
23. Lee DR, Kawas CH, Gibbs L, Corrada MM. Prevalence of Frailty and Factors Associated with Frailty in Individuals Aged 90 and Older: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:2257.
24. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:262.
25. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381:752.
26. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010; 210:901.
27. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2012; 147:190.
28. Kim DH, Kim CA, Placide S, et al. Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016; 165:650.
29. Li Y, Pederson JL, Churchill TA, et al. Impact of frailty on outcomes after discharge in older surgical patients: a prospective cohort study. *CMAJ* 2018; 190:E184.
30. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:1537.
31. Hoogendijk EO, Stolz E, Oude Voshaar RC, et al. Trends in Frailty and Its Association With Mortality: Results From the Longitudinal Aging Study Amsterdam, 1995-2016. *Am J Epidemiol* 2021; 190:1316.
32. Kuffel RL, Morin RT, Covinsky KE, et al. Association of Frailty With Risk of Suicide Attempt in a National Cohort of US Veterans Aged 65 Years or Older. *JAMA Psychiatry* 2023; 80:287.

## Hangi Magnezyum, Hangi Hastalığa Verilmeli?

Elif Gecegenel<sup>1</sup>

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AB Geriatri BD

Magnezyum biyolojik homeostaz, glikoz metabolizması ve ayrıca protein sentezi için gerekli olan temel bir elementtir ve 300'den fazla enzimin kofaktörüdür. Vücutta yeterli miktarlarda bulunması, enerji üretimi, nükleik asit ve protein sentezi, iyon taşınması ve hücre sinyal yolağında yer alması gibi birçok fizyolojik yol için önemlidir (1). Ayrıca magnezyum, kas kasılmasının, kan basıncının, insülin metabolizmasının, kalp uyarılabilirliğinin, vazomotor tonusun ve nöromusküler iletinin düzenlenmesi için gereklidir. Bu nedenlerle hipomagnezemi daha çok görülmekle birlikte magnezyum düzeyindeki değişiklikler istenmeyen nöromusküler, kalp veya sinir bozukluklarına neden olabilir. İnsan vücudu ortalama 0,4 g/kg magnezyum içerir. Magnezyumun vücuttaki dağılımı kemiklerde %50-60, iskelet kaslarında %20, diğer yumuşak dokularda %19 ve hücre dışı sıvıda %1'den azdır (2). *Avrupa ve Kuzey Amerika'daki epidemiyolojik çalışmalar, Batı tipi diyetleri tüketen kişilerin magnezyum içeriğinin düşük olduğunu* göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyetle magnezyum alımının son 100 yılda yaklaşık 500 mg/gün'den 175-225 mg/gün'e düştüğü öne sürülmektedir. Bu muhtemelen gübre ve işlenmiş gıda kullanımının artmasının bir sonucudur (3). Yeterli magnezyum seviyelerini korumak için kadınlar için 320 mg/gün ve erkekler için 420 mg/gün dozlarında magnezyum önerilmektedir (4). **Magnezyum** takviye ürünlerde **inorganik** veya **organik tuzlar** halinde bulunur. **Magnezyum oksit, magnezyum hidrosit, magnezyum sülfat, magnezyum fosfat** gibi inorganik magnezyum tuzları bağırsakta fazla miktarda kaldığı için de bulantı, gaz, ishal gibi şikayetlere yol açabilir. Kabızlık şikayeti olanlarda daha çok tercih edilmektedir. Organik magnezyum tuzlarından ise bazıları şunlardır: **Magnezyum sitrat, magnezyum malat, magnezyum glisinat, magnezyum laktat, magnezyum L-treonat, magnezyum aspartat, magnezyum Taurat**'tir. Magnezyum emilimi için en uygun zaman yemekten ortalama 2 saat sonradır. Alınan magnezyum formuna bağlı olarak sabah veya akşam saatlerinde alınması düşünülebilir. Magnezyum Glisinat ve Tauratın akşam alınması, malat veya sitrat içeren bileşiklerinin ise enerjii artırdığından sabah saatlerinde alınması tavsiye edilebilir. Asidite magnezyum emilimi için önemli olduğundan magnezyumun mide boş iken alınması önemlidir.

Magnezyum iyonları nöronal kalsiyum kanallarındaki kalsiyum iyonu akışını düzenleyerek nöronal nitrik oksit üretiminin düzenlenmesine yardımcı olur. Magnezyum eksikliğinde, bu düzenleme bozulur ve depresyon olarak ortaya çıkabilecek nöronal hasara neden olur. Bu nedenle magnezyumun her öğünde ve yatmadan önce 125-300 mg glisinat ve taurinat olarak kullanılan formlarında majör depresyondan 7 günden az bir sürede hızlı iyileşmeyi gösteren vaka çalışmaları sunulmaktadır. Travmatik beyin hasarı, baş ağrısı, intihar düşüncesi, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, doğum sonrası depresyon, kokain, alkol ve tütün kullanımı, kısa süreli hafıza kaybında da fayda sağladığına dair yayınlar vardır (5).

Magnezyum Araştırmaları Derneği son kılavuzlarına göre, diyabetli hastalar için günlük 240 ila 480 mg (10-20 mmol) arasında magnezyum takviyesi önermektedir. Diyabetli hastalarda insülin duyarlılaştırıcı etki, kalsiyum antagonizması, stres düzenleyici etki ve endotel stabilize edici etkiler ile 4 farklı kategoride magnezyum etki göstermektedir.

Görüldüğü gibi magnezyumun çok çeşitli formları piyasada bulunmaktadır, bu nedenle özellikle hangi hastalıkta hangi formun daha etkili olduğuna dair çok sayıda çalışma devam etmektedir, bu çeşitli magnezyum preparatlarının bazıları ve özellikli kullanım alanları yapılan çalışmalar ile şu şekildedir:

### 1-)Magnezyum Sitrat:

Çalışmalar, küme baş ağrıları ve klasik veya yaygın migreni olan hastaların düşük magnezyum düzeylerine sahip olduğunu bulmuştur (6,7).

Oral magnezyumun migrende profilaktik etkisini değerlendirmek için, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği kriterlerine göre (ortalama atak sıklığı ayda 3,6) migreni olan 18-65 yaşları arasındaki 81 hasta incelendiği bir çalışmada 12 hafta boyunca günlük olarak oral 600 mg (24 mmol) magnezyum (trimagnezyum disitrat) alımının 9-12. haftalarda atak sıklığı, başlangıca göre magnezyum grubunda %41,6, plasebo grubunda ise %15,8 azalttığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Migrenle geçirilen gün sayısı ve hasta başına semptomatik tedavi için ilaç tüketimi de magnezyum alan hasta grubunda önemli ölçüde azalmıştır (8). Bağış ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir başka çalışma ise magnezyum sitrat tedavisinin fibromiyalji semptomları üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışmaya fibromiyalji tanısı konan 60 menopoz öncesi kadın dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılıp birinci gruba (n=20) magnezyum sitrat (300 mg/gün), ikinci gruba (n=20) ise amitriptilin (10 mg/gün) ve magnezyum sitrat (300 mg/gün) kombine olarak verilmiştir. Üçüncü gruba da sadece (n=20) amitriptilin (10 mg/gün) tedavisi verilip değerlendirildiğinde tüm kadınlarda ağrı şiddeti, ağrı eşiği, hassas nokta sayısı, hassas nokta indeksi, Fibromiyalji Etki Anketi, Beck depresyon ve Beck anksiyete skorları ve hasta semptomları gibi tüm veriler 8 haftalık tedaviden sonra yeniden değerlendirildiğinde hassas nokta sayısı, Hassas Nokta İndeksi, Fibromiyalji Etki Anketi, Magnezyum sitrat tedavisiyle beck depresyon skorlarının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (10). Ancak Magnezyum sitrat ve fibromiyalji ile yapılan çalışmalar sınırlıdır ve yapılan diğer birçok çalışmada da magnezyum sitratın fibromiyalji de etkisiz olduğu görülmüştür. O nedenle bu alanda yeni birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Magnezyum sitrat içeren salin laksatifleri zayıf bir şekilde emilir ve hiperozmolar solüsyonlar gibi davranır. Bu nedenle yetişkinlerde kronik kabızlığın tedavisinde kullanılabilir. 65 yaşın altındaki yetersiz hazırlığı olan veya ilgili eşlik eden hastalık öyküsü (örn. kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, son dönem karaciğer hastalığı veya elektrolit dengesizliği riski) olmayan hastalar için eğer hastanın hazırlığı son derece zayıfsa (örn. katı dışkı kalmışsa), ayrıca bir kontrendikasyon bulunmuyorsa ikinci bir laksatif eklenmesini, örn; 4L PEG solüsyonu ve ardından bir şişe magnezyum sitrat kullanılmasını önermektedir. 65 yaşının üzerinde özellikle kronik böbrek hastalarında ciddi hipermağnezemi yan etkileri nedeniyle çok önerilmemektedir.

## 2-)Magnezyum Sülfat:

Migrenin akut tedavisi için, intravenöz magnezyum sülfat (intravenöz olarak 1000 mg magnezyum), auralı hastalarda tüm semptomların tedavisinde veya aurasız hastalarda ilişkili semptomlar için adjuvan tedavi olarak istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (11).

Son çalışmalara göre, magnezyum sülfat, akut migren baş ağrılarının tedavisinde deksametazon/metoklopramid kombinasyonu ile karşılaştırıldığında etkili ve hızlı etkili bir ilaç olarak saptanmıştır.

Magnezyum sülfat, klinik öncesi inme modellerinde nöroprotektiftir ve insanlarda felç başlangıcından hemen sonra verildiğinde kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle potansiyel etkinlik sinyalleri göstermiştir. Yakın zamanda inme şüphesi olan 1700 hastaya semptomlardan sonraki 2 saat içinde intravenöz magnezyum sülfat veya plasebo verilerek yapılan bir çalışmada Magnezyum sülfat tedavisinin hastane öncesi başlatılması güvenli olup inme semptomlarının başlangıcından sonraki 2 saat içinde tedavinin katkı sağladığı görülmüş olup, ancak 90 günde komplikasyonları iyileştirmemiştir (12).

## 3-)Magnezyum Malat:

Malik asit meyvelerden elde edilen ve mitokondrilerde enerji üretiminde kullanılan bir moleküldür. Bu formu özellikle kas ağrısı, kaslarda oluşan güçsüzlük, kramp ve kronik yorgunluk problemi olan fibromiyalji hastalarına iyi gelir.

Abraham ve Flechas (13), randomize, plasebo kontrollü, çapraz bir çalışmada 15 fibromiyalji hastasını 8 haftalık bir süre boyunca magnezyum (300-600 mg) ve malat (1200-2400 mg) kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Tedavi grubu, miyalji semptomlarının yanı sıra hassas nokta indeksi skorlarında da iyileşme göstermiştir.

Yine yapılan bazı diğer çalışmalarda ise bu çalışmaya karşıt olarak mesela Russell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(14) da Primer fibromiyalji sendromunun tedavisinde Super Malic'in (içeriği 200 mg malik asit ve 50 mg magnezyum/tablet, günde iki kez 3 tablet olarak verilmektedir) etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya primer fibromiyalji hastası 24 katılımcı dahil edilip katılımcılar, 2 dönemlik (dönem başına 4 hafta), çift kör bir denemede malik asit ve magnezyum kombinasyonunu plaseboyla karşılaştırmak üzere randomize edilmiş olup sonuçlarına bakıldığında ise Super Malic tedavisi döneminde plasebo tedavisine kıyasla anlamlı bir iyileşme olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle yine magnezyumun malik asitle kombinasyonuna olan yanıtlar çelişkili olup daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Magnezyum takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisini inceleyen bir meta analizde (15); 20 çalışmaya toplam 1220 katılımcı olmak üzere 14'ü hipertansif ve 6'sı normotansif olan kişiler dahil edilip MgOH<sub>2</sub>, Mg digliserit, Mg sitrat, Mg laktat ve Mg pidolat şeklinde çeşitli Magnezyum dozları 10 ila 40 mmol/gün (medyan, 15,4 mmol/gün) arasında değiştirilerek verilmiştir. Magnezyum takviyesi kan basıncında yalnızca küçük bir genel azalmaya neden oldu. KB değişimine ilişkin toplu net tahminler (%95 güven aralığı [CI]), sistolik KB için -0,6 (-2,2 ila 1,0) mm Hg ve diyastolik KB için -0,8 (-1,9 ila 0,4) mm Hg idi. Bununla birlikte, magnezyum dozundaki her 10 mmol/gün artış için 4,3 mm Hg sistolik KB (%95 CI 6,3 ila 2,2; P < 0,001) ve 2,3 mm Hg diyastolik KB (%95 CI 4,9 ila 0,0; P) azalmasıyla doza bağımlı bir etkisi vardır. = 0,09)

## 4-)Magnezyum Orotat

Tek merkezli, kontrollü, çift kör bir çalışmada, optimal tıbbi kardiyovasküler tedavi altında şiddetli konjestif kalp yetmezliği (NYHA IV) olan 79 hasta, magnezyum orotat (1 ay boyunca 6000 mg, yaklaşık 11 ay boyunca 3000 mg almak üzere randomize edilmiştir, Ortalama 1 yıllık tedavi süresinden sonra (magnezyum orotat: 364,1 +/- 14,7 gün, plasebo: 361,2 +/- 12,7 gün) hayatta kalma oranı, plasebo altında %51,6'ya kıyasla %75,7 idi (p < 0,05). Magnezyum orotat kullanan hastaların %38,5'inde klinik semptomlar düzeldi, plasebo kullanan hastaların %56,3'ünde kötüleşti (p < 0,001) (16). Yakın tarihli bir başka çalışmada, kalp yetmezliği olan NYHA III-IV hipertansifleri ek magnezyum tedavisi (günde 3 kez yaklaşık 2610 mg magnezyum orotat) verilenleri araştırıldığında magnezyum verilen tüm hipertansif hastalarda kan basıncı, kalp ritmi bozuklukları üzerinde olumlu bir etki ve NT-pro-BNP değerlerinde olumlu bir düşüş görülmüştür. Tedavi öncesi NT-pro-BNP değerleri magnezyum orotat grubunda 1 hafta içinde önemli ölçüde azalmıştır (4761 +/- 2284'e karşılık 3516 +/- 2114 pg/ml; p < 0,01, Wilcoxon-Test) (17).

Bu çalışmalar magnezyum orotat'ın, şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, klinik semptomları ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirerek sağkalımı artıran adjuvan tedavi olarak kullanılabilirliğini göstermiştir.

## 5-)Magnezyum Threonat

Magnezyum L-treonat, magnezyum ve C vitamininin metabolik parçalanmasından elde edilen, bağırsaklardan kolayca emilebilen, suda çözünür treonik asidin karıştırılmasından oluşan tuz formudur. Araştırmalar, beyin hücrelerinde magnezyum konsantrasyonlarını artırmak için en etkili form olabileceğini bildirmektedir. Magnezyum L-treonat genellikle depresyon ve demans gibi bazı nörolojik bozuklukların yönetilmesinde bilişsel fonksiyonu iyileştirmek için kullanılmaktadır.



Magnezyum, beyindeki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. NMDA reseptörleri sinaptik iletim ve nörodejenerasyon için gereklidir ve magnezyum iyonları tarafından bloke edilebilir. Önceki çalışmalar, magnezyum alımının, nöronları NMDA kaynaklı eksitotoksisteden kaynaklanan dejenerasyondan koruyarak nöronların normal fonksiyonlarını desteklediğini göstermiştir. Ayrıca magnezyumun oksidatif stres ve nöroinflamasyonun düzenlenmesinde de etkilidir. Magnezyum eksikliğinin nöroinflamatuvar bir taşıyıcının olan P maddesinin salınımını arttırdığı ve interlökinler, tümör nekroz faktörü alfa ve nitrik oksit gibi inflamatuvar araçların salgılanmasını tetiklediği gösterilmiştir. 2011-2014 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'na (NHANES) dayanarak yapılan 60 yaş ve üzeri 2508 katılımcı dahil edildiği bir çalışmaya göre toplam magnezyum alımı ve bilişsel fonksiyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. *Daha yüksek toplam magnezyum alımı ( $\geq 350$  mg/gün ) bağımsız olarak 0,15 daha yüksek global bilişsel z skoru ile ilişkilendirilmiştir (%95 CI, 0,02-0,28) . Ayrıca magnezyum alımı ile biliş arasındaki pozitif ilişki öncelikle kadınlar ve yeterli serum D vitamini seviyesine ( $\geq 50$  nmol/L) sahip kişiler arasında gösterildi; ancak etkileşimler istatistiksel olarak anlamlı değildir.*

## 6-)Magnezyum Laktat

Magnezyum laktat, magnezyum laktik asit ile bağlandığında oluşan tuz formudur. Laktik asit sadece kas ve kan hücreleri tarafından üretilmez, aynı zamanda koruyucu ve tatlandırıcı olarak kullanılmak üzere ilaç firmalarında da üretilebilmektedir. Magnezyum laktat bağırsaklardan kolayca emilir ve diğer formlara göre daha yavaş salınımlıdır. Bu nedenle, düzenli olarak yüksek dozlarda magnezyum alması gereken ya da diğer formları kolayca tolere edemeyen kişiler için kullanım kolaylığı sağlaması açısından önemlidir.

Görüldüğü üzere magnezyumun bileşik yaptığı ve vücuttan farklı emilimleri olan bir çok farklı preparat mevcuttur ve bu formların hangi hastalığa, hangi etkinlik ve emilim düzeyine göre ne miktarda verileceği çok net değildir, çok çalışma mevcuttur ancak bazı kısıtlılıklar ve belli yaş gruplarının da değerlendirmeye alınmaması ya da hasta sayısı azlığı gibi nedenlerden dolayı daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç olmasıyla birlikte günümüzde gübre ve ilaçlama gibi çeşitli nedenlerle diyetle magnezyum alımının düşmesi ve magnezyumun vücutta birçok yolakta etkili olmasından dolayı günlük magnezyum replasmanı gerekliliğinin de ön plana çıktığı açıktır.

## Kaynakça:

- (1) Młyniec K, Davies CL, de Agüero Sánchez IG, Pytka K, Budziszewska B, Nowak G. Essential elements in depression and anxiety. Part I. *Pharmacol Rep.* 2014 Aug;66(4):534-44. doi: 10.1016/j.pharep.2014.03.001. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24948052
- (2) Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Karakilic A, Koc B, Uysal N. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. *Biol Trace Elem Res.* 2019 Dec;192(2):244-251. doi: 10.1007/s12011-019-01663-0. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30761462.
- (3) Song Y., Ridker P.M., Manson J.E., Cook N.R., Buring J.E., Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. Women. *Diabetes Care.* 2005;28:1438–1444. doi: 10.2337/diacare.28.6.1438.
- (4) DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH (2018) Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 5(1):e000668.
- (5) Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses.* 2006;67(2):362-70. doi: 10.1016/j.mehy.2006.01.047. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16542786.
- (6) Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache.* 1996;36:154–160. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3603154.x.
- (7) Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. *Headache.* 1995;35:597–600. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510597.x.
- (8) Gaul C., Diener H.C., Danesch U., Migravent® Study Group Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Headache Pain.* 2015;16:516. doi: 10.1186/s10194-015-0516-6.
- (9) Bagis S, Karabiber M, As I, et al. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2013;33(1):167-172. doi: 10.1007/s00296-011-2334-8
- (10) Boulis M, Boulis M, Clauw D. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. *J Prim Care Community Health.* 2021 Jan-Dec;12:21501327211038433. doi: 10.1177/21501327211038433.
- (11) Bigal M.E., Bordini C.A., Tepper S.J., Speciali J.G. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2002;22:345–353. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00364.x.
- (12) Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibler W.B., Kligfield P., Menon V., Philippides G.J., Roden D.M., Zareba W, American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, the American College of Cardiology Foundation Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010;121:1047–1060.
- (13) Abraham GE, Flechas JD. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med.* 1992;3:49-59. doi: 10.3109/13590849208997961
- (14) Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995;22(5):953-958.
- (15) Sun Ha Jee, Edgar R Miller, Eliseo Guallar, Vikesh K Singh, Lawrence J Appel, Michael J Klag, The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials, *American Journal of Hypertension*, Volume 15, Issue 8, August 2002, Pages 691–696,
- (16) Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) *Int. J. Cardiol.* 2009;134:145–147. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.01.047.
- (17) Kisters K., Gremmler B., Gröber U. Natriuretic peptides, hypertension, heart insufficiency and magnesium. *Adv. Tech. Biol. Med.* 2015 doi: 10.4172/2379-1764.S2-002.

## Yağlı Karaciğer Tedavisinde Diyabet İlaçları Ne Kadar İşe Yarıyor?

**Uzm. Dr. Emre Gezer**

Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kronik karaciğer hastalığının en önemli sebeplerinden biri olup dünya çapında prevalansı %30 civarında olduğu bildirilmiştir. NAYKH spektrumu non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK), non-alkolik steatohepatit (NASH), fibrotik NASH, siroz ve hepatoselüler karsinomu kapsamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve NAYKH arasında çift yönlü bir ilişki olduğu göstermektedir. Bu sunumda T2DM tedavisinde kullanılan ilaçların NAYKH tedavisinde ne kadar etkili olduğu ele alınmıştır.

Metformin insulin direncini azaltan bir ajan olup bir derlemede bu mekanizmasına bağlı olarak karaciğer yağlanmasını azaltabildiği belirtilmiştir. Ancak, çeşitli meta analizler karaciğer histolojisi ve NASH progresyonu üzerine olumlu bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle NAKYH'de kullanımı önerilmemektedir.

Benzer şekilde dipeptidil peptidaz 4 inhibitörlerinden sitagliptin ve vildagliptinin karaciğer yağlanmasını azalttığını gösteren birkaç veri olmasına rağmen kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü bir çalışma bulunmaması nedeniyle bu grup da NAKYH'de önerilmemektedir.

Bir tiyazolidindion olan pioglitazon steatoz ve NASH'de rezolüsyona sebep olmaktadır. Buna ek olarak fibroziste de gerilemeye neden olduğu gösterilen kanıt düzeyi en yüksek antidiyabetik ajandır. Karaciğer dokusunun histolojik olarak incelendiği çalışmaların bir meta-analizinde 195 kontrol grubu ile 197 pioglitazon verilen grup karşılaştırılmıştır. Herhangi bir düzeydeki fibroziste ve NASH'te gerileme düzeylerinin pioglitazon grubunda anlamlı derece yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak incelenen çalışmaların büyük çoğunluğunun en yüksek form olan 45 mg dozunda olması ve bu grup ilaçların kilo alımı, ödem ve osteoporoz gibi yan etkilerinin olması pioglitazonun kullanımını sınırlamaktadır.

Glukagon-benzeri peptid 1 reseptör agonistleri karaciğer steatozunu azaltan bir diğer diyabet ilacıdır. Bu gruptan liraglutid ve semaglutid ise steatoz rezolüsyonuna ek olarak NASH histolojisi ve fibroziste de gerilemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ancak güncel bir meta-analizde bu ajanların sağladığı faydanın NASH rezolüsyonunda anlamlı düzeyde olup fibroziste gerilemede anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Son olarak sodyum-glukoz kotransporter protein 2 (SGLT-2) inhibitörlerinden dapagliflozin, empagliflozin ve canagliflozinin NAYKH hastalarında karaciğer transaminazlarda düşüş ve görüntüleme-destekli steatoz belirteçlerinde gerilemeye sebep olduğu çeşitli meta-analizlerde gösterilmiştir. Histolojik düzelme açısından ise bazı çalışmalar anlamlı sonuçlar ortaya koysa da kanıt düzeyi yüksek bir veri henüz bulunmamaktadır. Güncel bir çalışmada (n=51) ipragliflozinin NAKYH hastalarında hepatik fibroziste gerilemeye sebep olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak NAYKH'de histolojik düzeyde fayda gösteren antidiyabetik ajanlar pioglitazon, liraglutid ve semaglutiddir. Karaciğer yağlanmasında azalma sağlayan ajanlar ise SGLT-2 inhibitörleridir. Metformin ve vildagliptinin de hepatik steatozda rezolüsyona katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak kanıt düzeyi yüksek bir verisi bulunmadığı için bu ajanların NAKYH'da kullanımı önerilmemektedir.

## Otolog Yağ Enjeksiyonu: Kendi Yağınızla Gençleşin!

### Dermatolog Doktor Fatma Yıldız

Özel Ankara Life Polikliniği

Yüzün tüm dokularında yaşla birlikte değişiklikler olur. Cilt inceler, deri elastikiyeti azalır, deri altı yağ dokusu azalır ve aşağı doğru yer değiştirir, yüz kemiklerinde atrofi olur. Yüzde oluşan bu hacim kaybı yaşlı görünüme neden olur. 30lu yaşlarda başlayan bu yaşlanma süreci özellikle menopoza ile çok artar, yaşlanma etkileri belirgin hale gelir.

Yaşlanma etkilerini geri çevirmek için yapılabilecek ideal tedavi, boşlukları doldurmak, azalan hacmi yeniden oluşturmak için otolog yağ enjeksiyonu yapılmasıdır.

Otolog yağ enjeksiyon işlemlerine ilgi son zamanlarda daha çok artmasına rağmen yeni bir uygulama değildir. İlk olarak 1893 yılında Neuber tarafından uygulanmıştır. İnsanların anti aging işlemlere ilgisi ve yeni geliştirilen kitler ile işlemin daha kolay, klinik şartlarında yapılabilmesi otolog yağ enjeksiyonunun son yıllarda popüler olmasını sağlamıştır.

Otolog yağ enjeksiyonu endikasyonları; Nazolabial, glabella, ağız çevresi derin çizgilerin doldurulması ve elmacık bölgesi, şakak bölgesi gibi alanlarda hacim kazandırmak için kullanılabilir. Bunun yanında, akne skarlarında, yara ve kesi izlerinde, el, göğüs, dekolte gibi alanlarda atrofik görünümü azaltmak için kullanılmaktadır.

Otolog yağ enjeksiyonu kontrendikasyonları; koagülasyon bozuklukları, akut enfeksiyon, organ yetmezliği, derin ven trombozu, immün supresif ilaç kullanımı ve gebelikte uygulanmaz.

Otolog yağ enjeksiyonunun avantajları; hastanın kendi dokusu olması, yağ dokusunun bol bulunabilir olması, yağın kanül ile alınıp verilebilmesi en büyük avantajlarıdır. Yağ enjeksiyonu için kullanılan özel kitler sayesinde işlem kolay ve pratiktir. Klinik şartlarında yapılabilir, lokal anestezi yeterli olmaktadır. İyileşme süresine gerek yoktur, işlem sonrası hemen gündelik yaşantıya dönülebilir. Etkisi hemen ortaya çıkar, boşlukların dolduğu hemen görülür. Tamamen otolog olduğu için herhangi bir reaksiyon veya alerji beklenmez. İşlemden bir yıl sonra kalan yağ dokusu kalıcıdır.

Otolog yağ enjeksiyonu nasıl yapılır? Yağ alınacak bölge göbük veya bacak olabilir. Tümesan anestezi ile uyuşturulur. 3mm lik kanüller kullanılarak negatif basınç ile yağ dokusu aspire edilir. Elde edilen yağ dokusu serum fizyolojik ile yıkanır, hava teması engellenerek bir süre bekletilip yer çekimi etkisiyle yukarıda kalan yağ dokusu uygun boyutta enjektörlere aktarılır. Kanül ile yüze enjekte edilir.

### YAĞ DOKUSU KAYNAKLI KÖK HÜCRE;

Yağ dokusu aldığımızda, yağ hücrelerini çevreleyen SVF (stromal vasküler fraksiyon) adlı hücre arası dokuyu da almış oluruz. Bu dokuda, tüm hücrelere dönüşme kapasitesi olan mezenkimal kök hücreleri vardır. Adipöz doku kaynaklı kök hücre (ADKH) dediğimiz bu kök hücreler, kendi kendine yenileme, çoğalma ve kırık doku, kas dokusu, yağ dokusu gibi başka dokulara dönüşme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, yağ kaynaklı kök hücreler, eklem dejenerasyonu, kronik yara tedavisi gibi rejeneratif tıpta birçok alanda kullanılmaktadır. Dermatoloji alanında; cilt yenilemede, yara iyileşmesinde, yara izi-skar tedavisinde, saç dökülmesinde kullanılmaktadır.

Cildimizdeki kolajen, cildimizin dolgunluğunu, nemini ve elastikiyetini sağlar. Kolajeni üreten fibroblastlar genetik kodlarına uygun olarak, yaşla birlikte azalır. 40 yaşına geldiğimizde fibroblast sayısı %20 oranında azalmıştır. Sigara ve güneş gibi dış faktörler bu azalmayı tetikler. Kısacası fibroblast hücrelerinin ve buna bağlı olarak cildimizdeki kolajenin azalması cildimizin yaşlanmasına neden olur. Cildimiz kurur, inceler, kırışıklıklar oluşur.

Yağ kaynaklı kök hücre tedavisi ile cilde verilen kök hücreler fibroblastlara dönüşür, kolajen sentezi artar. Azalan kolajeni yerine koymak üstelik bunu kendi kolajeniniz ile yapmak anti aging için altın standarttır. Kolajen cilt kalitesini artırır, yaşlanma etkilerini azaltır.

Otolog yağ enjeksiyonu yaptığımızda yağ dokusunun dolgu etkisini hemen görüyoruz. Yağ enjeksiyonu ile birlikte verdiğimiz yağ kaynaklı kök hücrenin etkisi 2 ay sonra başlar maksimum etkiye 6 ay sonra ulaşırız.

Otolog yağ enjeksiyonu, uygulama kolaylığı, yan etki azalığı ve uzun süreli sonuçları göz önüne alındığında anti aging tedavilerde ilk sıralarda yer almaktadır.





## İmmünoglobulin Tedavisinde Dikkat Edilecek Noktalar

**Uzm.Dr.Fevzi DEMİREL**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği

### Giriş

IgG'nin ciddi enfeksiyonları önlemek için başarılı kullanımı ilk kez 1952'de Bruton tarafından tekrarlayan pnömokok sepsisi olan agammaglobulinemili bir erkek çocukta tanımlandı. IgG, 1950'li yıllarda intramüsküler (İM) yolla uygulanıyordu, 1970'lerin sonlarında, intravenöz (İV) yol ile kullanılabilir hale geldi. Geçtiğimiz on yılda IgG tedavisi subkutan immünoglobulin (SKİG) tedavisini içerecek şekilde gelişti.

### İmmünoglobulin Tedavi Endikasyonları

Günümüzde yaygın olarak iki amaçla kullanılmaktadır. Yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg): İmmünoglobulin replasman tedavisi B hücre fonksiyonunu direkt olarak etkileyen primer immün yetmezliklerde (PİY) zorunlu ve yaşam kurtarıcı bir tedavidir. Antibakteriyel ve antiviral antikorlar sağlar. Adaptif immün sistemi uyarır. İmmünomodülatuar tedavi (2g/kg): IgG immün sistemi modüle eden en önemli ve tek "doğal ve özgün" immün moleküldür. Daha çok nörolojik, romatolojik, otoimmün veya inflamatuvar bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 8 endikasyon onaylanmıştır. Bunlar: 1. PİY veya primer antikor immün yetmezliği, 2. İdiyopatik trombositopenik purpura, 3. Kawasaki hastalığı, 4. B hücreli kronik lenfositik lösemi, 5. Kemik iliği nakli, 6. Pediatrik insan immün yetmezlik virüsü 1 enfeksiyonu, 7. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, 8. Multifokal motor nöropati

### İmmünoglobulin Ürünleri

İmmünoglobulin ürünlerinin aktif komponentleri çok sayıda sağlıklı donörden elde edilen poliklonal doğal antikorlardır. Bu antikorlar, mikrobiyal antijenlere, öz antijenlere ve diğer antikorlara (anti-idiotip antikor) özgüdür. Günümüzde %5 ve %10 konsantrasyonda intravenöz (İV), %10-%20 konsantrasyonlarda subkutan (SK), ve %10 konsantrasyonunda hyalüronidaz içerikli kolaylaştırılmış subkutan immün globulin (kSKİG) ürünleri mevcuttur.

### İmmünoglobulin uygulama Yöntemleri

İmmünoglobulinler İV veya SK yolla uygulanabilmektedir. Her iki uygulama da, ciddi bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde benzer etkinliğe sahip olmakla beraber farklı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. İntravenöz İmmünoglobulin Tedavisi (İVİG) tedavisinin Subkutan İmmünoglobulin Tedavisi (SKİG) tedavisine kıyasla temel avantajı çok daha yüksek volümlerde uygulanabilmesidir ve bu nedenle pik serum konsantrasyonuna çok daha hızlı ulaşılabilir ve daha az sıklıkta uygulama mümkün olabilir. İntravenöz uygulaması ayrıca akut enfeksiyon nedeniyle yüksek doz tedavi gerektiren, otoimmün hastalığı bulunan ve immünomodülatör etkinliğinden faydalanmak amacıyla yüksek doz immünoglobulin planlanan bireylerde tercih edilebilir. SKİG avantajları ise sistemik yan etki riskinin az olması, damar yolu girişimi gerekmemesi, evde kullanım imkânı, iş gücü kaybının azalması, daha kararlı IgG düzeylerinin sağlanmasıdır. Damar yolu erişiminde güçlük olan küçük çocuklarda, İVİG ile sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, kronik enteropati veya protein kaybettiren enteropatiye bağlı kararlı IgG düzeyinin sağlanamadığı hastalarda, iş ya da okul yaşantısının etkilenmesini istemeyen hastalarda ve sağlık kurumuna ulaşımında zorluk yaşayan hastalarda SKİG uygulaması güvenli, etkin ve kolay uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir.

### İmmün Globulin Tedavi Dozu

İntravenöz immünoglobulin tedavisinin tavsiye edilen başlangıç dozu her 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg ve ulaşmak istenen vadi değeri (verilen iki İV arasındaki en düşük serum çukur değeri) yaklaşık 600-800 mg/dL olarak belirlenmiştir. İVİG infüzyonları başlangıçta her 3-4 haftada bir uygulanmaktadır. Doz aralığı klinik sonuçlara göre kısaltılabilir. SKİG uygulaması hastaya göre haftada 1 ya da 2, 10 günde 1 ya da 2 haftaya bir 200 mg/kg şeklinde düzenlenebilmektedir

## Ülkemizde İVİG Ürünleri

Dünya çapında ticari olarak üretilen 20'den fazla farklı immünoglobulin ürünü bulunmaktadır. Benzer biyolojik özellikler ve etkinliğe sahip olmasına rağmen İgG ürünleri pH, ozmolalite, sodyum ve İgA içeriği de dahil olmak üzere fizikokimyasal özelliklerinde değişikliklerle sonuçlanan farklı yöntemler kullanılarak üretilmektedir. Ülkemizde lisanslı olan 11 İVİG ürünü bulunmaktadır.

## Ülkemizde SKİG Ürünleri

Dünyada değişik konsantrasyonlarda (%10, %16, %20) immünoglobulin preparatları mevcuttur. Ülkemizde %10'luk iki ürün subkütan uygulanmaktadır. Kolaylaştırılmış SKİG (kSKİG) uygulaması ise son olarak geliştirilen bir preparat ile infüzyon bölgesine 10 dakika önceden rekombinan insan hyaluronidazin uygulanması sayesinde cilt altında bir boşluk oluşturarak tek bir bölgeye daha büyük hacimlerde SKİG uygulaması yapılmasıdır. Avrupa ve Amerika'da insan hyaluronidaz ile birlikte uygulanan ve onay almış tek bir preparat mevcuttur.

## İVİG preparatı seçiminde dikkat edilecek noktalar

Yenidoğanlar ve kardiyak yetmezlik olanlarda volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, İVİG sodyum içermemeli, pH bakılmalıdır. Böbrek yetmezliği riski olanlarda volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, İVİG'in sodyum içeriği düşük olmalı, sükröz ve glikoz içermemelidir. Tromboemboli riski varsa düşük protein konsantrasyonlu, düşük ozmolaliteli ve sodyum içermeyen ürün yavaşı infüzyonla verilmelidir. Diyabet, prediyabet hastalarında İVİG glikoz içermemeli, Mısır alerjisi olanlarda İVİG Maltoz içermemeli, Hiperprolinemi olgularında İVİG L-Prolin içermemeli, Ailesel früktoz intoleransı olanlarda İVİG sorbitol içermemeli, Yaşlı hastalarda volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, İVİG glikoz içermemeli, düşük sodyum içerikli olmalıdır.

## İVİG yan etkileri

Yan etkilerin görülme sıklığı literatürde %1 ile 81 arasında değişmektedir. Bu reaksiyonların çoğu hafif ve geçici olsa da, şiddetli yan etkiler %2-6 oranında bildirilmiştir. Baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kızarıklık, kas ağrısı, üşüme, hasta hissetme, kaşıntı, ürtiker, kaygı, baş dönmesi ve düşük dereceli ateş hafif reaksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Daha ciddi reaksiyonlar arasında dispne, bulantı, kusma, dolaşım bozukluğu ve bilinç kaybıdır. Erken yan etkiler infüzyonun başlangıcından sonra 6 saat içinde ortaya çıkan bulgulardır. Geç reaksiyonlar, immünoglobulin infüzyonunun başlamasından saatler ila günler sonra meydana gelmektedir. Geç reaksiyonlar şiddetli olabilir ve migren tipi baş ağrıları veya aseptik menenjit gibi nörolojik durumları, akut böbrek yetmezliği, tromboembolik olaylar, hematolojik komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar ve psödohiponatremiyi içermektedir. SKİG uygulaması sonrası en sık lokal yan etkiler görülmektedir.

## Kaynaklar

- Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am* 35 (2015) 713–730
- Özen A, Aydın EK. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019
- Perez EE, Orange JS, Francisco Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* Volume, 139, Number 3
- Muşabak U, Şengül A, İnal A, Kenar L. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Therapy. *T Klin J Immunol Rheumatol* 2003, 3:107-116
- Berger, M., et al., Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol*, 2013. 33(5): p. 984-90.
- Karakoc Aydinler, E., et al., Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies. *Turk Pediatri Ars*, 2016. 51(1): p. 8-14.
- Younger, M.E., et al., Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy: ensuring success. *J Infus Nurs*, 2015. 38(1): p. 70-9.
- Hooper, J.A., Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 765-78, viii.



## **Pregabalin, Gabapentin, and Duloxetine: Effective Pain Management Options for Older Adults**

**Güzin Çakmak**

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Geriatri Bilim Dalı

### **Introduction:**

Chronic pain is a prevalent condition among older adults, leading to decreased quality of life and functional limitations. Fortunately, pharmaceutical advancements have introduced several medications that can effectively manage pain in this population. This article will aimed to explain the use of pregabalin, gabapentin, and duloxetine, exploring their mechanism of action and effectiveness in pain management for older adults.

### **Pregabalin:**

Pregabalin is an anticonvulsant medication that has shown promising results in pain management. It exerts its effect by binding to the alpha-2-delta subunit of voltage-dependent calcium channels in the central nervous system. This inhibitory action reduces calcium influx, subsequently decreasing the release of neurotransmitters involved in pain signaling.

Pregabalin has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the management of several chronic pain conditions, including diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. Studies have shown its efficacy in reducing pain intensity, improving sleep quality, and enhancing overall functioning in older adults. The most common side effects being dizziness, peripheral edema, cognitive impairment and somnolence.

### **Gabapentin:**

Gabapentin is another anticonvulsant medication commonly used for pain management in older adults. Similarly to pregabalin, gabapentin binds to the alpha-2-delta subunit of voltage-dependent calcium channels, inhibiting calcium influx and reducing neurotransmitter release.

Gabapentin has demonstrated efficacy in conditions such as postherpetic neuralgia, peripheral neuropathy, and chronic back pain in older adults. It can also be useful as an adjunctive therapy for individuals with inadequate pain control despite using other analgesics. Some older adults may experience side effects such as dizziness, sedation, and peripheral edema.

### **Duloxetine:**

Duloxetine is a selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) that is commonly utilized for pain management. Its mechanism of action involves blocking the reuptake of both serotonin and norepinephrine, increasing their availability in the synaptic cleft and regulating pain transmission.

The FDA has approved duloxetine for various chronic pain conditions, including diabetic peripheral neuropathy, chronic musculoskeletal pain, and fibromyalgia. Multiple studies have demonstrated the effectiveness of duloxetine in reducing pain severity and improving physical functioning in older adults with chronic pain. Adverse effects may include nausea, dry mouth, constipation, and dizziness, particularly during the initial treatment period.

### **Attention:**

When using pregabalin, gabapentin, and duloxetine in older adults, it is important to pay attention to certain factors to ensure their safety and effectiveness. Firstly, older adults may be more susceptible to the adverse effects of these medications, thus starting with lower doses and gradually titrating upwards is recommended. Additionally, renal function decreases with age, so dosage adjustments may be necessary to avoid accumulation of these drugs in the body. Furthermore, caution is warranted in individuals with a history of substance abuse or dependence as these medications have the potential for misuse.

### **Drug Interactions:**

Regarding drug interactions, there are a few important considerations. Pregabalin and gabapentin are primarily excreted through the kidneys, so concurrent use of other medications that can affect renal function or compete for renal clearance, such as nonsteroidal anti-

inflammatory drugs (NSAIDs), should be carefully monitored. Both pregabalin and duloxetine have a potential risk of central nervous system depression when used in combination with other drugs that possess this effect, such as opioids or benzodiazepines. Another important drug interaction to note is between duloxetine and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), which can lead to serotonin syndrome.

### Conclusion:

Pregabalin, gabapentin, and duloxetine offer effective options for managing chronic pain in older adults. Their unique mechanisms of action target pain pathways, providing relief and improving overall functioning. However, it is crucial to consider individual patient characteristics, comorbidities, and potential drug interactions in prescribing these medications. A comprehensive assessment, careful monitoring, and regular re-evaluation are necessary to ensure optimal pain management in older adults while minimizing side effects and drug interactions.

### References:

1. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*. 2017 Mar;77(4):403-426. doi: 10.1007/s40265-017-0700-x. PMID: 28144823.
2. American Geriatrics Society. "Pharmacological management of persistent pain in older persons." *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331-1346.
3. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ*. 2015 Feb 13;350:h532. doi: 10.1136/bmj.h532. PMID: 25680884; PMCID: PMC4707527.
4. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:513-27. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3. PMID: 24365316.
5. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LN. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):221. doi: 10.1186/ar4395. PMID: 24289848; PMCID: PMC3978642.
6. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076. doi:10.1002/14651858.CD007076.pub2
7. Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, Tenze G, Aljalloud A, Colarossi G. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Jul 15;12(1):12148. doi: 10.1038/s41598-022-16146-x. PMID: 35840702; PMCID: PMC9287452.
8. Yasaei R, Katta S, Saadabadi A. Gabapentin. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493228/>
9. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):259-301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32584191.
10. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru*. 2019 Jun;27(1):149-158. doi: 10.1007/s40199-019-00257-4. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30877484; PMCID: PMC6593027.

## Erişkin Aşılamada Yenilikler ve Aile Hekimliği

**Doç. Dr. Hilal AKSOY**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Hilal.aksoy@hacettepe.edu.tr

Aile Hekimliği çekirdek yeterlilikleri şunlardır: Kişi merkezli bakım, toplum yönelimli olma, özgün problem çözme becerileri, kapsamlı yaklaşım, birinci basamak yönetimi ve bütüncül modelleme. Bu yeterliliklerden kapsamlı yaklaşım gereği aile hekimi hastaların akut ve kronik sağlık sorunlarını aynı anda yönetir ve uygun ve etkili girişimlerle sağlık ve iyilik durumunu geliştirir. Kapsamlı yaklaşım gereği ayrıca birincil koruma görevini de üstlenir. Aşılanmanın yapılması birincil koruma gereğidir.

2009 'da yayınlana Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi'nde bağışıklama hizmetleri şu şekilde tanımlanmıştır:

“Bağışıklama hizmetleri, bebekleri, çocukları ya da erişkinleri enfeksiyona **yakalanma riskinin yüksek olduğu dönemden önce aşılayarak bu hastalıklara yakalanmalarını önle-mek amacı ile yürütülen önemli bir temel sağlık hizmetidir**”.

Erişkin bağışıklamaya ihtiyaç duyulmasının nedenleri ise aşağıdaki maddelerle **özetlenebilir**:

Yaşlanmayla beraber immunitenin zayıflaması

Yaşlı nüfusun artması

**Çocukluk döneminde yapılan bazı aşıların koruyuculuklarının ömür boyu sürmemesi**

**Çocukluk döneminde aşılanamayan kişilerin olması ve aşı ile önlenebilen hastalıklara karşı duyarlı olması**

Sosyal ortamlarda pek çok aşı ile önlenebilir hastalıklara maruz kalınması

Seyahat ve göçlerin ek aşılama ihtiyacı getirmesi

**Ülkemizde erişkinlere yönelik aşılama kapsamında;** mesleğe bağlı riskler nedeniyle aşılama teması aşılaması, altta yatan hastalık ve diğer riskler nedeniyle aşılama, 65 yaş ve üzerinde aşılama, seyahat sağlığı / Hac ve Umre aşılaması, askerlik dönemi aşılaması, doğurganlık çağı /gebe kadınlara difteri-tetanoz aşılaması ve erişkin difteri-tetanoz aşılaması yapılmaktadır. Ülkemizde 2019 yılında EKMUD tarafından yayınlanan rehberde erişkin yaş grubunda Td/TdaB, Influenza, Pnömomokok, Hepatit A, Hepatit B, KKK, Meningokok, Hib, HPV ve Zoster **aşıları** önerilmekte idi. Ancak 2023 yılına gelindiğinde aşılama programındaki en büyük değişiklik canlı Herpes zoster **aşısı yerine** rekombinant zoster **aşısının önerilmesidir**.

Varisella zoster virüs seropozitifliği toplumun yaklaşık %95'inde izlenir ve bu bireyler hayatlarının herhangi bir dönemlerinde herpes zoster geliştirme riski taşırlar. Yaşam boyu zona geçirme olasılığı %30 'dur. 80 yaş üstünde zona geçirme olasılığı %50'ye kadar yükselmektedir Herpes zoster yaşlılar dışında hücrel immün yetmezliği olan hastalarda da sıktır.

2006'dan 2017'ye kadar canlı zayıflatılmış herpes zoster **aşısı mevcut tek zona aşısıydı**. Fakat, Kasım 2020'de ABD'de rekombinant herpes zoster **aşısı piyasaya sürüldü**. Yapılan **araştırmalar** rekombinant herpes zoster aşısının 50 ila 69 yaş arası erişkinlerde zonadan korunmada %97 etkili, 70 yaş ve üzeri yetişkinlerde ise %91 etkili olduğunu gösterdi. Ayrıca 70 yaş ve üzeri yetişkinlerde PHN'yi önlemede %89 etkili olduğunu gösterdi.

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2018 yılında herpes zoster enfeksiyonunun önlenmesine yönelik tavsiyelerin ana hatlarını çizen bir kılavuz yayınladı.

Zona aşısı için öneriler şu şekildedir:

RZV, herpes zoster ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesi için, bağışıklığı yeterli olan  $\geq 50$  yaşındaki yetişkinlerde önerilmektedir.

Daha önce ZVL almış, immunokompetan yetişkinlerde herpes zoster ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesi için RZV önerilmektedir.

Fakat herpes zoster **aşısının toplumda bilinme oranı çok azdır**.

Aşık ve arkadaşlarının erişkinlik **dönemi aşılarıyla ilgili yaptıkları çalışmada katılımcıların %1'i zona aşısını bildiklerini** belirtmişlerdir .

**Şentürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise araştırmaya katılan hastaların sadece %2,6'sı zona aşısını bilmektedir**.

Lee ve arkadaşlarının US'te yaptığı çalışmada katılımcıların %7,7'si zona aşısı yaptırdıklarını belirtmişlerdir. Aşı yaptırmayan katılımcıların %70'i zona aşısını duymamaları nedeniyle, % 11'i doktoru tarafından tavsiye edilmediği için ve %11'i aşıya ihtiyaç duymadıkları için aşıyı yaptırmadıklarını belirtmiştir.

CDC'nin erişkin aşı uygulaması için tavsiyeleri şunlardır:

1. Tüm hastalarınızın aşı durumunu her klinik karşılaşmada aşamada değerlendirin.
2. Hastaların ihtiyaç duyduğu aşıları önerin.
3. Hastalarınızı aşılayın veya aşı yapılan birimlere yönlendirin.
4. Hastalarınıza yapılan aşıları belgeleyin.

**İlave olarak erişkin aşı uygulamalarının artırılmasına yönelik şu tavsiyelerde bulunabiliriz:**

Toplumda aşıların sadece **çocuklar için** olduğu kanısını değiştirmek için riskler ve risk grubu aşı uygulamaları konusunda bilgilendirmenin yapılması

Bazı aşıların risk gruplarında yer alan kişilere ücretsiz uygulandığının anlatılması

**Özellikle** acillerde travmalar sonrasında başlayan aşı (Td) uygulamalarının devamının sağlanabilmesi için kişilerin aile hekimlerine yönlendirilmesi

Sağlık profesyonellerinin erişkin bağışıklama konusunda bilgi sahibi olması **için** hizmet içi **eğitimlerin verilmesi**

## Kaynaklar:

Shingrix [package insert]. <https://www.fda.gov/media/108597/download>. Updated March 2021.

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372(22):2087-2096.

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med. 2016;375(11):1019-1032.

Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(3):103-108.

**Şentürk, B. Bir üniversite hastanesinde göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran** koah tanılı hastaların influenza, pnömokok ve zona aşılarıyla ilgili bilgi ve tutumları. 2017. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.

Aşık Z, Çakmak T, Bilgili P. Erişkinlerin erişkinlik dönemi aşıları hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları. Türk Aile Hek Derg. 2013;17(3):113-8.

Lee TJ, Hayes S, Cummings DM, Cao Q, Carpenter K, Heim L, Edwards H. Herpes Zoster Knowledge, Prevalence, and Vaccination Rate by Race. JABFM 2013;26(1):45-50.

Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD). Mayıs, 2019

Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD). Ankara, 2023.

## Kabızlık İlaçları

### Dr İskender Arda Nacar

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AB Geriatri BD

Kabızlık için geliştirilen tedaviler binlerce yıl önceye kadar dayanmaktadır. Antik Mısır uygarlığında tıp uygulamaları hakkında bilgiler içeren Ebers Papirüsü'nde ve antik Hindistan'a ait belgelerde bağırsak temizliği için çeşitli reçete ve uygulamalara rastlanmıştır. Orta çağdan itibaren de çeşitli lavman yöntemlerinin ve reçetelerinin uygulandığı bilinmektedir.

19. yüzyılın başlarında sanayileşme ile diyetteki değişimler, harekette azalma hekimler tarafından kabızlıkla ilişkilendirilmiştir. O dönemde toplumda düzenli bağırsak temizliği yapılmasının sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi açısından son derece elzem olduğu düşüncesine yaygın olarak rastlanılmaktaydı. 20. yüzyılda piyasada yüzden fazla çeşit laksatif bulunmaktaydı ve defekasyonu uyarması için çeşitli aletler geliştirilmiştir; hatta bazen kabızlık tedavisi için kolektomi operasyonları bile yapılmaktaydı (1).

Kabızlık tedavisi için ilaç dışı yaklaşımlar önem arz etmektedir. İlaçtan önce yapılabilecek müdahaleler mevcuttur. Sıvı ve fiber tüketiminin artırılması, sedanter yaşantıdan kaçınılması gibi önerilere ek olarak defekasyon açısından gastrointestinal reflekslerden faydalanmak için yemek sonrası defekasyon yapılması, bağırsak motilitesinin en yüksek olduğu sabah saatlerinde defekasyonun denemesi kabızlıkta faydalıdır (2).

İnsanın günlük fiber ihtiyacı 20-35 gram arasındadır. Kabızlık tedavisinde tahıl ürünlerindeki gibi büyük moleküllü fiberler su tutarak, şeker yapısındaki fiberler ise osmotik yoldan su çekerek ayrıca laksatif etki de oluşturabilir. Fiber tüketimi bazen gaz ve şişkinliğe sebep olabilmektedir ve yavaş geçişli kabızlığa sahip kişilerde bu yan etkiler daha sık görülebilmektedir (3).

Kabızlık tedavisinde kullanılan ilaçlar kabaca kitle oluşturucu, osmotik, stimulan ve diğer laksatifler şeklinde sınıflandırılabilir.

Kitle artırıcı etkiye sahip olan laksatifler psyllium, metilselüloz, kalsiyum polikarbofil ve buğday dekstrinidir. Bu maddeler bağırsakta sindirilemezler; gaita ile birleşip su çekerek hem gaita kitlesini artırırlar hem de bu kitle aracılığıyla distansiyon yaparak gastrointestinal sistem (GİS) motilitesini uyarır ve defekasyon hareketi başlatırlar. Kitle oluşturucu laksatifler bağırsak uzun süre kalınca fermente olarak gaz ve şişkinliğe sebep olabilirler hem bu sebepten hem de kitle oluşturarak distansiyon yarattığı için yavaş geçişli kabızlıkta daha sık yan etkiye sebep olabilmektedir (4,5).

Osmotik laksatifler arasında başlıcaları polietilen glikol (PEG), laktuloz, sorbitol, magnezyum tuzları ve sodyum fosfat tuzlarıdır. Bu ilaçlar bağırsak lümeninde osmotik basıncı artırıp lümen su ve elektrolitleri çekerek hem GİS motilitesini uyarırlar ve defekasyon sıklığını artırırlar hem de gaitayı yumuşatırlar (6). Laktuloz ve sorbitol fermentasyona uğradıkları için gaz ve şişkinlik yapabilirler. Bu gruptaki ilaçlar dehidratasyona neden olabileceği için su ile tüketilmesi faydalı olacaktır (7). Su dengesinin önemli olduğu renal veya kardiyak yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (8). Özellikle ileri renal yetmezlikli hastalarda hiperkalemi ve hiperfosfatemi gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Stimulan laksatifler arasında senna bileşikler, bisakodil ve sodyum pikosülfat bulunur. Bu ajanlar bağırsakta sinir ağrını veya mukozayı direkt olarak stimüle ederek hem peristaltik aktiviteyi uyarırlar hem de lümen sıvı sekresyonu yaptırırlar; böylece defekasyon sıklığını artırırlar (9). Yan etkileri arasında abdominal kramplar, ishal, melanozis koli, atonik kolon mevcuttur. Kronik kullanımlarında bağırsakta yapısal veya fonksiyonel bozulmaya veya kolon kanserine sebep olduklarına dair ikna edici bir veri bulunmamaktadır ve kronik kullanımları hakkında yeterli veri olmasa da güvenli sayılabilirler (10).

Surfaktan grubu laksatif ajan olarak dokuzat sodyum bulunur. Etki mekanizması olarak gaitanın etrafını miçel gibi sarar ve yüzey sürtünmesini azaltır; ayrıca gaitaya su geçişine izin vererek gaitayı da yumuşatırlar. Hem etkileri hem de yan etkileri çok düşük ajanlardır (6).

Üst paragraflarda diğer laksatifler olarak sınıflandırdığımız ilaçlardan birinci grubu guanilat siklaz-c agonistleri oluşturur. Linaklotid ve plekanatid bu gruptandır. Siklik guanozin monofosfat artışına sebep olarak hem lümen içine su ve elektrolit sekresyonunu uyarırlar hem de bağırsak hareketini uyarırlar. Bu ajanların uzun süre kullanımı hakkında yeterli veri henüz mevcut değildir ve ishal en sık yan etkileridir (11,12).

Kabızlık tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç da lokal etkili klor kanalı aktivatörü olan lubiproston'dur. İlacın etkisiyle barsak lümenine klordan zengin sıvı sekresyonu oluşmaktadır. İlacın kullanımını engelleyen en önemli yan etkisi ise mide bulantısıdır (13). Çalışmalarda bulantı yan etkisinin %30'a kadar çıkabildiği gözlenmiştir. Kabızlık tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri de 5-hidroksitriptamin reseptörü üzerinden etki eden bir prokinetik ajan olan prukaloprid'dir. Bu ilaç peristaltik refleksleri uyarak etki eder. İlacın 65 yaş üstü

hastalarda güvenli olduğunu ve kolaylıkla tolere edilebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ve yaşam kalitesindeki artışının 18 aya kadar sürdüğüne dair veriler mevcuttur. PEG ile karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada her iki ilacın da etkinliğinin benzer düzeyde olduğu saptanmıştır (14).

Oral tedavilere dirençli kabızlıklarda supozitivar ajanlar da kullanılabilir. Özellikle yatağa bağımlı kişilerde ve ileri evre demans hastalarında bu yöntemler sıklıkla uygulanmaktadır. Lavman formunda kullanılan ilaçların başında PEG, sorbitol, gliserin ve sodyum fosfat tuzları gelir. Bu ilaçların supozitivar kullanımının yan etkiler açısından koruyucu olmadığı unutulmamalıdır (15).

## Kaynakça:

1. Whorton J. Civilisation and the colon: constipation as the “disease of diseases”. *BMJ*. 2000 Dec 23-30;321(7276):1586-9. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1586. PMID: 11124189; PMCID: PMC1119264.
2. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 May;106(5):915-22. doi: 10.1038/ajg.2010.480. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21206488.
3. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, Valenti A, Iascione E, Marmo R, Lamazza A, Pretaroli AR, Pace V, Leo P, Castelli A, Gasbarri G. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatology*. 1998 May-Jun;45(2):727-32. PMID: 9684123.
4. Chang L, Chey WD, Imdad A, Almaro CV, Bharucha AE, Diem S, Greer KB, Hanson B, Harris LA, Ko C, Murad MH, Patel A, Shah ED, Lembo AJ, Sultan S. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jun 1;118(6):936-954. doi: 10.14309/ajg.0000000000002227. Epub 2023 May 19. PMID: 37204227.
5. Petticrew M, Watt I, Sheldon T. Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess*. 1997;1(13): i-iv, 1-52. PMID: 9483163.
6. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):218-38. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.028. PMID: 23261065; PMCID: PMC3531555.
7. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1436-41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01199.x. Epub 2007 Mar 31. PMID: 17403074.
8. Dupont C, Campagne A, Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;12(8):1280-7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.005. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24342746.
9. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010 Apr;105(4):897-903. doi: 10.1038/ajg.2010.41. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20179697.
10. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J Clin Gastroenterol*. 2003 May-Jun;36(5):386-9. doi: 10.1097/00004836-200305000-00004. PMID: 12702977.
11. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, Jeglinski BI, Eng P, Fox SM, Johnston JM. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):527-36. doi: 10.1056/NEJMoa1010863. PMID: 21830967.
12. Krause R, Foehl H, Koltun W, et al. Sa1444 effect of plecanatide on stool consistency in the treatment of chronic idiopathic constipation (CIC): results from two phase III studies. *Gastroenterology* 2016; 150: S317.
13. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 1;25(11):1351-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03320.x. PMID: 17509103.
14. Quigley EM, Vandeplasseche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb 1;29(3):315-28. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03884.x. Epub 2008 Nov 8. PMID: 19035970.
15. Mendoza J, Legido J, Rubio S, Gisbert JP. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul 1;26(1):9-20. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03354.x. PMID: 17555417.

## Kızamık ve Döküntülü Hastalıklar Yeniden mi Artıyor? Neler Oluyor ?

### İskender Bülbül

Aksaray Güzelyurt İlçe Hastanesi

Son yıllarda, kızamık ve beraberinde diğer döküntülü hastalıkların dünya genelinde yeniden artış gösterdiğine şahit olmaktayız. Bu artışın arkasında çeşitli faktörler bulunmaktadır ve toplumdan eradike edilmiş bu hastalıkların tekrar ortaya çıkması, toplum sağlığını ciddi şekilde tehdit edebilir. Bu sunumda, kızamık ve döküntülü hastalıkların neden yeniden arttığını ve bu durumla başa çıkmak için neler yapılabileceğini inceleyeceğiz.

Çocukluk çağında görülen başlıca döküntülü hastalıklar: kızamık, kızamıkçık, 5. Hastalık, 6. Hastalık, suçiçeği, el ayak ağız hastalığı, kızıl, meningokoksemi ve kawazaki gibi hastalıklar akla gelmektedir. Tüm bu hastalıklarda görülen artışın sebeplerinden biri, düşük aşılama oranlarıdır. Bazı bölgelerde, aşı karşıtı hareketler ve aşıya erişimdeki zorluklar nedeniyle çocuklar aşılanmamaktadır. Bu durum, hastalıkların hızla yayılma riskini artırmaktadır. Ayrıca, sosyal medyanın etkisiyle yanlış bilgiler ve aşı karşıtı propaganda daha hızlı yayılmaktadır. Bu da insanların aşıya olan güvenini sarsmakta ve aşılanma oranlarını düşürmektedir.

Sağlık altyapısındaki zayıflıklar da salgıların artışında bir diğer etken olarak öne çıkmaktadır. Bazı bölgelerde yetersiz sağlık hizmetleri, hastalıkların erken teşhis ve tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır. Bunun sonucunda, hastalıklar daha kolay yayılmakta ve kontrol altına alınmaları güçleşmektedir.

Bu sorunu çözmek için atılacak adımlar da önemlidir. Sağlık otoriteleri, aşı kampanyalarını güçlendirmeli, aşıya erişimi kolaylaştırmalı ve toplumu bilinçlendirmelidir. Aynı zamanda, yanlış bilgilerin yayılmasını engellemek için doğru ve güvenilir kaynaklar üzerinden bilgiyi topluma ulaştırmak ana hedefimiz olmalıdır.

Sonuç olarak, kızamık ve döküntülü hastalıkların yeniden artış göstermesinin temel nedenleri düşük aşılama oranları, aşı karşıtlığı ve sağlık altyapısındaki eksikliklerdir. Ancak, sağlık otoritelerinin çabaları ve toplumun bilinçlendirilmesiyle bu sorunun üstesinden gelinir. Hastalıkların yayılmasını kontrol altına almak ve toplum sağlığını korumak için işbirliği ve bilinçli çaba gerekmektedir.

## Pioglitazon

**Kadir Harmancı**

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) dünyada 500 milyondan fazla kişiyi etkileyen çok yaygın bir hastalıktır ve her ne kadar son iki dekada başka birçok fizyopatolojik etkenler eklense de, hastalığın fizyopatolojisinde, insülin direnci temelinde gelişen insülin salgı bozukluğu esas rolü oynamaktadır. (1) Bu nedenle insülin direncinin ilaçla tedavisi çok ilgi çeken bir araştırma alanı olarak önemini korumuş ve yeni moleküller geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak günümüzde, insülin direncinin tedavisinde kullanabileceğimiz ilaç seçenekleri kısıtlıdır ve bunların başında halen pioglitazon gelmektedir.

Pioglitazon, insülin direncini azaltarak insülin etkisini düzelten thiazolidinedion grubuna dahil bir ilaçtır. (1) Hücre çekirdeğindeki Peroxisome Proliferator Activated Reseptör'lere (PPAR) bağlanarak etki gösterir. PPAR-g reseptörleri yağ dokusunda yaygın olarak bulunur ve bu yolu etkileyen ilaçlar esas olarak yağ ve kas dokusundaki direnci düzeltirler.

Bilindiği gibi, pre-adipositler, insülin direnci varlığında adiponektinin azaldığı, IL-6 ve serbest yağ asitleri salınımı artmış olan büyük adipositler haline dönüşürler. Oysa thiazolidinedion etkisi altındaki pre-adipositler, bunun tersine, adiponektinin arttığı, IL-6 ve serbest yağ asidi salınımının daha az olduğu küçük adipositlere dönüşmektedir. Böylece insülin direncinin tetikleyicisi olan lipotoksisitenin, en önemli nedeni olan serbest yağ asidi ve zararlı sitokin miktarı glitazon tedavisiyle azalmaktadır. (1-5)

İnsülin direnci seyrinde görülen dislipideminin tüm bileşenlerinin (Yüksek trigliserid, düşük HDL-K, küçük yoğun LDL fraksiyonunda artış) pioglitazon tedavisiyle düzeltildiği GLAI çalışmasında gösterilmiştir. (6,7) Bu çalışmada pioglitazon kullanan hastalarda trigliserid düzeyleri düşmüş, HDL düzeyleri yükselmiş ve küçük yoğun LDL, büyük yoğun olmayan LDL formuna dönüşmüştür.

İnsülin direnci sürecinde artan SYA düzeyi visseral yağlanmaya neden olur. Visseral yağ arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır. Pioglitazon tedavisi, kardiyovasküler riski artıran visseral yağın azalmasına ve dolayısıyla kardiyovasküler riskin azalmasına yol açar. Bu tedaviyle visseral yağda azalma olurken, subkutan yağ artmaktadır. Klinik olarak bu durum kullanılan doza bağlı olarak hafif kilo artışı (15 mg ile %1, 45 mg ile %3-5) olarak karşımıza çıkar. Fakat kilo artışına rağmen kümülatif kardiyovasküler risk, visseral yağ azaltımı nedeniyle azalır. Bu durum aşırı beslenmeyle oluşan kilo fazlalığında oluşandan tamamen farklı bir kardiyovasküler risk profili sergilemektedir.

Pioglitazon NAYKH (Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) tedavisinde etkili ilaçlardan birisidir ve karaciğerde yağlanmayı ve hastalığın ilerleyici formlarının (NASH, fibrozis) gelişimini azaltmaktadır. (8)

## PIOGLİTAZON VE KARDİYOVASKÜLER RİSK

İnsülin direncini tedavi eden bir ilaç olarak pioglitazon kullanımının kardiyovasküler riski azaltabileceği düşünülerek dizayn edilmiş bazı kardiyovasküler risk çalışmaları vardır. Bunlardan ilki, 2005 yılında yayınlanmış olan PROACTIVE çalışmasıdır. (9) Bu çalışma çok uluslu, çok merkezli randomize kontrollü çalışma (RCT) olarak dizayn edilmiş, 19 ülke ve 321 merkezde, 35-75 yaşları arasında, kardiyovasküler riski yüksek olan 5238 hasta üzerinde ve hastaların yarısına plasebo, yarısına pioglitazonun kademeli artırılarak 45 mg/gün dozunda 3 yıl süreyle uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Üç yılın sonunda primer sonlanım noktasında anlamlılığa ulaşamamış (Riskte %10 azaltım, p=0.09, NS), sekonder sonlanım noktasında ise anlamlı risk azaltımı (Riskte %16 azaltım, p=0.027, S) gösterilmiştir. Çalışmayı yürütenlerin bu konudaki yorumu, diğer kardiyovasküler risk çalışmalarında bulunmayan ama proactive çalışmasında primer sonlanım

noktasındaki alt ekstremité amputasyonu ve vaskülarizasyonu ile ilgili grupların varlığının, anlamsız sonuçtan sorumlu olduğu, bu grubun çıkarılması durumunda sonuçların anlamlılığa ulaştığı şeklindedir. Bu çalışma sonunda, istenmeyen etki olarak ciddi kalp yetmezliği riskinde anlamlı artış (P=0.002) görülmüş fakat kalp yetmezliği grubunda mortalite artışı görülmemiştir. PRO-ACTIVE çalışmasının bazı post-hoc analizleri başka çalışmalarda yayınlanmış ve benzer yararlar sergilenmiştir. (10-12)

Pioglitazon ile yapılan ikinci kardiyovasküler risk çalışması, daha önce stroke geçirmiş insülin dirençli hastalarda tekrarlayan stroke ve MI riskini araştıran IRIS (Insulin Resistance Intervention After Stroke) çalışmasıdır. 13 Bu çalışma NIH tarafından planlanan çok uluslu, çok merkezli (7 ülke, 179 merkez), çift kör, RCT olarak dizayn edilmiştir. İnsülin dirençli olan (HOMA-IR  $\geq$ 3.0), fakat aşikar diyabeti olmayan, önceden stroke veya TIA öyküsü olan 3876 hasta 4.8 yıl süreyle izlenmiş, hastaların yarısına pioglitazone (45 mg) diğer yarısına plasebo verilmiştir. Primer son noktası tekrarlayan fatal ve non-fatal stroke ve MI riskinin araştırılması olan çalışmada 403 hastada son noktaya ilişkin olay gerçekleşmiş ve böylece güvenilir istatistikî bilgiler elde edilmiştir. Çalışma sonunda, serebrovasküler hastalığı olan insülin dirençli hastalarda pioglitazone, tekrarlayan inme ve MI riskini azaltmıştır (RR:0.76, p=0.007).

Diğer kardiyovasküler risk çalışmaları arasında CHICAGO ve PERISCOPE çalışmaları da vardır. CHICAGO çalışması randomize, çift kör, kıyaslamalı kontrollü, ABD'de çok merkezli (28 merkez) 45-85 yaşları arasındaki 462 hastada yapılan ve 72 haftalık bir tedaviyle, pioglitazon ile glibepridin karotis intima media kalınlıklarının kıyaslandığı bir çalışmadır ve sonuçta, pioglitazon ile ortalama (p=0.02) ve maksimum karotis intima-media kalınlığı ilerlemesi (p=0.008) glibepride göre anlamlı olarak yavaşlamıştır. (16,17) PERISCOPE



ise yine çift kör, randomize, ABD’de yapılan çok merkezli (97 merkez), tip 2 diyabetik ve koroner hastalıklı 543 hastanın koroner intravasküler USG uygulanmasıyla koroner ateroskleroz yönünden araştırıldığı bir çalışmadır ve sonuçta pioglitazon tedavisinin glimepiride göre koroner ateroskleroz gelişimini anlamlı olarak azalttığı ( $p=0.002$ ) sonucuna varılmıştır.

### PIOGLİTAZON VE T2 DM ÖNLEME ÇALIŞMALARI

T2DM önlenmesinde pioglitazonla yapılmış bir kaç çalışma vardır. Bunların en önemlisi ACT-NOW çalışmasıdır. (18) Çalışmaya prediyabetli 602 hasta alınmış, pioglitazon ile ortalama 2 yıl 4 ay izlenmiş ve sonuçta plaseboya göre T2DM gelişme riski %72 oranında azaltılmıştır.

### PIOGLİTAZON VE KARACİĞER YAĞLANMASI

Karaciğer yağlanması fizyopatolojisinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. İnsülin direncini tedavi eden pioglitazon bu nedenle bir çok çalışmada karaciğer yağlanması yönünden araştırılmıştır. Kenneth Cusi tarafından 2016 yılında yapılan 101 hastalık bir randomize kontrollü çalışmada, biyopsiyle NASH tanısı alan hastalar 36 ay (18 ay pioglitazone, 45 mg/g, veya placebo, 18 ay açık etiketli pioglitazon tedavi fazı) izlenmiş ve biyopsileri tekrarlanmıştır. Bu çalışmada primer son nokta: Fibrozis kötüleşmeden, NAFLD activity score (NAS)’nda 2 histolojik kategoride en az 2 puanlık azalma, sekonder son nokta ise diğer histolojik sonuçlar, hepatik TG içeriği ölçümü (MR ve proton spektroskopisi ile) ve diğer metabolik parametreler olarak belirlenmiştir. PIO verilenlerden primer son noktaya ulaşan hasta oranı %58 ( $p<0.001$ ), NASH rezolüsyonu sağlanan hasta oranı ise %51 ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. (20) Pioglitazon tedavisi histolojik skorlarda da tek tek düzelleme sağlamıştır ve fibrozis skorunda anlamlı düzelleme ( $P=0.039$ ) yaratmıştır. Karaciğerdeki trigliserid içeriği azalması anlamlı bulunmuş ( $P<0.001$ ), yine bu çalışmada araştırılan yağ doku, KC ve kas insülin duyarlılığı artışında plaseboya göre anlamlı artış ( $P<0.001$ ) kaydedilmiştir. Onsekiz ayda sağlanan düzelleme, 36 aya kadar da sürdürülmüştür. Bir çok klavuzda özellikle NASH’in önlenmesi için pioglitazon kullanımı önerilmektedir. (8)

### PIOGLİTAZON YAN ETKİLERİ

**Ödem ve su tutulumu:** Vakaların %5-10’unda görülebilir. Nefrona PPAR- $\gamma$  reseptörleri varlığı (özellikle toplayıcı

tüpler) ve bunların glitazonlarla aktivasyonu, Na transporter upregulasyonuna yol açar ve sonuçta Na retansiyonu ve ödem meydana gelir. Diğer ödem nedenleri gözden geçirilerek tam değerlendirme yapılır. İlk olarak doz azaltımı yapılması denir. Ödem azalmıyorsa ilaç kesilir. Eğer tedavi açısından pioglitazon çok elzem ise, distal (toplayıcı) tüplere etkili diüretik (spironolactone, triamterene) tedavisi denenebilir. (23)

**Konjestif Kalp Yetmezliği:** Sadece ödem gelişen hastaların %1’inde karşılaşılan bir durumdur. Bu hastaların, başlangıçtan itibaren diyastolik disfonksiyonu olan hastalar olduğu düşünülmektedir. Ödem oluşmayan hastalarda böyle bir risk yoktur. Evre 3-4 kalp yetmezliği olanlara verilmemesi gerekir. Biz pratik uygulamada kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamaktadır. Kalp yetmezliği için Relatif Risk artışı RR:1.32 (Sonraki morbidite-mortalite artmaz!) Ödem yoksa, kalp yetmezliği olmaz. (24)

**Kilo artışı:** Sıvı artışı ve subkutan yağ dokusu artışına bağlıdır. Yağ dokusu artışı kardiyovasküler olumsuzluklara yol açmaz (Visseral yağ azalır, subkutan yağ artar!).

**Kırık riski:** En çok kol ve bacaklardaki distal kemiklerde oluşur. Erkekler ve premenopozal kadınlar etkilenmez. Post menopozal kadınlarda frajilite kemiği öyküsü varsa, osteoporozla ilgili tedavi alıyorsa veya yüksek kırık riski varsa pioglitazon verilmez. (25,26)

**Mesane kanseri:** PROACTIVE çalışma sonuçları irdelendiğinde böyle bir sonuç ortaya çıkmış, ama aynı çalışmanın 10 yıllık uzatma çalışmasında böyle bir risk artışına rastlanmamıştır. Sonraki çalışmalarda da bu durumu ortaya koyan net veriler oluşmamıştır. (27)

### PIOGLİTAZON: YARAR/RİSK DENGESİ

#### Yararları

Potent, uzun süreli HgA1c azaltımı, düşük hipoglisemi riski, insülin direncini azaltması, beta hücre fonksiyonunu düzeltmesi, T2DM prevansiyonunda güçlü etki (%72), KVR faktörlerinde düzelleme (HDL artar, TG, inflamasyon ve KB azalır), mikroalbuminüriyi azaltır, yüksek riskli T2DM ve IR hastalarında KVR azaltımı (PROACTIVE, IRIS meta-analizler), kronik böbrek hastalığı olan T2DM’lilerde KV olayları azaltır, endotelial disfonksiyonu düzeltir, NASH/NAFLD’de düzelleme sağlar.

#### İstenmeyen Etki/Riskler

Kilo alımı, ödem, kalp yetmezliği kemik kırıkları), mesane kanseri?

## Pratik Uygulamada Kimler PIO Tedavisinden çok Yarar Görür?

T2DM+ Koroner kalp hastalığı olanlar, T2DM + NAFLD/ NASH hastaları, T2DM + Stroke hastaları, T2DM + MetS kriterleri olan hastalar, hipogliseminin tehlike yaratacağı hastalar pioglitazon tedavisi en uygun grupları oluştururlar.

## Kimlere PIO önerilmez?

Kalp yetmezliği olan hastalar, maküler ödemi ve başka nedenli ödemi olan hastalar, önceden 'frajilite' kırığı ve os-teoporozu olan T2DM hastaları, yüksek kırık riskine sahip kadınlar, postmenopozal osteoporozlu kadınlar, BMI  $\geq$ 40 olan hastalar pioglitazone tedavisi için uygun değildir.

## KLAVUZLARDA PİOGLİTAZON

ADA 2022 klavuzunda koroner arter hastalığı olanlarda, hipoglisemi riski yüksek hastalarda ve sosyal güvencesi olmayıp ucuz tedavi alması gereken hastalar için önerilmiştir. Kalp yetmezliği hastalarında kullanılmamalıdır. (28) Diğer birçok klavuzda da benzer glisemik kontrol amaçlarına yer verilmektedir. (29) Ayrıca AACE NAFLD/NASH klavuzunda da diyabetli bireylerdeki NAFLD/NASH tedavisinde yer verilmiştir. (8,30)

## KAYNAKLAR

1. Iebovitz HE, Banerji MA. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol.* 2004;490(1-3):135-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.051.
2. Iebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *curr Diab Rep.* 2019;19(12):151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y.
3. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;278(3):704-11. doi: 10.1006/bbrc.2000.3868.
4. Gervois P, Fruchart Jc, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):145-56. doi: 10.1038/ncpendmet0397.
5. Iebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:265-94. doi: 10.1210/rp.56.1.265.
6. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1547-54. doi: 10.2337/diacare.28.7.1547.
7. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ, et al; GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2458-64. doi: 10.2337/dc06-1903.
8. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(21):2572-81. doi: 10.1001/jama.296.21.joc60158.
9. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561-73. doi: 10.1001/jama.299.13.1561.
10. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke Dc, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al; AcT NoW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104-15. doi: 10.1056/NEJ-Moa1010949. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;365(2):189. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;365(9):869.
11. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al; NASH cRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJ-Moa0907929.
12. Cusi K, Orsak B, Bril F, Iomono R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
13. Dhapola R, Hota SS, Sarma P, Bhattacharyya A, Medhi B, Reddy DH. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2021;29(6):1669-81. doi: 10.1007/s10787-021-00889-6. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice.* 2022;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
14. Burns DK, Alexander R, Welsh-Bohmer KA, Culp M, Chiang C, O'Neil J, et al; ToMMoRRoW Study Investigators. Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer's disease (ToMMoRRoW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):537-47. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00043-0. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.

23. Nesto RW, Bell D, Bonow Ro, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al; American Heart Association; American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *October 7, 2003. Circulation.* 2003;108(23):2941-8. doi: 10.1161/01.cir.0000103683.99399.7E. 10. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772-80. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.048.
24. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tet al; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* 2007;30(11):2773-8. doi: 10.2337/dc07-0717. 11. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865-73. doi: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
25. Aguilar D, Bozkurt B, Pritchett A, Petersen NJ, Deswal A. The impact of thiazolidinedione use on outcomes in ambulatory patients with diabetes mellitus and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):32-6. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.096. 12. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Scherthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):182-7. doi: 10.1681/ASN.2007060678.
26. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young IH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):914-22. doi: 10.1210/jc.2016-3237. 13. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young IH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med.* 2016;374(14):1321-31. doi: 10.1056/NEJMoa1506930. 14. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(2):388-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013977.
27. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderston MM, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA.* 2015;314(3):265-77. doi: 10.1001/jama.2015.7996. 15. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects of the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (ToScA.IT): a randomized, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):887-97. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):e7.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Supplement\_1):S125-43.
29. AACE comprehensive T2D management algorithm. 2020.
30. Bayraktar F. Pioglitazon. Şahin İ. Editör. *Tip 2 Diyabetin Güncel Farmakolojik Tedavisi.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022.p18-22

## Myastenia Gravis (MG) Tedavisi

### Levent Öcek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

### Giriş

Myastenia Gravis (MG) antikor aracılı ve T hücre bağımlı tüm iskelet kaslarını etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır. MG hastalarının yarısından fazlası başlangıçta oküler belirti ve bulgularla başvurur iken yaklaşık %15-20 olguda hastalık sadece oküler kaslarla sınırlı kalır. MG tedavisi, kuvvetsizliğin dağılımı ve şiddeti, hastanın yaşı, serum antikor (Asetilkolin veya kas spesifik kinaz (MuSK) antikor) durumu ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığı gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak düzenlenmektedir. Son yıllar da yeni biyolojik ajanlarında tedaviye eklenmesi ile MG tedavisinde algoritmaların değişmesi beklenmektedir.

### Asetilkolinesteraz inhibitörleri

MG'de semptomatik tedavidir. Nöromüsküler kavşakta asetilkolinin (ACh) yıkımını önleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlarlar. En sık kullanılan piridostigmin bromid'dir. Oral alındığında etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma ulaşır ve 3-4 saat sürer. Ekstremiteler ve bulber semptomlar, oküler semptomlardan daha iyi cevap verir. Çiğneme güçlüğü veya hafif yutma güçlüğü olan hastalara yemekten otuz dakika önce verilebilir. Muskarinik yan etkileri miyozis, bulantı, kusma, abdominal kramplar, barsak hareketlerinin artması, diyare, hipersalivasyon, bronşiyal sekresyonların artması, terleme, bronkokonstriksiyon, inkontinans ve bradikardidir. Nikotinik yan etkileri fasikülasyonlar ve kas kramplarıdır. MuSK antikor pozitif MG'de genellikle etkili olmaz veya fasikülasyon ve hipersalivasyon nedeniyle tolere edilemeyebilir.

### Akut başlangıçlı immün tedaviler

Bu grupta plazma değişimi (PE) ve intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavileri vardır. Etkinlikleri benzerdir. PE ile AChR antikorları dolaşımdan uzaklaştırılır. Etkisi günler içinde başlar ve 4-6 hafta sürebilir. Genellikle güneşirisi beş değişim yapılır. Kateter komplikasyonları, kanama, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, kas krampları ve hipokalsemi gibi yan etkiler olabilir.

IVIg 2 ila 5 gün aralığında toplam 2g/kg olarak verilir. Lökopeni, aseptik menenjit, akut böbrek yetmezliği, trombotik olaylar ve anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Anafilaksi, IgA eksikliğine bağlıdır. Bu tedaviler etkilerinin çabuk başlaması nedeni miyastenik krizde ya da semptomları ağır olan hastalarda, timektomiden önce ya da immünespresif ilaçların etkisi başlayana kadar köprü tedavi olarak uygulanır.

### Kronik immün tedaviler

#### a. Kortikosteroidler

Myastenia Gravis'te etkisinin hızlı başlaması nedeni ile başlangıçta en sık kullanılan immünespresif ilaçlar steroidlerdir. Hastanın klinik durumuna göre tedaviye yüksek ya da düşük doz ile başlanabilir. Yüksek doz ile başlanmış ise iyileşme sağlanana kadar (genellikle 4-6 hafta) devam edilir ve sonra doz kademeli olarak azaltılır. Düşük doz ile başlanmış ise semptomlar takip edilerek doz kademeli olarak artırılır, yeterli iyileşme sağlandıktan sonra doz yine yavaş olarak azaltılır. Doz azaltılmaya başlanmadan önce iyileşme sağlanan doz ile tedaviye bir ay kadar devam edilir. Kortikosteroid (KS) dozu hergün ya da güneşirisi 10-20 mg'a kadar azaltılır, bu dozda daha uzun bir süre devam edilir. KS azaltılırken kötüleşme olursa, hastanın iyi olduğu bir önceki doza geri dönülür. Yüksek doz ile başlanan hastalarda 5-10 gün içinde geçici bir kötüleşme olabilir. Bu kötüleşme beş veya altı gün sürer. Bu nedenle yüksek doz KS tedavisinin hastanede verilmesi uygundur. Kronik KS kullanımının birçok yan etkisi vardır. Bu nedenle KS ile tedaviye uzun süre devam edilmesi tercih edilmez. Ancak KS kesilmesi semptomlarda kötüleşmeye neden olabileceği için KS kesmeden önce genellikle diğer bir immünespresif ilaçlar başlanır. En sık kullanılan immünespresif ilaçlar azatioprin ve mikofenolat mofetildir.

#### b. Steroid olmayan immün tedaviler

**-Azatiopirin:** Nükleik asit sentezini inhibe eden bir pürin analogu olup 2-3 mg/kg/gün olarak verilir. Etkisi 6-12 ay kadar geç başlar. Tiyopürin metiltransferaz gen homozigot mutasyonu olan hastalarda ciddi kemik iliği baskılanması gelişebileceği için verilmemelidir. Yan etkileri grip benzeri hastalık, hepatotoksisite, lökopeni, pankreatit, bulantı, kusma, ishal ve uzun süreli kullanımda kanser riskinde artıştır.

**-Mikofenolat mofetil:** Pürin sentezini bloke eder. Azatioprine göre etkisi daha erken başlar. Doz 2000 mg/gündür. En sık yan etkileri bulantı, diyare ve lökopenidir. Kronik immun tedavide kullanılan diğer ilaçlar siklosporin, takrolimus, metotraksat ve dirençli hastalarda ekulizumab, rituksimab ve siklofosfamittir.

**-Siklofosfamid:** Hem B hem de T hücrelerinin proliferasyonunu azaltan alkile edici bir ilaçtır.

**-Siklosporin:** Kalsinörin inhibitörüdür. 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Ortalama 8 haftada etkisi ortaya çıkmaya başlar

**-Takrolimus:** Siklosporine benzer erki göstererek T-hücrelerde interlökin-2 sentezini azaltır. 0.1mg/kg/gün dozunda kullanılabilir.

## Yeni Tedaviler

**Ritüksimab:** B hücre membran belirteci CD20'ye karşı monoklonal bir antikordur.

**Inebilizumab:** B hücre membran belirteci CD19'a karşı monoklonal bir antikordur.

**Ekulizumab:** Komplemana (C5) bağlanarak membran atak kompleks oluşumunu inhibe eden bir monoklonal antikordur. AChR antikoru pozitif JMG hastalarında endikasyon almıştır

**Efgartigimod alfa:** IgG ile yarışarak FcRN yüksek afinite ile bağlanır ve IgG'nin geri dönüşümünü engeller. ACh reseptör antikoru pozitif jeneralize MG (JMG) hastalarında yeni kullanılmaya başlanan ilaçlardır. Bu ilaçların etkisi 1-2 hafta içinde başladığı için yavaş etkili immünoteraplere geçişte köprü tedavisi olarak da kullanılabilirler.

## Timektomi

Timomali hastalarda mutlaka timektomi yapılmalıdır. Bazı hastalarda radyoterapi ve/veya kemoterapi de gerekir. Timoma tekrarlayabilir, bu nedenle radyolojik olarak izlenmelidir. MG semptomları, timektomi yapılmasından etkilenmeyebilir. Yüksek doz KS, ek immünsupresif tedavi, IVIg veya PE gerekebilir. JMG olan ACh reseptör antikoru pozitif, 50 yaşından genç hastalarda timoma olmasa da timektomi yapılır. Seronegatif hastalarda da timektomi yararlı olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur. İleri yaş hastalarda, MuSK-MG ve oküler MG'de timektomi yapılmaz. Timektominin hastalığın erken döneminde yapılması tercih edilir. Yararı genellikle bir yıldan önce başlamaz. Timektomi acil yapılması gereken bir ameliyat değildir.

## Kaynaklar

- Guptill JT, Sanders DB. Disorders of neuromuscular transmission. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ (Ed). Bradley and Daroff's Neurology in clinical practice. Eight edition. Elsevier, 2022:1958-1977.
- Masi G, O'Connor KC. Novel pathophysiological insights in autoimmune myasthenia gravis. Curr Opin Neurol. 2022;35:586-596.
- Hehir MK, Li Y. Diagnosis and management of myasthenia gravis. Continuum (Minneapolis). 2022;28:1615-1642.
- Chuquulin M, Barohn R. Rituximab in newly diagnosed generalized myasthenia gravis: A new treatment paradigm? JAMA Neurol. 2022;79:1100-1102.
- Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536.
- Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022 Nov 1;79(11):1105-1112.
- Waheed W, Tandan R. Thymectomy in myasthenia gravis: 'The real world' experience beyond studies. Eur J Neurol. 2022;29:2883-2884.

## Oral Bifosfonatlar

**Uzm. Dr. Merve GÜNER**

Erzurum Şehir Hastanesi

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (1). Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (2).

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde kullanılan pirofosfat analoglarıdır (3). Osteoporoz tedavisinin yanı sıra, kemiğin Paget hastalığı, kemik metastazları, multipl myelom ve malignite hiperkalsemisinde de kullanılır. Bifosfonatlar, diğer antirezorptif ajanlardan farklı bir mekanizma yoluyla osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (4,5). Bisfosfonatlar kemik yüzeylerindeki, özellikle aktif rezorpsiyona uğrayan yüzeylerdeki hidroksiapatit bağlanma bölgelerine bağlanır. Bifosfonatlar ayrıca osteoklast progenitör gelişimini azaltarak ve osteoklast apoptozunu teşvik ederek osteoklast aktivitesini azaltır (6). Normal kemik şekillenmesinde kemik rezorpsiyonu ve oluşumu bir aradadır, dolayısıyla kemik rezorpsiyonu azaldığında kemik oluşumu da azalır. Kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunun dolaylı bir etkisi olarak bifosfonatlar kemik oluşumunu da sıklıkla azaltır.

Yapısal benzerliklerine rağmen bifosfonatlar arasında etki ve toksisite açısından önemli farklılıklar vardır. Azot içeren bifosfonatlar (zoletronik asit, rosedronat, ibandronat, alendronat, neridronat ve pamidronat), basit bifosfonatlara (etidronat, klodronat, tiludronat) göre kemik rezorpsiyonunu daha güçlü inhibe ederler.

Azot içeren bisfosfonatlar – Azot içeren bifosfonatlar öncelikle mevalonat yolundaki (kolesterol biyosentetik yolu) farnesil pirofosfat (FPP) sentaz enzimini inhibe ederek çalışır, böylece protein prenilasyonunu bozar, bu da osteoklastta hücre iskeleti anormallikleri yaratır ve osteoklastın ayrılmasını teşvik eder. Antirezorptif etki, FPP sentazının inhibisyonu potansiyeli ile doğrudan ilişkilidir. (7,8)

Basit bifosfonatlar – Basit bifosfonatların farklı bir etki mekanizması vardır. Osteoklastlar tarafından, adenosin trifosfatın (ATP) terminal pirofosfat kısmı ile değiş tokuş yapan metabolitlere metabolize edilirler ve sonuçta enerji kaynağı olarak kullanılmayan bir ATP elde edilir. Osteoklastlar daha sonra apoptoza uğrar (9).

Spesifik kontrendikasyonların yokluğunda, yüksek kırık riski taşıyan çoğu hasta için oral bifosfonatlar başlangıç farmakolojik tedavisi olarak kabul edilir. Etkinliği, uygun maliyeti ve uzun vadeli güvenlik verilerinin mevcut olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak oral bifosfonatlar önerilmektedir. Bisfosfonatlar ağız yoluyla zayıf bir şekilde emilir (oral dozun %1 - 5'i), ancak emilim en iyi şekilde aç karnına verildiğinde olur (10).

Oral bifosfonatlar aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

•Özofageal bozuklukları (örneğin, akalazya, özofagus darlığı, özofagus varisleri, Barrett özofagusu) olan veya doz gerekliliklerini takip edemeyen (örneğin, en az 30 dakika dik durma) hastalarda başlangıç tedavisi olarak.

•Gastrointestinal (GI) sistemde cerrahi anastomozların bulunduğu belirli bariatrik cerrahi türlerinden sonra (örn. Roux-en-Y gastrik bypass).

Kronik böbrek hastalığı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 ila 35 mL/dak olan hastalarda oral ve parenteral bifosfonatlar rutin olarak kullanılmamalıdır.

**Tablo 1. Osteoporoz tedavisinde oral kullanılan bifosfonatlar**

Bifosfonat	Doz	Vertebra Fraktürü	Kalça Kırığı	Nonvertebral Kırık	Tedavinin kesilmesi
<b>Alendronat</b>	10 mg/g 70 mg/h	+	+	+	5 yıl
<b>Risedronat</b>	5 mg/g 35 mg/h 150 mg/ay	+	+	+	5 yıl
<b>Ibandronat</b>	150 mg/ay	+	-	+/-	Sınırlı veri

Alendronat, seçilmiş hastalarda beş yıllık tedavi kürünü tamamladıktan sonra kırık önlenmesinde süregelen faydayı gösteren kanıtlar

nedeni ile oral bifosfonatlar içinde birinci sırada tercih edilmektedir (11). Risedronat makul bir alternatiftir. Günlük kullanımı da olmasına rağmen çoğu hasta tarafından haftada bir kez kullanım tercih edilmektedir. İyi kontrol edilen gastroözofageal reflü veya peptik ülser hastalığı olan kişiler için risedronat ya da alendronat ile başlangıç tedavisi de kabul edilebilir. Alendronata karşı gastrointestinal (GI) yan etki öyküsü olan (ancak özofagus bozukluğu olmayan) kişiler için, bazı hastalarda daha az GI yan etkisi olabileceğinden, tedavi risedronat ile değiştirilebilir.

## ***Alendronat***

Alendronat kemik mineral dansitesini artırarak daha önce vertebral kırık öyküsü olan veya olmayan kadınlarda vertebral kırık riskini azaltır (12). Menopoz sonrası kadınlarda alendronat tedavisiyle ilgili 11 çalışmanın meta-analizinde, hem birincil korunmada (%1,4'e karşı %3,4, RR: 0,55, %95 GA: 0,38-0,80) hem de ikincil korunmada (%6,2'ye karşı %12,2; RR: 0,55, %95 GA: 0,43-0,69) alendronatla daha az vertebra kırığı görülmüştür (13). Ayrıca alendronat, daha önce kırığı olan (ikincil) hastalarda vertebra dışı kırıkları (%7,3'e karşı %9,3, RR: 0,77, %95 GA:0,64-0,92) ve kalça kırıklarını (%0,3'e karşı %1,3, RR: 0,47, %95 GA: 0,26-0,85) azaltmıştır (13).

## ***Risedronat***

Risedronat kemik mineral yoğunluğunu iyileştirir ve postmenapozal osteoporozda kırık riskini azaltır (15). Osteoporozu olan postmenapozal kadınlarda, risedronat ile plasebonun karşılaştırıldığı sekiz randomize çalışmanın meta-analizinde, risedronat vertebral (RR:0,64, %95 GA:0,54-0,77) ve vertebral olmayan kırık (RR:0,73, %95 GA:0,61-0,87) riskini azaltmıştır (16).

•Meta-analizdeki daha büyük çalışmalardan birinde, plaseboya karşı risedronat ile üç yıllık yeni vertebral kırık oranları %11,3 ve %16,3 (RR:0,59, %95 GA: 0,42-0,82) ve nonvertebra dışı kırıklar için %5,2 ve %8,4 (RR: 0,61, %95 GA: 0,39-0,94) olarak hesaplanmıştır. (14).

• Kalça kırığı etkinliğini değerlendiren daha büyük bir araştırmada, risedronat, osteoporozu doğrulanmış yaşlı kadınlarda kalça kırığı riskini önemli ölçüde azaltmıştır (% ,9'a karşılık %3,2 RR: 0,6, %95 GA: 0,4-0,9)(17).

## ***Ibandronat***

Ibandronat kemik mineral yoğunluğunu artırır ve vertebral kırık riskini azaltır; kalça kırığında anlamlı bir azalma gösterilememiştir (18). Kırık verilerinin olumsuz etkiler olarak toplandığı faz III çalışmalarının meta-analizleri, daha yüksek ibandronat dozları (her 2 ila 3 ayda bir 2 veya 3 mg parenteral) ve oral dozdan (150 mg/ay) elde edilen birleştirilmiş veriler ile vertebra dışı kırıklarda bir azalma olduğunu göstermiştir (19). Ancak parenteral ibandronat için doğrudan vertebra dışı kırık etkinliği verileri mevcut değildir.

## ***Yan Etkiler***

Oral bifosfonatlar üst gastrointestinal mukozanın lokal tahrişine neden olarak reflü, özofajit ve/veya özofagus ülserlerine neden olabilir. Doğru uygulama talimatlarına uyulduğu takdirde bu yan etkilerin görülme sıklığı çok düşüktür.

Hem oral hem de parenteral bifosfonatlar geçici hipokalsemiye neden olabilir, ancak parenteral uygulamalarda hipokalsemi daha sık görülür. Hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği veya yetersiz kalsiyum alımı olan hastalarda hipokalsemi riski daha yüksek ve süresi daha uzundur. Bifosfonat alan hastalar ek kalsiyum ve D vitamini almalıdır.

Nadiren, hastalar bifosfonata başladıktan sonraki günler, aylar veya yıllar içinde ciddi kas-iskelet sistemi ağrıları (kemik, eklem ve/veya kas ağrısı) tecrübe edebilir.

Bifosfonatlar böbrek fonksiyonunda bozulmaya sebep olabilir. Kreatinin klerensi 30 (risedronat, ibandronat) ila 35 (alendronat) mL/dakikanın altında olan hastalarda bifosfonatların kullanılması önerilmez.

Çene osteonekrozu, bifosfonat tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Osteonekroz gelişimi için risk faktörleri arasında kanser ve kanser tedavisi, invaziv diş prosedürleri (diş çekimleri, diş implantları), uyumsuz protezler, glukokortikoidler, sigara, diyabet ve önceden var olan diş hastalıkları yer alır.

Atipik femur kırığı kronik bifosfonat tedavisinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Atipik kırık riski, daha uzun süreli bifosfonat kullanımıyla (özellikle üç ila beş yıldan fazla kullanım), genç veya yaşlı kadınlara kıyasla 65 ila 84 yaş arası kadınlarda, 1 yıldan fazla glukokortikoid kullanımı, kısa boy, fazla kilo varlığında artar.. Atipik kırıkları veya radyografilerde stres reaksiyonu olan hastalar için bifosfonatlar kesilmeli ve yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesi reçete edilmelidir. Radyografideki bulgulara ve ağrının derecesine göre ortopedik müdahale gerekebilir (21).

## KAYNAKLAR

- Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
- Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032. PMID: 18775204; PMCID: PMC2667901.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19:80.
- Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88:2095.
- Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*. 1995 Oct;10(10):1478-87. doi: 10.1002/jbmr.5650101008. PMID: 8686503.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Feb;296(2):235-42. PMID: 11160603.
- Dunford JE. Molecular targets of the nitrogen containing bisphosphonates: the molecular pharmacology of prenyl synthase inhibition. *Curr Pharm Des*. 2010;16(27):2961-9. doi: 10.2174/138161210793563617. PMID: 20722615.
- Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2004 Dec;75(6):451-61. doi: 10.1007/s00223-004-0024-1. Epub 2004 Aug 31. PMID: 15332174.
- Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, Lasseter KC, Mucklow JC, Porras AG. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Sep;58(3):288-98. doi: 10.1016/0009-9236(95)90245-7. PMID: 7554702.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927. PMID: 17190893.
- Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1437.
- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344.
- Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42:36.
- Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:517.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333.
- Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241.
- Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20:291.
- Reid IR. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review of their contribution and controversies. *Skeletal Radiol* 2011; 40:1191.



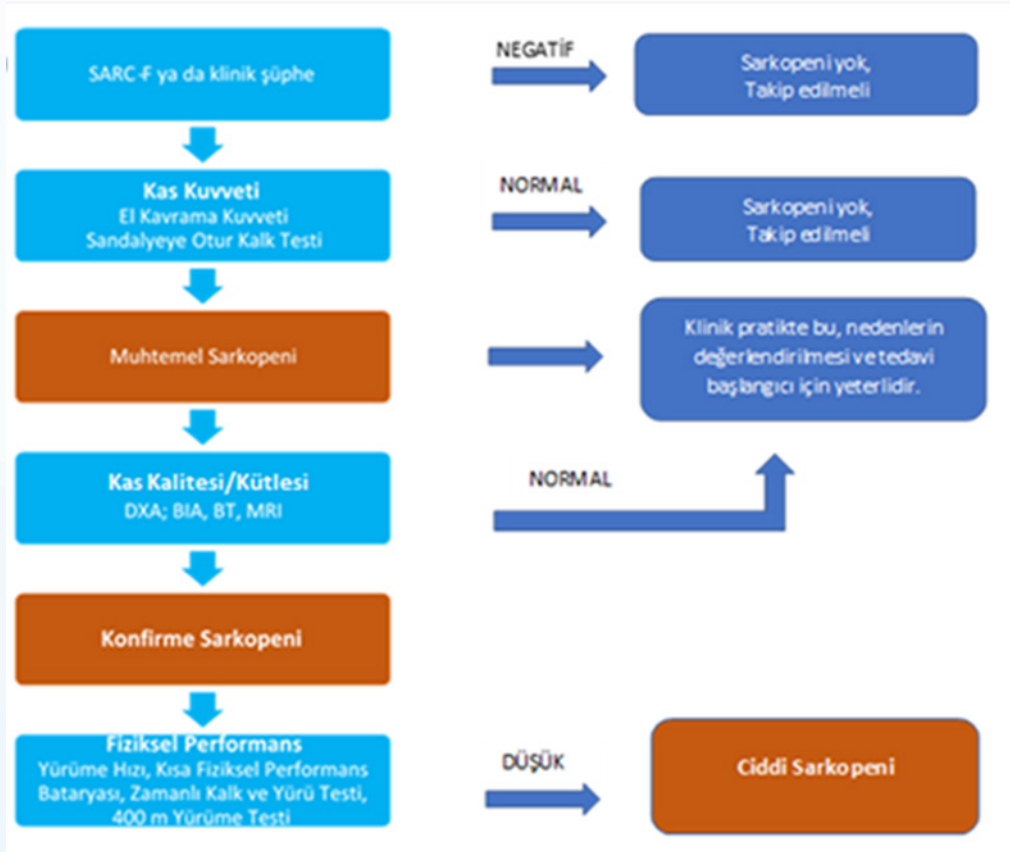
## Sarkopeninin Tedavisi Mümkün mü?

Merve Hafizoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Geriatri BD

Yunanca bir terim olan sarkopeni 'sarx (kas)' ve 'penia (kayıp)' kelimelerinin birleşiminden oluşur. Sarkopeniye genellikle fiziksel inaktivite, mobilitede azalma ve yavaş yürüme eşlik eder. Sarkopeni primer olarak yaşlıların hastalığıdır ama daha genç grupta da immobilité, malnütrisyon ve kaşeksi gibi durumlara sekonder gelişebilir. Yaşlanmayla birlikte vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler, kas kütlesi ve fonksiyonundaki belirgin azalma fiziksel performansta azalmaya, güçsüzlüğe, mobilite bozukluklarına, düşmelere, dizabiliteye, yaşam kalitesinde düşüşe ve ölüme neden olarak sağlık bakım sistemlerine ciddi bir ekonomik yük oluşturur. Sarkopenide ortak bir klinik tanım oluşturmak için Avrupa Birliği Geriatri Derneği (EUGMS) 2009 yılında uzlaşma tanı kriterleri oluşturmak amacıyla bir çalışma grubu oluşturmuştur (The European Working Group on Sarcopenia in Older People-EWGSOP). Bu raporda sarkopeni tanısı için hem kas kütlesinde hem de kas fonksiyonlarında azalmanın birlikte bulunması gerektiği belirtilmiştir. Kas fonksiyonlarında azalma; güç azalması veya performansta azalma şeklinde olabilir. Ancak 2018 yılında EWGSOP2 yayınlanarak bu tanımlamada bazı değişikliklere gidilmiştir. Bu raporda sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas kuvveti kullanılması önerilmektedir. Kas kuvvetini tespit etmede el kavrama kuvveti ve sandalyeden otur kalk testi önerilmiştir. Düşük kas kuvveti tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır, sarkopeni teşhisi düşük kas kütlesi ile doğrulanır. Kas kütlesini belirlemek için validiye edilmiş görüntüleme yöntemleri önerilmektedir (Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), biyoimpedans analizi (BIA), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi). Sarkopeni ciddiyeti ise fiziksel performans testleri ile belirlenir. Fiziksel performans testleri olarak da yürüme hızı, kısa fiziksel performans bataryası, zamanlı kalk ve yürü testi ve 400m yürüme testi önerilmektedir (Şekil-1). EWGSOP2 düşük kas kütlesi eşik değerini referans popülasyonun ortalama değerinin 2 standart sapma eksiği ve düşük kavrama kuvveti eşik değerini referans popülasyonun ortalama değerinin 2,5 standart sapma eksiği olarak tanımlamıştır.

Şekil 1. EWGSOP2 kriterlerine göre sarkopeni tarama ve tanısı



## Primer ve Sekonder Sarkopeni

Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopeni ise sedanter yaşam, ileri organ yetmezlikleri, kronik inflamatuvar hastalıklar, malignansiler, endokrin hastalıklar, diyetle yetersiz enerji ve protein alımı, malabsorbsiyon, anoreksiyaya neden olan hastalıklar veya ilaçlara bağlı ortaya çıkabilir.

## Sarkopenide tedavi yaklaşımı

### Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Egzersiz sarkopeninin birincil tedavisidir. Egzersiz ile hem kas kuvveti hem kas kütlesi artırılabilir. Direnç egzersizi uygulanan bir kuvvete ya da ağırlığa karşı yapılırken (vücudun kendi ağırlığı kullanılarak yapılan egzersizler; sandalyeden kalkma, parmak ucunda yükselme, duvarda şınav çekme, ağırlık kaldırma, ayak bileklerine takılan ağırlıklarla yapılan egzersizler, elastik egzersiz bantları kullanılarak yapılan egzersizler), aerobik egzersizler ise büyük kas gruplarının belirli bir zaman periyodunda ritmik bir düzende hareketi ile oluşan egzersizlerdir. Sarkopeni ile mücadele etmek için farklı egzersiz türleri arasında direnç egzersizi en etkili ve en güvenli yöntemdir. Haftada 2-3 kez yapılan direnç egzersizi fiziksel yetenekte, yürüme ve sandalyeden oturup kalkma hızında orta derece iyileşmeye sebep olurken haftada bir yapılan direnç egzersizinin bile kas gücünde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.

### Beslenme destek tedavisi

Sarkopeninin önlenmesi ve iyileştirilmesinde etkili bir tedavi olarak yeterli enerji, protein ve D vitamini desteğine dayanan beslenme müdahaleleri önerilmektedir.

Sarkopeni tedavisinde yeterli protein alımı çok önemli yer tutmaktadır. Önerilen günlük protein alımı sağlıklı yaşlılarda 1,0-1,2 g/kg, akut ve kronik hastalığı olan yaşlılarda 1,2-1,5 g/kg ve ağır hastalık, yaralanma ve malnütrisyon durumunda 2,0 g/kg düzeyindedir. Günlük protein alımının tüketilen proteinden en iyi faydayı sağlamak için gün boyunca öğünlere orantılı olarak dağıtılması gerekir. Aynı zamanda direnç egzersizi ile birlikte günlük 2,5-2,8 gr lösin gibi dallı zincirli aminoasitlerin kas protein sentezini, hastalık sonrası kas iyileşmesini ve kas kütlesini etkilediğine dair çalışmalar yayınlamıştır.  $\beta$ -hidroksi  $\beta$ -metilbütirat (HMB) bir lösin metabolitidir ve kas kütlesi ve fonksiyonu ile ilgili parametreleri iyileştirmek için önerilmektedir. Tek başına veya direnç egzersizi veya lizin ve arjinin kombinasyonu ile kullanılan HMB'nin bazı çalışmalarda kas kuvveti ve fiziksel performansta artışa neden olduğu gösterilmiştir.

D vitamini eksikliği genellikle sarkopeni, düşük kavrama kuvveti ve iskelet kas kütlesinin atrofisi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda D vitamini desteğinin kas kuvvetini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda ve D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha belirgin olumlu etkiler görülmüştür. D vitamini seviyesi 30-50 ng/ml arasında olacak şekilde takviyesi önerilmektedir. Günlük alınan 700-1000 IU dozundaki D vitamini takviyesi ile yaşlı bireylerde düşme riskinin de azaltıldığı gösterilmiştir.

Omega-3(n-3) yağ asitleri, protein metabolizmasını arttırmak ve dolaylı etkileri ile anabolik dirence karşı koymak için kullanılabilir. Son çalışmalar, anabolik uyarılara bağlı diyetle verilen omega-3 yağ asidi desteğinin, anabolik dirence ve sarkopeniye karşı koymak için potansiyel olarak müdahale sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Yaşlılık teorilerinden biri olan serbest radikaller teorisine göre sarkopeni patogeneğinde oksidatif stres rol alabilmektedir. Bu nedenle sarkopeni tedavisinde antioksidanların (selenyum, E vitamini ve C vitamini) verilmesi faydalı olabilir.

### Farmakolojik tedaviler

Testosteron tedavisi kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, testosteron seviyesi düşük olan yaşlı erkek bireylerde yağsız doku kütlesinde ve kuvvetinde iyileşmeye neden olmaktadır. Ancak testosteron takviyesinin sıvı retansiyonu, jinekomasti, uyku apnesinde kötüleşme, polisitemi, prostatta büyüme, benign ve malign prostat tümörlerinde kötüleşme dahil olmak üzere olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Seçici androjen reseptör modülatörleri (SARM), androjen reseptörüne testosterona kıyasla farklı hassasiyette bağlanan androjen reseptör ligandlarıdır. Yağsız vücut kütlesini artırmada ve muhtemelen güç ve fonksiyonu artırmada güvenli ve etkili gibi görünse de kas kütlesi ve fonksiyonu üzerine etkileri testosterondan daha azdır.

Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü replasmanının sıvı retansiyonu, jinekomasti, ortostatik hipotansiyon ve karpal tünel sendromu gibi yan etkileri olması nedeniyle sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, IGF-1 seviyelerini artırarak, kas mitokondri sayısını artırarak, endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri, anti inflamatuvar özellikleri ve anjiyogenezin düzenlenmesi ile iskelet kası fonksiyonu üzerine olumlu etki göstermektedir.

Sonuç olarak; egzersiz özellikle de direnç egzersizleri ve yeterli protein, D vitamini ve enerji alımı ile optimal beslenmeyi içeren yaşam tarzı düzenlemesi sarkopeni yönetiminin temelini oluşturur.

## Kaynaklar

- Bahat G, Tufan A, Kilic C, Karan MA, et al. Methodological issues in determination of low muscle mass reference cut-off values: Reply to Comment on “Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition”. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):903-904
- Bauer JM. Nutrition in older persons. Basis for functionality and quality of life. *Internist (Berl).* 2011;52(8):946-954
- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336-4345
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339: 3692-3713
- Bischoff-Ferrari HA. Validated treatments and therapeutic perspectives regarding nutritherapy. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(8):737-741
- Biolo G, De Cicco M, Dal Mas V, et al. Response of muscle protein and glutamine kinetics to branched-chain-enriched amino acids in intensive care patients after radical cancer surgery. *Nutrition.* 2006;22(5):475-482
- Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010;7(5):217-228. 23. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(1):101-115
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31
- Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148-1161
- Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(6):1073-1079
- Halil M, Ulger Z, Varlı M, et al. Sarcopenia assessment project in the nursing homes in Turkey. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(6):690-694
- Haren MT, Siddiqui A, Armbrecht H, et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *Int J Androl.* 2011;34(1):55-68
- Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):150-155
- Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1299-1310
- Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(2):381-387
- Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr.* 2019; 169(7-8):157-172
- Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):16-23
- Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, et al. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology.* 2010;151(2):628-638
- Liguori I, Russo G, Aran L, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging.* 2018;13: 913-927
- Lord C, Chaput J, Aubertin-Leheudre M, et al. Dietary animal protein intake: association with muscle mass index in older women. *J Nutr Health Aging.* 2007;11(5):383-387
- Mitchell WK, Williams J, Atherton PJ, et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3: 260-278
- Morley JE. Aging. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):452-456. 19. Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr.* 2008;27(5):675-684. 20. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3)
- Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Family Practice.* 2012;29(suppl\_1):44-48
- Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):319-333



Park S, Ham JO, Lee BK. A positive association of vitamin D deficiency and sarcopenia in 50 year old women, but not men. *Clin Nutr.* 2014;33(5):900-905

Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol.* 2006;575(1):305-315

Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr.* 2018;37(4):1121-1132

Xu ZR, Tan ZJ, Zhang Q, et al. The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2015;113(1):25-34

Wackerhage H. Sarcopenia: causes and treatments. *German Journal of Sports Medicine.* 2017;68(7-8):178-183

Walrand S, Short KR, Bigelow ML, et al. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(4):921-928

## Anafaksi; Güncel Tanı ve Tedavi

### Metin KEREN\*

\*Başasistan Uz Dr, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmunoloji ve Allerji Kliniği, İstanbul

### Tanım

Anafaksi akut, hayatı tehdit eden, multisistemik bir hipersensitivite reaksiyonudur. Tıbbi acil bir durumdur. Tüm hekimler tarafından bilinmesi ve tedavi edilebilmesi gereklidir. Daha önceden Immunoglobulin E (Ig E) aracılı olanlar anafaksi, non-Ig E aracılı olanlar ise anafaktoid reaksiyonlar olarak tanımlanırdı (1). Fakat dünya sağlık örgütünün de önerdiği gibi güncel olarak anafaksi, immunolojik ve non-immunolojik olarak sınıflandırılmaktadır ve sadece anafaksi terimi kullanılmaktadır (2). Etiyolojide ne olursa olsun anafaksi kliniği ve tedavisi aynı olduğu için bu yaklaşım klinik olarak da kabul görmektedir.

### Etyoloji

İlaçlar, besinler, arı venomu, lateks, egzersiz, soğuk, aeroallerjenler, radyokontrast madde, mesleki alerjenler, immunoterapi ve aşılardan uyaran olarak anafaksi etiolojisinde rol alabilir. Bazen bir uyaran bulunmadığı zaman idiyopatik anafaksi olarak tanımlanabilir. Son yıllarda Alfa-gal (galaktoz  $\alpha$ -1,3 galaktoz) ilişkili anafaksi bildirimleri giderek artmaktadır (3).

### Epidemiyoloji

Prevalans dünyada giderek artmakla birlikte yaşam boyu prevalansın %1-3 olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde ICD-10 kodlama sistemi üzerinden yapılan bir araştırma da yıllık insidans 100 000 de 1,95 olarak saptanmıştır (4). Fakat tanıdaki yetersizlikler nedeniyle daha fazla anafaksi hastası olduğu ve yetersiz tanı konulduğu düşünülmektedir.

### Risk Faktörleri

Bebeklerde klinik tabloyu özellikle ilk anafaksiyi tanımak zor olabilir. Ergenler ve genç erişkinler risk alabildikleri, bilenen etkenlerden kaçınmadıkları ve adrenal oto enjektörü taşımadıkları için riskli grupta kabul edilirler. Gebelik yoğun ilaç kullanımı, olası cerrahi girişimler latex ve ilaç ilişkili anafaksi riski artmış olarak değerlendirilir. Astım, kronik solunum yolu hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, mastositoz, alerjik rinit ve atopik dermatit ve psikiyatrik hastalıklar anafaksi riskinin arttığı durumlardır.

Beta blokörler, anjiyotensin convertting enzim blokörleri, sedatif antidepressanlar ve alkol anafaksi riski ile ilişkilidir.

Bazı yardımcı faktörler anafaksi riskini arttırabilir. Bunlar egzersiz, akut enfeksiyon, ateş, duygusal stres, seyahat gibi rutin dışı işler ve premenstruel dönem olarak belirtilebilir (5).

### Patofizyoloji

Anafaksi uyaranların gerek immunolojik ( Ig E, Ig G ve diğer yollarla) gerekse non-immunolojik yollarla mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonu sonucu gelişir (5). Ig E aracılı anafaksidede daha önce duyarlanılan bir antijenle tekrar karşılaşıldığında mast hücre ve bazofiller aktive olur. Burada Ig E yüksek afiniteli reseptörü Fc $\epsilon$ RI rol alır. Aktive olan mast hücreleri ve/veya bazofiller degranüle olur. Bunun sonucunda pek çok biyokimyasal mediyatör, sitokin ve kemokinler salınır. Histamin, triptaz, heparin ve karboksipeptidaz gibi mediyatörler önceden granüllerde hazır olarak bulunur. Platelet aktivite edici faktör (PAF), prostaglandinler (PG) D<sub>2</sub>, lökotrienler (LT) B<sub>4</sub> ve sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) gibi mediyatörler aktivasyon sonrası sentezlenir. Bu mediyatörler aracılığı ile anafaksi belirti ve bulguları ortaya çıkar.

- Histamin vazodilatasyon ve damar geçirgenliğini artırarak dokuların hipoperfüzyonuna yol açar. Vücut bu değişikliklere taşikardi ve kalp kasılmasını artırarak yanıt verir.
- Prostaglandin D<sub>2</sub>, eşzamanlı kalp ve pulmoner damar daralmasıyla bronkokonstriktör olarak işlev görür. Ayrıca periferik vazodilatasyonu güçlendirerek hayati organların hipoperfüzyonuna katkıda bulunur.
- Lökotrienler bronkokonstriksiyona, vasküler geçirgenliğe katkıda bulunur ve hava yolunun yeniden şekillenmesini tetikler.
- PAF bronkokonstriktör olarak da görev yapar ve damar geçirgenliğini artırır.
- TNF-alfa nötrofilleri aktive eder (stres tepkisi lökositözünün bir parçası olarak) ve kemokin sentezini artırır.

### Klinik Bulgular

Anafaksidede bulgular maruziyet sonrası ilk 1 saatte ortaya çıkar. Bazen Alfa-gal (galaktoz  $\alpha$ -1,3 galaktoz) ilişkili anafaksi gib durumlarda bu süreç 6 saate kadar uzayabilir. Anafaksilerin %20 si ise bifazik anafaksi olabilir. Bu tabloda ilk reaksiyon tedavi edilip düzeldikten 8-11 saat sonra tekrarlayabilir.

Ürtiker anjioödem gibi deri bulguları, solunum sistemi bulguları ve hipotansiyon tanı için ön planda olan bulgulardır. Fakat hipoperfüzyon nedeniyle gelişen uç organ hasarına ait bulgularda gözlemlenebilir. Karın ağrısı ve kramplar, kusma, hipotoni, senkop ve idrar inkontinansı bu grup bulguları oluşturur. Gastrointestinal bulgular hastaların %25-30 unda bulunur (1).

## Tanı

Aşağıdaki kriterlerin varlığında anafilaksi olasılığı çok yüksektir (5):

Ani olarak (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği) ve aşağıdakilerin en az biri

Solunumun bozulması (solunum sıkıntısı, hışıltı (vizing) / bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)

Kan basıncında azalma veya uç organ disfonksiyonu (hipotoni/kollaps, senkop, inkontinans)

İnatçı GIS semptomları (kramp tarzı karın ağrısı, tekrarlayan kusma)

Hasta için bilinen bir allerjen ile karşılaştıktan sonra dakikalar ve saatler içinde akut hipotansiyon veya bronkospazm veya laringeal tutulum (tipik cilt tutulumu olmasa da).

(Hipotansiyon; bebek ve çocuklarda; yaşa uygun sistolik kan basıncının düşüklüğü veya sistolik kan basıncında >%30 düşme, erişkinlerde; kan basıncı %30 düşme)

Laboratuvar testleri anafilaksi tanısında çok yardımcı değildir. Serum triptaz düzeyi tanıda yardımcı olabilir. Fakat anafilaksiden sonra 3 saat içinde düzeyi bakılmalıdır. Sensitivitesi düşüktür. Eğer imkan varsa anafilaksi bulguları tamamen düzeldikten sonra 24. saatte de serum triptaz düzeyi bakmak tanıyı destekleyebilir.

## Tedavi ve Yönetim

Anafilaksi şüphesi olan hastayı yakın takip ve hızlıca müdahale etmek gerekir. Solunum yolunu garanti altına almak gereklidir. Periorbital ödem, stridor ve anjioödem varlığı hava yolu açıklığı için riskli durumları gösterir. Erken entübasyon hastaya trakeotomi riskinden koruyabilir.

Hava yolunu garantiledikten sonra olası etken maruziyeti devam ediyorsa bunu bir an önce sonlandırmak gerekir. Eğer olası etken oral yoldan alınmış ise etkeni uzaklaştırmak için gastrik lavaj yapmaktan kaçınmak gerekir. Bu hem etkisizdir hem de tedaviyi geciktirebilir.

İntramusüler 1/1000 adrenalin 0.3-0.5 ml uygulanması ilk yapılması gereken tedavidir. İntramusküler uygulamanın subkutan ve intravenöz uygulamadan daha hızlı dağılım sağladığı ve daha etkili olduğu gösterilmiştir. İntramusüler uygulama için önerilen yer uyluk ön-yan bölgesidir. Pek çok hasta da tek doz yeterli iken gerektiğinde 5-10 dakika ara ile tekrarlanabilir.

Hastaya pozisyon verilir; sırtüstü yatır, alt ekstremiteleri yükselt ancak nefes almada zorlanıyorsa oturmasına izin ver, hamile ise sol yana yatırılır.

Gerekliyorsa oksijen verilir. İntravenöz sıvı infüzyonu hemodinamik düzensizlik olup olmamasına bakılmaksızın her hastaya en az 1 defa 20 mL/kg uygulanabilir. Özellikle beta blokör kullananlarda adrenalin tedavisine optimal yanıt yoksa parenteral glukagon verilebilir. Glukagon çocukta 20-30 mcg/kg erişkinde 1-5 mg dozda 5 dakikadan uzun sürede intravenöz infüzyonla verilir daha sonra 5-15 mcg/dk İV infüzyon hızında devam edilebilir.

Adrenaline dirençli bronkokonstriksiyon durumunda inhale salbutamol verilebilir. İki kez İM adrenalin ve IV sıvı yüklemesine rağmen hipotansiyon ve şok bulguları devam ediyorsa (Dirençli Anafilaksi) Adrenalin infüzyonu başlanır. 1/1000' lik adrenalin 1mg, 250 ml %5 Dekstroz veya SF içinde (4 mcg/ml) 1-4 mcg/dk (15-60 damla/dk) infüzyon hızında verilir, yanıt kan basıncına göre ayarlanır, maksimum 10 mcg/dk doza kadar çıkılır, hasta yoğun bakımda izlenir, mutlaka monitörize edilir.

Dirençli anafilakside düşünülecek diğer tedaviler; Dopamin, Vazopressin, Atropin ve Metilen blue gibi diğer tedavi seçenekleri olabilir.

Uzun dönem takipte uygun hastalara adrenalin oto enjektörü eğitimi verilir ve yanlarında taşınmaları için reçetelendirilir.

## Kaynaklar

McLendon K, Sternard BT. Anaphylaxis. [Updated 2023 Jan 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482124/>

ohansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591. PMID: 15131563.

Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, Pongdee T, Keene AT. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Nov;121(5):594-597. doi: 10.1016/j.ana.2018.07.017. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30071303.

Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. Allergy 2013;68:128-30.

Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018. Asthma Allergy Immunol 2018;16: Ek Sayı/Supplement:1, 1-62. doi: 10.21911/aai.2018.1

## Tıbbi Beslenme Ürünü Reçetesi ve Raporu Nasıl Yazılır?

**Murat Pehlivan<sup>1</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

Malnütrisyon; beslenme anlamına gelen ‘nütrisyon’ kelimesine anormal, kötü, hastalıklı anlamına gelen ‘mal’ ön ekinin gelmesiyle oluşturulmuş bir tıbbi terimdir. Dolayısıyla malnütrisyon kötü beslenme olarak tanımlanabilir. Malnütrisyon; beslenmede bozukluk, beslenmenin düzgün olmaması anlamına gelir. Malnütrisyon hem akut hem kronik hale geldiğinde kişinin genel sağlığını olumsuz yönde etkiler, hastalık seyrine, mortalite ve morbiditeye negatif etkileri vardır

Protein ve enerji alımı yaşla birlikte düşmektedir. Geriatrik bireylerin %20’si gerekli besin kaynağına ulaşamamaktadırlar. [1] Bu durum kas kaybı riskine, kas fonksiyonlarında ve mobilitede azalmaya, başkalarına bağımlılıkta artmaya ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olmaktadır. Tüm bu süreçlerin sonunda oluşan kırılabilirlik ve gelişen sarkopeni tablosu düşme, fiziksel bağımlılık ve morbidite ile ilişkili yıkıcı sonuçlar ortaya çıkararak mortaliteye neden olabilir. [2] Kırılabilir yaşlılarda malnütrisyon %20-60 aralığında görülür. [3]

Aynı şekilde kanser hastalarında, inme öyküsü gibi nörolojik tablolarda, ameliyat sonrası dönemde, yoğun bakım hastalarında, gastroenterolojik hastalıklarda malnütrisyon tabloları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır

Yetersiz beslenme tedavisinde temel yaklaşım kişide eksik olan besin gruplarının belirlenmesi ve bu besinlerin yerine konulmasıdır. Eksik olan besinlerin yerine konulmasıyla birlikte genellikle kişideki eksiklik belirtileri ortadan kalkar. Malnütrisyon, milyarlarca insanı etkileyen global bir sorundur.

Erişkin hastalarda, akut veya kronik malnütrisyon tablolarında tıbbi beslenme ürünleri son derece önem taşımaktadır ve bu ürünler günümüzde destek ürünlerinden ziyade tedavi edici ürünlere de dönüşmüşlerdir

Bu ürünler oral ve tüple beslenme ürünleri olmak üzere 2’ye ayrılmaktadır. Oral beslenme ürünleri ise hiperkalorik, izokalorik ve ek beslenme ürünleri olarak 3 başlık altında incelenebilir

Enteral ve Parenteral Beslenme Ürünleri Verilme İlkeleri

Enteral beslenme solüsyonları rapor süresi 6 ay’dır.

1-“Malnütrisyon tanımı” olan tüm hastalıklarda ödenir .Malnütrisyon tanımı olarak rapor açıklamalarında belirtilecek ifadeler:

Erişkin hastalarda

A) Son 3 ayda ağırlığında %10 ve daha fazla kilo kaybı vardır

B) “Subjektif global değerlendirme kategorisi” C veya D dir

2-Reçetede yazılan beslenme ürünlerinin adları (fibre, plus, vs. ayrı ayrı belirtilmelidir.)

3-Hastanın günlük kalori ihtiyacı (verilen beslenme ürünlerinin günlük toplam kalori miktarı raporda belirtilen kalori ihtiyacı geçilmemeli; açıklamalar bölümündeyazılanbeslenmeürünününtedavışemasıaşılmalıdır.)

4-Kalori ihtiyacını karşılayacak şekilde günlük kullanım miktarı belirtilecektir

5-Her reçeteye 30 günlük dozda yazılabilir. İlk kez reçetelense dahi 1 aylık dozda verilebilir.

### Enteral Beslenme Ürünleri

Yatan hastalar dışında, herhangi bir nedenle malnütrisyon gelişmiş hastalarda enteral beslenme ürünleri verilir. Ancak doğuştan metabolik hastalığı olanlarda, kanser hastalarında, kistik fibroziste, crohn hastalarında, yanık hastalarında veya orogastrik sonda/nazogastrik sonda/nazoenterik sonda veya gastrotomi/jejunostomi ile beslenen hastalarda aşağıda belirtilen malnütrisyon koşulları aranmaz. Uzman hekimlerce düzenlenen 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilmesi halinde bedeli ödenir.

(2) Raporunda, beslenme ürününün adı, günlük kalori ihtiyacı ve buna göre belirlenen günlük kullanım miktarı açıkça belirtilerek en fazla 30 günlük dozda reçete edilmesi halinde bedeli ödenir.

(3) Malnütrisyon tanımı raporda belirtmek kaydıyla;

a) Erişkinlerde;

1) Son 3 ayda ağırlığında %10 ve daha fazla istemsiz kilo kaybı olanlar (Diyetetik tedaviler

ve /veya obezite cerrahisi sonucu oluşan kilo kayıpları istemli olarak değerlendirilir.) veya

2) “Subjektif global değerlendirme kategorisi” C veya D olanlar (Diyetetik tedaviler ve/veya obezite cerrahisi sonucu oluşan kilo kayıpları istemli kilo kaybı olarak değerlendirilir.) veya

b) Çocukluk yaş grubunda;

1) Yaşına göre boy ve/veya kilo gelişimi 2 standart sapmanın altında ( $< -2SD$ ) olanlar, malnutrisyon tanımı içerisinde kabul edilecektir.

(4) Yoğunlaştırıcı-kıvam artırıcı beslenme ürünleri;

a) 1 yaş üzeri yutma/yutkunma bozukluğu olan çocuklarda, bu durumun belirtildiği çocuk gastroenteroloji, çocuk metabolizma, çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları ve çocuk yoğun bakım uzmanlarının en az birinin bulunduğu sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu hekimler ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimlerince reçete edilebilir. Raporunda, ürünün adı, günlük kullanım miktarı açıkça belirtilerek en fazla iki kutu yazılır.

b) İnme, kronik nörolojik bozukluklar ve baş boyun kanserleri ve cerrahi rezeksiyonda görülen yutma güçlüğü çeken yetişkin hastalarda; bu durumun belirtildiği nöroloji, kulak burun boğaz, genel cerrahi, beyin cerrahi, anestezi ve yoğun bakım, geriatri, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi uzmanlarından en az birinin bulunduğu sağlık kurulu raporuna istinaden tüm uzman hekimlerce reçete edilebilir. Raporunda, ürünün adı, günlük kullanım miktarı açıkça belirtilerek aylık en fazla iki kutu yazılır.

(5) Glikojen depo hastalığının diyet yönetiminde kullanılan yüksek amilopektin içeren nişastalı enteral beslenme ürünleri; 2 yaş ve üzerindeki hastalarda, bu durumun belirtildiği en az bir çocuk metabolizma hastalıkları veya gastroenteroloji uzmanının bulunduğu sağlık kurulu raporuna dayanılarak çocuk metabolizma hastalıkları ile çocuk sağlığı ve hastalıkları veya gastroenteroloji uzman hekimlerince reçete edilebilir. Raporunda, ürünün adı, günlük kullanım miktarı açıkça belirtilerek aylık en fazla iki kutu yazılır.

(6) Dalı zincirli aminoasitlerden zengin enteral beslenme ürünleri: Karaciğer yetmezliği olan orta ve ağır (evre 2 ve üzeri) ensefalopati gelişmiş hastalarda kullanılabilir. Malnutrisyon kriterleri aranmaz. Gastroenteroloji veya iç hastalıkları uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir.

## Parenteral Beslenme Ürünleri

Yatan hastalar dışında, oral ve tüple beslenemeyen hastalara, bu durumun sağlık kurulu raporunda belirtilmesi kaydıyla uzman hekim tarafından en fazla 30 günlük dozda reçete edilmesi halinde parenteral beslenme ürünlerinin bedeli ödenir.

Doğuştan metabolik hastalıklar ile Çölyak Hastalığı

(1) Çocuk mamaları, gıda olması nedeniyle EK-4/A Listesine ve Kurumun resmi internet sitesinde yayımlanan “Hastalığa Özel (Doğuştan Metabolik Hastalıklar, Kistik Fibrozis ve İnek Sütü Alerjisi) Diyet Ürünleri ile Tıbbi Mamalar Listesi” ne (EK-4/B) dahil edilmemiştir.

(2) Doğuştan metabolik hastalığı olanlarda, protein metabolizması bozukluklarında (aminoasit metabolizması bozuklukları, üre siklus bozuklukları, organik asidemiler), malabsorbsiyonedenolan bir hastalığı olan hastalarda kullanılan özel mamalar:

a) Çocuk metabolizma hastalıkları, çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları veya çocuk gastroenteroloji uzman hekim tarafından, bu uzman hekimlerin bulunmadığı hastanelerde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen 1 yıl süreli uzman hekim raporuna dayanılarak,

b) Erişkin endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ya da erişkin gastroenteroloji uzman hekim tarafından, bu uzman hekimlerin bulunmadığı hastanelerde iç hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen 1 yıl süreli uzman hekim raporuna dayanılarak, tüm hekimler tarafından reçete edilebilir.

(3) Protein metabolizması bozukluklarında (aminoasit metabolizması bozuklukları, üre siklus bozuklukları, organik asidemiler) yukarıda belirtilen uzman hekim raporuna dayanılarak hastaların kısıtlı diyetleri sebebi ile hayati öneme haiz özel formüllü un ve özel formül içeren mamul ürünler (makarna, şehriye, bisküvi, çikolata, gofret vb.) için bir aylık;

(4) Kistik fibrozisli hastalarda kullanılan özel mamalar; gastroenteroloji veya göğüs hastalıkları uzman hekimleri tarafından bu uzman hekimlerin bulunmadığı hastanelerde çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen 1 yıl süreli uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimler tarafından reçete edilebilir.

(5) İki yaşına kadar inek sütü ve/veya çoklu gıda protein alerjisi olan bebeklerin kullandıkları özel mamalar; çocuk gastroenteroloji veya çocuk immünoloji ve alerji hastalıkları uzman hekimlerince, bu uzman hekimlerin bulunmadığı hastanelerde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimler tarafından reçete edilebilir.

(6) Çölyak hastalığında; gastroenteroloji uzman hekim tarafından, bu uzman hekimlerin bulunmadığı hastanelerde çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimlerince 3 yıl süreli rapor düzenlenir. Bu hastaların kısıtlı diyetleri sebebi ile hayati öneme haiz özel formüllü un ve özel formüllü un içeren mamul ürünler (makarna, şehriye, bisküvi, çikolata, gofret vb.); gastroenteroloji uzman hekim tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak bir aylık ödemeler düzenlenir.

(7) Yukarıda belirtilen hastalıklarda kullanılan ürünler; EK-4/B Listesinde belirtilmiş olup bu listede yer almayan ürün bedelleri Kurumca karşılanmaz.

(8) Üçüncü ve altıncı fıkralarda belirtilen ödemeye ilişkin izlenecek yöntem Kurum tarafından ayrıca duyurulur.



## e-RAPOR ve e-REÇETE UYGULAMASI

1. Çölyak hastalığında; gastroenteroloji uzman hekimi tarafından 1 yıl süreli rapor düzenlenir. Bu hastaların kısıtlı diyetleri sebebi ile hayati öneme haiz özel formüllü un ve özel formüllü un içeren mamul ürünler (makarna, şehriye, bisküvi, çikolata, gofret vb.); gastroenteroloji uzman hekimi tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak bir aylık ödenir

2. Yukarıda belirtilen hastalıklarda kullanılan ürünler; EK-4/B Listesinde belirtilmiş olup bu listede yer almayan ürün bedelleri Kurumca karşılanmaz.

3. İkinci ve üçüncü fıkralarda belirtilen ödemeye ilişkin izlenecek yöntem Kurum tarafından ayrıca duyurulur.

## EK 4 MUAFİYET LİSTESİ

### • 2. Kanser

2.6 Enteral beslenme ürünleri (Malnutrisyon şartı yok)

### • 3. Kronik böbrek hastalıkları, organ ve doku nakli

3.17. Enteral ve parenteral beslenme solüsyonları (Enteral beslenme solüsyonları sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

4.4. Periferik ve serebral (serebrovasküler) damar hastalıkları, venöz yetmezlikler

4.4.4. Enteral beslenme ürünleri (Sadece G46 ve I69 kodlarında malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### • 6.3. İnflamatuar bağırsak hastalıkları

6.3.10. Enteral beslenme ürünleri (sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.) (Crohn hastalığında Malnutrisyon şartı yok)

### 6.4. Kronik karaciğer hastalıkları

6.4.5. Enteral beslenme ürünleri (sadece K72 ve K74 ve alt kodlarında muafiyet kapsamındadır.)

### • 6.5. Koroziv gastrointestinal yanıklar. 6.5.1. Beslenme ürünleri

### • 6.7. Ekzokrin pankreas bozuklukları.

6.7.3. Enteral beslenme ürünleri (sadece K86.1 kodunda malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### • 8.2.13. Kan Hastalıkları

8.2.13. Enteral beslenme ürünleri (sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.) C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9, C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C84, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88.1, C88.2, C90, C90.0, C90.1, C90.2, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9, C92, C92.0, C92.1, C92.2, C92.3, C92.4, C92.5, C92.7, C92.9, C93, C93.0, C93.1, C93.2, C93.7, C93.9, C94, C94.0, C94.1, C94.2, C94.3, C94.4, C94.5, C94.7, C95, C95.0, C95.1, C95.2, C95.7, C95.9, D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 kodlarında malnutrisyon koşulları aranmaz.

### 9.2.19 Skleroderma Hastalığı

9.2.19. Enteral beslenme ürünleri (sadece malnutrisyon gelişmiş skleroderma hastalığında muafiyet kapsamındadır.)

### 10.1.1 Miyopatiler

10.1.1.3. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### 10.1.2 Mitokondriyal sitopatiler

10.1.2.4. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### 10.2.1 Myasthenia Gravis

10.2.1.6. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### 10.2.2 Motor nöron (A.L.S)

10.2.2.2. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### 10.3.1 Parkinson hastalığı

10.3.1.23. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### 10.3.2 Distoniler, hemifasyal spazm

10.3.2.5. Enteral beslenme ürünleri (Sadece G24.1 ve G24.2 kodlarında malnutrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

### 10.5 Demiyelinizan hastalıklar (lökodistrofi, multipl skleroz v.b.)

10.5.10. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnütrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

10.6 Subakut Sklerozan Panansafalit (SSPE) Hastalığı

10.6.8. Enteral beslenme ürünleri (Sadece malnütrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

10.7 Demans

10.7.6. Enteral beslenme ürünleri (Sadece (F00),(F02-F03) kodlarında malnütrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

10.9 Serebralpalsy

10.9.5. Enteral beslenme ürünleri (Malnütrisyon gelişmiş hastalarda muafiyet kapsamındadır.)

• 15.4.1.1. Bağırsak Operasyonundan Dolayı Oluşan malabsorsiyonlar ve malnütrisyonlar. İlk iki yaşta inek sütü alerjisi. Doğuştan metabolik ve kalıtsal hastalıklar Enzim preparatları ve bu grup hastalıkların tedavisine yönelik spesifik ilaçlar ve özel formüllü besleyiciler (İnek Sütü Alerjisi)

• 15.4.1.1. Bağırsak Operasyonundan Dolayı Oluşan malabsorsiyonlar ve malnütrisyonlar. İlk iki yaşta inek sütü alerjisi. Doğuştan metabolik ve kalıtsal hastalıklar. MNGIE (Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalopati) Enteral Beslenme Ürünleri (E70.3, E74.9, E80.3, E80.4, E80.5, E80.6, E80.7, E88.0, E88.2 ve E88.9 kodlarında muafiyet kapsamında bulunmamaktadır.

• 15.4.2.6. MNGIE (Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyelopati) Enteral Beslenme Ürünleri

• 15.5. Kistik Fibrozis (Mukovidozis). Enteral Beslenme Ürünleri

• 15.5.4. Kistik Fibrozis (Mukovidozis). Enteral Beslenme Ürünleri (Malnutrisyon şartı yok)

• 15.14. Pierre Robin Sendromu

• 15.14.1. Pierre Robin Sendromu Enteral Beslenme Ürünleri

• 15.15 Gastrostomi Durumu

Z 93.1. Gastrostomi Durumu Z 93.4 Gastrointestinal yol diğer yapay açıklıklar (Oro-gastrik/nazo-enterik) (Malnutrisyon şartı yok)

## Referanslar

1. Cawood AL et al. Ageing Res Rev. 2012;11(2):278-96. 2. Misra D et al. Osteoporos Int. 2011 January ; 22(1): 345-349

2. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 13: p. 1-7.

3. Stratton R, Green C, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence based approach to treatment. Wallingford: CABI Publishing; 2003.

## Erişkinlerde Aşılama ve Yenilikler

Uzm Dr Mustafa LEVENT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim dalı

Aşı, organizmaya uygun yolla verildiğinde bağışıklık yanıtı oluşturarak kişinin/canlının enfeksiyon hastalıklarından korunmasını sağlayan maddelerdir. Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemede çevre sağlığı hizmetleri ile birlikte en etkili ve en güvenli koruyucu sağlık hizmetidir (1)

Aşılama yeni bir uygulama olmayıp 11. yüzyılda Çin’de çiçek aşısının yapıldığı ve 18. yüzyılda da bu aşısının Osmanlı’dan Avrupa’ya geçtiği bilinmektedir. 1721 yılında İngiltere Büyükelçisinin eşi Lady Mary Montagu ülkesine yazdığı bir mektupta İstanbul’da çiçek hastalığına karşı “**aşı denilen bir şey**” yapıldığından bahsetmiştir. 1887’nin Ocak ayında kuduz aşısı Osmanlı’ya getiriliyor, dünyada üçüncü, doğunun ise ilk kuduz merkezi oluyor. Daha sonra bu merkez difteri serumu da üretiyor. Türkiyede aşı uygulamalarının tarihçesine bakıldığında 1930’larda çiçek, 1937’de difteri-boğmaca, 1952’de BCG, 1963’de oral çocuk felci, 1968’de difteri-boğmaca-tetanoz ve 1970’de kızamık, 1998’de de hepatit-B aşısı yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca 1998 yılında ayrıca son Polio vakası görülmüş ve hastalık ülkemizde eradike edilmiştir.

Dünya genelinde aşılamanın en önemli ilk başarısı çiçek hastalığının dünyadan eradike edilmesi ile olmuştur. Son vakanın 1977 yılında Somali’de görülmesi ile birlikte aşılama sayesinde ilk defa bir hastalık eradike edilmiştir. Bu gelişme ile insanlığı tehdit eden bulaşıcı hastalıklardan korunmada aşı ile bağışıklamaya daha çok önem verilmeye başlanmış ve günümüzde aşılama sayesinde çocuk felci hastalığı eradikasyon noktasına gelmiştir. (2)

Aşılama sadece çocukluk çağı ile sınırlı değil erişkin dönemde de devam eden bir uygulamadır. Aşı ile önlenebilir hastalıkların erişkinlerde de görülebilmesi, çocukluk çağı aşılarının erişkin dönemde koruyuculuklarının azalabilmesi ve bu nedenle rapel doz gerekliliği; ayrıca çocukluk çağına yapılması gereken aşıların yapılmamış ya da eksik yapılmış olması gibi nedenlerden dolayı erişkin dönemde de aşılama yapılmalıdır. Ek olarak bazı aşılar da sadece adolesan ve erişkinlerde uygulanmaktadır. Günümüzde erişkin dönemde yapılması önerilen aşılar tablo 1’de gösterilmiştir.(3)

Tablo-1 Erişkin dönemde yapılması önerilen aşılar

Erişkin dönemde yapılması önerilen aşılar
Difteri, Tetanoz, Boğmaca
Mevsimsel Grip (İnfluenza)
Pnömonokok
Hepatit A
Hepatit B
Suçiçeği (Varicella Zoster)
Herpes Zoster (Zona)
Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak
Meningokok
Human Papilloma Virüs (HPV)
Haemophilus Influenzae Tip B (Hib)
Kuduz
Polio
COVID-19

Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC)'nin 18 yaş üstü erişkinlere yapılmasını önerdiği aşılar resim 1 de gösterilmiştir.(4)  
Resim1 - CDC tarafından önerilen erişkin aşılanma takvimi

**Table 1** Recommended Adult Immunization Schedule by Age Group, United States, 2023

Vaccine	19-26 years	27-49 years	50-64 years	≥65 years
COVID-19	2- or 3-dose primary series and booster (See Notes)			
Influenza inactivated (IIV4) or Influenza recombinant (RIV4)	1 dose annually			
Influenza live, attenuated (LAIV4)	1 dose annually			
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or Td)	1 dose Tdap each pregnancy; 1 dose Td/Tdap for wound management (see notes)			
Measles, mumps, rubella (MMR)	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years			
Measles, mumps, rubella (MMR)	1 or 2 doses depending on indication (if born in 1957 or later)			For healthcare personnel, see notes
Varicella (VAR)	2 doses (if born in 1980 or later)		2 doses	
Zoster recombinant (RZV)	2 doses for immunocompromising conditions (see notes)		2 doses	
Human papillomavirus (HPV)	2 or 3 doses depending on age at initial vaccination or condition	27 through 45 years		
Pneumococcal (PCV15, PCV20, PPSV23)	1 dose PCV15 followed by PPSV23 OR 1 dose PCV20 (see notes)			See Notes
Hepatitis A (HepA)	2, 3, or 4 doses depending on vaccine			
Hepatitis B (HepB)	2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition			
Meningococcal A, C, W, Y (MenACWY)	1 or 2 doses depending on indication, see notes for booster recommendations			
Meningococcal B (MenB)	2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations			
Haemophilus influenzae type b (Hib)	1 or 3 doses depending on indication			

Recommended for adults who meet the age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection

Recommended for adults with other indications

No recommendation

Erişkin aşılanması kapsamında, aşılanması önerilen en önemli risk gruplarından biri de sağlık çalışanlarıdır. Aşı ile önlenebilen ve sağlık çalışanlarının aşılanmaması nedeniyle gelişen bulaşıcı hastalıkların diğer hastalara taşınması hem önemli komplikasyonlara hem de sağlık harcamalarında ciddi artışa neden olabilir. Tüm sağlık çalışanları için önerilen aşılar arasında influenza, hepatit B, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, tetanoz-difteri aşısı (Td/Tdap), suçiçeği ve hepatit A aşısı yer alır.

#### Aşı uygulamalarında genel kurallar

Aşı içeriğinde, aşının üretildiği ortama ilişkin maddeler (yumurta antijenleri, serum proteinleri, hücre kültürü artıkları gibi), bakteri üremesini engellemek ve antijenin stabilitesini korumak için kullanılan koruyucu, stabilizatör antibiyotikler ve adjuvanlar (alüminyum hidroksit, alüminyum fosfat) bulunur. Alüminyum tuzları aşı içeriğinde çok uzun süredir kullanılan ve immün cevabı kuvvetlendiren maddelerdir. Dünya Sağlık Örgütü aşılardaki antijenin en azından %80'inin alüminyum ile adsorbe edilmiş olmasını gerekli kılmıştır. Aşıya bağışık yanıtta T ve B hücreleri birlikte çalışırlar ve yanıt genelde aşılamadan 7-10 gün sonra gelişmeye başlar. Aşılar, ayrı bölgeden, ayrı ekstremiteden yapılmalı, aynı ekstremiteye yapılacaksa arada 2,5-5 cm mesafe olmasına dikkat edilmelidir. Hiçbir aşı gluteal bölgeden yapılmamalıdır. DBT, Hepatit A, hepatit B gibi adjuvan içeren aşılar derin kas içine uygulanmalıdır. İnaktif aşılar PCV13 ve MCV4 hariç eş zamanlı verilebilir. Canlı aşılar ya eş zamanlı ya da bir ay sonra yapılmalıdır; oral canlı aşıların ise enjekte edilen canlı aşılarla istenilen aralıkta uygulanmasında sakınca yoktur. Aşı uygulamalarında en önemli genel kontrendikasyonlar, önceki dozdan sonra ciddi alerjik reaksiyon görülmesi (anafilaksi) ve aşı komponentlerine karşı bilinen alerji (örn: yumurtaya karşı anafilaksiside sarı humma, influenza aşısı) varlığıdır. (5)

#### Erişkinlerde sıklıkla uygulanan aşılar ve özellikleri

1-İnfluenza: İnfluenza aşısı cansız aşı (inaktif, trivalan veya kuadrivalan) olup yılda bir yapılır. Kuadrivalan aşı iki tip influenza A (H3N2 ve H1N1) ve iki tip influenza B (Victoria ve Yamagata suşları) subünitlerini içerirken trivalan aşı iki tip influenza A ve sadece bir tane tip B içerir. İnaktif aşı kontrendike durumu olmayan tüm bireylere yıllık yapılır. Dünya sağlık örgütüne göre aşılanmada en öncelikli grup gebelerdir, sonra sağlık çalışanları, 6ay – 5 yaş arası çocuklar, > 65 yaşlılar, yüksek risk grubunda olanlardır.

Özellikle grip aşısı yapılması önerilenler:

- Gebeler
- < 5 yaş (6 aya kadar), > 65 yaş erişkinler
- Bakım evinde yaşayanlar
- Kronik kalp, akciğer, karaciğer, böbrek hastalığı, orak hücreli anemi
- Endokrin hastalıklar (diyabet) ve metabolik hastalıklar
- Nörolojik veya nöro-gelişimsel bozukluğu olanlar

- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler
- 19 yaşından küçük olup uzun süredir aspirin tedavisi alanlar
- Morbid obezler (vücut kitle indeksi > 40)
- Sağlık çalışanları
- Grip açısından riskli grupta tanımlanan kişilere bakım verenler ve aynı evde yaşayanlar (çocuklar dahil)

Aşı önerisi sırasında, aynı hanede yaşayan risk grubunda yer alan kişilerin sorgulanması ve bu kişilere ve bakım verenlerine aşılama yapılması koruyucu hekimlik yaklaşımı açısından da önemlidir. (6,7)

2-Tdap (tetanoz, difteri, aselüler pertussis): Ülkemizde ilk olarak 1937 yılında difteri-boğmaca aşı uygulaması başlamış, aynı yıl Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü difteri, boğmaca ve tetanoz aşılarının üretimini başlatmıştır. 1968 yılından itibaren üçlü karma aşı (DBT) şeklinde kullanıma geçilmiştir. 2004 yılından itibaren de tetanoz toksoid aşısı yerine erişkin tip difteri-tetanoz(Td) formu uygulanmaya başlanmıştır.

CDC önerilerine göre kişi daha önceden aşılanmadı ise bir doz Tdap yapılır, sonra 10 yılda bir Td (tetanoz ve difteri toksoidi) yapılır. Önceki Td veya Tdap aşı durumlarına bakılmaksızın her gebelikte **Tdap** yapılması önerilmektedir (8)

3- KKK (kızamık, kabakulak, kızamıkçık: Attenüe canlı aşılar arasında yer alır. Kızamık ve kabakulak aşıları civciv embriyonu hücre kültüründen, kızamıkçık aşısı ise insan diploid hücre kültüründen üretilir. Daha önce yapılmamış kişilere 28 gün ara ile 2 doz önerilir. Maruz kalma ya da salgın durumlarında da 28 gün ara ile 2 doz yapılması önerilmektedir. Aşı ilişkili yan etki olarak trombositopeni gelişmesi halinde ikinci doz yapılmamalıdır. HIV pozitif hastalarda 6 ay ve daha uzun süre CD4 hücre sayısı 200'ün üzerinde ise yine 2 doz yapılır. Önemli kontrendikasyonları arasında gebelik, aşı uygulamasından sonraki 4 hafta içinde gebelik planlayanlar ve ciddi immün supresyonu olanlar yer alır. (9)

4- Varicella Zoster (su çiçeği) aşısı: Oka suşundan elde edilen canlı attenüe aşıdır. 1 ay arayla iki doz yapılır. Bağışıklığı olmayan tüm erişkinlere varicella zoster aşısı yapılabilir. İmmün süpresiflerde ve gebelerde kontrendikedir; ancak immünsüpresif tedavi alanlarda tedavi bittikten en erken 3 ay sonra olmak kaydıyla aşı yapılabilir. Aşılanmanın özellikle önerildiği kişiler; ciddi seyirli su çiçeği açısından yüksek riskli kişilerle yakın teması olan kişiler (sağlık personeli, immünkompromize bireylerin aile temaslıları) ve bulaş veya temas riski yüksek olanlardır (öğretmenler, kreş personeli, yatılı okul öğrencileri, askeri personel, çocuk doğurma çağındaki hamile olmayan kadınlar ve uluslararası yolculuk yapanlar) (10).

5- Herpes Zoster (zona) aşısı: Canlı zoster aşısı suçiçeği aşılarında kullanılan suş ile aynı olan canlı, attenüe Varicella Zoster Virüsü'nün (VZV) Oka/Merck suşunun liyofilize bir preparasyonudur. Ancak su çiçeği aşısına göre daha yüksek doz içerir. Daha önce suçiçeği ve zona geçirip geçirmediğine bakılmaksızın 50 yaş üzerindeki tüm bireylere önerilmektedir. Aşı, üst kolun deltoid bölgesine subkutan ve tek doz 0.65 mL olarak uygulanmalıdır. Canlı zoster aşısı intramüsküler olarak enjekte edilmemelidir. (11)

Rekombinant teknoloji ile geliştirilmiş yeni zona aşıları henüz ülkemizde bulunmamakla birlikte kullanıma girmiştir. Subünit adjuvanlı bir aşı olan rekombinant zoster aşısı; intramüsküler olarak 2-6 ay arayla iki doz (her biri 0.5 mL olan) şeklinde uygulanır. Zoster aşısı, akut zoster tedavisinde, akut zosterli kişilerin postherpetik nevralji (PHN) geliştirmesini önlemek veya devam eden PHN'yi tedavi etmek için endike değildir. Ayrıca zoster aşısı uygulanmadan önce hastalara suçiçeği geçmişi hakkında soru sorulmasına veya suçiçeği bağışıklığını belirlemek için serolojik testlerin yapılmasına gerek yoktur. (12)

6- Pnömonokok aşısı: Biri polisakkarit (PPSV23) diğeri konjuge (PCV13) olmak üzere iki çeşit pnömonokok aşısı vardır. Polisakkarit aşının etkinliği %50-85 'tir, B lenfositler üzerinden immünite oluşturur. Konjuge aşı ise difteri toksinine bağlı 13 serotip içerir ve T lenfositlere bağlı immün yanıt oluştururlar. Önce konjuge aşı sonrasında polisakkarit aşı yapıldığında daha etkili antikor yanıtı gelişir. 65 yaş üstü tüm erişkinlerde önce konjuge, 1 yıl sonra polisakkarit aşı önerilir. Daha önceden polisakkarit aşı olan kişilere konjuge aşı en az 1 yıl sonra yapılır. Konjuge aşı tek doz yapılır, polisakkarit aşı 5 yıl ara ile ve son dozu mümkünse 65 yaşından sonra olmak kaydıyla en fazla 3 kez yapılabilir. Daha önce polisakkarit aşı olmamış yüksek riskli vakalarda konjuge aşı sonrası polisakkarit aşı uygulaması en erken 8 hafta sonra yapılabilir.

Pnömonokok aşısının önerildiği diğer durumlar:

- ✓ Kronik akciğer hastalığı (astım dışında)
- ✓ Kronik kardiyovasküler hastalık
- ✓ Diabetes mellitus, alkolizm
- ✓ Kronik karaciğer hastalığı
- ✓ Nefrotik sendrom

- ✓ Fonksiyonel veya anatomik aspleni
- ✓ İmmünsupresif hastalıklar, uzun süreli immün supresif tedavi
- ✓ Koklear implant, beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçakları
- ✓ HIV pozitifler, bakım evinde kalan kişiler
- ✓ Lösemi, Hodgkin hastalığı, multiple myelom gibi hematolojik hastalıklar
- ✓ Yaygın malignite
- ✓ Solid organ nakli hastaları.

Kontrendikasyon her iki aşı için de benzerdir ve daha önceki dozlarda aşya veya içeriğindekiilere karşı anafilaktik reaksiyon gelişenlere aşı uygulanmamalıdır.(13)

7-Hepatit A aşısı: İnaktive bir aşı olan hepatit A aşısının 6 ay ara ile iki doz halinde yapılması (18 aya kadar ikinci doz yapılabilir), ya da HAV-HBV kombine aşısı şeklinde 3 doz (0,1 ve 6. ay) olarak yapılması önerilir.

Hepatit A aşısının yapılmasının önerildiği durumlar:

- Hepatit A'nın endemik olduğu bilinen yerlere seyahat edenler
- Yuva, kreş ve çocuk kliniklerinde çalışan seronegatif personeller
- Kronik karaciğer hastalığı olan seronegatif kişiler
- Bakımevlerinde kalan hastalar ve bu hastalara hizmet veren personeller
- Kanalizasyon işçileri, temizlik işçileri ve gıda hazırlama işinde çalışan kişiler
- Solid organ ve kemik iliği nakli adayları
- Pıhtılaşma faktör konsantreleri alan hastalar
- Uyuşturucu bağımlıları.

Aşının yapılma tarihi ile ilgili dünya sağlık örgütü ve CDC'nin önerileri farklıdır. Dünya sağlık örgütü, hepatit A aşısının seyahate çıkmadan 2-4 hafta yapılmasını önerirken, CDC ise aşının seyahatten 2 hafta önce yapılmasını öneriyor. Eğer seyahate belirtilenden daha kısa bir süre kaldıysa kişilere aşı ve immünglobulinin beraber yapılması önerilmektedir. Aşıya bağlı koruyuculuk en erken 10 – 12 gün içinde başlamaktadır.(14)

8- Hepatit B aşısı :Rekombinant cansız bir aşı olan hepatit B aşısı 0, 1 ve 6. Aylarda olmak üzere 3 doz yapılır. Üçüncü doz aşidan sonra kanda anti-HBs antikor titresine bakılır. Eğer antikor titresi  $\geq 10$  mIU/mL ise aşı yanıtı gelişmiştir ve koruyuculuk sağlanmıştır. İmmünsistemde sorun olmadığı sürece rapel doz gerekmez. Kronik diyaliz hastalarında ve ilk aşı paketine cevap oluşturmayan şahıslarda ikinci denemde de yüksek doz aşı (çift doz) yapılması önerilmektedir.

HBV aşısı önerilen durumlar şunlardır:

- ❖ Hasta ve hasta çıkartıları ile teması bulunan tüm sağlık çalışanları
- ❖ Sağlık çalışanı yetiştiren okul öğrencileri (Tıp fakülteleri, diş hekimliği vs)
- ❖ Hemodiyaliz hastaları
- ❖ Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalanlar
- ❖ Damar yoluyla uyuşturucu kullananlar
- ❖ Ailesinde Hepatit B taşıyıcısı olan aşısız kişiler
- ❖ Çok sayıda cinsel partneri olanlar, seks işçileri, homoseksüeller
- ❖ Hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar
- ❖ Endemik bölgelere seyahat edenler

- ❖ Berberler-kuaförler, manikür-pedikürçüleri
- ❖ Bakımevleri, cezaevleri ve islahahlerinde olanlar
- ❖ İtfaiye personeli, askerler ve polisler (yüksek risk altındakiler), kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler.

HBV aşılı rekombinan aşı olmaları ve canlı ya da ölü virüs içermemeleri nedeniyle gebelikte ve emzirme döneminde güvenli bulunmaktadır. (15)

9-Meningokok aşısı: Endike erişkinlerde konjüge veya polisakkarit meningokok aşısı önerilir. Konjüge aşı; meningokokal A, C, Y ve W-135 polisakkaritlerinin difteri toksoidine bağlanması ile elde edilmiştir (MenACWY-D).

Önerildiği durumlar:

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni
- Geç kompleman (C5 -9) komponent yetmezlikleri
- Eculizumab tedavisi
- Bakımevlerinde yaşayan kişiler, yurttan kalan öğrenciler
- Bu suşlarla karşılaşma riski olan laboratuvar çalışanları
- Askeri personel
- Endemik bölgelere seyahat (subsaharan afrika, arabistan).(16)

10.Haemophilus influenzae tip b aşısı: Konjüge aşıdır

Yapılması önerilen durumlar:

- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
- İmmünglobülin yetmezlikleri
- Kompleman eksikliği
- Kök hücre nakli
- Malignite nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alanlar

Splenektomiden 14 gün öncesinde tek doz uygulama önerilirken ilik naklinde transplantasyondan 6-12 ay sonra en az 4 hafta arayla 3 doz önerilir.(17)

Human Papilloma Virüs (HPV) aşısı:

HPV insanda genital siğil, prekanseröz genital lezyonlar, anal kanserler, baş boyun kanserleri, penil kanserler ve serviks kanserine yol açmaktadır. HPV'nin 200'den fazla serotipi bulunmaktadır. Kanserlere ve siğillere neden olan yüksek riskli serotipler 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 iken düşük riskli serotipler 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89'dur. Tüm serviks kanserlerinin %70,7'sinden tip 16 ve 18 sorumludur.

HPV aşılı rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler. Piyasaya üç tip HPV aşısı sürülmüştür. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e; kuadrivalan aşı HPV 6,11,16 ve 18'e; dokuz valanlı aşı 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruyucudur. Genital siğili %90, serviks kanserini %70-80 oranında engellediği gösterilmiştir.

9-13 yaş grubundaki kız çocukları en ideal yaş grubudur. Ancak cinsel aktivite başlamadan önce de yapılabilir. Yaş olarak bir üst sınır olmasa da CDC önerilerinde 26 yaşa kadar (erkeklerde 21) 0, 1 ve 6. aylarda 3 doz olarak yapılması önerilmektedir.(18)

**Kuduz aşısı** (sağlık bakanlığı kuduz saha rehberinden alıntılar yapılmıştır): Kuduz için mevcut bir tedavi yaklaşımı olmadığından, korunma ve temas sonrası profilaksinin önemi son derece büyüktür. Bu yüzden, bulaş açısından riskli teması da iyi ayırt etmek çok önemlidir. Erken ve önerilere uygun bir şekilde uygulanan temas sonrası profilaksi %100 etkilidir.

Ülkemizde kuduz bulaşı açısından riskli olan hayvan türleri arasında köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşek gibi evcil hayvanlar ile kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca, gelincik gibi yabani hayvanlar sayılabilir. Mevcut bilgilere göre fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan ve yabani tavşan ısırıkları ile kuduz bulaşı söz konusu değildir.

Enfekte hayvanın ısırması, tırmalaması, sekresyonlarının yara veya mukozaya teması risk oluşturur. Enfekte hayvanların genelde 3 günde, maksimum 8 günde öldüğü bilinmektedir, bu nedenle 10 güne kadar hayvanlar takip edilmelidir.

Essen rejimi: 0, 3, 7, 14 ve 28inci günlerde birer doz toplam 5 kez yapılır, ya da 0, 3, 7 ve 14üncü günlerde 4 doz yapılır

(immünglobulin yapılmış kategori 3 yaralanmalar).

Zagreb rejimi (2.1.1 rejimi): 0 ıncı gün iki farklı anatomik yerden 2 doz aşı yapılır, 7 ve 21inci günler birer doz olmak üzere toplam 4 doz.

Temas öncesi profilaksi önerilen gruplar:

- Kuduz açısından yüksek riskli işlerde çalışanlar (kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları ya da kuduz aşısı üretiminde çalışanlar vb.)
- Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel, mağara araştırmacıları, yarası kolonileri üzerinde çalışanlar),
- Kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler
- Yaban hayat ile temas riski yüksek olan doğa sporları yapanlar
- Köpek kuduzu görülme oranının yüksek olduğu ve riskli temas halinde uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenler. (19,20)

Kaynaklar:

1. World Health Organization Global Vaccine Action Plan 2011-2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/global-vaccine-action-plan-2011-2020>
2. Erişkin bağışıklama rehberi 2023. Erişim adresi: <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/eriskin-bagisiklama-2023.pdf>
3. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: From basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021;21(2):83-100.
4. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(7):229-33. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
5. Methods and Protocols. Vaccine Design, Sunil Thomas. Volume 1: Vaccines for Human Diseases. Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2016.
6. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza ACIP vaccine recommendations. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>
7. Li T, Qi X, Li Q, et al. A systematic review and meta-analysis of seasonal influenza vaccination of health workers. *Vaccines (Basel)* 2021;9(10):1104
8. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the united states: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-44
9. Elisabeth Krow-Lucal, Mona Marin, Leah Shepersky, Lynn Bahta, Jamie Loehr, Kathleen Dooling. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Nov 18; 71(46): 1465–1470
10. Ozaki T, Asano Y. Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine* 2016;34:29:3427-33
11. Syed YY. Recombinant zoster vaccine (Shingrix®): A review in herpes zoster. *Drugs Aging* 2018;35(12):1031-40. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0603-x>
12. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥19 Years: Recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:80-4
13. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019
14. Miguereş M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment. *Viruses* 2021;13(10):1900
15. Lee GH, Lim SG. CpG-Adjuvanted Hepatitis B Vaccine (Heplisav-B®) Update. *Expert Rev Vaccines* 2021;20(5):487-95.
16. Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, et al. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(10):865- 80.
17. Shenoy PA, Chawla K, Vishwanath S, et al. Microbiological characterization of haemophilus influenzae isolated from patients with lower respiratory tract infections in a tertiary care hospital, South India. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5):DC31-4.
18. de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV vaccine: Updates and highlights. *Acta Cytol* 2019;63(2):159-68.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi. Erişim adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehberler/kuduz\\_profilaksi\\_rehberi-20.03.2019.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehberler/kuduz_profilaksi_rehberi-20.03.2019.pdf)
20. McKay N, Wallis L. Rabies: A review of UK management. *Emerg Med J* 2005;22(5):316-21. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.013805>



## Antinöbet İlaçların Yan Etkileri

### Dr. Özge Öcek

SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nöroloji Kliniği

Epilepsi tedavisinde geleneksel amaç; klinik olarak belirgin yan etki olmaksızın nöbetlerin tamamen kesilmesidir. Doğru nöbet tipinin veya epileptik sendromun tanınması; antinöbet ilaç (ANİ) seçimini ve tedavi süresini belirlemede önkoşuldur. ANİ tedavisi, erken veya geç dönemde hastaların yan etkilerine maruz kalabileceği, teratojenik etkileri olabilen, hastanın sosyal yaşamda etiketlenmesine, istihdamlarında ve sürücü olma durumlarında maduriyetlerine neden olabilen bir tedavidir. Bu nedenle tedaviye başlama kararı önem taşımaktadır.

**FENOBARBITAL (PB):** 1912'den beri kullanılmaktadır. Etki mekanizması postsinaptik membranda bulunan GABA<sub>A</sub> reseptörünün açık kalma süresini uzatır ve bu sayede hücre membranında hiperpolarizasyona neden olur. Yüksek voltaj aktivasyonlu kalsiyum kanallarında aksiyon potansiyeli gelişimi azaltır. Ayrıca AMPA üzerinden etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Önerilen doz erişkinde 60-240 mg/gün, günde 1-2 kez alınabilir (oral, IV, IM form var). Hepatik metabolizma ile %75 oranında, %25'i ise değişmeden idrarla atılır. 4 ana metaboliti vardır ancak bunlar aktif değildir. %48-54 oranında plazma proteinlerine bağlanabilir. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir (Hedef düzey: 10-40mg/L). Enzim induksiyonu yapar. Ayrıca otoindüksiyon özelliğine sahiptir. Endikasyonları, fokal nöbetler, JTKN, status epileptikustur. Absans epilepsilerde önerilmez. Sık karşılaşılan yan etkileri, sedasyon, "rebound", tolerans, ataksi, nistagmus, döküntü, depresyon, çocuklarda hiperaktivite, öğrenme güçlüğüdür. Ciddi yan etkileri ise, hepatotoksisite, bağ dokusu ve kemik iliği bozukluğu, Steven-Johnson sendromu, ilaç hipersensitivite sendromudur. Uzun süreli kullanımda osteoporoz, Dupuytren kontraktürü, plantar fibromatozis, donuk omuza neden olabilir.

**PRİMİDONE (PRM):** Hızlıca PB'ye dönüştüğünden asıl farmakolojik etkinin PB kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle temel etki GABA üzerindedir. Önerilen doz, erişkinde 125-1500 mg/gündür. Böbrekten %65 oranında değişmeden atılır. JTK ve fokal epilepsilerde endikedir. JME ve primer jeneralize epilepsilerde önerilmez. Esansiyel tremorda kullanılmaktadır. Yan etkileri PB ile benzerdir.

**FENİTOİN (PHT):** 1938'den beri kullanılmaktadır. Voltaja bağımlı sodyum kanal blokeridir. Daha nadir olarak kalsiyum kanal inhibisyonu yaparak ve kalmudilin sistemini regüle ederek etki eder. Önerilen doz erişkinde 200-400 mg/gün, günde 2-3 kez alınabilir. (oral, IV form var). Doyurulabilen hepatik metabolizma ile yıkılır, sadece %2'si renal yolla atılır. %90-93 oranında plazma proteinlerine bağlanabilir. Enzim induksiyonu yapar. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir (Hedef düzey: 10-20mg/L). Endikasyonları, fokal nöbetler, JTKN, status epileptikustur. Statusta 20-30 mg/kg dozunda yükleme yapılır. Absans, myoklonik jerkler, progresif miyoklonik epilepsiler ve diğer çocukluk çağı epileptik ensefalopatilerde kontraendikedir. Ciddi yan etkileri, aplastik anemi, hepatik yetersizlik, Steven-Johnson sendromu, lupus benzeri tablo, psödolenfoma, retroperitoneal fibroz, serebellar atrofi, ilaç hipersensitivite sendromudur. Diğer yan etkileri arasında sedasyon, ataksi, nistagmus, diplopi, döküntü, anoreksi, bulantı, makrositoz sayılabilir. Uzun süre kullanımda osteoporoz, akne, dişeti hipertrofisi, hirsutizm, anemi, periferik nöropati yapabilir.

**KARBAMAZEPİN (CBZ):** Voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek etki eder. Ayrıca L-tipi kalsiyum kanallarını, glutamat salınımını inhibe eder ve kısmen de antikolinergik etkinlik gösterir. Önerilen doz, erişkinde 200-1600 mg/gün dozunda günde 2-3 kez alınabilir (sadece oral form var). Atılımı, %95 oranında hepatik metabolizma ile olur. Plazma proteinlerine %70-80 oranında bağlanabilir. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir. (Hedef düzey: 4-12 mg/L). Enzim induksiyonu yapar. Ayrıca otoindüksiyon özelliğine sahiptir. Endikasyonları, fokal nöbetler, JTKN, trigeminal nevralsi iken JME, absans epilepsi, epileptik ansefalopatilerde kontraendikedir. Ciddi yan etkileri, aplastik anemi, hepatotoksisite, Steven-Johnson sendromu, lupus benzeri tablo, ilaç hipersensitivite sendromudur. Diğer yan etkileri ise, hiponatremi, sersemlik, ataksi, diplopi, bulantı, yorgunluk hissi, lökopeni, döküntü, trombositopeni, davranış bozukluğu, tikler, kognitif bozukluktur. Uzun süreli kullanımda kilo alımı ve osteoporoz yapabilir.

**OKSKARBAZEPİN (OXC):** Etkinliği, voltaja bağımlı sodyum kanallarının bloke olması ile ortaya çıkar. Önerilen doz erişkinde 300-1200 mg/gündür, günde 2-3 kez alınabilir (sadece oral form var). Hepatik metabolizma ile elimine olur ancak sitokrom p450 aktivitesini kullanmaz. Plazma proteinlerine %40 oranında bağlanabilir. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir (Hedef düzey: 15-32 mg/L). Zayıf enzim induksiyonu yapar. Ayrıca otoindüksiyon özelliğine sahiptir. Fokal nöbetlerde endikedir. Ciddi yan etkisi döküntüdür. Diğer yan etkileri arasında bulantı, kusma, ataksi, başağrısı, sersemlik, yorgunluk, hiponatremi sayılabilir.

**VALPROİK ASİT (VPA):** Birden fazla etki mekanizması vardır. GABAerjik inhibitör aktiviteyi artırır, Na kanal blokajı yapar, T tipi kalsiyum kanallarındaki Ca<sup>2+</sup> akımını azaltır, eksitatör aminoasit olan aspartatı azaltır. Ayrıca NMDA ve AMPA reseptörleri üzerinden de etkisi vardır. Dopaminerjik ve serotonerjik geçişi düzenler. Erişkinlerde 500-3000 mg/gün dozunda önerilir ve günde 2-4 kez alınabilir (oral-IV form var). Hepatik metabolizma ile %95 oranında elimine olur. Plazma proteinlerine %88-92 oranında bağlanabilir. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir (Hedef düzey: 50-100 mg/L). Enzim inhibisyonu yapar. Ayrıca otoindüksiyon özelliğine sahiptir. Fokal nöbetler, JTKN, absans, myokloni, status epileptikus, LGS, infantil spasm şeklinde geniş etki spektrumuna sahiptir. Ayrıca bipolar bozuklukta da kullanılır. Sık karşılaşılan yan etkileri arasında bulantı, kusma, saç dökülmesi, tremor, amenore, kilo artışı, konstipasyon, polikistik over sendromu, yaşlılarda uzun süreli kullanımda geri dönüşümlü parkinsonizm, yürüme bozukluğu, demans, beyin atrofsi

sayılabilir. Ciddi yan etkileri ise hepatotoksisite (<2 yaş çocukta ve polifarmaside belirgin), hiperamonyemi, lökopeni, trombositopeni, akut pankreatittir. Uzun süreli kullanımda osteoporoz, Dupuytren kontraktürü, plantar fibromatozis, donuk omuza neden olabilir. Konjenital malformasyon oranı %8.9 olarak bildirilmiştir. En sık nöral tüp defekti (spina bifida v.b) ve kardiyak malformasyonlar görülür. Ayrıca yüz ve kafatasında malformasyonlar, böbrek, idrar yolları ve cinsel organ anormallikleri, kol ve bacak kusurlarını izlenebilir. Uzun dönemde verbal IQ düşüklüğü, otistik spektrum hastalıkları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu gibi davranış problemlerinin gelişebileceği bildirilmiştir. Gebelerde kullanılması önerilmez. Başka ilaçlarla nöbet kontrolü sağlanamıyorsa doz mümkün olduğunda düşük tutulmalıdır (<750 mg). Genç kadınlarda kullanımı için mutlaka onam alınmalıdır. Diğer ilaçlar denedikten sonra başka çare yoksa tercih edilmelidir.

**KLONAZEPAM (CLO-CLN):** Benzodiazepin türevidir. GABA<sub>A</sub> ligand kapılı klor kanal komplekslerindeki benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibitör etkisini ve etkinliğini artırır. Günlük önerilen toplam dozu 1-8 mg'dır ve günde 1-2 kez şeklinde alınabilir (oral-IV form var). Hepatik metabolizma ile elimine olur. %80-90 oranında plazma proteinlerine bağlanabilir. Fokal nöbetler, JTKN, absans, myokloni, status epileptikus, LGS, infantil spazm şeklinde geniş etki spektrumuna sahiptir. Yan etkileri, Sedasyon, dizartri, sersemlik, ataksi, nistagmusdur. Etkisine tolerans gelişebilir ya da "rebound" etki görülebilir. Yeşil reçete ile satılır.

**LAMOTRİGİN (LTG):** Etki mekanizmasını yüksek voltaj aktivasyonlu kalsiyum kanal inhibisyonu ve voltaj kapılı Na kanal blokajı yaparak gösterir. Günde 200-600 mg/gün dozunda 2-3 doza bölünerek alınabilir (oral form var). Hepatik metabolizma ile %90 oranında elimine olur. Kalan kısmı glukuronidasyon ile temizlenir ve idrar ile atılır. %50-55 oranında plazma proteinlerine bağlanabilir. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir (Hedef düzey: 2-20 mg/L). VPA ile birlikte kullanımında yarılanma ömrü artarken, enzim indükleyiciler ile azalır. Oral kontraseptiflerle birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Oral kontraseptifler kullanımı LTG'nin etkisini azaltırken, bu ilaçların kesilmesi ile LTG'nin etkisi artar. Primer ve sekonder JTKN, absans, myokloni, status epileptikus, LGS, infantil spazm şeklinde geniş etki spektrumuna sahiptir. Ancak myoklonileri agreve de edebilir. Sık görülebilen yan etkileri, sersemlik, ataksi, insomni, baş ağrısı, diplopi, görme bulanıklığı, bulantı, kusma, döküntü, ajitasyon, tremor, güneş ışığına hassasiyet (%20), tik, koredir. Ciddi yan etkileri, Steven-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroz (ilaç başlandıktan ilk 8 hafta içinde gözlenir), hipersensitivite sendromu, akut hepatik yetmezlik /multiorgan yetmezliği, hematolojik yan etkiler ve aseptik menenjitir.

**TOPİRAMATE (TPM):** AMPA/kainat reseptör antagonizması, GABA aktivitesinin artırılması, voltaj bağımlı Na ve L tipi yüksek voltaj kapılı Ca kanal blokajı, K kanal iletiminin artırılması ve karbonik anhidraz enzimi inhibisyonu şeklinde geniş etki mekanizmasına sahiptir. Karbonik anhidraz enzimini inhibe eder. Önerilen dozu günlük 100-400 mg'dır. Günde 2-3 kez şeklinde bölünerek alınabilir (oral form var). %70'i idrar ile değişmeden atılırken, %30'u hepatik metabolizma ile elimine olur. %20-24 oranında plazma proteinlerine bağlanabilir. Enzim indükleyiciler ile yarılanma ömrü artar. Primer ve sekonder JTKN, LGS, infantil spazm tedavisinde kullanılabilir. Yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı, sersemlik, denge kaybı, yorgunluk, kognitif yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, parestezi, terlemede azalma, bulanık ya da çift görme, tat değişikliği, kilo kaybı sayılabilir. Hastaların takibi sırasında dikkat edilmesi gereken ciddi yan etkileri nefrolitiazis oluşumu, dar açılı glokom, anoreksi, hiperamonyemi (valproat kullanımı ile birlikte), metabolik asidoz gelişimidir.

**ZONİSAMİD (ZNS):** Çoklu etki mekanizması mevcuttur, bazıları topiramata benzemektedir. Voltaj bağımlı Na kanal parsiyel blokajı, T-tipi Ca kanal blokajı, glutamat sekresyon inhibisyonu, dopamin ve serotonin düzeylerini artırma, zayıf karbonik anhidraz inhibisyonu, GAT-1 salınımını azaltma özellikleri bulunur. Önerilen dozu erişkinde günlük 100-600 mg'dır, günde 2 keze bölünerek alınabilir (oral form var). Atılımı %70 hepatik metabolizma ile olur. Enzim inhibisyonu ve indüksiyonu yapmaz. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir (Hedef düzey: 10-40 mg/L). Fokal, sekonder JTKN'de endikasyon almıştır. Absans ve myoklonilere etkindir. Japonya'da Parkinson hastalığı tedavisinde de onam almıştır. Yan etkileri, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, sersemlik, ataksi, yorgunluk, parestezi, döküntü, terlemede azlığı, konsantrasyon azalması, kognitif yavaşlama, psikiyatrik bozukluklar (ajitasyon, irritabilite, psikoz, depresyon gibi), kilo kaybı yapabilir. Ciddi yan etkileri arasında nefrolitiazis, metabolik asidoz, anoreksi, aplastik anemi, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz sayılabilir.

**LEVETRASETAM (LEV):** Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sinaptik egzozitozdan sorumlu sinaptik vezikül SV2A'ya bağlanır. Nöronal hiperaktiviteye neden olabilecek nörotransmitter düzeylerini azalttığı düşünülmektedir. N-tipi Ca kanallarındaki akımını inhibe eder. Günlük 500-3000 mg dozunda, 2-3 keze bölünmüş halde alınabilir (oral-IV form var). Hepatik olmayan yol ile %34 oranında inaktif bileşenlerine hidroliz olurken, %66'sı idrar ile değişmeden atılır. Plazma proteinlerine %10'dan daha az bağlanır. Enzim inhibisyonu ve indüksiyonu yapmaz. İlaç etkileşimi yoktur. Status epileptikusta 30-60 mg/kg yükleme yapılabilir. Primer ve sekonder JTKN, absans, myokloni, status epileptikus, şeklinde geniş etki spektrumuna sahiptir. Yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, uykuya eğilim, davranış değişikliği, ajitasyon, irritabilite, depresyon sayılabilir. Ciddi yan etkileri ise intihar düşünceleri, psikoz, kemik iliği supresyonudur. Diyaliz alan hastalar levetrasetaam kullanıyorsa, diyaliz sonrası 500-750 mg ek doz önerilir.

**LAKOZAMİD (LCM):** Voltaj kapılı Na kanalının yavaş inaktivasyonu üzerinden etkilidir. 100-400 mg/gün dozunda günde 2 kez alınabilir (oral-IV form var). %40'ı idrar ile değişmeden atılır. Kalan kısmı karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür. Plazma proteinlerine <%15 oranında bağlanabilir. İlaç etkileşimi azdır. Ülkemizde 17 yaş ve üzerinde, 2 veya daha fazla uygun antinöbet ilaç kullanımına rağmen nöbetleri devam eden hastaların, fokal ya da sekonder JTKN nöbetlerinde endikasyon almıştır. Status durumunda yükleme yapılabilir. Yan etkileri sersemlik hissi, denge koordinasyon bozuklukları, ataksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, diplopi, bulanık görme, nistagmus, uyuklama, hareketlerde yavaşlamadır. Hayati tehlike yaratabilen ciddi yan etkileri arasında kardiyak aritmiler vardır. PR uzaması, ailede 2. ya da 3. derece AV blok var ise kardiyak açıdan riskli olabilir.

**PREGABALİN (PGB)/GABAPENTİN (GBP):** Voltaj kapılı Ca kanallarını düzenleyen  $\alpha_2\gamma$  subünitlerine bağlanarak inhibe eder ve hücre içine kalsiyum akışını azaltarak etki gösterirler. Sonuçta pek çok nörotransmitterin ve P maddesinin salınımında azalmaya neden olurlar. GABA reseptör kompleksi üzerinden etkileri gösterilmemiş olmasında karşın, GABA miktarını arttırdıkları bildirilmiştir. Gabapentin, 300-4800 mg/gün, Pregabalin, 75-600 mg/gün dozunda, günde 2 kez şeklinde alınabilir (oral form var). Pregabalinin gabapentine göre 3-6 kat daha potent olduğu gösterilmiştir. İdrar ile değişmeden atılırlar. Plazma proteinlerine bağlanmazlar. Daha çok fokal nöbetlerde endikedirler. Myoklonik nöbetleri arttırabilirler. Yan etki olarak, uyuklama, yorgunluk hali, baş dönmesi ve kilo artışı, konsantrasyon güçlüğü, ileri yaşta ödem yapabilirler. Yeşil reçete ile satılırlar.

**ETOSÜKSİMİD (ETX):** Temel etki mekanizması talamusta bulunan T (transient) tipi kalsiyum kanal inhibisyonudur. Absans epilepsi için onay almıştır. Önerilen doz 6 yaş üstü çocuk ve erişkinlerde 500-1500 mg/gündür. Hepatik metabolizma ile %80 oranında elimine edilirken, %20'si değişmeden idrarla atılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Ciddi yan etkileri, kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite, lupus, psikoz, Steven-Johnson sendromu, otoimmün tiroidittir. Diğer yan etki arasında bulantı, gastrik iritasyon (abdominal kramp), hıçkırık, baş ağrısı, döküntü, insomni, yorgunluk, ataksi, sersemlik, davranış değişiklikleri sayılabilir.

**KLOBAZAM (CLB):** Benzodiazepin türevidir. Etkinliğini GABA<sub>A</sub> ligand kapılı klor kanal komplekslerindeki benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak gösterir. GABA'nın inhibitör etkisini, GABA aracılı klorür kanallarının açık kalma frekansını, GABA'nın taşıyıcı proteinleri olan GAT-1 ve GAT-3'ü artırır. Günde 10-40 mg/gün dozunda, 1 veya 2 kez şeklinde alınabilir (oral form var). Hepatik metabolizma ile (CYP2C19 enzimi tarafından) elimine olur. Parsiyel ve jeneralize epilepsilerde, LGS'de onayı vardır. Anksiyolitik olarak da kullanılabilir ancak uzun süreli kullanımı önerilmez. Çekilmesi kademeli olmalıdır aksi halde yoksunluk sendromu gelişebilir. Bu durumda akut psikoz, konvüzyonlar, deliryum, uykusuzluk, iştahsızlık, titreme, terleme tinnitus, algisal bozukluklar görülebilir. Yan etkileri diğer benzodiazepin grubu ilaçlar ile aynıdır. Şiddetli sedasyon, yorgunluk, sersemlik hissi, davranışsal ve kognitif bozulma, huzursuzluk, agresivite, hipersalivasyon izlenebilir. Yeşil reçete ile satılır.

**VİGABATRİN (VGB):** GABA analogudur. SSS'de GABA düzeyini artırır. GABA transaminaza bağlanarak geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Önerilen dozu 1000-6000 mg/gündür ve 1-2 kez şeklinde alınabilir (oral form var). İnfantil spasmların (West sendromu) tedavisi için onayı vardır. Ayrıca refrakter parsiyel nöbetlerde de etkindir. Absans epilepsilerde kontraendikedir. Primer jeneralize epilepsileri de agreve edebilir. Yan etkileri kalıcı görme alanı defekti, nistagmus, çift görme, sersemlik hissi, yorgunluk, ataksi, kilo artışı, ödem, halsizlik, psikoz, iritabilite, davranış değişiklikleri.

**RUFİNAMİD (RFN):** Etki mekanizması sodyum kanallarının inaktif hallerini uzatmak şeklindedir. Önerilen günlük toplam dozu 200-3200 mg'dır, 2 kez şeklinde alınabilir (oral form var). Hepatik metabolizma ile inaktif metabolitine hidroliz olur ve idrar ile atılır. %26-35 oranında plazma proteinlerine bağlanabilir. Endikasyonları arasında fokal, JTKN, LGS, infantil spasm vardır. Yan etkileri sersemlik, yorgunluk, uykuya eğilim, baş ağrısı, kusmadır. Ciddi yan etki olarak QT aralığında kısalmaya neden olması söylenebilir.

**EVEROLİSMUS:** Selektif mTOR (mamalian target of rapamycin) inhibitörüdür. Everolismus'un endike olan durumlar, epileptojenik mTORopatiler: tuberoskleroz kompleksi, hemimegalensefali, polihidroamnios, megalensefali, semptomatik epilepsi sendromu, fokal kortikal displaziler: tip I, IIa, IIb, gangliogliomalar, disembrionoplastik nöroepitelyal tümörler (DNET)'dir. Yan etkileri: Stomatit, Nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, otit, ateş yüksekliği, öksürük, kaşıntı, bulantı, kusma, baş ağrısı, hiperkolesterolemi, akne, epistaksistir.

**TİAGABİN (TGB):** GABA geri alım inhibisyonu yaparak etki gösterir. Önerilen dozu günde 4-48 mg'dır ve günde 2-3 keze bölünerek alınabilir (oral form var). Hepatik yol ile %90'ı metabolize olur. Plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Fokal nöbetlerde endikedir. Enzim indükleyiciler ile yarılanma ömrü azalır. Yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, güçsüzlük, emosyonel labilite, depresyon vardır. Ciddi yan etkileri stupor, absans epilepside nonkonvülsif status ve ensefalopatidir.

**EZOGABİN (EZG)/RETİGABİN (RTG):** Nöronal potasyum kanallarının pozitif allosterik modülatörüdür. Önerilen dozu günde 200-1200 mg'dır ve günde 3 keze bölünerek alınabilir (oral form var). Hepatik yol ile %64 oranında metabolize olurken, %36'sı idrar ile değişmeden atılır. %80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Fokal nöbetlerde endikedir. Yan etkileri sersemlik, yorgunluk, uykuya eğilim, konfüzyon, görme bulanıklığı, tremor, kilo alımı, üriner retansiyon, bulantı, uzun süreli kullanımda deri, retina ve tırnaklarda mavimsi pigmentasyondur. QT aralığında uzamaya neden olan ilaçlarla birlikte alındığında QT mesafesi takip edilmelidir.

**STİRİPENTOL:** Etkisini GABAerjik postsinaptik inhibitör akımları arttırmak şeklinde gösterir. Dravet sendromunda, VPA ve klobazama ek tedavi olarak verilebilir. Yan etkileri mide bulantısı, kusma, saldırganlık, anoreksi, ataksi, uyuşukluktur.

**FELBAMAT (FBM):** GABA-A aktivitesini arttırarak ve NMDA reseptör blokajı yaparak etkisini gösterir. Önerilen günlük dozu 1200-1400 mg'dır, günde 2-3 kez şeklinde alınabilir (oral form var). Hepatik metabolizma ile %50'si elimine olurken, kalan %50'si idrar ile değişmeden atılır. Plazma proteinlerine %25 oranında bağlanabilir. P450 enzimlerinden CYP19'u inhibe ettiği gösterilmiştir. Fokal nöbetler, JTKN, LGS, infantil spasm endikasyonlarındandır. Yan etkileri arasında anoreksi, bulantı, kusma, insomni, baş ağrısı, uykuya eğilim olarak bildirilmiştir. Ciddi yan etkileri aplastik anemi (ölümcül), hepatik yetmezlik, Steven-Johnson sendromudur. 1993 tarihinde ilk kez piyasaya sürülen ilaç, ciddi yan etkileri nedeniyle daha önce 1994 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Daha sonra kullanımı sadece dirençli ve faydasının yan etkilerinden ağır basacağı hastalar ile endikasyonu sınırlanarak tekrar piyasaya sürülmüştür.

**PERAMPANEL (PER):** Selektif, non-kompetitif AMPA reseptör antagonistidir. Fokal, sekonder JTKN nöbetlerde endikedir. Önerilen günlük dozu 4-12 mg'dır CYP3A4 enzimi aracılığıyla olan glukronidasyon yolu ile hepatik eliminasyona uğrar. %95 oranında plazma

proteinlerine bağlanabilir. Karbamazepin ve fenitoin ile perampanelin klirensi 2-3 katına çıkar. Yarı ömrü 25-30 saate düşer. Yan etkileri sersemlik, baş dönmesi, yorgunluk, uykuya eğilim, iritabilite, baş ağrısı, görme bulanıklığı, ataksidir. 12 mg üzerindeki dozlarda agresyon görülebilir.

**BRİVARASETAM (BRV):** Sinaptik vezikül SV2A'ya levtrasetamdan 15-30 kat daha yüksek afinite ile bağlanır. Karaciğerde %91 oranında inaktif bileşenlerine hidroliz olur ve CYP2C19 aracılı hidrosilasyon ile elimine olur. Kalan %9'u idrarla değişmeden atılır. Klirensi, CYP2C19 indükleyici ve inhibe edici ilaçlardan orta düzeyde etkilenir. Gastrointestinal sistemden tama yakın emilir. Önerilen günlük dozu 25-200 mg'dır ve günde 2 kez alınabilir. Karaciğer bozuklukları varsa kullanılacak günlük maksimum doz, günde iki kez 75 mg'dır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Karbamazepin-10,11 epoksitin plazma düzeylerini arttırabilir. Parsiyel başlangıçlı nöbetlerde endikedir. Yan etkileri somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk hissi, bulantı, sinirlilik, grip benzeri semptomlar, üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ciddi yan etkisi nötropeni olarak bildirilmiştir.

**SENOBAMAT (CNB):** Etki mekanizmasını, voltaja bağlı sodyum akışını kalıcı olarak bloke ederek gösterir. Ayrıca GABA<sub>A</sub> reseptörlerine benzodiazepinlerin bağlanma bölgesinden farklı bir yere bağlanarak pozitif allosterik modülatör etki yapar. Önerilen günlük dozu 12,5-200 mg'dır, günde 1 kez alınabilir (oral form var). Dozu 2 haftada bir iki katına çıkarılarak titre edilir. Azaltılırken de aynı şekilde azaltılır. Gastrointestinal sistemden iyi emilir. Hepatik yol ile metabolize olur. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda senobamat kullanılması önerilmez. Fokal nöbetlerde endikedir. CYP 2C19 enzimini inhibe eder, CYP 3A4 ve CYP2B6 enzimini indükler. Yan etkileri arasında nistagmus, ataksi, baş dönmesi, dizartri, bulantı, kusma, kabızlık, başağrısı, denge sorunları, iştah azalması, sırt ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, alerjik reaksiyonlar sayılabilir. Kısa QT sendromu olanlarda ciddi kardiyak risk artışına neden olur.

**KANNABİDİOL (CBD):** Marihuana içinde bulunan bir bileşendir. Lipidlerde yüksek, suda zayıf oranda çözünürlüğü olan, emilimi farklı formülasyonlarda değişebilen yapısı vardır. Oral biyoyararlanımı düşüktür (<%6). Ancak lipid içeren yiyeceklerle birlikte artar. Genellikle iyi tolere edilir. Antinöbet etkinliği net bilinmemektedir. Dravet Senromu ve LGS'de kullanım onayı almıştır. Özellikler karaciğerden metabolize olan diğer ANİ'ler ile birlikte alındığında KCFT yükselmesine neden olabilir. Yan etkileri kuru ağız, diyare, iştah azalması, baş dönmesi, fatik semptomlardır. Antikoagülanlar ve diğer ilaçlar ile etkileşime girebilir.

**FENFLURAMİN (FFA):** Amfetamin derivativesidir. 1973'te FDA tarafından ilk kez onay almıştır. Ancak kardiyak valvulopati ve pulmoner hipertansiyon yapması nedeniyle 1997'de geri çekilmiştir. Son olarak 2020 yılında ilaca dirençli nöbetlere karşı etkinliği nedeniyle tekrar piyasaya çıkarılmıştır. Etki mekanizması net bilinmiyor. NMDA reseptörü üzerinden etkili ayrıca serotonerjik 5-HT bağımlı geçişe etki ettiği, nörotransmisyonu modüle ettiği ve sigma-1 reseptörü ile etkileştiği düşünülüyor. Dravet sendromu ve LGS ilişkili nöbetlere etkilidir. Yan etkileri anoreksi, diyare, sedasyon ve yorgunluk halidir. Epilepsi hastalarında kardiyovasküler yan etki bildirilmemiştir.

**GANAXOLONE:** Progesteronun bir metaboliti olan allopregnanolone'un 3-β metillenmiş sentetik analogudur. GABA-A reseptörlerinde pozitif allosterik modülatör olarak rol oynayan bir nörosteroiddir. Mart 2022'de FDA tarafından onay almıştır. Avrupa'da henüz onayı yoktur. Cyclin-dependent kinase like 5 (CDKL5) eksikliği erken infantil başlangıçlı refrakter epilepsi, hipotoni, gelişimsel mental ve motor yetersizlik, kortikal görme bouklığı ile karakterize bir bozukluktur. Bu hastalığın tedavisi için kullanılır. Gastrointestinal sistemden hızlı emilir. Yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı artar. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Önerilen günlük dozu 450-1800 mg'dır, günde 3 kez alınabilir. Primer olarak CYP3A4/5 ve daha az olarak CYP2B6, CYP2C19 ve CYP2D6 aracılığı ile metabolize edilir. Ana metaboliti 16-OH-ganaxolondur ancak metabolitleri hakkında bilgi henüz yetersizdir. Yan etkileri henüz net bilinmemekle birlikte somnolans, sedasyon, hipersekresyon, yürüyüş bozukluğu, baş dönmesi, davranış değişiklikleri, iritabilite, yorgunluk, baş ağrısı, grip benzeri durum, ateş yüksekliği, bulantı kusma, diyare, kas ve eklem ağrıları bunlar içinde sayılabilir.

Epilepsi tedavisi kroniktir. Bireyler hayatlarının farklı dönemlerinde, değişik sürelerle bu ilaçları kullanmak zorunda kalmaktadırlar. Bu nedenle ANİ'lerin yan etkilerini iyi bilmemiz, hastaların klinik takiplerini doğru şekilde sürdürebilmemizin ön koşuludur. İlk seçilecek ANİ, nöbet tipine göre etkinliği en olası ve yan etkisi en az olan olmalıdır. Doğru ANİ dozu, yan etkisiz nöbet kontrolü sağlayan en düşük dozdur.

## Kaynaklar

- Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*. 2022;327(13):1269–81.
- Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(1):81–91.
- Ayalew MB, Muche EA. Patient reported adverse events among epileptic patients taking antiepileptic drugs. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118772471.
- Kim H, Kim DW, Lee ST, Byun JI, Seo JG, No YJ, et al. Antiepileptic drug selection according to seizure type in adult patients with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2020;16(4):547–55.
- Willems LM, van der Goten M, von Podewils F, Knake S, Kovac S, et al. Adverse Event Profiles of Antiseizure Medications and the Impact of Coadministration on Drug Tolerability in Adults with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2023 Jun;37(6):531-544.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90.
- Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2022. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Apr 1;28(2):500-535.
- Heuser K, Olsen KB, Ulvin LB, Gjerstad L, Taubøll E. Modern Treatment of Status Epilepticus in Adults. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy*. Brisbane (AU): Exon Publications. Online first 2022 Feb 25.
- De Kinderen RJ, Evers SM, Rinkens R, Postulart D, Vader CI, Majoie MH, Aldenkamp AP. Side-effects of antiepileptic drugs: the economic burden. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):184-90.
- Sazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Apr;25(2), 408–430.
- Janmohamed M, Hakeem H, Ooi S, Hakami S, Vu L, Perucca P, O'Brien TJ., Antonic-Baker A, Chen Z, Kwan P. Treatment Outcomes of Newly Diagnosed Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. 2023; 37(1), 13–30.
- Öztura İ, Kutlu G, Tezer İ, Ağan K, Çokar Ö. Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı. Galenos Yayınevi, İstanbul. Ocak 2022.
- Bora İH, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2018.

## Parkinson Hastalığında Apomorfin Kullanımı ve Yenilikler

**Dr. Öğr. Üyesi Özlem Aksoy Özmenek**

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

PH (Parkinson hastalığı) beyinde bazal ganglionlarda, substantia nigra pars kompaktada bulunan dopamin yapımından sorumlu nöronların ilerleyici ve irreverzibl kaybına bağlı olarak gelişen kronik ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Kendisine özgü klinik bulgularından en sık görülen istirahat tremoru, bradikinezi-akinezi, rijidite ve postural denge bozuklukları kardinal bulgular olarak adlandırılmaktadır. AH (Alzheimer hastalığı)'ndan sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluk olarak bilinmektedir. PH, dünya genelinde 5 milyon kişiyi etkilemektedir. Europarkinson çalışması Avrupa'da 5 ayrı ülkede çokmerkezli olarak yapılmış, 65 yaş üzerinde 1.6/100 olarak bulunmuştur. Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir. Güler ve arkadaşlarının Edirne ve çevre ilçelerini kapsayan prevalans çalışmasında da benzer şekilde PH yıllık prevalans %1.2 bulunmuştur.

PH tanısı öykü ve muayane ile konur, görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanı için kullanılan yardımcı testlerdir. Dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerine ulaştığında klinik bulgular görülmeye başlar. PH, benzer klinik tabloların gruplandırıldığı Parkinsonizm Sendromunun yaklaşık %75- 80'ini oluşturan en sık görülen formudur. Tipik olarak orta ve ileri yaş hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerlemektedir. Ancak yıllar öncesinde anozmi, konstipasyon, depresyon ve REM uykusu davranış bozuklukları geriye dönük anamnezde izlenebilir. PH, da bulgularının genelde üst ekstremitelerde asimetrik başlaması, istirahat tremor olması, hastalığın erken evresinde denge problemlerinin az olması ve levodopa ile klinik olarak anlamlı yanıtın varlığı tanıda belirleyicidir. PH, hastalığın seyri boyunca dopaminerjik tedaviye belirgin yanıt vermektedir. Bu durum, Parkinsonizm tablosunun diğer nedenlerinden olan vasküler parkinsonizm ve Parkinson plus sendromlardan ayırıcı tanısında önem taşımaktadır. Levodopa tedavisine yanıtılık nedeni ile PH, farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalık olarak sayılmaktadır.

PH' da motor semptomların yanısıra ve nonmotor (otonom, davranışsal, bilişsel ve duysal) tutulum da izlenmektedir. PH' da belirtiler sinsi bir şekilde başlar ve yıllar içinde tablo giderek ağırlaşır. Hastalık genellikle nonspesifik semptomlar ile giden bir prodrom dönemi ile başlar. Bu dönemde çabuk yorulma, halsizlik ya da kişilik değişiklikleri gözlenebilir ve motor bulgular bu dönemde güçsüzlük hissi, ılımlı koordinasyon bozukluğu, yazı yazma zorluğu gibi belirli belirsiz yakınmalar şeklinde olabilir. Hastalar sadece depresif duyurum, genel hareketlerde yavaşlık ya da yaygın ağrılardan yakınarak hekime başvurabilir. PH' da belirtiler hastaların çoğunda tek taraflıdır. Yaklaşık %50 oranında tremor şeklinde başlangıç söz konusudur. Bulgular zamanla karşı beden yarısına geçse de, genellikle tutulan ilk tarafta belirgin olmak üzere devam eden asimetrik bir tutulum dikkat çekicidir. PH tanısı için istirahat tremoru mutlak değildir. Tremor ile başlamayan grupta, erken evrede semptomlar sıklıkla basit artrit, bursit, depresyon, normal yaşlanma, AH ya da inme gibi yorumlanabilmektedir. Bu nedenle tanıda aylar, yıllar süren gecikmeler olabilmektedir.

Parkinson hastalığının kesin tedavisi yoktur. Semptomatik tedavisindeki amaç, nörodejenerasyon nedeni ile azalmış dopaminerjik geçişi arttırmaya yöneliktir. Ancak dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden, onun yerine dopamine öncülü olan levodopa verilir. Periferde ve beyinde levodopanin dopamine yıkımı hızla gerçekleşir. Levodopa yalnız kullanıldığında yaklaşık %70 barsak ve karaciğerde metabolize olur. % 27-29 periferik dokuya geçerek bulantı- kusma, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler gösterir. Böylece verilen levodopanin yalnızca % 1-3'ü beyin dokusuna geçer. Levodopa; benserazid veya karbidopa gibi periferik tip aminoasit dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine edildiğinde, bu maddeler kan beyin bariyerini geçemedikleri için levodopanin yalnızca periferik yıkımını önleyerek, verilen levodopanin beyne geçiş miktarı %10'a kadar yükseltir. Bu sayede verilen doz azaltılabilir, etki süresi uzar ve yan etkiler azalır. Levodopanin bir diğer yıkım enzimi olan COMT (katekol-O- metil transferaz) enzimi inhibitörleri, COMT enzimini inhibe ederek levodopanin metildopaya dönüşümünü inhibe ederler. Levodopanin periferik metabolizmasını azaltması sonucu biyoyararlanımını ve yarı ömrünü artırır, ilacın etki süresi uzar. COMT inhibitörleri karbidopa ya da benserazid ile kullanıldığında levodopa dozu %75 oranında azaltılabilir ve böylece advers etkiler azaltılabilir.

Levodopa preparatları bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaçlardır. Levodopa, amino asit transport sistemi yoluyla beyne geçtikten sonra dopamine dönüşerek depolanır ve salıverilir. Levodopanin etkisi aktif çalışabilen dopaminerjik nöronlardan dopamin salıverilmesini artırmakla ilişkilidir. Etkisi kısa süreli olduğundan genelde günde 4-6 doz aralığında verilir. Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır. Levodopa yalnızca motor semptomlarda hafifleme sağlar. Tolere edildiği halde 2000 mg/gün doza çıkılmasına ve aç karnına alınmasına rağmen levodopa tedavisine yanıt alınamamışsa, PH tanısını ve diğer parkinsonizm nedenlerini yeniden gözden geçirmek gerekir. PH'nın nörodejeneratif bir hastalık olması dolayısıyla hastalık ilerledikçe ilacın terapötik indeksi daralmakta ve levodopa tedavisini zorlaştıran ve kullanımını sınırlayan durumlar ortaya çıkmaktadır. İlaça yanıtın daha geç başlaması (gecikmiş-on) ve/veya etkinin daha erken sonlanmasına bağlı doz sonu kötüleşme (wearing-off) görülebilir. Öngörülemeyen on-off fenomenleri gibi ciddi motor komplikasyonlar gelişebilir. Hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ekstremitte distallerinde istemsiz kasılmalar şeklinde ağırlı diskineziler ve distoniler pik doz, doz sonu ve başında ortaya çıkabilir. Bir meta-analiz sonucuna göre levodopa tedavisinden 4-6 yıl sonra motor dalgalanma ve diskinezi sıklığı yaklaşık olarak %40 oranına ulaşmaktadır. Bu nedenlerle PH seyri boyunca medikal tedavide ilaç doz ve pozoloji değişiklikleri, ilaç kesilmesi, değişimi veya ilaçların kombinasyonları gibi dinamik

ilaç düzenlemeleri gerekmektedir.

Dopamin reseptör agonistleri, post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır. Nörodejeneratif süreç ve dopamin metabolizmasından bağımsız olarak postsinaptik dopamin reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. DA (Dopamin agonistleri), levodopaya göre ileri dönemde daha az motor komplikasyon oluşturmaları nedeniyle özellikle genç başlangıçlı ve hafif semptomlu PH hastalarında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. DA, hem levodopa tedavisine daha geç başlanmasını sağlamakta hem de benzer etkinlik için daha düşük levodopa dozları ile kombine edilebilmektedir. PH semptomlarının tedavisinde levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubudur. Günümüzde özellikle kardiyak valvulopati ve interstisyel fibrozis komplikasyonlardan kaçınmak için yalnızca non-ergot DA kullanılmaktadır. Herbirinin farklı dopamin reseptör alt tiplerine afinitesi olduğundan etkileri ve yan etkileri birbirinden farklıdır. DA, levodopa tedavisine ek olarak ya da monoterapide kullanılabilirler.

Genellikle D2 reseptör agonistik aktivitenin semptomatik anti-parkinson etkiyi oluşturduğu kabul edilmektedir. Tüm oral dopamin agonistleri D2 reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar. Pramipeksol ve ropinirol D2 reseptörlerinin yanında D3 reseptörlerini de aktive ederler, fakat bu iki reseptöre afinite oranları farklıdır. En yüksek D3 reseptör afinitesini pramipeksol göstermektedir. D3 reseptörleri mezolimbik dopaminerjik yolakta yoğun bulunduğu için, apati, motivasyon ve depresyon üzerine olumlu etkilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kanıta dayalı tıp verilerine göre, PH'nın erken evresinde pramipeksol ve ropinirolün etkili oldukları kesin olarak kanıtlanmıştır. Bu iki ilacın etkinlikleri klinik pratikte eşdeğer olarak değerlendirilebilir. Tüm dopamin agonistleri PH'nın tremor da dahil olmak üzere tüm motor belirtileri üzerine etkili olabilir. Ancak diğer PH ilaçlarına dirençli tremor üzerine etki konusunda sadece pramipeksol ile ilgili doğrudan kanıt bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar levodopa ile karşılaştırıldığında dopamin agonistlerinin diskineziye neden olma oranının daha düşük olduğunu göstermiştir. DA, uzun yarı ömürleri nedeni ve yavaş salınımlı oral preparatların geliştirilmesi ile günde 1- 3 dozda kullanılabilirler. DA' nın apomorfine, pramipeksol veya ropinirolün levodopa tedavisine eklenmesinin, motor dalgalanmaların düzeltildiği gösterilmiştir. Seçilebilecek birçok DA olması her hasta için daha iyi tolere edilen ve aynı zamanda daha etkili olanı seçme olanağı verir. Ne yazık ki, Levodopayla karşılaştırıldığında, agonist kullanımında yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı daha fazladır. DA ile gelişen ve levodopaya göre daha sık görülen yan etkiler; uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği ayak bileği ve bacak ödemi. DA' nin nörokognitif yan etkileri de levodopaya göre daha siktir. Özellikle halüsinasyonlar ve psikotik bulgular ciddi problemler yaratabilir. DA, yaşlı ve özellikle demansiyel bulguları olan hastalarda konfüzyon ve halüsinasyonlara daha kolaylıkla yol açabileceğinden kombinasyon tedavilerinde ilk kesilecek ilaç grubudur. Genç ve aktif hastalarda araba kullanan hastaların gelişebilecek ani uyku atakları nedeniyle tehlike yaşayabilecekleri konusunda uyarılmalıdır. Bu bulguların limbik ve kortikal alanlarda bulunan D3 reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tedavide DA' nin dozlarının azaltılması ve kesilmesi gerekebilir.

Apomorfine, hem D1 hem D2 reseptörlerini, dopamine benzer bir şekilde aktive etmesi nedeniyle en güçlü dopamin agonistidir. D3 reseptör afinitesi az olması nedeni ile dürtü kontrol bozuklukları, görsel halüsinasyonlar nadir görülmektedir. Suda çözünme özelliği nedeni apomorfine subkutan olarak enjekte edilebilir. Apomorfine, sc (subkutan) uygulandığında hem santral hem de periferik alanlara dağılarak etkisini gösterir. Apomorfine ayrıca dopamin yıkımını azaltır, metabolizmasını inhibe eder. Ancak oral biyoyararlanımı çok düşüktür. Emilimi, dağılımı, klirensi ve yarı ömrü subkutan enjeksiyon, subkutan infüzyon ve intravenöz infüzyonlarda aynıdır, hızlıca ve tamamen emilir. Emilimi enjeksiyon yeri, cilt dokusu, vücut yağ durumu, enjeksiyonun miktarı ve derinliği gibi parametrelerden etkilenir. Örneğin karından emilimi bacak enjeksiyonlarına kıyasla daha iyidir. BOS (Beyin omurilik sıvısı)'nda maksimal konsantrasyon 30 dk içinde gerçekleşir. Antiparkinson etkisi BOS'daki miktarına bağlıdır. Yarı ömrü 30-60 dk dakikadır. Etki süresi 40-90 dakikadır. Doz-plazma konsantrasyon ilişkisi lineerdir. DA'nden farklı olarak çok lipofilik olduğu için kan beyin bariyerinden direkt geçerek levodopadan daha hızlı gösterir. Apomorfine infüzyonu sonrası beyin ve kandaki konsantrasyon oranı 8:1 olarak belirlenmiştir. Hastada esnemenin olması ilacın beyne ulaştığının bir göstergesidir. Plazma konsantrasyonu motor etkinin altına düştükten sonra bile farmakodinamik etkisi 30 dk kadar daha devam eder. Renal ve hepatik yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılması gerekir. Emetik etkisi nedeniyle hastaya apomorfine tedavisine başlamadan birkaç gün önce domperidon tedavisi verilmelidir. Domperidon periferik D2 reseptör antagonistidir ve kan beyin bariyerini geçmez, bu nedenle apomorfine periferik etkilerini baskılar, santral sinir sistemine geçmediği için santral etkilerini inhibe etmez.

Optimum apomorfine dozunun değerlendirilmesi ve olası yan etkileri tespit etmek için apomorfine tedavisinden önce mutlaka apomorfine testi yapılmalıdır. Test sırasında apomorfineye bağlı gelişebilecek bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyonu önlemek için testten 3 gün önce, günde 3 kez 10 mg oral domperidon kullanılmalı ve son doz olan 20 mg test günü sabahı alınmalıdır. PH oral tedavileri testten 12 saat önce kesilmelidir. İşlem öncesinde nörolojik muayene tercihen UPDRS skorlaması yapılmalı, bunun yanı sıra EKG (elektrokardiyografi) ve kan basıncı ölçümü de yapılmalıdır. Hastanın uygun olması ve onay vermeye istekli olması durumunda test başlatılmalıdır. Teste 1-1,5 mg'lık dozlarla başlanır. 30 veya 60 dakikalık aralıklarla 1-2 mg'lık doz artışları yapılır. Her doz artışında motor muayene yapılmalı, kan basıncı, advers reaksiyonlar ve nabız kontrol edilmelidir. Hiçbir etki gözlenmediğinde yanıtızlık dikkate alınmalıdır. 7 mg ve test sonlandırılmalıdır. Kısmi yanıt varlığında doz 10 mg'a kadar artırılabilir. Optimum etki 6 mg. da elde edilmiştir. Etkisi 7-7,5 dk içinde başlar. Enjeksiyonun 90. dakikasında değerlendirilen semptomatik etkinliğin plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür. Apomorfine tedavisi kontrendikasyonları ise gebelik, ileri evre demans, uzun QT sendromu, şiddetli ortostatik hipotansiyon, hemolitik anemi, aktif psikoz sayılabilir.

Apomorfine tedavisi, sürekli ve aralıklı sc enjeksiyon olarak iki şekilde kullanılabilir. İleri dönem PH'nda levodopa dozunun terapötik aralığı daraldığından, ilacın dozu motor iyileşme için hafif artırıldığında diskinezi ve hafif azaltıldığında "off" dönemleri gelişen, motor semptomları dalgalanma gösteren hastalarda sabit bir yanıt elde etmek için sürekli sc şeklinde uygulanabilir. Aralıklı sc infüzyon ya da enjeksiyon ile apomorfine uygulandıktan sonra etkisinin 7dk içinde başlaması ve ortalama 45-60dk kadar sürmesi sayesinde,

“off” dönemlerini günlük oral tedavi protokolündeki levodopa dozunu arttırmadan tedavi edebilmek için ideal bir yöntemdir. Apomorfinin pulsatil verilmesi, levodopada olduğu kadar belirgin diskinezi gelişimine neden olmamaktadır.

Sürekli sc infüzyonun, gün içinde hastanın uyanık olduğu 16 saat içinde uygulanması önerilmektedir. Hergün değiştirilen, hasta ya da bakıcısı tarafından genelde karın bölgesinde ciltaltına yerleştirilen küçük bir iğne veya kateter aracılığıyla, gün boyunca sabit ve kontrollü miktarda ilaç verilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla teknolojik anlamda geliştirilmiş ve iyileştirilmiş sistem; zaman ve dozajı ayarlanabilen, üzerindeki ekrandan bu ayarlamaları hastanın kendi dilinde takip edilebilir düzenlenebildiği, içine önceden hazırlanmış enjektör yerleştirilecek yuvası bulunan bir pompa, ciltaltına giriş yolu olarak bir kateter yada iğne ucu ve pompa ile kateter arasındaki bağlantıyı sağlayacak ince bir kanulden oluşur. Hasta veya bakıcısı tarafından apomorfın ampulü kırılıp, aynı oranda serum fizyolojik ile karıştırılarak 10 yada 20cc lik enjektörlere çekilir. 24 saat içinde kullanılmayan enjektör atılır. Yerine yenisi yerleştirilir. Pompa, önceden belirlenen aralıklarla ve dozlarda enjektörden katetere ilacı göndermek üzere programlanır. Önceki dönemlerde enjektörle pompa dışında, pompa ile aynı taşıyıcı çantada bulunmaktaydı. Bu nedenle, enjektörün kanulden istem dışı ayrılması, hava enjeksiyonu, istenmeyen ani bolus enjeksiyonları gibi komplikasyonlar izlenmekteydi. Son gelişmelerle, içinde enjektöre ait yuva ile üretilen daha küçük ve ergonomik pompalar kullanılmaktadır. Apomorfın pompası taşıyıcı çantasında hasta üzerinde taşınır. Pompa pil ile çalışmaktadır. Kateter ve her kanul 24 saatte bir değiştirilmelidir. Kateterin ucu sutur materyali ile sabitlenmediğinden, flaster ile sabitlenir. Hava koşulları, hasta ve hasta bakıcısının tedaviye uyumu tedavi başarısını etkilemektedir.

Aralıklı sc apomorfın enjeksiyonları, levodopanin plazma düzeyindeki dalgalanmalarla ortaya çıkan doza bağlı veya öngörülebilir gece akinezi, sabah erken akinezi ve doz sonu akinezi gibi motor dalgalanmaların varlığında çok etkilidir. Bu nedenlerle sosyal yaşamda kısıtlılık yaşayan, evden çıkamayan hastalarda apomorfın aralıklı sc enjeksiyonları hayat kurtarıcı olabilir. Sabahın erken saatlerinde azalan plazma levodopa düzeyine bağlı olarak gelişen, özellikle bacaklarda ağrılı, uzun süreli krampları olan hastalarda, aralıklı sc enjeksiyonlarının, sabah ilk doz oral ilaç alınma veya etkisinin başlamasına kadar geçen süreyi önemli ölçüde kısalttığı gösterilmiştir.

Aralıklı sc enjeksiyonlar için son dönemde insülin kalemlerine benzer şekilde kalem tipi aplikatörler ve yüksek doz içeren apomorfın kartuşları geliştirilmiştir. 30-50mg lık hazır kartuş, apomorfın kalemine herhangi bir enjektör, ampul kullanmaksızın ve karıştırma sorunu olmaksızın kolaylıkla yerleştirilir. Hastanın önceden apomorfın testinde belirlenmiş kurtarıcı dozu, hasta ve bakıcısı tarafından kalem üzerindeki doz belirleyici çevrilerek kolayca ayarlanır ve sc enjeksiyon yapılır. 30mg kartuş kullanan bir hasta, her gün 1-3mg kurtarıcı doz kullandığı düşünülürse aralıklı sc apomorfın tedavisini 10 gün maksimum 15 gün boyunca tek kartuşla kolaylıkla yapabilmektedir. Kartuş bitiminde atılır ve yenisi ile değiştirilir. Oda ısısında saklanabilir. Apomorfın kartuşları, ülkemizde SGK sistemi tarafından ödenmektedir. Bu son gelişmeler ışığında ileri evre PH’ da motor dalgalanmaların yönetiminde yardımcı olmayı hedefleyen apomorfın tedavisi hasta ve/veya hasta yakını tarafından kullanılabilen modern bir forma ulaşmıştır.

Gerek aralıklı gerekse sürekli sc infüzyon şeklinde apomorfın tedavisi sırasında en sık oluşan yan etkiler, enjeksiyon yeri ile ilişkili nodül oluşumu ve diğer deri reaksiyonlarıdır. Bunun yanında, bulantı-kusma, sedasyon, nöropsikiyatrik yan etkiler, etkisizlik ya da etkinlik kaybı ve pompa uygulamasına uyum sorunları karşılaşılabilecek sorunlardır. Apomorfın tedavisi altındaki hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde deri altı nodül oluşumu çok sık bir yan etki olmasına karşın ender olarak tedaviyi bırakma nedenidir, yine ender olarak nekrotik ülserasyon ve apse oluşumuna neden olabilir. Aralıklı sc tedavide daha nadir görülmesine karşın, sürekli infüzyonda %40-70 arasında sıklık bildirilmektedir. Olası neden ürün içeriğine karşı gelişen allerjik pannikülitir. Enjeksiyon öncesi bölgenin sabunlu su ile temizlenmesi iyi bir önleyici yaklaşımdır. Tedavinin başlangıcında karşılaşılan bulantı ve kusma için tedaviden önce domperidon gibi antiemetik ilaçlara başlanarak, bu yan etki azaltılabilir. Domperidon, tüm hastalara, özellikle altta yatan kalp hastalığı, kalp ritim bozukluğu ve elektrolit dengesizliği olanlara, EKG bulguları kontrol edildikten sonra dikkatle reçete edilmelidir. Genellikle tedavi başlangıcından 1 gün önce başlanması ve hastanın durumuna göre 3 gün ile 6-8 hafta arasında devam edilmesi önerilir. Apomorfın bulantı-kusma yan etkilerine 1-1,5 ay içerisinde tolerans geliştiği için antiemetik kullanımına ihtiyaç duyulabilir. Hastalar belirli aralıklarla tekrar değerlendirilmeli, hasta ve yakınları bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Ortostatik hipotansiyon görülme sıklığı bulantıdan daha nadir ancak sık görülür. Öncesinde uzun süreli dopaminerjik tedavi kullanan hastalarda bu yan etki daha az görülebilmektedir. Ortostatik hipotansiyonun etkisi doz bağımlıdır, uygulamadan sonraki 20 dakika içinde ortaya çıkar ve 90 dakikaya kadar devam edebilir. Bu nedenle, özellikle ortostatik hipotansiyon öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalı veya kaçınılmalıdır ve bu yan etkiye neden olabilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Örneğin ondansetron şiddetli hipotansiyon ve bayılma riskini artırabileceğinden bulantı için tercih edilmemelidir. Ayrıca apomorfın hipotansif etkisini artırabileceği için hastalara alkol tüketiminden kaçınmaları tavsiye edilir. Benzer şekilde antihipertansif tedavi devam ediyorsa gözden geçirilmelidir. Genellikle apomorfın tedavisinin başlangıcında görülen ancak ilerleme gösteren ortostatik hipotansiyonun tedavisi için yeterli su ve tuz tüketilmesi, diz üstü varid çorabı kullanılması, ani pozisyonlardan kaçınılması önerilir. Gerekirse fludrokortizon ve midodrin tedavilerini kullanabilir. Apomorfın sık görülen merkezi dopaminerjik yan etkileri arasında uyku hali, gündüz aşırı uykululuk ve özellikle tedavinin başlangıcında sedasyon yer alır ancak bunlar genellikle ilk birkaç haftadan sonra geriler. Yapılan bir çalışmada hastaların %18’inde somnolans geliştiği, %2’sinde ise tedavinin kesilmesine neden olduğu gösterilmiştir. Bu yan etkilerin görülme olasılığı göz önünde bulundurulduğunda, tedavinin erken döneminde dikkat gerektiren makine ve taşıtları kullanmaktan kaçınması gerektiği konusunda hastaya bilgi verilmesi önemlidir. Gece uyku kalitesinin artırılması da önemlidir. Tedavi sırasında bu şikayetlerin devam etmesi durumunda modafinil denenebilir. Apomorfın tedavisinin nöropsikiyatrik komplikasyonları diğer dopamin agonistlerine göre daha nadir olmasına rağmen yine de ortaya çıkabilir. Kafa karışıklığı, halüsinasyon ve ajitasyon en sık görülen nöropsikiyatrik şikayetlerdir ve DA tedavisinde benzer reaksiyon öyküsü olan kişilerde daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin görülme sıklığının %14’e ulaştığı bildirilmektedir. Çoğu vakada bu şikayetler hafiftir ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirir. Önceden psikoza veya kognitif bozukluğu olan hastalarda nöropsikiyatrik yan etki riski daha yüksektir, yüksek dozda apomorfın kullananlar için de geçerlidir. Bu nedenle apomorfın tedavisi, hem kognitif şikayetleri olan hem de Lewy cisimcikli demans ve PH demansı gibi nöropsikiyatrik



rahatsızlıkları olan kişiler için çok uygun olmayabilir. Ancak hafif kognitif bozukluk varlığında tedavi öncesi ve tedavi sırasında dikkatli bir kognitif ve psikiyatrik değerlendirme ile kullanılabilir. Her ne kadar apomorfinin yan etkileri olarak dopamin disregülasyon sendromu ve dürtü kontrol bozukluğu da bildirilse de diğer DA ile karşılaştırıldığında nispeten nadir görünmektedir. Apomorfin ile bu yan etkilerin daha az olmasının nedeni D3 reseptör afinitesinin düşük olmasıdır. Çoğu nöropsikiyatrik durumda apomorfin dozunun azaltılması ve oral tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılmasıyla sorunun ortadan kalktığı bilinmektedir. Semptomların şiddetli olduğu durumlarda ketiapin ve klozapin kullanılabilir. Hasta yakınlarının bu olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi erken farkındalık ve müdahale açısından önemlidir. Hemolitik anemi, apomorfinin nadir fakat ciddi bir yan etkisidir. Sürekli apomorfin sc infüzyonu alan hastaların %6'ya varan oranda görülebilmektedir. Hemolitik anemi sıklıkla yorgunluk, nefes

almada zorluk, baş dönmesi, el ve ayakların soğuması gibi semptomlarla ortaya çıkar. Hafif vakalarda asemptomatik olabilir. Bu nedenle bazal tam kan sayımı ve retikülosit sayımı analizi ile Coombs testinin 6 ayda bir yapılması ve tekrarlanması gerekmektedir. Hemolitik anemi tespit edildiğinde tedavi derhal sonlandırılmalı, hasta hematoloji ünitesine konsültasyon için yönlendirilmelidir. Apomorfin tedavisinin çok nadir fakat hayatı tehdit eden bir diğer yan etkisi ise özellikle yüksek dozlarda (6 mg) ortaya çıkan QT uzamasıdır. Tedaviden önce EKG çekilmesi ve QT uzamasına neden olabilecek diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması ve domperidonun uzun süre kullanımından kaçınılması önerilir. Apomorfin tedavisine başlanmasıyla birlikte diskinezilerin arttığı ve genellikle birkaç hafta devam ettiği bilinmektedir. Bu, aralıklı sc apomorfin tedavisi sırasında, özellikle levodopa tedavisiyle ilişkili diskinezisi olan hastalarda daha yaygındır. Bir çalışmada hastaların %24'ünde diskinezi oranı bulunmuş ve bu durum %2'sinde apomorfin tedavisinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır. Ancak tedavinin devamında diskineziler azalmaktadır, bu nedenle tedavi edilmesi önerilir. Apomorfin sc infüzyonu ve aralıklı sc enjeksiyonla kullanımında yan etkileri çoğunlukla hafif ve tolere edilebilir düzeyde olup, genel yaklaşım tedaviye devam edilmesi yönündedir. Bu sürecin hasta-hasta yakını/bakıcısı-hemşire-hekim işbirliğiyle yönetilmesi, hastaların tedaviye devam etmesini kolaylaştırmak ve fayda görecektir. Ancak tedavinin kesilmesini önlemek amacıyla yapılmalıdır. Apomorfinin yeni geliştirilmiş kalem-kartuş formları bu sorunun çözülmesine yardımcı olabilir. Hekimin, apomorfinin aralıklı sc enjeksiyonu uygulanmasının özellikle zor olmadığının farkında olması ve ilişkili yan etkilerin ve tedavi sırasında bunların nasıl yönetileceğini bilmesi, hasta ve yakınlarının tedaviyi bırakma oranını azaltabilir. Tüm süreç boyunca hastanın hemşire ve hekimle iletişim ve işbirliği içinde olması sağlanmalıdır. Bu nedenle uygun danışmanlık, destek ve izleme, hemşirelik hizmeti apomorfin alan hastaların yönetiminin temel bileşenleridir.

## Üriner İnkontinans İlaçları

**Dr Pelin Ünsal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Geriatri Kliniği

Üriner inkontinans, miktarı ne olursa olsun her türlü idrar kaçırma olarak tanımlanmakta ve hastalar için fiziksel, sosyal ve psikolojik birçok soruna yol açmaktadır. Sıklığı sıkışma tipi (urge) inkontinans için %12-15'tir. Sıklığının yaşlandıkça arttığı bilinmektedir (1).

Depresyon, sosyal izolasyon, seksüel disfonksiyon, düşme, bakıcı yükünde ve sağlık maliyetlerinde artış gibi önemli sonuçlara neden olan üriner inkontinans için etkili, daha az invaziv ve yan etkisi az olan tedavilerin seçilmesi önemlidir. Tedaviye başlamadan önce de deliryum, enfeksiyon, atrofik vajinit-üretit, psikolojik nedenler, aşırı sıvı çıkarımı, hareket kısıtlılığı, gaita tıkaçı gibi geri döndürülebilir nedenler ilk olarak araştırılmalıdır (2).

Davranışsal tedaviler, kilo kontrolü, aşırı sıvı alımından kaçınma, konstipasyonun önlenmesi, Kegel egzersizleri ve programlı işeme gibi non-farmakolojik tedavilerin yetersiz olduğu hastalarda medikal tedaviler başlanmalıdır. Farmakolojik tedaviye en iyi yanıt veren inkontinans tipi urge inkontinanstır (3). Urge inkontinans tedavisinde kullanılan antikolinergik ilaçlar, postganglionik reseptör alanlarını kompetitif olarak inhibe ederek istemsiz detrusor kontraksiyonlarını azaltırlar ayrıca mesane kapasitesini ve kompliansını da artırarak etki gösterirler. En sık yan etkileri ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, kabızlık, baş ağrısı uykuya meyil ve kognitif fonksiyonlarda azalmadır. Antikolinergik ilaçların santral sinir sisteminde yan etkilerinin ortaya çıkabilmesi için, ilacın kan beyin bariyerini geçmesi gerekmektedir. Ayrıca hastaların kullandığı diğer antikolinergik ilaçlar, ilaç metabolizmasını etkileyebilecek karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ilaç-ilaç etkileşimleri de önemlidir (4,5).

Antimuskarinik mevcut ilaçlar, muskarinik reseptör afinitesi, farmakokinetik özellikleri, lipofilik olup olmamaları ve yarı ömürleri açısından farklıdır. En sık kullanılanlar oksibutinin, propiverin, darifenasin, tolterodin, trospium, solifenasin ve fesoterodindir (6).

Kognitif fonksiyonlarda bozulma en önemli yan etkilerden biridir ve yaşlı hastalarda ilaç seçiminde anahtar rol oynamaktadır. Çoklu komorbiditesi olan, kırılğan hasta gruplarında uzun dönem kullanımı sonrasında demans riskini arttırdığı, kognitif fonksiyonları kötüleştirdiği bilinmektedir. Oksibutinin, kan beyin bariyerini en fazla geçen ajan olarak bilinmektedir ve uzun dönem kullanımında antikolinergik yük artışıyla kognitif fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olmaktadır. Darifenasin ve tolterodinin de kognitif fonksiyonlarda kötüleşmeye yol açtığı ancak oksibutinine göre daha güvenli oldukları gözlenmiştir (7). Trospiyumun ise teorik olarak kan beyin bariyerini geçmediği söylenmiştir. Yapılan bir çalışmada trospiumun Alzheimer hastalarında, kolinesteraz inhibitörleriyle birlikte 6 hafta boyunca kullanımında ve diğer bir çalışmada ise kognitif bozukluğu olmayan hastalarda 12 hafta kullanım sonrasında kognitif fonksiyonları etkilemediği gösterilmiştir (8,9). Solifenasinle de yapılan kısa süreli tedavi çalışmalarında kognitif fonksiyonları kötüleştirmede kanıtlanmış olmasına rağmen kronik kullanımının etkilerini değerlendiren uzun takip çalışmaları bulunmamaktadır (10). Fesoterodinin de özellikle kırılğan hastalarda etkin olduğu ve 12 haftalık kullanım sonrasında kognitif fonksiyonları etkilemediği gösterilmiştir (11).

Yan etkiler nedeniyle antikolinergik ajanları kullanamayan ya da bu ilaçlara yetersiz yanıt alınan hastalarda beta-3 reseptör agonisti olan Mirabegron kullanılabilir. Mirabegron, detrusör düz kas hücrelerinden eksprese edilen bu reseptörün uyarılması sonrasında detrusor kasının gevşemesini indüklenmektedir. Mirabegronun 25 ve 50 mg'lık iki dozu vardır ve plaseboya göre kaçırma, sıkışma ve idrara çıkma sıklığını azaltmaktadır. En sık yan etkileri, hipertansiyon, nazofarenjit ve üriner sistem enfeksiyonudur. Antimuskarinik ilaçlarla kombine kullanılabilir. (4,12).

Stres inkontinansında kullanılabilen farmakolojik tedavi de, bir selektif serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörü (SNRI) olan duloksetindir. Sakral spinal kordda, sinaptik boşlukta konsantrasyonu artan serotonin ve noradrenalin, pudental motor sinirin uyarılmasını artırıp, eksternal üretral sfinkter kontraksiyon gücünü ve üretra kapanma basıncını artırarak etki gösterir. Bulantı, kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, baş dönmesi, uykusuzluk görülebilecek yan etkiler arasındadır (2).

Sonuç olarak üriner inkontinans tedavisinde ilaç seçiminde hastanın kırılğanlık durumu, kullandığı diğer ilaçlar, ilaç uyumu göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır. Antimuskarinik ilaçların etkinlikleri benzer olmakla birlikte, yan etki profillerinin farklılığı ve uzun dönem kullanımlarında kolinerjik yük etkisiyle kognitif fonksiyonlarda kötüleşme yapabilecekleri akılda tutulmalıdır.

## Referanslar

1. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU international*. 2011 Oct;108(7):1132-8.
2. ONUR R, BAYRAK Ö. Üriner İnkontinans. 2015.
3. Mohamed-Ahmed R, Taithongchai A, da Silva AS, Robinson D, Cardozo L. Treating and Managing Urinary Incontinence: Evolving and Potential Multicomponent Medical and Lifestyle Interventions. *Research and reports in urology*. 2023;15:193-203.
4. Harding C, Lapitan M, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E. Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). *Guidelines of the European Association of Urology*. 2021.
5. Vouri SM, Kebodeaux CD, Stranges PM, Teshome BF. Adverse events and treatment discontinuations of antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2017 Mar-Apr;69:77-96.
6. Chapple CR, Mironska E, Wagg A, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. *European urology focus*. 2020 May 15;6(3):522-530.
7. Rangganata E, Widia F, Rahardjo HE. Effect of Antimuscarinic Drugs on Cognitive Functions in the Management of Overactive Bladder in Elderly. *Acta medica Indonesiana*. 2020 Jul;52(3):255-263.
8. Staskin DR, Rosenberg MT, Sand PK, Zinner NR, Dmochowski RR. Trosipium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. *International journal of clinical practice*. 2009 Dec;63(12):1715-23.
9. Isik AT, Celik T, Bozoglu E, Doruk H. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009 Oct;13(8):672-6.
10. Dantas LP, Forte A, Lima BC, et al. Treatment of bladder dysfunction with solifenacin: is there a risk of dementia or cognitive impairment? *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2022;55:e11721.
11. Dubeau CE, Kraus SR, Griebing TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2014 Feb;191(2):395-404.
12. Chapple CR, Cruz F, Cardozo L, et al. Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. *European urology*. 2020 Jan;77(1):119-128.

## Antidepresanlar

Uzm. Dr. Rana TUNA DOĞRUL

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Geriatri Kliniği

Depresyon tüm nüfusu etkileyen yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir. Tedavi edilmediğinde erken ölüm, genel sağlık durumunda bozulma gibi olumsuz sonuçlar yaratırken, doğru tanınıp, uygun bir şekilde tedavi edildiğinde hastanın yaşam kalitesini arttırmak mümkün olabilmektedir. Depresyonu tedavi etmek için birkaç antidepresan sınıfı mevcuttur ve farklı antidepresanların etkinliği genellikle sınıflar arasında ve sınıflar içinde karşılaştırılabilir. Dolayısıyla bir ilaç seçimi, güvenlik, yan etki profili, eşlik eden hastalıklar, eşzamanlı kullanılan ilaçlar ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, kullanım kolaylığı, hasta tercihi ve maliyet gibi diğer faktörlere dayalıdır. Başlangıçta antidepresanlarla tedavi edilen depresyonu olan hastalar için, diğer antidepresanlar yerine seçici serotonin geri alım inhibitörlerini önerilmektedir. Bununla birlikte, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, atipik antidepresanlar ve serotonin modülatörleri makul alternatiflerdir. Trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri, güvenlik ve yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle tipik olarak başlangıç tedavisi olarak kullanılmazlar. Yan etkileri azaltmak için antidepresanlara düşük dozlarda başlanmalıdır. Antidepresan tedavisine başlanan hastalarda iyileşme genellikle iki hafta içinde görülür. Antidepresanların semptomları yeterince hafifletip hafifletmediğine karar vermeden önce genellikle depresyon tedavisi için 6-12 hafta beklenmelidir. Bununla birlikte, dört ila altı hafta sonra çok az iyileşme gösteren (örn. başlangıç semptomlarında  $\leq$  yüzde 25 azalma) olan hastalar için bir sonraki basamak tedavisinin uygulanması mantıklı olacaktır.

Antidepresan ilaçlar enzim ya da reseptör inhibitörleri ve geri alım engelleyicileri olarak etkilerini gösterirler. Sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) grubunda yer alır. Daha iyi tolere edilebilirlik, kullanım kolaylığı ve özellikle aşırı dozda güvenlik nedeniyle yaşlı erişkinlerde depresyon tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. SSGİ, depresyon tedavisinde birinci basamak ajanlar olarak, trisiklik antidepresanların neredeyse tamamen yerini almıştır. Çünkü SSGİ, depresyon tedavisinde eşit derecede etkilidirler, daha az olumsuz kardiyak etkiye sahiptirler, tipik olarak tanımlanan günlük doza ulaşmak için doz artış adımları daha tolere edilebilir, minimal antikolinergik etkilere sahiptir ve ölümcül aşırı dozla sonuçlanma olasılığı düşüktür. Serotonerjik aktiviteyi artırarak etki gösterirler. Diğer reseptör tipleri için nispeten az afiniteye sahip oldukları için seçicidirler. Gastrointestinal kanaldan iyi emilirler ve genelde yiyecekler emilimini etkilemez. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha az yan etki profili olmakla birlikte en sık görülen yan etkileri bulantı, iştahsızlık, ağız kuruluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, kabızlık, dispeptik yakınmalar, kilo alımı, anksiyete, seksüel disfonksiyon ve uykusuzluktur.

Venlafaksin, desvenlafaksin ve duloksetini **ıçeren** SNGİ'leri, SSGİ ile yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Bu ajanlar, eşlik eden ağrı **şikayeti** olan hastalarda da faydalı olabilir. Serotonin ve norepinefrin geri alımının inhibe edilme derecesi uygulanan doza bağlıdır. Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörlerinin alfa1-adrenerjik, kolinerjik, dopaminerjik veya histaminerjik reseptörler üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Bununla birlikte, SNGİ'ler sempatik sinir sistemindeki norepinefrin reseptörlerini uyarır, bu da parasempatik tonda nispi bir azalmaya yol açar; bu, kolinerjik reseptörler üzerinde doğrudan etkileri olmamasına rağmen, "psödoantikolinergik" yan etkilere (örn., kabızlık, ağız kuruluğu ve idrar retansiyonu) neden olabilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, cinsel işlev bozukluğu ve terlemedir. Bupropion ve mirtazapin atipik antidepresanlar arasındadır. Bupropion Zayıf ölçüde dopamin ve noradrenalin reuptake inhibitörüdür. Nikotin bağımlılığının ve sigara bırakma tedavisinde kullanımı FDA onaylıdır. Cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olmaması önemli bir üstünlüğü olmasına karşın epilepsi atağı geçirme eşiğini düşürmesi (doz-bağımlı) dikkat edilmesi gereken bir yan etkisidir. Mirtazapin Presinaptik alfa2-antagonisti olarak serotonin ve noradrenalin nörotransmisyonunu artırır. 5HT2 reseptör antagonistidir. Antihistaminik etkisi nedeniyle belirgin sedasyon gözlenebilir. **İştah** artışı ve kilo artışı **önemli** yan etkiler arasındadır. Nefazodon, trazodon ve vilazodon serotonin agonisti ve geri alım inhibitörleri grubunda yer alır. Trazodon nadiren yalnızca bir antidepresan olarak kullanılır, ancak yine de, özellikle düşük dozlarda, uyutucu ve hafif bir yatıştırıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresan etkileri, yalnızca ortostatik hipotansiyon ve aşırı gündüz sedasyonu ile ilgili endişelerin kullanımını sınırladığı daha yüksek dozlarda görülme eğilimindedir. Vortioxetin serotonin modülatörleri grubunda yer alır. Trisiklik antidepresanlar diğer antidepresan grubudur. Orta ile **şiddetli** depresyonun tedavisinde etkilidir. Geniş bir yan etki profili mevcuttur.

## Sahadan Deneyimler KOAH

**Saniye Altınsoy**

Soğuksu Aile Hekimliği Merkezi / Zonguldak

### Özet

#### Amaç:

Bir olgu eşliğinde KOAH alevlenmesinde güncel tanı ve tedavi yaklaşımı özetlenmeye çalışılmıştır

#### Giriş:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazlara karşı hava yolları ve akciğer parankiminde kronik iltihabi cevabı sonucu, ilerleyici ve sürekli hava yolu kısıtlılığı ile karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalık alevlenmelerle seyredir. Alevlenmeler stabil dönemden farklı bir tedavi gerektirir. Alevlenmeler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur ve ayrıca mortalitenin en önemli nedenidir.

#### Olgu Sunumu:

82 yaşında erkek hasta öksürük, sarı balgam ve nefes darlığında artma şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hasta 20 yıldan uzun süredir KOAH tanısı ile bronkodilatör tedavi alıyordu. Bir haftadan beri şikayetleri artmıştı. Özgeçmişinde KOAH haricinde hipertansiyon, geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcuttu. Meslek anamnezinde emekli madenci (20 yıl yer altı) olduğu öğrenildi. Hasta 35 py sigara kullanmış ve 20 yıldır exsmoker'dı. Fizik muayenesinde solunum sayısı 25/dak, kalp hızı 95/dak, SpO<sub>2</sub>: 94, solunum seslerinde bilateral ronküs saptandı. Hasta e-nabız üzerinden incelenen eski akciğer grafisinde bilateral mikronodüler görünüm (pnömokonyoz ile uyumlu), diafragmalarda düzleşme, daha önceki toraks bt raporunda minimal bronşektazi olduğu görüldü. Hastanın laboratuvar incelemesinde lökositöz ve CRP değerlerinde artış, d-dimer normal olarak saptandı. Hastada KOAH alevlenmesi düşünülerek Moksifloksasin 400 mg 1x1, N-Asetil sistein 600 mg şase ve Prednisolon 16 mg (5 gün) başlandı. Evde nebulizatörü olan hastanın bronkodilatör tedavisi düzenlendi. Hastanın 5. gün kontrolünde belirgin klinik iyileşme saptandı.

#### Sonuç:

GOLD 2023 KOAH'ı hava yolu (bronşit/bronşiyolit) ya da alveol (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, kronik solunum semptomları ile karakterize (dispne, öksürük, balgam), persistan ve sıklıkla progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir durum olarak tanımlamaktadır 1. Ülkemizde KOAH prevalansı %19 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de ölüm nedenleri arasında ise 3. sıradadır. 2022 yılı GOLD raporunda KOAH alevlenmesi ek tedavi gerektiren solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanırken GOLD 2023 raporunda ise alevlenme; enfeksiyon, hava kirliliği ya da başka bir maruziyetle lokal ve sistemik inflamasyon artışı sonucu takipne ve/veya taşikardinin de eşlik edebildiği öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı semptomlarının son 14 gün içinde kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır 1. Alevlenmeler mortalite ile yakın ilişkili olduğu içim özel öneme sahiptir. KOAH'lı bir hastada alevlenme ayırıcı tanısı kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve pnömoniyi içerir. Bizim hastamızda anamnez, fizik muayene ve lab değerleri bahsedilen hastalıklar ekarte edildi. GOLD 2023 raporunda KOAH alevlenmesi üç grupta yeniden tanımlanmıştır. Bu sınıflama dispne, solunum ve kalp hızı, oksijen saturasyonu, serum CRP'yi içeren beş elementten oluşmaktadır 1,2. Bu beş elementten üçünün varlığına göre alevlenmeler hafif, orta yada ağır olarak sınıflanır 1. Bizim hastamız orta derecede alevlenme ile uyumlu idi. KOAH'lı hastalarda en sık alevlenme sebebi bakteriyel (%50) enfeksiyonlardır. Ampirik antibiyotik tedavisi amoksisilin klanunat, 2.kuşak sefalosporinler, doksisisiklin ya da azitromisin'i içerir. Bununla birlikte sık antibiyotik kullanım öyküsü, bronşektazi gibi pseudomonas düşündürülen risk faktörleri varlığında florokinolonlar tercih edilir 3. GOLD 2023 kılavuzu orta düzey alevlenme varlığında kortikosteroid kullanımını önermektedir 1. Hem antibiyotik hem de steroid kullanım süresi olarak 5 gün tavsiye edilmiştir. Bu kılavuzda inhale steroid almayan hastalarda düzenli mukolitik kullanımının alevlenme sıklığını azaltabileceği de ifade edilmiştir. Türk Toraks Derneği KOAH çalışma grubu GOLD 2023 kılavuzunda KOAH hastalarının yaklaşık % 30 'unda bronşit prevalansına ve hastalarda semptom varlığının önemine yaptığı vurguya atıf ederek mukus hipersekresyonunu azaltacak hedeflerin eklenmesi gerektiğini rapor etmişlerdir 4. Bizde yukarıda bahsettiğimiz bilgiler ışığında uyguladığımız tedavi ile belirgin bir yanıt elde ettik.

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2023;61(4). doi:10.1183/13993003.00239-2023
2. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(11):1251-1258. doi:10.1164/rccm.202108-1819PP
3. Putchá N, Wise RA. Medication Regimens for Managing COPD Exacerbations. Respir Care. 2018;63(6):773-782. doi:10.4187/respcare.05912
4. Polatlı M, Baha A, Gürgün A, et al. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı. Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara; 2023.

## Parenteral Bisfosfonat Tedavisi

**Uzm. Dr. Serdar CEYLAN**

Antalya Atatürk Devlet Hastanesi

Osteoporoz tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan şekilde ikiye ayrılmaktadır. Farmakolojik tedavide ise çok çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Bunlardan biri de bisfosfonatlardır. Osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Oral ve intravenöz olarak kullanılabilirler. İntravenöz olarak kullanılan bisfosfonatlar zoledronik asit ve ibandronik asittir. Oral tedaviyi tolere edemeyen, tedavi uyumu düşük olan ve oral bisfosfonat kontraendike olan (akalazyza, özofagal striktür, özofagal varis gibi özefagus hastalıkları, bariatric cerrahi gibi) hastalarda kullanılabilmesi avantajlarıdır.

Zoledronik asit endikasyonları postmenopozal osteoporoz önlenmesi ve tedavisi, erkek osteoporozu tedavisi, kalça onarımı cerrahisi sonrası yeni kırıkların önlenmesi ve glukokortikoid osteoporozu önleme ve tedavisidir. Vertebral kırıklarda %70, kalça kırıklarında %41 ve vertebral olmayan kırıklarda %25'lik risk azalmasını sağlamaktadır. Zoledronik asit infüzyonu sonrası kalça kırığı nedeni ile cerrahi geçiren hastalarda da sonraki kırık riskinde %35 azalma görülmektedir. Bir meta-analiz çalışmada postmenopozal osteoporozu olan hastalarda zoledronik asit tedavisi sonrası vertebral kırık (Relatif risk-RR-: 0.43), kalça kırığı (RR: 0.76) ve vertebral olmayan kırık (RR: 0.75) riskinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Zoledronik asit yılda bir kez 5 mg olarak uygulanmalıdır. En az 15 dakikada infüze edilmelidir. Düşük kırık riskli hastalarda 3 yıllık tedavi sonrası, yüksek kırık riskli hastalarda ise 6 yıllık tedavi sonrası tedavi tatilleri düşünülmelidir. Altı yıllık güvenlik verileri mevcuttur. Grip benzeri semptomlar (ateş, eklem ağrısı, miyalji gibi) en sık görülen yan etkidir. İlk uygulamada hastaların yaklaşık %30-40'ında karşımıza çıkmaktadır. Daha sonraki dozlarda bu sıklık azalmaktadır. Yavaş infüzyon ile yan etki riski azaltılabilir. Parasetamol ve ibuprofen kullanılarak semptomlar kontrol altına alınabilir. Grip benzeri semptomlar dışında böbrek fonksiyonlarında bozulma, çene osteonekrozu, subtrokanterik femur kırıkları, atrial fibrilasyon ve gözde inflamasyon gibi yan etkileri de vardır. Böbrek fonksiyonları her infüzyondan önce kontrol etmek gerekmektedir. Çene osteonekrozu 7/100 000 oranında görülmekle birlikte daha çok maligniteye sahip ve oral hijyeni kötü olan hastalarda görülmektedir. Atrial fibrilasyon ve gözde inflamasyona neden olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır, dikkatli olunmalıdır.

İbandronik asit oral ve intravenöz olarak tek bir endikasyonda onay almıştır ve bu endikasyon postmenopozal osteoporoz tedavisidir. Vertebral kırık riskinde üç yıl sonunda %50-62 arasında azalma sağlarken kalça kırığı ve vertebral olmayan kırık riskinde etkisi gösterilememiştir. İntravenöz ibandronik asit üç ayda bir 3 mg olarak kullanılmaktadır. Infüzyon süresi 15-30 saniyedir. Beş yıla kadar güvenlik verileri mevcuttur. Yan etkileri zoledronik asite benzerdir. Grip benzeri semptomlar en sık görülen yan etkidir.

İntravenöz bisfosfonat infüzyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Bunlardan ilki hipersensitivitedir. Alerjik reaksiyon durumunda tedavi değişikliği düşünülmelidir. İkinci olarak tedavi öncesi D vitamini ve kalsiyum düzeylerine mutlaka bakılmalıdır. D vitamini eksikliği durumunda replasman yapılmalı ve sonrasında bisfosfonat tedavisi uygulanmalıdır. Tedavi sonrası da hipokalsemi açısından dikkatli olunmalıdır. Bir diğer önemli konu ise böbrek fonksiyonlarıdır. Glomerüler filtrasyon hızı 35 ml/dk'dan düşük ise zoledronik asit, 30 ml/dk'dan düşük ise ibandronik asit verilmemelidir. Halihazırda bir diş implantı veya çekimi planlanmışsa, bisfosfonat tedavisi çenenin iyileşmesi tamamlanana kadar birkaç ay ertelenebilir. Bir hasta halihazırda bisfosfonat alıyorsa, yaklaşım belirsizdir ve yönetimi yönlendirecek çok az veri vardır. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Derneği'nin kılavuzları, dört yıldan daha az bir süredir oral bisfosfonatlarla tedavi edilen ve klinik risk faktörü olmayan hastalarda, çekimler ve implantlar gibi dentoalveoler cerrahinin her zamanki gibi yapılmasını önermektedir. Eğer bir hasta dört yıldan uzun süredir tedavi edilmişse veya eşzamanlı glukokortikoidler almışsa bisfosfonatların kesilmesini önerirler.

### Kaynaklar

1. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 16. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2022.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356(18):1809-1822.
3. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007;357(18):1799-1809.
4. Wang C. Efficacy and Safety of Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Ther. 2017;24(5):e544-e552.
5. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [published correction appears in J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2612]. J

Bone Miner Res. 2012;27(2):243-254.

6. Pijnenburg L, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Sibilia J, Javier RM, Arnaud L. Atrial fibrillation in patients treated with intravenous zoledronic or pamidronic acid: a pharmacoepidemiological study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(3):437-444.

7. Chartrand NA, Lau CK, Parsons MT, et al. Ocular Side Effects of Bisphosphonates: A Review of Literature. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2023;39(1):3-16.

8. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-1249.

9. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(1):11-18.

10. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas.* 2013;75(4):392-396.

11. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, Kraenzlin ME, Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig.* 2013;33(2):117-122.

12. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2022;80(5):920-43.

## Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri ve Önemi

Serkan ÖZEN, MD. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Pulmonary Intensive Care Unit, Elazığ, 23010, Türkiye

Yoğun bakımda skorlama sistemleri sıkça kullanılmaktadır ve bu skorlama sistemleri, hastanın ilk yattığındaki riskini belirlemek, ölüm/yaşam riskini tahmin etmeye yardımcı olabilmek, tedavinin etkinliğini değerlendirmek, organ fonksiyonlarının derecesini göstermek, klinik çalışmalarda hastaları standardize edebilmek, yoğun bakımın belirli periyotlarda performansını ortaya koymak için gereklidir ve sıklıkla kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri yıllar geçtikçe gelişmekte olup halen yeni skorlama sistemlerine ve/veya geliştirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

Güncel olarak kullanılan skorlama sistemleri aslında prognostik ve organ yetmezliğini değerlendirebilen iki ana kısımdan oluşur ve mortalite ile morbidite ile iyi bir korelasyon kurulabilir.

Hasta ilk yattığında tam tanısı belli olamadığı için fizyolojik skorlamalar önem kazanmaktadır. Hastanın mortalite/morbiditesini etkileyen faktörler arasında yaş, var olan ek hastalıkları, hastanın acil ya da planlı yatışı, medikal ya da cerrahi endikasyonu olması, fizyolojik rezervi gibi durumlar bulunmaktadır. Aşağıdaki tablolarda sık kullanılan skorlama sistemleri ve sınıflandırılması gösterilmeye çalışılmıştır.

### Prognostik değerlendirme skorları

TISS/TESS 28\* (Therapeutic Intervention Scoring System)  
SAPS II/III\* (Simplified Acute Physiology Score)  
APACHE I/II/III\* (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)  
MPM II\* (Mortality Prediction/Probability Models)  
GCS\* (Glasgow Coma Score)  
FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

### Organ disfonksiyonu tanımlama skorları

SOFA\* (Sequential Organ Failure Assessment)  
MODS\* (Multiple Organ Dysfunction Score)  
LODS\* (Logistic Organ Dysfunction System)  
ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)  
TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit)  
Composite SAPS II/LODS

### Travma değerlendirme skorları

AIS\* (Abbreviated Injury Scale)  
ISS\* (Injury Severity Score)  
TS (Trauma Score)  
RTS (Revised Trauma Score)  
TRISS\* (Trauma Injury Severity Score)  
ASCOT (A Severity Characterization of Trauma)

### Hastalığa spesifik skorlamalar

ALI ve ARDS- MURRAY akciğer hasarı skoru  
Subaraknoid kanama- WFNS-Dünya Beyin Cerrahleri Federasyonu skoru  
Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlaması  
Cerrahi- POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score) skorlama

\* Yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri.



**Tablo 2. Prognostik ve organ yetmezliği değerlendirilen skorlama sistemlerinin karşılaştırılması**

	Prognostik (APACHE II, SAPS II, MPM)	Organ yetmezliği (MODS, LODS, SOFA)
Amaç	Mortalite beklentisini değerlendirir	Morbiditeyi tanımlar
Uygulama kolaylığı	Karmaşık	Basit
Zamanlama	Yatışta ya da ilk 24 saat içinde	Tekrar ölçülebilir
Hastalık süreci	Organ fonksiyonunu değerlendirmez	Organ disfonksiyonunu belirler

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, MPM: Mortality Prediction Model, MODS: Multiple Organ Dysfunction Score, LODS: Logistic Organ Dysfunction Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

**Tablo 3. Skorlama sistemlerinin sınıflandırılması****Prognostik değerlendirme skorları**

TISS/TISS 28\* (Therapeutic Intervention Scoring System)

SAPS /II/III\* (Simplified Acute Physiology Score)

APACHE I/II/III\* (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

MPM /II\* (Mortality Prediction/Probability Models)

GCS\* (Glasgow Coma Score)

FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

**Organ disfonksiyonu tanımlama skorları**

SOFA\* (Sequential Organ Failure Assessment)

MODS\* (Multiple Organ Dysfunction Score)

LODS\* (Logistic Organ Dysfunction System)

ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)

TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit)

Composite SAPS II/LODS

**Travma değerlendirme skorları**

AIS\* (Abbreviated Injury Scale)

ISS\* (Injury Severity Score)

TS (Trauma Score)

RTS (Revised Trauma Score)

TRISS\* (Trauma Injury Severity Score)

ASCOT (A Severity Characterization of Trauma)

**Hastalığa spesifik skorlamalar**

ALI ve ARDS- MURRAY akciğer hasarı skoru

Subaraknoid kanama- WFNS-Dünya Beyin Cerrahleri Federasyonu skoru

Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlaması

Cerrahi- POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score) skorlama

\* Yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri.

Tablo 4. APACHE II skorlama sistemi

Riziko faktörleri	Yüksek değerler					Düşük değerler					Puan		
	+4	+3	+2	+1	0	+1	0	+1	+2	+3		+4	
Ya (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9		36-38.4		34-35.9		32-33.9		30-31.9	≤ 29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129			70-109				50-69		40-54	≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139			70-109				55-69		40-54	≤ 39
Solum hızı (dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34		12-24		10-11		6-9			≤ 5
Oksijenasyon RO <sub>2</sub> ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO <sub>2</sub> RO <sub>2</sub> < 0.5 ise PaO <sub>2</sub>	≥ 500	350-499	200-349		< 200								
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59		> 7.0		6.1-7.0		7.25-7.32		5.5-6.0	< 5.5
Venöz HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9		22-31.9				1.8-21.9		1.5-17.9	< 1.5
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	15.5-15.9		150-154		130-149			1.20-1.29		1.11-1.19	< 1.10
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9		3.5-5.4		3-3.4		2.5-2.9			< 2.5
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4					< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2													
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9		46-49.9		30-45.9			20-29.9			< 20
Lökosit (/mm <sup>3</sup> x 1000)	≥ 40		20-39.9		15-19.9		3-14.9			1-2.9			< 1
Glasgow koma skoru (GKS)													
Puan = 15 - Çerç ek GKS													
A. Toplam akut fizyolojik skoru (yukarıdaki 12 puanlamamın toplamı)													
B. Yaş puanı (yılı): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan													
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*													
a) Opere edilmiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan													
<b>Toplam APACHE II Skoru= A + B + C</b>													

\* Hepatik: Bilirubinemi, portal hipertansiyon, bulaşıcı gastroenterit, akut siem kanamaları, kanlı dışkı, encefalopati, koma, kardiyovasküler, hirsuti ve anjina ve kardiyak semptomlar. Solunumsal: Akut ve kronik respiratuar hastalıklar, kronik hipoksi, hipoksi, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, immünsüpresyon: Immünsüpresif ilaçlar, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (bize mi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

Tablo 6. SAPS II skorlama sistemi

Geliş özelliği		Kronik hastalık		Glasgow koma skoru	
Cerrahi-planlanmış	0	Yok	0	14-15	0
Medikal	6	Metastatik karsinom	9	11-13	5
Cerrahi-acil	8	Hematolojik malignite	10	9-10	7
		AIDS	17	6-8	13
				< 6	26
Yaş		Sistolik kan basıncı (mmHg)		Kalp atım hızı/dakika	
< 40	0	< 70	13	< 40	11
40-59	7	70-99	5	40-69	2
60-69	12	100-199	0	70-119	0
70-74	15	≥ 200	2	120-159	4
75-79	16			≥ 160	7
≥ 80	18				
Vücut ısısı °C		* PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg)		İdrar çıkışı L/24 saat	
< 39	0	< 100	11	≥ 1	0
≥ 39	3	100-199	9	0.5-0.999	4
		≥ 200	6	< 0.5	11
Serum üre/BUN (mg/dL)		Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>		Potasyum (mEq/L)	
< 28	0	< 1000	12	3	3
28-83	6	1000-19.000	0	3-4.9	0
≥ 84	10	≥ 20.000	3	≥ 5	3
Sodyum (mEq/L)		HCO <sub>3</sub> (mEq/L)		Bilirubin (mg/dL)	
≥ 145	1	≥ 20	0	< 4	0
125-144	0	15-19	3	4-5.9	4
< 125	5	< 15	6	≥ 6	9

\* Mekanik ventilasyon uygulanıyorsa.

#### Glasgow koma skoru

##### Göz cevabı

- 4-Spontane
- 3-Sözlü komutla
- 2-Ağnılı uyarılarla
- 1-Açmıyor

##### Motor cevap

- 6-Komutlara uyar
- 5-Ağrıyı lokalize eder
- 4-Ağrıdan kaçır
- 3-Ağrıya fleksiyon
- 2-Ağrıya ekstansiyon
- 1-Motor yanıt yok

##### Sözel cevap

- 5-Oryante
- 4-Konfüze
- 3-Uygunsuz cevap
- 2-Anlamsız ses
- 1-Sözel yanıt yok

Tablo 8. Çoklu organ yetmezliği skoru (MODS)

Değişken	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
PaO <sub>2</sub> : FiO <sub>2</sub> (mmHg)	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Serum kreatinin (mg/dL)	≤ 1.1	1.2-2.3	2.4-4	4.1-5.7	> 5.7
Serum bilirubin (mg/dL)	≤ 1.2	21-60	61-120	121-240	> 240
Basınç ayarlı kalp hızı: Kalp hızı X (SVB/OAB)	≤ 10	1.3-3.5	3.6-7.0	7.1-14	> 14
Trombosit sayısı (µL)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Glasgow koma skoru*	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

\* Sedasyon yokken.  
SVB: Santral venöz basınç, OAB: Ortalama arter basıncı.

Tablo 9. SOFA sistemi

	1*	2	3	4
<b>Solunum</b>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
<b>Kardiyovasküler</b>				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
<b>Karaciğer</b>				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
<b>Koagülasyon</b>				
Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<b>Böbrek</b>				
Kreatinin mg/dL ya da idrara debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
<b>Nörolojik</b>				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

\* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.  
\*\* En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.  
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

(Tüm tablolar [http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu\\_folder/2010-03/2010-9-3-129-143](http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2010-03/2010-9-3-129-143))

Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri Intensive Care Scoring Systems - Lale KARABIYIK, Yoğun Bakım Dergisinden alıntılanmıştır)

Dünyada ölümlerin en büyük sorunlarından biri ve toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit eden sepsisin tanımlanabilmesi için, öncelikle acil durumlarda ve servislerde, bu denli karmaşık skorum sistemlerindense, yardımcı sağlık personeli dahil olmak üzere, toplumda da farkedilebilecek ve SEPSIS III'te de yayınlanmış şekilde qSOFA (quick-hızlı SOFA) belirlenmiştir. qSOFA'da enfeksiyon şüphesinin varlığı üzerine;

- 1) Solunum sayısının 22/dk'dan fazla olması,
- 2) Glasgow Koma Skalasının 13'ten az ya da bazalden 2 puan düşük olması,
- 3) Sistolik kan basıncının 100 mmHg'den az olması,

Bu 3 kriterden ikisinin varlığı sepsis varlığını kuvvetle muhtemel düşündürmeli ve SOFA skoruna bakılarak ya da bakılmaksızın sepsis protokolüne başlamak ve/veya hastanın yoğun bakıma konsülte edilmesi çok önemlidir.

Skorum sistemlerinin hiçbirisinin ideal olmadığını bilmek, farklı skorum sistemlerinin neye yarar sağladığını bilerek kullanmak, bazı skorum sistemlerinin günlük hatta günde 2 kez doldurularak hasta tedavisini veya gidişatını belirlemek yoğun bakım hekimleri ya da yoğun bakımda çalışan her hekim grubu için oldukça önem arz etmektedir. Türkiye'de maalesef halen her hastanede idari ve/veya yasal olarak zorunlu olmadığı için hem klinik çalışmalarda hem hastanelerin kalite programlarında bu skorum sistemlerinin sisteme girilmemesi ciddi eksikliğe mal vermektedir. Yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere 2010 tarihli 5947 sayılı yasa ile "zorunlu mesleki mali sorumluluk sigortası"nın yürürlüğe girmesi ile birlikte bu durumlar ciddi önem arz etmektedir.

## Gebelikte Romatizmal İlaçların Kullanımı

Serpil ERGÜLÜ EŞMEN

Konya Şehir Hastanesi, Romatoloji

Romatizmal hastalıklar gibi kronik hastalıklar gebeliğin seyrini olumsuz etkilemektedir. 2017-19 verileri, 100.000 kadından 8.8'inin hamilelik sırasında veya doğumdan sonraki altı haftaya kadar olan dönemde öldüğünü ve ölen kadınların çoğunun birden fazla sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (1). Gebelikte hastalık kontrolünü optimize etmek için, hamileliğin zamanlaması ve doğum kontrolü de dahil olmak üzere hamilelik öncesinde, sırasında ve sonrasında ilaç tedavisine ilişkin tavsiyeler tüm sağlık hizmeti sağlayanlar tarafından uygun uzmanlığa sahip profesyonellere yönlendirilerek verilmelidir. İlaç seçimi ve değişikliği ile ilgili tüm kararlarda, yan etki ve hastalık kontrolündeki azalma nedeniyle anne sağlığındaki bozulma potansiyeli ve bu durumun bebek üzerindeki olumsuz etkisinin dikkate alınması önemlidir. Bu nedenle, annedeki herhangi bir ilaç değişikliğinin fetüse sağlayacağı potansiyel fayda, annedeki hastalık kontrolünün kaybindan dolayı fetüse gelebilecek olası risklere karşı dengelenmelidir. Maternal hastalığın kontrolüne yönelik ilaç tedavisinin anne ve fetüse yönelik riskleri ve yararları, hastanın bakımıyla ilgilenen tüm sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirilmeli ve açıkça belgelenmelidir. Doğurganlık çağında bir hasta hamilelik planlıyorsa, hamilelikle uyumsuz ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Gebelikte kontraendike olan immunmodülatör ilaçlar, tedavi değişikliği sonrası hastalık kontrolünün sürdürülmesini sağlamak için gebelik öncesi dönemde gebelikle uyumlu bir alternatifle değiştirilmelidir. Gebelikle uyumlu yeterli etkinlikte ilaç olmadığı durumlarda, ciddi/hayatı tehdit eden hastalığın kontrolü, potansiyel fetal sonuçlara ilişkin endişelerden daha öncelikli olmalıdır. Annedeki hastalığın kontrolünü sürdürmek için immunmodülatör ilaç veya kortikosteroidin mümkün olan minimum etkili dozu kullanılmalı ve hastalık alevlenme riski düşük olan hastaların tedavisiz izlenmesi bir alternatif olarak düşünülmelidir.

İnflamatuar romatizmal hastalıkların tedavisindeki yenilikler, farklı etki yollarına sahip biyolojik DMARD'ların ve biyobenzerlerin yanı sıra hedefe yönelik sentetik DMARD sınıfının genişlemesine yol açmıştır. Son yıllarda biyolojik DMARD'lara maruz kalan hamilelik vakalarının sayısında kayda değer bir artış olmuştur ve bu ilaçlardan ikisi artık hamilelikte kullanım için lisanslanmıştır. Yeni ilaçlarla ilgili yeterli veri bulunmadığından kullanımı önerilemediğinde bu durum gereksiz tedavi değişikliğine ve tedavisi devam edilmeyen hastaların bir kısmında gebelikte alevlenmeye neden olmaktadır (2,3). Gebelikte ilaçların kullanımıyla ilgili güncel kılavuzlara baktığımızda 2020 yılında ACR (4) ve 2023 yılında BSR (5) kılavuzları bulunmaktadır.

Gebelikte ilaçların kullanımını incelediğimizde:

### 1) Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı güvenli olan ilaçlar

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (COX-2 inhibitörleri hariç), hidroklorokin, sülfasalazin, kolşisin, azatioprin, siklosporin, takrolimus, IVIG, anti-TNF ilaçlar ve prednizolondur. Gebelikte uygun immunsupresif ilaç eklenecek prednizolon dozunun <20 mg/gün düşülmesi sağlanmaya çalışılmalıdır. Laktasyonda > 20 mg/gün dozunda verildiğinde en erken emzirme 4 saat sonra olmalıdır. Prednizolon kullanımı sırasında kan basıncı ve glukoz düzeyi takibi yapılmalıdır. Metilprednizolonun plasentadan geçişi prednizolon ile benzer olduğu için gebelik ve laktasyonda güvenli olacağı düşünülmektedir. Sülfasalazin kullananlarda prekonsepsiyon döneminde ve 1. trimesterde 5 mg/gün folik asit alımı önerilmektedir. Siklosporin ve takrolimus kullanımında kan basıncı, glukoz düzeyi, renal fonksiyon takibi ve ilaç düzeyi takibi yapılmalıdır. Non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı sırasında fertilizasyon sorunu yaşıyorsa gebelik öncesi ara verilmelidir. Gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde verilebilir. Üçüncü trimesterde kaçınılmalıdır. Laktasyonda ibuprofen tercih edilebilir.

Anti-TNF ilaçlar; infliksimab, adalimumab, etanercept, sertolizumab pegol ve golimumab olmak üzere bir grup ilaçtan oluşmaktadır. Sertolizumab pegolün, plasentaya geçişi yok denilebilecek düzeyde minimaldir. Prekonsepsiyon, gebelik ve laktasyonda güvenle verilebilir. Bebeğin aşı takviminde değişikliğe gerek duyulmamaktadır. İnfliksimab, adalimumab ve golimumab plasentaya geçişi bilinen anti-TNF ilaçlardır. Bu ilaçları kullanarak hastalık aktivitesi düşük veya remisyonda olan hastaların gebelik öncesi veya gebelikte, plasentaya geçişi minimal olan sertolizumab pegol gibi alternatif TNF inhibitörüne değiştirilmesi önerilmemektedir. Hastalık aktivitesi kontrolünün devamı için infliksimab, adalimumab, etanercept ve golimumab kullanımına ara verilemiyor ve kullanılmaya devam edilmesi gerekiyor ise canlı aşılardan 6 ay sonraya ertelenmelidir. Tedaviye ara verildiğinde düşük hastalık aktivitesinin devam edeceği düşünülüyor ve ara verilmesi planlanıyor ise infliksimab 20. haftada, adalimumab ve golimumab 28. haftada, etanercept 32. haftada kesilirse bebeğin aşı takviminde değişiklik yapılmasına gerek yoktur. Gebelikte TNF inhibitörlerinin herhangi birine ara verildiğinde post-partum dönemde enfeksiyon kontrolü sağlanmış ve cerrahi komplikasyon gelişmemiş ise laktasyonda tekrar başlanabilir.

### 2) Prekonsepsiyon ve gebelikte verilmemesi gereken, laktasyonda verilebilen ilaçlar;

Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti), kanakinumab (IL-1 inhibitörü), tosilizumab (IL-6 inhibitörü), abatacept (CTLA-4 kostimülasyon inhibitörü), Belimumab (BLyS inhibitörü), sekukinumab (IL-17 inhibitörü), iksekizumab (IL-17 inhibitörü), ustekinumab (IL 12-23 inhibitörü) ile ilgili sınırlı veriler teratojenik olmadıklarını gösterse de veriler gebelikte kullanımlarının güvenli olduğunu göstermek için

yetersizdir. Prekonsepsiyonda kesilmeleri düşünülmalıdır. Gebelikte herhangi bir maruziyet tehlikeli görünmemektedir. Laktasyonda verilebilir. Rituksimab (CD20 monoklonal antikoru) prekonsepsiyonda devam edilmemelidir. Üçüncü trimesterde hayatı tehdit edici organ tutulumu nedeniyle rituksimab kullanıldığında canlı aşı uygulamaları ilk 6 aydan sonra yapılmalıdır. Rituksimab laktasyonda verilebilir.

3) Gebelik öncesi, gebelikte ve laktasyonda verilmesi kesinlikle önerilmeyen, verilmemesi gereken ilaçlar

Metotreksat, leflunomid, mikofenolat mofetil, siklofosfamid ve talidomid. Metotreksat, konsepsiyondan 3 ay önce kesilmelidir. Kullanım öyküsü olan hastanın gebelik süresince 5 mg/gün folik asit kullanımı önerilmektedir. Leflunomid kullanım öyküsü varsa kolestimamin ile arındırma yapılmalıdır. Mikofenolat mofetil gebelikten >6 hafta kesilmelidir. Siklofosfamid konsepsiyondan 3 ay önce kesilmelidir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde organ tehdit edici hastalık varlığında verilebilir. Talidomid konsepsiyondan 1-3 ay önce kesilmelidir.

4) Gebelikte kullanımı konusunda veri olmayan ilaçlar

Tofasitinib (JAK inhibitörü), barisitinib (JAK inhibitörü), apremilast (fosfodiesteraz 4 inhibitörü) ile ilgili yeterli veri olmadığı için gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Gebelik planından >2 hafta önce kesilmelidir. JAK inhibitörlerinin anne sütüne geçtiği düşünüldüğü için laktasyonda önerilmemektedir.

Baba olmayı planlayan erkeklerin romatizmal ilaç kullanımına kısaca değinecek olursak;

1) Paternal kullanımın kesinlikle devam etmesi önerilen ilaçlar: azatiopürin, kolşisin, hidrosiklorokin ve tüm TNF-alfa inhibitörleridir.

2) Paternal kullanımın duruma göre devam etmesi önerilen ilaçlar: anakinra, siklooksijenaz inhibitörleri, siklosporin, leflunomid, metotreksat, mikofenolat mofetil, mikofenolik asit, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, IL-6 inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri, JAK inhibitörleri, rituksimab, sülfasalazin ve takrolimustur. Sülfasalazin kullanımı fertilitiyi azaltabilir. Konsepsiyon >12 ay uzadıysa sülfasalazin kesilmesi düşünülebilir.

3) Paternal kullanımı önerilmeyen ilaçlar: Siklofosfamid fertilitiyi azaltabilir. Kullanımdan önce semen kriyoprezervasyon önerilir.

## Referanslar

1) Maternal Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland

Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017–19. 2021.

2) Dewulf L. Medicines in pregnancy-women and children first? Time for a coalition to address a substantial patient need. Ther Innov Regul Sci 2013;47:528–32.

3) van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. Arthritis Res Ther 2017;19:64.

4) [Lisa R Sammaritano](#), [Bonnie L Bermas](#), [Eliza E Chakravarty](#), Christina Chambers et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020 Apr;72(4):461–488. doi: 10.1002/acr.24130. Epub 2020 Feb 26.

5) Mark D. Russell 1, Mrinalini Dey2, Julia Flint3, Philippa Davie wt al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids Rheumatology, 2023, 62, e48–e88 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac551>

## Sahadan Tecrübeler – Hipertansiyon

Seval TUNÇ<sup>1</sup>

Yenice İlçe Sağlık Müdürlüğü, Çanakkale

Hipertansiyon, DSÖ'ye göre her 4 erkekten 1'inde ve her 5 kadından 1'inde olup toplumda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Hipertansiyonu kısaca SKB  $\geq 140$  mmHg veya DKB  $\geq 90$  mmHg ya da bildirilen antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlarsak dünya çapında yaklaşık 1,4 milyar insanın yüksek tansiyonu olduğu tahmin edilmektedir(1).

Yüksek kan basıncı KAH, MI, KKY, hemorajik ve iskemik SVO, böbrek yetmezliği, aort diseksiyonu gibi birçok hastalığın etiolojisinde rol aldığı gibi kalp hastalıkları, inme, yeti yitimi, böbrek hastalıkları ve erken ölüm gibi komorbiditeleri de beraberinde getirir(2). HT'ye bağlı komplikasyonların her yıl 9,4 milyon ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir(3). Kanıtlanmış, etkili ve iyi tolere edilen bir dizi yaşam tarzı ve ilaç tedavi stratejileri, KB'deki hedeflenen azalmayı başarmış olmasına rağmen DSÖ'ye göre hipertansiyonu olan yaklaşık 5 yetişkinden sadece 1'i (%21) kontrol altındadır(1,4). Yüksek tansiyonu olanların %95'inde primer (esansiyel) hipertansiyon olup, %5'inde başta böbrek hastalıkları olmak üzere endokrinolojik nedenler, uyku apnesi, ilaç kullanımı vb. gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur(5).

Periyodik sağlık muayenesi (PSM), birinci basamak hekimleri tarafından verilen bir hizmet olup, sağlıklı bireyler ile görüşme, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri gibi bir dizi işlemi kapsar. Ülkemizde aile hekimleri hipertansiyon tanısının erken tespiti ve kardiyovasküler olayların önlenmesi amacıyla herhangi bir sebeple muayeneye gelen 3-18 yaş arasındaki çocuklarda yılda en az bir kez arteriyel kan basıncı ölçümü yapmakla yükümlüdür(6). Türk Hipertansiyon Uzmanları Raporu erişkin yaş grubunda herkese yılda bir kez ofis kan basıncı ölçümü önermektedir. Bunun yanında SKB 120-129 mmHg ve/veya DKB 80-84 mmHg olan artmış kan basıncına sahip kişilerde 6 ayda bir kez, SKB 130-139 mmHg ve/veya DKB 85-89 mmHg olan artmış kan basıncına sahip kişilerde ise 3 ayda bir kez ölçüm ile takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır(7). Risk faktörlerinin sorgulanması da erken tanı ve koruyucu hekimlik açısından önemlidir. Sağlıksız beslenme (aşırı tuz tüketimi, doymuş yağ ve trans yağlar açısından yüksek diyet, düşük meyve ve sebze alımı), sedanter yaşam, tütün ve alkol tüketimi, obezite değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alırken, ailede HT öyküsü, DM veya KBH'ye sahip olmak ve 65 üstü yaş değiştirilemeyen risk faktörleri arasında sayılabilir(1).

Hipertansiyon, hiçbir belirti vermeden sadece tesadüfen ölçülen kan basıncı yüksekliği ile ortaya konulabildiği gibi, enseden alın bölgesine doğru yayılan baş ağrısı, baş dönmesi, kulak uğultusu, kulak çınlaması, burun kanaması, çarpıntı, terleme, sık idrara çıkma şikayetleri ile de bulgu verebilir(8). Bu şikayetlerle polikliniğe başvuran hastanın ilk olarak ayrıntılı tıbbi öyküsü alınmalı, önceki kan basıncı ölçümleri, eşlik eden hastalıklar, KVH risk faktörleri, ailede kalp ve damar hastalığı öyküsü, hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçlar ile sekonder hipertansiyon nedenlerine ve organ hasarına yönelik belirtiler sorgulanmalıdır. Daha sonra hekim tarafından, uygun manşonlu tansiyon ölçüm aletleri kullanılarak her iki koldan ölçüm yapılmalıdır. İlk değerlendirmede, tekrarlanan ölçümler sonucu SKB 180 mmHg veya DKB 110 mmHg üzerinde olan hastalarda hipertansiyon tanısı hemen konur. Ancak kan basıncı 140/90 mmHg ve 179/109 mmHg arasında olan hastalar, hipertansiyon tanısının doğrulanması için mutlaka ikinci kez muayeneye çağrılmalıdır(7).

Tanının kesinleştirilmesi için SKB 140–159 mmHg veya DKB 90–99 mmHg olan hastalara 2-4 hafta içinde, SKB 160–179 mmHg veya DKB 100–109 mmHg olan hastalara 1-2 hafta içinde, en az 5 gün sabah ve akşam evde kan basıncı ölçüm takibi ile başvurması önerilir. Evde kan basıncı ölçümlerinde, ortalama SKB 135 mmHg veya DKB 85 mmHg üzerinde olması durumunda hipertansiyon tanısı konur(7). Hastalara ayrıca kapsamlı bir sistemik fizik muayene ve KVH riskini, hedef organ hasarını ve sekonder hipertansiyonu araştırmak amacıyla birinci basamakta, CBC, TİT, AKG, Na, K, Ürik asit, Lipit, Kreatinin, GFR, EKG gibi gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır(7).

Hipertansiyon tedavisi yaşam tarzı değişiklikleriyle beraber gerekirse ilaç tedavisi olmak üzere iki aşamadan oluşur. Yaşam tarzı değişiklikleri SKB'da tek başına 20 mmHg'ya kadar düşme sağlayabilir(9). SKB'deki 3 mmHg'lık azalma, inme nedeniyle gelişen ölüm oranlarında % 8; koroner kalp hastalıkları nedeniyle gelişen ölümlerde %5 oranında azalma sağlar(10). Antihipertansif ilaç tedavisine başlamak için genel pratikte eşik SKB değeri  $\geq 140$  mmHg veya DKB değeri  $\geq 90$  mmHg iken, yaşı  $\geq 80$  olanlarda komorbiditede bakılmaksızın eşik SKB değeri  $\geq 150$  mmHg'dir. Evre 1 hipertansiyonda (SKB:140-159 mmHg ve/veya DKB:90-99 mmHg) ilaç tedavisine DM, KBH, KAH, SVO veya hedef organ hasarı varlığında hemen başlanır. Bu hastalıkların olmadığı durumlarda yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Hastanın 3 ay sonra kan basıncı hâlâ Evre 1'de ise ilaç tedavisine başlanır. Ancak hastanın günlük yaşam kalitesini etkileyen hipertansiyonla ilişkili semptomları varsa antihipertansif tedaviye daha erken başlanabilir. Evre 2 (SKB $\geq 160$  ve/veya DKB $\geq 100$ ) hipertansiyonda ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır. Risk temelli yaklaşıma göre kan basıncı 130–139/80–89 mmHg olan olgulardan “yüksek riskli” olarak tanımlananlarda, 6 aylık yaşam tarzı değişikliği uygulamasını takiben ilaç tedavisi başlanması düşünülebilir(7).

Hipertansif bireylerde ilaç tedavisine dört grup ilahtan (diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve ARB'ler) herhangi biri veya kombinasyonu (ACEİ-ARB kombinasyonu hariç) şeklinde başlanabilir. Monoterapi ile kan basıncı hedef değerlerine ulaşma oranının düşük olması nedeniyle kan basıncı  $\geq 150/90$  mmHg olanlarda ilk basamakta tedaviye kombinasyon tedavisi ile başlanması önerilir. Hasta uyumu açısından tek tablette kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Bir antihipertansif ilahtan beklenen etkinin önemli

miktarı 3-4 hafta içinde ortaya çıkar. İlaç tedavisi başlanan veya tedavi rejiminde değişiklik yapılan hastalarda kan basıncı kontrolünün sağlanıp sağlanmadığının 3-4 hafta sonraki kontrolde en az 5 günlük evde kan basıncı ölçümü takibi ile değerlendirilmesi uygundur(7). Hastalar tedavi hedeflerine ulaştıktan sonra 3-6 ayda bir kontrol yeterli olacaktır(11).

## Kaynaklar:

- Hypertension. Key facts. 16 March 2023 [website] (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>, erişim tarihi: 16 Ağustos 2023)
- Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 1996;1(1):3-11.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224–60.
- Aşkın, U. D. L., Tanrıverdi, A. D. O., Türkmen, S., & Aktürk, E. (2018). 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği Kılavuzu: Hipertansiyona Güncel Yaklaşımlar ve Tedavi Stratejileri. *MN Kardiyoloji*, 25(4), 205-211.
- Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., & Harrap, S. B. (2014). Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *The journal of clinical hypertension*, 16(1), 14.
- ÖZKAN, S. (2015). Aile hekimliği Uygulamasında Önerilen periyodik sağlık Muayeneleri ve tarama Testleri
- Aydoğdu, S., Güler, K., Bayram, F., Altun, B., Derici, Ü., Abacı, A., & Tokgözoğlu, L. (2019). Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 47(6), 535-546.
- Yukarıkır, N., Nacar, D. D. (2015) Hipertansiyon. Toplum İçin Bilgilendirme Sunumları. 03.12.2015. Ankara.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *hypertension*, 42(6), 1206-1252.
- Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings: Public health and medical care implications. *Hypertension* 14: 570–577, 1989.
- Üstü, Y. & Uğurlu, M. (2018). Hipertansiyona Pratik Yaklaşım . *Ankara Medical Journal* , 18 (3) , 447-453 . DOI: 10.17098/amj.461664



## Uyku İlaçları

Dr. Süheyla Çöteli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Geriatri Kliniği

**İnsomnia, uyku için elverişli bir ortamda ve durumda olunmasına rağmen;** gün içi işlevselliği etkileyecek düzeyde, uykuyu başlatmada veya **sürdürmede** güçlük çekme ya da sabah erken uyanma ile karakterize bir problemdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonda insomnia prevalansı yaklaşık %10 olarak izlenmekte olup yaş ile görülme sıklığı artmaktadır. Dikkat, konsantrasyon veya hafıza bozukluğu, motivasyonda düşme, duygu durum bozukluğu, halsizlik, gün içi uykululuk, hata ve kazaya eğilime neden olarak yaşam kalitesini etkilemenin yanı sıra hipertansiyon, miyokard infarktüsü, kronik kalp yetmezliği, tip 2 diyabet, kognitif bozukluk, demans, majör depresif bozukluk, kaza ve intihar düşüncesi ve girişimi ile ilişkili bulunmuştur. (1)

**İnsomnia tedavisinde ilk olarak farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri gündeme gelmelidir. Gün içinde düzenli egzersiz,** uyku öncesinde egzersizden kaçınma, uyku öncesi sıvı alımını **kısıtlama**, sigara, alkol ve kafeinden uzak durma, yatak odasında karanlık ve sessiz bir ortamın **ve uygun oda sıcaklığının sağlanması** olması gibi davranışsal düzenlemelere dikkat edilmelidir. Farmakolojik olmayan tedavi; uyku psikoeğitimi/hijyeni, gevşeme eğitimi, uyaran kontrol terapisi, uyku kısıtlama terapisi ve bilişsel terapi gibi yöntemlerden oluşmaktadır. (1-3)

Farmakolojik olmayan yöntemler ile kontrol altına alınamayan ya da bu yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Tedavi en düşük efektif dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır ve gece uykusunu düzenleme ve gün içi olumsuz etkileri ortadan kaldırma hedeflenmelidir. Farmakolojik tedavide; benzodiazepinler, benzodiazepin olmayan benzodiazepin reseptör agonistleri (zolpidem, zopiklon, eszopiklon), melatonin, melatonin reseptör agonisti (ramelteon), dual oreksin reseptör antagonisti (suvoreksant), antidepresanlar ve antipsikotikler yer almaktadır. Merkezi sinir sisteminde  $\gamma$ -aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörlerine bağlanarak nöronal uyarımın inhibisyonuna neden olan benzodiazepinlerin; sedatif-hipotik, anksiyolitik, antikonvülzan ve kas gevşetici özellikleri bulunmaktadır. REM uykusu süresini azaltarak, uykuya başlama süresini **kısaltarak ve gece uyanmalarını azaltarak** etki etmektedirler. **Gündüz** sedasyonu, deliryum, anterograd amnezi, ataksi, kırık, düşme, motorlu araç kazası ve rebound uykusuzluk dahil çok sayıda yan etki nedeniyle özellikle yaşlı bireylerde kullanımı önerilmemektedir. Benzodiazepin olmayan benzodiazepin reseptör agonistleri; GABA-A'nın  $\alpha 1$  subünitesine selektif bağlanarak etki ederler. Bu grup ilaçlar ile demans, deliryum, ciddi yaralanma, kırık, acil başvurusu ve hastaneye yatışta artış gibi olumsuz etkiler izlenmektedir. Gerekli ise etkin olan en düşük dozda ve kısa dönemli kullanımı vurgulanmakta, bununla birlikte potansiyel yan etkileri nedeniyle yaşlı bireylerde ise kaçınılması önerilmektedir. Hipofiz bezinden salgılanan ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen bir hormon olan melatonin, sentetik formu ile uyku bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak diyet takviyesi şeklinde kullanılması, etkin dozun net olmaması, etkinliğine ve potansiyel yan etkilere dair yeterli kanıtın bulunmaması nedeniyle kullanımı konusunda çekinceler mevcuttur. Bir selektif melatonin reseptör agonisti olan ramelteon uyku latansını azaltmaktadır. **İnsomnia tedavisinde zayıf düzeyde kanıtla rağmen sınırlı ya da plasebo ile benzer yan etki potansiyeli nedeniyle** değerlendirilebilecek ilaçlar arasında yer almaktadır. Dual oreksin reseptör antagonisti suvoreksant, uykunun sürdürülmesinde etkilidir. Somnolans, yorgunluk, baş ağrısı ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri bulunmaktadır. Eşlik eden depresif semptomların varlığında antidepresanlar; insomnianın tedavisinde kullanılabilen olup antikolinerjik yan etkileri nedeniyle yaşlı bireylerde trisiklik antidepresan kullanımından kaçınılmalıdır. Trazadon ve mirtazapin, depresif semptomların eşlik ettiği durumlarda **günlük pratikte bir tedavi seçeneğidir.** Antipsikotikler mortalitede artış, serebrovasküler, ekstrapiramidal ve kardiyovasküler yan etkiler, düşme gibi ciddi olumsuz etkileri nedeniyle altta yatan psikotik bir bozukluk olmadıkça tek başına uyku tedavisinde kullanılmamalıdır. (1-8)

Sonuç olarak insomnia tedavisinde altta yatan düzeltilebilir nedenler düzenlenmelidir. Öncelikli olarak farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri denemeli, yanıt sağlanamaması durumunda farmakolojik tedavi gündeme gelmelidir. Tedavi etkinliği ve yan etki profili göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir.

1. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grosej L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675-700.
2. Alessi ARC. Insomnia. In: Jeffrey B. Halter JGO, Stephanie Studenski, Kevin P. High, Sanjay Asthana, Mark A. Supiano, Christine Ritchie, editor. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, . 7 edition: McGraw-Hill Education 2016.
3. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. Clin Ther. 2016;38(11):2340-72.
4. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-49.
5. Kızırlarslanoglu MC, Cankurtaran M. Yaşlılarda Uyku Bozuklukları Tedavisine Akılcı Yaklaşım. Türkiye Klinikleri 2015;J Geriatr-Special



Topics:56-64.

6. Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT, Penninx BW, Blough DK, Leveille SG, et al. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(2):224-30.
7. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46.
8. Tuft C, Matar E, Menczel Schrire Z, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current Insights into the Risks of Using Melatonin as a Treatment for Sleep Disorders in Older Adults. *Clin Interv Aging.* 2023;18:49-59.

## İleri Yaşta Multiple Skleroz Tedavisine Yaklaşım

Şeyda Figül Gökçe

Multiple Skleroz(MS) santral sinir sisteminde genç erişkinleri etkileyen inflamasyon, demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile giden, yaygın özürlülük nedeni olan, bir hastalıktır. MS için mevcut hastalık modifiye edici tedaviler özürlülük gelişimini önlemek amacıyla kullanılmaktadırlar. Farklı etkinlik ve güvenlik düzeyleri ile bu grup ilaçlar ciddi yarar ve risk analizleri ile hasta özelinde tercih edilmektedirler. Organizmanın zaman içinde işlevsel gerilemesine yol açan, biyolojik değişikliklerin birikmesiyle karakterize edilen, evrensel süreç olan yaşlanma bu risk yönetiminde önemli bir konuma sahiptir. Yaşlanma ile değişen immun yanıt, elimizdeki tedavi seçeneklerinin büyük çoğunluğunun özellikle erken yaşlarda ve henüz dejeneratif süreç başlamamışken etki ediyor olduğu gerçeği ve tedavide kullanılan ilaçların kendi içlerinde barındırdıkları enfeksiyon, malignite, kardiyolojik, vasküler, oftalmolojik yan etkiler gibi risklerle, MS’de yaşlanma ve tedavi karmaşık bir hal almaktadır . Ayrıca yaşlanma ile eşlik eden başka hastalıkların ve onların tedavilerinin olması da son derece hassas bir konudur. Bu nedenle MS hastaları ve yaşlanma dönemlerinde belirlenecek stratejiler önem taşımaktadır.

## İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi Seçimi

**Dr. Tuğçe Eşkazan**

İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Prevelans bölgelere göre çok fazla değişkenlik göstermekte olup en yüksek prevalans Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'ndedir. Türkiye için prevelans ülseratif kolit (ÜK) için 25,2/100000, Crohn hastalığı (CH) için 7,7/100000 olarak bildirilmiştir.

İBH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, sıklıkla CH hastaları 20-30 yaş, ÜK hastaları ise 30-40 yaş civarında tanı almaktadır. İBH gelişimini; genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerin de etkisi ile, intestinal epitelyal bariyerin bozulması, immün sistem aracılığı ile sürekli aktif inflamasyonun ve doku hasarının oluşması olarak tanımlamak mümkündür.

### Ülseratif Kolit

ÜK'te tutulum hemen her zaman kolonda olmakla birlikte proksimal kolon tutulumu ile birlikte backwash ileit olarak tanımlanan terminal ileum tutulumu da nadiren görülebilmektedir. Tutulum yeri tedavi planlanması açısından önemlidir.

ÜK'de klinik; endoskopik ve histolojik aktivite ile büyük ölçüde korelasyon gösterir. ÜK'li hastaların çoğunluğunda başlangıçta klinik hafif olup, az bir grup hasta başlangıçtan itibaren fulminan seyreder.

ÜK için; hafif ciddiyette diyebileceğimiz hastalık sınırlı hastalığı olanlarda ve günde 4'ten az mukuslu dışkılama ile karşımıza çıkar. Orta şiddette hastalıkta günde 10'a kadar olabilen kanlı mukuslu dışkılama, hafif anemi, karın ağrısı ve ateş ile karakterize olabilen bir klinik tablo vardır.

Ciddi hastalık ise; fulminan semptomlar ile karakterize, genellikle ciddi kramp tarzı karın ağrıları, günde 10'dan fazla kanlı mukuslu dışkılama ve ateş, anemi gibi klinik tablolarla karşımıza gelir.

### Crohn Hastalığı

CH'da; ağızdan anüse kadar tüm GİS tutulabilir ve klinik prezentasyonu çok değişkendir. Tutulum segmenter ve transmural olup, terminal ileum ve çekumda %40, ince bağırsağa sınırlı tutulumu %30 ve kolona sınırlı tutulum %25 oranındadır. İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formda ise tekrarlayıcı intestinal obstrüksiyon bulguları görülür. Penetran formda enterokutan, enteroenetrik, enterovezikal ve enterovajinal fistüller gelişebilir.

İBH'da amacımız; öncelikle luminal iyileşmenin ve hastalarda semptomatik iyileşmenin sağlanması, sonrasında da elde edilen remisyonun devamlılığını korumaktır. Tedavi planlanırken; hastalığın aktivitesi ve lokalizasyonu, hastanın kullanılan ilaçlara tolerabilitesi ve daha önce uygulanan tedavilere alınan yanıtlar göz önünde bulundurulmalıdır.

### ÜK tedavisi:

ÜK'de tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Proktit ve kolonun 60 cm'ye kadar olan distal kısmının tutulumunda 5-ASA lavman veya fitil formları öncelikle tercih edilir. İlave olarak oral 5-ASA preparatları da kullanılabilir.

Hafif veya orta şiddette hastalıkta; tedaviye oral 5-ASA preparatları ile başlanabilir. 3-4 hafta içinde tedaviye yanıt alınmaz ise oral kortikosteroidler eklenebilir. Eğer steroidde yanıt alınmaz ise veya steroid kesildikten sonra alevlenme görülürse tedaviye bir immünomodülatör ajan (azathiopurine veya 6-merkaptopürin) eklenmesi gerekecektir.

Ağır veya fulminan kolitli hastalarda, intravenöz kortikosteroidler hastalığı kontrol altına almak için gereklidir. Tedaviye 7-10 gün içinde yanıt alınması beklenir. Yanıt alınmayan hastalarda, anti-TNF ajanlar veya siklosporin başlanır. Bu tedavilere de yanıt yok ise; hasta kolektomi için cerrahiye verilmelidir.

ÜK'de idame tedavide oral 5-ASA preparatları kullanılabilir. Kortikosteroidlerin idamede yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan biri tedaviye eklenebilir.

### CH tedavisi:

CH'de tedavi hastalığın anatomik lokalizasyonuna, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmaktadır. CH'da ÜK'den farklı olarak; fistül, abse, strüktür ve perforasyon gelişimi gibi komplikasyonlar görülebilir. CH'de oral 5-ASA preparatları tedavide yetersiz kaldığında kısa süreli kortikosteroidler eklenebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olan ajanlar tercih edilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanı, %90'dan fazlası karaciğerde metabolize olan budesoniddir. Bu tedavilerle kontrol altına alınmayan hastalık durumunda anti-TNF ajanlar veya cerrahi seçeneği düşünülmelidir.

Fistülizan tip hastalıkta; metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, immünomodülatörler ve anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Steroid kullanımının fistül tedavisinde yeri yoktur. Perianal fistüller, apse ile birlikteyse cerrahi drenaj gerektirirler. Stenozan tip hastalıkta

mekanik tıkanıklıklar ortaya çıkar. Bundan dolayı tedavi genellikle cerrahidir. Hastayı cerrahiye vermeden önce tıkanıklığın inflamatuvar veya fistülizan hastalığa bağlı olmadığını gösterilmesi gerekmektedir.

## 5-AMİNOSALİSİLAT PREPERATLARI

İBH'da remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde ana ilaçtır. Prostaglandinleri ve lökotrienleri bloke eder. Nükleer faktör-kB (NF kB) aktivasyonunu, B lenfositlerin antikor üretimini, natural killer (NK) aktivitesini inhibe eder. T hücre proliferasyonu, aktivasyonunu ve diferansiasyonunu önler. Aminosalisilatların etkisi ortalama 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır. Tutulum alanına göre lokal formlar da tercih edilebilir. Enema formu splenik fleksuraya kadar köpükler 15-20 cm'e kadar ve suppozituarlar ilk 10 cm'de etkilidir. Sulfasalazinin sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı, ateştir ve genellikle doza bağlıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak (raş, hemolitik anemi, agranülozitoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit) görülebilir ancak oldukça nadirdir.

## PÜRİN ANALOGLARI (azathiopurine ve 6-merkaptopurine)

Pürin nükleotid sentezini, DNA sentez ve tamirinin inhibisyonu, hücre bölünmesi ve proliferasyonunda inhibe ederler. İdame tedavide kullanılırlar. 5-ASA yanıtı olmayan hastalarda ve steroide bağımlı hastalıkta tercih edilirler. Etkileri geç başlar. Pürin analogları kullanımı sonrası hastaların %3-4'ünde pankreatit gelişir. Bu pankreatit tipik olarak tedavinin ilk birkaç haftası içinde ortaya çıkar ve ilacın kesilmesi ile tamamen düzelir. İlaç bu durumda yeniden kullanılamaz. Kemik iliği süpresyonu, lökopeni, anemi, trombositopeni, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit gibi doz bağımlı yan etkileri mevcuttur. İlaç kesilmesi gerekmez, doz modifikasyonu yeterlidir. Diğer yan etkiler bulantı, ateş, döküntü ve hepatittir.

## METHOTREKSAT

Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini bozar. IL-1 yapımını azaltarak antiinflamatuvar etki de gösterir. Remisyon idamesinde kullanılır.

## SİKOLOSPORİN

Siklosporin intravenöz glukokortikoidlere refrakter şiddetli ÜK'de kullanılır. Remisyon idamesinde yeri yoktur. Kullanımı sırasında renal fonksiyonların yakın izlemi gerekir. Hipertansiyon, gingiva hiperplazisi, hipertrikozis, parestezi, tremor, baş ağrısı ve elektrolit anormallikleri sık görülen yan etkilerdir.

## GLUKOKORTİKOSTEROİDLER

Etkilerini sitokinlerin ekspresyonunu, siklooksijenaz ve lipooksijenazı, nitrik oksit sentezini, adhezyon molekülleri ekspresyonunu, T hücre fonksiyonlarını, hücresel sitotoksisiteyi ve immünglobulin üretimini azaltarak gösterirler. Orta ağır aktiviteli ÜK ve CH'da remisyon indüksiyonunda kullanılır. İdame tedavide uzun süreli kullanımlarında görülen yan etkileri (osteoporoz, hipertansiyon, Cushingoid görünüm, emosyonel değişiklikler, diyabet) sebebiyle yeri yoktur. Fulminan hastalıkla intravenöz formlarda yüksek dozlarda kullanılırlar. Klinik remisyon sağlandıktan sonra azaltılarak kesilmeleri gerekir.

## BUDESONİDE

Budesonid, hepatik sitokrom P450 (CYP3A4 ve CYP3A5) enzimleri tarafından gerçekleştirilen yüksek ilk geçiş etkisi (%90'ın üzerinde) nedeniyle düşük sistemik biyoyararlanıma sahip, yüksek topikal glukokortikoid aktiviteli sentetik bir steroiddir. Özellikle terminal ileum ve kolonun proksimalinde etkilidir. Budesonide-MMX® formülasyonu ise tüm kolon boyunca salınacak şekilde tasarlanmıştır. Ülkemizde bu form mevcut değildir. Başlangıç tedavisi 9 g'dır. İlk 3 aydan sonra 6 g'a inilmeli ve azaltılarak maksimum 6 ayda kesilmelidir.

## BİYOLOJİK TEDAVİLER

### İnfliximab

İBH tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF'tir. %25 fare, %75 insan kaynaklı kimerik bir immünglobulindir. İntravenöz olarak kullanılır. İndüksiyon tedavisinde 0,2,6. haftalarda kg başına 5 mg olarak, idame tedavisinde 2 ayda bir aynı dozda kullanılır. İlaç düzeyi takibi ile 10 mg/kg/4 haftaya kadar doz artışı yapılabilir. Konvansiyonel tedavilere dirençli orta-şiddetli İBH'da, steroid refrakter ÜK'da ve komplike CH'da öncelikle tercih edilmelidir.

### Adalimumab

Adalimumab tam humanize, rekombinan teknoloji ile üretilmiş bir anti-TNF antikorudur. Subkutan olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 160 mg olup, 2 hafta sonra 80 ve sonra 40 mg ile 2 haftada bir uygulanan idame tedavisine geçilmektedir. 40mg/hafta şeklinde doz artışı yapılabilir.

### Certolizumab Pegol

TNF alfa'ya bağlanan pegile humanize Fab'dır. Pegile edilmiş bir molekül olması nedeni ile uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. Diğer monoklonal antikorlarda olan Fc parçası olmadığından antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteye neden olmaz. Subkutan uygulanır.

### Vedolizumab

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup alpha-4-beta-7 integrini seçici hedefleyip bağırsağa lenfositlerin

mobilizasyonunu durdurarak etkisini göstermektedir. Vedolizumab, intravenöz olarak, 0.,2. Ve 6, haftalarda 300 mg doz ile yükleme, sonrasında 8 haftada bir 300 mg doz ile idame olarak uygulanır. Daha çok kolonik tutulumda etkilidir.

## Ustekinumab

Ustekinumab, pro-enflamatuvar sitokinler olan interleukin 12 ve 23'ün p40 alt ünitesine bağlanan bir IgG1 monoklonal antikorudur. Daha önce anti-TNF tedavisine yanıt vermemiş hastalarda orta-şiddetli CH'da remisyonun indüksiyonu ve idamesinde, orta-şiddetli aktif ÜK'da birinci basamak tedavilere yetersiz yanıt veya yanıtızlık durumunda remisyon indüksiyonunda ve idamesinde kullanımı önerilmektedir. Perianal fistülü olan hastalar için ustekinumabın yararı belirsiz olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## Antibiyotikler

Antibiyotikler kolektomi sonrası görülen poşitte, fistülizan ve perianal CH'de, aktivasyonlara neden olabilen enfeksiyonlarda etkilidir. Metronidazol ve siprofloksasin kullanılan başlıca antibiyotiklerdir.

## KAYNAKLAR

- 1.Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
- 2.Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
- 3.Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109(1):129-35.
- 4.Danase S. Mechanisms of Action of İnfliximab İn İnflammatory Bowel Disease: An Anti-İnflammatory Multitasker. *Dig Liv Dis* 2008; 40:225- 8.
- 5.Watts TH. TNF/TNFR Family Members İn Costimulation of T Cell Responses. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 68-74.
- 6.Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference On The Use Biologics İn The Treatment of İnflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007;133: 312-29.
- 7.Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European Evidence-Based Consensus On The Management Of Ulcerative Colitis: Current Management. *J Crohn's & Colitis* 2008; 2: 24-62.
- 8.Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Technical Review On Corticosteroids, İmmunomodulators And İnfliximab İn İnflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 904-87.
- 9.Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab For Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of The CLASSIC II Trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
- 10.Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein G. Clinical Pharmacology of 5 Asa Compounds İn İnflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 102(7):512-21.
- 11.Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A Comparison of Methotrexat With Placebo for The Maintenance of Remission İn Crohn's Disease. *N Engl J Med*.2000;28:432-7.
- 12.Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous Cyclosporin İn Ulcerative Colitis: A Five-year Experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
- 13.Tegzess AM, Doorenbos BM, Minderhoud JM, Donker AJ. Prospective Serial Renal Function Studies İn Patients With Nonrenal Disease Treated With Cyclosporine A 1993;34(2):242-6.
- 14.Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(11):1593-601. e2.
- 15.Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 335-45.
- 16.Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azaqthiopirine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
- 17.Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. İncresing incidence and prevelance of the inflammatory bowel diseases with time , based on systematic rewiev. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.
- 18.Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94
- 19.Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
- 20.Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
- 21.Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.

## Antihipertansif İlaç Etkileşimleri

**Dr. Öğr. Üyesi Uğur TAŞKIN**

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Point Hastanesi Kardiyoloji AD

### GİRİŞ

Advers ilaç-ilaç etkileşimleri, bir ilaç sınıfının (beta blokerli bradikardi gibi) önemli bir terapötik mekanizması, verapamil gibi başka bir kalp atış hızını düşüren antihipertansif ilavesiyle ortaya çıkabilir. Moleküler düzeydeki en önemli etkileşimler, hepatik enzim, sitokrom (CYP) 3A4'ünkilerdir. Klasik bir örnek, greyfurt suyunun büyük miktarlarda CYP3A4 üzerindeki inhibitör etkisidir. Bu da kalsiyum kanal blokeri grubu antihipertansif ajan nifedipinin yıkımını azaltır. Yaygın yararlı ilaç etkileşimleri, diüretik kullanımı ile potasyum kaybı gibi bir ilacın normal yan etkisine, potasyum yüksekliği yapabilen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) gibi başka bir ilaçla karşı karşıya geldiğinde ortaya çıkar.

### Beta Blokerler

Beta blokerlerin farmakodinamik etkileşimleri tahmin edilebilir. Beta blokerler diğer negatif inotropik ajanlarla kombine edildiğinde sinoatriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV) düğümleri baskılar. Karaciğer tarafından metabolize edilen ilaçlar (metoprolol, karvedilol, labetalol ve propranolol) hepatik etkileşimlere eğilimlidir (1). Bu gruptan metoprolol ve karvedilol daha sık kullanılmaktadır. Metoprolol, yaygın olarak kullanılan bir antidepresan ve seçici serotonin geri alım inhibitörü olan paroksetin tarafından inhibe edilen hepatik CYP2D6 sistemi tarafından metabolize edilir (2). Karvedilol, aynı sistem tarafından, aynı olası etkileşimlerle metabolize edilir (3).

### Kalsiyum Kanal Blokerleri

Amlodipin en sık hipertansiyon tedavisinde kullanılır (4). Bununla birlikte, hiperlipidemi tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biri olan simvastatin ile bir moleküler etkileşimi mevcuttur.

### Verapamil

Verapamil, CYP3A4 de dahil olmak üzere CYP450 sisteminin birden fazla bileşenini kullanarak karaciğer tarafından metabolize edilen bir antihipertansif ajandır. Bu durum verapamilin neden atorvastatin, simvastatin ve lovastatin gibi çeşitli statinlerin kan seviyelerini arttırdığını açıklar. Verapamil kullanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü amlodipin için tarif edilenlerle benzer etkileşimlere sahiptir. Verapamil ile etkileşime giren diğer ilaçlar beta blokerlerdir. Herhangi bir hepatik farmakokinetik etkileşimden kaçınmak için, verapamil en iyi şekilde, metoprolol, propranolol veya karvedilol gibi karaciğerde metabolize edilenlerle değil, atenolol veya nadolol gibi bir hidrofilik beta bloker ile birleştirilir (5). Bu durumda da bradikardi için dikkatli olunmalıdır.

### Diltiazem

Beta blokerlerle hemodinamik bir etkileşim beklenir. Verapamilde olduğu gibi, ancak muhtemelen daha az, diltiazem CYP3A'yı inhibe edebilir.

### Nifedipin

Nifedipin farklı olarak hepatik CYP3A4 sistemi tarafından da parçalanır. Bu etkileşim aynı zamanda yüksek dozda simvastatine duyarlılığa yol açabilir. Büyük miktarlarda, hem simetidinin hem de greyfurt suyu CYP3A4 sistemini inhibe eder. CYP3A4'ü inhibe eden tüm ajanlar ve dolaylı olarak nifedipinin parçalanması da potansiyel olarak kan seviyelerini ve antihipertansif etkileri artırır (6). Tersine, fenobarbital, fenitoin ve rifampin, CYP3A4 sistemini nifedipinleri metabolize etmeye teşvik eder, böylece kan seviyeleri düşebilir. Uçucu anestezipler miyokard kalsiyum regülasyonuna müdahale eder ve nifedipin ile birlikte kardiyak kasılma üzerinde inhibitör etkiler yapabilir (5).

### Amlodipin

Simvastatin, amlodipin ile hepatik bir etkileşime sahiptir, çünkü her ikisi de CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), simvastatin dozunun günde 20 mg'ı aşması durumunda iki ajanın birlikte kullanılmaması gerektiğini tavsiye etmiştir (6). Mantıksal olarak, benzer dikkat, amlodipinin atorvastatin ve lovastatin ile birlikte tedavisine kadar uzanmalıdır, çünkü bunların her ikisi de aynı karaciğer enzimi tarafından metabolize edilir.

## Diüretikler

Furosemid ve tiyazidler başlıca diüretik alt tiplerini oluşturur. Tiazidler ayrıca hidroklorotiyazid ve tiazid benzeri ajanlar, klortalidon ve indapamid gibi standart tiazidlere bölünür. Her iki tiazid benzeri ajan üzerinde sonuç yararı olan çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında klortalidon ile Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması (MRFIT) ve indapamid ile HYVET çalışmaları bulunmaktadır (7,8).

Tüm diüretiklerin başlıca yan etkisi, düşük potasyumlu bir diyet, steroid tedavisi veya her ikisi ile daha da kötüleşen hipokalemidir (9). Tersine, olumlu bir ilaç-ilaç etkileşimi, potasyum tutan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) iledir. Sotalol de dahil olmak üzere sınıf 1A veya sınıf 3 ajanlar gibi QT aralığını uzatan antiaritmik ajanlar, diüretik kaynaklı hipokalemi varlığında malign aritmi olasılığını artırabilir. Steroidler ayrıca tüm diüretiklerin, natriürezinin ana etkisini antagonize ederek sodyum retansiyonuna neden olabilir. Probenesid, tiazidin proksimal tübüle taşınmasını bloke ederek tiazidlerin ve loop diüretiklerin etkilerine müdahale edebilir (9). Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), vazodilatatör prostaglandinlerin oluşumuna müdahale ederek, loop diüretiklerine karşı renal yanıtı azaltır. Hiperglisemi, diüretiklerin sınıfsal bir yan etkisidir ve loop diüretiklerinde ve tiazid diüretik dozlarında daha belirgindir. Bu, antidiyabetik ilaçların etkinliğinin azalması ile sonuçlanır (9).

## Diğer Antihipertansif İlaçlar

Dirençli hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan diğer ilaçlar arasında aldosteron antagonistleri bulunur. Bir ACE inhibitörü veya bir ARB ile birlikte kullanıldığında hiperkalemi tehlikesi vardır. Bu tehlike potasyum takviyelerinin kullanımı ile de mevcuttur ve özellikle kreatinin klirensinin azalması durumunda belirgindir.

## ACE inhibitörleri

Bir grup olarak, ACE inhibitörleri potasyum retansiyonu ve artmış kan potasyum seviyesi ile iyi bilinen bir ilişkiye sahiptir. Bu durum diüretiklerle yararlı bir ilaç etkileşimine yol açar ve bir ACE inhibitörü ile bir diüretik kombinasyonu, NICE tarafından temel bir ilaç kombinasyonu olarak kabul edilir (4). Tersine, spironolakton veya eplerenon ile birlikte kullanıldığında ko-terapide potansiyel bir sorun vardır. Bu durumda, en büyük tehlike hiperkalemi ve serum kreatininindeki artıştır (10,11). Bununla birlikte, dikkatli bir gözetim altında, bir ACE inhibitörünün bu iki ajandan herhangi biriyle kombinasyonu, kalp yetmezliğinin tedavisinde daha iyi sonuçlar verebilir.

## ACE İnhibitörleri, Aspirin veya NSAİİ'ler

ACE inhibitörlerinin antihipertansif etki mekanizmasının bir kısmı bradikinin ve dolayısıyla prostaglandinlerin oluşumunu içerir. Bunlar periferik ve renal vazodilatasyonda önemli rol oynayabilir. Bu nedenle, genel olarak, NSAİİ'ler (özellikle indometasin) hipertansiyonda ACE inhibitörlerinin etkinliğini azaltır (12). Sulindak'ın etkisi daha az olabilir ve ARB'ler de daha az etkileşime girer. Aspirin ile bilinen etkileşim yoktur.

## Renin inhibitörleri

Bir renin inhibitörü olan aliskirenin ilaç etkileşimleri ACE inhibitörleri ve ARB'lerle benzerdir.

## Alfa-Adrenerjik Bokerler

Sıvı tutulması bir yan etkidir. Bu nedenle, diüretiklerle birlikte kullanıldığında, bir ilaç-ilaç etkileşimi ortaya çıkabilmektedir.

## Statinler ve Antihipertansif İlaçlar

Simvastatin, diltiazem ve verapamil ile ko-terapi sırasında günde 10 mg, amlodipin ile ko-terapi sırasında kullanıldığında günlük 20 mg ile sınırlandırılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan rosuvastatin ise fluvastatin gibi CYP2C9 tarafından temizlenir.

## Greyfurt Suyu

Greyfurt suyu hepatik CYP3A4'ü inhibe eder. Fakat bu etkileşim ne kadar ciddi? Stabil atorvastatin tedavisi gören hastalarda, günde 300 ml greyfurt suyu ilavesi, serum lipitleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadan ve hepatik veya kaslılar yan etkilere neden olmadan, serum atorvastatin konsantrasyonlarını sadece biraz yükseltir (13).



## References

1. Opie LH, Horowitz J. Beta-blocking agents. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009; p.1-37.
2. Stout SM, Nielsen J, Welage LS, et al. Influence of metoprolol dosage release formulation on the pharmacokinetic drug interaction with paroxetine. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(3):389-396.
3. Baudhuin LM, Miller WL, Train L, et al. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):402-408.
4. Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guidelines: methods, evidence and recommendations, 2011.
5. Opie LH. Calcium channel blockers (calcium antagonists). In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009; p. 59-87.
6. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011;365(4):285-287.
7. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011; 57(4):689-694.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-1898.
9. Opie LH, Kaplan N. *Drugs for the heart*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009; p. 88-111.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
11. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-1321.
12. Beilin LJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensive drug therapy. *J Hypertens*. 2002;20(5):849-850.
13. Reddy P, Ellington D, Zhu Y, et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):434-441.

## Travmada Kan Transfüzyonu

### Uzm.Dr.Ümit Karatepe

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği

Dünya çapında yaralanmalar toplam ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturur (1). Ağır travma yılda beş milyondan fazla insanın ölümüne yol açan bir durumdur ve dünya çapında 5-44 yaş arası ölümlerin birinci sıradaki ölüm nedenidir. Bu ölümlerin yaklaşık %10-20'si kanamanın uygun şekilde kontrolü ile önlenmektedir. Yaralanmadan sonraki 6 saat içinde erken kanama önlenemez ölümlerin en önemli sebeplerinden biri olarak düşünülmektedir. Acil servise alınan travma hastalarının %25'inde koagülasyon bozukluğu bulunduğu tespit edilmiş, bunun doku hasarı ve hipoperfüzyona bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu klinik tablonun da mortaliteyi 5 kat artırdığı bildirilmektedir. 2. Travma hastalarının tedavisinde travma sonucu meydana gelen erken akut koagülopatinin farkedilmesinden sonra hasar kontrol resüsitasyon yaklaşımı ile tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Akut travmatik koagülopati yönetimi tedavi algoritmaları basamak basamak özetlendiğinde;

#### Preoperatif değerlendirme

- 1) Travmatik hemorajinin şiddetini belirle
- 2) Kanamanın kaynağını belirle/Hipotermiden kaçın
- 3) 1 gr traneksamik asit kullanımı
- 4) "Permisif hipotansiyon", hedef sistolik basınç 80-90 mmHg
- 5) Kafa travması varsa ortalama arteriyel basıncı  $\geq$  80 mmHg tut
- 6) Kısıtlı sıvı tedavisi başlat
- 7) Faktör konsantresi kullanımını sorgula

#### Acil servis ve Ameliyathane

- 1) Travmatik hemorajinin şiddetini belirle, Kanamanın kaynağını belirle
- 2) Hasar kontrol cerrahisi veya angiografi
- 3) Vücut ısısını monitorize et ve hipotermiden kaçın
- 4) Traneksamik asidi 1 gr/8saatte devam et
- 5) Hb, pH, laktat, Kalsiyum düzeyini ölç
- 6) Koagülasyon testleri

1. Standart lab. Testleri: aPTT, PT, INR, Platelet sayımı
2. Point of care monitorizasyon (Tromboelastografi, tromboelastometri)

#### Yoğun bakım

##### Masif transfüzyon protokolü

1. PLT:TDP:ES=1:1:1 kontrol altına alınamamış masif kanama varsa
2. Hb hedefi 7-9gr/dl Yoğun bakım
3. Fibrinojeni  $>1,5g/L$  tut (Fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat)
4. Platelet sayısını  $100 \times 10^9 /L$
5. Protrombin kompleks konsantreleri ancak K vit bağımlı antikoagülanlara bağlı kanama varsa

Kritik yaralanmış hastalarda kanamaya bağlı olarak hemorajik şok tablosu gelişmektedir. Hemorajik şok dokulara ve vital organlara yetersiz oksijen sunumuyla sonuçlanan hayatı tehdit eden bir durumdur. Sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması hipotansiyon ve şok olarak tanımlanmaktadır. Ancak dokulara oksijen sunumu kan basıncından çok, kardiyak outputa göre değişmektedir (2).

Alman Travma Kayıt merkezinin 17200 hastayı içeren çalışmasında, hastane öncesi 2000 ml den fazla sıvı verilen hastaların %40'ında, 3000 mlden fazla verilenlerin %50'sinde, 4000ml den fazla verilenlerin ise %70'inde koagülopati görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ISS>16 ve sistolik kan basıncı  $\geq 60$  mmHg olan hastalarda düşük volüm resüsitasyonu (0-1500 ml) yapılanlarda yüksek volüm resüsitasyonu yapılanlara ( $\geq 1500$  ml) göre hayatta kalma oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Amerika Ulusal veri bankası verilerine göre araştırmacılar 776734 hastanın verilerini analiz ettiklerinde, %50 hastaya hastane öncesi sıvı resüsitasyonu yapıldığını, %50'sine ise yapılmadığını ve preoperatif sıvı alan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğunu, bu nedenle hastane öncesi sıvı resüsitasyonunun teşvik edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (4). Sıvı dengesi için yapılan dinamik ölçümler ve dokunun durumunu değerlendirmek için laktat, baz açığı, santral venöz oksijen saturasyonu, venöz-arteriyel CO2 farkı kullanılabilir, transfüzyon gereksinimini hakkında bilgi verir (5).

Ciddi travma hastalarının majör kanama tedavisi son 10 yılda büyük ölçüde değişmiştir. Bunu nedeni travma hastalarının çoğunluğu acil servise ulaştıklarında koagülopati tablosunda olmaları idi. Bu durum "akut travmatik koagülopati (ATK)" olarak adlandırıldı. Travma sonrası gelişen hemorajik şok ATK'yi başlatan başlıca sebeptir. ATK hastaneye başvuru anında protrombin zamanında (PT) ve/veya parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanında uzama ile karakterizedir ve mortalitede 3-4 kat artış, transfüzyon ihtiyacı olması, organ hasarı, sepsis ve yoğun bakımda kalınan gün sayısında artışla birliktedir. ATK'yi için kullanılan testler aPTT, PT, International normalised ratio (INR), Trombin time (TT), Dissemine intravascular coagulation (DIC) skorunun 1-4 olması ve kan viskoelastik testleridir. AKT'nin birinci fazında pek çok hemostatik yolağın hızlı aktivasyonu sözkonusudur. Doku hasarına bağlı olarak fibrinolizis meydana gelir. İkinci fazda ise resüsitasyon sıvılarına bağlı (kolloid, ES...) dilüe olmuş hemostatik faktörler ve resüsitasyon sonrası protrombotik duruma neden olan akut faz cevabıdır ki bu tablo, sonrasında venöz tromboembolilere neden olabilir. Yetersiz ya da geç resüsite edilen hastalarda ise DIC gelişebilir. ATK'nin başlıca sebebi hipoperfüzyon, endotel hasarı, inflamasyon ve doku travmasıdır. Hemorajik şokta aynı zamanda fibrinolitik sistemin artmış anormal aktivasyonu da sözkonusudur. ATK'nin tipik klinik görünümü diffüze, komprese edilemeyen, yara yerlerinden, mukoz membranlardan ve kateter yerlerinden mikrovasküler kanama şeklindedir (6). Son çalışmalar, standart koagülasyon testlerinin kanamada yetersiz ve tedavide belirleyici olamayacağını göstermektedir. Viskoelastik testlerin hemostatik bozukluğu belirlemede standart koagülasyon testlerine göre daha hızlı ve kesin sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Tromboelastometri (ROTEM), ve tromboelastografi (TEG) ile 10 dakika gibi kısa sürede, tedavi kararını yönlendirecek sonuçlar alınabilmektedir. Çalışmalar sonucunda travmatik hemorajilerde 1:1:1 protokolüyle yüksek doz TDP, trombosit ve eritrosit süspansiyonunun sağkalımı ve iyileşmeyi artırdığı bildirilmektedir (7). Avrupa kılavuzu TDP:ES oranının en az 1:2 oranında olması gerektiğini söylemektedir. Oranlar 1:1:1 şeklinde oluşturulan transfüzyon sıvısında, hemotokrit %29, koagülasyon faktörleri %60 ve platelet sayısı da  $90 \times 10^9$  L-1 düzeyine düşmektedir (8). Hasar kontrol tedavisinin fibrinojen düzeyini yükseltmede yeterli olmadığı yine bu çalışmanın sonuçları arasındadır (9). PROMMTT (The Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion) çalışmasında kan ürünlerinin 1.1:1 ya da 1:1:2 oranında kullanıldığı ve plazma transfüzyonunun ancak ilk 6 saat içinde uygulanabilmişse faydalı olabileceği bildirilmiştir

Sonuç olarak hemorajik şok tablosundaki hastalarda cerrahi olarak kanama kontrol altına alınana kadar permisif hipotansiyon uygulanmalıdır. Kristaloitler kısıtlı kullanılmalı, kolloid sıvıların kullanımından kaçınılmalıdır. Erken dönemde hasar kontrol resüsitasyonu başlanmalı, kan ürünleri PLT:TDP:ES oranı 1:1:1 veya 1:1:2 şeklinde uygulanmalıdır. Hasar kontrol resüsitasyonunun fibrinojen düzeyini korumada yeterli olmadığı unutulmamalı, mümkünse tromboelastometrik ölçüm sonucuna göre ya da rutin labratuar ölçümleriyle eksikliği görüldüğünde, fibrinojen veya kriyopresipitat uygulanmalıdır.

## Kaynakça

1. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. Am J Public Health. The global burden of injuries 2000; 90(4): 523-6.
2. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. Shock 2006; 26(2): 115-21.
3. Hussmann B, Lefering R, Waydhas C, Touma A, Kautner MD, Ruchho S, et al. Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. Injury 2013; 44(5): 611-7.
4. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, Efron DT, Haider AH, Stevens KA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. Ann Surg 2011; 253(2): 371-7.
5. Tanczos K, Németh M, Molnár Z. What's new in hemorrhagic shock? Intensive Care Med 2015; 41(4): 712-4
6. Schöchl H, Voelckel W, Schlimp CJ. Management of traumatic haemorrhage--the European perspective. Anaesthesia 2015; 70 Suppl 1:102-7: e35-7.
7. Brown LM, Aro SO, Cohen MJ, Trauma Outcomes Group, Holcomb JB, Wade CE, et al. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio. J Trauma 2011; 71(2 Suppl 3): S358- 63
8. Hess JR. Resuscitation of trauma-induced coagulopathy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013: 664-7.
9. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De'Ath HD, Johansson PI, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. Intensive Care Med 2015; 41(2): 239-47.

## Osteoporoz Tedavisinde Yeni İlaçlar (New Drugs in Osteoporosis Treatment)

Yelda Öztürk

Eskişehir Şehir Hastanesi, Geriatri

### Anabolic agents

#### 1-Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein analog (teriparatide/abaloparatide)

The aim of osteoanabolic therapies is to increase bone mass by stimulating bone formation. The most frequently used osteoanabolic approach is to rely on the activating effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration. PTH activates bone-lining cells, leading to an increase in the number of osteoblasts. Full-length PTH is a major regulator of calcium and phosphate metabolism in bone and kidney and enhances matrix deposition in bone, but decreases bone density during chronically elevated serum levels of PTH (for example, by primary hyperparathyroidism). However, pulsatile administration of PTH in a rat model was shown to stimulate the proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in the bone marrow.

Teriparatide (recombinant human PTH (1–34)) is an active fragment of the endogenously produced human PTH. Administration of teriparatide stimulates the renal production of the active form of vitamin D (that is, 1,25(OH)<sub>2</sub>D), which in turn stimulates intestinal absorption of calcium and increases the tubular re-absorption of calcium and excretion of phosphate in the kidneys. Furthermore, teriparatide stimulates bone formation directly by its immediate effect on osteoblasts. Although osteoclast numbers are also increased by teriparatide, intermittent administration in a rat model resulted in a net increase in bone volume.

Abaloparatide is a synthetic analog of parathyroid hormone-related protein (PTHrP), with a mechanism of action that is similar to that of teriparatide.

#### 2- Monoclonal anti-sclerostin antibody (romosuzumab)

Romosozumab is a humanized monoclonal antibody administered subcutaneously that increases bone formation by binding to and inhibiting sclerostin, a major inhibitor of bone formation. Sclerostin binds to LDL receptor-related proteins, thereby inhibiting downstream activation of canonical WNT signaling. Osteoclastogenesis is stimulated by sclerostin acting to increase the ratio of RANKL to osteoprotegerin in osteocytes. The inhibition of sclerostin by romosozumab leads to both decreased bone resorption and increased bone formation, thus this drug is dual-acting romosozumab is a monoclonal anti-sclerostin antibody. Sclerostin is produced by osteocytes and inhibits bone formation.

Romosozumab is an anabolic agent approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2019 based on trials showing a reduction in vertebral and nonvertebral fractures with romosozumab compared with placebo or with alendronate.

Anabolic treatments studied included parathyroid hormone (PTH) analogues which act by increasing bone formation and resorption, and romosozumab, which through a novel, dual mode of action, rapidly increases bone formation and reduces bone resorption. In histomorphometric analyses, both classes of treatment have been shown to significantly improve trabecular microarchitecture and bone volume.

American College of Physicians suggests that clinicians use the sclerostin inhibitor (romosozumab, moderate-certainty evidence) or recombinant PTH (teriparatide, low-certainty evidence), followed by a bisphosphonate, to reduce the risk of fractures only in females with primary osteoporosis with a very high risk of fracture.

### TERIPARATIDE

**FDA Warning:** In rats, teriparatide caused an increase in the incidence of osteosarcoma, a malignant bone tumor. It should not be prescribed for patients at increased baseline risk for osteosarcoma (e.g., those with Paget's disease of bone or unexplained elevations of alkaline phosphatase, pediatric and young adult patients with open epiphyses, or prior external beam or implant radiation therapy involving the skeleton).

**Indications and use:** Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture, increase of bone mass in men with primary or hypogonadal osteoporosis at high risk for fracture, treatment of men and women with osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy at high risk for fracture

#### Dosage and administration:

Recommended dose is 20 mcg subcutaneously once a day

Administer as a subcutaneous injection into the thigh or abdominal wall

Administer initially under circumstances in which the patient can sit or lie down if symptoms of orthostatic hypotension occur

Use of the drug for more than 2 years during a patient's lifetime is not recommended

**Contraindications:** Patients with hypersensitivity to teriparatide or to any of its excipients

**Warnings and precautions:**

Patients with Paget's disease of bone, pediatric and young adult patients with open epiphyses, and patients with prior external beam or implant radiation involving the skeleton: Should not be treated with teriparatide

Treatment duration: Using for more than 2 years during a patient's lifetime is not recommended.

Patients with bone metastases, history of skeletal malignancies, metabolic bone diseases other than osteoporosis, or hypercalcemic disorders should not be treated

Laboratory alterations: it may increase serum calcium, urinary calcium, and serum uric acid

Urolithiasis: Use with caution in patients with active or recent urolithiasis because of risk of exacerbation

Orthostatic hypotension: Transient orthostatic hypotension may occur with initial doses of teriparatide

**Adverse reactions:** Most common adverse reactions (>10%) include: arthralgia, pain, and nausea

**Drug interactions:** Use it with caution in patients receiving digoxin. Transient hypercalcemia may predispose patients to digitalis.

**ABOLAPARATIDE**

**FDA Warning:**

Abaloparatide caused a dose-dependent increase in the incidence of osteosarcoma, a malignant bone tumor, in male and female rats. It is unknown whether abaloparatide will cause osteosarcoma in humans.

Use of abaloparatide is not recommended in patients at increased risk for osteosarcoma.

Cumulative use of abaloparatide and parathyroid hormone analogs (e.g., teriparatide) for more than 2 years during a patient's lifetime is not recommended.

**Indications and usage:** indicated for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture.

**Dosage and administration:**

Recommended dose is 80 mcg subcutaneously once daily; patients should receive supplemental calcium and vitamin D if dietary intake is inadequate.

Administer as a subcutaneous injection into the periumbilical region of the abdomen.

Administer initially where the patient can sit or lie down in case symptoms of orthostatic hypotension occur.

**Contraindication:** None

**Warnings and precautions:**

Orthostatic Hypotension: Instruct patients to sit or lie down if symptoms develop after dose administration.

Hypercalcemia: Avoid use in patients with pre-existing hypercalcemia and those known to have an underlying hypercalcemic disorder, such as primary hyperparathyroidism.

Hypercalciuria and Urolithiasis: Monitor urine calcium if preexisting hypercalciuria or active urolithiasis are suspected.

**Adverse reactions:** The most common adverse reactions (incidence  $\geq 2\%$ ) are hypercalciuria, dizziness, nausea, headache, palpitations, fatigue, upper abdominal pain and vertigo.

**ROMOSUZUMAB**

**FDA Warning:** Romosozumab may increase the risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death. It should not be initiated in patients who have had a myocardial infarction or stroke within the preceding year. Consider whether the benefits outweigh the risks in patients with other cardiovascular risk factors. If a patient experiences a myocardial infarction or stroke during therapy, it should be discontinued

**Indications and usage:** Romosozumab is a sclerostin inhibitor indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, or multiple risk factors for fracture; or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy.

**Limitations of Use:** Limit duration of use to 12 monthly doses. If osteoporosis therapy remains warranted, continued therapy with an anti-resorptive agent should be considered.

**Dosage and administration:**

Two separate subcutaneous injections are needed to administer the total dose of 210 mg. Inject two syringes, one after the other.

Should be administered by a healthcare provider.

Administer 210 mg subcutaneously once every month for 12 doses in the abdomen, thigh, or upper arm.

Adequately supplement calcium and vitamin D during treatment.

**Contraindications:**

Hypocalcemia

Known hypersensitivity to romosozumab

**Warnings and precautions:**

**Major Adverse Cardiac Events (MACE):** Monitor for symptoms of MI and stroke and seek prompt medical attention if symptoms occur. In a randomized controlled trial in postmenopausal women, there was a higher rate of major adverse cardiac events (MACE), a composite endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, in patients treated with romosozumab compared to those treated with alendronate. Romosozumab should not be initiated in patients who have had a myocardial infarction or stroke within the preceding year. Consider whether the benefits outweigh the risks in patients with other cardiovascular risk factors. Monitor for signs and symptoms of myocardial infarction and stroke and instruct patients to seek prompt medical attention if symptoms occur. If a patient experiences a myocardial infarction or stroke during therapy, romosozumab should be discontinued

**Hypersensitivity:** Hypersensitivity reactions include angioedema, erythema multiforme, dermatitis, rash, and urticaria. Discontinue romosozumab if a clinically significant allergic reaction occurs.

**Hypocalcemia:** Adequately supplement calcium and vitamin D during treatment with romosozumab

**Osteonecrosis of the Jaw:** Monitor for symptoms. Consider discontinuation of therapy based on benefit-risk assessment. Osteonecrosis of the jaw (ONJ), which can occur spontaneously, is generally associated with tooth extraction and/or local infection with delayed healing and has been reported in patients receiving romosozumab. A routine oral examination should be performed by the prescriber prior to initiation of romosozumab treatment. Concomitant administration of drugs associated with ONJ (chemotherapy, bisphosphonates, denosumab, angiogenesis inhibitors, and corticosteroids) may increase the risk of developing ONJ. Other risk factors for ONJ include cancer, radiotherapy, poor oral hygiene, pre-existing dental disease or infection, anemia, and coagulopathy. For patients requiring invasive dental procedures, the clinical judgment of the treating physician and/or oral surgeon should guide the management plan of each patient based on benefit-risk assessment. Patients who are suspected of having or who develop ONJ while on romosozumab should receive care by a dentist or an oral surgeon. In these patients, dental surgery to treat ONJ may exacerbate the condition. Discontinuation of romosozumab should be considered based on benefit-risk assessment

**Atypical Femoral Fracture:** Evaluate new or unusual thigh, hip, or groin pain to rule out an incomplete femur fracture. Atypical low-energy or low-trauma fractures of the femoral shaft have been reported in patients receiving romosozumab. These fractures can occur anywhere in the femoral shaft from just below the lesser trochanter to above the supracondylar flare and are transverse or short oblique in orientation without evidence of comminution. Causality has not been established as these fractures also occur in osteoporotic patients who have not been treated. Atypical femoral fractures most commonly occur with minimal or no trauma to the affected area. They may be bilateral and many patients report prodromal pain in the affected area, usually presenting as dull, aching thigh pain, weeks to months before a complete fracture occurs

**Adverse reactions:** The most common adverse reactions ( $\geq 5\%$ ) reported with romosozumab in clinical trials were arthralgia and headache.

**Renal Impairment:** Patients with severe renal impairment or receiving dialysis are at greater risk of developing hypocalcemia. Monitor serum calcium and supplement with calcium and vitamin D.

**Geriatric Use:** Of the 6544 postmenopausal women with osteoporosis in the clinical studies of romosozumab, 5234 (80%) were age 65 years and over, and 2390 (37%) were age 75 years and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in response between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

## References

1. Foessl I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology* 2023;19(9):520-533.
2. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm635653.htm>.
3. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370(5):412-420.
4. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, et al. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res* 2017;32(1):181-187.
5. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10102):1585-1594.
6. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375(16):1532-1543.
7. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417-1427.
8. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3).
9. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1932-1941.
10. Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N, et al. Bone-Forming and Antiresorptive Effects of Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Histomorphometry and Microcomputed Tomography Analysis After 2 and 12 Months of Treatment. *J Bone Miner Res* 2019;34(9):1597-1608.
11. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int* 2023;34(9):1501-1529.
12. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021318s0531bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021318s0531bl.pdf).
13. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761062s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s0001bl.pdf).
14. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/2087431bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2087431bl.pdf).

## Deliryum Tanı ve Tedavisi

Zeynep Şahiner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

### DELİRYUM

Deliryum akut ortaya çıkan ve dalgalanmalarla seyreden geriatrik bir sendromdur. Kognitif fonksiyonlarda, dikkatte, oryantasyonda ve duyu durumda bozukluk görülür. Mutlaka altta yatan bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Her hastada gelişebilmekle birlikte komorbid hastalıkların ve kırılmanın arttığı yaşlı hastalarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Olumsuz sonuçları arasında hastane yatış süresinin uzaması, bakımevine yerleşme oranlarında artma, bası yaraları, düşme ve kalıcı kognitif bozulma sayılabilir. Olumsuz sonuçları, önlenemez ve geri döndürülebilir olması göz önünde bulundurulduğunda yaşlı hastanın takibi sırasında deliryum açısından farkında olmak önemlidir. Deliryum sağlık hizmet kalitesinin göstergelerinden biridir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Yaşlı hospitalize hastalarda, postoperatif dönemde ve kırılma-multimorbiditesi olan yaşlılarda sıklıkla görülmektedir. Yoğun bakımlarda %70, yaşlı hospitalize hastalarda %30, postop dönemde %10-50 ve palyatif bakımlarda %42 oranlarında görülmektedir. Yaşlı hastaların acile başvurularının %8-17'sinde, bakımevinde kalanların ise %40'a varan oranlarında deliryum görülmektedir. Ölüm riski hastanede yatan hastalarda deliryum sonrası ilk yıl 1,5 kat, acile deliryumla başvuranlarda sonraki 6 ay içerisinde %70 oranında artmıştır. Hastalarda deliryum sonrası bir yıla kadar uzayan kognitif ve fonksiyonel bozulma görülebilmektedir.

### PATOFİZYOLOJİ

Patofizyoloji hakkında çeşitli görüşler olmakla birlikte deliryumun temel mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok biyolojik faktörün birbiri ile etkileşerek retiküler aktive edici sistemde bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir. EEG'de kortikal beyin aktivitesinde global yavaşlama görülür. Beyin kan akımında azalma, serebral oksidatif metabolizmada bozulma ve multipl beyin alanlarında fonksiyonel bozulmalar görülmektedir. Tutulan bölgeler prefrontal, temporoparietal korteks, talamus, bazal gangliyonlar, fusiform ve lingual giruslar olarak sayılabilir. Patofizyolojide birçok nörotransmitter rol oynamaktadır. Asetilkolin (antikolinergik ilaçlar, kolinerjik uyarıda azalma), serotonin, dopamin artışı, GABA (hepatik ensefalopati, glutamin ve glutamat yüksekliği),  $\beta$  endorfin miktarında azalma (glukokortikoidler sebep olabilir), histamin (antihistaminikler) suçlanan nörotransmitterlerdir.

İnflamasyon deliryum patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon sırasında salgılanan sitokinler (İL-1, İL-2, İL-6 ve TNF- $\alpha$ ) kan beyin bariyeri geçirgenliğini artırarak deliryum gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

### ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Deliryum mutlaka altta yatan bir nedene bağlı olarak gelişmektedir. Multifaktöryel bir durum olan deliryum birden fazla predispozan faktörü olan hastalarda presipitan faktörlerin de tabloya eklenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Multifaktöryel neden sonuç ilişkisinden dolayı deliryumun önlenmesinde ve tedavisinde çok yönlü yaklaşım ile hasta değerlendirilmelidir. Altta yatan nedenlerin ve hastalıkların değerlendirilmesi, kapsamlı klinik ve geriatrik değerlendirme yapılmalıdır. Etiyolojide bir neden bulunsa bile diğer tüm predispozan ve presipite eden nedenler yönünden hasta ayrıntılı olarak tetkik edilmelidir. Yaşlılarda sepsis, pnömoni, myokard infarktüsü gibi ciddi hastalıklar sadece deliryum ile prezente olabilir.

Deliryum riskini en çok artıran faktör demans ve kognitif bozukluktur. Hastanede yatan yaşlılarda çevre şartlarından dolayı uyku düzeninin bozulması deliryumun en sık nedenlerinden biridir. Laboratuvar değerlerindeki bozukluk, özellikle elektrolit imbalansı deliryum riskini %40-50 oranında artırmaktadır. Deliryumun en sık nedenlerinden biri polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımınıdır. Deliryuma neden olabilecek ilaçlar arasında sedatif-hipnotikler, antikonvülzanlar, antidepressanlar, antispazmotikler, proton pompa inhibitörleri, kinolonlar, antiaritmikler, antihipertansifler, antihistaminikler, analjezikler.

### TANI

Gün içinde dalgalanmalarla seyreden ve hipoaktif form gibi sessiz klinik prezentasyonları da olan deliryum %70'e varan oranlarda gözden kaçmaktadır. Akla gelmedikçe deliryum tanısını koymak zordur bu nedenle yaşlı hospitalize hastalarda ilk muayenede ve sonraki vizitlerde mutlaka akılda tutulmalıdır. Deliryumun ana özelliği dikkatte ani olarak gelişen dalgalanmalar ve değişikliklerdir bu nedenle hastanın bazal kognitif durumunu belirlemek önemlidir. Hasta servise ilk yattığında bazal kognitif değerlendirmesi yapılmalı, her vizitte deliryum açısından yeniden değerlendirilip gerekirse bazal durumu ile karşılaştırılmalıdır. Hastayı iyi bilen kişilerden (aile üyeleri, bakıcı vs.) alınacak bilgiler bazal kognitif durumunu belirlemede yardımcı olabilir. Deliryum değerlendirilirken dikkat bozuklukları, global kognitif değişiklikler, organize olmayan düşünceler ve bilinç değişikliklerine odaklanılmalıdır. Global kognitif değişiklikler, basit kognitif testlere test sırasında hastayla ilgili klinisyenin gözlemine göre değerlendirilir. Görüşme sırasında anlamsız, saçma konuşmalar ve mantıksız düşünceler varsa organize düşünme becerisinin kaybolduğu düşünülebilir. Bilinç değişiklikleri, ajitasyondan uyuşukluk veya sersemliğe kadar değişen düzeyde olabilir. Psikomotor ajitasyon, paranoid delüzyonlar, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma ve duygusal labilite deliryumda görülebilen diğer klinik özelliklerdir. Hızlı bir değerlendirme için 'ayları geriye doğru sayma' ve 'haftanın günlerini sayma' şeklinde 2 soruluk test kullanılabilir. Hastanın basit dikkatini değerlendirmek için düz ve ters sayı menzili testi kullanılabilir.

Deliryum için çeşitli tanı kriterleri ve ölçekler vardır. 'Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders'(DSM-5), 'The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision' (ICD-10) en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleridir.

Deliryum için DSM-5 Tanı Kriterleri:



- A) Dikkat (dikkatini odaklama, yönlendirme, kaydırma ve sürdürme yeteneğinde azalma) ve ayrımında olma bozukluğu
- B) Bu bozukluk kısa sürede gelişir (genellikle saatler veya birkaç gün içinde), temel dikkat ve ayrımında olma düzeyinde bir değişiklik vardır ve şiddeti aynı gün içinde dalgalanmalar gösterir.
- C) Bilişsel işlevlerde bozukluk (hafızada eksiklikler, oryantasyon bozukluğu, konuşmada zorluk veya daha önceden demans olmaksızın algılamada bozulma).
- D) A ve C tanı ölçütlerinde, sözü edilen bozukluk daha önceden var olan yerleşik ya da gelişmekte olan başka bir nörobilişsel bozuklukla, daha iyi açıklanamaz ve koma gibi ileri derecede azalmış uyanıklık düzeyi bağlamında ortaya çıkmamaktadır.
- E) Öykü, fizik muayene veya laboratuvar incelemelerinde bu bozukluğun nedeninin aşağıdakilerden birine bağlanabilmesi
1. Başka bir sağlık durumunun sonucu olarak,
  2. İlaç veya toksik maddelerin kötüye kullanımı. Madde yoksunluğu,
  3. Yukarıdaki belirtilen sebeplerden birden çoğuna,

Deliryum taramasında kullanılan ölçekler arasında 'Confusion Assessment Method' (CAM), 'Delirium Observation Screening' (DOS), 'Delirium Rating Scale' (DRS) ve 4AT testi yaşlı hastalar için uygundur. Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM), deliryum için yaygın olarak kullanılmaktadır.

CAM Kriterleri ( 1. ve 2. kriterler mutlaka olmalı, 3 veya 4'ten en az biri olmalıdır) :

- 1) Akut başlangıçlı, gün içinde dalgalanmalar gösteren seyir
- 2) Dikkat azalması (Söylenenleri aklında tutabiliyor mu? Dikkatini odaklayabiliyor mu?)
- 3) Organize düşünme yetisinde azalma (Anlamsız konuşmalar, mantıksız düşünceler, ilgisiz konulara atlamalar)
- 4) Bilinç değişikliği

4AT testi hızlı ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle klinik pratikte öne çıkmaktadır. Test 4 bölümden oluşmaktadır. İlk kısımda hastanın uyanıklık durumu sorgulanır. İkinci kısım yaş, doğum tarihi, yer ve zaman sorularından oluşur. Üçüncü kısımda ayları geriye doğru sayması istenir. Dördüncü kısımda ise bilinçte akut değişiklik veya dalgalanma olup olmadığı sorgulanır. Skor 0-14 arasında değişir. 4 ve üzeri puan olası deliryum, 1-3 puan kognitif bozukluk, 0 puan deliryum veya kognitif bozukluk olmadığını düşündürür.

## AYIRICI TANI

Deliryum tanısı konurken demanstan ve depresyondan ayırt etmek önemlidir. Her üç durumda da hastalarda benzer semptomlar olacağından ayırıcı özellikleri göz önünde bulundurularak hasta değerlendirilmelidir. Demanslı hastalarda deliryum gelişme riski artmıştır. Ayrıca deliryumu olan hastaların önemli bir kısmında altta yatan demans hastalığı mevcuttur. Demansta sinsiz başlangıçlı, kronik ve progresif bir hastalıktır. Hafıza ve kognitif bozukluklar ön plandadır. Deliryumda ise saatler, günler gibi akut başlangıç ve dalgalı seyir görülür. Kliniğinde dikkat ve bilinç bozukluğu ön plandadır. Halüsinasyon, sanrı, ajitasyon her iki hastalıkta da görülür fakat demansta daha çok orta evrelerden itibaren görülür. Demans geri dönüşümsüz iken deliryum geri dönüşümlüdür. Depresyon hastası daha çok ilgisiz, ümitsiz, isteksizdir. Konsantrasyon eksikliği ve yaşamdan zevk alamama görülür. Depresyonda dezoryantasyon görülmez. Uyku ve iştah değişiklikleri, psikomotor retardasyon ve ölüm düşüncesi görülebilir.

## DELİRYUMUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Akut başlangıçlı olması ve dalgalanmalarla seyretmesi deliryumun en önemli klinik özellikleridir. Temek bulgular dikkat dağınıklığı, organize düşünme becerisinde bozukluk ve bilinç değişikliğidir. Hastalar konuşmayı sürdüremez. Soruları uygun olarak ve zamanında cevaplamada güçlük yaşarlar. Verilen basit komutları yerine getiremezler. Genel olarak dikkatini odaklama-sürdürmede ve başka bir yere kaydırmada zorluk yaşarlar. Özellikle yer ve zaman oryantasyonu bozulabilir, çevresindeki olayların durumun farkında olmayabilirler. Hafif veya ağır hafıza problemleri olabilir ve bu durum dalgalanma gösterebilir. Problem çözmede güçlük yaşarlar. Halüsinasyon görme gibi algı bozuklukları olabilir. Psikomotor ajitasyon veya retardasyon görülebilir. Paranoid delüzyonlar, duygudurumda ani değişiklikler, kişilik değişiklikleri olabilir. Uyku-uyanıklık siklusu bozulabilir.

Deliryum üç ayrı klinik tipe ayrılır:

**1-Hiperaktif Form:** Ajitasyon, aşırı uyanıklık, uyumama, halüsinasyon ve delüzyonlarla karakterizedir. Klinik prezentasyonu nedeniyle hemen farkedilir. Antikolinergikler, alkol-benzodiazepin intoksikasyonu veya çekilme sendromları en sık altta yatan nedenlerdir.

**2-Hipoaktif Form:** Letarji ve psikomotor yavaşlama görülür. Aşırı uyku görülebilir. Genellikle gözden kaçırılır veya geç fark edilir. Diğer klinik tiplere göre daha kötü prognozludur. Hastanede yatış süresi uzar ve bası yaraları daha çok görülür. Altta yatan neden genellikle metabolik bozukluklardır.

**3-Mikst Form:** Hiperaktif ve hipoaktif form arasında dalgalanmalar gösterir. Yaşlıda en sık görülen klinik tiptir.

## TEDAVİ

Deliryumun tedavisi altta yatan hastalığın ya da problemin bulunup tedavi edilmesidir. Enfeksiyon tespit edildiyse uygun antibiyotik verilmeli, sıvı-elektrolit bozukluğu varsa gerekli replasmanlar yapılmalıdır. Hastanın ağrısı varsa uygun ağrı kesicilerle müdahale edil-

melidir. Konstipasyonu varsa hasta laksatif veya lavman ile rahatlatılmalıdır. Ateşi varsa düşürülmelidir. İlaçları gözden geçirilmelidir. Altta yatan nedenlere yönelik müdahaleler tedavinin ana unsurudur. Bunun dışında eğer hasta kendisi ve çevresi için tehlike oluşturuyorsa ya da alması gereken tedavileri engelleyecek derecede ajite ise antipsikotikler kullanılmalıdır. Hipoaktif deliryumda farmakolojik tedavinin yeri yoktur. Medikal tedavide hipotansiyona sebep olma riskinin az olması, atipiklere göre daha az sedasyon yapması ve daha hızlı etki etmesi nedeniyle haloperidol ilk tercihtir. Oral damla, intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanabilir. Hızlı etki etmesi isteniyorsa intramüsküler olarak uygulanmalıdır. İntravenöz olarak da uygulanabilir fakat kardiyotoksitesite (QT uzaması, aritmi) riski çok yüksek olduğundan mümkün olduğunca iv yoldan kaçınılmalı eğer iv verilecekse hasta mutlaka monitorize edilmelidir. Düşük dozlarla başlanmalı hastanın durumuna göre yavaş doz artırımı yapılmalıdır. Ekstrapiramidal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Düşük dozlarda atipik antipsikotiklerle aynı oranda ekstrapiramidal yan etki görülür. Parkinson hastalığı olanlarda atipik antipsikotikler (ketiyapin, risperidon, olanzapin) tercih edilmelidir. Her gün antipsikotik gerekliliği açısından hasta yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Demansı olanlarda antipsikotiklerin kullanımı ile inme ve mortalitede artış görüldüğünden kısa süreli kullanım önerilmektedir. Benzodiazepinler sadece alkol veya sedatif nöroleptiklerin kesilmesi ile oluşan çekilme sendromunda kullanılabilir. Bunların dışındaki deliryum durumlarında kullanılmamalıdır, eğer hasta kullanmakta ise kesilmelidir. Deliryumun tedavisinde nonfarmakolojik müdahaleler önemlidir. Hastanın sakin, uygun şekilde aydınlatılmış bir ortamda tutulması, oryantasyonunun sağlanması önemlidir. Gerekirse sıvı replasmanı ya da oral beslenme solüsyonları ile beslenmesi desteklenmelidir. İyi bir takip için hasta yakınları hasta yanında bulunmalı ve mümkünse hasta odasının hemşire odasına yakın olması sağlanmalıdır. Hastanın ajitasyonunu artırdığından ve deliryumun uzamasına sebep olduğundan fiziksel kısıtlamalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Hastanın ağrısı varsa nonopioid ilaçlarla palyasyon sağlanmalıdır. Elektrolit bozuklukları varsa gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Psikoaktif ilaçlardan kaçınılmalı ve ilaç sayısı mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Hasta yanında mutlaka aile üyelerinden birinin refakatçi olarak bulunması sağlanmalıdır.

## SONUÇ

Deliryum geri dönüşümlü ve geçici bir durumdur. Birkaç gün sürebileceği gibi bir yıla kadar uzayabilir. Prognoz deliryumun ciddiyeti, süresi, altta yatan sebepler ve hastanın bazal sağlık durumu ile ilişkilidir. Hastane yatış süresinde uzama, beslenme problemleri, fonksiyonel kapasitede azalma, kognitif fonksiyonlarda bozulma, immobilité, bası yaraları, bakımevine yerleşme oranlarında artış, disabilité ve morbidite-mortalitede artma gibi istenmeyen sonuçlara sebep olabilmektedir. Deliryum sonrası kalıcı kognitif bozukluklar görülebilmektedir.

Deliryuma bağlı olarak hem hastane yatışı sırasında gelişebilecek komplikasyonlar hem de taburculukta bakımevine yerleşme, disabilité gibi sorunlar nedeniyle deliryumun önlenmesi, erken tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Alınacak önlemler ve müdahaleler ile hem maliyet azaltılır hem de hastanın yaşam kalitesi korunmuş olur.

## KAYNAKLAR

- Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, Sanderson C, Hardy J, Le B, Eckermann S, McCaffrey N, Devilee L, Fazekas B, Hill M, Currow DC. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(1):34-42.
- Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:687.
- American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(1):142-50.
- Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AM. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014;43:496-502.
- Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(11):1108-13.
- De la Cruz M, Fan J, Yennu S, Tanco K, Shin S, Wu J, Liu D, Bruera E. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2015;23(8):2427-33.
- Dillon S, Vasunilashorn S, Ngo L, Otu HH, Inouye SK, Jones RN, Alsop DC, Kuchel GA, Metzger ED, Arnold SE, Marcantonio ER, Libermann TA. Higher C-reactive protein levels predict postoperative delirium in older patients undergoing major elective surgery: a longitudinal nested case-control study. *Biol Psychiatry* 2017;81(2):145-53.
- Doherty MJ, Jayadev S, Watson NF, Konchada RS, Hallam DK. Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging signal changes. *Arch Neurol* 2005;62(3):433-7.
- Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155:461.
- Fick DM, Inouye SK, Guess J, Ngo LH, Jones RN, Saczynski JS, Marcantonio ER. Preliminary development of an ultrabrief two-item bedside test for delirium. *J Hosp Med* 2015;10(10):645-50.
- Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:397.
- Hirota T, Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:e1136.
- Hshieh TT, Inouye SK, Esther S. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin N Am* 41(2018)1-17

- Hshieh TT, Saczynski J, Gou RY, Marcantonio E, Jones RN, Schmitt E, Cooper Z, Ayres D, Wright J, Travison TG, Inouye SK; SAGES Study Group. Trajectory of functional recovery after postoperative delirium in elective surgery. *Ann Surg* 2017;265(4):647–53.
- Hshieh T, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Travison T, Inouye SK. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175(4):512–20.
- Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care* 2012;18(5):518–26.
- Inouye S, Westendorp R, Saczynski J. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383(9920):911–22.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):941-8.
- Lai M, Wong TND. Intracranial cause of delirium: computed tomography yield and predictive factors. *Intern Med J* 2012;42(4):422–7.
- Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, Gulczynski D, Bierbaum BE, Sweeney GA, Hoikala KA, Cotter JJ, Potter AW. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010; 51:409.
- Leslie D, Marcantonio E, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168(1):27–32.
- M Gülhan Halil, S Arıoğul. İç Hastalıkları, In: Gürlü İliçin, Kadir Biberoglu, Gültekin Süleymanlar, Serhat Ünal. Deliryum. 3. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye, 2012, syf 183-187.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Be'dirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695–9.
- Naughton BJ, Moran M, Ghaly Y, Michalakes C. Computed tomography scanning and delirium in elder patients. *Acad Emerg Med* 1997;4(12):1107–10.
- Neufeld K, Yue J, Robinson T, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(4):705–14.
- O'mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J; Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011;154(11):746–51.
- Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005317.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369(14):1306–16.
- Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS. Multicomponent geriatric intervention for elderly inpatients with delirium: a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(2):176–81.
- S Arıoğul. Geriatri ve Gerontoloji, In: Servet Arıoğul, Mustafa Cankurtaran, Meltem Gülhan Halil, Burcu Balam Yavuz. Deliryum. 1. Baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara, Türkiye, 2006, syf 361-372.
- Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367(1):30–9.
- Schuermans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract* 2003; 17: 31–50.
- Siddiqi N, Harrison J, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(3):CD005563.
- Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth* 2010; 4:169.
- Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 1988;23:89–97.
- Vasunilashorn S, Ngo L, Inouye S, Libermann TA, Jones RN, Alsup DC, Guess J, Jastrzebski S, McElhaney JE, Kuchel GA, Marcantonio ER. Cytokines and postoperative delirium in older patients undergoing major elective surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(10):1289–95.
- Watt D, Budding D, Koziol L. Delirium and confusional states. In: Noggle C, Dean R, editors. *Disorders in neuropsychiatry*. New York: Springer; 2013. p. 425–40.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):443-51.
- Yavuz BB, Varan HD, O'Caomh R, Kizilarslanoglu MC, Kilic MK, Molloy DW, Dogrul RT, Karabulut E, Svendrovski A, Sağır A, Cankurtaran ES, Yesil Y, Kuyumcu ME, Halil M, Cankurtaran M. Validation of the Turkish Version of the Quick Mild Cognitive Impairment Screen. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2017 May;32(3):145-156

## Spinal Bölgede Kayropraktik Yaklaşım Temeli

**Dr. Öğr. Üye. Önder Çerezci**

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Kayropraksi; kas-iskelet sorunları başta olmak üzere, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan patolojik eklem biyomekaniğini düzelteren ve ağrı şikayetinin giderilmesi için yapılan bir tedavi yöntemidir. mobilizasyon, manipülasyon ve osteopati teknikleri kullanılır. Kayropraktik tedavi; yüksek hızla ve düşük basınçla kas –iskelet sistemi üzerinde yapılan bir manüplasyon işlemidir. Hem omurga hem de omurga dışı eklemlere de yapılan bu işlemin temel amacı, eklemler arasındaki kayma ve dizilim bozukluklarını düzeltmek ve eklemlerin fonksiyonlarını düzeltmektir. İlaç veya cerrahi kullanmadan vücudun işlevini ve iyileşme yeteneğini etkileyebilecek yanlış dizilimleri düzenlemeyi amaçlar.

Son yıllarda ülkemizde dünyadaki gelişimine paralel olarak manuel tedaviye olan ilgi gittikçe artmaktadır. Teknoloji ne kadar ilerlese de yeni birçok teşhis ve tedavi aletleri kullanılmaya başlansa da insan eli, doktor ve terapistler için önemli bir araç olmaya devam etmektedir.

Spinal ağrı servikal, torakal, lomber ve sakral bölgelerin ağrıları için kullanılan genel bir terminolojidir. Akut dönemde birkaç gün sürebileceği gibi kronik dönemde yıllarca sürebilmektedir (Borghouts ve ark., 1998; Urits ve ark.,2019). Spinal ağrılar myofasyal dokular, faset eklemler, intervertebral diskler, spinal bağlar ve bunlara eşlik eden sebeplerden kaynaklanmaktadır (Urist ve ark., 2019; Vlaeyen ve ark., 2018). Spinal kaynaklı ağrılar insan yaşantısında aktivite düzeyini ileri derecede kısıtlayan, yaşam kalitesini bozan, bireylerin ve toplumun ekonomik durumunu olumsuz etkileyen dünyadaki engelliliğin en önde gelen nedenlerdendir. Bu rahatsızlığın sağlık sistemi üzerindeki önemi büyüktür (Gomes-Neto ve ark., 2017).

Artan nüfus ve yaşa bağlı spinal ağrılı hasta sayısı sürekli artmaktadır. Beraberinde genel olarak sigara, obezite, hareketsiz meslekler ve düşük sosyoekonomik durum (düşük yaşam kalitesi ve sınırlı kaynaklarla) ile bu olumsuz gidişat ile ilintilidir (Edward, 2018). Aynı zamanda işlerimizin çoğunluğunun masa başında yapılıyor olması, ergonomik alt yapıya yeterince uyulmaması ve omurga üzerindeki mekanik stresleri arttırmaktadır.

İlaç dışı tedaviler çoğu zaman ilk seçenektir. Yeterli yanıt alınmaz ise o zaman ilaç tedavilerine geçilir. Bazen kombine kullanılır. İlaç dışı tedaviler manuel tedavi, multidisipliner rehabilitasyon, akupunktur, yoga, bel okulu, elektromanyetik biofeedback, yatak istirahati, korse kullanımı, fizyoterapi ve egzersiz ile birlikte manuel tedavi yöntemleri önemli yer tutar. Ancak bu tedavileri cevap alınmaz ise ve patoloji daha ciddi boyutta ise cerrahi operasyon ya da ağrı departmanından destek istenebilir (Şimşek, 2019).

## Tarihçesi

Eklem mobilizasyon/maniplasyon tarih boyunca tıbbin bir parçası olmuştur. Manuel tekniklerin, milattan önce 2000 yılında Tayland ve Antik Mısır'da kullanıldığına dair kanıtlar mevcuttur. Hipokrat, manuel traksiyonu omurga deformiteleri için kullanmıştır.

Osteopatik ve karyopraktik tıp uygulamaları 19. yüzyıl sonları ve 20. yüzyıl başlarında ortaya çıkmıştır. Bu uygulamaların temeli omurga ve vertebral eklem bozukluklarını içeren hastalıklar üzerine kurulmuştur. Osteopatinin temeli sıklıkla somatik disfonksiyon ile sonuçlanan nöromuskuler sistem rahatsızlıklarına dayanmaktadır. Somatik disfonksiyon vasküler, lenfatik ve nöral doku değişiklikleriyle sonuçlanan iskelet, eklem ve miyofasyal sistemlerde meydana gelen bozulmalar olarak tanımlanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kayropraktik mesleğinin 1895 yılındaki başlangıcından bu yana, bu tedavi yöntemine olan ilgi ve gelişmeler devam etmiştir. 1990'lı yılların sonunda son 12 ay içinde en az bir alternatif terapi türü kullanan bireylerin %42'sinin %11,1'i kayropraktik tedavi almıştır (Eisenberg ve ark., 1998).

Kayropraktik doğuşu;

1895'de Amerika Birleşik Devletleri, Davenport, Iowa' da başlar ve ilk kayropraktik okulu ise 1897'te David Daniel Palmer'a atfedilir. Tedavinin yüksek başarılı sonuçları sayesinde yıllar içinde modernleşerek hastaların iyileşmesinde bütüncül bir yaklaşım sunar.

1895 yılında Palmer'ın ağır bir nesneyi kaldırırken sırtını gerdiğini ve bir ses duyduğunu söyleyen bir hastaya spinoz prosesin kaymasına yönelik spinal manipülasyon uyguladıktan sonra hastanın duruşu hızlı bir şekilde düzelmiştir. Böy- lece, kayropraktik mesleğinin tohumu atılmıştır. Zamanla manipülasyon tekniklerini ve değerlendirme kriterlerini geliştirmiştir (Renate Wagner ve arkadaşları).

**Metod.** Mekanik bir eklem sorunun olduğu yerde tedaviye mekanik çözüm yolları eklemek şarttır. Pek çok manuel tedavi yöntemleri vardır. Manuel tedavi yöntemleri başlığı altında masaj, mobilizasyon, traksiyon ve manipülasyon (karyopraktik) tedaviler kastedilir. Bu tedavi yöntemleri santral ve periferel sinir sisteminden kaynaklanan bir çok ağrı ve motor aktivite kısıtlılığında kullanılır. İşlem sonrasında endojen opioid salınımı artar. Özellikle kronik spinal ağrılar hastalarda nörolojik inflamasyon ve sensizasyona maruz kalmış ağrı oluşturan reseptörlerin eşliğini yükseltir. Bir miktar otonom sinir sistemi üzerine de etkisi vardır. Dolayısıyla işlem sonrasında ağrı azalma ile birlikte vücut sıcaklığın da artış, taşıkardi ve taşipne gibi otonom sinir sistemini ilgilendiren bulgularda görülebilir.

Manuel eklem mobilizasyonunun aynı zamanda beyin tarafından yönetilen endojen analjeziklerin (kısa vadeli) aktive olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle manuel terapi, kronik ağrılı hastalara, biraz hareket kazandırmak ve endojen analjeziklerin aktivasyonunu kolaylaştırmak için kullanılan bir tedavi yöntemidir (Louw ve ark., 2016)

Manuel tedavi tekniklerinin birincil etkisi eklem yapıları üzerine olan mobilizasyon ve manipulasyon tekniklerini içerir ve bu uygulamalar eklem hareketini düzenleyen fiziksel manevraları içermektedir. Bu manevralar nöromuskuler sisteme etki ederek ağrıyı azaltır, eklem hareketini ve yaşam kalitesini artırır (Donahue ve ark., 2003).

**Endikasyonları.** Manuel tedavi endikasyonları sıklıkla; hastanın klinik durumuna göre yani pozisyonel bir asimetrisi olduğuna, kısıtlanmış hareket açıklığına, fonksiyonel kısıtlılığa ya da yumuşak dokudaki olası spazm durumuna göre konur (Groeneweg ve ark., 2017). Kayropraksi ve manuel tıp için endikasyon belirlemede en önemli adım doğru bir ağrı ve fonksiyon analizi yapmak olmalıdır (DvorákJ, ve arkadaşları) .

Servikal bölge ağrıları ve hareket kısıtlılıkları

Servikal kökenli baş ağrıları

Sırt-bel ağrısı ve hareket kısıtlılıkları

Servikal, torokal ve lomber bölgenin disk hernileri (ekstrüde disk kontraendikedir) ve faset eklem kaynaklı bozukluklar

Duruş bozuklukları

Yumuşak doku bozulmaları, burkulmalar ve tendinitler

Doku bütünlüğü bozulmayan spor yaralanmaları

Pelvis- sakroiliak eklemden ortaya çıkan ağrılar ve hareket kısıtlılıkları

Kol-omuz ağrıları ve hareket kısıtlılıkları

Uyluk, kalça, diz ve ayak bileği ağrıları ve hareket kısıtlılıkları

Kabızlık, kolik ağrı veya reflü gibi sindirim sistemi problemleri

Gebelikte doğum öncesi pelvis kaslarının hazırlanması

Manuel manipülasyon etkilerinin yanında olası yan etkiler konusunda kısıtlı ve dar bir çalışmada osteoporoz riski olan kişilerde 200 N üzerindeki kuvvetle yapılan ve anterior-posterior manipülasyon teknikleri risk oluşturmaktadır. Bunun ayarlanması tecrübeli bir terapist tarafından sağlanır. Bu nedenle osteoporoz riski olan ya da uzun süreden beri kortizon tedavisi gören kişilerde bu tedaviden kaçınmak gerekir (McArthur ve ark., 2021).

Danazumi ve ark. 2021 yılında iki manuel terapi tekniğini lumbal radikülopatisi olan hastalarda kullandığı randomize kontrollü çalışmada 60 kişi 20 kişilik 3 gruba ayrılmıştır. Çalışma gruplarından ilk gruba Mulligan konseptlerinden aktif bacak hareketi içeren spinal mobilizasyon, ikinci gruba kas içi germeleri içeren PİNS tekniği, üçüncü gruba ise bu iki tedavinin kombinasyonu uygulanmıştır. Bu hastalara her hafta 2 seans ve 30 dakika şeklinde uygulama yapılmıştır ve lumbal stabilizasyon ile germe egzersizleri içeren egzersiz programı öğretilmiştir. Hastalar 3 ay takip edilmiştir. Üç, altı ve dokuzuncu aylarda VAS ağrı skoru, Roland-Moris dizabilite anketi ve siyatik rahatsızlık indeksi verileri her hasta için kaydedilmiştir. Sonuç olarak iki manuel terapi tekniğinin kombine kullanılmasının lumbal radikülopatisi olan hastalar için daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Danazumi ve ark., 2021).

Kuligowski ve ark.'nın 2021 yılında manuel terapi tekniklerinin servikal ve lumbal radikülopati için etkilerini araştıran sistematik derleme hazırlamışlardır. Derleme göstermektedir ki manuel terapi uygulaması öncesi yapılan değerlendirmelerle ilgili ve radikülopati semptomlarıyla ilgili standart bir tedavi yoktur. Fakat değerlendirmenin önemli olduğunu bu çalışma da bir kez daha göstermektedir. Servikal radikülopati için yapılan çalışmaların geneli ağrıyı azaltma ve fonksiyonu iyileştirmede manuel traksiyon tekniğini multimodel yaklaşımla birlikte önermektedir. Lumbal radikülopati için ise traksiyon, spinal mobilizasyonlar ve kor kaslarının aktivasyonu önerilmektedir (Kuligowski ve ark., 2021).

**Kontraendikasyonları.** Her tedavide olduğu gibi kayropraksi uygulamalarının da bazı kısıtlılıkları vardır.

Akut kırık

Odontoid hipoplazisi veya unstabilitesi

Omurga ve Spinal kord tümörü

Osteomyelit (kemik iliği iltihabı), septik diskit ve omurga tüberkülozu gibi enfeksiyonlar

Menenjiyal tümör

Intrakranial veya spinal bölgedeki hematomlar

Kademeli ilerleyen nörolojik defisit

Üst servikal omurganın malformasyonu ve a. basilaris yetersizliğinde

Ameliyatta konulan fiksasyon/stabilizasyon protezleri

Kas ya da diğer yumuşak dokuların neoplastik hastalıkları

Pozitif Kernig ya da Lhermitte belirtileri Hipermobilité sendromu

Etiyolojisi bilinmeyen hidrosefali

Omurga anomalileri

Kauda Ekuina sendromu

Karyopraktik Yöntem

Normal fizyolojik sınırların ötesine yani anatomik hareket sınırını aşmaksızın ekleme uygulanan pasif, yüksek hızlı, düşük amplitütlü

ani itme hareketi olarak tanımlanır. Yapılan manuplasyon hassas, bağımlılık yapmayan, non invazive bir işlemdir. Bu işlem sayesinde anatomik yapıların pozisyon ve yerleşimleri değişir, sıkışık gergin olan dokular gevşer. Bu manuplasyon işlemler etkilenen sinir sistemi ve kemiğin işlevlerini iyileştirirken enflamasyonu azaltmayı hedefler.

Temelde şu konularda yardımcı olur:

- Şikayeti ve ağrıyı azaltmak
- Kısıtlanmış hareket açıklığını sağlamak
- Enflamasyonu azaltmak
- Kas tonusunu arttırmak

Karyopraktik tedavi teknikleri arasında Mindland, McKenzie, Kalternborn ve Mulligan gibi çeşitli yöntemler vardır (Salehi ve ark., 2015).

## KOMPLİKASYONLAR

Servikal bölge ;

- ertebrobasiler arter yetmezlik sendromu
- Horner sendromu
- Diyafragmatik felç
- Miyelopati
- Servikal disk lezyonları
- Patolojik kırıklar

Torakal bölge

- Kostakondral seperasyon
- Kosta fraktürü

Lomber bölge

Cauda equina sendromu

Abdominal aort anevrizma rüptürü.

Lomber disk hernisi veya disk incinmesinden kaynaklanan nörolojik semptomlarda artış.

Karyopraktörler, fizyoterapistler ve benzeri yardımcı sağlık profesyonelleri tarafından sağlanan rehabilitasyon, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının işlevsellikteki (örneğin hareketlilik, iş ve günlük yaşam aktiviteleri) ve kronik hastalıklar üzerindeki etkilerinin önlenmesinde ve en aza indirilmesinde kritik bir role sahiptir (WHO, 2018). Çoğu zaman bu yöntemler insanların işlevsellikteki sınırlamalarını azaltmak, sağlık koşullarının ve bunların oluşturduğu sosyal ve ekonomik etkilerini en aza indirmeye ve refahı iyileştirmeye yardımcı olabilir. Erişilebilir ve uygun maliyetli rehabilitasyonun mevcudiyeti birçok kişi için gereklidir.

Boyun ağrıları için manuel tedavi sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Hollanda'da yapılan subakut ve kronik boyun ağrıları hastalarda manuel tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir. Kısa ve aynı zamanda uzun süreli egzersiz terapisi veya karyopraktik tedavinin etkinlik ve maliyet açısından önemli farklılıklar ortaya koyduğunu göstermiştir (Groeneweg ve ark., 2017). Özellikle boyun bölgesine yapılan spinal manipülasyonun omurga üzerindeki stresi azaltarak ağrıyı azalttığı düşünülmektedir (Kovanur-Sampath ve ark., 2017; Plaza-Manzano ve ark., 2014; Valera-Colero ve ark., 2019; Whelan ve ark., 2002). Bu durumun akut ve kronik durumlarda artmış olan kortizol seviyesinin, yapılan spinal manipülasyon ile düşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle omurga ile ilgili durumlarda tüm seviyelerin birbiriyle bağlantılı olduğu unutulmamalı ve omurga bir bütün olarak değerlendirilmelidir (Hannibal ve Bishop, 2014; Mason ve ark.,1973).

Kayropraktik uygulamaların önemli bir ilkesi, hastanın işlevsel olarak yeniden etkinleştirilmesini içerir. Spinal manipülatif terapi, kayropraktik bakımın merkezi bir özelliği olmaya devam ederken bu modalite rehabilitasyon egzersizleri, buz, ısı, elektrik stimülasyonu, ultrason ve sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi ile birlikte kullanılabilir. Tedavi süresince, kademeli olarak aktiviteye dönüş teşvik edilir (Liebenson, 2007).

Literatüre baktığımızda Espí-López ve arkadaşlarının fizik tedavi ve manuel tedavinin kombine olarak kullanımı ile ilgili yaptıkları bir çalışmada kombine tedavinin daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aynı zamanda sadece ağrılı bölgeye değil tüm kinetik zinciri içerecek şekilde manuel tedavinin yapılması ve ek olarak stretching egzersizlerinin de tedaviye eklenmesinin sonuçları daha olumlu etkileyebileceği görüşünü savunmuşlardır (Espí-López ve ark., 2017).

Groeneweg ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı Chiropractic & Manual Therapies dergisinde yayınladıkları 181 vakalık bir araştırmalarında; boyun ağrısı olan hastaların olduğu bir gruba güçlendirme egzersizleri diğer bir gruba da aynı eğitim kurumundan

mezun olmuş, aynı tekniği kullanan terapistler tarafından manuel tedavi uygulanmıştır. Tedavinin 7. hafta ve 1. yıl sonuçlarında anlamlı bir farklılık bulunamamış ve her iki gruptaki hastalar iyileşmişlerdir. Ancak çalışma sonunda manuel tedavinin etkinliği fizyoterapiye eşit olsa da maliyet açısından daha hesaplı bir tedavi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Groeneweg ve ark., 2017).

Cerrahi ya da ağrı departmanında yapılacak invaziv teknikler ileri tercihler olarak el altında tutulmalıdır. İlaç tedavilerinin maliyet ve yan etkileri açısından hastaya ve hastanın kullandığı varsa diğer ilaçlarla etkileşimine dikkat ederek verilmelidir. Fizik tedavinin maliyet ve zaman bunun yanında kliniğe gelip gitmek gibi mecburiyetleri vardır. Karyopraktik tedavisi için ise bu konuda yetişmiş, tedavi eğitimini doğru kişilerden ve doğru sürelerde almış, pratik yeteneği fazla kişilerle yapılmalıdır. Ülkemizde bu konuda yetişmiş eleman kıtlığı nedeniyle doğru ellerde doğru karyopraktik tedavi yaptırma şansında kısıtlıdır.

## Referanslar:

**Borghouts, J. A.,** Koes, B. W., & Bouter, L. M. (1998). The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain: A systematic review. *Pain*, 77(1), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00058-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00058-x)

**Urits, I.,** Burshtein, A., Sharma, M., Testa, L., Gold, P. A., Orhurhu, V., Viswanath, O., Jones, M. R., Sidransky, M. A., Spektor, B., & Kaye, A. D. (2019). Low back pain, a comprehensive review: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Current Pain and Headache Reports*, 23(3), 23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>

**Vlaeyen, J. W. S.,** Maher, C. G., Wiech, K., Van Zundert, J., Meloto, C. B., Diatchenko, L., Battié, M. C., Goossens, M., Koes, B., & Linton, S. J. (2018). Low back pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0052-1>

**Gomes-Neto, M.,** Lopes, J. M., Conceição, C. S., Araujo, A., Brasileiro, A., Sousa, Carvalho, V. O. & Arcanjo, F. L. (2017). Stabilization exercise compared to general exercises or manual therapy for the management of low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Physical therapy in Sport*, 23, 136-142.

**Edward A. Shipton** Physical Therapy Approaches in the Treatment of Low Back Pain *Pain Ther* (2018) 7:127–137 In: **Shipton, E. A. (2018).** Physical therapy approaches in the treatment of low back pain. *Pain and therapy*, 7(2), 127-137.

Şimşek, Ş. (2019). Kronik non-spesifik bel ağrısında mulligan mobilizasyon tekniğinin etkinliği.

**Eisenberg, D. M.,** Davis, R. B., Ettner, S. L., Appel, S., Wilkey, S., Van Rompay, M., & Kessler, R. C. (1998). Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *Jama*, 280(18), 1569-1575.

**Louw, A.,** Farrell, K., Landers, M., Barclay, M., Goodman, E., Gillund, J., Timmerman, L. (2016). The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 25(5), 227–234.

**Donahue, T.,** Bergmann, T., Donahue, S., & Dody, M. (2003). Manipulative assessment and treatment of the shoulder complex. *Journal of Chiropractic Medicine*, 2(4), 145-152.

**Groeneweg, R.,** van Assen, L., Kropman, H., Leopold, H., Mulder, J., Smits-Engelsman, B. C. M., Van Tulder, M. W. (2017). Manual therapy compared with physical therapy in patients with non-specific neck pain: a randomized controlled trial. *Chiropractic & Manual Therapies*, 25(1).

**McArthur, C.,** Ziebart, C., & Laprade, J. (2021). What do we know about spinal manual therapy for people with osteoporosis? A narrative review. *Physical Therapy Reviews*, 26(1), 42-52.

**Danazumi, M. S.,** Bello, B., Yakasai, A. M., & Kaka, B. (2021). Two manual therapy techniques for management of lumbar radiculopathy: a randomized clinical trial. *Journal of Osteopathic Medicine*, 121(4), 391-400.

**Dvorák J, Dvorák V, Schneider W, Spring H, Tritschler T.** Manuelle Medizin Diagnostik. 5. Erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1997

**Kuligowski, T.,** Skrzek, A., & Cieślík, B. (2021). Manual Therapy in Cervical and Lumbar Radiculopathy: A Systematic Review of the Literature. *International journal of environmental research and public health*, 18(11), 6176.

**Kovanur-Sampath, K.,** Botnmark, E., Mani, R., Cotter, J. D., Katare, R., Munasinghe, P. E., & Tumilty, S. (2017). Neuroendocrine response following a thoracic spinal manipulation in healthy men. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 47(9), 617–627. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.7348>

**Valera-Calero, A.,** Lluch, E., Gallego-Izquierdo, T., Malfliet, A., & Pecos-Martin, D. (2019). Endocrine response after cervical manipulation and mobilization in people with chronic mechanical neck pain: A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(6). <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05475-3>

**Whelan, T. L.,** Dishman, J. D., Burke, J., Levine, S., & Sciotti, V. (2002). The effect of chiropractic manipulation on salivary cortisol levels. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 25(3), 149–153. <https://doi.org/10.1067/mmt.2002.122328>

**Hannibal, K. E.,** & Bishop, M. D. (2014). Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical Therapy*, 94(12), 1816–1825. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130597>

**Liebenson C.** Rehabilitation of the spine. A practitioner's manual. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 3–29; 72–90; 487–509; 753–75; 852–85.

**Espí-López, G. V.,** Arnal-Gómez, A., Balasch-Bernat, M., & Inglés, M. (2017). Effectiveness of manual therapy combined with physical therapy in treatment of patellofemoral pain syndrome: systematic review. *Journal of chiropractic medicine*, 16(2), 139-146.

**Renate Wagner:** Chiropraktik, Chirotherapie. In: Werner E. Gerabek, Bernhard D. Haage, Gundolf Keil, Wolfgang Wegner (Hrsg.): Enzyklopädie Medizinische Geschichte. De Gruyter, Berlin/ New York 2005, ISBN 3-11-015714-4, S. 250.

## Diyabetik Polinöropati Yönetimi

**Muhammed Fuad USLU**

Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Uzm. Dr. İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

### NÖROPATİ

Diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından. Sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir.

Nöropati taraması, fizik muayenenin yanında 10 gramlık (10-g) bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.

Mikrovasküler komplikasyonlu olgularda otonom nöropatinin semptom ve bulguları değerlendirilmelidir.

### DİYABETİK NÖROPATİLERİN SINIFLAMASI:

#### 1. Simetrik diyabetik nöropati

- Distal simetrik sensorial nöropati
- Diyabetik küçük lif nöropatisi
- Diyabetik otonom nöropati
- Diyabetin tedavi ile uyarılmış nöropatisi

#### 2. Asimetrik veya fokal diyabetik nöropati

- Kranial nöropati
- Turunkal radikülopati
- Radikülopleksus nöropatisi

### PERİFERİK DİSTAL POLİNÖROPATİ

- En yaygın görülen diyabetik nöropati tipidir. İlerleyici bir tablodur.
- Pengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.
- Propriosepsiyon (pozisyon ve hafif dokunma) duyularının azalması ile ilişkilidir.
- Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır.
- Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir.
- El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir.
- Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır.
- Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon)
- Bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.
- Hastaların yarısına yakınında asemptomatiktir. semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir.



## TEDAVİ

### Patogeneze yönelik tedaviler:

Nöropati patogenezine dayanarak alfa-lipoik asid (ALA), antioksidan etkisi ile oksidatif stresi azaltır, altta yatan patolojiyi iyileştirir ve ağrıyı azaltır.

Birçok prospektif plasebo kontrollü çalışmada; ALA (intravenöz veya oral), ağırlı diyabetik nöropatide araştırılmıştır. Üç hafta süreyle intravenöz ALA kullanımının plaseboyla karşılaştırıldığında; ağrı, parestezi ve uyuşmada azalma sağladığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda, distal simetrik polinöropati tedavisi için oral ALA (600, 1200 veya 1800 mg/ gün) ve plasebonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada nöropati total semptom skor azalmasının her üç dozda benzer olduğu görülmüştür.

**Ancak**, 600 mg üzeri doz kullanımı, yan etkiler (bulantı, kusma ve vertigo) nedeniyle kullanım kısıtlılığı oluşturmuştur. Yaygın olarak kullanılmakla birlikte, oral formların diyabetik nöropati riskini azaltabileceğine veya ağırlı nöropati tedavisinde kullanılabileceğine dair klinik veriler yeterli değildir. Alfa-lipoik asitin parenteral formu her bir flakonda (50 ml) 600 mg alfa-lipoik aside eşdeğer 952.3 mg alfa-lipoik asit trometol tuzu içerir.

Parenteral formu kullanılan hastalarda kan şekerini düşürücü etkisinin görülebileceği hatırlanmalıdır. Benzer şekilde aldoz redüktaz inhibitörleri, benfotiamin türevleri, protein kinaz-C inhibitörleri ve antioksidanlar ile yapılan çalışmalar, klinik açıdan yeterli sonuç vermemiştir, çalışmalar devam etmektedir.

### Korunma

- Optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda otonom ve periferik nöropati riskini azalttığı, tip 2 diyabetli bazı hastalarda ise gelişim sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir.
- Ayak bakımı ihmal edilmemelidir.

### Diyabetik nöropatide ağrı tedavisi

#### I. Basamak

- Trisiklik antidepresan ilaçlar
- 5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri
- Antikonvülzif ilaçlar

#### II. Basamak

- Opioidler

#### Diğer Tedaviler

- Alfa-lipoik asit
- Substans-P inhibitörü
- İsosorbid dinitrat
- Transkütan elektrik stimülasyon (TENS)

### KAYNAKLAR:

TEMĐ Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2022

## İlaç ve Tekniğin Birleşimi: Periferik Sinir Blokları

Öğr. Gör. Dr. Özge ÖZEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İlk olarak periferik sinir bloklarının tarihçesine bakacak olursak 1884 yılında lokal anestezi ajan olarak ilk kez kokain kullanılmış. Yine aynı yılda kokain brakial pleksus köklerine enjekte edilerek periferik sinir blokajının temelleri atılmıştır.

Uygun periferik sinire veya gangliona veya fasyal plana uygun dozda lokal anestezi ajan uygulanarak cerrahi uyarana veya diğer girişimlere duyarsızlık oluşturmak amacıyla periferik sinir blokajı uygulanır. Bu sayede intraoperatif dönemde anestezi ve/veya analjezi, ayrıca postoperatif dönemde analjezi sağlanmış olur.

Periferik sinir bloklarının postoperatif dönemde analjezi sağlanmasıyla ilgili literatürde birçok çalışma yapılmıştır. Total abdominal histerektomi geçiren hastalar iki gruba ayrılmış. Bir gruba erekteör spina plan bloğu uygulanırken diğer gruba transversus abdominis plan bloğu uygulanmıştır. İki grup arasında postoperatif dönemde ağrı düzeyleri karşılaştırılmıştır. Eşit miktarda lokal anestezi ajan kullanılmış ve postoperatif dönemde hastaların morfin tüketimine bakıldığı zaman erekteör spina plan bloğunun transversus abdominis plan bloğuna üstün olduğu bulunmuştur. İki grup arasında ağrı skorlarına baktığımız zaman aslında iki grupta da ağrı düzeylerinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu görüyoruz.

Transversus abdominis plan bloğunu inceleyecek olursak; internal oblik kas ile transversus abdominis kası arasındaki interfasyal plana 25-30 cc lokal anestezi ajan enjeksiyonuyla gerçekleştirilir. Bu blok ile T6-L1 dermatom seviyesinde analjezi sağlanmış olur. Transversus abdominis plan bloğu uygun dermatomal seviyelerde tüm abdominal cerrahilerde analjezi amacıyla kullanılabilir.

Literatürdeki bir başka çalışmada total abdominal histerektomi operasyonu planlanan bir gruba erekteör spina plan bloğu uygulanırken diğer grup kontrol grubu olarak belirlenmiş. Erekteör spina plan bloğunda 20 cc lokal anestezi ajan uygulanmış ve kontrol grubuna göre postoperatif dönemde fentanil tüketiminin daha az olduğu tespit edilmiş.

Erekteör spina plan bloğunu inceleyecek olursak; erekteör spina kası ile transvers proses arasındaki interfasyal plana 20-30 cc lokal anestezi ajan enjeksiyonuyla gerçekleştirilir. Bu blok ile uygulama yerine göre torakalden lomber dermatomal seviyelerde analjezi sağlanmış olur.

Periferik sinir blokları bilişsel fonksiyonları daha az etkiler, cerrahi stres yanıtı azalttığı için daha az immunsupresiftir, yan etkileri daha azdır ve hemodinamiyi daha az etkiler.

Periferik sinir bloklarının intraoperatif dönemde stabil bir hemodinami sağlanmasıyla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan bir tanesi Covid-19 pandemisinde kardiyomiyopatisi, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu olan hastaya intraoperatif hemodinamik stabiliteyi sağlayabilmek için cerrahi işlemin uygulanabilmesi için periferik sinir blokajı uygulanmış ve cerrahi işlem başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Periferik sinir bloklarının cerrahi stres yanıtı üzerinde etkisiyle ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Major cerrahilerde, rejyonel anestezi teknikleri afferent nöral uyarıyı bloke ederek, endokrin ve metabolik yanıtları azaltır ancak enflamasyona bir etkisi yoktur. Lokal anestezi ajanlarla afferent blokajın postoperatif dönemde ağrı tedavisi için de sürdürülmesi metabolik etkileri daha da çok azaltır. Laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalar rastgele iki gruba ayrılmış. Bir gruba quadratus lumborum bloğu uygulanırken bir gruba bu blok uygulanmamış. Cerrahi strese inflamatuvar yanıt değerlendirilmiş. Quadratus lumborum bloğunun IL-6 sitokin üretiminin yavaşlamasına ve kortizol salınımında azalmaya neden olduğu görülmüş. İnflamatuvar yanıtta azalmayla beraber ilk 4 saatte daha düşük kortizol seviyeleri kaydedilmiş. Sonuç olarak, anterior quadratus lumborum bloğunun ilk 4 saatte cerrahi strese verilen hormonal yanıtı müdahale ettiği gözlenmiş. Yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada quadratus lumborum bloğunun laparoskopik radikal gastrektomi operasyonu geçirenlerde postoperatif bilişsel fonksiyonu iyileştirebileceği, inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği ve postoperatif 1. ve 3. Günlerde TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini anlamlı olarak azalttığı öne sürülmüştür.

Anterior quadratus lumborum bloğunu inceleyecek olursak; quadratus lumborum kası ile psoas majör kası arasına yaklaşık 15 cc lokal anestezi ajan enjeksiyonuyla gerçekleştirilir. T4-L1 dermatomal seviyelerde analjezi sağlar. Umblikulus altı ve üstü abdominal cerrahilerde analjezi amacıyla kullanılabilir.

Teknik için gereken ekipmanlar başlıca ultrasonografi cihazı, lokal anestezi ajan ve periferik sinir blok iğnesidir. Ultrasonografi şart olmamakla beraber tekniğin güvenilirliği ve başarısı için günümüzde uygulayıcılar için vazgeçilmez olmuştur. Lokal anestezi ajanlar, sinirlerde Na<sup>+</sup> kanallarındaki özgün reseptörlerine bağlanarak iyonların bu kanallardan geçişine engel olurlar. Bu sayede lokal anestezi ajanlar bölgesel olarak analjezi ve/veya anestezi sağlarlar. Lokal anestezi ajanlar amid veya ester yapıdadırlar. Yağda çözünürlükleri arttıkça etki süreleri ve potensleri artar. Ama bu durumda lokal anestezi sistemik toksite riskini arttırabilir. Teknik ve ilacın birleşimi burda önem arz etmektedir.

Bloğun başarısı lokal anestezi ajanın difüzyonuna, uygulanan lokal anestezi ajanın hacmine ve uygulanan lokal anestezi ajanın konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca burda teknik de işin içine girip uygulayıcının deneyimi ve ultrasonografi kullanımı da bu başarı yüzdesini arttırmaktadır.

Cerrahi girişimin tipi, uygulayıcının deneyimi, hastanın fizyolojik ve mental durumu ve eldeki ekipman olanaklarıyla tekniğin seçimi yapılmalıdır.

Periferik sinir bloklarının endikasyonları çok fazladır. Burda önemli olan nokta cerrahinin tipine ve hastanın klinik özelliklerine göre periferik sinir blokajının tipinin tespit edilmesidir. Hangi periferik sinir bloğunun hangi dermatomal seviyeye etki edeceği bilgi seviyesi dahilinde uygulayıcının tercihinine göre birden fazla periferik sinir blok tipinden biri seçilebilir.

Periferik sinir bloklarının kontraendikasyonları şöyle sıralanabilir: koopere olmayan hasta, kanama diyatezi mevcut hasta, işlem bölgesinde lokal veya sistemik enfeksiyonu olan hasta, kullanılacak lokal anesteziğe ajana karşı alerjisi olan hasta ve işleme onam vermeyen hasta.

Sonuç olarak periferik sinir blokları uygulanırken cerrahinin tipi, hastanın klinik özellikleri ve uygulayıcının deneyimi önemlidir. Postoperatif analjezi veya intraoperatif analjezi ve/veya anestezi amacıyla kullanılabilirler. Periferik sinir bloklarıyla ilgili daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kamel, A.A.F., O.A.I. Amin, and M.A.M. Ibrahim, *Bilateral Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Versus Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy*. Pain Physician, 2020. **23**(4): p. 375-382.

Hamed, M.A., et al., *Erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy: a randomized controlled study original study*. J Pain Res, 2019. **12**: p. 1393-1398.

Dias, R., et al., *Ultrasound-guided fascial plane blocks as unique anesthetic technique for total mastectomy in a covid-19 era: A case report*. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed), 2021. **68**(7): p. 408-413.

Liu, M., *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3rd ed. Anesthesia & Analgesia, 1998. **87**(3): p. 749.

Zhu, M., et al., *Effect of quadratus lumborum block on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy: a randomized controlled trial*. BMC Geriatr, 2021. **21**(1): p. 238.

Brandão, V.G.A., et al., *Effect of Quadratus Lumborum Block on Pain and Stress Response after Video Laparoscopic Surgeries: A Randomized Clinical Trial*. J Pers Med, 2023. **13**(4).

Chang, A., et al., *Peripheral Nerve Blocks*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Anterpreet Dua declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Karampal Singh declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Brad White declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

## Statinler Yararlı mı, Zararlı mı?

Seyla Esra AKDENİZ<sup>1</sup>, Elif Buse ŞAHİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Statin olarak bilinen HMG-CoA (hidroksimetilglutaril-CoA) redüktaz inhibitörleri, toplam kolesterolü (T-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) ve trigliseritleri (TG) düşürerek hiperkolesterolemiyi tedavi etmek için diyet ve egzersize yardımcı olarak kullanılır.

Onaylanan FDA endikasyonları statinler arasında bazı farklılıklar gösterse de genel olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın (ASKVH) (örn. miyokard enfarktüsü veya felç) birincil ve ikincil önlenmesi veya tedavisi için endikedir<sup>1</sup>. Metaanalizler, statinlerin LDL düzeyinde her 1 mmol/L (38,6 mg/dL) azalma için, major vasküler olayları (MI, KAH'a bağlı ölüm, felç veya koroner revaskülarizasyon) %22, major koroner olayları %23, KAH'a bağlı ölüm oranını %20, total inmeyi %17 ve total mortaliteyi %10 azalttığını tespit etmişlerdir<sup>2</sup>.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) yüksekliği, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) gelişimi için başta gelen risk faktörüdür. LDL-K yüksekliği ASKVH gelişimi için kümülatif etki göstermekte olup, LDL-K değeri ömür boyu 125 mg/dL olan bireyin 40 yaşına ulaştığında, miyokart enfarktüsü için anlamlı riske sahip olacağı kabul edilmektedir.[2] Tedavi kılavuzları yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulamakla birlikte, LDL-K'de diyet ve egzersizle elde edilen %20-25'lik azalma birçok hasta için yeterli değildir ve kolesterol düşürücü ilaç tedavilerine gerek duyulmaktadır<sup>3</sup>.

Randomize kontrollü birçok çalışma göstermiştir ki, birincil ve ikincil korunmada statin tedavisi morbidite ve mortalitede azalma sağlayan, yan etki insidansı çok düşük bir tedavidir. ASKVH riskini gösteren SCORE puanlamasında skor %1'in altındaysa LDL-K hedefi: 116'nın altı, skor  $\geq$ %1 - <%5 aralığında ise DM süresi <10 yıl olan ve diğer risk faktörleri olmayan hasta ise LDL-K hedefi 100'ün altı, skor  $\geq$ %5 - <10 aralığındaysa, tek bir artmış risk faktörü ve Total kolesterolü >310 veya LDL-K 190'ın üstündeyse, orta dereceli kronik böbrek hastalığında(KBH), diğer risk faktörleri olmayan 10 yıldan uzun süreli DM olan hastalarda hedef 70'in altında LDL-K'dür. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda skor  $\geq$ %10 olanlarda, ileri KBH'ta , hedef organ hasarı olan DM hastalarında statin tedavisi gerekliliği ve hedef değerlerden bahsedilmiştir<sup>4</sup>.

Kolesterol sentezinin çoğu geceleri açlık durumunda olduğundan, yarı ömrü daha kısa olan statinlerin (örn. simvastatin, pravastatin veya fluvastatin) etkisini en üst düzeye çıkarmak için yatmadan önce alınması tavsiye edilir<sup>5</sup>. Atorvastatin, rosuvastatin veya pitavastatin gibi yarı ömrü uzun olanlar sabah veya akşam alınabilir, ancak ilaç her gün yaklaşık aynı saatte alınmalıdır<sup>5</sup>. Lovastatin emilimi yemekle birlikte arttığından sabah veya akşam yemekleri ile alınmalıdır. LDL'yi düşürücü etkileri 1-2 hafta içinde başlamakta olup 4-6 hafta içinde stabil hale gelmektedir.

Bazı gruplarda statin tedavisi belirlerken dikkat edilmesi noktalar vardır, bunlara örnek verecek olursak: 75 yaş üstünde orta yoğunluklu statinlere başlanması önerilir<sup>5</sup>. Atorvastatin, fluvastatin, pravastatin veya simvastatin, renal eliminasyona uğramadıkları için kronik böbrek hastalığı olan hastalarda endikedir ve doz ayarlaması gerekmez<sup>6</sup>. Kompense karaciğer hastalığında pravastatin ve rosuvastatin, karaciğerde daha az metabolize edildiğinden kullanılabilir. Akut karaciğer yetmezliği veya dekompanse sirozu olanlarda statinler kontrendikedir<sup>5</sup>. Statinlerden ilaç etkileşim riski lovastatin ve simvastatinde en yüksektir. Atorvastatin ile de ilaç etkileşimi riski var ancak daha azdır. Sitokrom P 3A4 ile güçlü etkileşimi olan ilaçların kullanımı zorunlu durumlarda pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin veya pitavastatin tercih edilmelidir. CYP3A4 indükleyicileri (efavirenz, rifampin, fenitoin), safra asidi tutucuları, anti-asitler kullanılırken statin plazma düzeyi azalacağı akılda tutulmalıdır<sup>7</sup>.

En sık yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal ve musküler problemlerdir. En önemli yan etkisi kas ağrılarıdır<sup>8</sup>. Statinlerin etki ve yan etkileri hakkında genel bir izlenim oluşturmak için şöyle bir örnek verilebilir: Potent bir statinle (ör. atorvastatin 40 mg) sekonder korunma amacıyla 5 yıl süreyle tedavi edilen 10.000 kişide 1000 major KVO önlenir (NNT=10). Primer korunma amacıyla aynı doz statin verildiğinde 500 major KVO önlenir (NNT=20). Bu faydalara karşın 50-100 kişide kas ağrısı (NNH=100-200), 50-100 kişide yeni diyabet gelişimi (NNH=100-200), 5-10 kişide hemorajik inme (NNH=1000-2000) ve 5 kişide de miyopati (NNH=2000) gelişir<sup>9</sup>.

Statine bağlı bir yan etki ortaya çıkması, karaciğer veya kas enzimlerindeki artıştan statin kullanımına devam edilememesine statin intoleransı denir ve hastalarının %10-15'inde statin intoleransı olduğu düşünülmekte<sup>10</sup>. statin intoleransının yönetiminde ilaç değişimi, gün aşırı kullanım, statin dışı lipid düşürücüler veya lipid düşürücü ilaç dışı tedavi denenebilir<sup>8</sup>.

Statin alanlarda sıklıkla kas semptomları bildirilir. Çalışmalar, statinlerin, kreatin kinaz (CK) yüksekliği veya major fonksiyon kaybı olmaksızın kas ağrısı ve hassasiyeti (miyalji) ile ilişkili olduğunu, statinle kullananların %10-15'inde statin ilişkili kas semptomları olduğunu bildirmiştir. Bu yüzden ilaç bırakma oranı yüksek. Korkulan ağır yan etkilerden olan miyopati, miyozit veya rabdomiyozis çok daha nadirdir (%0.1- 0.01)<sup>11</sup>.

Miyopati, statinlerin klinikteki en önemli yan etkisidir. Açıklanamayan kas ağrısı ve güçsüzlüğü ile CK'da normalden 10 kat fazla artış demektir. Kullanılan statine ve doza göre değişse de miyopati sıklığı 1000 hastadada <%1 olarak bildirilmektedir. Miyopatinin en ciddi formu rabdomiyoliz olup kas yıkımı ile karakterizedir.

Rabdomiyolizde CK'da >40 kat artış olup, renal hasar ve miyoglobinüri görülmektedir. Rabdomiyoliz sıklığının 1-3 / 100.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Miyopati risk faktörü olarak birlikte kullanılan ilaçla etkileşimin dikkate alınmalıdır<sup>12</sup>.

5 yıl tedavi edilen bir hastada diyabet gelişme riski %0.5-1 dolayındadır. Yaşlılarda ve fazla kilo, insülin direnci, genetik eğilim gibi risk faktörleri taşıyanlarda diyabet gelişim riski yüksektir. Ancak statinlerin ASKVH ve mortalite üzerine olan yararları göz önüne alındığında, diyabet gelişim riskindeki küçük risk artışı önemsiz bulunmaktadır<sup>13</sup>.

Statin kullanımım ile ilgili kognitif fonksiyonlarda bozulma, demans, depresyon, uyku bozuklukları gibi pek çok yan etki bildirilmişse de neden sonuç ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır<sup>14</sup>.

İlaça karşı aşırı duyarlılık, gebelik, emzirme, akut karaciğer yetmezliği veya dekompanse sirozda kontrendikedir<sup>15</sup>. Statin tedavisine başlayan bireylerde lipid profili, KCFT, CK, tiroid fonksiyon testleri izlemde kullanılan testlerdir<sup>15</sup>.

Statin doz aşımının en sık görülen belirtisi kas toksisitesi olduğu unutulmamalıdır. Böyle bir durumda statin tedavisi derhal durdurulmalı ve semptomatik tedavi verilmelidir. Sıvı resüsitasyonu, idrar çıkışının izlenmesi ve başta hiperkalemi gibi elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi tedaviyi oluşturur. Aşırı dozdan kurtulduktan sonra düşük doz statinlere yeniden başlamalıdır<sup>15</sup>.

Sonuç olarak statinlerin birçok endikasyonu olmakla birlikte yan etkileri de mevcuttur. En başa gelecek olursak "statin yararlı mı zararlı mı" kararı kişi merkezli yönetimle bireye göre, bireyin özgeçmiş, kullandığı ilaçlar vs. değerlendirilerek verilmesi gereken bir karardır.

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/ Kan Kolesterolünün Yönetimine İlişkin NLA/PCNA Kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği Klinik Uygulama Kılavuzlarına İlişkin Çalışma Grubu Raporu. Dolaşım. 18 Haziran 2019; 139 (25):e1082-e1143.

2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141-56

4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020(41):111-88

5. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res*. 1982 Mar;23(3):466-73

6. Filipiak KJ, Zawadzka-Byśko M. Statyny u chorych z niewydolnością nerek--aktualne miejsce w terapii [Statins in patients with renal failure--the current therapeutic status]. *Przegl Lek*. 2005;62 Suppl 2:51-4. Polish. PMID: 16623120.

7. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med*. 2001 Oct 01;111(5):390-400.

8. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Nov;32(6):631-639.

9. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5

10. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):S35-S65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003.

11. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(6):373-418.

12. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *JAC*. 2016;67(20):2395-2410. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.071.

13. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Haffner SM. Comparison of the Associations of Apolipoprotein B and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol With Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With the Metabolic Syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2687-2693. doi: 10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94.

14. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4;(1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.

15. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. [Updated 2023 Jul 3].

## Sahadan Tecrübeler: Aspirin Primer Korumada Verilmeli mi, Verilmemeli mi?

Araş. Gör. Dr. Gülşah ONUR\*

Araş. Gör. Dr. Nadide YILDIZ\*

\*Hacettepe Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Aspirin steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar arasında yer alır ve analjezik, anti-inflamatuar, antipiretik, anti-agregan etkilere sahiptir (1). Bu oturumda aspirinin primer korumadaki yeri güncel kılavuzlar ve literatür ışığında tartışılacaktır.

Aspirinin kardiyovasküler hastalıkların primer korunmasında, bazı yayınlara göre kolorektal kanser insidansını azaltmada, tromboz riskini artıran bazı onkoloji ilaçlar ile ilişkili primer korumada, gebelikte preeklampside korunmada yeri bulunmaktadır.

En son 2019 yılında yayınlanan ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) kılavuzuna göre yüksek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski taşıyan ancak kanama riskinde artış olmayan 40 ile 70 yaş arası seçilmiş yetişkinler için aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların birincil önlenmesi için düşük dozda aspirin (günde 75-100 mg oral) düşünülebilir. 70 yaş üstü yetişkinlerde bu yaştaki kanama riskinde artış nedeniyle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık birincil önlenmesi için düşük doz aspirin rutin olarak uygulanmamalıdır. Kanama riski yüksek olan her yaştaki erişkinlerde kardiyovasküler hastalık birincil önlenmesi için düşük doz aspirin uygulanmamalıdır (2). 2021 yılında yayınlanan ESC (European Society of Cardiology) kılavuzuna göre ise yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan, özellikle eşlik eden diyabeti olan 70 yaş altında hasta grubunda kararlar vaka bazında hem iskemik risk hem de kanama riski dikkate alınarak alınmalıdır (3). 2022 yılında yayınlanan USPSTF (United States Preventive Services Task Force) önerilerine göre ise 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %10 veya daha fazla olan 40 ile 59 yaş arası yetişkinlerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık primer korunması için düşük doz aspirin kullanımına başlama kararı bireysel olmalıdır. USPSTF, 60 yaş ve üzeri yetişkinlerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların birincil önlenmesi için düşük dozda aspirin kullanımına başlanmamasını tavsiye etmektedir (4).

Aspirinin kolorektal kanser riskini azalttığına dair yayınlar mevcuttur; fakat kolorektal kanseri önlemedeki yararları konusunda sınırlı kanıt mevcuttur, ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. En son 2020 yılında yayınlanan BSG/ACPGI/UKCGG'nin (British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/United Kingdom Cancer Genetics Group) ailesel kolorektal kanserin yönetimine yönelik kılavuzunda düzenli günlük aspirin kullanımı Lynch Sendromu olan bireylere, kolorektal kanser riskini azaltması nedeniyle primer korumada önerilir. Bu etki ancak düzenli 3-5 yıl aspirin kullanımı ile ortaya çıkmaktadır (5). 2021'de yayınlanan EHTG/ESCP (European Hereditary Tumour Group/European Society of Coloproctology) kılavuzunda ise Lynch Sendromu olan hastalarda günlük aspirin alımı kolorektal kanser riskini azaltır (6).

Kanser tedavisi alan bazı hastalarda yine primer korumada aspirin önerilmektedir. 2022'de yayınlanan AHA (American Heart Association) raporuna göre artan tromboz riski nedeniyle immün modülatör ilaç veya ponatinib ile birlikte deksametazon kullanan hastalara düşük doz aspirin primer korumada verilmelidir (7).

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) Komisyon Görüşüne göre kadınlarda preeklampsiyi önlemek amacıyla risk grubundaki kadınlara primer korumada düşük dozda aspirin (günde 81 mg oral) verilmelidir. 12 ile 28. gebelik haftaları arasında (optimal olarak 16. haftadan önce) başlanmasını ve doğuma kadar günlük olarak sürdürülmesi önerilmektedir (8).

Aspirinin yan etkileri arasında gastrit, gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanama, hemorajik inme, aşırı duyarlılık reaksiyonları, Reye Sendromu bulunmaktadır. Kontrendikasyonları arasında ise kanama riskini artıran faktörler (geçirilmiş kanama öyküsü, aktif peptik ülser, 70 yaş üzerinde olmak, trombositopeni, koagülopati, kronik böbrek hastalığı, alkol tüketimi, kanamayı artıran diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı), ciddi karaciğer yetmezliği, emzirme, aspirin alerjisi/intoleransı, ibuprofen alerjisi, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla ilişkili bronkospazmı olan astım hastaları, Dang humması, sarı hemorajik ateş, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, viral enfeksiyon geçiren çocuklar, 16 yaş altı (Kawasaki hastalığı olanlar hariç), kontrolsüz hipertansiyon sayılabilir. Bu hasta grubuna aspirin vermekten kaçınılmalıdır (2, 9, 10).

### KAYNAKÇA

1. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003;110(5-6):255-258. doi:10.1016/s0049-3848(03)00379-7
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e649-e650] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e60] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e774]. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task

Force Recommendation Statement. JAMA. 2022;327(16):1577-1584. doi:10.1001/jama.2022.4983

5. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/UK Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut 2020;69:411-444

6. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L et al. European Guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg 2021;108:484-498

7. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(15):e811-e838. doi:10.1161/CIR.0000000000001056

8. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):254-256. doi:10.1097/AOG.0000000000002709

9. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin) [Updated 2023 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.

10. Miser WF. Appropriate aspirin use for primary prevention of cardiovascular disease. Am Fam Physician. 2011;83(12):1380-1386.

## Non-Steroidall Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Parasetamol ve Metamizol

**Tolga Aydın**

Çankırı Devlet Hastanesi

### NON-STERÖİDAL ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ,steroid dışı yangı önleyici ilaçlar, ateş düşürücü(anti piretik), ağrı kesici (analjezik) ve inflamasyonu azaltıcı (anti-inflamatuvar) ilaçlardır. Bu gruptaki etken maddeleri benzer etkileri olan steroidlerden farkını vurgulamak için non-steroidal ismi kullanılır(1). Analjezik etkileri; anti-inflamatuvar etkisi bulunmayan fakat güçlü analjezikler olan narkotik analjeziklerinkine göre, anti-inflamatuvar etkileri; en güçlü anti-inflamatuvar ilaçlar olan glukokortikoidlere (fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek etki gösteren) göre zayıftır (2).

1987 de grubun prototipi, ilk NSAİİ olan asetilsalisilik asid (ASA) Felix Hoffman tarafından keşfedilmiştir. Fenilbutazon 1949 yılında keşfedildikten sonra ilk defa bu grup ilaçlar için NSAİİ isimlendirilmesi kullanılmaya başlanmıştır. Nasıl etki ettiği araştırmaları devam ederken 1971 yılında Sir John Vane siklooksijenaz(COX) enzim inhibisyonu yaptıklarını saptamıştır (3).

Avrupa genelinde NSAİİ tüm reçetelerin %7,7'sini oluşturmaktadır. İbuprofen ve Aspirin'in de dâhil olduğu bazı NSAİİ'ın görece güvenli olarak değerlendirilmeleri ve tüm dünyada reçetesiz olarak satılması ile birlikte aslında gerçek oranın bundan daha fazla olduğu düşünülmektedir. NSAİİ kullanım oranı kadınlarda erkeklerden daha fazladır ve yaş ile birlikte de bu oran artmaktadır. NSAİİ içeren reçetelerin %90'ının 65 yaş ve üzerine ait olduğu bilinmektedir (4, 5).

### PROSTANOİTLERİN ÜRETİMİ VE NSAİİ'İN ETKİ MEKANİZMALARI

Hücre membranında yer alan fosfolipidlerden fosfolipaz A2 enzimi aracılığı ile araşidonik asid oluşur. Araşidonik asid tüm prostanoiterin (eikozanoidlerin) temel yapıtaşıdır. Araşidonik asid ise siklooksijenaz (COX) izoenzimleri (COX-1 ve COX-2) ile önce prostaglandin (PG) G'ye sonra PGH<sub>2</sub> 'ye dönüşmektedir. Daha sonra bir seri ardışık reaksiyon ile PGD<sub>2</sub> , PGE<sub>2</sub> , PGF<sub>2</sub>α, PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub> ) üretimi gerçekleşmektedir (6). Prostanoitlerin dokularda dağılımı hücrel enzimatik maddelere bağlı olmasına rağmen fizyolojik ve patolojik yanıtları çok geniş bir aralıktaki etkiler (7).

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) özellikle damar endotelinde bulunur. Araşidonik asitten PGI<sub>2</sub> oluşumu esas olarak COX-2 enzimi tarafından katalize edilir. PGI<sub>2</sub> trombositlerin agregasyonunu ve adhezyonunu önler. Ayrıca kardiyovasküler sistemde çok güçlü bir vazodilatör etkiye sahiptir. Aynı şekilde PGD<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> de vazodilatör etkilidir (8).

Araşidonik asitten Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) oluşumu esas olarak COX1 enzimi tarafından katalize edilir. TXA<sub>2</sub> direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olur. TXA<sub>2</sub> PGI<sub>2</sub>'nin aksine vazokonstriktör etkiye sahiptir. TXA<sub>2</sub> bronşlarda bronkokonstriktör etki gösterirken, PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> bronkodilatör etkilidir. PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> ve özellikle PGI<sub>2</sub> GİS'de bikarbonat sekresyonunu ve kan akımını düzenler. Bunlar asit sekresyonunu azaltarak gastrik mukozanın korunmasını sağlar. TXA<sub>2</sub> damar permeabilitesini artırarak ödeme neden olur. PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> ise böbreklerde TXA<sub>2</sub>'dan farklı olarak renal kan akımını ve idrar atılımını (diürez) artırır (8).

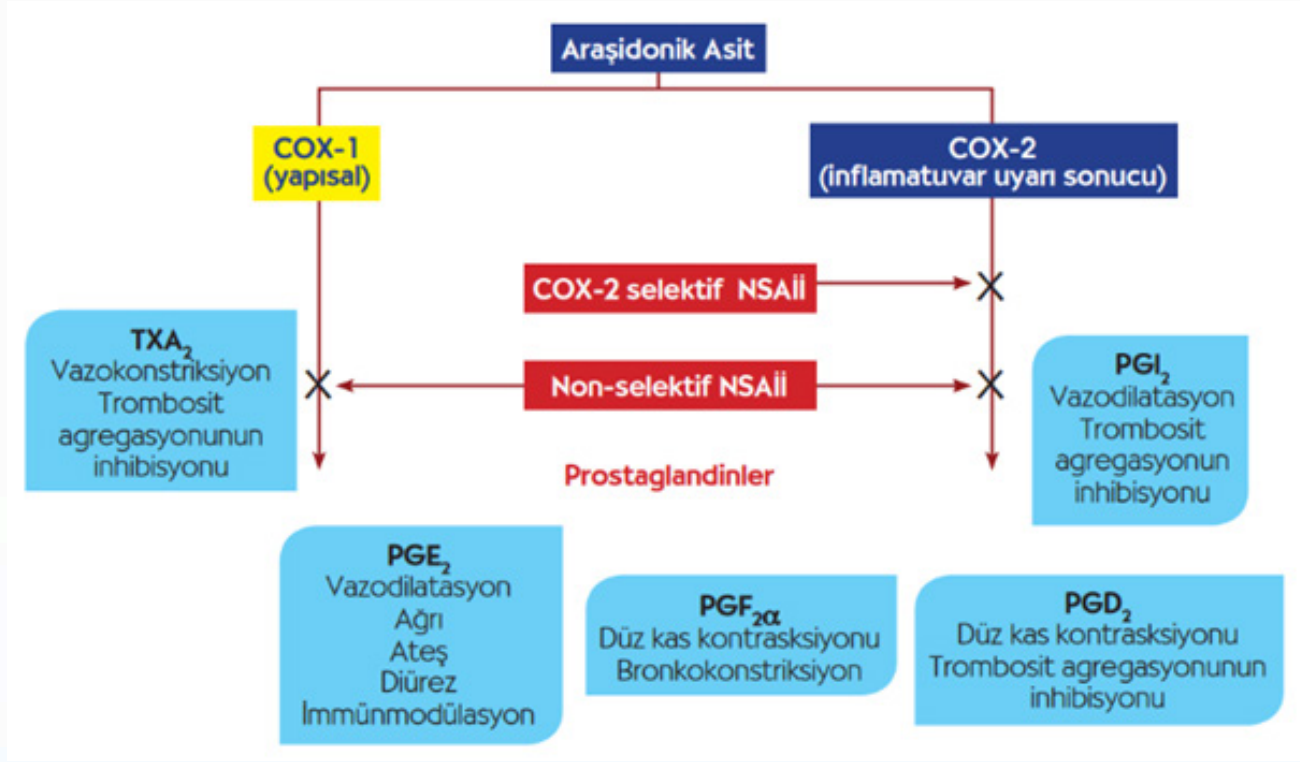
Prostanoitler aynı zamanda doku hasarında ve inflamasyonda vücudun cevap vermesine aracılık ederler. PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> histamin veya bradikinin gibi otokoidler ile sinerji oluşturarak kuvvetli vazodilatör etki gösterir. İnflamasyonlu bölgelerde sinerjistik etkileriyle kılcal damarlardaki kan akışını artırarak inflamasyona katkıda bulunup, damar permeabilitesini artırır. Aynı zamanda duyuşal liflerdeki periferall uçları duyarlılaştırarak hiperaljezi oluştururlar. PGE<sub>2</sub> nöronları da etkiler ve sistemik yanıtlarıyla ateş, yorgunluk ve ağrıda aşırı duyarlılığa neden olur (9).

NSAİİ'm, yukarıda bahsedilen üç etki açısından temel mekanizmaları siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) ile oluşan prostanoitlerin biyosentezinin inhibisyonudur. Şekil 1' de gösterilmiştir (2). NSAİİ, COX enziminin aktif bölgesiyle etkileşmek için araşidonik asit ile yarışır (7). COX-1 ve COX-2 izoformlarının farklı görevleri vardır ve bu izoenzimlerin inhibisyonları ile oluşan etkiler ve yan etkiler de birbirinden farklılıklar göstermektedir (10). COX-1 izoenzimi yapısal olarak birçok dokuda (endotel, monositler, gastrointestinal epitel hücreleri, trombositler vb) bulunmaktadır, konstitütif/ yapısal form olarak adlandırılmaktadır. COX-1 izoenzimi ile oluşan prostanoitler arasında PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> aracılığı ile yukarıda da bahsedildiği gibi gastrik mukozanın korunması ve renal kan akımının düzenlenmesi, TXA<sub>2</sub> aracılığı ile trombosit agregasyonu sayılabilir. Bu enzimin inhibisyonu ile NSAİİ'm çok iyi bilinen yan etkileri ortaya çıkmaktadır. COX-2 izoenzimi yapısal olarak çok az dokuda (lökositler, vasküler düz kas hücreleri, sinoviyositlerde) bulunmaktadır,



indüklenebilir form olarak adlandırılmaktadır, sağlıklı insanlarda neredeyse görülmez. Üretimi mitojenler, sitokinler ve endotoksin gibi bir uyarı ile aktivitesi indüklenebilir ve COX-2 ürünü PG'ler inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynar ve kızarıklık, ateş, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi karakteristik inflamatuvar semptomlardan sorumludurlar. Genel olarak COX-2 inhibisyonu NSAİ'ın istenen etkilerini sağlamaktadır (11-13).

Şekil 1. NSAİ başlıca etki mekanizmaları



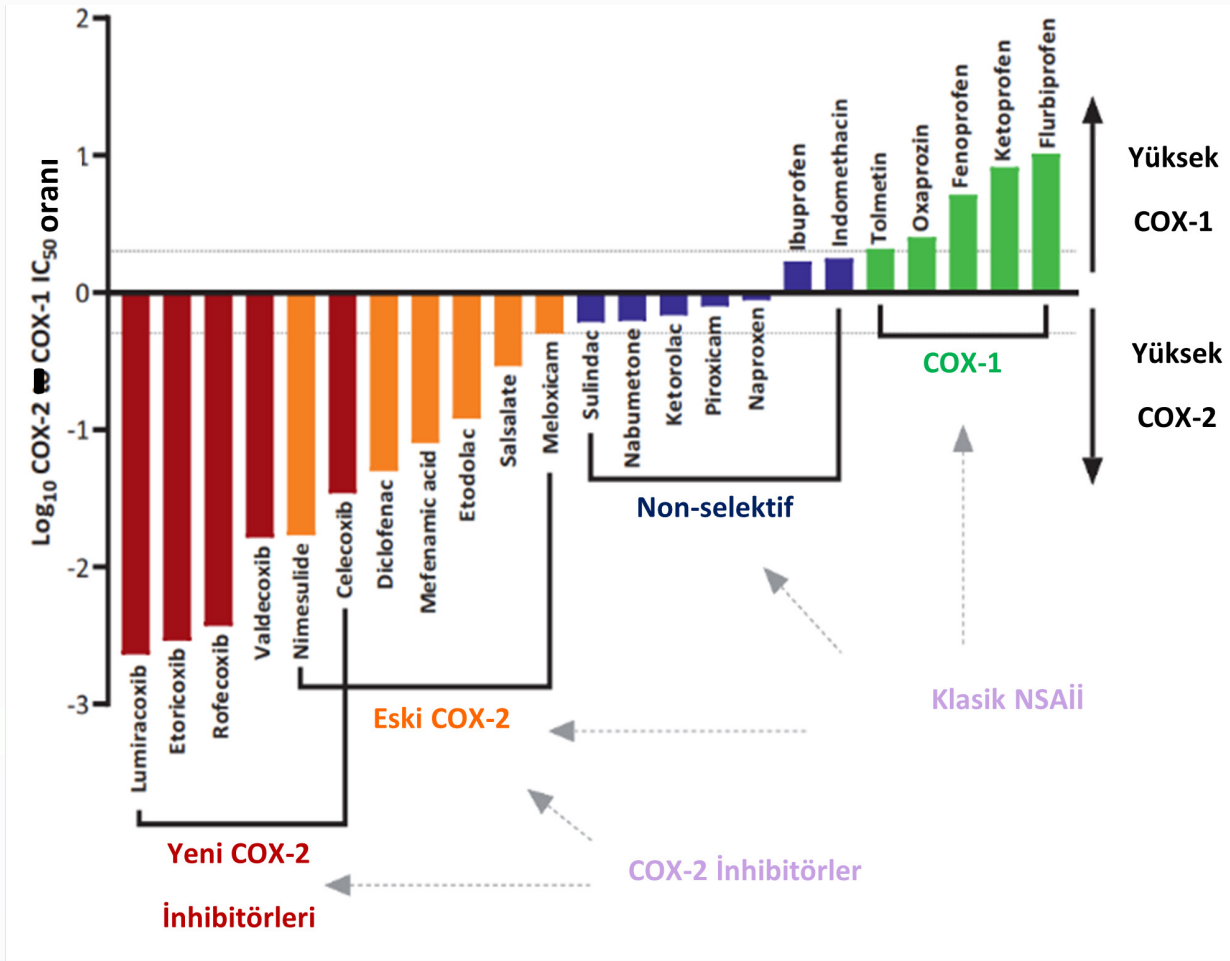
Klasik NSAİ ilaçlar COX-1 inhibisyonu ile mide ve böbreklerdeki fizyolojik PG'lerin biyosentezini inhibe ederek Gİ iritasyona sebep olurken, COX-2 inhibisyonu yoluyla da hasarlı dokuda proinflamatuvar PG'lerin üretimini düşürüp antiinflamatuvar etki yaparlar (7).

Gastrik mukozanın bütünlüğünden ve renal fonksiyondan sorumlu PG'ler sadece COX-1 yoluyla üretilirken, inflamatuvar yanıtla neden olan PG'ler ise sadece COX-2 yoluyla üretilir. COX-2 böbrekler üzerinde iyileştirici etki göstermesi yanında, hem doğal hem de patofizyolojik (karaciğer sirozu, renal yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliği) koşullarda renal fonksiyonun (perfüzyon, su kullanımında, renin yapımında) önemli bir bölümünün düzenlenmesinde rol oynar. Bu hastalarda NSAİ ilaçlar ve/veya selektif COX-2 inhibitörü kullanılması vazodilatör PG'lerin sentezini azaltacağından renal iskemik risk artar (14).

Selektif COX-2 inhibitörü ilaçlar, mukoza hasarına bağlı Gİ yan etkiler oluşturmaları açısından genel olarak güvenilir ilaçlardır. Ancak COX-2 indüksiyonu ve bu enzim aracılığıyla oluşan 'yararlı' prostaglandinlerin olaya karıştığı peptik ülser iyileşmesi, Helicobacter pylori gastriti ve inflamatuvar kolon hastalığı gibi Gİ patolojiler ve böbreğin hemodinamik ve su-tuz itrahi ile ilgili işlevleri üzerinde bu grup ilaçlar da klasik NSAİ ilaçlar gibi olumsuz etki yapabilirler (8).

Selektif COX-2 inhibitörleri vücutta doğal PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> oranını bozarak ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olurlar. Trombosit agregasyon ve adhezyonunu önleyen PGI<sub>2</sub>'nin sentezi COX-2 enzimi tarafından katalizlendiği için selektif COX-2 inhibitörlerinin trombotik etki potansiyelleri vardır. Ayrıca selektif COX-2 inhibitörlerinin protrombotik bir prostanoit olan ve TX'nın sentezinde rol oynayan COX-1'e dokunmamaları bu ilaçların trombotik etkinliklerinin artmasına neden olurlar. Bu olaylar selektif COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki yan etkilerini açıklar. Bu yan etkiler; ölümlü sonuçlanabilen tromboembolik olaylar, hipertansiyon, Mİ ve trombotik inme olarak sayılabilir. Rofekoksibin piyasadan çekilmesi bu yan etkilerden dolayıdır (8).

NSAİ'lerin önerilen sınıflandırılması ve siklooksijenaz izoform inhibisyon selektivitesi Şekil-2 de gösterilmiştir (15).



Şekil 2. Aspirin dışı NSAİ'ın önerilen sınıflandırılması ve siklooksijenaz izoform inhibisyon selektivitesi

## PARASETAMOL

İlk kez 1878 yılında sentezlenen, şimdilerde antipiretik ve analjezik amaçlı en sık kullanılan ilaçlardan biri olan parasetamol (asetaminofen, para-asetil-amino-fenol) 1893 yılında tıbbi kullanıma girmiştir (16). Sentezlendiği yıllardan 1950'li yıllara kadar tıbbi kullanımını sınırlı kalan parasetamol, aslında güçlü analjezik ve antipiretik olan asetanilid ve fenasetinin aktif metabolitinin olduğu anlaşılıp ayrıca fenasetinin nefrotoksik etkisi nedeniyle kullanımdan kalkması ve asetilsalisilik asit – reye sendromu ilişkisinin ortaya konulmasından sonra, en sık tüketilen ilaçlar listesine girmeye başlayacaktır (17, 18).

Parasetamol özellikle çocuk, yaşlı, gebe gibi özel gruplar başta olmak üzere tıbbi kullanımdaki en güvenilir analjezik/antipiretik ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Enteral formülasyonlarıyla hafif ve orta şiddeteki ağrılarda kullanılan parasetamol, parenteral formunun kullanıma girmesiyle postoperatif şiddetli ağrılarının tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (19, 20).

## ETKİ MEKANİZMASI

Sentezinin üzerinden yüz elli yıla yakın zaman geçmiş olsa da analjezik ve antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Etki mekanizmasında periferik ve/veya santral yolların yer aldığı belirtilmektedir. Parasetamolün siklooksijenaz (COX) inhibitörleriyle farmakolojik olarak bazı ortak özellikler gösterdiği belirtilse de, zayıf antiinflamatuvar özellik göstermesi onun tipik COX inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca COX inhibitörlerinin etki göstermediği ağrı modellerinde parasetamolün analjezik etki göstermesi onun COX inhibisyonundan farklı etki mekanizması olabileceği fikrini güçlendirmiştir (21-24). Etki mekanizması üzerine yapılan birçok çalışma sonucunda potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. *Graham ve Scott*'ın 2005 yılında yaptıkları çalışmada COX enzim inhibisyonu (25), *Raffa ve arkadaşları* endojen opioidlerjik sistemle etkileşim (26), *Bujalska* 2004 yılında yaptığı çalışmada L-arjinin/nitrik oksit (NO) yolağının etkisi (23), *Björkman ve arkadaşları* P maddesi veya N-metil-D

aspartat (NMDA) aracılı etkisi (21), *Roca-Vinardell ve arkadaşlarının 2003 yılında & Pickering ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmalarda inen inhibitör serotonerjik yolak üzerine etkisi (27, 28), Mallet ve arkadaşları parasetamolün aktif metabolitlerinin beyinde kanabinoid (CB) ve vaniloid reseptörleri üzerine etkisi (29) parasetamolün etki mekanizmaları olarak gösterilmiştir. Ayrıca Murakami ve arkadaşları ile Aronoff ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise ortamdaki araşidonik asit miktarı attıkça, parasetamolün de PG sentez inhibisyonu özelliğinin azaldığını; düşük oksidanlı (daha az peroksit içeren) endotel hücrelerindeki COX enzimini, yüksek oksidanlı (daha çok peroksit içeren) trombositlerdeki COX enzimine göre daha selektif olarak inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (30, 31).*

Görüldüğü gibi parasetamolün COX enzim inhibisyonu yaptığına dair bir şüphe olmamasına karşın hangi COX izoenziminin hangi konsantrasyona sahipken inhibe ettiği kesin değildir. Kaldı ki parasetamolün analjezik etkisinde serotonerjik sistem, kannaboid ve vaniloid reseptörleri gibi başlıca başka mekanizmaların varlığı da gösterilmiştir.

## METAMİZOL

İlk kez 1922 yılında Almanya’da kullanılan metamizol (dipyrone) non- opioidal analjezik, antipiretik, spazmolitik ve zayıf antiinflamatuvar etkisi olan bir ön ilaçtır. Oral alındıktan sonra hemen aktif metabolitlerine dönüşürken, intravenöz uygulamalar sonrasında yaklaşık 15 dakika kadar vasküler yatakta metamizol haliyle bulunup sonrasında aktif metabolitlerine dönüşmektedir (32, 33).

## ETKİ MEKANİZMASI

Metamizolün etki mekanizması da parasetamol gibi net olarak hala anlaşılammıştır. Yine parasetamol gibi etki mekanizmasında periferik ve/veya santral yolakların yer aldığı düşünülmektedir.

Analjezik etkinliğinin siklooksijenaz enzim inhibisyonu üzerinden olduğu ortaya konya da temelde COX-1 ve COX-2 üzerinden değil başlıca COX-3 inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği çalışmalarda gösterilmiştir (32, 34-36). Aynı zamanda kannabinoid reseptörlerinin uyarılması yoluyla da etki gösterdiği; ve naloksonun metamizolün analjezik etkisini bloke ettiğinden, endojen opioid sistemi ile de etkileşimde olduğu ifade edilmektedir (33, 36).

Antipiretik etkinliği, NSAİİ da olduğu gibi PGE2 sentez inhibisyonu üzerinden olduğu gibi , PG’den bağımsız yolaklar üzerinden de gerçekleştiği bilinmektedir (35, 36). Lakin ateş yönetiminde ilk seçenek ajan olmaya ve uzun süreli kullanılmaya uygun bir molekül olmadığı da vurgulanmıştır (37).

Zayıf anti-inflamatuvar etkisi, düşük oranda olan COX-1 ve COX-2 inhibisyonu aracılı olduğu düşünülmektedir (38).

Trombositlerde TXA2 sentezinin inhibisyonu yoluyla trombosit agregasyonu üzerinde doza bağımlı bir etkiye sahip olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (39).

Çeşitli çalışmalar ve hayvan deneylerinde, metamizolün inositol fosfat sentezini azaltarak hücre içi Ca<sup>2+</sup> salınımının inhibisyonu üzerinden spazmolitik etkinliğinin de olduğunu gösterilmiştir (39-41).

## KAYNAKLAR

1. Buer JK. Origins and impact of the term ‘NSAID’. *Inflammopharmacology*. 2014;22:263-7.
2. Göktürk HS. Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı? *Güncel gastroenteroloji*. 2017;21(1):31-7.
3. Ardoin SP, Sundy JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(3):221-6.
4. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *The American journal of medicine*. 2001;110(1):S4-S7.
5. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(2):121-32.
6. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of pain research*. 2015:105-18.
7. Griswold DE, Adams JL. Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date. *Medicinal research reviews*. 1996;16(2):181-206.

8. Gökşen US, Kelekçi NG. Antiinflatuvar tedavide yeni bir yaklaşım: siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörleri. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2010(1):81-117.
9. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. Trends in molecular medicine. 2002;8(8):390-6.
10. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2011;31(5):986-1000.
11. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences. 2008;11(2):81s-110s.
12. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacological reviews. 2004;56(3):387-437.
13. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and- 2. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(52):33157-60.
14. Gambaro G. Strategies to safely interfere with prostanoid activity while avoiding adverse renal effects: could COX-2 and COX-LOX dual inhibition be the answer? Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17(7):1159-62.
15. Bonnesen K, Schmidt M. Recategorization of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to clinical relevance: abandoning the traditional NSAID terminology. Canadian Journal of Cardiology. 2021;37(11):1705-7.
16. KARAKUŞ O, İLKAYAF, YILMAZ MZ. Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2013;30(1s):9-14.
17. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS drug reviews. 2006;12(3-4):250-75.
18. GLEZEN WP. Aspirin and Reye's syndrome. American Journal of Diseases of Children. 1982;136(11):971-2.
19. Celik M, Saricaoglu F, Canbay O, Uzumcigil A, Leblebicioglu G, Aypar U. WITHDRAWN The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. Minerva Anestesiologica. 2011.
20. Tablov B, Popov I, Tablov V, Radev R. Administration of Perfalgan (paracetamol) for postoperative analgesia in obstetrics and gynaecology. Akusherstvo i ginekologija. 2005;44(7):50-4.
21. Björkman R, Hallman K, Hedner J, Hedner T, Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. Pain. 1994;57(3):259-64.
22. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiologica Scandinavica Supplementum. 1995;103:1-44.
23. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. Pharmacological Reports. 2004;56(5):605-10.
24. Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Botting RM. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. European journal of pharmacology. 2006;538(1-3):57-65.
25. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. American journal of therapeutics. 2005;12(1):46-55.
26. Raffa R, Walker E, Sterious S. Opioid receptors and paracetamol (acetaminophen). Eur J Pharmacol. 2004;503:209-10.
27. Pickering G, Estève V, Lorient MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;84(1):47-51.
28. Roca-Vinardell A, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Micó JA. The Role of 5-HT1A/BAutoreceptors in the Antinociceptive Effect of Systemic Administration of Acetaminophen. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2003;98(3):741-7.
29. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain. 2008;139(1):190-200.
30. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H 2 synthases. 2006.

31. Murakami M, Naraba H, Tanioka T, Semmyo N, Nakatani Y, Kojima F, et al. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(42):32783-92.
32. De Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJ, de Wildt SN. The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Pediatric Anesthesia*. 2017;27(12):1193-201.
33. Miljković MN, Rančić NK, Simić RM, Stamenković DM, Dragojević-Simić VM. Metamizole: Current status of the safety and efficacy. *Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal*. 2018;5(3):694-704.
34. Chandrasekharan N, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(21):13926-31.
35. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliative medicine*. 2017;31(1):26-34.
36. Jasińska A, Masłanka T, Jaroszewski J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*. 2014;17(1).
37. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: a review profile of a well-known “forgotten” drug. Part II: Clinical profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(2):3605-19.
38. Tatsuo M, Carvalho W, Silva C, Miranda A, Ferreira S, Francischi J. Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation*. 1994;18:399-405.
39. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: a review profile of a well-known “forgotten” drug. Part I: pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012;26(6):3329-37.
40. Falch C, Vicente D, Häberle H, Kirschniak A, Müller S, Nissan A, Brücher B. Treatment of acute abdominal pain in the emergency room: a systematic review of the literature. *European Journal of Pain*. 2014;18(7):902-13.
41. Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, Gene E, Bugarín R, Martín A, et al. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyrone in acute renal colic. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63:751-60.

## Sistemik Jüvenil İdiopatik Artritte Biyolojik Ajan Kullanımı

(Dr. Raziye Burcu Taşkın)

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) çocuk çağının en sık kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı olup yaklaşık prevalansı 1-4/1000 olarak bildirilmiştir (1). Hastalığın ana tanısıl ölçütleri, 16 yaşından önce başlayan, 6 haftadan uzun süren, bir veya daha fazla eklemi tutan artritin varlığı ve artrite neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıdır. Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology) (ILAR) 2001 sınıflama kriterlerine göre 7 alt tip belirlenmiştir(2).

JİA'lı hastaların yaklaşık %10-20'sini sistemik JİA alt grubu oluşturmaktadır (3). Sistemik JİA diğer alt gruplardan farklı olarak ateş, döküntü ve serozit gibi sistemik belirtilerle kendini gösterir. Hastalık her yaşta tanı alabilmesine rağmen en sık başlangıç 1-5 yaş olarak bildirilmiştir. Klasik klinik bulguları artrit ve veya günde bir ya da iki kez pik yapan ateşe eşlik eden döküntü, jeneralize lenfadenopati, hepatomegali/splenomegali ve serozittir. Özgül olmayan sistemik inflamasyon belirtileri hemen her zaman vardır (4). Sistemik başlangıçlı JİA'nın en önemli komplikasyonu hayatı tehdit eden makrofaj aktivasyon sendromu'dur (MAS). Hastalık seyirinde gelişebilecek diğer komplikasyonlar AA tipi amiloidoz, osteopeni, büyüme geriliği ve eroziv artrit, interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyondur (1).

### Tedavi

Kortikosteroidler, steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar ve metotreksat, uzun süredir sistemik JİA tedavisinin temel dayanağını oluşturmuştur. Patogenezin netleşmesiyle beraber tedavi yönetimi de değişmiştir. Sistemik başlangıçlı JİA'da diğer alt gruplardan farklı olarak patogenezdaki en önemli stokinler IL-1 ve IL-6'dır. Bu nedenle yeni biyolojik tedavilerin ana hedefi bu sitokinlerin nötralizasyonudur (5). Sistemik JİA'da güncel tedavi yaklaşımı 2021 American College of Rheumatology (ACR) klavuzuna göre yapılmaktadır. Klavuva göre yeni tanı alan hastalarda ilk basamak tedavi IL-1 ya da IL-6 inhibitörleriyle monoterapidir (6).

### IL-1 inhibitörleri

IL-1 sitokin ailesi, doğal immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili olup, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere 2 proinflamatuvar sitokini içerir. Bunlar IL-1 reseptörüne (IL-1R) bağlanarak etkilerini gösterir (7). IL-1, sistemik JİA'nın patogenezinde yer alan doğal ve adaptif immün mekanizmalarda rol oynar. Hastalığın erken fazında IL-1'in doğal immünite aktivasyonu ile ateş, döküntü ve erken sinovit gibi semptomlara yol açtığı bilinmektedir. Geç fazda ise IL-1'in T-reg hücre aktivitesini inhibe ederek ve proinflamatuvar Th17 hücrelerinde T hücre farklılaşmasını uyararak adaptif düzenleyici mekanizmalara etki ederek kronik artriti sürdürdüğü düşünülmektedir (8). Yapılan çalışmalarda sistemik JİA'lı hastaların yaklaşık %60'ının ilk basamak tedavi olarak anti IL-1 ile remisyona ulaştığı gösterilmiştir (9,10).

Anti-IL-1 ilaçlar; anakinra, kanakinumab, riloncept ve gevokizumab olup ülkemizde çocuk romatoloji alanında ilk ikisi kullanılmaktadır.

### Anakinra

İnsan rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1R'ne bağlanarak, IL-1 $\alpha$  ile IL-1 $\beta$ 'nin reseptöre bağlanmasını engelleyerek aktivitelerini önler (11). Çocuklarda 1-4 mg/kg/gün dozundan, subkutan ya da IV kullanılır. Yarılanma ömrü 4-6 saat olması nedeniyle günlük enjeksiyon yapılması gerekmektedir (12). Çok merkezli, çift kör bir çalışmada 24 sistemik JİA'lı hastanın 12'si anakinra 12'si plasebo grubuna alınmış ve anakinra grubunun %84'ünde birinci ayda tedavi yanıtı olduğu görülmüştür. Ancak poliartiküler tanılı olguların zaman içinde ilaç yanıtında azalma olduğu görülmüştür (13). Başka bir çalışmada sistemik JİA'lı hastaların %40'nın anakinraya yanıt verdiği, yanıtız hastaların sistemik bulgularının düzeldiği ancak artrit bulgularının düzelmediği gözlemlenmiştir (14). Anakinra genellikle iyi tolere edilmekte olup, ciddi yan etki nadiren görülür. Uygulamasındaki en önemli zorluk her gün uygulanması ve enjeksiyon yerlerinde oluşabilen yerel reaksiyonlarıdır. Tüberküloz insidansında artış yok gibi görünmektedir (15). Yarı ömrü kısa olduğu için gerekli durumlarda kesildiğinde, yan etkilerin hızla düzelmesine izin verir.

### Kanakinumab

Kanakinumab (Ilaris) bir monoklonal IgG1 antikoru olup; IL-1 $\beta$  için yüksek özgüllük ve afiniteye sahip insan immünooglobulin mAb'dur. IL-1 $\beta$ 'ya bağlanarak, IL-1 $\beta$ 'nin IL-1 reseptörlerine bağlanma yeteneğini inhibe eder ve böylece IL-1 $\beta$  aracılı inflamatuvar kaskadın yayılmasını engeller (16). Ayrıca C-reaktif protein (CRP) ve IL-6'nın hızlı bir şekilde azalmasına neden olur. Sistemik JİA'lı olgulardaki etkinliği yapılan faz III çalışmada gösterilmiştir (17). İki randomize kontrollü faz III çalışmada da kanakinumabın aktif sistemik JİA'da etkinliğini göstermiştir (18).

Kanakinumab 2013 yılında Amerika’da FDA tarafından iki yaş ve üzeri sistemik JİA olgularında endikasyon almış ve kullanım dozu 40 kg’ın altındaki çocuklar için 4 mg/kg/4-8 hafta, 40 kg’ın üstündekiler içinse 150 mg/doz/8 hafta olarak önerilmektedir. Yerel enjeksiyon reaksiyonunun daha az olması ve günlük enjeksiyon gerektirmemesi nedeniyle anakinradan daha konforlu bir tedavi seçeneğidir.

## IL-6 inhibitörleri

Artmış serum IL-6 seviyelerinin aktif sistemik JİA’lı hastalarda, eklem tutulumu ve trombositozun şiddeti ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, IL-6’nın sistemik JİA patogenezindeki rolünü kanıtlamıştır (19). 2011 yılında tosilizumab sistemik JİA tedavisi için FDA onayı almıştır. Dünya çapında pazarlanan tosilizumab, sarilumab, clazakizumab ve sirukumab gibi birçok seçenek olsa da ülkemizde pediatrik romatolojide sadece tosilizumab kullanılmaktadır.

## Tosilizumab

IL-6 reseptörüne yönelik humanize bir monoklonal antikorudur. IL-6 reseptörüne bağlanarak, IL6-IL6R bağlantısını ortadan kaldırarak IL-6 sinyalini engeller (20). 56 sistemik JİA’lı hasta ile yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmada, %91 hasta 6. haftanın sonunda tedavi yanıtı gözlenmiştir (21). Aktif sistemik JİA’lı iki yaş ve üzeri çocuklarda tosilizumab monoterapisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (6). Kullanım dozu 30 kg’ın altına 12, üstüne 8 mg/kg/2-4 haftadır (22). En sık görülen yan etki solunum yolu enfeksiyonlarında artış karaciğer fonksiyonlarında bozulma, nötropeni, trombositopeni, yüksek kolesterol seviyeleridir (23).

## Kaynakça

- Lee, Jennifer JY, and Rayfel Schneider. “Systemic juvenile idiopathic arthritis.” *Pediatric Clinics* 65.4 (2018): 691-709.
- Petty, Ross E., et al. “International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001.” *The Journal of rheumatology* 31.2 (2004): 390-392.
- Prakken, Berent, Salvatore Albani, and Alberto Martini. “Juvenile idiopathic arthritis.” *The Lancet* 377.9783 (2011): 2138-2149.
- Giancane, Gabriella, et al. “Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment.” *Rheumatology and therapy* 3 (2016): 187-207.
- Sheno, Susan, and Carol A. Wallace. “Diagnosis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.” *The Journal of Pediatrics* 177 (2016): 19-26.
- Onel, Karen B., et al. “2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis.” *Arthritis & Rheumatology* 74.4 (2022): 553-569.
- Palomo, Jennifer, et al. “The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases.” *Cytokine* 76.1 (2015): 25-37.
- Nigrovic, Peter A. “Is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis?.” *Arthritis & rheumatology* 66.6 (2014): 1405-1413.
- Nigrovic, Peter A., et al. “Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series.” *Arthritis & rheumatism* 63.2 (2011): 545-555.
- Vastert, Sebastiaan J., et al. “Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study.” *Arthritis & rheumatology* 66.4 (2014): 1034-1043.
- Bozkaya Yücel B AÖ. interlökinleri inhibe eden biyolojik ajanlar. Türkiye Klinikleri Çocukluk Çağı romatolojik Hastalıklarının Yönetimi ve Tedavisi. 2022:40-9.
- Grevich, Sriharsha, and Susan Sheno. “Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition.” *Adolescent health, medicine and therapeutics* (2017): 125-135.
- Quartier, Pierre, et al. “A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial).” *Annals of the rheumatic diseases* 70.5 (2011): 747-754.
- Gowdie, Peter J., and M. L. Shirley. “Juvenile idiopathic arthritis.” *Pediatric Clinics* 59.2 (2012): 301-327.
- Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 8909834.
- Rondeau, Jean-Michel, et al. “The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody

neutralizing IL-1 $\beta$ ." *MAbs*. Vol. 7. No. 6. Taylor & Francis, 2015.

- Ruperto, Nicolino, et al. "Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials." *Annals of the rheumatic diseases* 77.12 (2018): 1710-1719.
- Ruperto, Nicolino, et al. "Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis." *New England Journal of Medicine* 367.25 (2012): 2396-2406.
- de Benedetti, Fabrizio, et al. "Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 34.9 (1991): 1158-1163.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006
- Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 109-15.
- Genovese MC, McKay JD, nasonov el, Mysler eF, da Silva nA, Alecock e, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis & rheumatism: official Journal of the American College of rheumatology*. 2008;58(10):2968-80.



## İleri Evre Demansta Tedaviye Devam mı, Tamam mı?

**Uzm.Dr.Hasan Öztin**

Geriatrı Ve İç Hastalıkları

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

### Demans nedir?

Demans mesleki, evsel veya sosyal işlevsellik de dahil olmak üzere günlük faaliyetlerde bağımsızlığı bozan ve  $\geq 1$  (Dikkat, yürütme işlevi, öğrenme ve hafıza, dil, algısal-motor veya sosyal biliş) bilişsel alanlarda gerilemeye neden olan ilerleyici bir bozukluktur.

- Prevelansı 65 yaşında hastaların yaklaşık %1 - %2'si ve 85 yaşında %30'udur.
- Yaşlılık (özellikle yaş > 65) demans için en güçlü risk faktörüdür.
- Diğer risk faktörleri arasında aile öyküsü, kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, serebrovasküler hastalık gibi) ve sağlıksız yaşam tarzı (sigara, aşırı alkol tüketimi ve hareketsiz davranış gibi) bulunur.

Demansın çeşitli türleri ve nedenleri vardır, Alzheimer demansı en yaygın olanıdır, bunu vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans ve Parkinson hastalığına bağlı demans izler.

### İleri evre demans:

- İleri evre demans– MMSE <10; MoCA <4; CDR 3
- CDR skorlamasına göre evre:3 hastalar
  - Ciddi unutkanlık, oryantasyon bozuk,yargılama yapamıyor ve sorun çözme becerisi yok
  - Kişisel bakım yardımlı,ev ici ve dışında işlevi yok.
- GDS göre evre 7 - çok şiddetli bilişsel gerileme (geç demans)
  - Tamamen konuşma ve psikomotor beceri kaybı
  - Üriner inkontinans
  - Banyo, tuvalet ve yemek yemek için yardım gerekir

### Tanısı

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)
  2. DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
- Bilişsel, davranışsal ve psikolojik belirtiler:
    - Yeni bilgi edinme ve geri çağırma sorunları
    - Zayıf yargı ve akıl yürütme
    - İletişim sorunları
    - Kişilik ve davranış değişiklikleri
    - Semptom başlangıç hızı (kademeli ve ani)
    - İlerleme (aylar ve yıllar)

### Demans türleri ile ilgili semptomların varlığı:

- Zihinsel durum dalgalanmaları
- Duygusal ve davranışsal belirtiler
  - Davranışsal disinhibisyon

- Empati kaybı
- Psikiyatrik semptomlar
- Davranışsal veya kişilik değişiklikleri
- Üriner inkontinans
- Halüsinasyonlar
- Davranışsal disinhibisyon, empati kaybı, diğer kişilik değişiklikleri, hiperfaji, hiperoralite
- Aşırı uyuklamaya neden olabilecek ve bilişsel gerilemeyi şiddetlendirebilecek ilaçlar için ilaç rejimini gözden geçirin.
- Mı ve pet-ct ile görüntüleme
- Bos incelemeleri

## Prevelansı

- ≥ 60 yaşında erişkinlerde tahmini yaşa göre standartlaştırılmış demans prevalansı
  - Amerika Kıtası
    - Amerika Birleşik Devletleri %6,46
    - Latin Amerika %8,48
  - Asya
    - Avustralasya %6,91
    - Asya Pasifik %5,57
    - Doğu Asya %4,19
    - Güney Asya %5,78
    - Güneydoğu Asya %6,38
    - Okyanusya %6,46
  - Avrupa
    - Batı Avrupa %6,92
    - Orta Avrupa %5,78
    - Doğu Avrupa %5,7

## Risk faktörleri

- Yaşlılık (özellikle > 65 yaş) demans için en güçlü risk faktörüdür
- Diğer risk faktörleri şunları içerir
  - Aile öyküsü
  - Genetik varyantlar
  - Kronik sağlık koşulları, özellikle
    - Sistemik vasküler hastalık
    - DM
    - Hipertansiyon
    - Hiperlipidemi
  - Travma, özellikle kafa travması
  - Toksik maruziyetler
  - Sosyal izolasyon
  - Genel olarak sağlıksız yaşam tarzı-sigara içmek, sedanter yaşam tarzı, zayıf beslenme, düşük zihinsel aktivite ve kontrolsüz kronik hastalıklar

## Tedavisi

Günümüzde demans tedavisinde onaylanmış ve kullanılmakta olan asetil-kolinesteraz inhibitörleri(donepezil, [rivastigmin](#) ve [galantamin](#)) ve memantin (N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti) ilaçları vardır. Bu iki grup ilaç erken, orta ve ileri evre demans hastalarında kullanımı konusunda klinik çalışmalarda Bilişsel ve fonksiyonel iyileşmede etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni çıkan bir amiloid plak hedef ilacı Aducanumab onaylanmış fakat Erken ad’de tedavi için ileri ad’de özellikle kontrendike olduğu için bu yazıda ele alınmamıştır.

İleri evre demans(MMSE <10; MoCA <4; CDR 3) hastalarında bu ilaçların devam edilmesi veya kesilmesi konusunda çeşitli tartışmalar vardır. Bu ilaçların kesilmesi konusunda fikir birliği günümüzde yok. Bir kısım çalışmada devam edilmesi yönünde iken bir kısım çalışma yan etkileri ve etkisizliği nedeniyle kesilmesi yönünde bulgular vardır.

DOMINO çalışmasında ilacı bırakan ileri evre demans hastalarında daha hızlı bir kötüleşme olduğu gözlenmiştir. Memantin bilişsel fonksiyonlardan daha çok davranışsal durumda daha çok faydası olduğu gösterilmiştir. Memantin ayrıca orta ila şiddetli hastalığı olan hastalarda da bir seçenektir ve daha iyi tolere edilebilir

Tedaviyi bırakmanın nedenleri — ilacın faydasının azaldığının düşünülmesinin yanı sıra, kolinesteraz inhibitörlerinin kesilmesinin diğer nedenleri:

- Doz azaltımına rağmen tolere edilemeyen yan etkiler. Bir ilacın bırakılmasının ana nedeni gastrointestinal yan etkilerse, bazen farklı bir formülasyona veya ilaca geçmek yardımcı olabilir.
- Eşlik eden hastalıklar veya uyumsuzluk, ilacın sürekli kullanımını kabul edilemeyecek derecede riskli veya faydasız hale getirir.
- İlerlemiş demansı olan hastalarda genellikle yutma sorunları vardır ve gereksiz ilaçların kesilmesi yaşam kalitesini iyileştirebilir ve olumsuz etkileri azaltabilir. Halihazırda bu ilaçlarda ilerlemiş demansı olan hastalar için, bunları durdurmak ve yalnızca hastanın azalması durumunda (örneğin, ajitasyon veya işlevin kötüleşmesi) yeniden başlatmak makul olabilir. Kolinesteraz inhibitörleri iki ila üç haftalık bir süre boyunca azaltılmalıdır.

Memantin tedavisinin ciddi derecede demans hastalarında fonksiyonel iyileşmeye yol açtığı ve bakım bağımlılığını azalttığı hipotezini desteklemektedir.(1)

Donepezil, huzurevlerinde yaşayan şiddetli Alzheimer hastalığı olan bireylerde bilişi geliştirir ve işlevi korur.(2)

Stabil dozlarda donepezil alan orta ila şiddetli ad’li hastalarda memantin, biliş ölçüleri, günlük yaşam aktiviteleri, küresel sonuç ve davranış konusunda plasebodan anlamlı derecede daha iyi sonuçlar vermiş ve iyi tolere edilmiştir. Bu sonuçlar, önceki çalışmalarla birlikte, memantin orta ila şiddetli ad’li hastaların tedavisi için yeni bir yaklaşımı temsil ettiğini göstermektedir.(3)

## Kognitif sonuçlar:

- Kolinesteraz inhibitörlerinin kesilmesi kısa sürede kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olur. (DOMINO AD Howard; GAL-USA-5,Gaudig; Herrmann 2016; Holmes 2004)(4–9)
- Orta zaman süresinde 3-11 aylık periyodada çok anlamlı fark bulamışlar.(7) . Bir diğer çalışmada çok az bir azalmanın olduğunu bulmuşlar.(10)
- Uzun süreli etkisine (12 aydan uzun) bakıldığında bu konuda en iyi veri DOMINO AD çalışmasından gelmiş.(7) Kolinesterazların kesilmesi kognitif fonksiyonları azaltığı gözlenmiştir.(11)
- Tedavinin kesilmesi, kısa vadede fonksiyonel durumda çok az değişiklik yaratabilir veya hiç değişiklik yaratmayabilir. orta vadedeki etkisi belirsizdir. 12 ay sonra, bir kolinesteraz inhibitörünün kesilmesi muhtemelen tedaviye devam etmekten daha fazla fonksiyonel bozulmaya yol açar.(12)

## Fonksiyonel sonuçlar:

- ChEI tedavisinin kesilmesinin devam eden ChEI tedavisine göre biraz daha fazla fonksiyonel bozulmaya yol açabileceğini öne sürmektedir. (7,8)
- 12. haftaya kadar olan değişimde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.(11)
- Uzun vadeli etki açısından bu sonuçla ilgili veriler yalnızca bir çalışma için mevcuttu ve kolinesterazın kesilmesi uzun dönemde fonksiyonel bozulmaya neden olmaktadır.(7)

## Nöropsikiyatrik sonuçlar:

- Kısa dönemde nöropsikiyatrik semptomlarda artışla sonuçlanmaktadır.(8,9)
- Orta dönemde Tedavinin kesilmesi, devam eden ChEI tedavisine kıyasla nöropsikiyatrik semptomları artırabilir, ancak etkisi

minimum düzeyde olabilir.(7)(9)(10). Kolinesteraz inhibitörü veya memantin hangisinin kesilmesinin etkisinin fazla olduğunu bulamamışlar

- Uzun dönem etki açısından bu sonuçla ilgili veriler yalnızca bir çalışma için mevcuttu Donepezilin kesilmesi, devam eden tedaviye kıyasla uzun vadede nöropsikiyatrik durumda çok az değişiklikle veya hiç değişiklikle sonuçlanmayabilir.(7)

## YAŞAM KALİTESİ:

DEMQOL skorları üzerinden değerlendirilmiş, tedavinin kesilmesinin çok az veya çok az sonuçlanabileceğini göstermektedir.(7)

Yaşam kalitesi üzerinde kesilmenin anlamı bir fark bulamadılar.(8)

## Bakımevine yerleştirilme:

ilk yıl boyunca kombine donepezil tedavisi bırakılan gruplarda anlamlı derecede daha fazla bakımevine yerleştirme yapıldı.Sonraki üç yıl boyunca herhangi bir değişiklik olmadı.

## Ölüm oranları:

Herhangi bir farklılık kanıtı bulunamadı.

İlaçın bırakılmasının ölüm, olumsuz olaylar, deneme ilaçlarının etkili olmaması veya genel tıbbi durumda kötüleşme ile ilgili bir kanıt yok. Çalışmalarda herhangi bir olumsuz olayın ve ciddi olumsuz olayların meydana gelmesini değerlendirdi ve tedaviyi bırakan ve devam eden gruplar arasında herhangi bir fark olduğuna dair herhangi bir kanıt bulamadı(8,10)

1. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 2004 Jan 21 [cited 2023 Sep 11];291(3):317–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734594/>
2. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Lancet [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2023 Sep 11];367(9516):1057–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581404/>
3. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke. 2002;33(7):1834–9.
4. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease.
5. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). Int J Geriatr Psychiatry. 2017 Dec 1;32(12):1205–16.
6. Jones R, Sheehan B, Phillips P, Juszczak E, Adams J, Baldwin A, et al. DOMINO-AD protocol: Donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - A multicentre RCT. Trials. 2009 Jul 24;10.
7. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: Secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol. 2015 Dec 1;14(12):1171–81.
8. Herrmann N, O'Regan J, Ruthirakuhan M, Kiss A, Eryavec G, Williams E, et al. A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study of Cholinesterase Inhibitors in Institutionalized Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease. J Am Med Dir Assoc. 2016 Feb 1;17(2):142–7.
9. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Vol. 63, NEUROLOGY. 2004.
10. Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, et al. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. CNS Drugs [Internet]. 2006 [cited 2023 Sep 12];20(4):311–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16599649/>
11. Hong YJ, Choi SH, Jeong JH, Park KW, Na HR. Effectiveness of Anti-Dementia Drugs in Extremely Severe Alzheimer's Disease: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Single-Blind Study. J Alzheimers Dis [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 12];63(3):1035–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710726/>
12. Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2023 Sep 11];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35608903/>

## Obezite Tedavisinde Cerrahi Dışı Yöntemler

Dr. Çetin ALTUNAL

Obezite vücuttaki yağ dokusunun artışı ve bu artışa bağlı olarak sağlığa olumsuz etkilerin olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite, zayıflığa bağlı ölüm riskinden çok daha fazla ölüm riskine neden olur.

Obezite için günümüzde tarama aracı olarak vücut kitle indeksi kullanılmaktadır. Vücutta yağın birikim alanları konusunda net bilgi vermesinde günümüzde tarama için en kabul gören yöntemdir. BMI, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (1).

- Düşük ağırlık: 18,5 kg/m<sup>2</sup>'den az
- Normal aralık: 18,5 kg/m<sup>2</sup> ila 24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Fazla kilo: 25 kg/m<sup>2</sup> ila 29,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obez, Sınıf I: 30 kg/m<sup>2</sup> ila 34,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obez, Sınıf II: 35 kg/m<sup>2</sup> ila 39,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obez, Sınıf III: 40 kg/m<sup>2</sup>'den fazla

Komorbiditenin eşlik ettiği sınıf II ve sınıf III obezite hastalarında en etkili ve sürdürülebilir tedavinin bariatrik cerrahi olduğu kanıtlanmıştır (2). Fakat gerek komplikasyon riski gerekse hastaların cerrahiye bakış açıları nedeniyle bu gruba giren hastaların % 2'sinden daha azı cerrahiye kabul eder (3).

Cerrahi düşünmeyen obez hastalar, sınıf I obezitesi olan hastalar ve fazla kilolu olan ve kiloya bağlı metabolik risklerin oluşmaya başladığı fazla kilolu kişiler için medikal tedaviler ve farklı endoskopik prosedürler denenmeye ve kullanılmaya başlamıştır (4,5,6).

Obez bireylerin normal vücut kitle indeksine sahip kişilere göre sağlık bakım maliyetlerinin yaklaşık % 30 daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Her 10 yılda bu maliyetlerin iki katına çıktığı ve tedavilerin daha karmaşık hal aldığı da düşünüldüğünde, obezite tedavisinin önemi bir kez daha ön plana çıkmaktadır (7). Tedavi alternatifleri değerlendirildiğinde fiziksel aktivite ve beslenme enerji dengesi süreçlerin olmazsa olmaz kavramlarıdır.

Cerrahi tedavi seçenekleri dışında tedavi seçenekleri; Farmakoterapi ve endoskopik girişimler olarak sıralanabilir.

### Farmakoterapi:

Farmakoterapi aşamasında ülkemizde endikasyon dahilinde kullanılabilen 2 ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar GLP-1 reseptör agonisti liraglutid ve lipaz inhibitörü olan Orlistat'tır. Diğer farmakolojik tedavilerin Türkiye'de obezite tedavisi için onayı bulunmamaktadır. GLP-1 reseptör agonisti subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılan kalem formunda olup, orlistat kapsül şeklindedir. Yakın zamanda yeni bir GLP-1 reseptör agonisti olan semaglutid obezite tedavi endikasyonu ile ülkemizde olacaktır. Liraglutid günlük kullanım gerektiren bir preparat olup, semaglutid haftalık olarak tek doz kullanılmaktadır. Tedaviye uyum açısından da haftalık tek kullanım süreci kolaylaştırabilir.

### Mide Balonu

Mide balonları 1985 yılından beri obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1985 yılından günümüze çeşitli firmalar mide de çeşitli kalış süreçlerine sahip çeşitli balonlar üretmiştir. 6 aylık, 1 yıllık, ayarlanabilir ve yutulabilir gibi mide balonu çeşitleri günümüzde aktif olarak kullanılmaktadır. Hepsinin dayandığı temel prensip mide lümeninde yer kaplamaktır.

Yutulabilir balon olarak lanse edilen balon, kapsül boyutunda olup endoskopi gerektirmeden su ve soda yardımıyla hastaya yutturulabilen bir balon türüdür. Endoskopik değerlendirme yapılmaması, olası mide patolojilerinin gözden kaçmasına neden olabilir, ayrıca yaklaşık 16 hafta sonra kendiliğinden küçülerek, defekasyonla vücuttan atılması özellikle ince barsak darlıklarında ileus ile sonuçlanabilecek problem oluşturabilir. Bu nedenle geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü olan, brid ileus öyküsü olan, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olan kişilerde dikkatli olunmalıdır.

Ayralanabilir balonların ise hacminin artırılıp, azaltılabilmesi mide balonuna uyumu ve uzun dönemde hacmi değiştirilerek etkinliğin devamının sağlanmasında avantaj sağlayabilir. Fakat bu balonların ayarlanabilmesi için balon üzerinde yaklaşık 10 cm boyutunda ve 0.5 cm çapında bir ayarlama kısmı olduğu ve bu kısmın mide mukozası ile temas halinde olacağı unutulmamalıdır.

## Mide Botoksu

Botulinum Toksini Tip A (BTA)'nın mide duvarına enjeksiyonu, obezite tedavisinde denenmiş diğer bir yöntemdir. BTA, enjeksiyon bölgesinde geçici bir felce neden olarak mide boşalmasını potansiyel olarak geciktirebilir ve doyumunu artırabilir. Toksin, kolinerjik nöromusküler sonlanmalarda asetilkolin salınımını bloke eder (8). Etkisi 3-6 ayda yavaş yavaş kaybolur ve kalıcı hasara yol açmaz (9). Bu konuda etkili ve etkisiz olduğunu belirten birçok çalışma vardır.

Botulinum toksin kullanımındaki handikaplar ise kullanılacak ürünün soğuk zincir ile taşınması gereken, doza bağlı botulinum riski taşıyan, ayrıca Türkiye'de birçok ruhsatsız ve sahte muadili olan bir ürün olduğu gerçeğidir. Gerek yüksek doz kullanımı, gerekse sahte ürün kullanımı gibi durumlar sağlık riski oluşturabilmektedir.

## Endoskopik Sleeve Gastroplasti

(ESG), son zamanlarda obezite tedavisinde popülerlik kazanmıştır. ESG, mideye tam kalınlıkta sütürler uygulamak, mide kapasitesini azaltmak ve mide boşalmasını geciktirmek için endoskopik bir dikiş cihazı (OverStitch, Apollo Endosurgery, Austin, TX) kullanır. 2012 yılında Thompson ve Hawes, mevcut tam kalınlıkta dikiş cihazını kullanarak ilk ESG'yi gerçekleştirdiler. O zamandan beri birçok çalışma bu prosedürün güvenliğini ve etkinliğini göstermiştir (10,11).

Bu yaygın endoskopik tedavi yöntemlerini karşılaştıran veriler eksiktir. Bir prosedürün diğerine tercih edilmesi esas olarak hekimin uzmanlığı, hasta tercihi ve maliyetlere bağlıdır.

Obezite; gerek morbidite ve mortalite riskleri, gerek sağlık sisteminde oluşturduğu yük ve önlenemez, tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Fakat oluşumunun çevresel, fizyolojik, psikolojik, genetik etkenlerin bir ya da birkaçını içeren multifaktöriyel olması nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Bu konuda bu güne kadar geliştirilmiş cerrahi teknikler, endoskopik yöntemler ve medikal tedaviler hastalığın tedavisi için umut ışığı olsada tedavinin başarısını etkileyen birçok faktör nedeniyle tekrar kilo alımları ile oldukça sık karşılaşmaktadır.

Ayrıca endoskopik prosedürleri karşılaştıran çalışmalar sınırlı ve yetersizdir. Endoskopik gastroplasti teknik olarak daha karmaşık ve öğrenme süresi daha uzun bir işlem olmasına rağmen uzun dönemde kilo verimi ve verilen kiloların korunması konusunda sınırlı sayıda çalışmaya göre daha etkili görünmektedir. Fakat mide balonu ve mide botoksu işlemleri sonrası sürecin geri döndürülebilir olması ve farmakoterapi ile kombine edilmesinin ve hastaların süreç boyunca uygun yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri ile izlenmesinin ve yönlendirilmesinin başarılı sonuçlar için umut ışığı doğurduğu söylenebilir.

Sorunun küresel bir sağlık problemi olduğu aşikardır. Bu konuda çok daha fazla araştırma, tedavi prosedürlerinde düzenleme, çevresel yaşam şartlarının düzenlenmesine, gıda sanayi politikası ve devlet politikası değişikliklerine, hastaların tedavi konusunda daha fazla bilgilendirilmesine ihtiyaç vardır.

## REFERANSLAR

1. Pasarica M, Topping D. An Evidence-Based Approach to Teaching Obesity Management to Medical Students MedEdPORTAL. 20 December 2017; 13 :10662.
2. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guide- lines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient–2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis. 2013;9(2):159–91.
3. Abu Dayyeh BK, Kumar N, Edmundowicz SA, et al. ASGE Bariatric Endoscopy Task Force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies. Gastrointest Endosc. 2015;82:425–438.e5. 10.1016/j.gie.2015.03.1964.
4. Bazerbachi F, Vargas EJ, Abu Dayyeh BK. Endoscopic bariatric therapy: a guide to the intragastric balloon. Am J Gastroenterol. 2019;114(9):1421–31.
5. Machytka E, Chuttani R, Bojkova M, et al. Elipse, a procedureless gastric balloon for weight loss: a proof-of-concept pilot study. Obes Surg. 2016;26(3):512–6.
6. Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 829–834.
7. Bray GA, Kim KK, Wilding J, World Obesity Federation . Obesity: A Chronic Relapsing Progressive Disease Process. A Position Statement of the World Obesity Federation. Obes Rev (2017) 18(7):715–23.
8. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. Toxicon. 2013;67:87–93.
9. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology. 2013;306:124–46.
10. Singh S, Hourneaux de Moura DT, Khan A, et al. Safety and efficacy of endoscopic sleeve gastroplasty worldwide for treatment of obesity: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2020; 10.1016/j.soard.2019.11.012.
11. de Miranda Neto AA, de Moura DTH, Ribeiro IB, et al. Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastroplasty at mid term in the management of overweight and obese patients: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2020;30:1971–87. 10.1007/s11695-020-04449-9.

BİLDİRİ  
ÖZETLERİ

S-001

## Üçüncü Basamak Yoğunbakımda Yatan Oktogenerian Geriatrik Hastaların Retrospektif İncelenmesi ve Frail Skorunun Prognosta Etkisi

Uzm. Dr. Ayşe Müge Karcıoğlu

Ankara Etlık Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

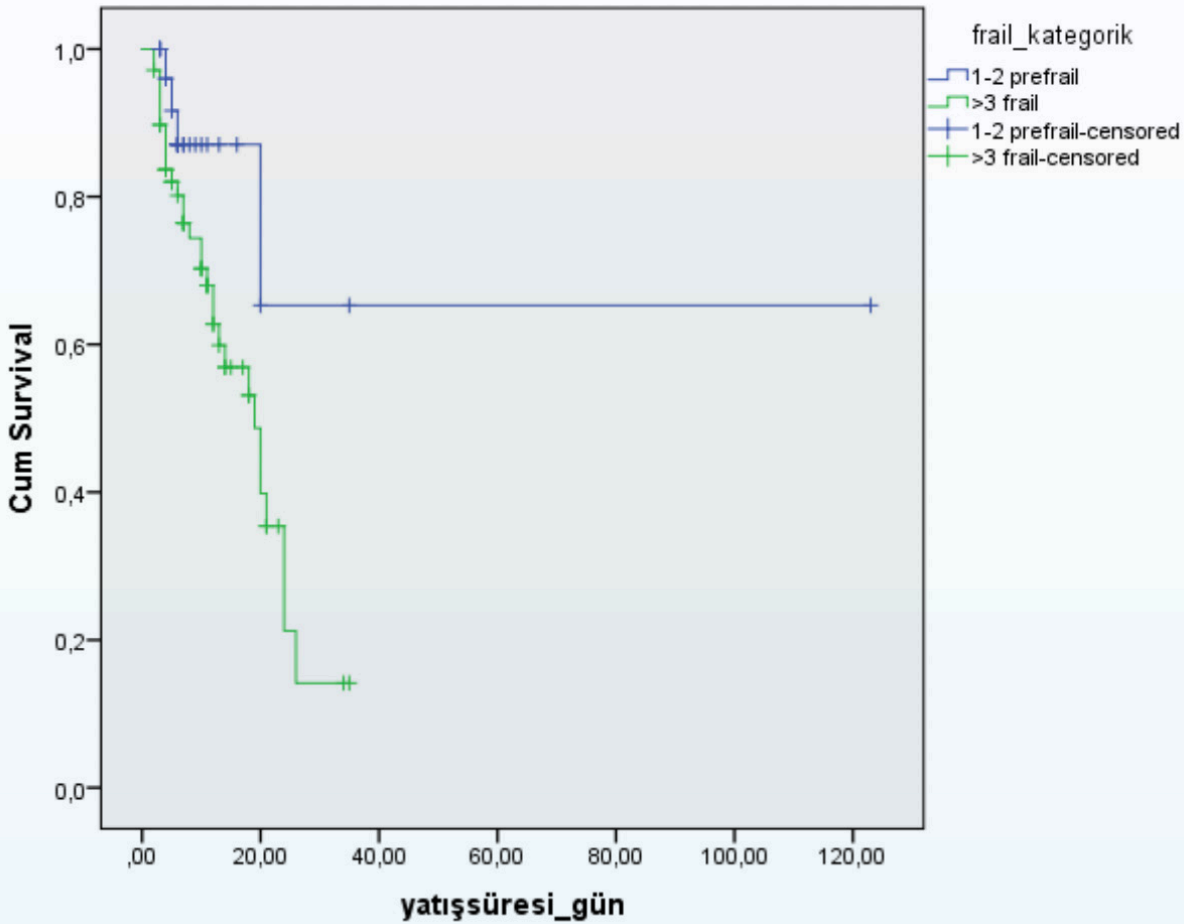
**AMAÇ:** Üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde yatan 80 yaş ve üzeri geriatrik hastaların önemli yatış sebeplerini, mortalite oranlarını incelemek

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya, 02.01.2023- 01.08.2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olan 80 yaş ve üzeri 138 hasta incelendi. Postoperatif hastalar ve 48 saatten kısa süreli yatan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların bazı demografik verileri yatış tanıları, APACHE 2 ve FRAİL skorları, yatış süreleri, mortalite oranları kaydedildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 100 hasta dahil edildi. Hastaların %50 si kadın %50 si erkekti. Yaş ortalaması 85 (80-101), APACHE II skorlarının median değeri 14 (min:8, max:25)ti. Median yatış süresi 7 gündü. En sık komorbidite hipertansiyon ve en sık genel yatış nedenlerini oral alım bozuklukları, bilinç bulanıklıkları ve solunum sıkıntısı oluşturmaktaydı. Yatışların %36'sı mortalite ile sonuçlanmıştı. Frail skorlarına göre değerlendirildiğinde prefrail grupta 30 günlük mortalite %34,7 iken, frail grupta %85,8 (p=0.039) olarak bulundu.

**SONUÇ:** Oktogenerian popülasyonda yoğun bakım yatışlarının en sık nedeni oral alım bozuklukları, bilinç bulanıklıkları ve solunum sıkıntılarındır. Ayrıca yüksek Frail Skoru sağkalım için önemli bir prognostik faktördür.

### Survival Functions



w



S-002

## Ankara Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine Başvuran Diyabetes Mellitus Hastalarının Diyabet ve Diyabet Komplikasyonları Farkındalık Çalışması

Melis Gökgöz, Uzm. Dr,

Ankara Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

### Amaç

Diyabetes Mellitus (DM), vücutta insülinin üretilmediği, az üretildiği veya üretilen insülinin etkili bir şekilde kullanılmadığı durumlarda ortaya çıkan, kan şekeri yüksekliğiyle seyreden kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), dünya genelinde 382 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğunu tahmin etmektedir. Diyabet görülme prevalansı epidemik oranlara ulaşmıştır ve 2035 yılına kadar bu rakamın 592 milyon olması beklenmektedir. Yaşlanan nüfus, kentleşme ve değişen yaşam tarzları diğer kronik hastalıklarla birlikte diyabet epidemisini de hızla artırmaktadır. IDF tarafından diyabet prevalansı hakkında yayımlanan güncel veriler, Türkiye’de 20-79 yaş aralığında yaklaşık 7 milyon diyabet hastası olduğunu ve bu rakamın toplam yetişkin nüfusunun yaklaşık %15’ine denk geldiğini göstermektedir.

Diyabetin kendisi ve beraberinde getirdiği mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla mücadele nedeniyle dünya genelinde harcamaların yıllık 1,3 trilyon dolara ulaştığı gösterilmiştir. Bu rakam tüm dünyanın gayrisafi milli hasılasının yaklaşık yüzde 2’sine karşılık geliyor. Ülkemizde de Sosyal Güvenlik Kurumu harcamalarının yaklaşık olarak 4’te 1’i diyabet ve ilişkili durumlar için yapılıyor. Böylesine sık görülen bir hastalık ve bu hastalığın önemli komplikasyonlarının önlenmesine yönelik yapılan her hamle, verilen her eğitim, hem bireysel ve toplumsal sağlık açısından hem de ülke ekonomisi üzerindeki yükü hafifletmek adına son derece önemlidir. Biz bu çalışmada Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğine başvuran 100 hastanın DM ve komplikasyonları ile ilgili farkındalık düzeylerini sorguladık.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza İç Hastalıkları Kliniğine başvuran DM hastaları alınmıştır. Anket yapılarak aşağıdaki sorular hastalara yöneltilmiştir. Sorular İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılan sayısal değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama±standart sapma, ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher’in Kesin Ki-Kare testi yöntemiyle değerlendirilmiştir.

1. Yaşınız, Cinsiyetiniz?
2. Kaç Yıldır Diyabet Hastasıdır?
3. Diyabet Hangi Organın Fonksiyon Bozukluğu Sonucu Gelişir ?
4. HBA1C Ne Demektir? Kaç Olmalıdır ?
5. Açlık Kan Şekeri Hangi Aralıkta Olmalıdır?
6. Tokluk Kan Şekeri Ne Zaman Ölçülür? Hangi Ara Olmalıdır? 7)Hipoglisemi Ne Demektir?
7. Kontrolsüz Diyabet Hangi Organları etkileyebilir? (Göz-Böbrek-Kalp-Damarlar-Sinirler-Karaciğer)
8. Ağızdan İlaç Mı, İnsülin Mi Kullanıyorsunuz ?
9. Diyabet İlaçlarını Her Gün Düzenli Kullanmak Önemli Midir?
10. Her Gün Düzenli Kan Şekeri Ölçümü Yapmak Gerekli Midir?
11. Ne Sıklıkta Doktor Kontrolüne Gidiyorsunuz? (Şikayetim Oldukça -Üç Ayda Bir -Altı Ayda Bir-Yılda Bir ) 13)Diyetinize Dikkat Ediyor Musunuz?
12. Özel Bir Diyet Programınız Var Mı?
13. Hiç Diyetisyen Kontrolünden Geçtiniz Mi?
14. Sızce Diyabetinizi Bitkisel Ürünler Veya Tarçın İle Kontrol Edebilir Misiniz?
15. Her Gün Kan Basıncınızı(Tansiyonunuzu) Ölçüyor Musunuz ?
16. Sigara İçiyor Musunuz?

17. Diyabet Hastaları İçin Düzenli Egzersiz Yapmak Önemli Midir?
18. Düzenli Egzersiz Yapabiliyor Musunuz?
19. Diyabet Hastaları Düzenli Göz Muayenesi Olmalı Mı?
20. Görme Problemi Yaşayınca Mı Göz Kontrolüne Gidilmeli?
21. Diyabet Hastalığı Veya Kan Şekerinin Yüksek Seyretmesi Bulanık Görmeye Sebep Olabilir mi?
22. Diyabet Hastalığı Veya Kan Şekerinin Yüksek Seyretmesi Körlük Yapar Mı?
23. “Diyabetik Ayak” Ne Demek Biliyor Musunuz?
24. Ellerde Ayaklarda Karıncalanma, Ağrı Uyuşma Yaşıyor Musunuz?
25. Diyabet Nedenli Böbrek Hasarı Sonucu; (Hafif Böbrek Hasarı-Diyaliz İhtiyacı Gelişebilir)
26. Diyabet Hastalığı İçin Yeterince Bilgi Sahibi Olduğunuzu Düşünüyor Musunuz?

## Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmaya toplamda 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması  $57,83 \pm 13,14$  (ortalama  $\pm$  SD) .DM açısından bilgili olduğunu düşünenlerin yaş ortalaması  $58,3 \pm 12,3$  iken bilgili olmadığını düşünenlerin yaş ortalaması  $57,2 \pm 14$  ( $p=0.67$ ) Ankete katılan hastaların %46 sı erkek, %54’ü kadındı. DM açısından bilgi sahibi olduğunu düşünenlerin 28 (%53.8)’ i erkek 24 (%46.2)’ ü kadındı.(  $p=0.1$ ) 32 hasta <5 yıl altında, 25 hasta 5-10 yıl arası, 42 hasta >10 yıl üstünde tanı almıştı. 38 hasta diyabetin hangi organdan kaynaklandığı sorusuna pankreas cevabı verdi.

Diyabet tanısı alalı beş yılın altında olanların farkındalığı değerlendirildiğinde hastaların %31.3 ünün diyabet farkındalığının olduğunu düşündüğü görüldü ve gruplar arasında bilgi birikimi olmayanlar lehine anlamlı fark vardı( $P=0.004$ ). 5-10 yıl arasında DM i olanların diyabet farkındalığı değerlendirildiğinde hastaların %44 ü diyabet farkındalığı olduğunu düşünürken %56’ sı yeterli bilgi birikimi olmadığını düşünüyordu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0.64$ ). 10 yıl üstünde DM’ i olanların diyabet farkındalığı değerlendirildiğinde hastaların %66.7 ü diyabet farkındalığı olduğunu düşünürken %33.3 ü yeterli bilgi birikimi olmadığını düşünüyordu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $P=0.012$ ).

		Beş Yılın Altında Tanı			
		Almayanlar		Alanlar	
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
DM Konusunda Bilgili Olduğunu	Düşünmeyenler	26	38,2%	22	68,8%
	Düşünenler	42	61,8%	10	31,3%
		Beş-On Yıl Arasında Tanı			
		Almayanlar		Alanlar	
		Sayı	Yüzde N%	Sayı	Yüzde %
DM Konusunda Bilgili Olduğunu	Düşünmeyenler	37	49,3%	11	44,0%
	Düşünenler	38	50,7%	14	56,0%
		On Yılın Üzerinde Tanı			
		Almayanlar		Alanlar	
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
DM Konusunda Bilgili Olduğunu	Düşünmeyenler	34	58,6%	14	33,3%
	Düşünenler	24	41,4%	28	66,7%

Hastaların %99 u ilaçların düzgün kullanmanın hastalık yönetiminde etkili olduğunu düşünüyordu. Hastaların %75 i OAD kullanırken, %50 si insülin kullanıyordu. OAD kullananların 36 (%69.2) sı, insülin kullananların da 25 (%48.1) i DM açısından bilgi sahibi olduğunu düşünüyordu. (p=0.16, p=0.68)

İlaçları Düzenli Kullanmak					
Önemsiz			Önemli		
Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
1	1,0%	99	99,0%		
		Oral Antidiyabetik İlaç			
		Kullanıyor		Kullanmıyor	
		Sayı	Yüzde%	Sayı	Yüzde%
DM Konusunda Bilgili Olduğunu	Düşünmeyen	9	18,8%	39	81,3%
	Düşünen	16	30,8%	36	69,2%
		İnsülin			
		Kullanıyor		Kullanmıyor	
		Sayı	Yüzde%	Sayı	Yüzde%
DM Konusunda Bilgili Olduğunu	Düşünmeyen	23	47,9%	25	52,1%
	Düşünen	27	51,9%	25	48,1%
Diyete Dikkat					
Etmiyor			Ediyor		
Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
41	41,0%	59	59,0%		
Bitkisel Ürün veya Tarçının Fayda Sağladığını					
Düşünmüyor			Düşünüyor		
Sayı	Yüzde%	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
51	51,0%	49	49,0%		

Hastaların %49 u Bitkisel ürün ve Tarçından fayda görebileceğini düşünüyordu.

Hastaların %77 si HbA1c nin ne olduğunu bilmezken %84 ise HbA1c nin hangi değerlerde olması gerektiğini bilmiyordu. DM açısından bilgi sahibi olduğunu düşünenlerin sadece 14 (%26.9) u HbA1c nin ne olduğunu biliyordu. HbA1c nin ne olduğunu bilenler ile bilmeyenler karşılaştırıldığında diyabet farkındalığı açısından anlamlı farka rastlanmadı (p=0.33).

		DM Konusunda Bilgili Olduğunu			
		Düşünmeyenler		Düşünenler	
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
HbA1Cnin Anlamını ve Hedef Değerini	Bilmiyor	39	81,3%	38	73,1%
	Biliyor	9	18,8%	14	26,9%
<b>Tokluk Kan Şekeri Ölçüm Zamanı</b>					
Bilmiyor			Biliyor		
Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
58	58,0%	42	42,0%		
<b>Hipoglisemi</b>					
Bilmiyor			Biliyor		
Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
81	81,0%	19	19,0%		

İnsülin kullanan hastaların ise 35 (%70) i hipoglisemi hakkında bilgi sahibi değildi. (p=0.005)

		İnsülin			
		Kullanıyor		Kullanmıyor	
		Sayı	Yüzde%	Sayı	Yüzde%
Hipoglisemi	Bilmiyor	35	70,0%	46	92,0%
	Biliyor	15	30,0%	4	8,0%

Hastaların %96 sı Diyabete Bağlı Göz Tutulumunun(Retinopatinin) olabileceğinin farkında idi ve %91 i düzenli göz muaynesine gidilmesi gerektiğini düşünüyordu. %92 si bulanık görme hatta görme kaybına kadar ilerleyebileceğinin farkındaydı (P:0.71). Hastaların %64'ü son dönem böbrek hasarı ve renal replasman tedavisine kadar gelişebilecek bir böbrek hasarının farkında idi. Hastaların %64 ünde uyuşma karıncalanma semptomları varken bu hastaların yalnızca 19 (%29.7)' u diyabetik ayak farkındalığı vardı. (p=0.70) Diyabetin Kardiyovasvüler açıdan risk geliştireceğini düşünenlerin 27 (%37.5) i sigara içerken, 45 (%62.5) i sigara içmiyordu. (p=0.4)

Göz Tutulumu					
Olmaz			Olur		
Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
4	4,0%		96	96,0%	
Diyalize Kadar İlerleyen Böbrek Hasarı					
Gelismez			Gelişir		
Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
36	36,0%		64	64,0%	
Nöropatik Semptomlar					
Yok			Var		
Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
36	36,0%		64	64,0%	
Diyabetik Ayak Farkındalığı					
Yok			Var		
Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
69	69,0%		31	31,0%	
Kardiyovasvüler Açısından Risk Gelişir mi?					
Gelişmez			Gelişir		
Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
Sigara	Kullanmıyor	20	71,4%	45	62,5%
	Kullanıyor	8	28,6%	27	37,5%

## Sonuç

İç Hastalıkları Kliniğine başvuran 100 DM hastasının bilgi sahibi olduklarını veya farkındalıklarının olduğunu düşünseler bile bunun böyle olmadığı anket sonuçlarımızda ortaya çıkmıştır. Veriler doğrultusunda öngörüldüğü kadarı ile toplum ve hastalar yeterli düzeyde bilgi ve farkındalığa sahip değildirler.Hastalık farkındalığının artması ile öncelikle kısmen önlenbilir bir hastalık olan DM' un önlenmesi, tanı sonrası ise kan şekerinin regülasyonunun sağlanması neticesinde kronik komplikasyon oranının azaltılıp hem bireysel hem toplumsal hem de ekonomik anlamda ciddi fayda sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

S-003

## Posteriyor Reversibl Ensefalopati Sendromu Gelişen Akut İntermitent Porfiriya Olgusu

1. **Melike Elif Çelik** Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Ankara

2. **Prof.Dr. Kendal Yalçın** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Diyarbakır

### Giriş:

Akut intermittant porfiri, hem biyosentezinde görevli porfobilinojen deaminaz enzim aktivitesinde azalma sonucunda nadir görülen otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır.

### Hikaye:

27 yaşında kadın hasta şiddetli karın ağrısı ve yürüme güçlüğü şikayetiyle gastroenteroloji polikliniğe başvurdu. 1 ay önce laparoskopik kolesistektomi geçirmiş, ameliyattan sonraki 3. günde kollarda ve bacaklarda güçsüzlük takip eden nöbetler ve bilinç kaybı nedeniyle hastaneye başvurmuş. İlk değerlendirmede bilincinin kapalı olan hastaya çekilen beyin MR, oksipital ve parietal loblarda presentral ve postsentral girus lokalizasyonunda beyaz cevherde hiperintense, difüzyon ağırlıklı incelemede kısıtlanma göstermeyen sinyal alanları görülmüş PRES sendromu olarak yorumlanmış. Hastanede 1 hafta yatan hasta, yatışının 8. gününde tekrarlanan beyin MR' da lezyonların tamamen kaybolduğu görülmüş. Antihipertansif ve anti epileptik tedavi düzenlenerek taburcu edilmiş.

### Fizik Muayene:

Kaşektik görünümde, abdomen tüm kadrarlarda yaygın hassasiyet vardı. İdrarı koyu renkli idi. Nörolojik muayenede konuşmada yavaşlama dikkati çekiyordu. Üst extremitede kas gücü 5/5 alt extremitede kas gücü 4/5. Duyusal muayenede bilateral alt extremitede allodini mevcuttu. Yürüyüşte trunkal ataksi vardı ve romberg delili pozitif.

### Laboratuvar Bulguları:

Serum Na 129 olup hiponatremi ile uyumluydu ve Vit B12: 434 normaldi.

### Klinik Gidiş:

Hastanın ameliyat sonrasında karın ağrısıyla beraber press sendromu gelişmiş olması, idrar renginin koyulaşması AİP şüphesi doğurdu. 24 saatlik idrarda ALA ve PBG düzeyi çalışıldı. Sonuçta PBG düzeyi 19.50 mg/gün (referans 00-2.00) ALA 19.70 mg /dl (referans 00-7.00) porfirinlerden üroporfirin 1-III 1087.0 mcg/gün (referans 0025.00) koproporfirin 116.64 (referans 00-25.00) total porfirinler 1217.3 mcg/gün (referans 00-150.00) olmak üzere yüksek düzeylerde bulundu.

Sonuçlar ön tanımı doğruladı Tedaviye %10 dextroz eklendi Hematin temin edilemediğinden verilemedi. Takiben hiponatremi ve ağrılar geriledi. Tam kas gücünü yeniden kazandı Yürüme bozukluğu düzeldi. Hastalığın tekrarlayabileceği, tetikleyici faktörler ve ilaçlar hakkında bilgilendirilerek taburcu edildi.

### Tartışma:

Aile öyküsü olmayan 'latent AİP'li hastalarda tanıya ulaşmak zaman alabilir. Tanıda ilk adım kriz sırasında 24 saatlik idrarda ALA ve PBG düzeyi ölçülmesidir. Kriz dönemi dışında da her iki değer yüksek bulunabilir ve latent AİP'de tanıya yardımcı olabilir. Eritrositlerde PBG deaminaz enzim aktivitesinin ölçülmesi de %95 hastada tanı koydurucudur. Kesin tanı moleküler genetik yöntemle koyulur. Krizlerin tedavisinde ağrının ve bulantı kusmanın güvenli ilaçlarla giderilmesi, porfirinojenik ilaçların kesilmesi alkolün kesilmesi yüksek karbonhidrat içerikli diyet ve klinik ağırlığa göre hipertonic glukoz solusyonu infuzyonu, hiponatreminin düzeltilmesi, hipo/ hipertansiyonun kontrol altına

alınması ve solunum arresti durumunda (bulbar paralizisi) mekanik ventilatör desteğini içermektedir. Hematin veya hem arjinin temin edilebilirse derhal başlanmalıdır.

S-004

## Sistemik Skleroz Hastalarında Kardiyak Aritmiler ve İleti Bozuklukları

Aşlıhan Avanoğlu Güler<sup>1</sup>, Cansın Tulunay Kaya<sup>2</sup>, Tahsin Murat Turgay<sup>3</sup><sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim DalıTel: 0505 8065976, [aslihanavanoglu@gmail.com](mailto:aslihanavanoglu@gmail.com)<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

## Özet

**Amaç:** Sistemik Sklerozisde (SSc) kardiyak tutulum sık gözlenmekte ve SSc ilişkili ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Kardiyak tutulumda en sık gözlenen mortalite nedeni aritmilerdir. P ve QT dispersiyonu, atriyum ve ventrikülün bölgesel repolarizasyon heterojenitesini göstermektedir. Bu çalışmanın amacı SSc hastalarının elektrokardiyografi (EKG), 24 saatlik ritim holteri, P ve QT dispersiyonu ile kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** SSc tanı kriterini sağlayan 40 hasta ve hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 40 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireylere 12 derivasyonlu EKG ve 24 saatlik ambulatuvar ritim holteri (Holter EKG) ile değerlendirildi. EKG'lerin maksimum (max) ve minimum (min) P dalgası, QT aralığı ve düzeltilmiş QT (QTc) aralığı ölçülerek; P dalga dispersiyon (Pd), QT dispersiyonu (QTd) ve QTc dispersiyonu (QTcd) hesaplandı.

**Bulgular:** SSc hastalarının yaş ortalaması 50,90±13,91 yıl olup benzer şekilde sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 51,42±8,94 yılı ve her iki grubun %92,5'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Hastaların %27,5'inde anormal EKG bulgusu görüldü ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,019). SSc hastalarının EKG değerlendirilmesinde en sık gözlenen patolojik bulgular sol anterior fasiküler blok (%15), ventriküler erken vuru (%10), 1. derece atrioventriküler blok (%5) ve sağ dal bloktu (%5). SSc hastaları ile kontrol grubu arasında dispersiyon değerlendirilmesinde, P dispersiyonunda anlamlı bir fark saptanmazken; QTd, QTc, QTcd, QTc min ve QTc maks değerleri SSc hastalarında anlamlı derece uzadığı saptandı (sırasıyla p=0.69; p=0.039; p=0.021; p<0.001; p<0.001). Holter EKG değerlendirmesinde SSc hastaların %22,5'inde supraventriküler taşikardi görülürken; kontrol grubunun %2,5 'inde supraventriküler taşikardi saptandı (p=0,007). Organ tutulumları açısından hasta grubunda renal krizi olan hastalarda olmayanlara göre anormal EKG bulgusu anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (p=0,017). Diğer klinik özellikler ve organ tutulum varlığı ile EKG ve holter EKG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,05).

**Sonuç:** Bu çalışma SSc hastalarında anormal EKG değişiklikleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık rastlandığı ve holter EKG değerlendirmesinde ise EKG'de saptanmayan aritmilerden SVT'nin görülme sıklığının anlamlı olarak SSc'de daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dispersiyon değerlendirilmesi aritmiye yatkınlık açısından bilgi verici olabilir. Çalışmada, QTd, QTc ve QTcd aralıkları sağlıklı kontrollere göre SSc hastalarında anlamlı derecede daha uzun olduğu gösterildi.

**Anahtar kelimeler:** Aritmi, Anormal EKG bulgusu, P dalga dispersiyonu, QT dispersiyonu, sistemik skleroz

## Giriş

Sistemik Skleroz (SSc) vaskülopati, inflamasyon ve fibrozis ile karakterize çoklu organ tutulumu ile ilerleyebilen kronik otoimmün bir bağ doku hastalığıdır. Nadir bir hastalık olmasına rağmen yüksek mortalite oranına sahiptir. Hastalığın hayati organ tutulumlarından biri kardiyak tutulumdur. SSc'nin kardiyak tutulumu miyokardiyal fibrozis, perikardiyal inflamasyon, ileti sistemi defekti ve aritmiler ile karakterizedir. Mikrovasküler değişiklikler, abartılı ve kontrolsüz kolajen birikimi ve son olarak gelişen fibrozis ile iskemi, fibrotik ve inflamatuvar lezyonların oluştuğu ve bu lezyonların kalbin bütün yapılarını etkilediği düşünülmektedir [1, 2]. Kardiyak tutulum SSc'nin her iki alt tipte de görülmekle birlikte; diffüz kutanöz SSc (dcSSc) alt tipinde daha sık saptanmaktadır. Çoğu SSc'li hastada kardiyak tutulum subklinik olarak semptom vermeden ilerlemesine rağmen mortalitesi yüksek ve prognozu kötü seyretmektedir [3]. SSc'ye bağlı mortalitenin en sık nedenlerinden biri %26'lık oran ile kardiyak tutulum oluşturmaktadır ve bu nedenlerin yarısını da aritmiler oluşturmaktadır [4]. Aritmilerden ve ileti sistemi bozukluklarından fibrozis sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca, gelişen obstrüktif vaskülopati miyokardiyumda hipoperfüzyona neden olarak elektriksel inhomojeniteye neden olabileceği düşünülmektedir [5, 6]. İleti sistemi bozuklukları sık görülmesine rağmen klinik olarak sık ortaya çıkmamaktadır. SSc hastalarının kardiyak ileti bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışmada; elektrokardiyografileri (EKG) normal saptanan hastaların holter EKG'lerinin yaklaşık %50'sinde aritmi saptanmıştır [7]. SSc hastalarının % 25-75'inde patolojik EKG bulguları görülmektedir [8].

EKG ile değerlendirilen QT ve P dalgası dispersiyonu, ventrikül ve atriyumun bölgesel heterojenitesini ve repolarizasyon anormalliklerini



göstermektedir. QT dispersiyon aralığının uzaması, farklı bölgelerde homojen olmayan ileti hızına ve repolarizasyon re-entry mekanizmasına neden olarak kardiyak aritmilere ve ani kardiyak ölümlere neden olabilmektedir [9, 10]. Yapılan çalışmalarda romatoid artirit, sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar romatolojik hastalıkta QT dispersiyon aralığının arttığı gösterilmiştir [11, 12]. P dalga dispersiyonu, intraatriyal ve interatriyal ileti zamanında uzama ve sinüs uyarılarının heterojen bir şekilde uzaması sonucunda gelişmektedir. Bu durum, atriyumun fibrilasyon eğilimini arttırmaktadır [10]. Bu çalışmanın amacı bilinen kardiyak tutulumu olmayan SSc hastalarında P ve QT dispersiyonunun ve kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarının sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

### *Hasta seçimi ve klinik özellikler*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Poliklinik veya kliniğinde takip edilen 2013 ACR/EULAR SSc tanı kriterlerini karşılayan ve çalışmayı kabul eden 40 hasta dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük, tanı kriterlerini karşılamayan, bilinen konjenital kalp hastalığı olan, kalp pili implantasyonu olan, daha önce bilinen aritmi, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Aynı zamanda kontrol grubu olarak hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip, bilinen bir hastalığı olmayan, çalışmayı kabul eden, sağlıklı 40 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için etik kurul alınmış olup (etik no: 20-847-15) Ankara Tıplılar Vakfından destek alınmıştır.

Hastalık alt tipleri, hastalığın cilt tutulumu yaygınlığına göre belirlenmiştir [13]. Hastalık başlangıç yaşı Raynaud Fenomeni dahil ilk semptom çıkış zamanı kabul edilmiştir. Hastaların kayıtlı klinik özelliklerinden interstisyel akciğer hastalığı (İAH), dijital ülser varlığı/öyküsü, gastroözofageal tutulum, Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), renal kriz, anti-nükleer antikor (ANA) ve SSc-spesifik antikor (anti-sentromer ve anti-Scl70) pozitifliği değerlendirilmiştir.

### *Elektrokardiyografi ve 24 Saatlik Ritim Holter Değerlendirilmesi*

Kontrol ve hasta grubuna 20 dakikalık dinlenme sonrasında, supin pozisyonundayken çekilen hızı 50 mm/sn ve 20 mm/mVolt olan 12 derivasyonlu EKG değerlendirilmiştir. EKG'de anormal bulgular olarak; sağ dal ve sol dal bloğu, hemibloklar, atriyoventriküler bloklar, ST depresyonu, T negatifliği ve aritmiler (ventriküler erken vuru, atriyal erken vuru, ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon) kabul edilmiştir. Kalp hızı, 3000'in iki ardışık R-R arasındaki küçük kare sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Kalp hızı, 60 vuru/dk'dan daha yavaş ise sinüs bradikardisi; 100 vuru/dk'dan daha hızlı ise sinüs taşikardisi olarak değerlendirilmiştir. 12 derivasyonda P dalgası süresi hesaplanarak; maksimum P dalgası süresi (P maks) ve minimum P dalgası süresi (P min) belirlenerek P maks ve P min değerlerinin farkı ile P dalga dispersiyonu (Pd) hesaplandı (Pd=P maks-P min) [10]. 12 derivasyonda, QT aralığı ölçülerek maksimum QT (QT maks) ve minimum QT (QT min) belirlenerek QT maks ve QT min değerlerinin farkı ile QT dispersiyonu (QTd) hesaplandı (QTd=QT maks-QT min) [9]. Düzeltilmiş QT (QTc) değeri, Bazett formülü (QTc=) ile hesaplandı [14]. 12 derivasyonda QTc hesaplanarak, maksimum QTc (QTc maks) ve minimum QTc (QTc min) belirlenerek; QTc maks ve QTc min değerlerinin farkı ile QTc dispersiyonu (QTcd), hesaplandı.

Çalışmaya katılan bütün bireylere 24 saatlik a EKG Holter uygulandı. Holter EKG sorumlu araştırmacı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Holter EKG değerlendirilmesinde; maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı ve ortalama kalp hızı değerleri çalışmaya dahil edildi. EKG Holter değerlendirilmesinde aritminin olup olmadığı ve aritmi saptandığında aritminin niteliği ve sayısı belirtildi.

## İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise; Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

SSc hastalarının yaş ortalaması 50,90±13,91 yıl ve kontrol grubu yaş ortalaması 51,42±8,94 yıldır. Her iki grubun da %92,5'i kadın cinsiyetten oluşmaktaydı. Hastaların %72,5'i lcSSc hastalık grubundan oluşmaktaydı. Hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 42,70±13,69 yıl olup hastalık süresi ortancası 5 (min:2-maks:41) yıldır. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların %27,5'inde anormal EKG bulgusu mevcuttu ve en sık rastlanan anormal EKG bulguları sol anterior fasiküler blok (%15), ventriküler erken vuru (VEV; %10), 1. derece atrioventriküler blok (%5) ve sağ dal bloktu (%5). Kontrol grubunun EKG değerlendirilmesinde; anormal EKG bulgusu hastaların %7,5'inde saptandı ve SSc hastalarında anormal EKG bulguları sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (p=0,019) ve sol anterior fasiküler blok anlamlı olarak SSc tanılı hastalarda daha yüksek oranda görüldü (p=0,026). SSc hastalarında EKG'de ortalama kalp atım hızı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,004) (Tablo 2).

SSc hastalar arasında klinik özelliklerin varlığı ile EKG bulguları karşılaştırıldığında SSc-renal krizi dışında diğer organ tutulumlarının varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Renal krizi olan 3 hastanın da EKG de bulgusu olup ikisinde sol anterior fasiküler blok ve bir hastada da VEV saptanmıştır. Renal krizi olmayan hastaların sadece %21,6'sında EKG de anormallik görülmüş olup bu oran renal krizi olan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktü ( $p=0,017$ ).

SSc hastalarının holter EKG değerlendirmesinde; hastaların 9'unda (%22,5) supraventriküler taşikardi (SVT), 9'unda (%22,5) atriyal erken vuru (AEV), 7'sinde (%17,5) VEV ve 3'ünde (7,5) atriyal fibrilasyon (AF) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sağlıklı bireylerin 23'ünde (%57,5) AEV, 14'ünde (%35) VEV ve 1'inde (%2,5) SVT saptandı. SSc grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SVT görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksekken; kontrol grubunda ise AEV sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla  $p=0,007$ ;  $p=0,001$ ). Holter EKG değerlendirmesinde, EKG'nin aksine her iki grupta da ortalama kalp atım hızı benzerdi ( $p=0,777$ ). Hasta grubunda klinik özellikler ve organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde holter EKG bulguları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Dispersiyon açısından değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grubunun Pd, P maks ve P min değerleri benzer saptandı ( $p>0,05$ ). QTc ve QT dispersiyonu değerlendirmesinde; SSc hastalarında QTc, QTd, QTcd, QTc maks ve QTc min aralıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu görüldü (sırayla  $p<0,001$ ;  $p=0,039$ ;  $p=0,021$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Hastalık alt grupları ile kontrol grubunun EKG, holter EKG ve dispersiyon bulgularının karşılaştırmalı değerlendirmesinde; lcSSc ve dcSSc hasta grubunda kontrole göre kalp atım hızı daha yüksekti ( $p=0,035$ ;  $p=0,019$ ). Anormal EKG bulguları dcSSc hastalarının sadece birinde (%9) görülürken; lcSSc hastalarının %34,5'inde saptandı ve bu sıklık kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,012$ ). Dispersiyon değerlendirmesinde, lcSSc hastalarında QTd ve QTc aralıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu ( $p=0,009$ ;  $p=0,005$ ).

## Tartışma

SSc'de kardiyak tutulumun genellikle subklinik seyretmesi nedeni ile prevalansı tam bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda sıklığı %7-39 arasında değişmektedir ve en sık gözlenen SSc-ilişkili mortalite nedenlerinden biri kardiyak tutulumla bağlı aritmilerdir [15]. Çalışmamızda SSc hastalarının %27,5'nin EKG'lerinde değişiklik saptanırken; sağlıklı kontrol grubunda bu oran %7,5'ti. Hastalarda görülen en sık ileti bozuklukları sol anterior fasiküler blok, VEV ve 1. derece AV bloktu.

Literatürde SSc'de aritmi ve ileti bozukluklarının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. İsveç'de yapılan geniş hasta popülasyonuna sahip SSc ile kontrol grubunun değerlendirildiği bir çalışmada, SSc hastalarında çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak %28'inde EKG'de anormallik belirtilirken; kontrol grubunun %17'sinde anormallik saptanmıştır [16]. 183 SSc hastasının katıldığı elektrofizyolojik bir çalışmada, hastaların %43'ünde anormal EKG bulguları saptanmış ve bunların %20'sini ileti bozukluklarının oluşturduğu belirtilmiştir. Hastaların holter EKG değerlendirmesinde ise %61'inde AEV, %21'inde SVT ve %7'sinde VT saptanmıştır [17]. SSc hastalarında supraventriküler aritmiler, ventriküler taşikardiye göre daha sık gözlenmektedir [18]. Araştırmamızda holter EKG değerlendirmesinde SSc hastalarında en sık SVT ve AEV görülürken; daha az oranla VEV görüldü. SSc hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; SVT'nin anlamlı şekilde SSc hastalarında daha fazla görüldüğü tespit edildi.

QT aralığının uzaması ve artmış QT dispersiyonu ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm için risk taşıyabilmektedir [19, 20]. Ventriküler repolarizasyonun bozulmasında iki önemli fizyopatolojik mekanizmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir; otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile kardiyak innervasyonun bozulması ve miyokardiyal hasara bağlı ventriküler geri dönüş zamanında uzamasıdır. SSc'de otonomik nöropati, miyokardiyal fibrozis ve ileti sistemi fibrozisine bağlı QT aralığının arttığı düşünülmektedir [21]. Sgreccia ve ark. yürütmüş olduğu bir çalışmada, SSc'de QTc maks, QTd ve QTcd sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede arttığı saptanmıştır [22]. Çalışmamızda daha önce yapılmış araştırmalar ile benzer şekilde, SSc hastalarında QTc maks, QTc min ve QTc aralıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bununla birlikte SSc hastalarında QTd ve QTcd aralığının anlamlı oranda arttığı görüldü.

Pd intraatriyal ve interatriyal ileti zamanındaki uzamaları ve miyokard aktivasyonundaki bölgesel değişiklikleri göstermektedir. İnteratriyal ve intraatriyal ileti zamanında uzamanın, atriyal fibrilasyon eğilimini arttırdığı düşünülmektedir [10]. SSc hastalarında atriyal aritmilerin ve Pd arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Can ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, SSc hastalarında Pd ve P maks değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür [23]. Başka bir çalışmada ise SSc'de Pd değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; QTcd, QTc maks ve QTc min değerlerinde farklılık tespit edilmemiştir [24]. Çalışmamızda ise bu sonucun aksine Pd değerinde iki grup arasında farklılık görülmezken; QTc, QTc maks, QTc min ve QTd değerlerinin SSc hastalarında anlamlı derecede arttığı tespit edildi.

Literatürdeki çalışmalarda, SSc hastalığının klinik özellikleri ve organ tutulumları ile elektrofizyolojik anormallikler ve aritmilerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 3 renal kriz öyküsü olan hastanın EKG'sinde sol anterior fasiküler blok ve VEV saptanmıştır ve renal tutulumu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığı anormal EKG bulgusu renal krizi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı az sayıda hasta ile değerlendirme yapılmış olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmamızın kesitsel özellikte olması nedeni ile araştırdığımız ve anlamlı değişiklikler saptadığımız QT dispersiyonu ve anormal EKG değişikliklerinin

SSc'nin hastalık seyri ve aritmiye yatkınlık açısından sebep-sonuç ilişkisinin kurulması prospektif kohort çalışmalara oranla daha güçtür.

## Sonuçlar

P dalgası ve QT dispersiyonunun aritmi gelişimi için bir haberci olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda SSc hasta grubunda anormal EKG bulguları anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Bununla birlikte hasta grubunda QTd, QTc maks, QTc min ve QTc aralıkları anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiştir. Bu anlamlı sonuçlar SSc hastalarında altta yatan patolojiye bağlı olarak aritmiye olan yatkınlığını desteklemektedir. SSc hasta grubunda SVT görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca SSc hasta grubunda EKG ile saptanmayan aritmiler holter EKG ile tespit edilmiştir. SSc hastalarında kardiyak tutulum sessiz seyretmekte ve çoğu hastada uzun süre klinik vermemektedir. Ancak mortalitesi yüksek olan kardiyak tutulum açısından SSc hastaları daha dikkatli değerlendirilmelidir. Kardiyak tutulumla bağlı aritmilerin değerlendirilmesinde EKG'ye ek olarak holter EKG kullanılması daha aydınlatıcı olabilir. Aritmiler açısından dispersiyon değerlendirilmesi aritmiye yatkınlık açısından bilgi verici olabilir. Ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis: clinical and pathologic features of 35 patients. The American journal of medicine 1976; 61:361-366.
2. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. Prog Cardiovasc Dis 2008; 51:58-73. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2007.10.003>
3. Fernandez-Codina A, Simeon-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodriguez-Palomares J, Pizzi MN, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. Rheumatol Int 2017; 37:75-84. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3382-2>
4. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Annals of the rheumatic diseases 2010;annrheumdis114264.
5. Sebestyen V, Szucs G, Pall D, Ujvarosy D, Otvos T, et al. Electrocardiographic markers for the prediction of ventricular arrhythmias in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2020; 59:478-486. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez644>
6. Schicchi N, Valeri G, Moroncini G, Agliata G, Salvolini L, et al. Myocardial perfusion defects in scleroderma detected by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Radiol Med 2014; 119:885-894. <https://doi.org/10.1007/s11547-014-0419-7>
7. Ferri C, Bernini L, Bongioni MG, Levorato D, Viegi G, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. Arthritis & Rheumatology 1985; 28:1259-1266.
8. Bournia V-K, Tountas C, Protogerou AD, Panopoulos S, Mavrogeni S, et al. Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis. Journal of Scleroderma and Related Disorders 2018; 3:53-65.
9. Higham PD, Campbell RW QT dispersion. Br Heart J 1994; 71:508-510. <https://doi.org/10.1136/hrt.71.6.508>
10. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998; 135:733-738. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(98\)70030-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70030-4)
11. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology 2002; 31:22-26.
12. Yavuz B, Atalar E, Karadag O, Tulumen E, Ozer N, et al. QT dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical rheumatology 2007; 26:376-379.
13. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15:202-205.
14. Moss AJ Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. The American journal of cardiology 1993; 72:B23-B25.
15. Bruni C, Buch MH, Furst DE, De Luca G, Djokovic A, et al. Primary systemic sclerosis heart involvement: A systematic literature review and preliminary data-driven, consensus-based WSF/HFA definition. J Scleroderma Relat Disord 2022; 7:24-32. <https://doi.org/10.1177/23971983211053246>
16. Nordin A, Björnådal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. Scand J Rheumatol 2014; 43:221-225. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.843720>
17. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic

sclerosis. Am J Med 1988; 84:1007-1015. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90305-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90305-1)

18. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, et al. The relationship arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). Am J Med 1981; 71:38-46. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90256-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90256-4)
19. Schwartz PJ, Wolf S QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. Circulation 1978; 57:1074-1077. <https://doi.org/10.1161/01.cir.57.6.1074>
20. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP QT dispersion and mortality after myocardial infarction. Lancet 1995; 345:945-948. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90697-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90697-5)
21. Dessein PH, Joffe BI, Metz RM, Millar DL, Lawson M, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. Am J Med 1992; 93:143-150. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90043-b](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90043-b)
22. Sgreccia A, Morelli S, Ferrante L, Perrone C, De Marzio P, et al. QT interval and QT dispersion in systemic sclerosis (scleroderma). J Intern Med 1998; 243:127-132.
23. Can I, Onat AM, Aytemir K, Akdogan A, Ureten K, et al. Assessment of atrial conduction in patients with scleroderma by tissue Doppler echocardiography and P wave dispersion. Cardiology 2007; 108:317-321. <https://doi.org/10.1159/000099102>
24. Karahmet T, Tigen K, Gurel E, Takir M, Avci A, et al. Impact of systemic sclerosis on electromechanical characteristics of the heart. Heart Vessels 2010; 25:223-228. <https://doi.org/10.1007/s00380-009-1197-3>

**Tablo 1.** SSc hastalık alt tiplerine göre klinik özellikleri

	SSc (n=40)	lcSSc (n=29)	dcSSc (n=11)	p
<b>Yaş (yıl), ort±SS</b>	50,90±13,91	49,86±13,63	53,64±14,94	0,451
<b>Cinsiyet, Kadın, n (%)</b>	37 (92,5)	26 (89,7)	11 (100)	0,548
<b>Hastalık başlangıç yaşı (yıl), ort±SS</b>	42,70±13,69	42,21±12,68	44,00±16,67	0,717
<b>Hastalık süresi (yıl), medyan (min-maks)</b>	5 (2-41)	4 (2-41)	5 (2-26)	0,402
<b>Dijital ülser, n (%)</b>	12 (30)	7 (24,1)	5 (45,5)	0,254
<b>İAH, n (%)</b>	17 (42,5)	10 (34,5)	7 (63,6)	0,153
<b>Gastroözofageal tutulum, n (%)</b>	33 (82,5)	24 (82,8)	9 (81,8)	1,000
<b>PAH, n (%)</b>	9 (22,5)	6 (20,7)	3(27,3)	0,670
<b>Renal kriz, n (%)</b>	3 (7,5)	2 (6,9)	1 (9,1)	1,000
<b>ANA Pozitifliği, n (%)</b>	38 (95)	27 (93,1)	11 (100)	1,000
Anti-sentromer	14 (35,0)	9 (31)	5 (45,5)	0,469
Anti-Scl-70	9 (22,5)	5 (17,2)	4 (36,4)	0,227

**Tablo 2.** SSc ve kontrol grubunun EKG ve Holter EKG bulgularının karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	SSc (n=40)	Kontrol (n=40)	P
<b>Kalp hızı (atım/dk), ort±SD</b>	81,20±17,49	71,75±9,91	0,004
<b>Sinüs taşikardisi, n (%)</b>	4 (10)	0	0,116
<b>Sinüs bradikardisi, n (%)</b>	4 (10)	2 (5)	0,675
<b>QRS (ms), medyan (min-maks)</b>	82 (55-166)	83 (40-120)	0,481
<b>P (ms), medyan (min-maks)</b>	50 (18-128)	60 (20-80)	0,138
<b>RR (ms), medyan (min-maks)</b>	780 (520-1480)	852 (660-1140)	0,007
<b>PR (ms), ort±SS</b>	149,4±26,1	143,4±27,6	0,321
<b>QT (ms), medyan (min-maks)</b>	368,5 (291-450)	363 (340-428)	0,973
<b>QTc (ms), ort±SS</b>	418,4±25,1	396,1±25,9	<0,001
<b>Anormal EKG bulgusu, n (%)</b>	11 (27,5)	3 (7,5)	0,019
<b>Sağ dal bloğu, n (%)</b>	2 (5)	0	0,494
<b>Sol anterior fasiküler blok, n (%)</b>	6 (15)	0	0,026
<b>Atriyoventriküler blok, n (%)</b>	2 (5)	1 (2,5)	1,000
<b>Ventriküler erken vuru, n (%)</b>	4 (10)	0	0,116
<b>ST depresyonu, n (%)</b>	0	2 (5)	0,494
<b>T negatifliği, n (%)</b>	1 (2,5)	0	1,000
<b>P maks (ms), medyan (min-maks)</b>	80 (60-120)	80 (25-120)	0,133
<b>P min (ms), medyan (min-maks)</b>	30 (10-60)	30 (15-45)	0,250
<b>Pd (ms), medyan (min-maks)</b>	50 (30-80)	52,50 (10-80)	0,697
<b>QT maks (ms), medyan (min-maks)</b>	400 (320-480)	388 (350-428)	0,078
<b>QT min (ms), medyan (min-maks)</b>	320 (260-400)	320 (280-360)	0,949
<b>QTd (ms), ort±SS</b>	75,98±28,28	64,08±22,17	0,039
<b>QTc maks (ms), ort±SS</b>	460,6±31,1	423,6±26,9	<0,001
<b>QTc min (ms), ort±SS</b>	373,0±29,8	350,8±20,9	<0,001
<b>QTcd (ms), ort±SS</b>	87,65±29,62	72,73±26,91	0,021
<b>Holter EKG bulguları</b>			
<b>Ventriküler erken vuru, n (%)</b>	7 (17,5)	14 (35)	0,075
<b>Atriyal fibrilasyon, n (%)</b>	3 (7,5)	0	0,241
<b>Atriyal erken vuru, n (%)</b>	9 (22,5)	23 (57,5)	0,001
<b>Supraventriküler taşikardi, n (%)</b>	9 (22,5)	1 (2,5)	0,007
<b>Maksimum kalp hızı (atım/dk), medyan (min-maks)</b>	125 (100-183)	128 (91-162)	0,519
<b>Minimum kalp hızı (atım/dk), ort±SS</b>	52,05±8,38	51,98±6,56	0,965
<b>Ort. kalp hızı (atım/dk), ort±SS</b>	78,10±11,50	77,48±7,78	0,777

**Tablo 3.** SSc alt tipleri ve kontrol grubu arasında EKG ve Holter EKG bulgularının değerlendirilmesi

	Kontrol (n=40)	lcSSc (n=29)	dcSSc (n=11)	p1	p2	p3
<b>Kalp hızı (atım/dk),</b> medyan (min-maks)	72,50 (51-53)	78 (49-129)	80 (52-105)	<b>0,035</b>	<b>0,019</b>	0,396
<b>Sinüs taşikardisi,</b> n (%)	0	2 (6,9)	2 (18,2)	NA	NA	0,300
<b>Sinüs bradikardisi, n (%)</b>	2 (5)	3 (10,3)	1 (9,1)	0,643	0,526	1,000
<b>QRS (ms),</b> medyan (min-maks)	83 (40-120)	84 (55-160)	80 (60-94)	0,318	0,836	0,316
<b>P (ms),</b> medyan (min-maks)	60 (20-80)	50 (22-124)	54 (18-60)	0,436	<b>0,038</b>	0,447
<b>RR (ms),</b> medyan (min-maks)	852,5(660-1140)	800 (520-1480)	770 (575-1180)	<b>0,043</b>	<b>0,008</b>	0,347
<b>PR (ms),</b> medyan (min-maks)	140 (60-210)	160 (100-200)	144 (100-180)	0,154	0,900	0,272
<b>QT (ms),</b> medyan (min-maks)	365 (340-428)	369 (291-450)	360 (316-440)	0,784	0,279	0,458
<b>QTc (ms),</b> medyan (min-maks)	397,5 (343-451)	422 (358-465)	413 (388-461)	<b>0,001</b>	<b>0,025</b>	0,976
<b>Anormal EKG bulgusu, n (%)</b>	3 (7,5)	10 (34,5)	1 (9,1)	<b>0,012</b>	1,000	0,233
<b>Sağ dal bloğu,</b> n (%)	0	2 (6,9)	0	NA	NA	NA
<b>Sol anterior fasiküler blok,</b> n (%)	0	6 (20,7)	0	NA	NA	NA
<b>Atriyoventriküler blok, n (%)</b>	1 (2,5)	2 (6,9)	0	0,568	NA	NA
<b>Ventriküler erken vuru, n (%)</b>	0	3 (10,3)	1 (9,1)	NA	NA	1,000
<b>ST depresyonu,</b> n (%)	2 (5)	0	0	NA	NA	NA
<b>T negatifliği, n (%)</b>	0	1 (3,4)	0	NA	NA	NA
<b>P maks (ms), medyan (min-maks)</b>	80 (25-120)	80 (60-120)	80 (60-80)	0,454	<b>0,036</b>	0,074
<b>Pmin (ms),</b> medyan (min-maks)	30 (15-45)	30 (10-60)	30 (18-50)	0,502	0,138	0,393
<b>Pd (ms), medyan (min-maks)</b>	52,5 (10-80)	50 (30-80)	50 (30-62)	0,985	0,340	0,362
<b>QT maks (ms),</b> medyan (min-maks)	388 (350-428)	400 (320-480)	400 (330-480)	0,144	0,147	0,736
<b>QT min (ms),</b> medyan (min-maks)	320 (280-360)	320 (280-400)	340 (260-400)	0,366	0,113	0,121
<b>QTd (ms),</b> medyan (min-maks)	62 (20-128)	80 (40-160)	60 (20-100)	<b>0,009</b>	0,908	0,082
<b>QTc maks (ms),</b> medyan (min-maks)	428,5 (371-429)	454 (413-519)	450 (405-537)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,976
<b>QTc min (ms),</b> medyan (min-maks)	346 (316-396)	367 (292-413)	384 (353-447)	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,095
<b>QTcd (ms),</b> medyan (min-maks)	75 (20-154)	92 (45-146)	70 (32-118)	<b>0,005</b>	0,954	0,058
<b>Holter EKG bulguları</b>						
<b>Ventriküler erken vuru, n (%)</b>	14 (35,0)	5 (17,2)	2 (18,2)	0,175	0,466	1,000
<b>Atriyal fibrilasyon, n (%)</b>	0	2 (6,9)	1 (9,1)	NA	NA	1,000
<b>Atriyal erken vuru, n (%)</b>	23 (57,5)	5 (17,2)	4 (36,4)	<b>0,002</b>	0,367	0,227

<b>Supraventriküler taşikardi, n (%)</b>	1 (2,5)	7 (24,1)	2 (18,2)	<b>0,008</b>	0,114	1,000
<b>Maks kalp hızı (atım/dk), medyan (min-maks)</b>	128 (91-162)	125 (102-183)	127 (100-177)	0,492	0,810	0,739
<b>Min kalp hızı (atım/dk), medyan (min-maks)</b>	53 (37-66)	52 (37-72)	54 (40-67)	0,683	0,863	0,832
<b>Ort. kalp hızı (atım/dk) medyan (min-maks)</b>	77,5 (59-95)	77 (57-103)	83 (63-95)	0,733	0,195	0,159

p1: kontrol vs lcSSc; p2: kontrol vs. dcSSc; p3: lcSSc vs. dcSSc

S-005

## Yaşlı Kişilerde Biyopsikososyal Özelliklerin Yaşlılıkla İlgili Tutumlar Üzerine Etkisi

Duygu Yengil Taci \*, Feryal Atmaca Yalçın\*, İsmail Arslan\*, Emine Yildirim\*, Erhan Yengil\*\*, Gülay Gülmez\*, İzzet Fidancı\*, Gökçe İscan\*, Oğuz Tekin\*

\*Education and Research Hospital Department of Family Medicine, Ankara –

\*\*Mustafa Kemal University Department of Family Medicine, Hatay, Turkey

**Amaç:** Yaşlı kişilerde biyopsikososyal özelliklerin yaşlılıkla ilgili tutumlar üzerine etkisinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız gözlemsel, prospektif ve analitik yöntemlerle Aralık 2011- Aralık 2012 tarihleri arasında yapıldı. S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez ve Yenimahalle Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 65 yaş ve üzeri 201 yaşlı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Demans, psikotik bozukluk veya iletişim problemi olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınanların yaş, meslek, medeni durum, okul yılı, evdeki kişi sayısı, gelir düzeyi kaydedildi. Lubben Sosyal Ağ Ölçeği-18 versiyonu, Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Fatih-Bursa Yaşlılıkla İlgili Tutum Ölçeği uygulandı. Faktör skor ortalamaları SPSS programında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Geriatrik Depresyon skorları kadınlarda daha yüksekti. Lubben Arkadaş faktör ortalamaları erkeklerde daha yüksek bulundu. Erkeklerde ve evlilerde Aile Statüsü faktör ortalama skorları bekarlardan daha yüksekti. Aile Statüsü üzerine Geriatrik Depresyon skorları negatif etkilenmekteydi. Yaşlılardaki hedef ve idealler okul yılından olumlu etkilenmekteydi. Okul yılı arttıkça Yaşlılıkla İlgili Düşünce faktörü olumlu etkilenmekteydi. Sosyal Durum ile Lubben aile arasında; Yaşam ve Ölüm ile İlgili Düşüncelerle Lubben Arkadaş skorları arasında olumlu bir ilişki saptandı.

**Sonuç:** Yaşlılıkla ilgili yaklaşımlarda cinsiyet, yaş, okul yılı faktörlerinin ve depresyon skorlarının göz önüne alınması ve rehberlik hizmetleri ve projelerin buna göre planlanması daha etkin olacaktır. Bu amaçla daha önce geliştirilmiş olan 'FatihBursa Yaşlılıkla İlgili Tutum Ölçeği' yaşlılıkla ilgili tutumları belirlemek için kullanılabilir Anahtar Kelimeler: Biyopsikososyal faktörler, yaşlılıkla ilgili tutumlar, yaşlanma.



S-006

## Akut Pankreatitle Prezente Olan Bir Takayasu Arteriti Vakası

Fikriye Esra Gürses, Ertuğ Ulubay

### Özet

Akut pankreatit yaygın bir gastrointestinal acildir. Etiyoloji de en sık biliyer sebepler yer almaktadır. Tedavi stratejileri benzer olmakla birlikte, nadir birkaç etyolojiye bağlı akut pankreatit vakalarının tedavileri değişmektedir. Bu vakada tanınmaması halinde standart tedavinin eksik kalıp mortal seyredecek bir takayasu arteritine bağlı gelişmiş akut pankreatit vakasından bahsedilmektedir.

### Giriş

Akut pankreatit karın ağrısı ve pankreatik enzim yüksekliği ile tanınan, yaygın bir gastrointestinal acildir. Başta biliyer nedenler ve kronik alkol kullanımı olmak üzere, hipertrigliseridemi, post-ercp pankreatit ve ilaca bağlı pankreatit gibi bir çok nedeni bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Hemen hemen tüm etyolojik nedenlerin tedavisi benzer olup medikal tedavide rejim kapalı takip, intravenöz hidrasyon ve analjezik destek verilmektedir.<sup>2,3</sup>

Burada etyolojisi yaygın nedenlerden farklı, eksik ve/veya yanlış tedavi ile oldukça mortal seyredebilecek takayasu arteritine bağlı iskemik zeminde gelişmiş bir akut pankreatit vakasından bahsedilmektedir.

### Vaka sunumu

Kasım 2018 de, 46 yaşında kadın hasta son 2 aydır olan dirençli karın ağrıları nedeniyle kliniğimize başvurdu. Daha önce bu ağrılardan ötürü farklı hastanelerde iki kez yatış öyküsü olup özefagogastroduodenoskopi yapılmış, eritematöz gastrit saptanmıştı. Proton pompa inhibitörü (ppi) tedavisi verilmiş, ancak fayda görmemişti. Yakınmalarının şiddetlenmesi üzerine tarafımıza başvurdu. Epigastrik bölgede lokalize analjeziklere dirençli karın ağrısı mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde amilaz lipaz yüksekliği tespit edildi. Batın usg de intra ve ekstrahepatik safra yolları doğal, ödematöz pankreatit bulguları mevcuttu. Hasta akut pankreatit tanısı ile servismize yatırıldı. Hastanın tıbbi geçmişinde bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı ilacı yoktu. Yakın zamanda bitkisel ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hepatit paneli (HbsAg, anti Hbs, anti HCV, anti hbc IgM ve Total), TORCHes paneli (Toxo, rubella, cmv, herpes, hiv, sifilis) ve otoimmün panel (ANA, AMA, ASMA, anti LKM 1) istendi. Tümü negatif sonuçlandı. Yakınmalarının şiddetlenmesi ve afr progresyonu nedeniyle abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Görüntülemesinde; nekrotizan pankreatit ile uyumlu bulgular (BT şiddet skoru 6), SMA'nın orifisinden 2 mm yaklaşık 10 mm uzunluktaki segmentte lümeninde %80 oranında darlığa yol açan trombüs, çölyak trunkus tamamen oklüde, sol renal arterin proksimal kesiminde 5 mm lik bir segmentte % 40 düzeyinde darlık, İMA'nın proksimal kesiminde yaklaşık 3 mm lik segmentte %70 darlık tespit edildi. Vaskülit ön tanısı ile romatoloji bölümüne konsülte edildi. Klinik ve görüntülemesi ile değerlendirilen hastaya takayasu arteriti tanısı konuldu. Hastaya steroid tedavisi başlandı. Klinik olarak kısmen rahatlayan hastaya Eylül 2019 da girişimsel radyoloji tarafından stent işlemi uygulandı. Steroid ve antikoagülan tedavi ile takiplerine devam edildi.

### Tartışma

Takayasu arteriti başta aort ve ana dalları olmak üzere büyük damarları tutan bir vaskülitir. Çoğunlukla “nabızsızlık hastalığı” olarak bilinir. Görülme yaşı 10 ila 40 arasında değişmekle birlikte vakaların %80-90 ını kadındır. Dünyada prevalansının en yüksek olduğu yer Asya'dır. Patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Hücre aracılı mekanizmaların birincil öneme sahip olduğu düşünülmektedir. En sık klinik belirtileri yorgunluk, artralji ve ekstremitelerde klodikasyonudur.<sup>4,5,6,7</sup> Bu vakada ise yaygın prezentasyonun aksine superior mezenterik arterde vaskülit zemininde gelişen ileri düzeyde darlığa bağlı tipik pankreatit ile kliniği ile tarafımıza başvurdu. İvedilikle steroid tedavisi başlandı. Klinik yanıt sağlandı. Restenoza önlemek amacı ile sma ya stent işlemi yapıldı ve takibe alındı.

Bu vaka raporu, şiddetli akut pankreatit vakalarında mutlaka ileri görüntüleme yapıp orta-ileri yaş kadın hasta ve belirgin afr yüksekliği görülmesi halinde romatolojik hadiselerinde akılda tutulmasını amaçlamaktadır. Aksi takdirde standart tedavilerden farklı bir yaklaşım gerektiren bu gibi vakaların gözden kaçması ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanacaktır.

### Kaynaklar

- 1 Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology 2019; 156:254.
- 2 Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl:S15.
- 3 Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreas 2015; 44:540.
- 4 Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J 1977; 93:94.
- 5 Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33:1129.
- 6 Rodríguez-Pla A, de Miguel G, López-Contreras J, et al. Bilateral blindness in Takayasu's disease. Scand J Rheumatol 1996; 25:394.
- 7 Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994; 120:919.

S-007

## Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Lutesyum-177 ile Enzalutamid / Abiretaron Kullanımı Devamının Güvenilirlik ve Sağkalım Sonuçları

Sabin Göktaş Aydın<sup>1</sup>

Istanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sunan yazar: Sabin Göktaş Aydın,

Medipol Mega Hastanesi

### Amaç:

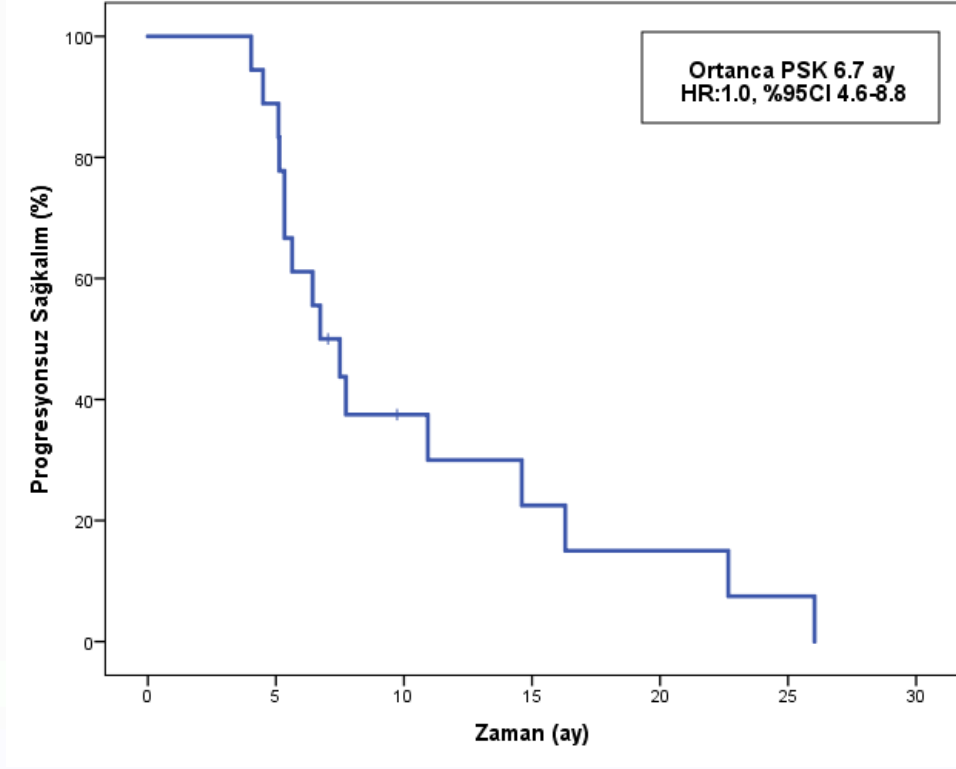
Halen yaşam kısıtlayıcı bir hastalık olan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKRPK) tedavisinde Lutesyum-177-PSMA, önceden dosetaksel ve/veya androjen reseptör yolu inhibitörlerinin (ARPI) kullanımı sonrasında progresyon gösteren hastaların tedavisinde onaylanan yeni seçeneklerden biridir. Bu çalışmada Lutesyum-177 tedavisi ile birlikte ARPI ajanlarına devam edilmesinin sağkalım üzerine etkisini ve güvenilirliğini historik çalışmalarla kıyaslanarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç-Yöntem:** Bu çalışmaya 1 ila 6 döngü (medyan 3) için her 6 veya 9 haftada bir ortalama 5,5 GBq olmak üzere 4,0 ila 6,8 GBq dozunda Lu-177 ile birlikte ARPI alan 19 mKRPK hasta dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların klinik ve patolojik özellikleri not edildi. Kaplan-Meier yöntemi ile progresyonsuz (PSK) ve genel sağkalımları (GSK) değerlendirildi.

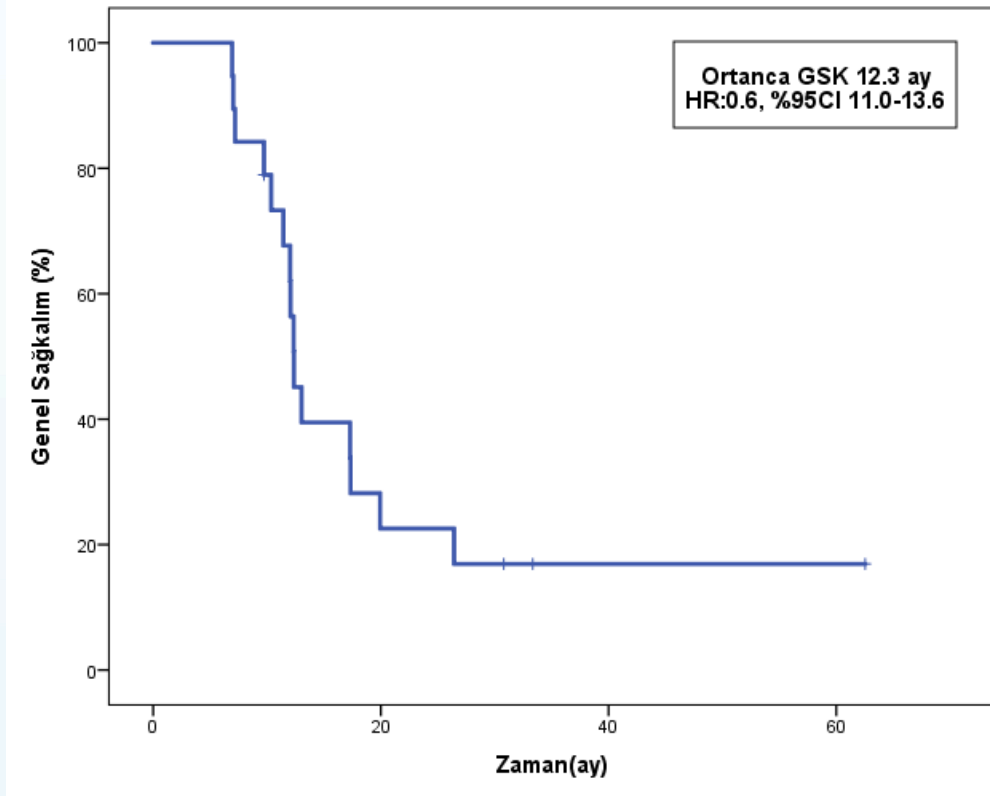
**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 66 (51-88) idi. Gleason grade 10,9,8,7 olan hasta sayısı sırası ile 2 (%10.5), 8(%42.1), 5 (%26.3), 4 (%21.1) idi. Lutesyum tedavisi öncesinde ECOG performans skoru 2 olan sadece bir hasta var idi. Lu-177 tedavisi 16 (%84.2) hastada üçüncü basamakta, 3 (%15.8) hastada ise 4. Basamakta tercih edildi. 3 hastada visseral metastaz mevcut idi. Yalnızca kemik metastazı olan hasta sayısı 6 (%31.6) idi. Lu-177 ile birlikte 7 hastada (%36.8) abiretaron, 12 hasta (%63.2) enzalutamid kullanımına devam etti. Tedaviye verilen en iyi yanıt değerlendirildiğinde 8 (42.1) hastada kısmi yanıt, 2 hastada (%10.5) stabil hastalık gözlemlendi. Objektif yanıt oranı %52.6 idi. Ortanca 17.4 aylık takip (6.9-62.5) sonunda ortalama GSK 12.3 ay (HR:0.6, %95CI 11.0-13.6) ve PSK 6.7 ay (HR:1.0, %95CI 4.6-8.8) idi (Şekil 1,2). 16 hastada (%84.2) progresyon gözlemlendi. Takip süresi sonunda 4 hasta (%21.1) hayatta idi. Herhangi grade toksite 16 (%84.2) hastada gözlenirken, grade 3 ve üzeri yan etki 3 (%15.8) hastada gözlemlendi. İki hastada grade 3 anemi, bir hastada ise grade 4 trombositopeni ile birlikte anemi gözlemlendi. Hiçbir grade 3 ve üzeri yan etki ARPI ile ilişkili değildi. Hastaların enzalutamid/abirateron tedavisinin kesilmesi gereken yan etki yaşanmadı.

**Sonuç:** Lu-177-PSMA tedavisi mKRPK hastalarda ikinci ve sonraki tedavi basamaklarında iyi bir güvenlik profili ile etkili bir seçenektir. Çalışmamızda Lu-177 ile enzalutamide veya abiretaron tedavilerine devam edilmesinin hastada ek bir yan etkiye neden olmadığı gösterilmiştir. Faz 3 çalışmalara kıyasla sağkalım sonuçları benzerlik göstermektedir. Kombinasyon tedavisine devam edilmesinin katkısı net değerlendirilebilmek için karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Şekil1:** Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Lu-177 Tedavisi ile Progresyonsuz Sağkalım Grafiği



**Şekil2:** Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Lu-177 Tedavisi ile Genel Sağkalım Grafiği



S-008

## Polimiyaljiya Romatikalı Hastalarda Subklinik Ateroskleroz ve İlişkilifaktörler

Ahmet Aydın<sup>1</sup>, Sabın Göktaş Aydın<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul Türkiye

**Sunan Yazar: Ahmet Aydın,**  
Medipol Mega Hastanesi

**Amaç:** Polimiyaljiya romatika (PMR) tipik olarak omuz ve pelvik kuşağın proksimal kaslarını etkileyen ağrı ve tutukluk ile giden inflamatuvar bir sendromdur. 50 yaş ve üzerinin hastalığıdır. Hastaların üçte ikisi kadındır. Polimiyaljiya romatika etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin beraberliğini düşündürmektedir. Polimiyaljiya romatikalı hastaların çoğu boyun, omuzlar ve üst kolu etkileyen ani kas ağrısı ve sabah tutukluğu göstermektedir. Akut faz proteinlerindeki özellikle eritrosit sedimentasyon hızında artış en önemli laboratuvar bulgusudur. Tedavide kortikosteroidlere dramatik yanıt verir. Bu çalışmanın temel amacı Polimiyaljiya romatikalı hastalarda ateroskleroz ve ilgili faktörleri romatoid artrit hastaları (RA) ve kontrol grubu sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak saptamaktır.

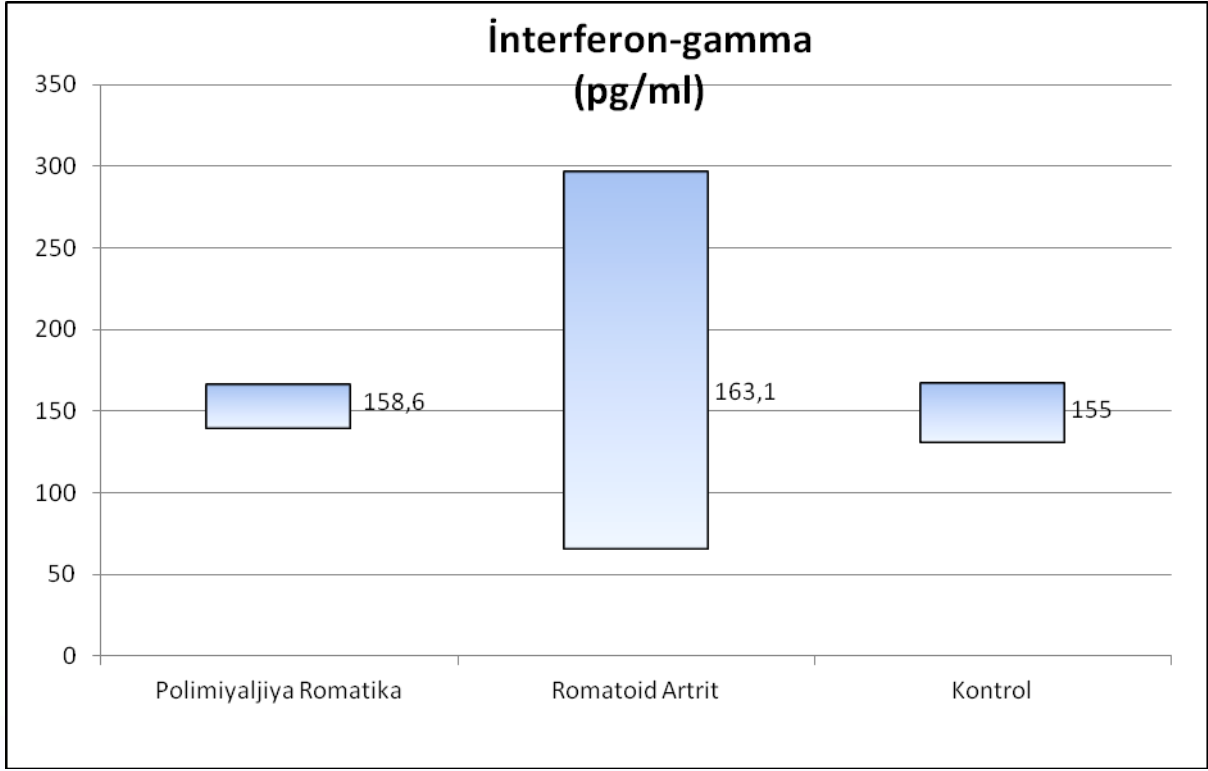
**Gereç-Yöntem:** Çalışmamızda merkezimizde polimiyaljiya romatika tanısıyla izlenen hastalarda subklinik ateroskleroz varlığı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesine çalışıldı. Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda polimiyaljiya romatika tanısı ile izlenen 33, romatoid artrit tanısı ile izlenen 33 hasta ve romatolojik hastalığı olmayan 28 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve aterosklerotik risk faktörleri kayıt edildi. Subklinik aterosklerozda rol oynayan interlökin-5, interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, pentraxin-3, adiponektin, interferon-gamma düzeyleri enzim bağlantılı immunosorbent yöntemiyle bakıldı. Aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima media kalınlıkları ultrasonografik doppler yöntemi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Polimiyaljiya romatikalı olguların interlökin-5 düzeyleri romatoid artritli olgular ve kontrol grubundan anlamlı yüksekti. Polimiyaljiya romatika olgularında pentraxin-3 düzeyi romatoid artritli olgulara göre anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Tüm çalışmaya katılan grupların interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 1, 2). Romatoid artritli hastaların karotis intima media kalınlığını polimiyaljiya romatika ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı (Tablo 1). Polimiyaljiya romatikalı hastaların karotis intima media kalınlıkları sağlıklı kontrole göre anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu. Çalışmaya katılan tüm olgular için diabetes mellitus karotis intima media kalınlığına etki eden anlamlı bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Polimiyaljiya romatikalı ve romatoid artritli olgularda karotis intima media kalınlığının yaş ile korele olduğu saptandı. Polimiyaljiya romatikalı hastaların karotis intima media kalınlığı; hastalık süresi, kümülatif steroid dozu, total kolesterol düzeyi, düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi, vücut kitle indeksi, interlökin-5, interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, adiponektin, interferon-gamma, pentraxin-3 düzeyleri ile ilişkisini saptanmadı.

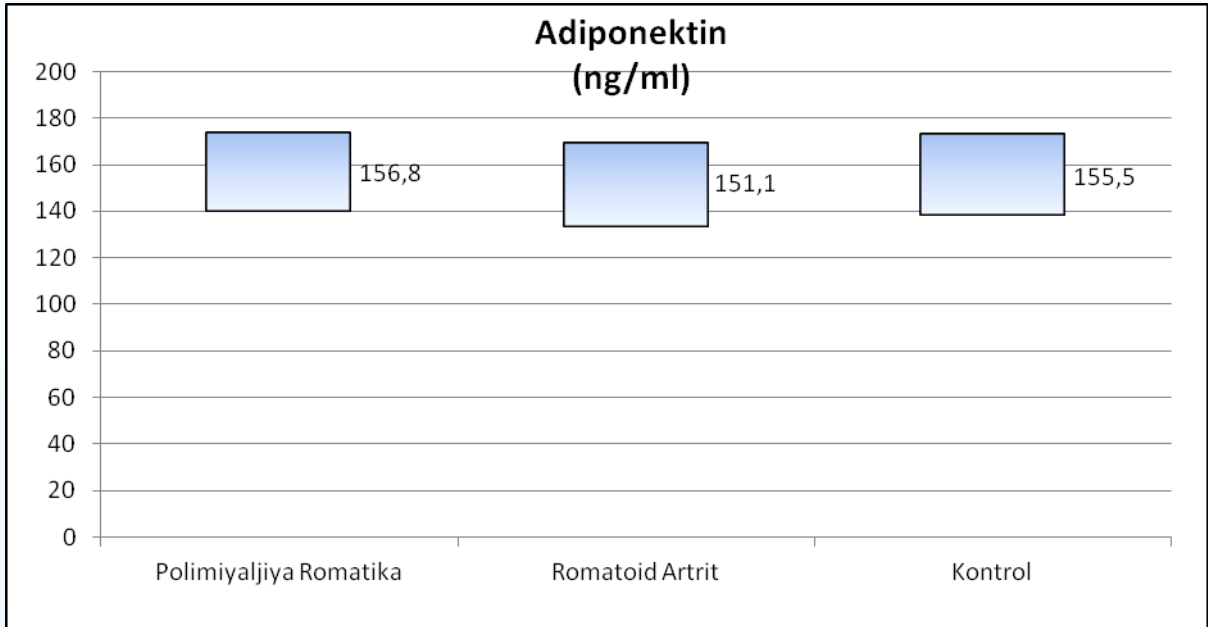
**Sonuç:** PMR'li olgularda subklinik aterosklerozu değerlendirdiğimiz çalışmamızda pozitif kontrol grubu olan RA'lılarda artmış karotis intima media kalınlığı saptamamıza karşın PMR'de istatistiksel anlamlı artmış subklinik ateroskleroz saptayamadık. Değerlendirdiğimiz sitokinlerden sadece İL-5 ve PTX-3'ün PMR artmış olduğunu ancak aterosklerozla ilişkili olmadıklarını gözlemledik. RA ve PMR grubunda aterosklerotik plak varlığına etki eden en önemli bağımsız faktör ise diyabet varlığı olarak saptadık.

**Tablo 1.** Karotis intima media kalınlığı ve plak varlığı

	Polimiyaljiya romatika	Romatoid artrit	Kontrol
<b>Karotis intima media kalınlığı (mm)</b>	0,749±0,101	0,8±0,086	0,715±0,055
<b>Plak varlığı n (%)</b>	6(18,2)	5(15,2)	1(3,6)



Şekil 1: Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interferon-gamma düzeyleri



Şekil 2: Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun adiponektin düzeyleri

S-009

## Kistik Fibrozis Hastalarında Prognostik Nutrisyon İndeksi ile Klinik Parametlerin İlişkisi

**Oğuz Karcıoğlu<sup>1</sup>**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**AMAÇ-GİRİŞ:** Kistik Fibrozis(KF) genetik geçişli, tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden en sık olarak akciğerleri ve gastrointestinal sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hem tekrarlayan alevlenmeler nedeniyle hem de ekzokrin pankreas etkilenimine bağlı olarak KF'li hastaların beslenmesi sıklıkla bozulmuştur. Prognostik Nutrisyon İndeksi (PNI) cerrahi hastalarında postoperatif sağ kalımı, onkoloji hastalarında prognozu tahmin edebildiği gösterilmiş basit hesaplanan bir parametredir. Çalışmada KF'li hastalarda PNI'nin klinik parametrelerle ve yatış sayısı ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**YÖNTEM:** Hacettepe Üniversitesi Göğüs hastalıkları bölümünde takipli erişkin KF'li hastaların bulguları geriye dönük olarak tarandı. Son 2 senede en az birer kez poliklinik ziyareti olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, son 3 yıldaki kültür sonuçları, son 2 yıldaki hastane yatışı gerektiren alevlenmeleri kaydedildi. PNI hesaplaması için stabil dönemde alınan son 2 yıldaki en yüksek albümin değerinin ve aynı tarihli lenfosit değeri kaydedildi.

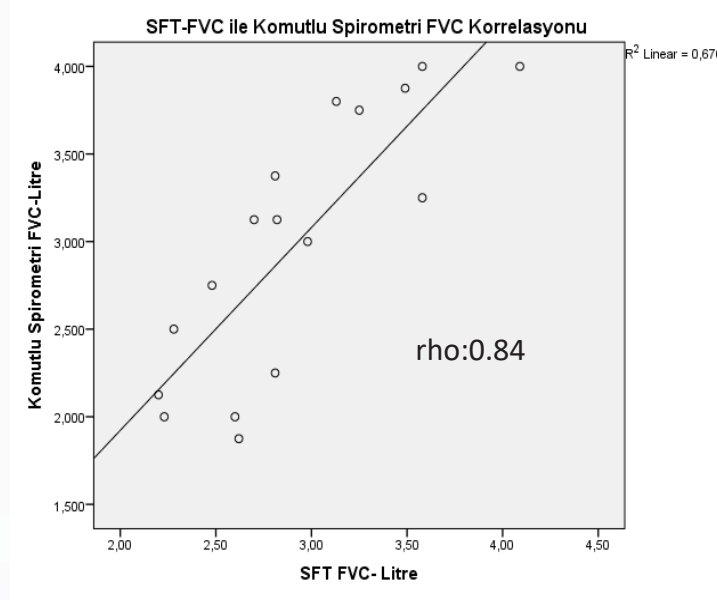
**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 33'ü (47.8) erkek 36'si (52.2) kadındı. Ortalama PNI: 53,7 idi. Hastaların 55'inin (79,7) PNI skoru normal sınırlarda, 14'ünün PNI skoru normalin (<50) altında idi. En sık saptanan etkenler sırasıyla Metisilin Sensitif Stafilokokkus Aureus (MSSA) (%85,5), Pseudomonas Auerigonosa (PA) (%60,9), Aspergillus türleri (%34,8) idi. PA ve Aspergillus üremeleri olan hastalar olmayanlara göre daha fazla hastaneye yatmıştı. MSSA ve Stenetrofomonas üremesi olan hastaların PNI skorları olmayanlara göre belirgin olarak daha düşüktü. Ayrıca hastaneye yatış öyküsü olan hastaların PNI skorları olmayanlara göre daha düşüktü.

**TARTIŞMA-SONUÇ:** KF'li hastalarda PNI skoru yatış öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Ancak eldeki verilerle düşük PNI skorunun mu yatış riski ile ilişkili olduğu yoksa hastaneye yatışa bağlı mı PNI skorunun düştüğü konusundan yorum yapmak mümkün değildir. Yapılacak prospektif çalışmalar PNI skorunun hastalığın prognozuna etkisi hakkında bilgi verecektir.

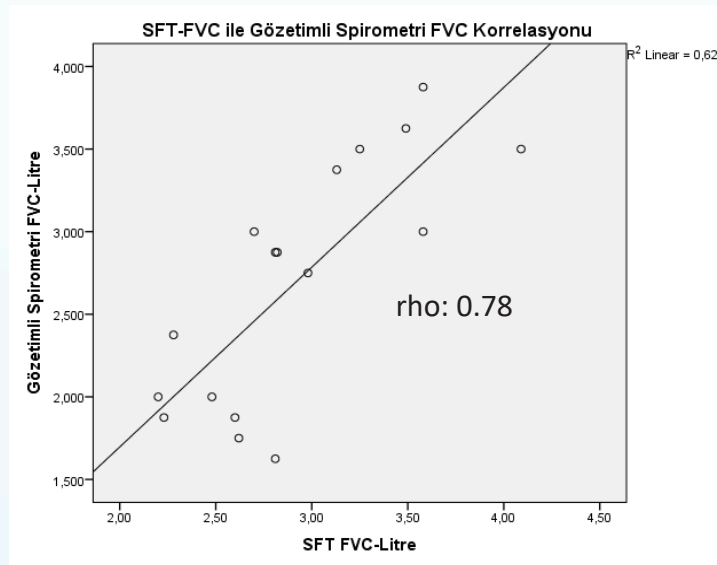
Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen Ssk hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Yaş, ortanca (min-max)	49 (28-65)
Cinsiyet, kadın, n (%)	17 (100)
VKİ, ortalama (SD)	24.82 (4.79)
Vücut ağırlığı, ortalama (SD)	61.55 (10.9)
Hastalık süresi, yıl, (min-max)	10.9 (2-23)
Diffüz hastalık, n (%)	5 (29.4)
İnterstisyel akciğer hastalığı, n (%)	7 (41.1)
PAH, n (%)	1 (5.8)
Dijital ülser öyküsü, n (%)	9 (52.9)
Modifiye Rodnan Cilt skoru, ortanca (min-max)	5 (0-32)
Miyozit, n (%)	1 (5.8)
Artrit varlığı n (%)	5 (29.4)
Kontraktür varlığı, n (%)	7 (41)
ANA pozitifliği, n (%)	12 (70.5)
Anti sentromer antikor, n (%)	2 (11.7)
Anti SCL-70 antikor, n (%)	4 (23.5)
İmmüsupresif/immunmodülatör ilaç kullanımı, n (%)	13 (76.4)
Kortikosteroid kullanımı, n (%)	10 (58,8)
SD, standart deviasyon; ANA, antinükleer antikor; VKİ, vücut kitle indeksi; SFT, İmmüsupresif ve immunmodülatör tedaviler; Mikofenolat mofetil, endoxan, rituximab, metotrexate, hidrosiklorokin	

Şekil 1. Klasik SFT FVC-Komutlu Spirometri FVC- ölçümlerinin korelasyonu



Şekil 2. Klasik SFT FVC-Gözetimli Spirometri FVC- ölçümlerinin korelasyonu



S-010

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

## Sars-Cov-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni, Ards (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakinra Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi

Dr. Süleyman Emre DEDE

### SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS: Akut Respiratuvar Distress Sendromu

CP: Konvalesan plazma

CRP: C-reaktif protein

DIK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FIB: Fibrinojen

IFN: İnterferon

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

ALT: Alanin aminotransferaz

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

COVİD-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CK: Kreatinin Kinaz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

E (Envelope) Protein: Zarf Protein

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

HCoVs: İnsan Korona Virüsü

HE: Hemaglutinin Esteraz

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

IL-1: İnterlökin

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

IL-1a: İnterlökin 1 alfa

IL-1b: İnterlökin 1 beta

IL-6R: İnterlökin 6 Reseptörü

M protein: Membran Protein



- MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu  
MCP1: Monosit Kemoatraktan Protein  
MHC-1: Majör Doku Uygunluk Kompleksi  
N protein: Nükleokapsid Protein  
RNA: Ribonükleik Asit  
HCV: Hepatit C Virüsü  
IVIG: İntravenöz immünglobulin  
RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs  
CCL3: Chemokine ligand 3  
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği  
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi  
IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon  
HFNO: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen  
ACTT-1: Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1  
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment  
APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation  
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu  
GA:Güven Aralığı  
HR:Tehlike Oranı  
SuPAR: Soluble urokinase plasminogen activator  
SAE:Steroidal Anti-Enflamatuar  
MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)  
NLO: Neutrophil/Lymphocyte oranı (Nötrofil/Lenfosit oranı)  
RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)

## TABLO VE ŞEKİLLER

[Şekil 1.](#) Koronavirüsün şematik yapısı

[Şekil 2.](#) İki taraflı buzlu cam opasiteleri olan göğüs röntgeni (Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz Akciğer grafisi röntgeni)

[Şekil 3.](#) Bazı subplevral parankimal bantların ortaya çıktığı, buzlu cam opasiteleri bırakan bilateral, multilobar hava sahası konsolidasyon alanları ile göğüs BT'si.(Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz BT görüntüsü)

[Tablo 1.](#) Hastaların demografik ve klinik verilerinin mortaliteye göre dağılımı

[Tablo 2.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortaliteye göre semptomların dağılımı

[Tablo 3.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında klinik verilerin mortaliteye göre dağılımı

[Tablo 4.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında kan gazı değerleri, oksijen gereksinimi ve solunum desteğinin tüm hastalarda ve mortaliteye göre dağılımı

[Tablo 5.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı

[Tablo 6.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda pozitif MAS kritlerinin ve MAS ile ilişkili klinik verilerin dağılımı

[Tablo 7.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda spesifik MAS gününe ait bazı laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı

[Tablo 8.](#) Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin linear regresyon ile değerlendirilmesi

[Figür 1.](#) Anakinra tedavisinin mortaliteye göre MAS günleri içerisinde hastalar tarafından kullanım yüzdesinin dağılımı, gruplar arasındaki p değeri = 0,020

[Figür 2.](#) : MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre serum CRP değerinin dağılımı p=0,001

[Figür 3.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total lökosit sayısının dağılımı p=0,001

[Figür 4.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total nötrofil sayısının dağılımı p=0,001

[Figür 5.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Lenfosit sayısının dağılımı p=0,020

[Figür 6.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Trombosit sayısının dağılımı p=0,0001

[Figür 7.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre AST sayısının dağılımı P=0,005

[Figür 8.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre ALT sayısının dağılımı P=0,197

[Figür 9.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre D-DİMER sayısının dağılımı P=0,438

[Figür 10.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Sedimentasyon sayısının dağılımı P=0,005

[Figür 11.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Fibrinojen sayısının dağılımı P=0,071

[Figür 12.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre BUN sayısının dağılımı P=0,0001

[Figür 13.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kreatin sayısının dağılımı P=0,0001

[Figür 14.](#) MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre LDH sayısının dağılımı P=0,197

[Figür 15.](#) MAS döneminin 7. gününe ait CRP değerinin mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 36,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan)=0,667, p=0,036 olmak üzere, LR (Olasılık oranı)=2,5, %62 spesifite ve %76 sensitivite)

[Figür 16.](#) APACHE II skorunun mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 14,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan)=0,766, p=0,001 olmak üzere, LR (Olasılık oranı)=2,5, %70 spesifite ve %70 sensitivite)

## ÖZET

**AMAC:** COVID-19 hastalığı, koronavirüsün ailesine ait yeni genotipik özelliğe sahip virüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu primer olarak solunum sistemini tutan bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19 hastalığı 2019 yılından itibaren pandemiye yol açarak dünya genelinde ve ülkemizde sağlık sistemine ait kapasiteyi aşacak ölçüde hasta yüküne sebep olmuştur. Özellikle yoğun bakım (YB)'da takip edilen hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) bulguları gösteren hasta sayısında belirgin bir artış olmuş ve bazı hastalarda klasik steroidale antienflamatuvar (SAE) tedavi ile klasik yoğun bakım tedavileri sistemik enflamasyonu kontrol altına almakta yeterli olamamıştır. Bu nedenle özellikle MAS bulguları devam eden hastalarda daha önceki deneyimlerimizden (romatolojik hastalıklar veya sepsis yönetimi) aşına olduğumuz anakinra kullanımı gündeme gelmiştir. Bizde COVID-19 pandemisi boyunca YB'da COVID-19 pnömonisi ile takip edilen ve MAS bulguları gerilemeyen hastalara Sağlık Bakanlığımızın önerileri doğrultusunda gerekli hastalarda anakinra tedavisini kullanmış bulunuyoruz. Bu çalışmada; Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan klinik olarak MAS bulguları gösteren ancak standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaç kullanımına rağmen klinik durumu kötüleşen MAS bulguları gerilemediği için anakinra tedavisi başlanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını gözlemek ve bu hasta grubunda mortalite ile olası ilişkili etkenleri tespit edebilmek amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamıza SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Numune Ek Yerleşkesi C blok 3. Basamak Covid Genel Yoğun Bakım Ünitesinde 15 Eylül 2020-10 Ocak 2022 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 58 COVID-19 hastaları dahil edildi. Hastaların bilgileri, retrospektif olarak klinik dosyalar, hasta başı hemşire gözlemleri, hastanemizin kullandığı bilgi işlem sisteminden alınmıştır. Hastaların MAS kriterleri, aldığı SAE ve diğer standart tedavi bilgileri, ARDS(Akut respiratuvar distres sendromu) durumları, oksijen gereksinimleri ve solunum desteği, MAS dönemine ait laboratuvar bulguları, anakinra tedavi protokolü gibi klinik bilgiler toplanmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmamıza 58 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $59,9 \pm 9,6$  ve 29'u erkek (%50), 29'u kadındı (%50). Hastaların yoğun bakım takibinde 21'i (%36) yaşamını yitirmiştir ve diğer 37 (%64) hasta hastane içi başka klinik yataklı servislere nakledilmiştir. Hastaların tümünün başvuru anında Modifiye Berlin kriterine göre ağır ARDS oldukları ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ) anlaşılmaktadır. Yoğun bakıma yatan hastalarda yatışın en önemli sebebi viral ve bakteriyel pnömoni ve ilişkili sepsis olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar protokol dahilinde anakinra tedavisi almıştır. Hastaların takiplerinde MAS dönemine ait laboratuvar bulgularından serum CRP ( $p=0,001$ ), kan total lökosit sayısı ( $p=0,001$ ), nötrofil sayısı ( $p=0,001$ ), lenfosit sayısı ( $p=0,020$ ), trombosit sayısı ( $p=0,0001$ ), serum AST ( $p=0,005$ ), sedimantasyon ( $p=0,005$ ), BUN ( $p=0,0001$ ) ve kreatinin ( $p=0,0001$ ) değerleri mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahipti. Bunun dışında YB yatışında APACHE II skoru ( $p=0,001$ ), SOFA skoru ( $p=0,002$ ), semptom başlangıcı ile yoğun bakım girişi arası geçen süre ( $p=0,036$ ), nefrolojik bir patoloji ile ilişkili olarak yoğun bakıma yatış ( $p=0,012$ ), MAS 7. Gün CRP değeri ( $p=0,036$ ), MAS.8 gün trombosit değeri ( $p=0,058$ ), MAS 5. Gün BUN değerleri ( $p=0,001$ ), MAS 5. Gün kreatin değerlerinin ( $p=0,022$ ) hastaların mortalitesine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip veriler lojistik regresyon analizine sokulduğunda tek başına MAS döneminin 7. Günü CRP değerinin, APACHE II skorunun ve MAS döneminde ilk günde anakinra tedavisinin başlanmasının mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla  $OR=1,020$  ve  $p=0,025$ ,  $OR=2,082$  ve  $p=0,013$ ,  $OR=807$  ve  $p=0,038$ ). Anakinra tedavisi ile SAE tedavisi altında izlenen hasta grubunda MAS dönemine ait 7.gün CRP değerinin 36,5 'dan büyük olması %62 spesifite ve %76 sensitivite ile mortaliteyi ön görebilmektedir ( $AUC$  (Eğri altında kalan alan) =0,667,  $p=0,036$  olmak üzere,  $LR$  (Olasılık Oranı) =2,5).

**SONUÇ:** YB'da etyolojiden bağımsız olarak ağır ARDS nedeniyle takip edilen hasta grubunda mortalitenin genel bilgilerimize göre %50-75 arasında olduğu ve kendi hasta grubumuzda mortalite oranının %36 olduğu düşünülürse klasik yoğun bakım tedavisi ile SAE tedavisi ve anakinra tedavisinin bu hasta grubu için uygun bir tedavi olduğu söylenebilir. Bu çalışmanın sonucu ile MAS döneminde uygulanan antienflamatuvar tedavilerin takibinde özellikle 7. Gün CRP değerinin önemli bir prognostik gösterge olduğu anlaşılmaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubunda enflamasyonun ilk 7 gün içerisinde hızlıca düzeltilebilmesi sağkalım açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, MAS, ARDS, Anakinra, Mortalite

## ABSTRACT

**INTRODUCTION and AIM:** COVID-19 disease is an infectious disease that primarily affects the respiratory system, caused by the new genotypic virus (SARS-CoV-2), belonging to the family of coronavirus. COVID-19 disease has caused a pandemic since 2019, causing a patient load that exceeds the capacity of the health system worldwide and in our country. There has been a significant increase in the number of patients with macrophage activation syndrome (MAS), especially in patients followed up in the intensive care unit (ICU), and in some patients, classical steroidal anti-inflammatory (SAE) treatment and classical intensive care treatments were not sufficient to control systemic inflammation. For this reason, the use of anakinra, which we are familiar with from our previous experience (rheumatological diseases or sepsis management), has come to the fore, especially in patients with ongoing MAS symptoms. We have used anakinra treatment for patients who were followed up in the ICU with COVID-19 pneumonia during the COVID-19 pandemic and whose MAS symptoms did not regress, in line with the recommendations of our Ministry of Health. In this study; Observing the clinical and laboratory findings of the patients who were followed up in the intensive care unit due to Covid-19 pneumonia, who showed clinical signs of MAS, but whose clinical condition did not regress despite the use of standard intensive care treatment and SAE medication, and whose clinical condition was not regressed, and for whom anakinra treatment was started, and to identify possible factors associated with mortality in this patient group. is to detect.

**MATERIAL and METHODS:** Our study included 58 COVID-19 patients who were hospitalized between 15 September 2020 and 10 January 2022 in SBU Ankara Training and Research Hospital Numune Additional Campus, C block 3rd Stage Covid General Intensive Care Unit. The information of the patients were obtained retrospectively from the clinical files, nurses' observations at the bedside, and the data processing system used by our hospital. Clinical information such as MAS criteria, SAE and other standard treatment information, ARDS (Acute respiratory distress syndrome) status, oxygen requirements and respiratory support, laboratory findings of the MAS period, anakinra treatment protocol were collected.

**RESULTS:** 58 patients were included in our study. The mean age of the patients participating in the study was  $59.9 \pm 9.6$  years and 29 (50%) were male and 29 (50%) were female. During the intensive care follow-up, 21 (36%) of the patients died and the other 37 (64%) patients were transferred to other in-hospital clinical inpatient services. It was understood that all of the patients had severe ARDS ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ) according to the Modified Berlin criteria at the time of admission. Viral and bacterial pneumonia and associated sepsis were identified as the most important reason for hospitalization in intensive care unit patients. All patients included in the study received anakinra treatment within the protocol. In the follow-up of the patients, laboratory findings of the MAS period include serum CRP ( $p=0.001$ ), blood total leukocyte count ( $p=0.001$ ), neutrophil count ( $p=0.001$ ), lymphocyte count ( $p=0.020$ ), platelet count ( $p=0.0001$ ), serum AST ( $p=0.005$ ), sedimentation ( $p=0.005$ ), BUN ( $p=0.0001$ ) and creatinine ( $p=0.0001$ ) values had statistically significant differences in terms of mortality. In addition, APACHE II score ( $p=0.001$ ), SOFA score ( $p=0.002$ ), time between symptom onset and admission to the intensive care unit ( $p=0.036$ ), admission to the intensive care unit due to a nephrological pathology ( $p=0.012$ ), MAS 7th day CRP value ( $p=0.036$ ), MAS.8 day platelet value ( $p=0.058$ ), MAS 5th day BUN values ( $p=0.001$ ), MAS 5th day creatinine values ( $p=0.022$ ) It was determined that there was a significant difference between the groups according to the mortality rate. When the data with statistically significant difference between the groups in terms of mortality were included in the logistic regression analysis, it was understood that the CRP value on the 7th day of the MAS period, the APACHE II score and the initiation of anakinra treatment on the first day of the MAS period were independent risk factors for mortality (OR=1.020 and  $p=0.025$ , OR=2.082 and  $p=0.013$ , OR=807 and  $p=0.038$ ). In the patient group followed up under anakinra treatment and SAE treatment, a CRP value greater than 36.5 for the MAS period can predict mortality with 62% specificity and 76% sensitivity (AUC (Area under the curve)=0.667,  $p=0.036$  as, LR (Probability Ratio)=2.5).

**CONCLUSION:** Considering that the mortality rate in the patient group followed up for severe ARDS in the ICU is between 50-75% according to our general knowledge and the mortality rate is 36% in our patient group, classical intensive care treatment, SAE treatment and anakinra treatment are an appropriate treatment for this patient group. can be said to be. As a result of this study, it is understood that especially the 7th day CRP value is an important prognostic indicator in the follow-up of anti-inflammatory treatments applied during the MAS period. Therefore, it is very important for survival in this patient group to be able to quickly correct the inflammation within the first 7 days.

Keywords: Covid-19, MAS, ARDS, Anakinra, Mortality

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs sıklıkla mevsimsel döngüler ile üst solunum yolu ve nadiren alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mortalitesi düşük bir patolojik etken olduğu bilinmektedir. Ancak 2019 'un sonu itibari ile Çin'in Wuhan şehrinde kaynaklanarak tüm dünyaya yayılım göstererek pandemiye yol açan yeni tip koronavirüs patojeni (SARS-CoV-2) tespit edilmiş olup daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu ve ilişkili komplikasyonlara neden olması, damlacık yolu ile daha fazla yayılım göstermesi ve mortalite hızının daha yüksek olması sebebiyle sağlık alt yapısı üzerinde aşırı yüklenemeye neden olan global bir sorun haline gelmiştir. SARS-CoV-2'den etkilenenler ortalama 47-56 yaşındakiler ve bu gurubun yaklaşık yarısını erkekler oluşturmaktadır (1). Ortalama inkübasyon periyodu yaklaşık 4 gün ve etkilenenlerin yaklaşık %98'i 11,5 gün içinde semptom göstermektedir (2). Klinik belirtiler değişken olup pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ya da asemptomatik olabilir (1). Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bu hastalığın, özellikle ileri yaş ve komorbitesi olan kişilerde daha yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir. Daha önce koronavirüs patojeni ile meydana gelen pandemi örneklerine (SARS VE MERS) kıyasla COVID-19 hastalığının dünya genelindeki yayılımı daha fazla ancak mortalite olasılığı daha düşük olmuştur (3).

Güncel bilgilere göre tüm pandemi süresince hastaların yoğun bakım prevalansı yüzde 5-8 olarak gerçekleşmiştir ve günümüzde 2022 itibariyle dünya çapında 531 milyon onaylanmış COVID-19 vakası mevcut olup 6 milyondan fazlasında ölüm meydana gelmiştir. COVID-19 pandemi mortalitesinin büyük çoğunluğu yoğun bakımda yatan hastalarda görülmekte olup, yoğun bakımda yatan hastalara yönelik tedaviler çok önem arz etmektedir (5).

Covid-19 'a bağlı klinik durum asemptomatik, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), viral sepsise bağlı olarak çoklu organ yetersizliği, yoğun bakım gereksinimi olacak kadar ağır klinik durum ve geniş bir spektruma sahiptir. Covid-19 hastalığının patofizyolojisinde enflamasyon kritik rol oynamaktadır ve bu hastalarda plazma sitokin düzeyleri ve özellikle pro-enflamatuar sitokin düzeyleri belirgin düzeyde yükselmiştir. Dolayısıyla enflamasyonun şiddeti ile hastalığın şiddeti veya hastaların prognozu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Özellikle ağır klinik duruma sahip ve yoğun bakımda takip edilmekte olan ve ciddi hiperenflamasyon bulguları gösteren hastaların klinik bulguları makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile benzerlik göstermektedir. MAS hiperferritinemi, ateş, pansitopeni, hepatobilyer disfonksiyon, dissemine intravasküler koagülasyon ile karakterize klinik bir tablodur. Pro-enflamatuar sitokinlerden birisi de interlökin (IL)-1β 'dir. IL-1β MAS gelişmesinde önemli bir yeri vardır ve diğer sitokinlerin üretiminde artışa, endotel aktivasyonuna, damar içi sıvının ekstrasvazasyonuna ve hipotansiyona neden olabilmektedir (4). IL-1β blokajının MAS tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (8).

Anakinra 17 kilodalton büyüklüğünde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş IL-1 reseptör antagonistidir. Anakinra günümüzde Romatoid artrit ve Still hastalığının tedavisinde ruhsatlı bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun dışında hepatobilyer disfonksiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon gösteren sepsis hastalarında benzer şekilde MAS (eski terminoloji ile sekonder hemofagositik lenfositosis) klinik bulguları olan hastalarda kullanımı mortalite üzerine belirgin şekilde fayda sağlayıcı etki göstermiştir (6). Aynı zamanda T.C. Sağlık Bakanlığının "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antienflamatuar tedaviler, Koagülopati Yönetimi" başlıklı rehberinde Covid-19 ile ilişkili MAS tanımlanmış ve tedavisinde anakinra tedavisine yer verilmiştir (7). Ülkemizde Covid-19'a bağlı MAS gelişen hastalarda steroid almayan hastalarda (SAE) ilaçlara yanıtızlık var ise anakinra için endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusu yapılarak ilaç TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu)'dan temin edilebilmektedir. Covid-19 nedeniyle meydana gelen pandeminin Ülkemizde de etkin olmaya başlaması ile hastanemizde de ilgili vakalar takip edilmeye başlanmıştır. Kötüleşen hastaların yoğun bakımda takip edilmeleri gerekmiştir ve bu hastalarda pandemi döneminde MAS klinik bulguları olan ve SAE ilaçlar ile kontrol alınamayan klinik durumları kötüye giden entübe edilmiş veya entübasyon sınırında olan hastalarda Sağlık Bakanlığımızın tedavi kılavuzuna uygun olarak anakinra kullanımı için TİTCK başvurusu yapılarak hasta yakınlarının onamı alınarak tedavi uygulanmıştır.

Bu araştırmada; Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan klinik olarak MAS bulguları gösteren ancak standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaç kullanımına rağmen klinik durumu kötüleşen, MAS bulguları gerilemeyen ve anakinra tedavisi alması gereken hastalarda klinik profil ve laboratuvar bulgularının gözlemlenmesi, MAS dönemine ait tedavi protokolleriyle birlikte enflamatuar parametrelerin nasıl değiştiğinin tespiti, mortalite açısından olası bağımsız risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

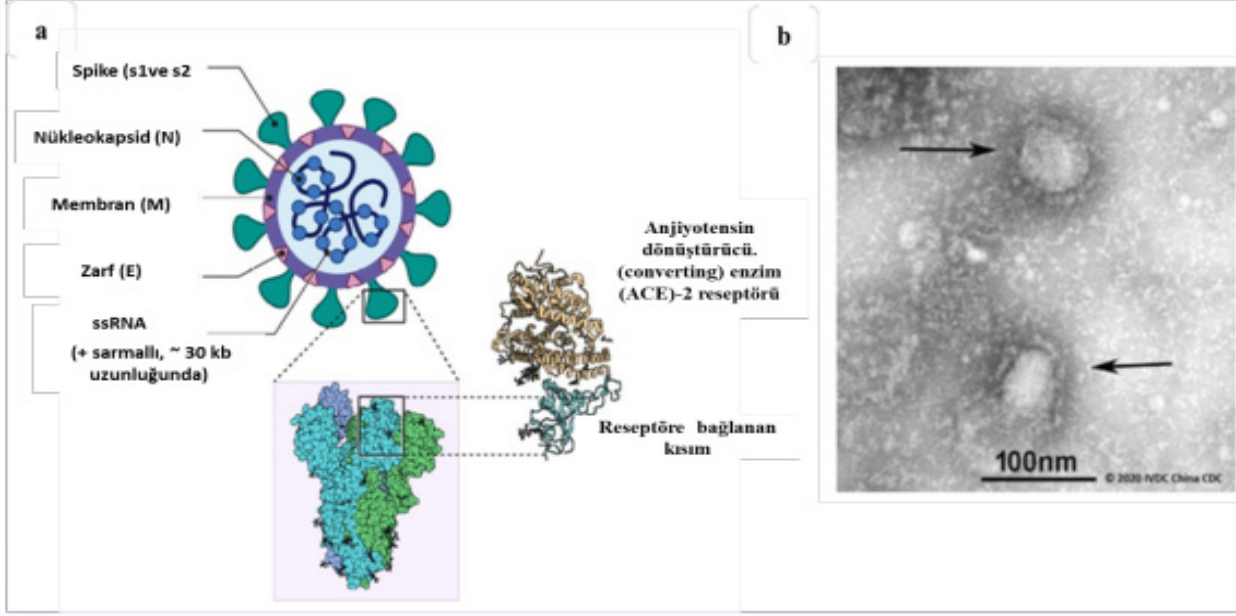
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KORONAVİRÜS

Şiddetli Akut Solunum Yetersizliği Sendromu- Koronavirüs 2 etkeni (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı, dünya çapında önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanmıştır. Delta (B.1.617.2 soyu) ve Omicron varyantı (B.1.1.529 soyu) gibi çeşitli varyantlar tanımlanmıştır. Delta varyantının, yüksek bulaşıcılık ve kötü hasta sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Omicron varyantı, Delta varyantına kıyasla yaklaşık 3,2 kat daha fazla bulaşıcıdır. Hastaların %80'inden fazlası hafif semptomlar yaşarken, yaşlılar ve komorbiditeleri fazla olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı artış göstermektedir (9).

## 2.1.1. Coronaviridae Yapısı

Coronaviridae ailesi, Nidovirüsler sınıfına ait, pozitif polariteli ve tek zincirli RNA'ya sahip, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona sebep olabilen zarflı bir virüslendir. Sferik veya pleomorfik şekilleri olup çapları 80-120 nm arasında değişebilmektedir (10). Bilinen RNA virüsleri arasındaki en büyük genoma sahip olanlarındandır. Genetik yapısına göre dört türü vardır. Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gammakoronavirüs ve Deltakoronavirüstür (11).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı

Koronavirüs (CoV) yapısal olarak dört proteinden oluşur: Bunlar, Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteindir. Birçok koronavirüs türü enfeksiyöz bir virion oluşturmak için bu dört proteine birden ihtiyaç duyarken bazı türlerde ise farklı yapıda proteinler de bulunabilmektedir (12).

N proteini nükleokapsidi oluşturur ve CoV ailesindeki tüm üyelerde benzer yapıdadır. Viral RNA replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona karşı verdiği hücresel yanıtta rol alır.

S proteini glikoprotein yapısındadır. Koronavirüsün taç yapısındaki sivri uçlarını oluşturur. S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimi vardır. Virüsün hedef hücreyi enfekte edebilmesi için S proteininin hücre üzerindeki hedef reseptörlere bağlanması gerekmektedir.

M proteini sayıca diğer yapısal proteinlerden daha fazladır. Diğer yapısal proteinler ile etkileşimi viral zarfın şeklinin oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca M proteini ve E proteini birlikte virüs benzeri partiküllerin (VLPs) salınımında önemli bir görev almaktadır.

E proteini koronavirüs genomunun kodladığı yapısal en küçük proteindir. Virüsün konak hücreye girişi ile çok sayıda E proteini ekspres edilmektedir. Bu proteinin çok küçük bir kısmı viral zarfa dahil edilirken, büyük kısmı ise hücre içi membran trafiğine katılmaktadır. Membranın iç tarafında kalan kısmı virionların salınmasına aracılık eder (13).

## 2.1.2. Epidemiyoloji

COVID-19 hastalığı, yeni keşfedilen bir koronavirüs patojeninin (SARS-CoV-2) sebep olduğu bulaşıcı önemli bir hastalıktır. Günümüzde 2022 itibariyle dünya çapında 531 milyon onaylanmış koronavirüs vakası ve covid-19 nedeni 6 milyondan fazla ölüm meydana gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Ocak 2020'nin son günlerinde Amerika ve Avrupa ülkelerinden ilk COVID-19 vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Şubat 2020 itibariyle İspanya, İngiltere, Brezilya, İtalya başta olmak üzere birçok ülkede salgın kendini göstermiştir. DSÖ'nün pandemi ilan etmesi ile eş zamanlı olarak Türkiye'de ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde ortaya çıkmıştır. 10 Haziran 2022 itibariyle Türkiye'de 15.073.722 onaylanmış Covid-19 vakası ve 98.969 ölüm meydana gelmiştir (5).

## 2.1.3. Bulaş Yolları

Viral partiküller solunum yolu damlacıkları, aerosoller, kan, oküler sekresyonlar, idrar ve dışkıda bulunur, ancak esas olarak doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla yayılır. Virüs ağızdan ve burundan damlacıklar ve daha küçük aerosol haline getirilmiş parçacıklar halinde yayılır, bunlar havaya karışabilir ve nazofarenks mukozasından geçebilirler. Not olarak, virüsün bireyler arasındaki translokasyonunda %50'den fazla sebep asemptomatik bireylerin taşıdığı viral yüküdür ve viral yükü pozitif olan bireylerde semptomların başlamasından 3 gün önce virüsün başka bireylere dağılımı mümkün olabilmektedir (14).

Semptomların başlamasıyla viral yük zirve yapar (14). Kirlenmiş yüzeylerin önemli bir bulaşma nedeni olduğu düşünülmesine de bir kişi kontamine ellerle gözlerine, burnuna veya ağızına dokunursa enfeksiyon yine de ortaya çıkabilir. Prodrom süresi tipik olarak 4 ila 5 gündür, ancak 1 ila 14 gün arasında değişebilir (15).

#### 2.1.4. Klinik Seyir

Covid-19 hastaları klinik olarak; asemptomatikten, pnömoni ve ARDS'ye kadar değişen geniş bir spektrumda bulunabilirler. Hastalık hafif, orta, ciddi ve kritik şiddetli olarak sınıflandırılabilir (1).

SARS-CoV-2'den etkilenenler genellikle orta ve ileri yaştaki bireyler olup yaklaşık yarısını erkekler oluşturmaktadır. Hastalığın inkübasyon periyodu yaklaşık olarak 4 gün ve etkilenenlerin büyük çoğunluğu ilk 11,5 gün içerisinde semptom göstermektedir (2). Başlangıçta en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluk iken daha az hastada gastrointestinal sistem semptomları görülmüştür (1).

Yapılan ilk çalışmaların verilerine göre hastane yatış oranları ve mortalite oranlarında belirgin yükseklik görülmüştür. Ancak zamanla hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, mevcut tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve global aşılama programları ile hastaneye yatış, mekanik ventilasyon ve mortalite hızlarında azalma sağlanmıştır. Pandeminin başlarında hastanede yatan hastaların mortalite oranları %20, yoğun bakım ünitesinde genel mortalite yaklaşık olarak %40'a ulaşmıştır. Pandemi ilerledikçe, genel yoğun bakımda hayatta kalma oranları %58'den %80'e yükselmiştir (16). Aşılama sonrası açıklanan daha yeni literatür verileri, yaşa bağlı olmakla birlikte, COVID-19 hastalığına bağlı vaka ölüm oranının %2'nin altında olduğunu göstermektedir. 60 yaş üstü kişilerde bu oran %6.4'e, 80 yaş üstü kişilerde %13'ün üzerinde ve 90 yaş üstü kişilerde ölüm oranı %25'in üzerindedir (17).

Covid-19 hastalığı özellikle ileri yaş ve komorbitesi olan kişilerde daha yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir (1).

#### 2.1.5. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalarında hematolojik, biyokimyasal ve enflamatuvar belirteçler tanımlanmıştır. Hematolojik belirteç olarak yüksek lökosit sayısı, nötrofil sayısı, düşük lenfosit, düşük trombosit sayısı, T-lenfositleri, B-lenfositleri ve doğal öldürücü hücrelerin sayısı, biyokimyasal belirteç olarak yüksek ALT, AST, bilirubin, kan üre azotu, kreatinin, CK, LDH, miyogloblin, düşük albumin seviyesi, pıhtılaşma belirteci olarak da yüksek protrombin zamanı ve D-dimer seviyeleri, inflamatuvar belirteç olarak yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, ferritin, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri tespit edilmiştir (18). İnflamatuvar belirteçler: C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin, üzerinde durulan diğer parametrelerdir. CRP daha fazla olmak üzere, ikisinin de yüksek değerlerinin şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdikleri saptanmıştır. Çin'de yapılan 140 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, başvuru sırasında hastaların %65'inde CRP yüksekliği ve %5,7'sinde prokalsitonin yüksekliği saptanmış olup; her ikisi de şiddetli tutulum olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (19). COVID-19 hastalığının hiperkoagülabilite ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir. Yüksek d-dimer değerlerinin, mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20).

Hayatta kalamayan hastalarda daha yüksek d-dimer ve artmış fibrin yıkım ürünleri, protrombin zamanı (PT) ve aPTT artışı saptanmıştır. Koagülopati ve dissemine intravasküler koagülasyon mortalite ile ilişkili görünmektedir.

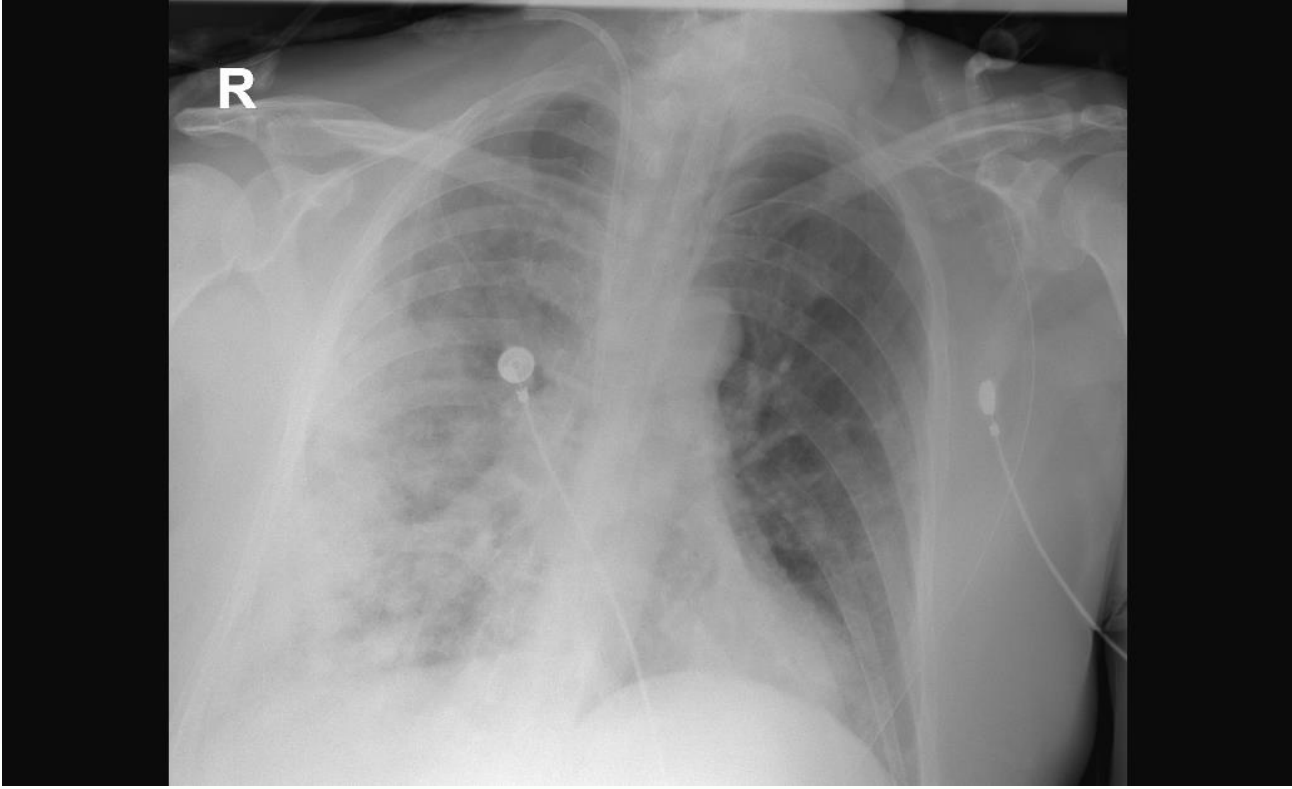
Kötü prognozun bir diğer göstergesi artmış serum ferritin ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleridir. Ciddi seyreden covid-19 hastalarında sekonder hemofagositik lenfositik sendrom (sHLH) ve sitokin fırtınasına bağlı olarak yüksek ferritin seviyeleri gözlenmiştir.

Kalp hasarına işaret eden yüksek troponin I seviyeleri kritik hastalarda mortalite belirteci olarak kullanılabilir (21).

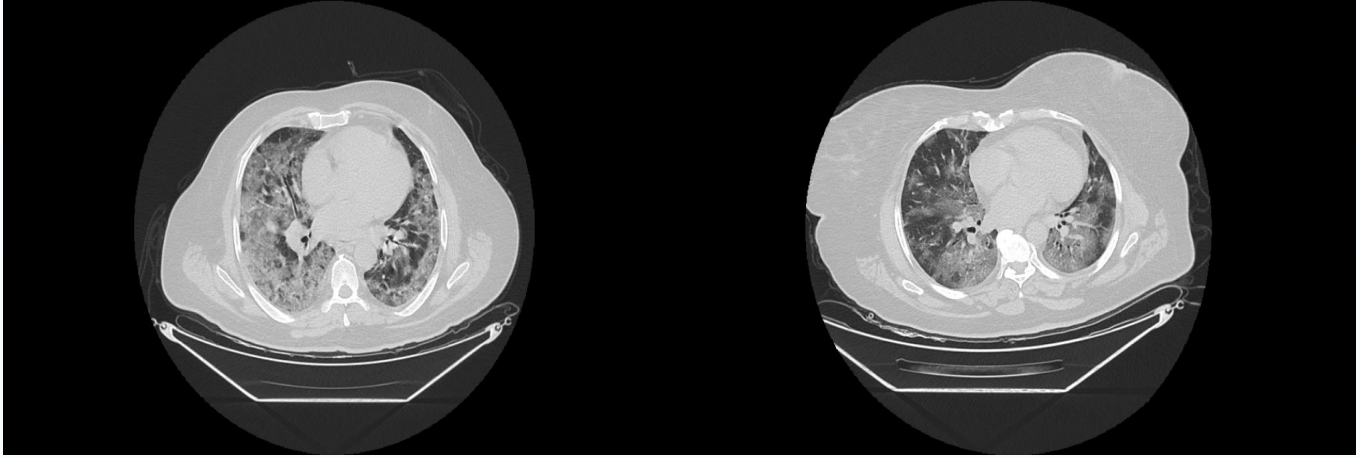
#### 2.1.6. Radyolojik Bulgular

Çalışma bulgularının sıklığında önemli farklılıklar olduğu görülse de solunum semptomları olan COVID-19 hastalarının ilk değerlendirmesi için genellikle göğüs radyografisi kullanılır. COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında tanı anında (%5,6-53,6) normal bir göğüs röntgeni bulunabilirken daha sonraki dönemlerinde anormal bulgular (%10,9) görülmüştür. En yaygın anormal göğüs röntgeni bulguları arasında periferik konsolidasyonlar (%5,3-88,9) veya buzlu cam opasiteleri (%14,1-63,1) bulunur; ikincisi sırada ise retiküler konsolidasyonla birlikte hava bronkogramında puslu görünüm ve atenuasyon gibi tanımlar mevcuttur (Şekil 3).

Hastalarda en sık bilateral akciğer tutulumu (%76'ya kadar) vardır. Kontrastsız göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer anormalliklerini saptamak için iyi duyarlılığa sahiptir (duyarlılık %87,9 ila %90,6 arası) ve tanısız olmayan göğüs direkt grafisine rağmen ciddi solunum semptomları olan COVID-19 hastalarında yaptırılması düşünülmelidir (Şekil 2). (22,23)



**Şekil 2.** İki taraflı buzlu cam opasiteleri olan göğüs röntgeni (Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz Akciğer grafisi röntgeni)



**Şekil 3.** Bazı subplevral parankimal bantların ortaya çıktığı, buzlu cam opasiteleri bırakan bilateral, multilobar hava sahası konsolidasyon alanları ile göğüs BT'si. (Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz BT görüntüsü)

Covid 19 hastalarında %10'a kadar normal bir akciğer BT'si tespit edilebilir. Hastalığın şiddetini radyolojik olarak yapabilmek için 4 aşamalı bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir. 1. aşama buzlu cam görünümünü içerir (0-4. günler), 2. aşama kaldırım taşı modelidir (5-8. günler), 3. Aşama konsolidasyondan oluşur (9-13. günler) ve 4. aşama kademeli iyileşme dönemini içerir (günler  $\geq$  14) (24).

### 2.1.7. Tanı

COVID-19 enfeksiyonunun tanımlanması büyük ölçüde, nazofaringeal numuneler veya solunum yoluna ait alınan numunelerden yapılan SARS-CoV-2 virüsü için nükleik asit amplifikasyon testlerine (NAAT) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen yaygın yöntemleri içeren ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testlerine dayanmaktadır. RT-PCR'nin orofarengal örneklemedeki %70'lik duyarlılığı endişelere sebep olmuş ancak daha sonradan duyarlılık nazal vestibüler, orta konka sürüntüleri veya tükürük kullanımı ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Örnekleme yapılan sürüntüde 500–5000 viral RNA/mL dan fazla viral kopyanın bulunması durumunda duyarlılık %100'e yaklaşabilmektedir (25). Dolayısıyla testin alınma şekli ve alınma yeri testin duyarlılığını değiştirebilmektedir. Bununla birlikte test zamanlaması da çok önemlidir. Semptom başlangıcından 2-3 gün sonra en yüksek hassasiyet elde edilirken, prodrom döneminin başlangıcında alınan örnekleme ile düşük hassasiyet görülebilir (26).

Çin kaynaklı 1014 hastayı kapsayan bir çalışmada, 601 hasta (%59) PCR pozitif, 888 hasta (%88) BT pozitif sonuçlanmıştır.



Hastalarda PCR test sonucu referans olarak alındığında BT bulgularına bakılarak BT'nin hastalığı tespit etmedeki sensitivitesi %97 olarak görülmüştür. Dolayısıyla güncel olarak COVID-19 hastalığının tespitinde akciğer BT'si tarama testi olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (27).

### 2.1.8. Hastaların Klinik Sınıflandırması

COVID-19 enfeksiyonu genellikle semptomatik ve asemptomatik olarak ikiye ayrılır ve semptomatik vakalar ayrıca kritik, şiddetli ve şiddetli olmayan olarak kategorize edilir (2).

Hastaların çoğunda hafif hastalık vardır (%80'in üzerinde). PCR test sonucu pozitif olan vakaların %33'ünde asemptomatik enfeksiyon mevcut olabilir. Genel olarak hastaların %15'inden fazlasında ciddi hastalık, %5 inde ise kritik hastalığın ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır, ancak bu durum araştırılan hasta popülasyonuna, hastaların komorbite durumlarına göre değişiklik gösterebilmektedir (28,29). Pozitif test sırasında semptom beyan etmeyen kişilerin yarısından fazlasının daha sonra hastalık ile ilişkili semptom geliştirdiği bir çalışmada vurgulanmıştır (30).

### 2.1.9. Tedavi

COVID-19 salgınıyla mücadele etmek için aşılar ve ilaç tedavileri de dahil olmak üzere tıbbi önlemlerin keşfi ve geliştirilmesinde büyük çaba sarf edilmiştir. COVID-19 aşısı geliştirmesi, COVID-19 pandemisinin başlamasından bir yıldan daha kısa bir süre içinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) acil kullanım iznini alan birkaç aşısı adayını sunarak bilimsel araştırmalar ile devamlılık gösteren atılımlar gerçekleştirdi. COVID-19 aşıları, aşılanmış popülasyonda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (31). Bununla birlikte, Aralık 2020'deki ilk aşısı onayından bu yana COVID-19 aşılarının kullanımından elde edilen bilgiler, COVID-19 aşılamaının tek başına mevcut pandemiyi etkili bir şekilde kontrol altına alamayacağını ve bu pandemiyi ağır yükünü sona erdirmek için ek tedavi seçeneklerinin gerekli olduğunu göstermektedir. COVID-19 aşılamaı, dünya çapında COVID-19 enfeksiyonlarını kontrol etmek için birçok engelle karşı karşıya kalmıştır. Örneğin aşılarla küresel erişimde eşitsizliğe neden olan sınırlı bulunabilirlik, özel saklama koşulları gerektiren aşıları uzak bölgelere dağıtmak için lojistik zorluklar, bazı aşıların tatmin edici bir bağışıklık oluşturması için 2 doz gerekliliği (32), ilk aşısı uygulamasının tamamlanmasından sonra 6 ay gibi kısa bir süre içinde bağışıklığın azalması ve dolayısıyla rapel doz uygulamasının gerekli olması (33) ve aşıların neden olduğu bağışıklığa dirençli SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkışı (34) bu zorlukların ana başlıklarını oluşturmaktadır. Yakın zamanda ortaya çıkan SARS-CoV-2 Omicron varyantı ile aşılanmış popülasyonlarda sıçrayıcı vasıfta gelişen (yeni pik oluşturan) enfeksiyonlar, COVID-19 aşılarının bu sınırlamalarından bazılarının etkisini belirginleştirdi ve dolayısıyla diğer tedavi edici ilaç seçeneklerinin tercih edilmesi yönünde bir gereklilik oluşturmuştur.

#### 2.1.9.1. Hidroksiklorokin/Klorokin:

Anti-malaryal ve anti-romatizmal etkileri sebebiyle uzun süredir kullanımda olan bu ilaçlar Covid-19 tedavisinde de kullanılmıştır. Hücre içi PH'ı düşürerek viral replikasyonun azalmasını etkili olabileceği öngörülmüş ve pandemiyin başında sıklıkla tercih edilmiştir. Ancak hidroksiklorokin, ölüm oranını veya ciddi hastalığa ilerlemeyi azalttığı gösterilememiştir. Yakın tarihli bir in vitro çalışmada hidroksiklorokin ve klorokin SARS-CoV-2 virüsünün insan akciğer hücrelerine girişini ve ardından akciğer dokusu yoluyla yayılmasını engelleyemediği gösterilmiştir (35).

Hidroksiklorokin ve azitromisin potansiyel kardiyotoksitesisi, bu ilaçlarla COVID-19 tedavisinde yaygın olarak paylaşılan bir endişe haline gelmiştir. Hidroksiklorokinle birlikte azitromisin alan hastalarda QT aralığındaki uzaması insidansı standart bakım alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Ek olarak, hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu aynı zamanda ciddi ventriküler aritmiler ile ilişkili kardiyak arrest gibi komplikasyon oranlarının artmasıyla ilişkiliydi ve bu olayların insidansı %12 olarak tespit edilmiştir. Standart tedaviye kıyasla yüksek doz (>600 mg/gün) hidroksiklorokin monoterapisinde kardiyak olmayan ciddi yan etkilerin (mide bulantısı, kusma ve/veya ilacın kesilmesini gerektiren diyare) daha sık görülebilmesi de ayrı bir sorun oluşturmaktadır (35). Tüm bu sebeplerden dolayı kinin türevi ilaçların COVID-19 hastalığındaki kullanımı ülkemizin de dahil olduğu farklı ülkelerde sınırlandırılmış veya kaldırılmıştır.

#### 2.1.9.2 Favipiravir:

Favipiravir, virüsün RNA bağımlı RNA kinazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. Influenzanın yanı sıra arenavirüs, bunyavirüs, flavivirüs ve filovirüs türleri gibi birçok RNA virüsü üzerine etkili olduğu bilinmektedir (36).

Hastanede yatarak tedavi gören ve hafif-orta klinik ağırlık derecesine sahip 80 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastalar favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonra 2x600 mg/gün, 14 gün boyunca almış) ile birlikte inhaler interferon beta tedavisi alan hastalar veya lopinavir/ritonavir(2x400 mg/100mg, 14gün) ile\* birlikte inhaler interferon beta tedavisi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve favipiravir alan hasta grubunun, viral klirens süresinin diğer gruba kıyasla daha kısa (4 güne karşı 11 gün), radyolojik iyileşme hızının diğer gruba kıyasla daha iyi (%91 e karşı %62) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca favipiravir kolunda yan etki sıklığı da daha az görülmüştür (37). Favipiravir, Sağlık Bakanlığının COVID-19 erişkin hasta tanı ve tedavi kılavuzunda da yer almaktadır (38).

#### 2.1.9.3. Lopinavir/ritonavir:

HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü ilaçlardır. SARS-CoV-2'ye karşı lopinavirin, viral replikasyonu engelleyerek etkisini gösterdiği düşünülmüştür.

47 doğrulanmış COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, lopinavir/ritonavir kombinasyonu ile tedavi edilen grupta, kontrol grubuna göre daha kısa sürede RT-PCR negatifliği olduğu görülmüştür (39). Hafif orta kliğine sahip 199 hastadan oluşan lopinavir/ritonavir alan grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; klinik iyileşmeye kadar geçen sürelerde, viral klirenste ve mortalitede anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür (40). Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olup lopinavir/ritonavir tedavisinin yeri tartışmalıdır.

Yakın zamanda güncellenen COVID-19 Tedavi Yönergeleri için NIH Paneli (16 Haziran 2020), COVID-19 enfeksiyonunda lopinavir/ritonavir veya diğer HIV proteaz inhibitörlerinin kullanılmasını önermiyor. Bunun nedeni, olumsuz farmakodinamik veriler ve esas olarak klinik çalışmaların COVID-19 hastalarında net bir klinik yarar göstermemiş olmasıdır (41).

Sonuç olarak, hidroksiklorokin/klorokin, azitromisin ve lopinavir/ritonavir, yaygın olarak kullanılmasına rağmen, geniş popülasyonlarla yapılan büyük çalışmalardan sonra fayda göstermediği için şu anda COVID tedavisinde yerleri yoktur (41).

#### 2.1.9.4. Remdesivir:

Aktif adenosin trifosfata metabolize olan monofosfat formunda bir ön ilaçtır. Koronavirüsler de dahil olmak üzere birkaç RNA virüsü ailesinin replikasyonunu engeller. Klinik öncesi veriler, erken tedavinin viral yükü azaltabileceği, akciğer hasarını azaltabileceği ve sağkalımı iyileştirebileceğini gösterdi.

Bugüne kadar, ilaç FDA ve EMA tarafından şiddetli hastalar için onaylanmış olmasına rağmen, bazı klinik deneyler uyumsuz sonuçlar gösterdiğinden, sonuçlar tek tip olarak kesin olarak kabul edilememiştir (42). Remdesivir ile yapılan ilk randomize plasebo kontrollü faz III klinik çalışması 2020'de yayınlandı. 10 gün tedavi gören ciddi hastalığı ve O2 desatürasyonu olan 237 hastayı içeriyordu. Bu çalışmada hiçbir klinik fayda elde edilmedi ancak tedaviye erken başlandığında iyileşme yönünde bir eğilim gözlemlendi (43). 30 ülkeden 405 hastanenin katıldığı dayanışma çalışmasında da olumsuz sonuçlara ulaşıldı. 2.750'si remdesivir alan toplam 11.330 hasta farklı gruplara dahil edildiği çalışmada klinik sonuç veya mortalitede herhangi bir iyileşme gözlenmedi (44). Bununla birlikte, 1.200'den fazla randomize hastayla yapılan ACTT-1 çalışmasında, remdesivir alan hastalarda plaseboya kıyasla daha hızlı bir klinik iyileşme ve hatta tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma olduğu gösterildi. Bu deneme, ilacın FDA tarafından onaylanmasına yol açtı (45).

Son çalışmalar, 3 gün boyunca remdesivir ile tedavi edilen, yüksek progresyon riski taşıyan ayaktan hastalarda COVID ile ilişkili hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölümün birleşik son noktasında %87'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (46).

#### 2.1.9.5. Interferonlar ve Ribavirin:

Ribavirin, nükleozid analogu bir antiviraldir. Hepatit C virüsü (HCV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çin COVID-19 tedavi kılavuzunda (47), ribavirin + inhale IFN tedavi kombinasyonu tedavide önerilmektedir (48).

#### 2.1.9.6. Kortikosteroidler:

Viral pnömonilerde inflamatuvar organ hasarında kortikosteroidlerin etkinliği tartışmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sıklıkla iki fazlı bir patern ile kendini gösterir: 7-10 gün süren ilk viremik faz, ardından hastaların yaklaşık %20'sinde sitokin fırtınası ve solunum yetmezliği ile karakterize ikinci bir inflamatuvar faz gelir. Viral pnömonilerde organ yetmezliğinin patofizyolojik etkilerinde konakçı immün yanıtının anahtar bir rol oynadığı göz önüne alındığında, kortikosteroidlerin pulmoner ve sistemik inflamasyon üzerinde etkisi olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (49,50).

Önceki çalışmalar, kortikosteroidlerin SARS-CoV, MERS-CoV veya influenzanın neden olduğu viral pnömoniler üzerinde negatif veya nötr etkileri olduğunu bildirmiştir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda, steroid tedavisi ile daha fazla ikincil enfeksiyon, gecikmiş viral klirenste, artmış mortalite ve psikoz, hiperglisemi ve avasküler nekroz gibi daha fazla yan etki göstermiştir. Ayrıca kortikosteroid kullanımı, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddi bir komplikasyonu olan akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) rol oynayabilir. Bununla birlikte, COVID-19'da sıklıkla görülen hiperinflamatuvar yanıt, diğer viral enfeksiyonlarda doğrulanmamıştır (51).

Yakın zamanda, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon altında ARDS'li, COVID-19 olmayan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, rutin yoğun bakıma kıyasla yüksek doz deksametazon tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir. 60 günde, deksametazon grubundaki hastaların %21'i, kontrol grubundaki hastaların %36'sı ölmüş ( $p = 0.0047$ ) ve gruplar arasında yan etki açısından anlamlı farklılıklar yoktu (52). ARDS gelişen COVID-19 hastalarının geriye dönük bir kohort analizi, metilprednizolon tedavisinin ölüm riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Tek merkezli bir retrospektif kohort çalışması, hastanede yatan ve steroidle tedavi edilen COVID-19 hastalarının, steroid almayanlara göre daha düşük bir ölüm oranına sahip olduğunu (%13,9'a karşı %23,9'a) bildirdi ( $p = 0.044$ ) (54).

Mevcut kanıtlara dayanarak, kritik hastalığı olan veya ek oksijene ihtiyaç duyan seçilmiş COVID-19 hastaları için düşük dozlu

sistemik steroidler düşünülebilir. Bununla birlikte, özellikle hafif semptomları olan hastalarda veya hastalığın erken evrelerinde rutin kortikosteroid kullanımı, astımın alevlenmesi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), septik şok veya ARDS gibi başka bir nedenle endike olmadıkça kaçınılabilir.

### 2.1.9.7. İmmün (Konvalesan) Plazma Tedavisi:

İmmün plazması, COVID-19'dan iyileşen kişilerden elde edilir. Primer konak immün yanıtı enfeksiyondan 10 ila 14 gün sonra ortaya çıktığı için, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki ikinci veya üçüncü haftadan önce donörlerden plazma toplanmalıdır (55).

Plazma, antikorlara dayalı pasif bağışıklık sağladığından hastalığın hem şiddetini hem de süresini azaltabilir, bu nedenle hastanede yatan hastalarda ve yetersiz antikor üretimi olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda endike olabilir. Bir insan kan ürünü olarak, transfüzyonlarla aynı reaksiyonlara neden olabilir (alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar, hemoliz, aşırı sıvı yüklenmesi, vb.), ancak çalışmalar sürekli olarak plazma transfüzyonunun normal transfüzyonlara benzer etkilerle güvenli olduğunu göstermektedir (56).

Ancak kullanımının gerekçesine, diğer viral salgınlardaki deneyimlere ve güvenilirliğine rağmen, etkinlik açısından hala net sonuçlar yoktur. ABD dışında, İspanya'daki 27 hastanede yapılan randomize kontrollü bir klinik araştırmada (57) mortalite açısından hiçbir fark elde edilmemiştir (tedavi edilen grupta %11,7 ve kontrol grubunda %16,4)  $p = 0.205$ ). Hindistan'da yürütülen PLACID çalışmasında hastalık progresyonu ve mortalitede bir azalma gösterilememiştir (58).

Bu bulgular göz önüne alındığında, FDA, bir "kanıt toplamının" immün plazmasının faydalarının risklerinden daha ağır basacağını öne sürdüğünü ve etkili tedavilerin olmaması nedeniyle Acil Kullanım İzni verdiğini ve üretim ve kullanım hakkında rehberlik sağladığını savundu (56).

### 2.1.9.8. Diğer tedaviler:

COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan aşırı immün yanıtı engellemek amacıyla IL-1 antagonisti Anakinra ve IL-6 reseptör antagonisti Tosilizumabın Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde glukortikoid tedaviye yanıt alınamayan ve hızlı ilerleyen MAS olgularında hematoloji/romatoloji uzmanları gözetiminde kullanımı önerilmiştir (38).

#### 2.1.9.8.1 İnterlökin-1 inhibitörleri:

Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda sitokin fırtınası olarak bilinen hiperinflamatuvar bir fenotip gelişir. Sitokin fırtına sendromu, aşırı sistemik inflamasyon, hiperferritinemi, hemodinamik instabilite ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize, yoğun bakım gerektiren ve yüksek ölüm oranına sahip, hayatı tehdit eden bir durumdur. Sitokin fırtınası sendromunun tetikleyicisi, yaygın hücre ölümü olabilir, bu da proinflamatuvar hücre içi aracılardan ve özellikle IL-1α dahil olmak üzere tehlike sinyallerinin büyük ölçüde salınmasına neden olabilir.

COVID-19 hastalarında doku hasarına karşı inflamatuvar yanıtları düzenleyen araçlar ağı, IL-1α ve IL-1β'yi içerir. Özellikle IL-1α, ölen epitelyal ve endotel hücreler tarafından salınırken, IL-1β sızan monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınır (59). IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 aracılı inflamasyonu önleyen ana endojen düzenleyici bir mekanizmadır (60). Sitokin içeriği için seri bronkoalveolar lavaj sıvılarını değerlendiren bir ARDS çalışmasında, IL-1β konsantrasyonlarının hastalık başlangıcında doruk seviyelere ulaştığı gösterilmiştir; bununla birlikte IL-1 reseptör antagonisti daha yavaş bir artış takip eder, bu da akciğerdeki aşırı inflamatuvar yanıtı azaltmak için fizyolojik bir mekanizma sağlar (61).

Anakinra, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1α ve IL-1β'nin aktivitesini bloke eden bir interlökin (IL)-1 reseptör antagonistidir ve otoinflamatuvar bozuklukların (örneğin, erişkin başlangıçlı still hastalığı, sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit ve ailesel akdeniz ateşi) tedavisinde kullanılır (62). Şiddetli seyreden makrofaj aktivasyon sendromlu COVID-19 hastalarında IL-1, IL-6, IL-18 ve interferon salınımı ile sitokin fırtınasına benzeyen hiperinflamatuvar semptomlar görülür (63). Yüksek doz anakinra da dahil olmak üzere sitokin bloke edici ajanlar, bu bozukluklar için etkili tedavilerdir (63). Bununla birlikte, diğer sitokin bloke edici ajanlarla karşılaştırıldığında anakinra kısa bir yarı ömre sahiptir, kayda değer bir güvenlik endişesi olduğunda derhal kesilmesine izin verir ve bu nedenle kritik hastalarda kullanım için uygundur (64). Sepsiste anakinranın önceki faz 3 randomize kontrollü çalışmasından elde edilen verilerin yeniden analizi ile hiperinflamasyonlu hastalarda önemli sağkalım yararları gösterilmiştir (65).

SAVE-MORE çalışması, suPAR kullanarak olumsuz sonuç alma riski taşıyan hastaların erken tanımlanmasına ve anakinra ile hedefli tedavinin sağlanmasına dayanan COVID-19'un yönetimi için yeni bir yaklaşımı değerlendirdi. Sonuçlar, plazma suPAR  $\geq 6$  ng ml<sup>-1</sup> olan COVID-19 hastalarında anakinranın 10 günlük subkutan uygulamasının önemli ölçüde etkili olduğunu göstermiştir. SAVE çalışması, standart bakıma kıyasla anakinra tedavisi ile ciddi solunum yetmezliğine ilerleme riskinde %70'lik bir azalma ve 28 günlük mortalitede önemli bir azalma gösterdi. 28 ve 14. günlerde başlangıca göre WHO-CPS skorunda ve 7. güne kadar başlangıca göre Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorundaki düşüşler, plaseboya karşı anakinra ile anlamlı ölçüde daha fazlaydı. Ayrıca anakinra grubunda hastaneden ve yoğun bakım ünitesinden (YBÜ) taburcu olana kadar geçen ortalama süre sırasıyla 1 ve 4 gün daha kısaydı (66).

#### 2.1.9.8.2 İnterlökin-6 inhibitörleri:

Şiddetli COVID-19'da solunum yetmezliği sıklıkla yüksek serum IL-6 konsantrasyonları ile karakterize edilir. Aşırı IL-6, akciğer epitel

hücrelerini inflamatuvar yanıtları artırmak için indükleyebilir, bu da artan makrofaj yanıtına ve nihayetinde pulmoner hasara yol açar. IL-6, hem doku hem de vasküler endotel hücre hasarı ile ilişkili olduğu için trombosit agregasyonuna ve anjiyotensin II mikrovasküler disfonksiyonuna katkıda bulunarak tromboza önemli bir katkıda bulunabilir. Tersine, enfeksiyonlara T hücresi tepkilerini organize etmede kritik bir sitokin olarak IL-6, COVID-19'da faydalı bir rol oynayabilir. Viral reaktivasyonu baskılayabilir, süperenfeksiyona karşı korur, viral yaralanmadan sonra akciğer onarımını ve yeniden şekillenmeyi kolaylaştırır (67).

Tocilizumab, rekombinant hümanize bir anti-insan IL-6 reseptörü monoklonal antikoru olarak, IL-6 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanabilir, böylece IL-6'nın kendisinin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek hedef hücrelere immün hasar veremez hale getirebilir ve inflamatuvar yanıtları baskılar.

SARS-CoV-2 ve ARDS hastalarında sırasıyla 21 ve 51 hastayı kapsayan iki retrospektif çalışmada, standart bakım tedavisine ek olarak bazı klinik faydalar gösterilmiştir (68). Mekanik ventilasyon gerektiren 154 COVID-19 hastasını içeren başka bir tek merkezli çalışma tocilizumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdi. İlaç yüksek enfeksiyon oluşumuna rağmen daha düşük mortalite ile ilişkilendirildi (69).

## 2.2. MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU

### 2.2.1 Makrofaj Aktivasyon Sendromu Kliniği:

MAS, sistemik bir hiperinflamasyon durumudur ve sıklıkla enfeksiyon, malignite veya sistemik juvenil idiopatik artrit (SJIA) gibi romatolojik hastalıkları olan hastalarda gözlenir. MAS, sitokin fırtınası olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerin belirgin şekilde yukarı regüle edilmiş ekspresyonu ile tanımlanır. Herhangi bir terapötik müdahale olmadan, bu güçlü inflamasyon, ciddi doku hasarına ve hastanın ölümüne sebep olur (70).

Yapılan birkaç çalışmada, özellikle TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  olmak üzere belirli sitokinlerin bu fenomene dahil olduğu ortaya konmuştur (71). Billio ve ark. MAS'tan mustarip hastaların karaciğerindeki makrofajların TNF- $\alpha$  ve IL-6'yı eksprese ettiği dair histopatolojik kanıtları bildirdiler (72). IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6 enflamasyonu sinerjistik olarak aktive eden ve artıran bir dizi inflamatuvar yolakları tetikler (73). Bu nedenle, bu sitokinlerin serum seviyeleri MAS hastalarında genellikle yüksek seviyededir (71).

Enflamasyonun pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki dengeyi bozduğu bilinmektedir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi belirli inflamatuvar sitokinler, monositlerden ve makrofajlardan doku faktörü üretimini başlatıp (74) pıhtılaşmanın aktivasyonuna yol açarken, IL-1 ve IL-6 plazminojen aktivatör inhibitörünün üretimini artırır (75). Bu nedenle, MAS ile inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi de intravasküler pıhtılaşmayı teşvik eder (71).

Bu kadar geniş bir immünsupresyona rağmen, şiddetli MAS semptomlarını hafifletmek zordur. Bu nedenle, önceki araştırmalar çabalarını yeni bir terapötik hedef bulma arayışına harcadılar. Bu bağlamda, MAS hastalarında yüksek oranda üretilen sitokinler potansiyel adaylardır ve bazı klinik raporlar sitokin hedefleme tedavisi ile umut verici sonuçlar vermiştir.

### 2.3.2 COVID-19'da Makrofaj Aktivasyon Sendromu:

COVID-19 ile ilişkili hiperinflamasyon, klinik özelliklerini daha önce bildirilen MAS semptomlarıyla paylaşır. IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-17 ve TNF- $\alpha$ 'nın şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda yüksek olduğu bildirildi (73). Özellikle, IL-2, IL-7, TNF- $\alpha$ , G-CSF, CXCL10, CCL3 ve MCP1'in plazma seviyeleri, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda, yoğun bakım ünitesinde olmayanlara kıyasla çok daha fazla yüksek seyrettiği görülmüştür (76).

Sadece hipersitokinemi değil, aynı zamanda artan serum ferritin, CRP ve D-dimer seviyeleri, COVID-19 hastalarında MAS benzeri şiddetli inflamasyon ve fibrinoliz gelişimini gösterir (53). Ayrıca, MAS'a azalmış fibrinojen ve trombosit sayısı ve artmış d-dimer eşlik eder, bu da sistemik yayılmış intravasküler pıhtılaşmayı gösterir (71). Özetle, en azından biriken klinik kanıtlar, MAS benzeri hiperinflamasyonun COVID-19 pnömonisi ile çakıştığını ima etmektedir; bununla birlikte immünolojik ve patolojik belirtileri esas olarak ARDS ile ilişkili olan akciğerde gözlenmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Numune Ek Yerleşkesi C blok 3. Basamak Covid Genel Yoğun Bakım 15 Eylül 2020-10 Ocak 2022 tarihleri arasında tarihleri arasında ICD 10 tanı kodlama sitemine göre 'U07.3 COVID-19' tanısı alarak, yoğun bakım da yatarak anakinra tedavisi alan 58 hasta hasta dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri: Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

COVID-19 pandemisi boyunca Hastanemiz Numune Hastanesi Ek Binası C blok Covid yoğun bakım'da takipli hastalar (15 Eylül 2020-10 Ocak 2022 tarihleri arasında)

Dahil etme kriterleri:

Covid 19 enfeksiyonu RT-PCR (+) olarak tespit edilmiş hastalar

1. Akciğer tutulumu bilgisayarlı akciğer tomografisi çekilerek belirlenmiş hastalar (periferik yerleşimli ön planda bilateral ve multifokal yamasal buzlu cam görünümü)
2. Orta veya ağır ARDS olan ( $PaO_2/FiO_2 < 200$  olmak) hastalar
3. Viral enfeksiyona ait semptom başlangıcından en az 1 hafta süre geçmiş olmak
4. MAS klinik tablosuna sahip olmak (Sağlık bakanlığının tanı kriterlerine uygun olarak)
5. Standart yoğun Bakım tedavisi ve steroid almayan tedavi verilmesine rağmen MAS bulguları düzelmeyen ve kliniği düzelmeyen ve hatta kötüleşen hastalar
6. Anakinra tedavisi almış olmak
7. 18 yaşından büyük olmak
8. Yoğun bakımda yatıyor olmak
9. Takipne  $> 30/dk$  olması

Dışlama kriterleri

1. Yaşın  $> 75$  olması
2. Eşlik eden hematolojik veya solid organ malignitenin bulunması
3. Aktif hepatotrop viral enfeksiyon bulgularının ve serolojisinin olması
4. Geçirilmiş veya aktif tüberküloz enfeksiyonuna ait anamnez veya klinik şüphesi olması

Hastaların bilgileri, retrospektif olarak hastanemizin kullandığı bilgi sisteminden, hastaların dosyalarından, hasta başı hemşire gözlemlerinden alınmıştır. Hastaların kullandığı ilaçların bilgileri anamnez doğrultusunda hasta yakınlarından veya bilinç durumu ve eğitim durumu uygun olan hastaların kendisinden alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS istatistik programı versiyon 22 ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları araştırılmıştır. Bunun için histogram, Kolmogorov-Smirnov testi, Skewness ve Kurtosis parametreleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama değer  $\pm$  standart deviasyon ile ve normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise medyan [çeyrekler arası aralık] olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sıklık (yüzde değeri) olarak ifade edilmiştir. Vakalar kendi arasında yaşamını yitiren hastalar ve sağ kalan hastalar olarak iki gruba kategorize edilmiştir. Mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip veriler Mann-Whitney U testine göre araştırılmıştır. Ki-kare testi gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin farklılıklarının araştırılması için kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi gruplar arasındaki bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için kullanılmıştır. Bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen parametrelerin gruplar arasındaki farklılığı ön görebilecek cut-off değerinin araştırılması için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır ve ilgili sensitivite ve spesifitesi değerleri tespit edilmiştir. P değerinin  $< 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki verilerin ardışık günlerdeki değişkenlikleri arasındaki farklılıklar Friedman test analizi yapılarak elde edilmiştir.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-21-739 karar numarası ile 23.03.2022 tarihinde onaylanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 58 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $59,9 \pm 9,6$  ve 29'u erkek (%50), 29'u kadındı (%50). Hastaların yoğun bakım takibinde 21'i (%36) yaşamını yitirmiştir ve diğer 37 (%64) hasta hastane içi başka klinik yataklı servislere nakledilmiştir. Hastaların başvuru anında hepsinde Modifiye Berlin kriterine göre ağır ARDS oldukları ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ) anlaşılmaktadır. Hastaların tümünde ciddi solunum sıkıntısı ve arteriyel oksijen saturasyon düşüklüğü meydana geldikten sonra yoğun bakıma kabul edilen hasta grubu oldukları anlaşılmaktadır.

Yoğun bakıma yatan hastalarda yatışın en önemli sebebi viral ve bakteriyel pnömoni ve ilişkili sepsis olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların yatış anında 4 (%6,9) ü entübe olarak kabul edilmiş olup takiplerde 20 (%34,5) hastanın yoğun bakım içinde entübasyonu gerekmiştir, invaziv mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların 2 (%8,3)'si trakeostomize bir şekilde takip edilmiş olup, 4 (%16,6) kişide başarılı weaning sağlanabilmiştir. Trakeostomi açılan 2 hasta takip edildiği palyatif merkezde dekanülize edilebilmiştir. Dolayısıyla total başarılı weaning edilen hasta sayısı 6 (%25) dir. Hastaların yoğun bakım takip  $FiO_2$  değeri  $83 \pm 12$  dir, 46 (%79,3) hastada HFNO, 15 (%25,9) hastada NIMV ile takip sağlanmıştır.

Hastaların takip boyunca 3 (%5,2)'ünde HD ihtiyacı gelişmiştir, bunun haricinde 13 (%22,4)'ünde SRRT ihtiyacı doğmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelip HD ve SRRT ihtiyacı duyulan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yoğun bakımdan sağ olarak çıkan hastaların 30'u (%51,7) nazal kanül ile, 2 si (%3,4) normal yüz maskesi ile taburcu edilmiştir. Taburculuk anında NIMV ihtiyacı olan hasta mevcut değildir.

Tek komorbitesi olan hasta sayısı 16 (%27,6), iki komorbitesi olan hasta sayısı 13 (%22,4), üç veya daha fazla komorbitesi olan hasta sayısı 8 (%13,7) olduğu görülmüş. Bir ya da daha fazla komorbitesi olan hasta sayısı 37 (%63,8) dir. Yukarıda bahsedilen komorbite gruplarının mortalite açısından anlamlı bir farklılığa sahip olmadığı görülmüş (sırasıyla p değerleri 0,900, 0,401, 0,847, 0,366). Hastalar birden fazla komorbite bulunduran ve bulundurmayan olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, SOFA skoru,  $FiO_2$ , serum sodyum, BUN 5.gün değeri ve CRP 7.gün değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla p değerleri 0,046, 0,015, 0,014, 0,017, 0,041, 0,030, 0,050). Komorbitesi bulunmayan grupta yaş  $56,3 \pm 10,8$ , 15 erkek (%71,4), 6 kadın (%28,6), SOFA =  $4,2 \pm 1,5$ ,  $FiO_2$   $87,6 \pm 10,4$ , sodyum  $135,8 \pm 6,5$ , MAS 5. gün BUN değeri  $26,4 \pm 13,4$ , MAS 7. Gün CRP değeri 11 [5-44] olarak tespit edilmiştir. En az bir komorbitesi bulunan hasta grubunda yaş  $61,9 \pm 8,3$ , 14 erkek (%37,8), 23 kadın (%62,2), SOFA =  $4,8 \pm 1,1$ ,  $FiO_2$   $80,6 \pm 12,4$ , sodyum  $135,1 \pm 4,6$ , MAS 5. gün BUN değeri  $35,7 \pm 19,8$ , MAS 7. Gün CRP değeri 34 [8-135] olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik verilerinin mortaliteye göre dağılımı

Parametre	Tüm Hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P-değeri
Yaş ortalama $\pm$ SS	$59,9 \pm 9,6$	$63,1 \pm 7,2$	$58,2 \pm 10,4$	0,058
Cinsiyet, kadın, n(%)	29 (50)	10 (47,6)	19 (51,4)	0,787
YB yatış süresi*	12 [7,7-17,5]	14 [7,5-22,5]	12 [7,5-17]	0,319
Semptom-YB süresi*	8,5 [4,7-10,2]	6 [1,5-9,5]	9 [6-11]	0,036
Semptom-MAS süresi*	8,5 [4,7-10,2]	6 [1-10]	9 [6,5-12,5]	0,032
Semptom-Anakinra süresi*	10,5 [6,7-14]	10 [3-12]	12 [8-14]	0,043
Anakinra YB günü*	2 [1-3,2]	2 [1-3]	2 [0,5-4]	0,850
APACHE II skoru*	$14,6 \pm 4,1$	$16,9 \pm 4,2$	$13,3 \pm 3,4$	0,001
SOFA skoru*	$4,6 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1$	0,002
ARDS evrelendirmesi*	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	-
YB öncesi entübasyon, n (%)	4 (6,9)	2 (9,5)	2 (5,4)	1
YB takibinde maksimal $FiO_2$ *, (%)	$83,2 \pm 12,2$	$84,4 \pm 9,7$	$82,4 \pm 13,4$	0,838
YB takibinde HFNO gereksinimi, n (%)	46 (79,3)	16 (76,2)	30 (81,1)	0,661
YB takibinde NIV gereksinimi, n (%)	15 (25,9)	6 (28,6)	9 (24,3)	0,725
YB takibinde entübasyon, n (%)	20 (34,5)	19 (90,5)	1 (2,7)	0,0001
YB takibinde trakeostomi, n (%)	2 (3,4)	-	2 (5,4)	0,282
YB takibinde IMV gereksinimi, n (%)	24 (41,4)	21 (100)	3 (8,1)	0,0001

YB takibinde başarılı weaning, n (%)	4 (6,9)	3 (14,3)	1 (2,7)	0,097
Konvansiyonel HD, n (%)	3 (5,2)	3 (14,3)	-	0,019
SRRT, n (%)	13 (22,4)	12 (57,1)	1 (2,7)	0,0001
YB çıkışında N-O2 gereksinimi, n (%)	30 (51,7)	0	30 (81,1)	0,0001
YB çıkışında RM-O2 gereksinimi, n (%)	2 (3,4)	0	2 (5,4)	0,282
YB çıkışında NIV gereksinimi, n (%)	0	0	0	0
Alta yatan patolojiler, n (%)				
Esansiyel Hipertansiyon	26 (44,8)	10 (47,6)	16 (43,2)	0,750
Diyabetes Mellitus	24 (41,4)	9 (42,8)	15 (40,5)	0,864
Kardiyovasküler Sistem Patolojileri	10 (17,2)	6 (28,6)	4 (10,8)	0,088
Astım	9 (15,5)	4 (19)	5 (13,5)	0,579
Nefrolojik patolojiler	6 (10,3)	5 (23,8)	1 (2,7)	0,012
Romatolojik patolojiler	5 (8,6)	3 (14,3)	2 (5,4)	0,251
Nörolojik patolojiler	3 (5,2)	1 (4,8)	2 (5,4)	0,916

\*: ortanca değer [çeyrekler arası dağılım];

SS: standart sapma; YB: Yoğun Bakım; Semptom-YB süresi: HD: Hemodiyaliz; SRRT: Sürekli renal replasman tedavileri (sürekli venövenöz hemodiyaliz-hemofiltrasyon); IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon; Semptom başlangıcı ile YB giriş tarihi arası geçen süre (gün); Semptom-MAS süresi: Semptom başlangıcı ile MAS tanı tarihi arası geçen süre (gün); Semptom-Anakinra süresi: Semptom başlangıcı ile Anakinra tedavisinin başlangıç tarihi arası geçen süre (gün); Ankinra YB günü: Anakinra tedavisinin YB yatışının kaçınıcı günü başladığı; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; YB: Yoğun Bakım; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ARDS: Akut respiratuvar distress sendromu; N-O2: Nazal oksijen tedavisi; M-O2: Maske ile oksijen tedavisi; NIV: Ev tipi non-invaziv ventilasyon tedavisi; FiO2: Solunan havadaki oksijen yüzdesi;

Tablo 1 de hastaların mortalite durumlarına göre klinik verilerinin dağılımları gösterilmiştir. Bu veriler içerisinde “Semptom başlangıcı ile Yoğun Bakıma giriş tarihleri arasındaki süre farkı”, “Semptom başlangıç ile MAS başlangıç tarihleri arasındaki süre farkı”, “Semptom başlangıç ile anakinra başlangıç tarihleri arasındaki süre farkı”, APACHE II skoru, SOFA skoru, IMV gereksinimi, konvansiyonel HD ve SRRT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Tablo1).

Hastaların alta yatan kronik rahatsızlıkları incelendiğinde en sık görülen hastalık 26 (%44,8) hastada esansiyel hipertansiyon ve 24 (%41,4) hastada diabetes mellitüdü. Nefrolojik patolojisi olan 6 hastanın 5'i ex olmuştur. Yaptığımız istatistiğe göre nefrolojik bozukluk mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa sahiptir.

**Tablo 2.** Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortaliteye göre semptomların dağılımı

Semptomlar n(%)	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
Disepne	57 (98,3)	20 (95,2)	37 (100)	0.184
Halsizlik	46 (79,3)	18 (85,7)	28 (75,7)	0.100
Öksürük	37 (63,8)	15 (71,4)	22 (59,5)	0.366
İştahsızlık	19 (32,8)	8 (38,1)	11 (29,7)	0.518
Üşüme ve titreme	18 (31)	10 (47,6)	8 (21,6)	0.041
Baş ağrısı	17 (29,3)	7 (33,3)	10 (27)	0.615
Ateş yüksekliği	12 (20,7)	5 (23,8)	7 (18,9)	0.661
Sırt Ağrısı	11 (19)	3 (14,8)	8 (21,6)	0.497
Burun akıntısı	4 (6,9)	2 (9,5)	2 (5,4)	0.555
Boğaz ağrısı	4 (6,9)	3 (14,3)	1 (2,7)	0.097
Göğüs ağrısı	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,7)	0.682
Terleme	1 (1,7)	-	1 (2,7)	0,451

Baş dönmesi	1 (1,7)	-	1 (2,7)	0,451
-------------	---------	---	---------	-------

N,n: Hasta sayıları

Hastaların yoğun bakıma girişlerinde alınan anamnez esnasında bahsettikleri başlangıç şikayetlerine göre en sık gözlenen semptomlar dispne, halsizlik ve öksürük idi. Diğer semptomların tüm hastalar arasındaki ve mortaliteye göre dağılımı tablo 2 içerisinde belirtilmiştir. Bu semptomlar arasında “üşüme titreme” semptomu sağ kalan ve kalmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip iken diğer semptomların anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmaktadır.

**Tablo 3.** Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında klinik verilerin mortaliteye göre dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
Yoğun bakıma yatış tanıları, n (%)				
Viral pnömoni	58 (100)	21 (100)	37 (100)	1
Bakteriyel pnömoni	13 (22,4)	6 (28,6)	7 (18,9)	0,401
Sepsis	52 (89,7)	21 (100)	31 (83,8)	0,520
Septik şok	-	-	-	-
Kardiovasküler sistem patolojileri	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,7)	0,682
Nefrolojik patolojiler	9 (15,5)	7 (33,3)	2 (5,4)	0,005
Nörolojik patolojiler	1 (1,7)	0	1 (2,7)	0,451
Endokrinolojik patolojiler	2 (3,4)	0	2 (5,4)	0,282
Yoğun bakım yatışında vital bulgular, (ortalama ± standart sapma)				
Sistolik KB (mmHg)	128,8 ± 14,7	125,7 ± 19,2	130,5 ± 11,4	0,391
Diastolik KB (mmHg)	73,4 ± 10,8	73,4 ± 11,3	73,4 ± 10,6	0,910
SpO2 (%)	84,1 ± 26,9	77,4 ± 12,3	87,9 ± 31,9	0,066
Vücut Sıcaklığı	36,6 ± 0,3	36,5 ± 0,3	36,7 ± 0,4	0,762
Nabız (/dk)	86,5 ± 13	89,1 ± 14,2	85 ± 12,3	0,212
Solunum Sayısı (/dk)	26 ± 5,8	26 ± 5,5	26 ± 6	0,700

Yoğun bakımımıza kabul edilen hastalarda yatış anında tamamında viral pnömoni mevcut olup 13 (%22,4) hastada üzerine bakteriyel pnömoni eklenmiştir. 52 (%89,7) hastada sepsis tablosu mevcut olup 2 (%3,4) hastada kardiovasküler sistem patolojisi, 9 (%15,5) hastada nefrolojik patoloji, 1(%1,7) hastada nörolojik patoloji ve 2 (%3,4) hastada endokrinolojik patoloji mevcuttur. Nefrolojik patolojisi olan 9 hastanın 7 si ex olmuştur. Yaptığımız analize göre nefrolojik patoloji mortaliteyle ilişkili bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Hastaların yoğun bakıma yatış tanılarına ait diğer veriler ve mortaliteye göre dağılımı Tablo 3 içerisinde sunulmuştur. Tablo 3 içerisinde aynı zamanda yoğun bakıma yatış esnasındaki vital bulgular tüm hastalar için belirtilmiş ve mortalite açısından istatistiksel farklılık olup olmadıkları sunulmuştur. Ancak yoğun bakım yatışındaki vital bulgular ile mortalite açısından anlamlı farklılık gösteren veri tespit edilememiştir.

Tablo 4 içerisinde yoğun bakıma yatış esnasındaki kan gazı parametreleri, yoğun bakıma yatış anındaki oksijen gereksinimleri ve yoğun bakıma yatış anındaki solunum destek tedavi çeşitlerinin kullanımı tüm hastalar için belirtilmiş ve mortalite açısından istatistiksel farklılık olup olmadıkları sunulmuştur. Ancak yoğun bakım yatışındaki kan gazı parametrelerine göre mortalite açısından anlamlı farklılık gösteren veri tespit edilememiştir. Bunun dışında benzer şekilde yoğun bakım yatışındaki oksijen gereksinimi ve solunum destek tedavi çeşitleri içerisinde mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren veri tespit edilememiştir



**Tablo 4.** Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında kan gazı değerleri, oksijen gereksinimi ve solunum desteğinin tüm hastalarda ve mortaliteye göre dağılımı

Yoğun bakım yatışında oksijen gereksinimi ve solunum desteği				
Fio2(%),(ortalama ± SS)	83,2±12,2	84,4±9,7	82,4±13,4	0,838
IMV ile takip, n (%)	4 (6,9)	2 (9,5)	2 (5,4)	0,555
NIMV ile takip, n (%)	15 (25,9)	6 (28,6)	9 (24,3)	0,725
HFNO ile takip, n (%)	46 (79,3)	16 (76,2)	30 (81,1)	0,661
Nazal kanül ile takip, n (%)	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,7)	0,682
Geri solumasız RM, n (%)	44 (75,9)	14 (66,7)	30 (81,1)	0,222
Yoğun bakım yatışında kan gazı değerleri, (ortalama ± standart sapma)				
PH	7,41 ± 0,7	7,39 ± 0,1	7,43 ± 0,07	0,178
HCO3 (mEq/L)	24,7 ± 4,16	23,4 ± 4	25,5 ± 4,1	0,086
Laktat(mmol/L)	1,9 ± 0,8	1,9 ± 1	1,9 ± 0,8	0,897
pCO2 (mmHg)	39,2 ± 6,9	39,7 ± 8,8	38,8 ± 5,7	1
SO2 (%)	63,1 ± 18,2	63,4 ± 16,9	62,9 ± 19,2	0,929
pO2 (mmHg)	39,4 ± 11,4	38,3 ± 11	39,9 ± 11,7	0,639
Hematokrit (%)	41,6 ± 7,7	41 ± 6,3	42 ± 8,4	0,588

\*N,n: hasta sayıları; KB: kan basıncı; PH: power of the hydrogen; HCO3: bikarbonat; pCO2: parsiyal karbondioksit basıncı; SO2: kanda ölçülen oksijen saturasyon değeri; pO2: parsiyel oksijen basıncı; IMV: invaziv mekanik ventilasyon; NIMV: non-invaziv mekanik ventilasyon; HFNO: Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi; RM: Rezervuarlı maske SS: standart sapma;

Hastaların yatışında 19 unda (%32,8) mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcut olup 4 (%6,9) hastada IMV, 15'inde (%25,9) NIMV ile takip edilmiştir. Yatışında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan 46 (%79,3) sında HFNO, 44 (%75,9) ünde geri solumasız RM, 2 (%3,4) si de nazal kanül ile kombine veya tek olarak solunum desteği sağlanmıştır.

**Tablo 5.** Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
CRP*, (mg/L)	170,1 ± 99,6	183,4 ± 102,3	162,5 ± 98,7	0,544
Sedim*, (mm/h)	48,6 ± 24,6	48,9 ± 25,7	48,4 ± 24,3	0,929
Prokalsitonin**, (µg/L)	0,18[0,10- 0,42]	0,21 [0,13 - 0,42]	0,15 [0,09 - 0,42]	0,219
D-Dimer**, (µg/L)	975 [516 - 2660]	970 [795 - 2455]	1020 [455 - 2680]	0,467
BUN*, (mg/dL)	22,6 ± 10,18	22 ± [17 - 34]	20,4 ± 7,2	0,115

<b>Kreatinin*</b> , (mg/dL)	0,94 ± 0,36	<b>1,15 ± 0,45</b>	0,82 ± 0,23	<b>0,004</b>
Sodyum *, (mmol/L)	135,3 ± 5,3	136,9 ± 4,	134,5 ± 6,6	0,239
Potasyum*, (mmol/L)	4,5 ± 0,6	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,6	0,491
Kalsiyum*, (mg/dL)	8,69 ± 0,4	8,5 ± 0,4	8,77 ± 0,4	0,119
AST**, (U/L)	40 [28,5 - 57]	36 [25,5 - 59,5]	40 [29,5 - 57,5]	0,656
ALT**, (U/L)	28 [21 - 48]	28 [19 - 40,5]	28 [23 - 54]	0,348
GGT**, (U/L)	58 [25,5 - 93,5]	38 [21 - 106]	58 [29,5 - 94,5]	0,585
<b>Total Bilirubin*</b> , (mg/dL)	<b>0,52 ± 0,31</b>	<b>0,39 ± 0,27</b>	<b>0,60 ± 0,32</b>	<b>0,012</b>
Direk Bilirubin*, (mg/dL)	0,23 ± 0,15	0,23 ± 0,19	0,23 ± 0,13	0,522
Hemoglobin*, (g/dL)	12,8 ± 1,6	12,7 ± 1,7	13 ± 1,6	0,645
Lökosit sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	12,2 ± 6,7	12,1 ± 6,3	12,3 ± 7,1	0,968
Lenfosit sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	600 [427 - 905]	670 [465 - 1160]	600 [395 - 790]	0,264
Nötrofil sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	10,1 ± 4,9	9,6 ± 5,1	10,3 ± 4,9	0,668
Trombosit sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	268 ± 99	281 ± 120	260 ± 87	0,482
Fibrinojen*, (mg/dL)	620,7 ± 171,7	604 ± 181	628 ± 168	0,682
INR**	1,11[1,03- 1,18]	1,13 [1,02-1,17]	1,1 [1,03 - 1,18]	0,887
aPTT*, (saniye)	31,8 ± 5,8	31,7 ± 5,0	31,8 ± 6,2	0,774

\*: ortalama değer ± standart sapma

\*\* : ortanca değer [Çeyrekler arası dağılım]

CRP: C-reaktif protein; BUN: Kan üre azotu; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz;

Hastaların yoğun bakıma yatış anındaki laboratuvar verilerinin tüm hastalar, sağ kalan ve kalmayan hastalar içerisindeki dağılımı ve gruplar arasındaki değişiklikler tablo 5 içerisinde sunulmuştur. Yoğun bakıma yatış laboratuvar bulguları arasında serum kreatinin ve total bilirubin değerlerinin mortalite açısından anlamlı farklılığa sahip olduğu tespit edilmiştir, diğer laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

**Tablo 6.** Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda pozitif MAS kriterinin ve MAS ile ilişkili klinik verilerin dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
Lenfopeni, n (%)	56 (96,6)	21 (100)	35 (94,6)	0,282

D-Dimer, n (%)	55 (94,8)	20 (95,2)	35 (94,6)	0,448
Nötrofili, n (%)	54 (93,1)	21 (100)	33 (89,2)	0,122
<b>CRP, n (%)</b>	50 (86,2)	21 (100)	29 (78,4)	<b>0,023</b>
Ferritin, n (%)	42 (72,4)	17 (81)	25 (67,6)	0,084
<b>KCFT bozukluğu, n (%)</b>	15 (25,9)	10 (47,6)	5 (13,5)	0,005
Ateş, n (%)	12 (20,7)	8 (38,1)	4 (10,8)	<b>0,015</b>
Trombositopeni, n (%)	9 (15,5)	5 (23,8)	4 (10,8)	0,193
MAS ile ilişkili diğer klinik veriler				
MAS süresi*, (gün)	10,9 ± 4,0	10,5 ± 3,4	11,2 ± 4,3	0,797
Deksametazon tedavisi, n (%)	4 (6,9)	1 (4,8)	3 (8,1)	0,632
Metilprednizolon tedavisi, n (%)	57 (98,3)	21 (100)	36 (97,3)	0,451
Anakinra kullanım süresi*, (gün)	6,7 ± 2	6,3 ± 2	6,9 ± 2	0,842

\*: ortalama değer ± standart sapma

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

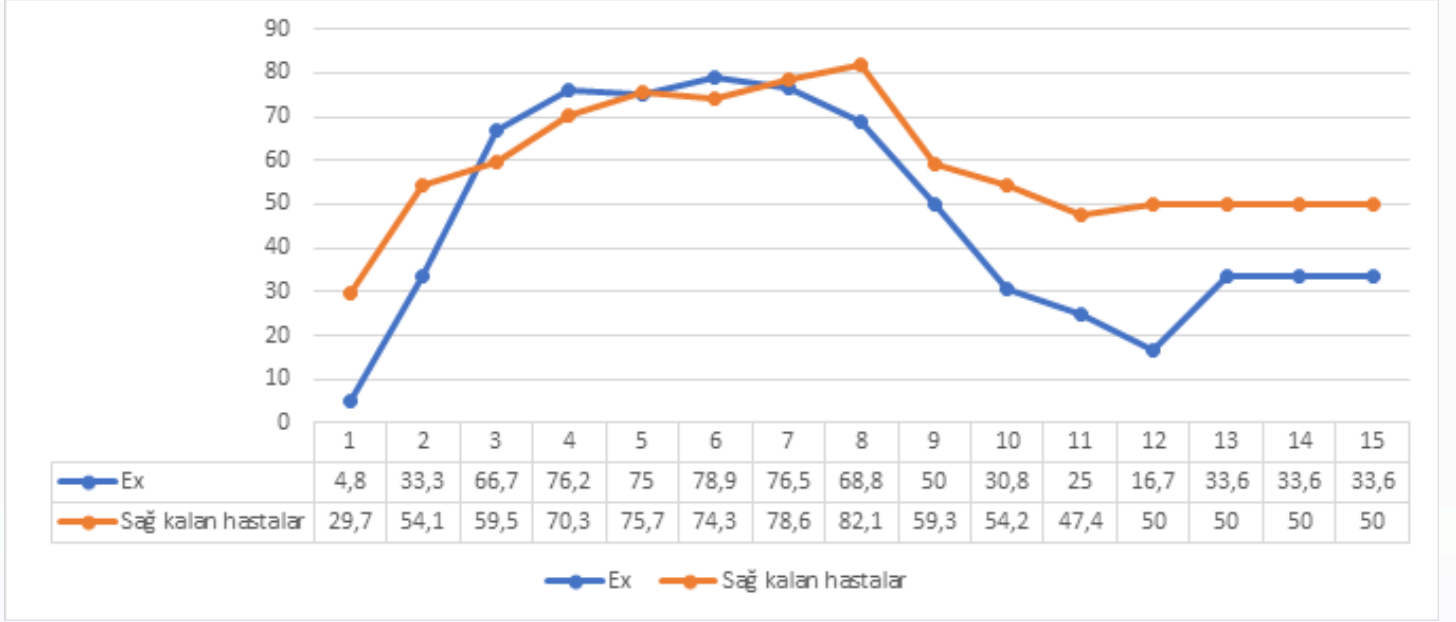
Hastaların MAS tanısı alındığında MAS kriterlerini karşılama durumları araştırıldığında hastaların çoğunda lenfopeni (%96,6) sonrasında d-dimer yüksekliği olduğu anlaşılmaktadır (%94,8). MAS ile ilişkili klinik kriterlerin karşılama durumları ve sağ kalan ile kalmayan hastalar arasındaki dağılımı tablo 5 içerisinde sunulmuştur. Bu MAS kriterleri açısından mortaliteye göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler MAS tanı anında serum CRP değeri, KCFT bozukluğu ve ateştir. Hastalarda MAS süresi 10,9 ± 4 gün olarak hesaplanmış ve bu süre içerisinde kullanılan steroid ve anakinra tedavi süreleri Tablo 6 içerisinde belirtilmiştir. Steroid tedavi süresi ve anakinra tedavi süresinin mortaliteye göre anlamlı bir farklılığa sahip olmadıkları anlaşılmaktadır.

**Tablo 7.** Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda spesifik MAS gününe ait bazı laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
<b>8. gün Trombosit sayısı*, (10<sup>9</sup>/L)</b>	268 ± 99	269,6 ± 135,4	347,4 ± 113,4	0,058
7. gün CRP**, (mg/L)	152 [93 - 243]	74 [9 - 148]	15 [7 - 38,5]	<b>0,036</b>
7. gün Nötrofil sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	10,1 ± 4,9	14,1 ± 9,9	10,7 ± 4,2	0,085
7. gün Lökosit sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	12,2 ± 6,7	15,4 ± 10,5	11,8 ± 4,4	0,088
6. gün AST**, (U/L)	40 [28,5 - 57]	32 [23 - 64]	29 [22 - 41,5]	0,222
6. gün Sedim*, (mm/h)	48,6 ± 24,6	39,6 ± 26,9	36,7 ± 19,6	0,765
<b>5. gün BUN*, (mg/dL)</b>	22,6 ± 10,18	43,4 ± 24,7	26,0 ± 8,5	0,001
5. gün Kreatinin*, (mg/dL)	0,94 ± 0,36	1,47 ± 1,39	0,75 ± 0,22	<b>0,022</b>

3. gün Lenfosit sayısı*, (10 <sup>9</sup> /L)	600 [427 - 905]	620 [410 - 720]	580 [445 - 930]	0,780
---	-----------------	-----------------	-----------------	-------

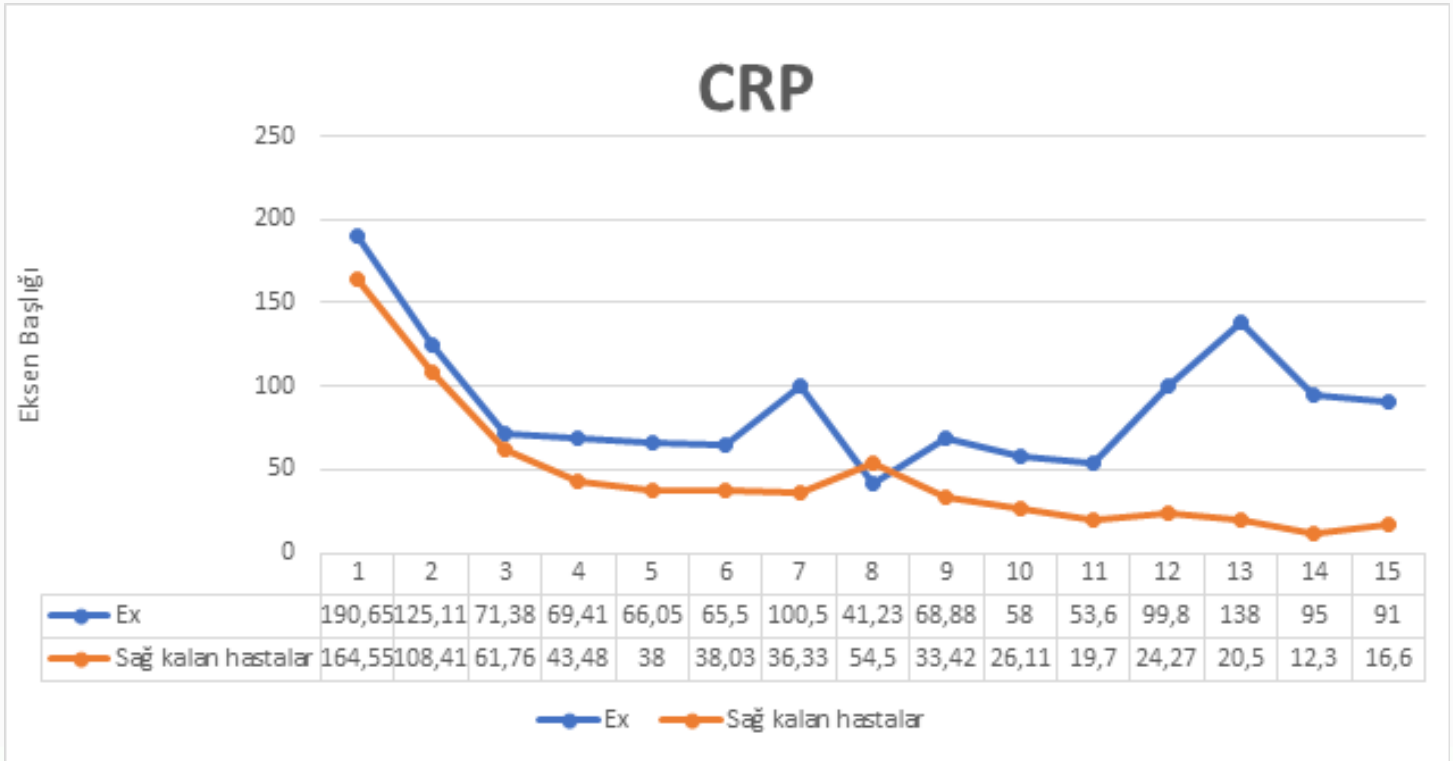
Sağ kalan ve sağ kalmayan hastalar arasında spesifik MAS günlerine göre laboratuvar değerlerinin istatistiksel farklılık olup olmadığı Tablo 7 içerisinde sunulmuştur. MAS 7. Gününe ait serum CRP değeri, MAS 5. Gününe ait serum BUN ve serum kreatinin değerlerinin mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla p=0,036, p=0,001, p=0,022).



Figür 1. Anakinra tedavisinin mortaliteye göre MAS günleri içerisinde hastalar tarafından kullanım yüzdesinin dağılımı, gruplar arasındaki p değeri = 0,020

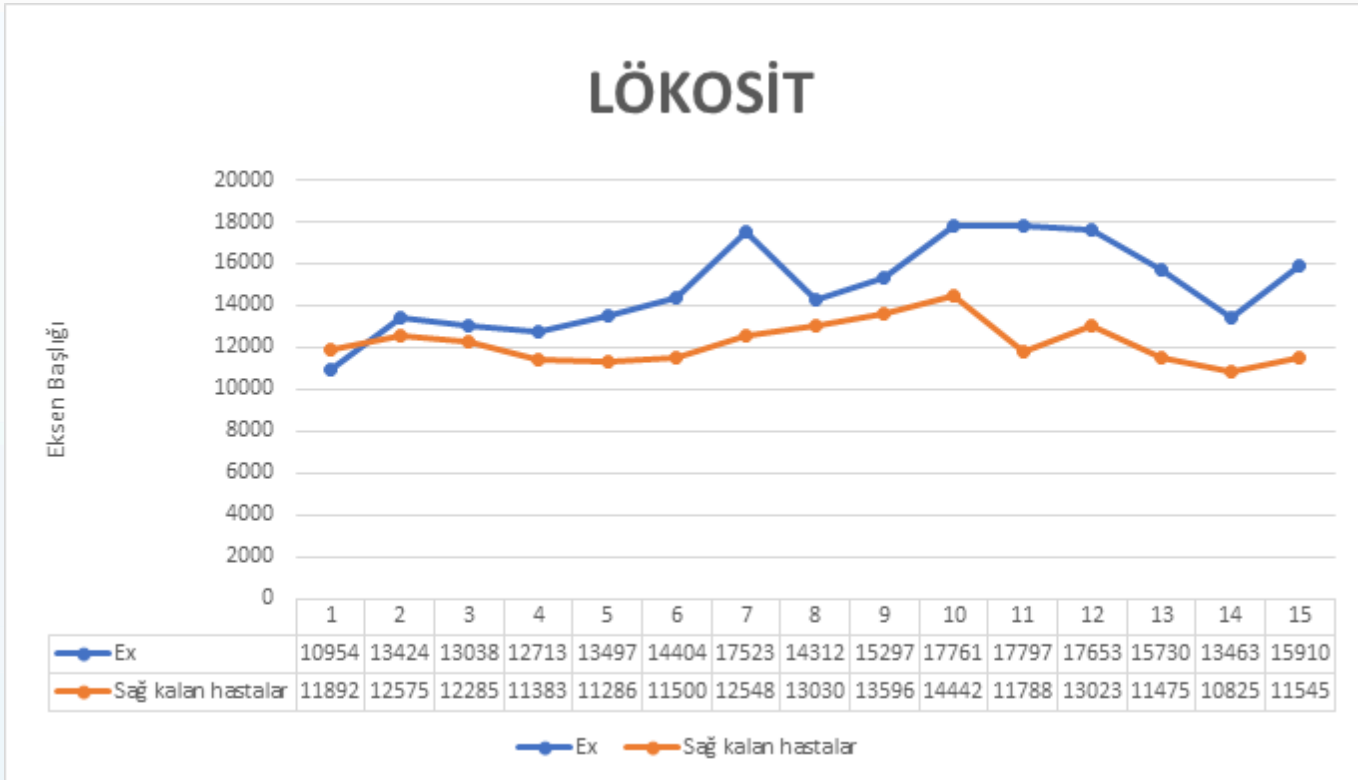
Hastaların MAS süresi boyunca anakinra tedavi kullanım yüzdelerindeki değişimin mortaliteye göre farklılıklarının MAS günlerine göre nasıl değiştiği figür 1 içerisinde sunulmuştur. MAS günlerine göre anakinra kullanım yüzdesinin mortaliteye göre gruplar arasında farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır (p=0,020).

Çalışmamızda MAS dönemine ait tüm günleri kapsayacak şekilde serum CRP, kan total lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, serum AST, serum ALT, serum d-dimer, sedimentasyon, serum fibrinojen, BUN ve kreatinin değerlerindeki değişimler kayıt altına alınmış ve mortalite açısından farklılıklarını belirtmek üzere grafiğe oluşturulmuştur. Bunlardan ilki MAS döneminde CRP'nin mortaliteye göre değişimini günlerin ilerleyişine göre gösteren figür 2'dir.



Figür 2. : MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre serum CRP değerinin dağılımı  $p=0,001$

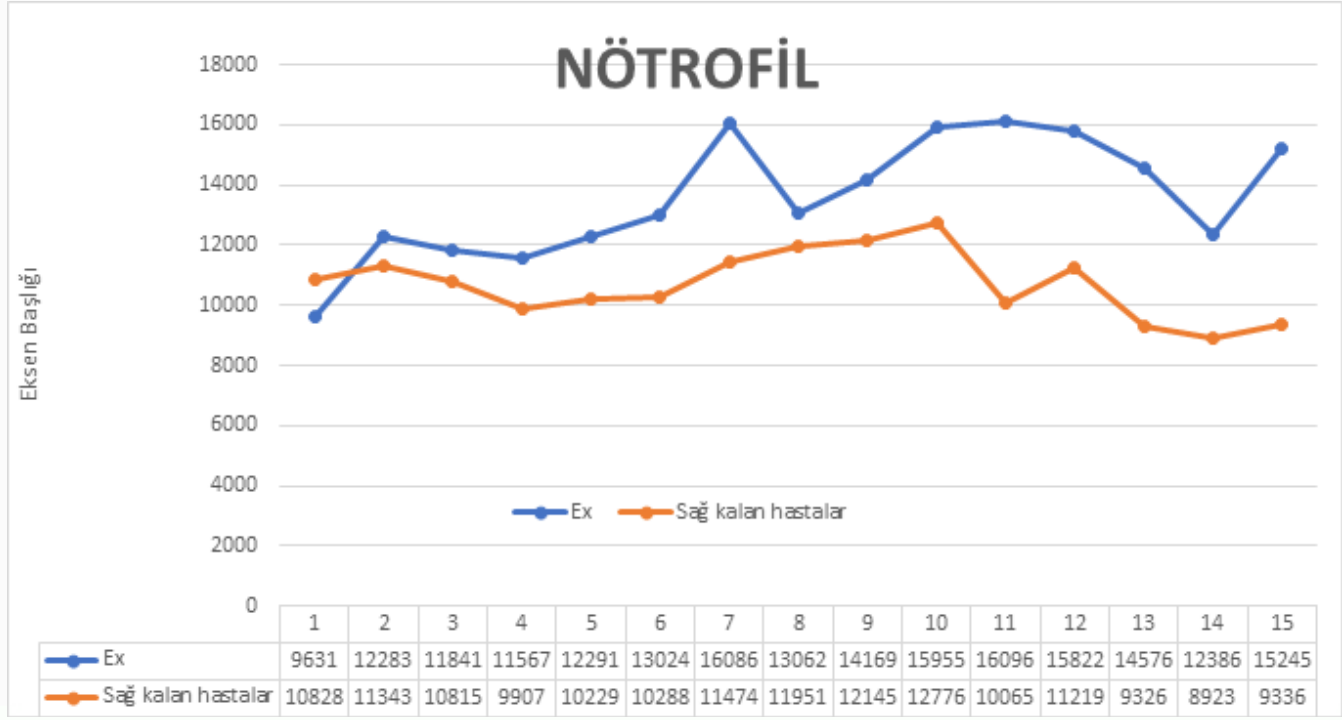
Figür 2 incelendiğinde MAS döneminde serum CRP değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,0001$ ). Bunun dışında figür 2 incelendiğinde gruplar arasında 3. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 7. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



Figür 3. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total lökosit sayısının dağılımı  $p=0,001$

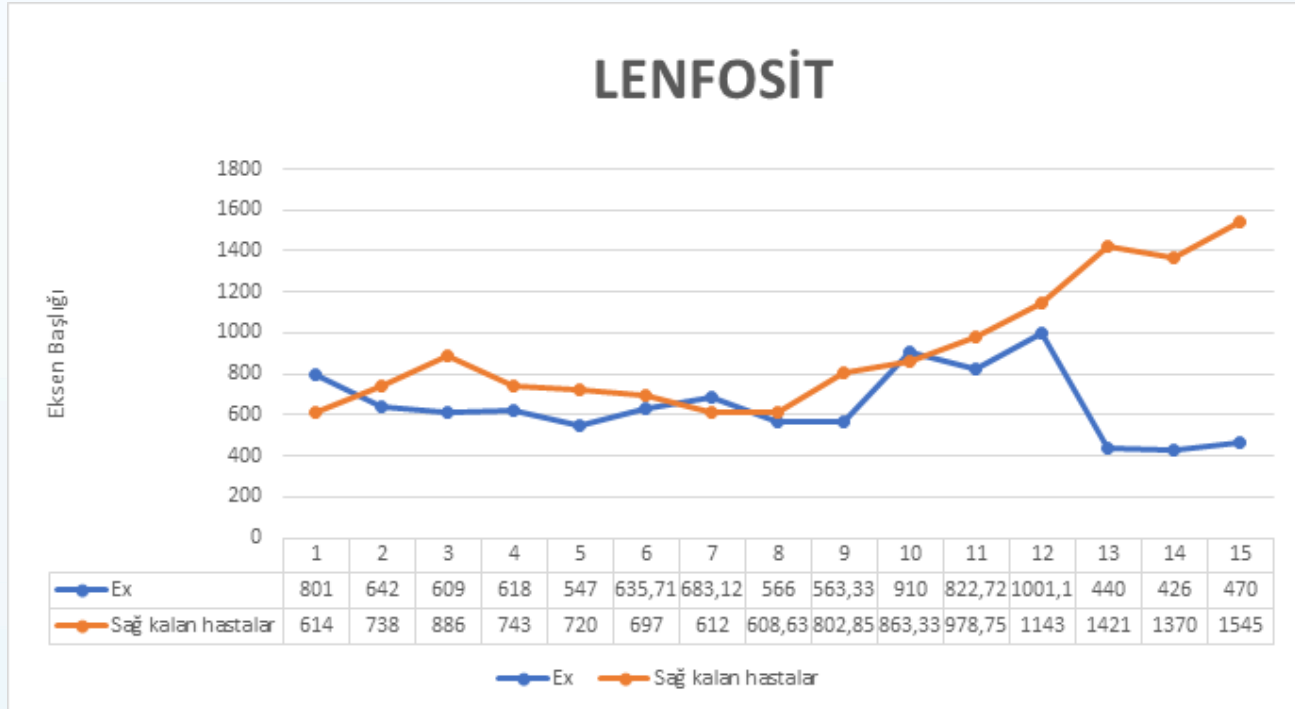
Figür 3 incelendiğinde MAS döneminde serum lökosit değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,001$ ). Bunun dışında figür 3 incelendiğinde gruplar arasında 3. günden itibaren farklılık

oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 7. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



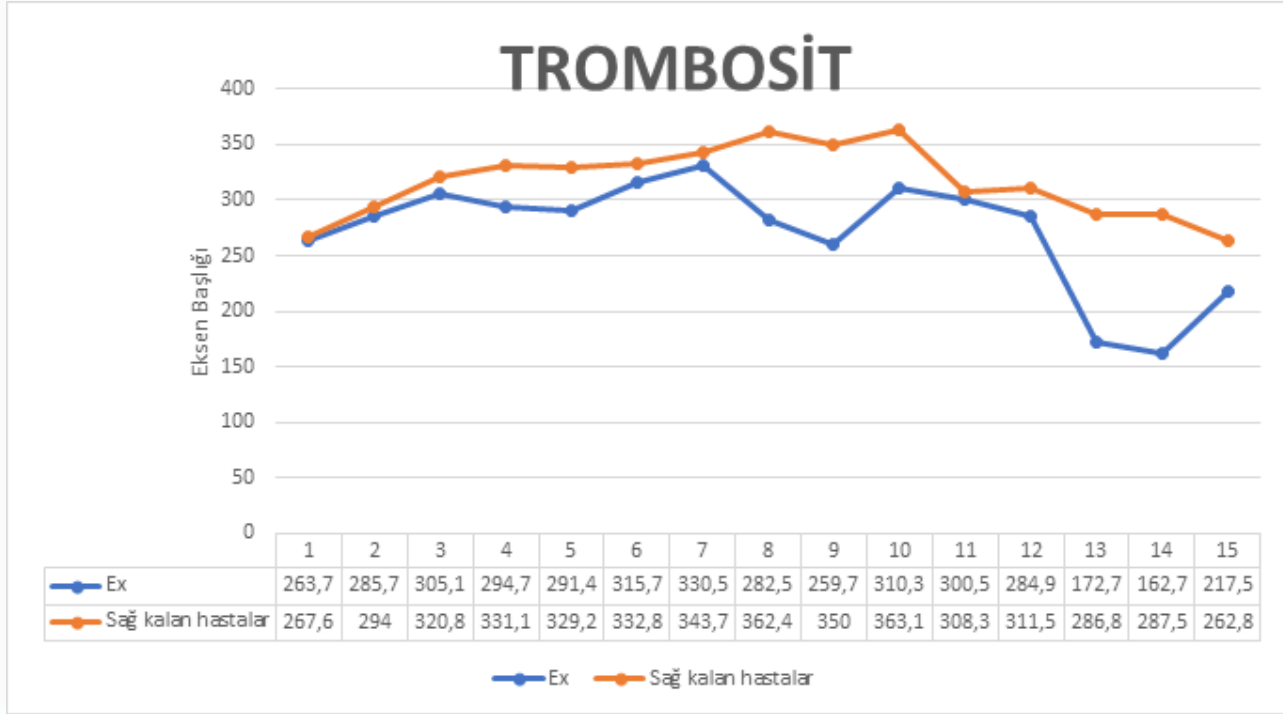
Figür 4. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total nötrofil sayısının dağılımı p=0.001

Figür 4 incelendiğinde MAS döneminde serum nötrofil değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,001). Bunun dışında figür 4 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 7. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



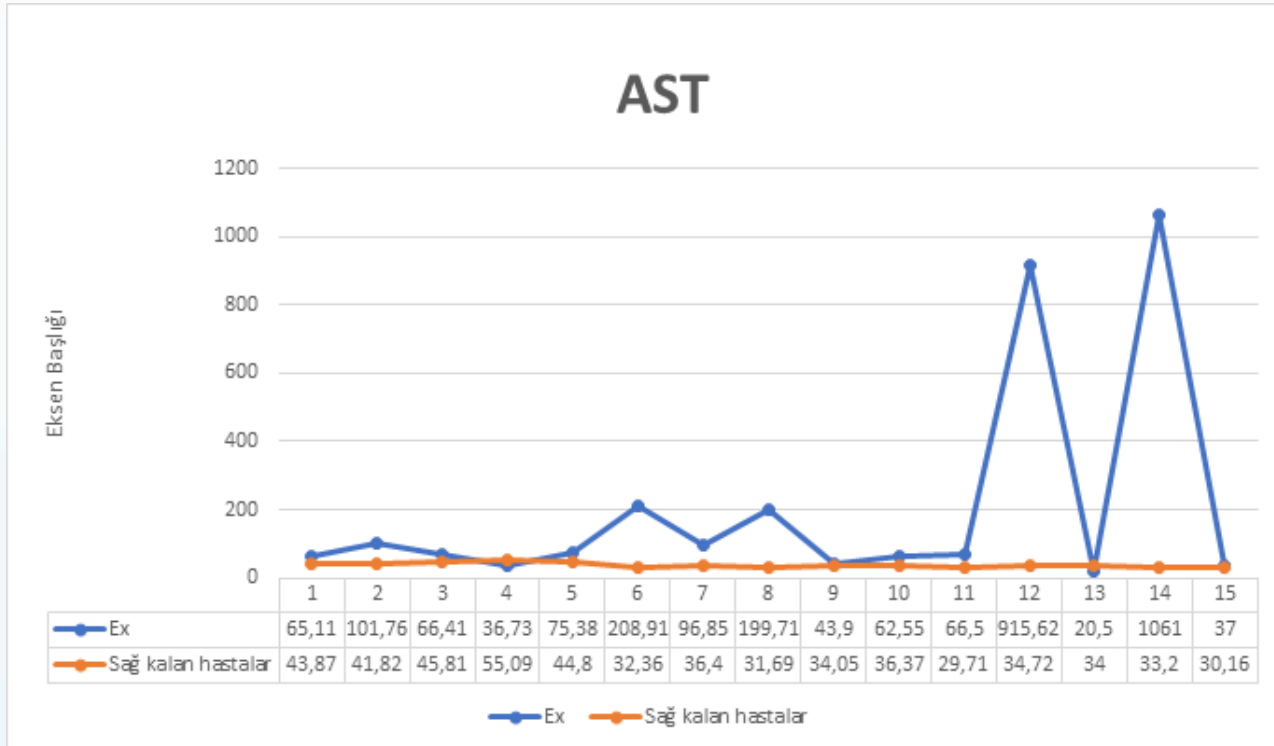
Figür 5. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Lenfosit sayısının dağılımı p=0,020

Figür 5 incelendiğinde MAS döneminde serum lenfosit değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafipler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,020). Bunun dışında figür 5 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 3. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



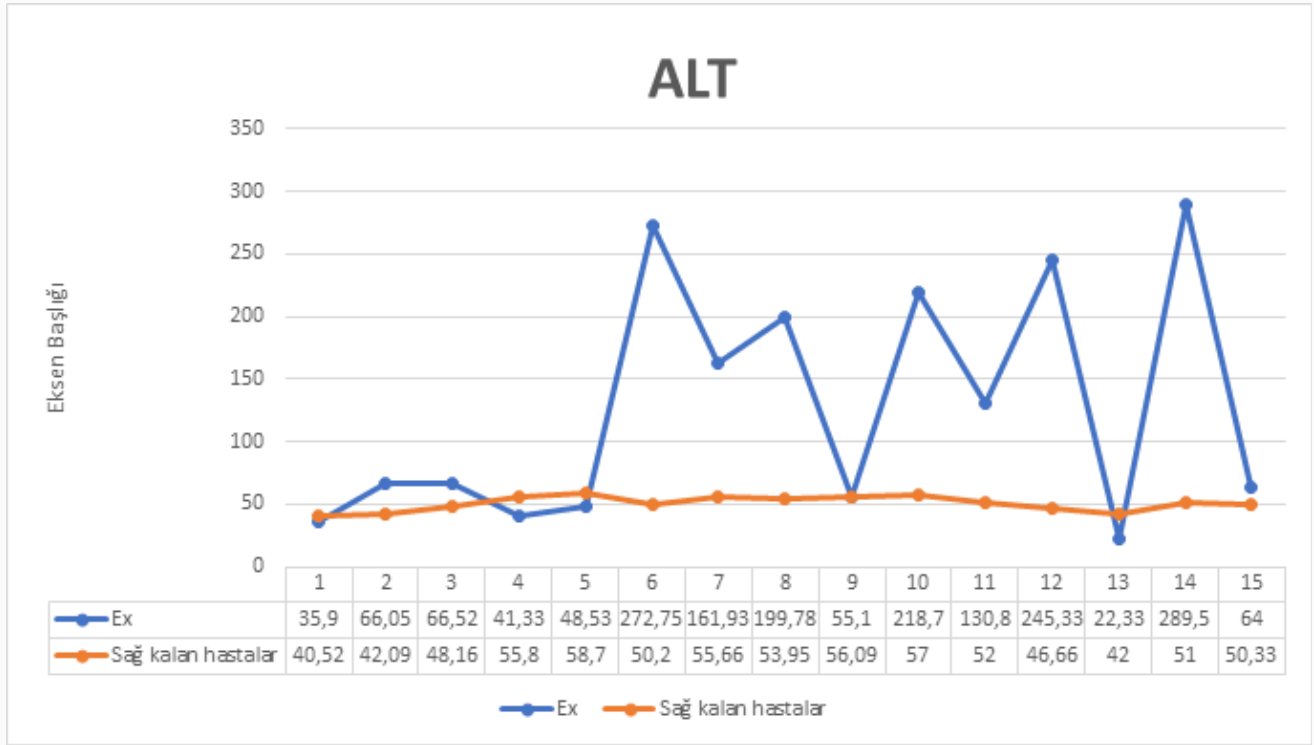
Figür 6. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Trombosit sayısının dağılımı  $p=0,0001$

Figür 6 incelendiğinde MAS döneminde serum trombosit değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,0001$ ). Bunun dışında figür 6 incelendiğinde gruplar arasında 3. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 8. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



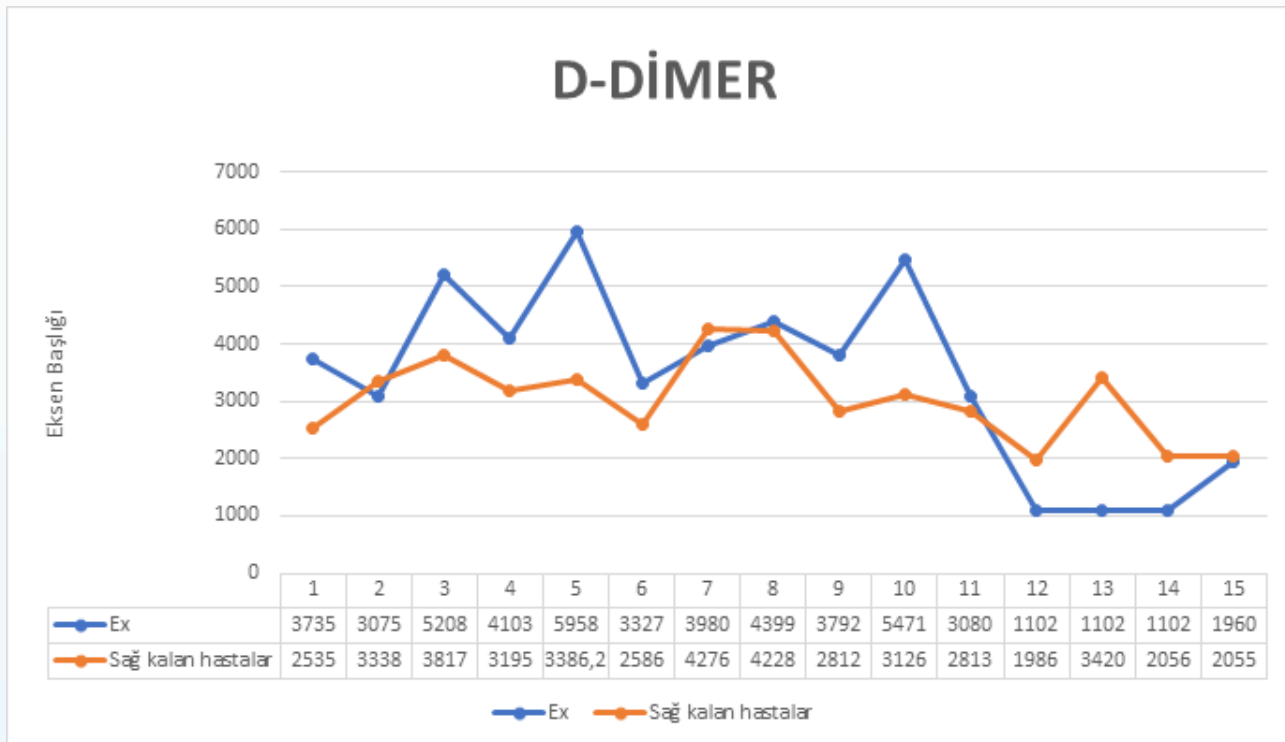
Figür 7. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre AST sayısının dağılımı  $P=0,005$

Figür 7 incelendiğinde MAS döneminde serum AST değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,005$ ). Bunun dışında figür 7 incelendiğinde gruplar arasında 5. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 6. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



Figür 8. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre ALT sayısının dağılımı P=0,197

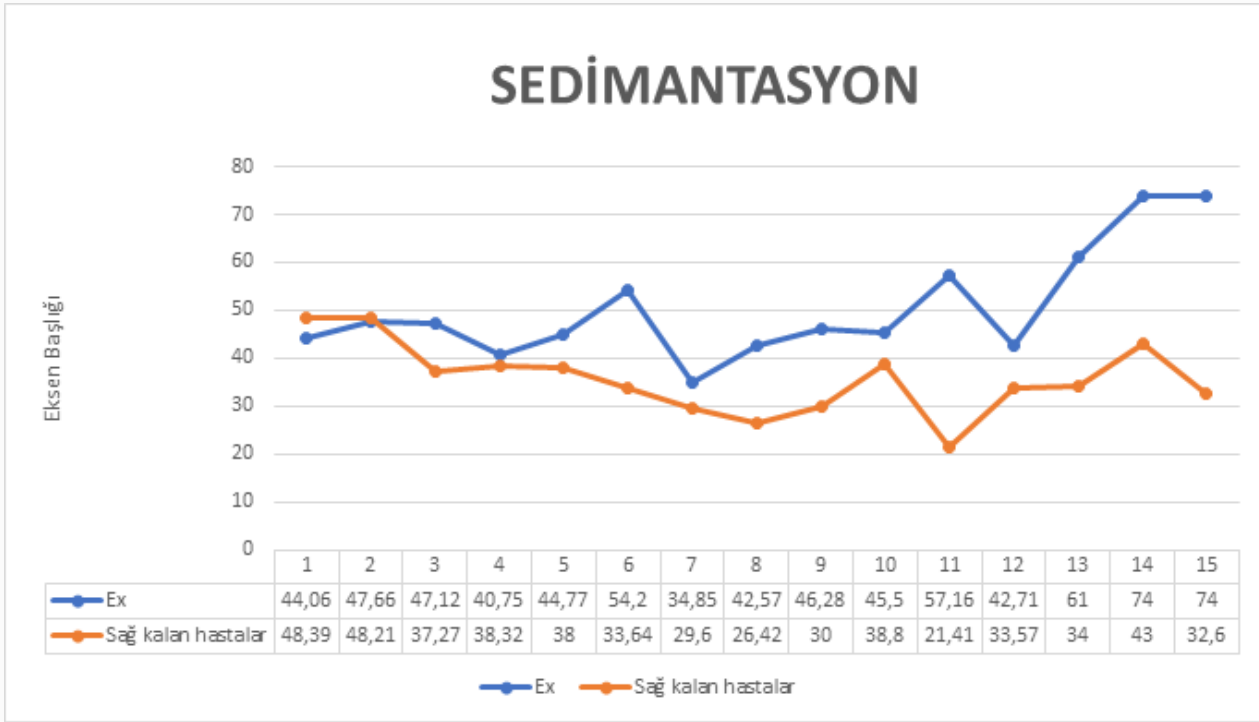
Figür 8 incelendiğinde MAS döneminde serum ALT değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,197)



Figür 9. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre D-DİMER sayısının dağılımı P=0,438

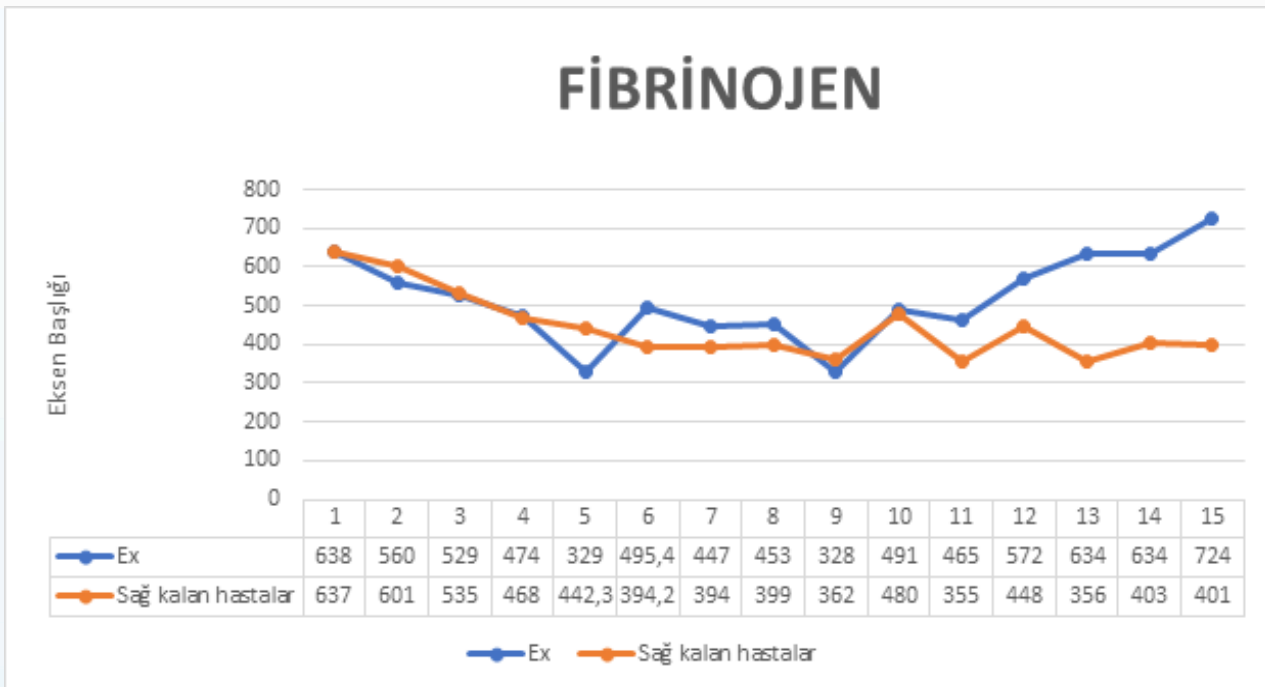
Figür 9 incelendiğinde MAS döneminde serum d dimer değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,438)





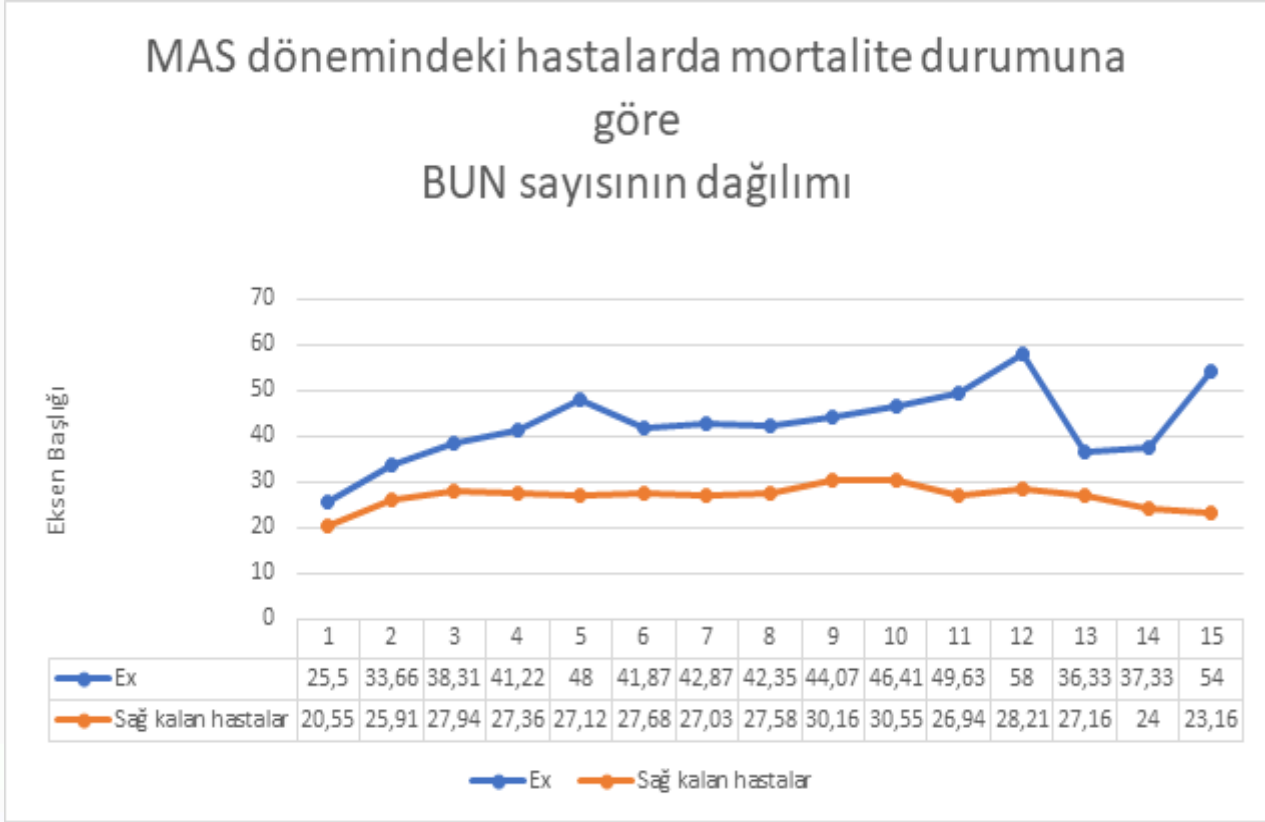
Figür 10. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Sedimentasyon sayısının dağılımı P=0,005

Figür 10 incelendiğinde MAS döneminde serum sedimentasyon değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,005$ ). Bunun dışında figür 10 incelendiğinde gruplar arasında 4. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 6. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



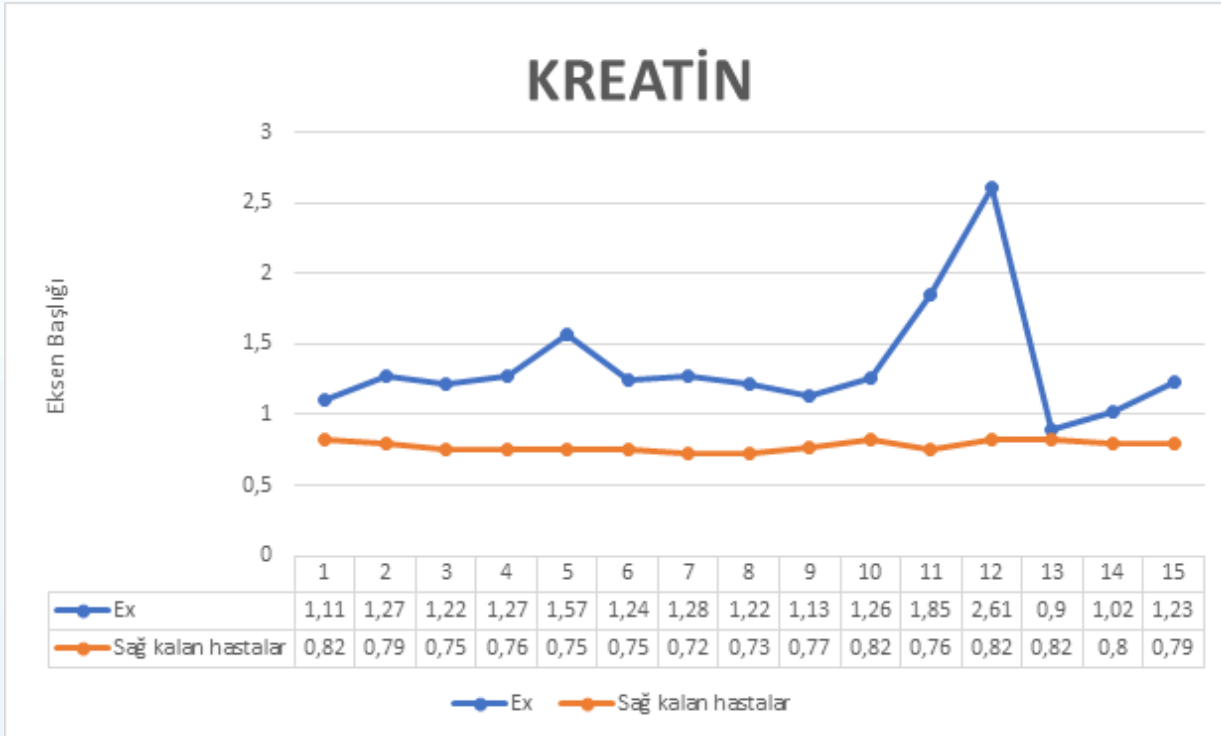
Figür 11. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Fibrinojen sayısının dağılımı P=0,071

Figür 11 incelendiğinde MAS döneminde serum fibrinojen değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0,071$ )



Figür 12. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre BUN sayısının dağılımı P=0,0001

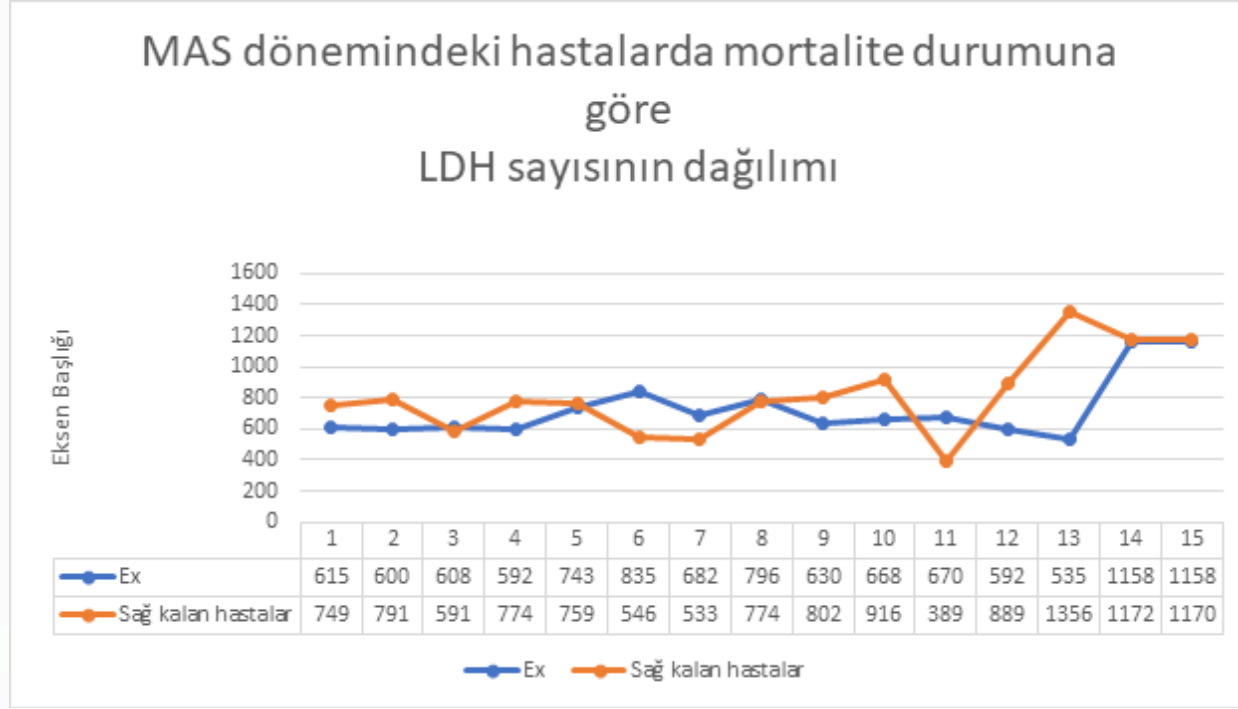
Figür 12 incelendiğinde MAS döneminde serum bun değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,0001$ ). Bunun dışında figür 12 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 5. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



Figür 13. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kreatin sayısının dağılımı P=0,0001

Figür 13 incelendiğinde MAS döneminde serum kreatin değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı

istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ( $p=0,0001$ ). Bunun dışında figür 13 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 5. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



Figür 14. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre LDH sayısının dağılımı  $P=0,197$

Figür 14 incelendiğinde MAS döneminde serum fibrinojen değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0,197$ )

Tablo 8. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin linear regresyon ile değerlendirilmesi

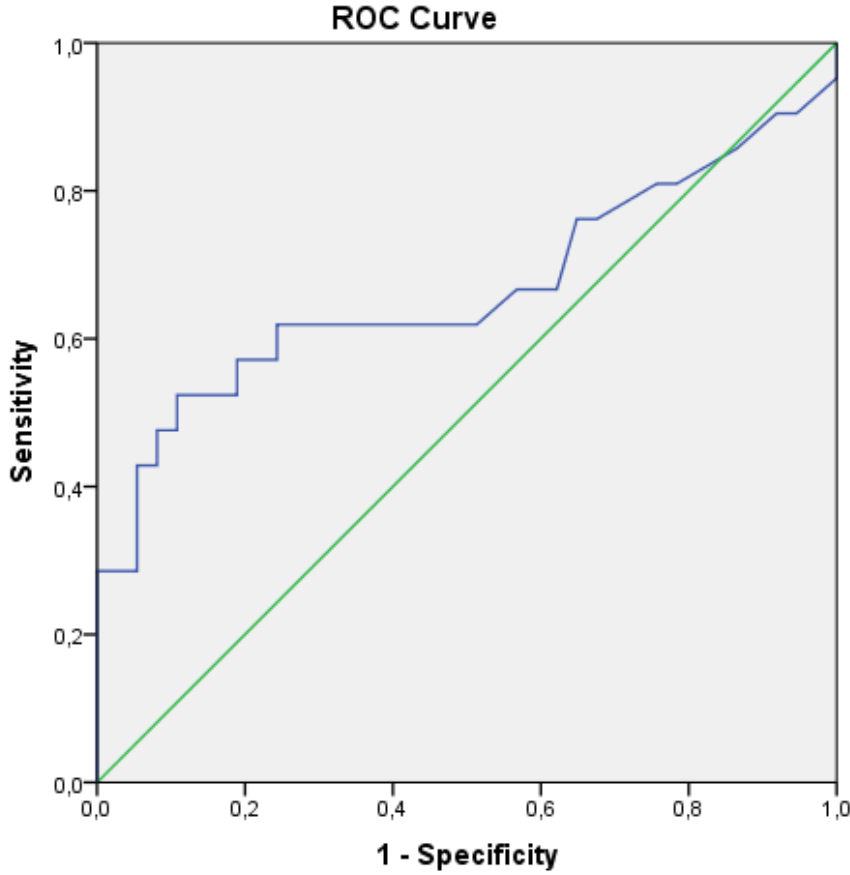
Faktörler	Wald	P değeri	Risk Oranı [Exp(B)]
APACHE II skoru	6,179	0,013	2,082 [1,167 – 3,712]
SOFA skoru	0,343	0,558	0,608 [0,115 – 3,217]
Semptom-YB arası süresi	0,004	0,950	1,008 [0,776 – 1,311]
Nefrolojik sebeple YB yatışı	1,549	0,213	8,494 [0,292 – 246,806]
MAS 7.gün CRP değeri	5,040	0,025	1,020 [1,003 – 1,038]
MAS 8.gün trombosit değeri	1,316	0,251	1,000 [1,000 – 1,000]
MAS 5. gün BUN değeri	1,064	0,302	1,047 [0,960 – 1,142]

MAS 1. Gün anakinra tedavisi başlanması	4,312	0,038	807,259 [1,456 – 447514]
---	-------	-------	--------------------------

Semptom-YB arası süresi: Semptom başlangıcı ile Yoğun Bakım yatış tarihi arası geçen süre (gün); YB: Yoğun Bakım; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

Klinik olarak mortaliteye göre gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip verilerin binary lojistik regresyon analizi ve değerlendirilmesi Tablo 8 içerisinde sunulmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizinin Nagelkerke R korelasyon katsayı değeri: 0,733 ve Hosmer ve Lemeshow P değeri: 0,916 olarak tespit edilmiştir. Buna göre yapılmış olan binary lojistik regresyon analizine ait sunulan verilerin güvenilirliği yüksektir. Lojistik regresyon analizine göre MAS 7. günü CRP değerinin, yoğun bakım yatışındaki ilk 24 saatte en kötü klinik verilere göre hesaplanan APACHE II skorunun, MAS'ın tespiti sonrasında anakinra tedavisinin ilk gün başlanma durumunun tek başına mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

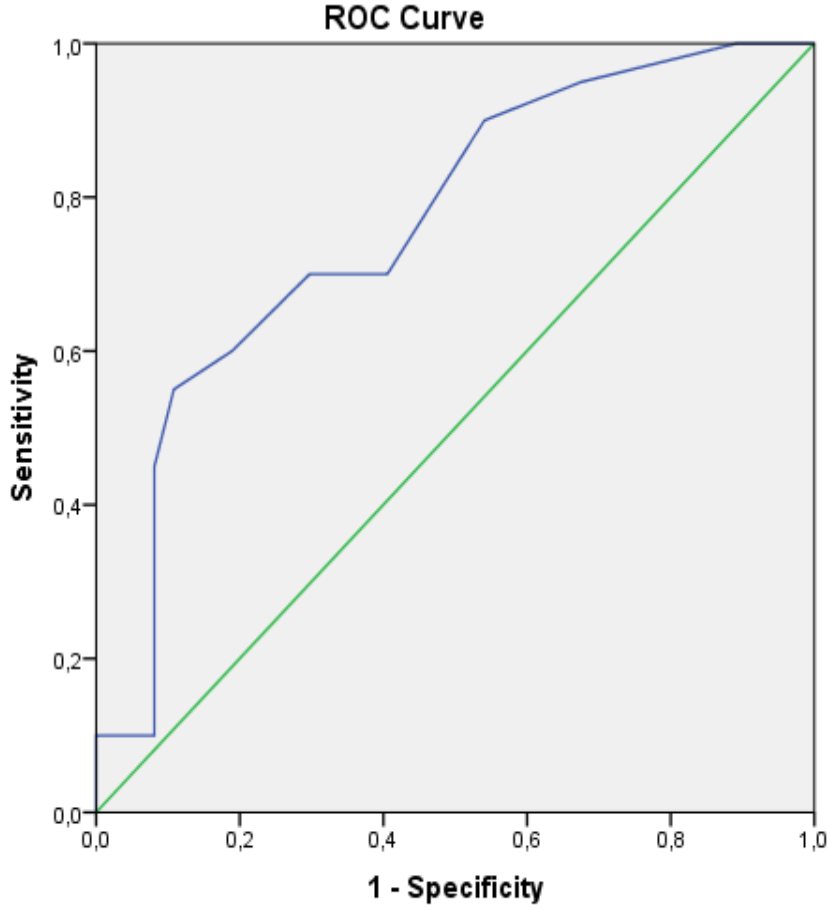
MAS döneminde anakinra başlanan hastalarda 7. Gün CRP değeri tek başına bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. MAS dönemine ait 7. Gün CRP değerinin mortalite belirteci olarak sınır değerinin tespit edilebilmesi açısından ROC analizi yapılmıştır ve ROC analizi figür 15 içerisinde sunulmuştur. ROC analizine göre MAS dönemine ait 7. Gün değerinin 36,5'ten fazla olması %62 spesifite ve %76 sensitivite ile bu hasta grubunda mortaliteyi öngörebilmektedir (eğri altında kalan alan=0,667, p=0,036, LR=2,5).



MAS dönemine ait 7. gün CRP değerinin mortaliteye göre ROC grafisi

Figür 15. MAS döneminin 7. gününe ait CRP değerinin mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 36,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan) =0,667, p=0,036 olmak üzere, LR (Olasılık oranı)=2,5, %62 spesifite ve %76 sensitivite)

COVID-19 pnömonisi ile takip edilen ve MAS bulguları gelişen hasta grubunda yoğun bakımın ilk gününe ait en kötü klinik değerler üzerinden hesaplanan APACHE II skoru mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. APACHE II skorunun mortalite belirteci olarak sınır değerinin tespit edilebilmesi açısından ROC analizi yapılmıştır ve ROC analizi figür 16 içerisinde sunulmuştur. ROC analizine göre APACHE II skorunun 14,5'ten fazla olması %70 spesifite ve %70 sensitivite ile bu hasta grubunda mortaliteyi öngörebilmektedir (eğri altında kalan alan=0,766, p=0,001, LR=2,5).



APACHE II skorunun mortaliteye göre ROC grafisi

Figür 16. APACHE II skorunun mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 14,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan) =0,766,  $p=0,001$  olmak üzere, LR (Olasılık oranı) =2,5, %70 spesifite ve %70 sensitivite)

Son olarak MAS tespit edilmesi durumunda ilk gün anakinra tedavisinin başlanmaması mortaliteyi belirgin şekilde arttırdığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

## 4. TARTIŞMA

Bu araştırmada; Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan klinik olarak MAS bulguları gösteren ancak standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaç kullanımına rağmen klinik durumu kötüleşen MAS bulguları gerilemediği için anakinra tedavisi başlanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını gözlemek ve bu hasta grubunda mortalite ile olası ilişkili etkenleri tespit edebilmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen, özel bir hasta grubuna dahil edilmiş hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastaların hepsinin ağır ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100) ile takip ediliyor olmaları, standart yoğun bakım tedavisi ile sistemik enflamatuar yanıtların kontrol altına alınmaması, MAS bulgularının kontrol altına alınabilmesi için sistemik steroid antienflamatuar ilaçlarla beraber anakinra tedavisi gereksinimi, non-invaziv solunum destek sistemleri ile yeterli solunum desteği sağlanamaması sebebiyle yoğun bakım içerisinde entübasyon durumunun fazla gözlenmesi bu grubun temel özelliklerini yansıtmaktadır. Bunun haricinde yoğun bakıma yatış öncesi altta yatan komorbiditeler açısından esansiyel hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitusun hastaların %40'ından fazlasında gözlenmesi çalışmamıza dahil edilen hastaların özellikleri açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda yoğun bakım içi mortalite hızı yüzdesi %36 idi. Aynı zamanda hastaların yoğun bakıma yatışının ilk 24 saatindeki en kötü klinik verilere göre hesaplanan APACHE II skoru 14,6 idi. Bu APACHE II skoruna göre beklenen mortalite hızı %30 olarak hesaplanmıştır, dolayısıyla APACHE II skoru değerine göre ön görülen mortalite hızı ile tespit ettiğimiz mortalite hızı birbirlerine yakın çıkmıştır. Aynı zamanda APACHE II skorunun mortaliteye göre gruplar arasında bağımsız risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Dolayısıyla APACHE II skorunun çalışmamızdaki hasta grubuna benzer hastalarda mortalite ön görü aracı olarak kullanılabilirliği mümkündür. Ağır ARDS olup yoğun bakımda takip edilen ve MAS bulguları gelişen 75 yaşından küçük hastalarda APACHE II skorunun 14,5 'den büyük olması mortalite açısından güçlü bir göstergedir. Hastalarımızın yoğun bakıma yattıkları an içinde ileri solunum yetmezlik bulguları göstermeleri ve ağır ARDS olmaları sebebiyle mortalite hızlarının daha yüksek olması yönündeki beklenti aşırıdır. Çünkü etyoloji ne olursa olsun genel olarak ARDS'de mortalite hızı en iyi merkezlerde bile %58'e kadar varabilmektedir ve klinik durumun ağırlaştığı ağır ARDS durumunda beklenen mortalite daha yüksek olabilmektedir (28). Bunun dışında COVID 19 spesifik gelişen ARDS durumunda yoğun bakım içi gelişen mortalite ile ilgili oluşturulan verilerde mortalite hızı %60 düzeyinde olduğu bilinmektedir (77). Çalışmamızın mortalite hızı literatürdeki verilerle kıyaslandığında beklenenden daha düşük gelişmiştir. Bunun en olası sebebi MAS bulguları standart yoğun bakım tedavisi ve sistemik steroid antienflamatuar tedavilerle kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra tedavisi uygulaması ile enflamasyonun hızlıca düzeltilerek akciğerde ve diğer uç organlardaki enflamatuar hasarın önüne geçilmesidir. Çalışmamızda her ne kadar anakinra alan ve almayan hastalar birbirleri ile kıyaslanmamış olsa da bazı kritik bulgularımız anakinranın olası faydalı etkisine işaret etmektedir. Bunlardan birincisi elbette ağır ARDS veya COVID-19 spesifik ARDS grubunda beklenen mortalite hızlarının çalışmamızdaki mortalite hızından daha fazla oluşudur. Bunun haricinde özellikle mortal seyreden ve seyretmeyen hastaların anakinra tedavi süreçleri incelendiğinde hayatta kalan hastaların daha büyük bir kısmında daha erken anakinra tedavisi başlanmış olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü mortaliteye göre gruplar arasında MAS gelişen hastalarda 1. gün anakinra tedavisi başlanmaması mortalite açısından belirgin bir risk faktörü olarak çalışmamızda tespit edilmiştir. Bu tespit edilen güçlü vurguya rağmen MAS gelişen ağır ARDS'li hastalarda ilk gün SAE ilaçlara ilave olarak anakinra tedavisinin mutlaka başlanması gibi bir öneri verilebilmesi mümkün değildir. Çünkü anakinra tedavisinin potansiyel yan etkileri mevcuttur ve hala anakinra tedavisi için uygun hasta seçimi önem arz etmektedir. Anakinra kullanımına bağlı olarak en sık hastalarda enjeksiyon bölgesinde lokal cilt lezyonları, alerjik reaksiyonlar gözlenebilmektedir ve bu lezyonlar antihistaminik veya SAE ilaçların kullanımına oldukça iyi yanıt vermektedir (86). Bunun haricinde daha az sıklıkta olmakla birlikte cilt enfeksiyonları ve akciğer enfeksiyonları %2-3 olasılıkla gözlenebilmekte, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk %4-5 olasılıkla olabilmektedir. Çok nadiren ciddi karaciğer yetmezliği bulguları yapabilmektedir (111). Anakinra kullanımının solid organ tümörleri, bazı lenfomalar ve diğer hematolojik malignitelerin gelişme riskini artırma olasılığı olduğu bilinmektedir. Yine de tüm bu yan etkilerin ilacın önerilen sürelerde kullanılması ve sonlandırılması ile belirgin ölçüde engellenebildiği de bilinmektedir (86). Dolayısıyla ağır ARDS bulguları ile yoğun bakımda takip edilen COVID-19 pnömonili hastalarda MAS bulguları varsa hastanın klinik ağırlık derecesine göre SAE ilaçları uygun endikasyonda başlanmalı ve antienflamatuar yanıt ve klinik durum yakın gözetim altında tutulmalıdır. Kısa sürede istenilen ölçüde antienflamatuar yanıt elde edilemeyen hastalarda anakinra tedavisine başlanabilir ve anakinra tedavisi başlanması planlandıktan sonra tedavinin geciktirilmemesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızın diğer önemli bir noktası SAE ilaçlar ile anakinra tedavisi alan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak serum CRP değerlerinin takip edilmesidir. Özellikle MAS dönemine ait 7. Gün CRP değeri mortalite göstergesi olarak önemli bir kırılım noktasıdır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre söyleyebiliriz ki MAS tedavisinin 7. Gününde CRP değeri hâlâ 36,5 üzerinde seyrediyorsa mortalite açısından önemli bir gösterge olduğu unutulmamalıdır. Bu durum elbette ki hastanın sistemik enflamasyonunun uygun bir şekilde kontrol edilebilmesi ile ilişkilidir. Ciddi COVID-19 pnömonisi ve sonrasında ARDS gelişiminin hastalarda proinflamatuar sitokinlerin aşırı salınımı ve kontrolsüz aşırı immün yanıtın sonucunda özellikle akciğer gibi hayati organlarda makrofaj, monosit, CD4+ ve CD8+ lenfositlerin akümüasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (125). Dolayısıyla bu hasta grubunda hiperenflamasyonun hastaya yararından daha çok zararı olmaktadır ve enflamasyonun kontrol altına alınması oldukça önem arz etmektedir.

Emma ve arkadaşlarının 60 hasta grubundan seçtiği 21'i anakinra tedavisi alan 39'u kontrol grubu olan prospektif çalışmasında, temel hasta özellikleri ve yoğun bakım ünitesine kabuldeki klinik parametreler gruplar arasında benzerdi. Anakinra grubunda aspartat aminotransferaz (AST) ( $p=0.0002$ ), ferritin ( $p=0.009$ ) ve sıcaklık ( $p=0.001$ ) plazma seviyeleri önemli ölçüde daha yüksekti. Tedaviyi takiben, her iki grup arasında dolaşımdaki sitokinlerin kinetiğinde önemli bir farklılık gözlenmedi. Ateş ( $p=0.03$ ), beyaz kan hücreleri sayıları ( $p=0.02$ ) ve plazma ferritin seviyeleri ( $p=0.003$ ), prokalsitonin ( $p=0.001$ ), kreatinin ( $p=0.03$ ) ve bilirübin ( $p=0.007$ ) dahil

olmak üzere klinik parametrelerde azalma ( $p=0.01$ ) anakinra grubunda daha belirgindi. Gruplar arasında mekanik ventilasyon süresi veya YBÜ'de kalış süresi açısından fark gözlenmedi. Duyarlılık analizleri bu sonuçları doğruladı (78).

Bizim çalışmamızda MAS dönemine ait tüm günleri kapsayacak şekilde serum CRP, kan total lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, serum AST, serum ALT, serum d-dimer, sedimentasyon, serum fibrinojen, BUN ve kreatinin değerlerindeki değişimler kayıt altına alınmış ve mortalite açısından değerlendirdiğimizde CRP ( $p=0,001$ ), kan total lökosit sayısı ( $p=0,001$ ), nötrofil sayısı ( $p=0,001$ ), lenfosit sayısı ( $p=0,020$ ), trombosit sayısı ( $p=0,0001$ ), serum AST ( $p=0,005$ ), sedimentasyon ( $p=0,005$ ), BUN ( $p=0,0001$ ) ve kreatinin ( $p=0,0001$ ) değerlerinin anakinra tedavisi altında mortalite açısından anlamlı bulunmuştur.

İtalya'nın Milano kentinde bulunan San Raffaele Hastanesi'nde 29'u anakinra tedavisi alan ve 16'sı standart tedavi alan retrospektif bir kohort çalışmasında, orta-şiddetli ARDS ve hiperinflamasyonu (serum C-reaktif protein  $\geq 100$  mg/L, ferritin  $\geq 900$  ng/mL veya her ikisi olarak tanımlanır) olan yoğun bakım dışında takip edilen hastaları ( $\geq 18$  yaş) dahil edilerek yapılan çalışmada hastaların sağkalımı, mekanik ventilasyonsuz sağkalımı, C-reaktif proteindeki değişiklikleri, solunum fonksiyonları karşılaştırılmış. 21 günde yüksek doz anakinra ile tedavi, serum C-reaktif proteininde azalma ve 29 hastanın 21'inde (%72) solunum fonksiyonunda ilerleyici iyileşmeler ile ilişkilendirildi; yüksek doz anakinra grubunda sağkalım %90 ve standart tedavi grubunda %56 idi ( $p=0.009$ ). Mekanik ventilasyonsuz sağkalım anakinra grubunda %72 iken standart tedavi grubunda %50 idi ( $p=0.15$ ) (79). Aynı şekilde [Iris Navarro-Millán](#) ve arkadaşlarının yaptığı 14 kişilik çalışmada akut hipoksemik solunum yetmezliğinin başlangıcından hemen sonra başladığında sitokin fırtına sendromu kanıtı olan COVID-19 hastalarının tedavisinde verilerine bakarak anakinranın faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (80).

Bizim çalışmamızda da anakinra tedavisi altında C-reaktif proteinde (CRP) anlamlı düşüş gözlemlendi. Fakat biz çalışmamıza yoğun bakımda takip edilen sitokin fırtınasına giren, ağır ARDS'li TITCK e anakinra başvuru standartlarına uyan hastaları aldığımız için mortalitenin yüksek çıkması beklenen bir durumdu. Aslında bu çalışmaların bize gösterdiği üzere yoğun bakım öncesi erken anakinra verilmesi sağ kalım üzerinde önemli bir derece üstünlük sağlamaktadır.

Nitekim Yaseen M. Arabi ve arkadaşlarının 138 hastayla yapılan bir çalışmada, 36 hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve yoğun bakım ünitesine kabul gerektirmeyen hastalardan önemli ölçüde daha yaşlıydı (51 yıla kıyasla medyan 66) ve altta yatan komorbitesi daha yüksek oranda görüldü (%72, %37 ile karşılaştırıldığında). Yoğun bakım ünitesinde hastaların 4'üne (%11) yüksek akışlı nazal kanül ve 15'ine (%44) noninvaziv ventilasyon uygulandı. 4'ü (%11) kurtarma tedavisi olarak ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alan 17 hastada (%47) invazif mekanik ventilasyon gerekti (81). İlginç bir şekilde, %44'ünün yoğun bakım ünitesinde aritmi geliştirdiği bildirildi. 52 kritik hastalığı olan yetişkin hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hastaların %40'ının en az bir kronik hastalığı olduğu ve ortalama yaşlarının 60 olduğu görüldü. Bu hastaların %67'sinde ARDS, %29'unda akut böbrek hasarı, %23'ünde kalp hasarı ve %29'unda karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişti. Hastaların %71'inde invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon gerekmiş. 28. günde hastaların %62'si ölmüş (82) olup bizim çalışmamızda anakinra tedavisi altında mortalite oranı %36,2'dir. Bu da bize anakinranın mortalite üzerinde etkili bir ilaç tedavisi olduğunu ve erken tedaviye başlamanın hem klinik hem mortalite üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Fransada yapılan bir çalışmada anakinra grubuna 52 hasta dahil edildi ve Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph de COVID kohort çalışmasından 44 hasta tespit edilip karşılaştırıldı. Bu 52 hastaya anakinra 3 gün boyunca günde iki kez 100 mg, ardından 7 gün boyunca günde 100 mg dozda subkutan olarak uygulandı. Anakinra grubunda 13 (%25) hastada ve diğer grupta 32 (%73) hastada invaziv mekanik ventilasyon için yoğun bakım ünitesine kabul veya ölüm meydana geldi (tehlike oranı [HR] 0.22 [%95 GA 0.11– 0.41;  $p<0.0001$ ]). Anakinranın tedavi etkisi, çok değişkenli analizde önemli olarak görüldü. (HR 0.22 [%95 GA 0.10–0.49];  $p=0.0002$ ). Anakinra grubunda 7 (%13) hastada ve diğer grupta 4 (%9) hastada karaciğer aminotransferazlarında bir artış meydana geldi. Bu çalışmada anakinra hem invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını hem de ciddi yan etkiler olmaksızın ciddi COVID-19 formları olan hastalarda mortaliteyi azalttı (83).

Bizim çalışmamızda da anakinra tedavisi aynı şekilde uygulandı. Biz kontrol grubu seçmediğimiz için anakinranın mortalite üzerinde istatistiksel olarak etkisini gözlemleyemedik ama anakinra verdiğimiz hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinde düzelme gözlemledik. Anakinra tedavisine geçince hastaların oksijen ihtiyacının azaldığını, MAS'daki sitokin fırtınasına etkili olduğunu ve enfektif parametrelerde anlamlı düşüş sağladığını gözlemledik.

ABH, böbrek fonksiyonunun ani kaybından kaynaklanır ve morbidite ve mortalitedeki artışla güçlü bir şekilde ilişkilidir. 2003 yılındaki SARS-CoV salgını sırasında ABH insidansı 536 hastada %6,7 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olanlarda ölüm oranı %91,7 iken, böbrek yetmezliği olmayanlarda %8,8 idi (85). Çin'de yapılan retrospektif çalışmalara göre hastanede yatan SARS-CoV-2 hastalarında ABH prevalansı yaklaşık %3 iken, kritik hastalarda %29'a yükseldi (76,87,88). Cheng ve meslektaşları Çin'de hastanede yatan 701 SARS-CoV-2 hastasını değerlendirdiler ve ABH insidansının %5 olduğunu ancak kronik böbrek hastalığı (KBH) öyküsü olanlarda önemli ölçüde artarak %12'ye çıktığını gözlemlediler (89). KBH'lı olanların, böbrek yetmezliği öyküsü olmayanlara kıyasla hastane içi mortaliteleri %13'ten %34'e kadar arttı. Yang ve meslektaşları tarafından 52 SARS-CoV-2 hastası arasında yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra 28 günlük mortalite üzerine yapılan bir araştırma, ABH prevalansının hayatta kalanlarda %15 iken hayatta kalmayanlarda %38 olduğunu göstermiştir (87). Li ve meslektaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışma, ABH gelişen SARS-CoV-2 hastalarında ABH olmayanlara kıyasla mortalitede 5,3 kat artış olduğunu göstermiştir (90). Yang ve Li tarafından yapılan araştırmalar ayrıca kritik durumdaki SARS-CoV-2 hastalarında ABH'nın ARDS'den sonra en yaygın 2. ölüm nedeni olduğunu göstermiştir (87,90) Bu çalışmaların bulguları, ABH'nın ARDS'ye benzer şekilde SARS-CoV-2'de ortaya çıkan bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da hem yatış anında nefrolojik hastalığı olan hem de nefrolojik hastalığı olmayıp yatış anında veya takiplerinde

böbrek fonksiyonları bozulup ABH tanısına giren hastalarda mortalite açısından anlamlı farklılıklar bulunmuş olup bu çalışma verileriyle örtüşmektedir. KBH ve ABH'nın klinik ve mortalite açısından önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer hasarı parametrelerinin spesifik ve dinamik modeli ile ilgili olarak Lei ve ark., 5771 hastadan oluşan COVID-19 kohort kaynaklı geniş retrospektif çok merkezli çalışmada, AST'nin diğer parametrelere kıyasla mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (91).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hastalarımızda KCFT bozukluğu (%25,9) görülmüş olup, yoğun bakıma yatışında KCFT bozukluğu olan hastalar daha mortal seyretmiştir ( $p=0,005$ ). Ayrıca MAS döneminde serum AST değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiş ( $p=0,005$ ) ve diğer karaciğer hasarı parametrelerine kıyasla mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirmiştir.

Chen et ve arkadaşlarının yapmış olduğu 799 hastadan oluşan bir kohortta (113 sağ kalan ve 161 iyileşen) gözlenen ALT, AST, kreatinin, CK, LDH, kardiyak troponin I, N-terminal ön beyin natriüretik peptidi ve D-dimer mortal seyreden hastalarda belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş (84).

Genel olarak bizim yapmış olduğumuz çalışmalarda bu verilerle örtüşmektedir. Hastalarımız da lenfopeni(%96,6), d-dimer yüksekliği (%94,8), beyaz küre yüksekliği (%93,1), CRP yüksekliği (%86,7), ferritin yüksekliği (%72,4), KCFT bozukluğu (%25,9), ateş (%20,7), trombositopeni, (%15,5) görülmüştür. Bu kriterler arasından; serum CRP değeri, KCFT bozukluğu ve ateş mortalite açısında anlamlı bulunmuştur.

Covid-19 hastalarında hematolojik, biyokimyasal ve inflamatuvar belirteçler tanımlanmıştır. Hematolojik belirteç olarak yüksek wbc, nötrofil sayısı, düşük lenfosit, trombosit sayısı, T, B ve NK hücre sayısı, biyokimyasal belirteç olarak yüksek ALT, AST, bilirubin, kan üre azotu, kreatinin, CK, LDH, miyogloblin, düşük albumin seviyesi, pıhtılaşma belirteci olarak yüksek protrombin zamanı ve D-dimer seviyeleri ve inflamatuvar belirteç olarak yüksek ESR, CRP, ferritin, IL- 1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri tespit edilmiştir (92).

Beyaz kan hücresi (WBC), lenfopeni, CRP ve LDH, kreatin kinaz (CK) ve troponin gibi bazı biyokimyasal parametreler dahil olmak üzere bazı hematolojik parametrelerin COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93,94).

Yang et ve arkadaşlarının yapmış olduğu (87) kritik hastalığı olan yetişkin COVID-19 hastalarının %80'inde lenfopeni bildirilirken, Chen ve ark. (95), hafif COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların sadece %25'inde lenfopeni bildirdi. Bu gözlemler, lenfopeninin enfeksiyon şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Qin et ve arkadaşları 450 COVID-19 pozitif hastadan oluşan bir kohortta bağışıklık tepkisinin düzensizliği ile ilgili belirteçleri analiz etti ve ciddi vakaların daha düşük lenfosit, daha yüksek lökosit sayısı ve daha yüksek NLO ile daha düşük monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelerine sahip olma eğiliminde olduğunu bildirdi (96). Benzer şekilde, Henry ve ark. 3377 COVID-19 pozitif hastayı içeren 21 çalışma üzerinde yaptıkları bir meta-analizde, şiddetli ve ölümcül hastalığı olan hastaların; hafif şiddetli ve hayatta kalanlara kıyasla WBC'yi önemli ölçüde artırdığı ve lenfosit ve trombosit sayılarını azalttığı sonucuna varmış (97).

32 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada, eozinofil sayısında azalma %66 olarak kaydedilmiştir (98). Eozinofil sayıları, lenfosit sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir (99). 140 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada, %52,9'unda eozinofili bildirilmiştir ve eozinofil sayısı, hafif ve şiddetli hastalarda lenfosit sayısı ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (100). Du et ve arkadaşları başvuru sırasında %81,2 hastada çok düşük eozinofil sayıları bildirmiştir ve bu durum kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101). Liu et ark. ayrıca hastaneye ilk yatışta düşük eozinofil değerleri bildirdi ve bu değerlerin taburcu edilmeden önce normale döndüğü bildirildi ve artan eozinofillerin klinik COVID-19 iyileşmesinin bir göstergesi olabileceği sonucuna vardı (102).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hastalarımızda lenfopeni görülmüş olup, MAS döneminde serum lenfosit değerinin mortaliteye göre sağ kalan ve sağ kalmayan hastalar kıyaslandığında, lenfosit değeri mortalite açısından anlamlı bulunmuştur ( $p=0,020$ ).

Trombosit sayısı basit, ucuz ve kolayca bulunabilen bir biyobelirteç olduğundan ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hastalık şiddeti ve ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkilendirildiğinden (103-104), COVID-19 için potansiyel bir biyobelirteç olarak hızla benimsenmiştir. Trombosit sayısının COVID-19 hastalarında önemli ölçüde azaldığı (105,106) ve hayatta kalmayan hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla (107) daha düşük olduğu bildirildi. Düşük trombosit sayısı, COVID-19 hastaları için artan ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiş ve hastanede yatış sırasında kötüleşen klinik hastalığın bir göstergesi olarak belirtilmiştir (108). Başka bir araştırma grubu, SARS-CoV2'nin neden olduğu ciddi pnömonisi olan hastaların, SARS-CoV2 olmayanların neden olduğu hastalardan daha yüksek trombosit sayısına sahip olduğunu göstermişlerdir (109). Tedavi sırasında önemli ölçüde yüksek trombositleri ve daha yüksek trombosit-lenfosit oranı (PLR) olan hastaların ortalama hastanede yatış günlerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (110).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastalarımızda trombositopeni (%15,5) görülmüş olup, MAS döneminde serum trombosit değerinin mortaliteye göre sağ kalan ve sağ kalmayan hastalar kıyaslandığında, trombosit değeri mortalite açısından anlamlı bulunmuştur ( $p=0,0001$ ).

D-dimer, plazmin (antitrombotik) enzimi tarafından metabolize edilen fibrin (herhangi bir trombotik durumda üretilen) son ürünlerini temsil eder. Yüksek d-dimer seviyeleri, yalnızca SARS-CoV-2'de protrombotik bir durumu değil, özellikle yüksek protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanı olanlarda meydana gelen muhtemelen yayılmış intravasküler pıhtılaşma (DIC) sürecini temsil eder. Bu nedenle, mikro-trombozun SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında organ disfonksiyonunun patogenezinde potansiyel olarak önemli bir rol oynayabileceği şüphesi vardır. Birkaç gözlemsel çalışma, SARS-CoV-2'li hastalarda d-dimer seviyelerinde belirgin bir yükselme olduğunu göstermiştir ve %25'e varan oranda venöz tromboembolizme (VTE) sahip olduğu görülmüştür (2,112,89,113,114). Su ve



meslektaşlarının otopsi bulguları, SARS-CoV-2 hastalarının %73'ünde d-dimer'in belirgin şekilde yükseldiğini gösterdi. (115). Tang ve meslektaşları, yüksek d-dimerlerin SARS-CoV-2 hastalarında daha yüksek bir ölüm oranı (hayatta kalanlarda %72, hayatta kalanlarda %0,6) ile ilişkili olduğunu ortaya çıkardı (116).

Bizim çalışmamızda d-dimer yüksekliği (%94,8) görülmüştür. MAS döneminde ve yoğun bakım yatışında d-dimer yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Epidemiyoloji ile ilgili Çin'de 69 çalışma kriterleri ile yapılan ve 10.000'den fazla COVID-19 vakası içeren 61 çalışma kantitatif sentez için uygun bulunmuş. Bu çalışmada erkeklerin anlamlı olarak daha yüksek hastalık şiddetine ( $p < 0.001$ ) ve daha prognostik sonuçlara sahip olduğu görülmüş (117). Yine Çin'de 72.314 vaka ile yapılan büyük bir epidemiyolojik araştırmada hastaların %51,0'nin erkek, %49,0'unun kadın olduğu gözlemlenmiş (118). Guan WJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise hastaneye yatırılan 1.590 COVID-19 hastasının erkek oranı %57,3 olarak görülmüştür (119). Amerika'da yapılan bir çalışmada da koronavirüs enfeksiyonu ile YBÜ'ye kabul edilen hastaların %55'inin erkek %45'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. Ancak YBÜ mortalite oranında iki cinsiyet arasında fark gözlenmemiştir (120). Bizim çalışmamızda kötü seyir gösteren hastaların %50'sini erkekler %50'sini ise kadınlar oluşturmaktadır; mortalite açısından cinsiyet anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,787$ ).

Epidemiyolojik faktörlere ek olarak, komorbiditeler de COVID-19'un hastalık şiddetini ve prognozunu etkileyebilecek potansiyel olarak önemli hususlardır. Karyono DR ve Wicaksana AL, araştırmalarında hipertansiyon, diyabet ve diğer kardiyovasküler hastalıkları olan COVID-19 hastalarının ölüm oranının daha yüksek olduğunu bildirdi (121). ABD'de yapılan bir çalışmada COVID-19 ölümleri arasında önde gelen komorbiditeler hipertansiyon (%55,4), diyabet (%37,3), hiperlipidemi (%18,5) olarak gözlemlenmiş (122). New York City bölgesinde COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan 5700 hastayı içeren çalışmada ise en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (3026, %56,6), obezite (1737, %41,7) ve diyabet (1808, %33,8) olarak gözlemlenmiştir (123). [Irawaty Djaharuddin](#) ve arkadaşlarının 454 hasta ile yapmış olduğu çalışmada 52'si (%66,67) erkek ve 26'sı (%33,33) kadın olmak üzere 78 (%17,18) hastanın COVID-19 nedeniyle ex olduğu tespit edilmiş olup, ex olan hastalarda en fazla görülen komorbidite hipertansiyon (%42,31), kardiyovasküler hastalık (%30,77) ve diyabet (%28,21) olarak gözlemlenmiştir. Hastaların yarısından fazlasının iki veya daha fazla komorbiditesi olduğu belirtilmiştir (124).

Guan WJ et ve arkadaşları, Çin'in 31 ilindeki 575 hastaneden 1590 yatan hastalardan elde edilen verileri inceledi. Bu çalışma, yoğun bakım ünitesine kabul, invaziv ventilasyon veya ölümden oluşan verileri analiz etti. Laboratuvarında doğrulanmış COVID-19 vakaları arasında, herhangi bir komorbiditesi olan hastaların, olmayanlara göre daha kötü klinik sonuçlar verdiği görülmüş. Yaş ve sigara içme durumu için düzeltme yapıldıktan sonra, KOAH, diyabet, hipertansiyon ve malignitenin mortalite için risk faktörleri olduğu gözlemlenmiştir. Birden fazla sayıda komorbiditesi olan hastaların klinik sonuçları, kötü prognoz ve mortalite ile korale olduğu görülmüştür (119).

Çin'de yapılan başka bir çalışmada ileri yaş ve kronik böbrek hastalığı çoğunlukla ölüme neden olduğu görülmüş. Bu çalışma, ileri yaş ve komorbiditelerin, COVID-19'un şiddeti ve prognozu ile ilişkili güçlü epidemiyolojik kanıtlara sahip olduğunu vurgulamıştır (117). Ayrıca Huang et ve arkadaşları da başka bir çalışmada, 41 COVID-19 vakadan yoğun bakım ünitesine kabul için demografik ve komorbidite faktörlerinin katkısını araştırmış ve bu çalışma için anlamlı bir bulgu saptayamamış (111). Çalışmanın devamında ise taburcu olan 137 ve ölen 54 hasta ile geriye dönük bir kohort çalışması yürütmüş, ileri yaş ve komorbiditelerin COVID-19 prognozu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (113). Wu ve arkadaşları, 201 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ileri yaşın daha yüksek ARDS ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlar (53). 1.590 hastayla yapılan başka bir çalışmada ise komorbiditelerin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

Bizim yaptığımız çalışmada bir veya daha fazla komorbiditesi olan hasta sayısı 37 (%63,8) dir. Hastaların altta yatan kronik rahatsızlıkları incelendiğinde en sık görülen hastalık 26 (%44,8) hastada esansiyel hipertansiyon ve 24 (%41,4) hastada diabetes mellitus olarak gözlemlenmiştir. Nefrolojik patolojisi olan 6 hastanın 5'i ex olmuştur. Yaptığımız istatistiğe göre nefrolojik bozukluk mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmuştur. Çalışmamızda komorbiditenin mortalite ile direkt ilişkili olduğunu bulmasak da komorbiditesi olan hastaların klinik seyrinin daha kötü olduğu gözlemlenmiştir.

## 5. SONUÇ

COVID-19 pandemisi sırasında hastanemize bağlı olarak çalışan 3. basamak yoğun bakımlarda ağır ARDS olguları takip edilmek durumunda kalınmış ve bu hasta grubunun yoğun bakımlardaki miktarında belirgin artış olmuştur. Bu hasta grubunda uygun tedavi verilmemesi durumunda mortalite hızları yüksektir. Yoğun bakımda ağır ARDS bulguları ile takip edilen ve MAS tanısı konulan hastalarda standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaçları ile sistemik enflamasyonun ilk 48 saatte kontrol altına alınmadığı hastalarda anakinra tedavisinin uygun endikasyonlar dahilinde başlanması, hiperenflamasyonun hayati organlarda geri dönüşümsüz hasara yol açmadan önce zamanında kontrol altına alınmasında önemli olacağı anlaşılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre APACHE II skorunun bu hasta grubunda mortalite ön görü aracı olarak kullanılması faydalıdır. Ancak yoğun bakımın ilk günü hesaplanan SOFA skoru mortalite ön görü aracı olarak kullanılmasının bir faydası yoktur. COVID-19 pnömonisi sonucu gelişen ağır ARDS ve MAS olgularında SAE başlanması ile sistemik enflamasyon kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra başlanmasını takiben serum CRP değerleri iyi bir takip aracıdır. Özellikle MAS döneminin 7. Günündeki CRP değeri mortalite açısından önemli bir göstergedir.

Sonuç olarak COVID-19 pnömonisi neticesinde gelişen ağır ARDS ve MAS olgularında SAE başlanması ile sistemik enflamasyon kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra tedavisinin başlanması hiperenflamasyonun kontrolü açısından önemli bir tedavi aracıdır. Hiperenflamasyonun düzeyi ve tedaviye olan yanıtı seri serum CRP ölçümleri vasıtasıyla yapılması uygundur.

## KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* (In press). doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2020.
4. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806. Epub 2014 Nov 5.
5. World Health Organization coronavirus disease (covid-19) dash board [www.covid19.who.int](http://www.covid19.who.int)
6. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
7. AntisitokinAntiinflamatuarTedavilerKoagülopatiYönetimi.07.07.2021.“<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>”
8. Chen, Yu, Qianyun Liu, and Deyin Guo. “Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis.” *Journal of medical virology* 92.4 (2020): 418-423.
9. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation [Brit Long, MD,a,\\*](#) [Brandon M. Carius, DSc, MPAS, PA-C,b](#) [Summer Chavez, DO, MPH,d](#) [Stephen Y. Liang, MD, MPHS,c](#) [William J. Brady, MD,e](#) [Alex Koyfman, MD,f](#) and [Michael Gottlieb, MDg](#)
10. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* (2019)73:529- 557.
11. National Center for Biotechnology Information. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reference genome; 2020.
12. Perlman S, Netland J. Koronavirüs post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7 (6): 439-450.
13. Satija N, Lal SK. Themolecularbiology of SARS coronavirus. *Ann NY AcadSci* 2007; 1102:26- 38
14. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793.
15. anche S., Lin Y.T., Xu C., et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1470–1477
16. Dennis J.M., McGovern A.P., Vollmer S.J., Mateen B.A. Improving survival of critical care patients with coronavirus disease 2019 in England: a National Cohort Study, march to June 2020. *Crit Care Med*. 2021 Feb 1;49(2):209–214
17. Levin A.T., Hanage W.P., Owusu-Boaitey N., et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020 Dec;35(12):1123–1138.
18. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., Wang Z., Pierce B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol*. 2021;21:626–636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
19. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y. Et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactiveprotein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370
20. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M. et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *RespirRes*. 2020 Jul3;21(1):169
21. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardio vasc Dis*. 2020 - PMC –PubMed
22. Sadiq Z., Rana S., Mahfoud Z., Raouf A. COVID-19’deki göğüs radyografisi (CXR) bulgularının sistematik incelemesi ve meta-analizi [baskıdan önce çevrimiçi olarak yayınlandı, 2021 27 Temmuz] *Clin Imaging*. 2021; 80 :229–238
23. Borakati A., Perera A., Johnson J., Sood T. COVID-19’da BT’ye karşı X-ray’in tanısal doğruluğu: eğilim uyumlu bir veritabanı çalışması. *BMJ Açık*. 2020; 10 (11):e042946
24. Pan F., Ye T., Sun P., et al. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Radyolojisinden iyileşme sırasında göğüs BT’sinde akciğer değişikliklerinin zaman süreci . 2020; 295 (3):715–721

25. Yohe S. 2021. How good are COVID-19 diagnostic PCR tests? College of American Pathologists. Accessed May 7, 2021
26. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O., Boon D., Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):262–267
27. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26;200642
28. Paolone S. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Lung Injury in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Review of the Literature. *Clin Nurs Res.* 2017 Dec;26(6):747-762. doi: 10.1177/1054773816677808.
29. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151
30. Oran D.P., Topol E.J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic : a systematic review. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):655–662
31. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., Wang Z., Pierce B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21:626–636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
32. Arunachalam P.S., Scott M.K.D., Hagan T., Li C., Feng Y., Wimmers F., Grigoryan L., Trisal M., Edara V.V., Lai L., et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. *Nature.* 2021;596:410–416. doi: 10.1038/s41586-021-03791-x
33. Homas S.J., Moreira E.D., Jr., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Polack F.P., Zerbini C., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1761–1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345
34. Ai J., Zhang H., Zhang Y., Lin K., Zhang Y., Wu J., Wan Y., Huang Y., Song J., Zhangfan F., et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerg. Microbes Infect.* 2022;1:337–343. doi: 10.1080/22221751.2021.2022440.
35. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020. Epub 2020/07/23. 10.1021/acscchembio.0c00553
36. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4
37. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, Pandak N, Al Balushi Z, Al Bahrani M, Al Salmi I, Al-Zakwani I. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan;102:538-543. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.008. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181328; PMCID: PMC7833906.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavi Rehberi. [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid19rehberi/COVID19\\_REHBERI\\_ERISKIN\\_HAS TA\\_TEDAVISI.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid19rehberi/COVID19_REHBERI_ERISKIN_HAS TA_TEDAVISI.pdf) erişim şubat 19, 2021.
39. Ye XT, Luo L, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y. et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(6):3390-3396
40. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–99
41. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: status report. *Immunity.* 2020;52:583–589.
42. Lai CC, Chen CH, Wang CY, Chen KH, Wang YH, Hsueh PR. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):1962-8. doi: 10.1093/jac/dkab093
43. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al.. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31022-9
44. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al.. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19-Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa200776
46. Hill JA, Paredes R, Vaca C, BJ W, Perez G, Oguchi G, et al., editors. Remdesivir for the Treatment of High-Risk Non-Hospitalized Individuals With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Breaker Abstracts: COVID-19 Treatment and Prophylaxis.* ID Week 2021; 2021; USA: IDSA
47. National Health Commission of the People's Republic of China: [New coronavirus pneumonia prevention and control program (seventh trial edition)]. Beijing: China National Health Commission, 2020 Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/>

zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml2020.

48. The State Council The People's Republic of China. Treatment Plan Edition 5. Available at: [www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202002/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbc\\_fca891.pdf](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202002/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbc_fca891.pdf).
49. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683–684
50. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transpl*. 2020;39:405–407.
51. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3:e343
52. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267–276
53. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1–11
54. Fernández Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz Gómez A, et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168–20.
55. Zuo Z, Wu T, Pan L, Zuo C, Hu Y, Luo X, et al. Modalities and Mechanisms of Treatment for Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol*. 2020;11:583914. doi: 10.3389/fphar.2020.583914.
56. Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(7):666-8. doi: 10.1056/NEJMe2035678
57. Avendaño-Solá C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, Malo de Molina R, Torres F, et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021. doi: 10.1172/jci152740
58. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj*. 2020;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939
59. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117:3720–3732.
60. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology*. 2015;54:2134–2144.
61. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1896–1903.
62. Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–1034
63. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24:731–738.
64. Cavalli G, Fallanca F, Dinarello CA, Dagna L. Treating pulmonary silicosis by blocking interleukin 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:596–598.
65. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275–281.
66. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial Evdoxia Kyriazopoulou,1 Garyfallia Poulakou,2 Haralampos Milionis,3 Simeon Metallidis,4 Georgios Adamis,5 Konstantinos Tsiakos,6 Archontoula Fragkou,7 Aggeliki Rapti,6 Christina Damoulari,1 Massimo Fantoni,8 Ioannis Kalomenidis,9 Georgios Chrysos,10 Andrea Angheben,11 Ilias Kainis,12 Zoi Alexiou,13 Francesco Castelli,14 Francesco Saverio Serino,15 Maria Tsilika,1 Petros Bakakos,16 Emanuele Nicastrì,17 Vassiliki Tzavara,18 Evangelos Kostis,19 Lorenzo Dagna,20 Panagiotis Koufargyris,1 Katerina Dimakou,21 Spyridon Savvanis,7 Glykeria Tzatzagou,22 Maria Chini,23 Giulio Cavalli,20 Matteo Bassetti,24 Konstantina Katrini,1 Vasileios Kotsis,25 George Tsoukalas,26 Carlo Selmi,27 Ioannis Bliziotis,28 Michael Samarkos,29 Michael Dumas,30 Sofia Ktena,1 Aikaterini Masgala,31 Ilias Papanikolaou,32 Maria Kosmidou,3 Dimitra-Melia Myrodi,2 Aikaterini Argyraki,33 Chiara Simona Cardellino,11 Katerina Koliakou,34 Eleni-Ioanna Katsigianni,34 Vassiliki Rapti,2 Efthymia Giannitsioti,10 Antonella Cingolani,8 Styliani Michalaki,34 Karolina Akinosoglou,35 Orestis Liatsis-Douvitsas,34 Styliani Symbardi,36 Nikolaos Gatselis,37 Maria Mouktaroudi,1,34 Giuseppe Ippolito,17 Eleni Florou,34 Antigone Kotsaki,1 Mihai G. Netea,38,39 Jesper Eugen-Olsen,40 Miltiades Kyprianou,34 Periklis Panagopoulos,41 George N. Dalekos,37 and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,1,3
67. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Emily C Somers,1,2,3 Gregory A Eschenauer,4 Jonathan P Troost,5 Jonathan L Golob,1 Tejal N Gandhi,1 Lu Wang,6 Nina Zhou,6 Lindsay A Petty,1 Ji Hoon Baang,1 Nicholas O Dillman,7 David Frame,4 Kevin S Gregg,1 Dan R Kaul,1 Jerod Nagel,7 Twisha S Patel,7 Shiwei Zhou,1 Adam S Lauring,1 David A Hanauer,8 Emily Martin,9 Pratima Sharma,1 Christopher M Fung,10 and Jason M Pogue4

68. Gritti G, Raimondi A, Ripamonti D, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. *EClinicalMedicine* 2020; published online, 100418
69. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa954
70. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019;10(FEB):1–11
71. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):277–92
72. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, Matthys P, Wouters C. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN- $\gamma$ -producing lymphocytes and IL-6- and TNF- $\alpha$ -producing macrophages. *Blood*. 2005;105(4):1648–51.
73. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020:1–12.
74. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med [Internet]*. 2016;26(4):297–303 Available from
75. Dong J, Fujii S, Imagawa S, Matsumoto S, Matsushita M, Todo S, et al. IL-1 and IL-6 induce hepatocyte plasminogen activator inhibitor-1 expression through independent signaling pathways converging on C/EBP $\delta$ . *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2007;292(1):209–15.
76. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
77. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26.
78. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study Emma J. Kooistra<sup>1,2†</sup>, Nicole J. B. Waalders<sup>1,2†</sup>, Inge Grondman<sup>2,3</sup>, Nico A. F. Janssen<sup>2,3</sup>, Aline H. de Nooijer<sup>2,3</sup>, Mihai G. Netea<sup>2,3,4</sup>, Frank L. van de Veerdonk<sup>2,3</sup>, Esther Ewalds<sup>5</sup>, Johannes G. van der Hoeven<sup>1,2</sup>, Matthijs Kox<sup>1,2†</sup> and Peter Pickkers<sup>1,2\*†</sup> on behalf of the RCI-COVID-19 Study Group
79. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study Giulio Cavalli<sup>1 2</sup>, Giacomo De Luca<sup>2</sup>, Corrado Campochiaro<sup>2</sup>, Emanuel Della-Torre<sup>2</sup>, Marco Ripa<sup>1 3</sup>, Diana Canetti<sup>3</sup>, Chiara Oltolini<sup>3</sup>, Barbara Castiglioni<sup>3</sup>, Chiara Tassan Din<sup>3</sup>, Nicola Boffini<sup>2</sup>, Alessandro Tomelleri<sup>2</sup>, Nicola Farina<sup>2</sup>, Annalisa Ruggeri<sup>4</sup>, Patrizia Rovere-Querini<sup>1 5</sup>, Giuseppe Di Lucca<sup>6</sup>, Sabina Martinenghi<sup>6</sup>, Raffaella Scotti<sup>6</sup>, Moreno Tresoldi<sup>6</sup>, Fabio Ciceri<sup>1 4</sup>, Giovanni Landoni<sup>1 7</sup>, Alberto Zangrillo<sup>1 7</sup>, Paolo Scarpellini<sup>3</sup>, Lorenzo Dagna<sup>1 2</sup>
80. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series Iris Navarro-Millán<sup>1</sup>, Sebastian E Sattui<sup>2</sup>, Amit Lakhanpal<sup>2</sup>, Diane Zisa<sup>2</sup>, Caroline H Siegel<sup>2</sup>, Mary K Crow<sup>2</sup>
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Çin'in Wuhan kentinde 2019 yeni koronavirüs bulaşmış pnömonisi ile hastaneye kaldırılan 138 hastanın klinik özellikleri. *JAMA*. 2020
82. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Çin'in Wuhan kentindeki SARS-CoV-2 pnömonisi olan kritik hastaların klinik seyri ve sonuçları: tek merkezli, geriye dönük, gözlemsel bir çalışma. *Lancet Respir Med*. 2020
83. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study Thomas Huet, MD,<sup>a</sup> Hélène Beaussier, Pharm D,<sup>b</sup> Olivier Voisin, MD,<sup>c</sup> Stéphane Jouveshomme, MD,<sup>d</sup> Gaëlle Dauriat, MD,<sup>i</sup> Isabelle Lazareth, MD,<sup>e</sup> Emmanuelle Sacco, PhD,<sup>b</sup> Jean-Marc Naccache, MD,<sup>d</sup> Yvonnick Bézie, Pharm D,<sup>f</sup> Sophie Laplanche, Pharm D,<sup>g</sup> Alice Le Berre, MD,<sup>h</sup> Jérôme Le Pavec, MD,<sup>i</sup> Sergio Salmeron, MD,<sup>d</sup> Joseph Emmerich, Prof, MD,<sup>e,j</sup> Jean-Jacques Mourad, Prof, MD,<sup>c</sup> Gilles Chatellier, Prof, MD,<sup>k</sup> and Gilles Hayem, MD<sup>a,\*</sup>
84. Chen T, Wu D, Chen H, et al.. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091
85. Chu KH, Tsang WK, Tang CS. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698–705
86. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, Abbate A, Brucato A. Gli antagonisti dell'interleuchina-1: una nuova classe di farmaci per il trattamento della pericardite ricorrente. Una guida pratica per il cardiologo clinico [Anti-interleukin-1 agents: a new class of drugs for recurrent pericarditis. A practical guide for cardiologists]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Oct;22(10):833-843. Italian. doi: 10.1714/3666.36514.

87. Yang X, Yu Y, Xu J, et al.. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481.
88. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395(10223):507–513
89. Cheng Y, Luo R, Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838
90. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients.:25.47. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients.:25.
91. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020
92. Ponti, Giovanni, et al. “Biomarkers associated with COVID-19 disease progression.” *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 57.6 (2020): 389-399.
93. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55:2000524.
94. Zhang G, Zhang J, Wang B, et al.. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74.
95. Chen N, Zhou M, Dong X, et al.. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
96. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
97. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
98. Yun H, Sun Z, Wu J, et al.. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;507:94–97
99. Qian G-Q, Yang N-B, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM Mon J Assoc Phys.* 2020
100. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020
101. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55:2000524
102. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al.. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020;95:183–191
103. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(12):861–864.
104. Hui P, Cook DJ, Lim W, et al.. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest.* 2011;139(2):271–278
105. Yang Z, Shi J, He Z, et al.. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging.* 2020;12:6037–6048
106. Ganji A, Farahani I, Khansarnejad B, et al.. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;83:102437
107. Tang N, Bai H, Chen X, et al.. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099
108. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148
109. Yin S, Huang M, Li D, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020
110. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020
111. Murray GM, Ng SK, Beasley D, Johansen L, Ramanan AV. Severe hepatotoxicity as a rare side effect of anakinra in a patient with systemic JIA. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Sep 1;60(9):e307-e308. doi: 10.1093/rheumatology/keab202.

112. Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720
113. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062
114. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421–1424
115. Su H, Yang M, Wan C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Published online AprilS0085253820303690
116. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–84
117. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Xiaoyu Fang,1,2,\* Shen Li,3,\* Hao Yu,4,\* Penghao Wang,3,\* Yao Zhang,2 Zheng Chen,2 Yang Li,5 Liqing Cheng,6 Wenbin Li,7 Hong Jia,1,# and Xiangyu Ma1,2,#
118. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41:145–151. 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
119. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55:2000547. 10.1183/13993003.00547-2020
120. Huang, Chaolin, et al. “6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.” *The Lancet* 397.10270 (2021): 220-232
121. Karyono D.R., Wicaksana A.L. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Heal.* 2020;3:77
122. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1069–1076
123. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2020;323:2052–2059
124. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients □ Irawaty Djaharuddin,a,\* Sitti Munawwarah,a Asvin Nurulita,b Muh Ilyas,a Nur Ahmad Tabri,a and Nurjannah Lihawaa
125. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021 Jan-Dec;35:20587384211048026. doi: 10.1177/20587384211048026. PMID: 34569339; PMCID: PMC8477699.



**S-011**

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

## **Helicobakter Pylori Negatif Kronik Atrofik Gastrit Varlığının Karaciğer ve Dalak Boyutları Üzerine Etkisinin Araştırılması**

**Dr. Salim TECE**

### **KISALTMALAR**

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**OLGA:** Operative Link for Gastrit Assessment

**OLGIM:** Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment

**OKAG:** Otoimmün Kronik Atrofik Gastrit

**ÇKAG:** Çevresel Kronik Atrofik Gastrit

**PA:** Pernisyöz Anemi

**IF:** İntrinsik Faktör

**DM:** Diyabet Mellitus

**IM:** İntestinal metaplazi

**ATPaz:** Adenozin Trifosfataz

**MALT:** Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku

**ITP:** İdiyopatik Trombositopenik Purpura

**PPI:** Proton Pompa İnhibitörü

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**PBS:** Primer Biliyer Siroz

**PSC:** Primer Sklerozan Kolanjit

**MCV:** Mean Corpuscular Volume

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**PLT:** Platelet (Trombosit)

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** OLGA Evreleme Sistemi

**Tablo 2:** OLGIM Evreleme Sistemi

**Tablo 3:** Hepatomegali Nedenleri

**Tablo 4:** Splenomegali Nedenleri

**Tablo 5:** Hasta – Cinsiyet İlişkisi

**Tablo 6:** Hasta – Yaş İlişkisi

**Tablo 7:** Hepatomegali Splenomegali ve İntestinal Metaplazi Sıklığı

**Tablo 8:** Hastaların Hemogloblin Değerlerinin İncelenmesi

**Tablo 9:** Hastaların MCV Değerlerinin İncelenmesi

**Tablo 10:** Hastaların Trombosit Değerlerinin İncelenmesi

**Tablo 11:** Hastaların ALT değerlerinin İncelenmesi

**Tablo 12:** Hepatomegali Yaş İlişkisi

**Tablo 13:** Hepatomegali MCV İlişkisi

**Tablo 14:** Hepatomegali Hemogloblin İlişkisi

**Tablo 15:** Hepatomegali Trombosit İlişkisi

**Tablo 16:** Hepatomegali İntestinal Metaplazi İlişkisinin İncelenmesi

**Tablo 17:** Hepatomegali Splenomegali İlişkisinin İncelenmesi

**Tablo 18:** Hepatomegali Cinsiyet İlişkisinin İncelenmesi

## GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Sydney Sistemi

**Şekil 2:** Gastrik Karsinom Gelişim Şeması

**Şekil 3:** Normal Gastrik Bez ile İntestinal Metaplazi Gelişen Gastrik Bez Yapısı

**Şekil 4:** Karaciğer ve Dalak Anatomik Yerleşimi

**Grafik 1:** Yaş ve Gastrit Prevalans İlişkisi

**Grafik 2:** Hasta – Yaş İlişkisi

**Grafik 3:** Hastaların Hemoglobin Değerlerinin İncelenmesi

**Grafik 4:** Hastaların MCV Değerlerinin İncelenmesi

**Grafik 5:** Hastaların Trombosit Değerlerinin İncelenmesi

**Grafik 6:** Hastaların ALT Değerlerinin İncelenmesi

**Grafik 7:** Hepatomegali Yaş İlişkisi

## TÜRKÇE ÖZET

**Tece S. Helicobakter Pylori Negatif Kronik Atrofik Gastrit Varlığının Karaciğer ve Dalak Boyutları Üzerine Etkisinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, 2022.**

**Giriş ve Amaç:** Kronik gastrit araştırmaya açık ve çözülmeyi bekleyen çeşitli sorular içeren bir hastalıktır. *Helicobacter pylori* pozitif kronik gastrit tanısı olan hastalarda ekstraintestinal bulgular ve trombositopeni ile *Helicobacter pylori* ilişkisi anlamlı bulunmuş sınırlı çalışmalar mevcuttur. Ancak *Helicobacter pylori* negatif kronik atrofik gastrit hastalarında ise bu konu çalışılmamıştır. Kronik atrofik gastrit hastalarında kronik inflamasyon sürecinin karaciğer ve dalak üzerine olan etkisi ve yine otoimmunitenin bu süreçte karaciğer dalak boyutuna etkisi olup olmadığı diğer hastalıklarla ayırıcı tanıda önemli olabilir. Çalışmamızda kronik atrofik gastrit tanısı almış ve *Helicobacter pylori* negatif olan hastaların karaciğer ve dalak boyutlarını inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne dispeptik yakınmalar ile başvuran, üst gastrointestinal endoskopi işlemi uygulanıp endoskopik biyopsi sonucu olan, dahil edilme ve edilmeme kriterlerini karşılayan 102 hasta ile retrospektif olarak yapıldı. Hastaların tıbbi özgeçmişleri, tam kan sayımı ve ALT değerini içeren laboratuvar değerleri, karaciğer ve dalak uzunluklarını içeren batın görüntülemeleri hastane bilgi sistemi üzerinden geçmişe yönelik taranarak tespit edilmiştir.

**Bulgular:** 18-65 yaş arasından seçilen hastaların (n:102) %62,7'si (n:64) kadın, %37,3'ü (n:38) erkek olarak izlendi. Hastaların ortalama yaşı 56,08 (SS: +/-7,451), saptandı. 102 hastanın %29,4'ünde (n:30) hepatomegali, %3,9'unda (n:4) splenomegali izlenmiştir. Laboratuvar parametrelerinde hemoglobin ortalama değeri 13,682 g/dL (SS: +/-1,6473), trombosit ortalama değeri 277921,57 (SS: +/-69364,111) saptanmıştır. Hepatomegali saptanan 30 hastanın ortalama yaşı 57,9 (SS: +/-5,786) bulunmuştur. Hepatomegalisi olan hastaların %76,7'si (n:23) kadın cinsiyette, %23,3'ü (n:7) ise erkek cinsiyette tespit edilmiştir. Hepatomegali saptanan gruptakilerin ortalama hemoglobin değeri 13,237 g/dL (SS: +/-1,1601), MCV ortalaması 85,1 fL (6,435), ortalama trombosit değeri 292733,33 (SS: +/-57248,360) izlenmiştir. Araştırılan parametreler istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Hastaların (n:102) %62,7'si kadın (n:64) olarak izlendi. Bu durum otoimmün hastalıkların kadın cinsiyette daha baskın izlendiği savı ile paralellik göstermektedir. Yaş dağılımı incelendiğinde, genel olarak yaşla beraber tanı alan hasta sayısının arttığı izlenmiştir. Bu, atrofik gastrit tanısının geciktiğinin bir göstergesi de olabilir. Hastaların %29,4'ünde (n:30) hepatomegali tespit edilmiştir. Hepatomegali, kadın hastalarda daha fazla izlenmiştir. Literatür incelendiğinde çalışmamızda saptanan hepatomegali varlığının öncelikli olarak basit yağlanma/steatoz kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. İncelenen hastaların laboratuvar parametrelerinde kronik atrofik gastrit tanısına sahip hastalarda beklediği üzere anlamlı anemi ve MCV yüksekliği saptanmamıştır. Bununla beraber ALT ve trombosit değerleri de yol gösterici nitelikte farklılık taşımamaktadır. Literatürde çalışma konumuzla ilgili sayıca az olarak çalışma izlenmiş olup incelenmesi açısından değerli bir konudur. Çalışmamız literatüre bir katkı yapacaktır. Bu konuda çok merkezli, prospektif ve hasta sayısı fazla olan çalışmalar değerli olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Dalak uzunluğu, helicobakter pylori, kronik atrofik gastrit, karaciğer uzunluğu

## ABSTRACT

**Tece S. Investigation of the Effect of Helicobacter Pylori Negative Chronic Atrophic Gastritis on Liver and Spleen Dimensions. University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Expertise Thesis, 2022.**

**Introduction and Aim:** Chronic gastritis is a disease that is open to research and contains various questions waiting to be resolved. There are limited studies that have found a significant relationship between *Helicobacter pylori* positive chronic gastritis, extraintestinal findings and thrombocytopenia, and *Helicobacter pylori*. However, this issue has not been studied in *Helicobacter pylori* negative chronic atrophic gastritis patients. The effect of chronic inflammation on the liver and spleen in patients with chronic atrophic gastritis and whether autoimmunity has an effect on the size of the liver and spleen in this process may be important in the differential diagnosis with other diseases. In our study, we examined the liver and spleen dimensions of patients diagnosed with chronic atrophic gastritis and negative for *Helicobacter pylori*.

**Materials and Methods:** Our study was conducted retrospectively with 102 patients who applied to Ankara Training and Research Hospital with dyspeptic complaints, underwent upper gastrointestinal endoscopy and had endoscopic biopsy results, and met the inclusion and exclusion criteria. The medical history of the patients, laboratory values including complete blood count and ALT value, abdominal imaging including liver and spleen lengths were determined by scanning retrospectively through the hospital information system.

**Results:** Of the patients (n:102) selected between the ages of 18-65, 62.7% (n:64) were female and 37.3% (n:38) were male. The mean age of the patients was 56.08 (SD: +/-7.451). Hepatomegaly was observed in 29.4% (n:30) of 102 patients and splenomegaly was observed in 3.9% (n:4). In laboratory parameters, mean hemoglobin value was 13,682 g/dL (SD: +/-1.6473) and platelet mean value was 277921.57 (SD: +/-69364,111). The mean age of 30 patients with hepatomegaly was 57.9 (SD: +/-5,786). Of the patients with hepatomegaly, 76.7% (n:23) were female, and 23.3% (n:7) was male. In the group with hepatomegaly, the mean hemoglobin value was 13,237 g/dL (SD: +/-1,1601), the mean MCV was 85.1 fL (6.435), and the mean platelet value was 292733.33 (SD: +/-57248,360). The investigated parameters were not statistically significant.

**Discussion and Conclusion:** 62.7% of the patients (n:102) were female (n:64). This situation is in parallel with the argument that autoimmune diseases are more dominant in the female gender. When the age distribution was examined, it was observed that the number of patients diagnosed with age generally increased. It may also be an indication that the diagnosis of atrophic gastritis is delayed. Hepatomegaly was detected in 29.4% (n:30) of the patients. Hepatomegaly was more common in female patients. When the literature was examined, it was suggested that the presence of hepatomegaly detected in our study may be primarily due to simple adiposity/steatosis. In the laboratory parameters of the patients examined, significant anemia and MCV elevation were not detected as expected in patients with a diagnosis of chronic atrophic gastritis. However, ALT and thrombocyte values do not differ in a guiding nature. Few studies have been observed in the literature regarding our study subject, and it is a valuable issue in terms of examination. Our study will make a contribution to the literature. In this regard, multicenter, prospective studies with a large number of patients will be valuable.

**Keywords:** Chronic atrophic gastritis, helicobacter pylori, liver length, spleen length

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik gastrit toplumda sıklıkla geçmekte olan ancak ilişkili durumlar ve hastalığın takibi ve tedavisi hala araştırmaya açık ve çözülme bekleyen çeşitli sorular içeren bir hastalıktır. Literatürde daha önce *Helicobacter pylori* pozitif kronik gastrit tanısı olan hastalarda ekstraintestinal bulgular ve trombositopeni ile *Helicobacter pylori* ilişkisi anlamlı bulunmuş sınırlı çalışmalar mevcuttur. Ancak bu konular hakkında detaylı ve kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca *Helicobacter pylori* negatif kronik atrofik gastrit hastalarında ise bu konu çalışılmamıştır.

Kronik bir inflamatuvar süreç olan kronik atrofik gastrit hastalarında kronik inflamasyon sürecinin karaciğer ve dalak üzerine olan etkisi ve yine otoimmunitenin bu süreçte karaciğer dalak boyutuna etkisi olup olmadığı diğer hastalıklarla ayırıcı tanıda önem arz etmektedir.

Çalışmamızda kronik atrofik gastrit tanısı almış ve *Helicobacter pylori* negatif olan hastaların karaciğer ve dalak boyutlarını inceledik. Dispeptik yakınmalar için üst gastrointestinal endoskopisi yapılan ve *Helicobacter pylori* negatif kronik atrofik gastrit tanısı alan hastaların aynı dönemde yapılmış batın görüntülemelerine göre karaciğer ve dalak uzun eksen boyutlarının incelenmesi ve yine aynı dönemde bakılan laboratuvar parametrelerinden alanin aminotransferaz (ALT), trombosit ve hemoglobin değerlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede kronik atrofik gastrit tanısı ile karaciğer dalak boyutu ve ALT, trombosit ve hemoglobin değerlerinin ilişkisi değerlendirilecektir.

2.

**GENEL BİLGİLER**

2.1.

**GASTRİT**

Gastrik inflamatuvar hastalık, gastrik hasarlanmayla ilişkili mukozal inflamasyonun varlığına bağlı gastrit ve gastropati olarak tanımlanır.

Gastropati, mukozada inflamasyon olmadan gelişen minimal epitel hücre hasarı ve rejenerasyonu olarak tanımlanır.

Gastrit, ağırlıklı olarak inflamatuvar bir süreç olmakla beraber literatürde genel manada akut ve kronik olarak süreye göre sınıflandırılır. Gastrit sıklıkla anormal görünen mide mukozasının endoskopik veya radyolojik özellikleri ile tanımlansa da aslında tanıda mutlaka histopatolojik olarak inflamasyon kanıtı gerekmektedir.

**2.1.1. Etiyoloji ve Sınıflandırma**

Gastrit etiyolojisi incelendiğinde enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmak olasıdır. Fakat bunun yanında gastritin nedeninin bilinmediği, altta enfeksiyöz bir neden ortaya koyulamayan, immün aracılı bir mekanizma ile oluşması da mümkündür.

Gastrit sınıflandırması çeşitli şekilde yapılabilir. Literatür incelendiğinde sınıflamanın hastalığın süresi, patofizyolojisi, histolojik özellikleri ve etiyolojiye göre yapılmakta olduğu görülmektedir (1).

Literatürde etiyoloji ve patogenez konusundaki çalışmaların hala devam etmesi, dünya üzerinde kullanılan terminolojideki farklılıklar ve bir hastada farklı gastrit tiplerinin bir arada bulunabilmesi nedeniyle gastritin sınıflandırılması hala tartışmalıdır. Çoğu sınıflandırma sistemi, akut ve kronik olarak süreye göre sınıflandırmayı yapmaktadır.

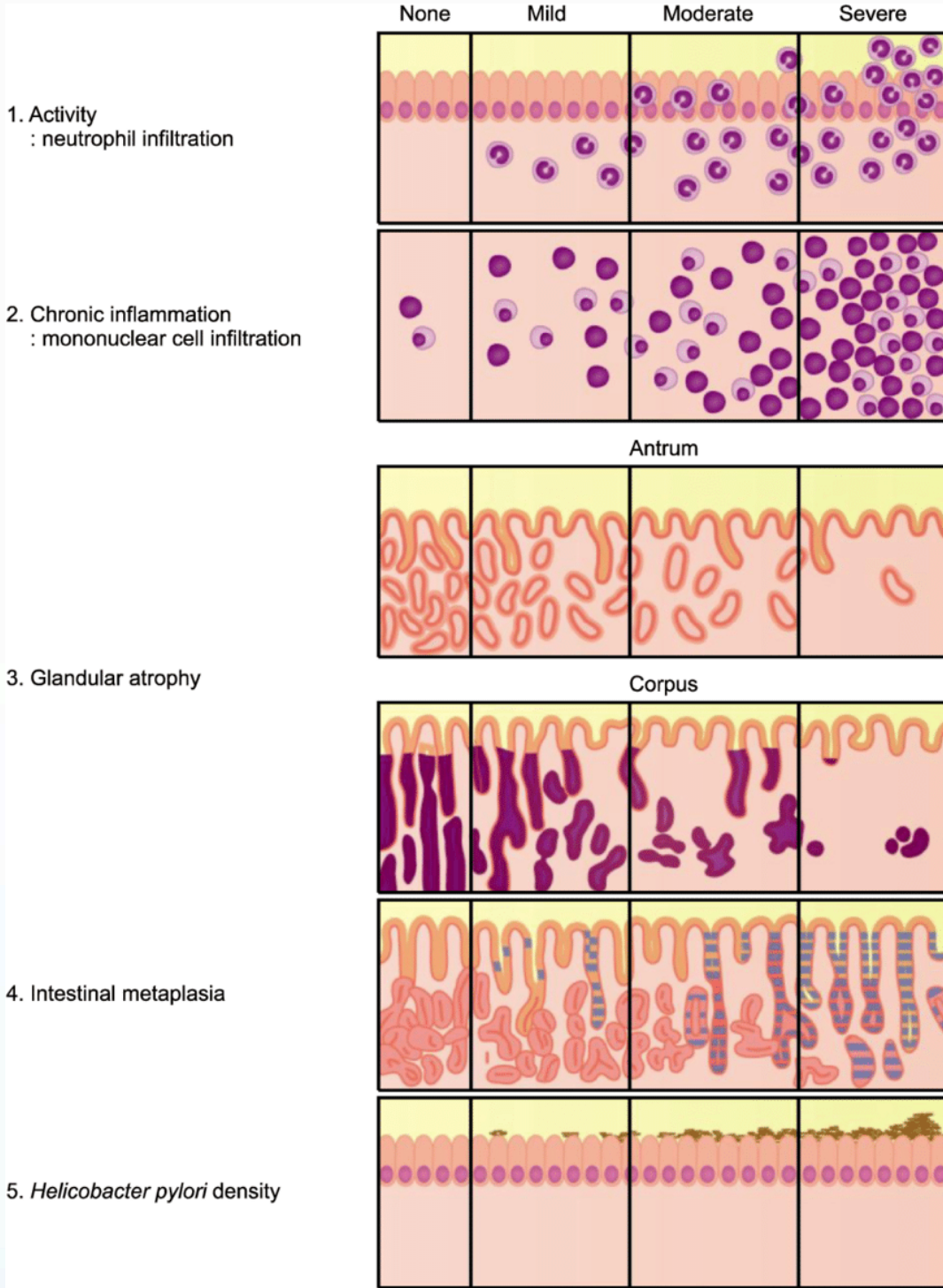
Sınıflamada akut ve kronik terimleri, gastritin sürenin yanında dokuda izlenen inflamatuvar hücre tipini tanımlamak için de kullanılır. Çoğu hastalıkta da bilindiği gibi akut inflamasyon nötrofil hücre infiltrasyon ile izlenirken kronik inflamasyon mononükleer hücrelerin, başlıca lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların bir karışımı ile karakterize edilir.

Gastrit sınıflamasında şu an en kapsamlı ve yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemi Sydney sistemidir. (Bk. Şekil 1) Sydney sistemi gastriti morfoloji, yerleşimi ve olası etiyoloji temelinde akut, kronik ve özel gastrit formları olarak sınıflandırır (2). Özel gastrit formları, net bir etiyolojisi olmayan tipleri ve gastropatileri içerir. Kronik gastrit, atrofik olmayan veya atrofik olarak sınıflandırılır.

Güncellenmiş Sydney sistemi, kronik atrofik gastrit ve bağırsak metaplazisi olan hastalarda takip ve hastalığın gidişatında mide kanseri riski için prognostik bilgi sağlamamaktadır. Bu durum için ise kronik atrofik gastrit ve bağırsak metaplazisi olan hastalarda farklı sınıflandırma sistemleri kullanılır. Bunlar evreleme için Operative Link for Gastrit Assessment (OLGA) ve Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) sistemidir. Kanser riskinin tahmininde yardımcı olur. (Bk. Tablo 1 ve Tablo 2)

Literatürde bazı yazarlar, kronik atrofik gastrit ve bağırsak metaplazisini evrelemek için OLGA ve OLGIM evreleme sistemlerinin her ikisinin bir kombinasyonunu kullanmayı önerir. OLGA ve OLGIM evreleme sistemleri, kanser riskinin öngörülmesine yardımcı olmak için histolojik fenotipleri hastalığın yaygınlığı ile birleştirir (3,4,5).

Yüksek evreli hastalıkta (OLGA/OLGIM III/IV), yüksek mide kanseri riski ile ilişkilidir. OLGIM evreleme sistemi, OLGA ile karşılaştırıldığında uzmanlar arasında daha az değişkenlik gösterir ama yüksek riskli gastritin belirlenmesinde daha az duyarlı olarak izlenmiştir (3,5,6,7).



Şekil 1: Sydney Sistemi (8).



**Tablo 1:** OLGA Evreleme Sistemi (4).

OLGA Evreleme Sistemi	
Evre 0	Korpus ve antrumda 0 puan (atrofi yok)
Evre 1	Antrumda 0 veya 1 skorlu korpusta 1 (hafif atrofi) / Korpusta 0 ve antrumda 1 skor
Evre 2	Antrumda 0 puan ile korpusta 2 (orta atrofi) veya 3 (şiddetli atrofi) / Korpusta 2 puan antrumda 1 / Korpusta 0 veya 1 puan antrumda 2 puan
Evre 3	Antrumda 1 puan ile korpusta 3 puan / Korpusta 2 ve antrumda 2 puan / Antrumda 3 puan ile korpusta 0 veya 1 puan
Evre 4	Korpus ve antrumda 3 puan / Korpusta 3 ve antrumda 2 puan / Korpusta 2 ve antrumda 3 puan

**Tablo 2:** OLGIM Evreleme Sistemi (9).

OLGIM Evreleme Sistemi	
Evre 0	Korpus ve antrumda 0 puan (IM yok)
Evre 1	Antrumda 0 veya 1 skorlu korpusta 1 (hafif IM) / Korpusta 0 ve antrumda 1 skor
Evre 2	Antrumda 0 puan ile korpusta 2 (orta IM) veya 3 (şiddetli IM) / Korpusta 2 puan, antrumda 1 puan / Korpusta 0 veya 1 puan, antrumda 2 puan
Evre 3	Antrumda 1 veya 2 skorlu korpusta 3 (şiddetli IM) / Antrumda 3 skorlu korpusta 0 veya 1 skor
Evre 4	Korpus ve antrumda 3 puan / Korpusta 3 ve antrumda 2 puan / Korpusta 2 ve antrumda 3 puan

## 2.2. KRONİK ATROFİK GASTRİT

Gastrik atrofi olarak da adlandırılan kronik, kimi kaynaklarda geçtiği üzere metaplastik, atrofik gastrit terimi, inflamasyona ek olarak mukozada incelme, midedeki bez hücrelerinin kaybı ve epitelyal değişikliklerle ilişkili bir kronik gastrit formunu tanımlamak için kullanılır.

Kronik atrofik gastrit, otoimmün kronik atrofik gastrit (OKAG) ve çevresel kronik atrofik gastrit (ÇKAG) olmak üzere iki ana alt tip içerir.

Patogenetik olarak aslında farklı olsalar da OKAG ve ÇKAG, sıklıkla aynı histolojik özellikleri paylaşır. Klinik özellik yansımaları da birbiri ile örtüşebilirler.

Otoimmün kronik atrofik gastrit, mide korpusundaki normal oksintik mukozanın atrofik ve metaplastik mukoza ile yer değiştirmesiyle sonuçlanan bir kronik atrofik gastrit şeklidir.

Korpus baskın atrofik gastrit, azalmış veya tamamen yok olmuş asit ve pepsin seviyesi ile presente olur. Pernisyoöz anemi (PA) bu tipte izlenmektedir (10).

### 2.2.1. Kronik Atrofik Gastrit Epidemiyoloji

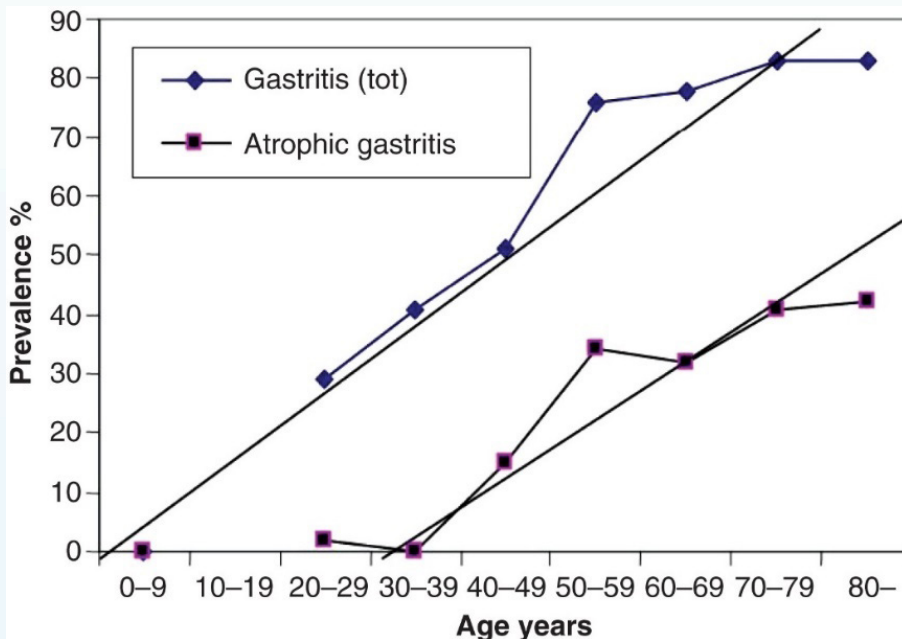
Literatürdeki araştırmalar ışığında OKAG ve PA, sırasıyla yüzde 2 ve yüzde 0,15 ila yüzde 1 arasında değişen prevalanslara sahip olduğu görülmektedir (11).

Otoimmün kronik atrofik gastrit prevalansı yaşla birlikte artar. (Bk. Grafik 1)

Otoimmün kronik atrofik gastrit kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde OKAG, beyaz, hispanik ve afrika kökenli Amerikalı popülasyonlar arasında benzer bir prevalansa sahip olarak saptanmış ve geniş bir yaş aralığında ortaya çıktığı görülmüştür (7).

Otoimmün kronik atrofik gastrit ile diğer otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki vardır (12,13). Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların üçte birinde ve Tip 1 Diyabet Mellitus (DM) tanılı hastaların yüzde 6 ila 10'unda eşzamanlı olarak OKAG izlenmektedir (14).

**Grafik 1:** Yaş ve Gastrit Prevalans İlişkisi (15).



### 2.3. OTOİMMUN KRONİK ATROFİK GASTRİT

#### 2.3.1. Otoimmün Kronik Atrofik Gastrit Etyopatogenezi

Kronik atrofik gastrit, parietal hücre antijenleri ve intrinsik faktöre (IF) karşı oluşturulan otoantikörlerin, oksintik mukoza ve T-hücre aracılı yıkımı ile ilişkilidir.

Otoimmün kronik atrofik gastritin kronik inflamasyonu, glandüler atrofisi ve epitel metaplazisi, parietal hücre antijenlerine ve otoimmün kökenini yansıtan IF'e karşı artan serum antikörleri ile yakından paraleldir. Oksintik mukozada üretilen serum pepsinojen I seviyeleri, mide pepsinojen sekresyonunda olduğu gibi azalır.

Kronik atrofik gastrit patogeneğinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynayabilir.

Otoimmün gastrit duyarlılık genleri Gasa 1, 2, 3 ve 4, fare modellerinde kromozom 4 ve 6 ve H2 gen kompleksi üzerinde keşfedilmiştir. Bu genlerin bazıları, insanlarda OKAG ve Tip 1 DM arasındaki güçlü ilişkiyi açıklayabilen fare DM duyarlılık genleriyle aynı lokusta yer alır (16).

Otoimmün kronik atrofik gastrit tanılı bazı hastaların asemptomatik akrabalarında bazen OKAG ve hatta PA'nın saptandığı bulunmuştur (13).

*Helicobacter pylori*'nin, OKAG ve PA'nın bir tetikleyici ve bu rolü oynayabileceğini düşünülmektedir (17). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, gastrointestinal kan kaybı veya kronik atrofik gastrit tanısı olmayan hastalarda henüz aydınlatılmayan mekanizmalarla demir eksikliği anemisi ile de ilişkilendirilmiştir.

*Helicobacter pylori* pek çok hastada farklı mekanizmalar yoluyla OKAG'yi indükleyebilir (18).

Literatürdeki bir çalışmada otoimmün kronik atrofik gastrit hastalarının *Helicobacter pylori* ile enfekte olma olasılığı, aynı yaş grubundaki kontrollere göre daha düşüktür bulunmuş (19). Bu durumu açıklayan iki olası açıklama, metaplastik bağırsak epitelinin *Helicobacter pylori* kolonizasyonu için uygunsuz hale gelmesi ve atrofik gastrit ile ilişkili hipoklorhidri ile ilişkilendirilmiştir (20).

Kronik *Helicobacter pylori*'ye bağlı gelişen gastrit ve OKAG bazı klinik ve patolojik özellikleri paylaşır. Her ikisi de atrofik bir vücut gastrit formu ve hipoklorhidri ile ilişkilendirilebilir. Bunun yanında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan bazı hastalarda dolaşan parietal hücre otoantikörleri de gösterilmiştir (21).

#### 2.3.2. Otoimmün Kronik Atrofik Gastritin Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Otoimmün kronik atrofik gastrit tanısına sahip hastalar asemptomatik olarak izlenebilir, ancak bir kısmında yemek sonrası şiddeti artan dispepsi vardır (22).

Otoimmün kronik atrofik gastrit hastaları vitamin B12 emilim bozukluğu ve PA nedeniyle semptomatik olabilir (13,22). Anemi semptomlarının varlığı, eksikliğin gelişme hızına ve ciddiyetine, hemoglobin düzeyine ve kişinin genel sağlık durumuna bağlıdır. B12 eksikliği olan hastalarda anemiye bağlı olan yorgunluk, sinirlilik, bilişsel fonksiyonlarda gerileme gibi çok spesifik olmayan semptomlar vardır.

Otoimmün kronik atrofik gastrit hastalarında ölçülebiliyorsa bazı laboratuvar parametrelerinde anormallikleri de olabilir (7). Bunlar; yüksek açlık serum gastrin düzeyi, azalmış serum pepsinojen I/II oranı, demir eksikliği anemisi ve düşük serum vitamin B12 seviyesidir.

Otoimmün kronik atrofik gastrit tanılı hastalar, mide nöroendokrin tümörleri ve adenokarsinomlarının gelişimi için yüksek risk altındadır (10).

## 2.4. ÇEVRESEL KRONİK ATROFİK GASTRİT

### 2.4.1. Çevresel Kronik Atrofik Gastrit Etyopatogenezi

Çevresel kronik atrofik gastritin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve uygulanan diyet bileşenleri gibi çevresel faktörlerin mide mukozası üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla yanında literatürde biyopsi sonucu ile doğrulanmış ÇKAG için risk faktörlerini belirlemeye çalışan az sayıda çalışma vardır.

Literatürde etyoloji belirlemeye yönelik çalışmalar incelendiğinde, ÇKAG'lı bireyler genellikle serum pepsinojen konsantrasyonları ile tarama yapılarak dolaylı olarak tanımlandığı izlenmektedir. Bu yaklaşımın bir eksikliği, çalışılan popülasyonlarda yaygın olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun serum pepsinojen düzeylerini yükseltmesidir (23,24). Serumda düşük pepsinojen I düzeyi ile ÇKAG'ın histolojik gösterimi arasındaki korelasyon iyi bir şekilde gösterilmiştir. Serum pepsinojen düzeyi incelenmesi bu bozukluğun popülasyon çalışmaları için mevcut en iyi araçtır (25,26).

*Helicobacter pylori* ÇKAG ve mide adenokarsinomunun gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Histopatolojik çalışmalar, kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun, kronik yüzeysel gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi (IM), displazi ve kanser aşamaları boyunca on yıllar boyunca ilerlediğini göstermektedir (26,27,28).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonlu bazı hastalarda IM ve karsinom geliştirirken diğerlerinin geliştirmediği mekanizmalar çok faktörlüdür ve muhtemelen bakteriyel virülans faktörleri ile konak duyarlılık faktörlerinin karşılıklı etkileşimini içerir.

Çok sayıda çalışma, ÇKAG'ın olası diyet nedenlerini araştırmış ve sonuçsuz veya tutarsız sonuçlar vermiştir (29). Diğer olası risk faktörleri arasında sigara içimi, alkol tüketimi ve kronik safra reflüsü yer alır (27).

### 2.4.2. Çevresel Kronik Atrofik Gastritin Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çevresel kronik atrofik gastrit tanılı hastalar asemptomatik olabilir, ancak genelinde dispepsi şikâyeti vardır.

Otoimmün kronik atrofik gastritin aksine, açlık serum gastrin seviyeleri ÇKAG'da belirgin şekilde yükselmez. Parietal hücre ve IF otoantikörleri ve PA yoktur.

Çevresel kronik atrofik gastrit tanılı hastalar, özellikle intestinal tip olmak üzere mide kanseri gelişimi açısından 10 ila 15 kat artmış risk altında bulunmuştur (27,28). Bu popülasyonda metaplaziden karsinoma ilerlemeden ÇKAG'da bulunan artan makrofaj türevli inflamatuvar sürücülerin sorumlu olabileceği varsayılmaktadır (30).

### 2.4.3. Kronik Atrofik Gastrit Teşhisi

Kronik atrofik gastrit tanısı, glandüler hücrelerin kaybı ve bunların metaplastik epitel ile yer değiştirmesi ile mide mukozasının atrofisini gösteren örneklenmiş mide biyopsilerinin histolojik değerlendirmesine dayanır.

#### 2.4.3.1. Endoskopi ve biyopsi

Endoskopik biyopsi, kronik atrofik gastrit ve *Helicobacter pylori* tanısı koymak için en güvenilir yöntemdir.

Kronik atrofik gastritin endoskopik görünümü, hastalığın erken evrelerinde normaldir. Geniş atrofisi olan hastalarda rugal kıvrımlar düzleşmiş bulunabilir ve submukozal damarlar görünür hale gelir. Mukoza psödopolipoid görünebilir. Kromoendoskopi, beyaz ışıklı endoskopiden üstün olabilir (31).

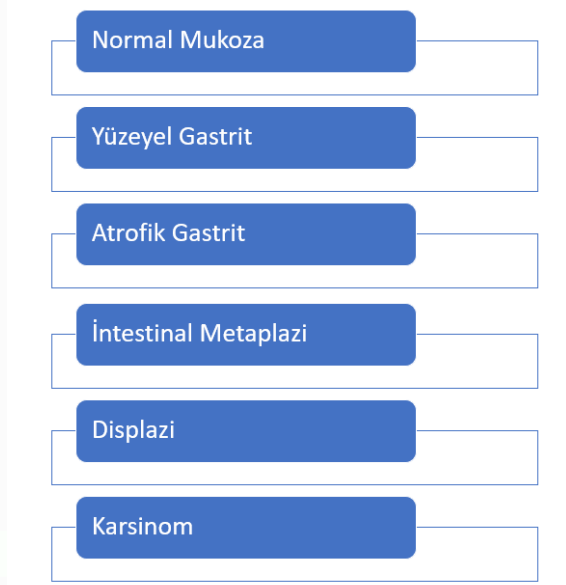
Gastrik atrofisinin ciddiyetinin değerlendirilmesi ve kronik atrofik gastritin alt tipinin belirlenmesi, belirli bölgelerden yeterli sayıda biyopsi ile mide biyopsisi haritasının çıkarılmasını gerektirir. Mide kanseri riski yüksek olan veya kronik atrofik gastritten şüphelenilen hastalarda ilk indeks endoskopide mide biyopsisi haritalaması yapılır.

#### 2.4.3.2. Kronik atrofik gastritin histopatolojik özellikleri

Kronik atrofik gastritte iki ana tip metaplazi görülür. Bunlar psödopilorik metaplazi ve intestinal metaplazidir. Metaplazi, özellikle intestinal metaplazi tipi, kronik atrofik gastritin evrensel bir özelliğidir. IM, displazi ve mide kanseri-

nin öncü lezyonudur. (Bz. Şekil 2) Pankreatik (asiner), siliyer hücre ve skuamöz hücreler dahil olmak üzere kronik atrofik gastritte diğer metaplazi türleri görülebilir. Bunlar nadirdir ve klinik önemi belirsizdir.

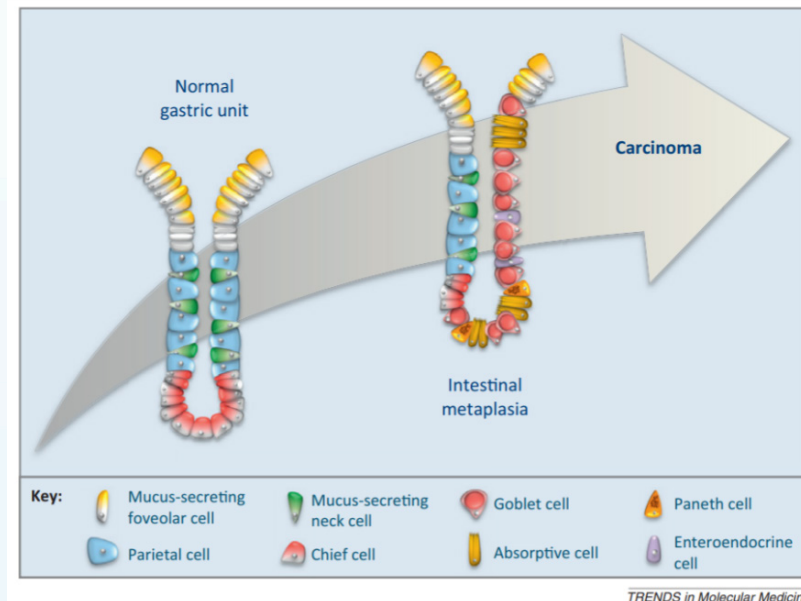
**Şekil 2:** Gastrik Karsinom Gelişim Şeması



Psödopilorik metaplazi veya spazmolitik polipeptit eksprese eden metaplazi, oksintik mukozadaki parietal ve ana hücrelerin, normalde antral, yani pilorik, mukozada bulunan tipte epitelyal mukus salgılayan hücrelerle yer değiştirmesini ifade eder (18). Bu epitel hücreleri, kök hücrelerden ziyade hasarlı oksintik bezlerde hayatta kalan ana hücrelerden ortaya çıkıyor gibi görünmektedir (32). Psödopilor bezleri, normal antrumda görülen kıvrımlı mimariye sahiptir, ancak daha küçüktür, daha az sayıdadır, daha az müsin içerir ve antral tip endokrin hücrelere, özellikle G hücrelerine sahip değildir. Psödopilorik metaplazinin IM için bir öncü olduğuna dair kanıtlar vardır (33).

İntestinal metaplazi, oksintik bezler ve antral mukozadaki yüzeysel, foveolar ve glandüler epitelin, goblet hücrelerinin varlığı ile kolayca tanınan bağırsak epiteliyle yer değiştirmesi ile tanımlanır (27,34,35). (Bz. Şekil 3)

**Şekil 3:** Normal Gastrik Bez ile İntestinal Metaplazi Gelişen Gastrik Bez Yapısı (36).



İntestinal metaplazi üç alt tipte incelenir. Bu alt tipler üretilen müsinlerle ayırt edilebilir.

Tip I veya tam IM en belirgin izlenen tiptir ve tam olarak oluşturulmuş ince bağırsak epitelini gösterir. Goblet hücreleri ağırlıklı olarak sialomüsin içerir.

Tip II IM kolonik epitel andırır ve mide tipi müsin hücreleri arasında izlenen çeşitli boyutlarda düzensiz müsin damlacıkları içeren kadeh hücrelerinden oluşur. Bu kadeh hücreleri ağırlıklı olarak sialomüsin içerir.

Tip III IM kolonik epiteliumu andırır ancak bu tipte hücreler sialomüsinlerden ziyade ağırlıklı olarak sülfomüsinler içerirler.

Tip III metaplazi, bazı çalışmalarda intestinal tip mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir, Ancak diğerlerinde ilişki bulunamamıştır (34,35). Bu nedenle, bağırsak metaplazisinin alt tiplendirilmesinin klinik faydası belirsizdir, ancak literatürde bazı otörler tarafından savunulmaktadır (27,37).

#### 2.4.3.3. Gastrit şiddetin histolojik evrelemesi

Atrofik gastritin histopatolojik evrelemesi, ilerlemiş atrofik gastritli hastaları belirlemek ve kanser risklerinin tahminine yardımcı olmak için kullanılabilir (3,4,5).

Yüksek evreli hastalık, OLGA III/IV, yüksek mide kanseri riski ile ilişkilidir (9). Önerilen başka bir evreleme sistemi olan OLGIM, gözlemciler arası daha az değişkenlik gösterir ve prognostik olarak faydalıdır (3,5,7). Ancak, OLGIM, yüksek riskli gastritin belirlenmesinde OLGA'dan daha az duyarlı olarak değerlendirilmektedir ve bazı otörler, kronik gastrit evrelemesi için OLGA ve OLGIM'in bir kombinasyonunun kullanılmasını önermektedir (6).

#### 2.4.3.4. Kronik atrofik gastrit alt türün belirlenmesi

Otoimmün kronik atrofik gastrit: OKAG hastalarında metaplazi, glandüler atrofi ve inflamasyon mide korpus ve fundus ile sınırlıdır. Aktif otoimmün gastrit olarak adlandırılan erken evrelerde, oksintik mukoza, lenfositler ve plazma hücreleri tarafından infiltre edilerek ortadan kaldırılır. Normal oksintik mukozanın korunmuş kısımları ile birlikte oksintik bezler içindeki hücrelerin düzensiz yıkımı, psödopolipozise yol açar (38,39).

Oksintik mukozal biyopsilerde görülen erken gelişen OKAG'nin histolojik özellikleri aşağıdakilerden en az ikisini içerir (40).

- Derin veya tam kat tespit edilen kronik inflamasyon
- Oksintik bez yıkımı
- Belirgin eozinofiller
- Metaplazi
- Parietal hücre psödohipertrofisi

Hidrojen-potasyum ATPaz'a karşı otoantikörlerin asit sekresyonunu inhibe ettiği ve kanaliküllerin genişlemesi nedeniyle parietal hücre psödohipertrofisine neden olduğu öne sürülmüştür (41). Bu, proton pompası inhibitörlerinin (hidrojen-potasyum ATPaz'ı bloke eden) paryetal hücreler üzerindeki morfolojik etkisine benzerdir (42).

Daha ileri evrelerdeki OKAG'de, endoskopik görüntüleme mide korpus ve fundusta rugaların olmadığını izlenir. Ayrıca submukozal kan damarları, ince, atrofik mukozadan endoskopik olarak görülebilir. OKAG'te antrumda genellikle atrofi ve metaplazi yoktur (43).

Otoimmün kronik atrofik gastritin son evresinde, metaplastik bezler oksintik bezlerin yerini tamamen alır. Mukoza ince bağırsağa çok benzeyen villiform hale gelir. Tedavi edilmemiş PA ile vitamin B12 eksikliği olan hastalarda epitel hücreleri de megaloblastik görünebilir.

Çevresel kronik atrofik gastrit: ÇKAG'teki başlıca patolojik özellikler, çoklu, fokal olarak dağılmış atrofi, metaplazi ve inflamasyon alanlarıdır. İzlenen bu değişiklikler en çok antrumda yoğunlaşır. Şiddetli veya ilerlemiş hastalıkta,

metaplastik epitel normal antral mukozanın neredeyse tamamının yerini alabilir.

Çevresel kronik atrofik gastritin erken evrelerinden ileri evrelere ilerleme, genellikle endoskopik biyopsi örneklerinde gösterilebilen geçiş bölgesinin proksimal migrasyonu ile yansıtılır (44). Geçiş bölgesine bitişik oksintik mukoza yani, korpus ve fundus mukozası, giderek intestinal metaplastik mukoza ve psödopilorik metaplastik mukoza ile değiştirilir. Bununla beraber, sağlam oksintik mukoza incelemeye ve daha az sayıda parietal hücreye sahip olabilir.

Mide biyopsi örneklerinde ÇKAG ve OKAG arasında patolojik bir ayrım yapmaya çalışırken bu değişikliklerin dikkate alınması gerekir. Beyaz bir villiform patern, özellikle dar bant görüntüleme gibi gelişmiş görüntüleme modaliteleri kullanılarak endoskopik olarak görülebilir (45).

#### 2.4.3.5. Laboratuvar testleri

Otoimmün kronik atrofik gastritin histolojik teşhisine ek olarak hem anti-intrinsik faktör hem de antiparietal hücre antikoları ve açlık gastrin seviyeleri için serolojik testler yapılabilir. IF'e karşı antikolar, OKAG için oldukça spesifiktir ancak duyarlılıktan yoksundur (40).

Parietal hücrelere karşı antikolar daha düşük özgüllüğe sahiptir ancak yaklaşık yüzde 80 duyarlıdır. Yükselmiş açlık serum gastrin düzeyi ile birlikte iki testin bir kombinasyonu, erken evrede histolojik özellikleri olan hastalarda OKAG tanısını destekleyebilir.

Düşük serum pepsinojen I seviyeleri ve düşük pepsinojen I/II oranı, ileri evre kronik atrofik gastrit olan hastaları saptamak için invazif olmayan bir testtir (31).

## 2.5. HELICOBACTER PYLORİ GASTRİTİ

*Helicobacter pylori* gastriti dünya nüfusunun büyük kısmını etkileyen ve dünya üzerinde sık görülen kronik inflamatuvar bozukluklardan biridir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastaların çoğu hem akut hem de kronik gastrit özelliklerini gösterebilir.

### 2.5.1. *Helicobacter pylori* Gastritinin Patofizyolojisi

*Helicobacter pylori* esas olarak, mukoza yüzeyindeki ve mide çukurlarındaki epitel hücrelerine bitişik mide mukus tabakasında bulunur (46). Mide bezleri genellikle tutulmaz. Epitelyal lokalizasyon, *Helicobacter pylori*'nin gastrik mukus hücreleri için afinitesini yansıtır (47,48). *Helicobacter pylori*, ince bağırsak veya diğer mide epitel hücre tiplerine bağlanmaz. Organizmalar nadiren lamina propriada bulunur.

*Helicobacter pylori* gastritinin doğal seyrindeki bulgular fazla gastrin salınımı ve azalmış somatostatin salınımı ile ilişkilidir. Sıklıkla asit salgısında bir artışı artmış olarak izlemekteyiz ki bu durum da bazı hastalarda duodenal ülser meydana gelmesine neden olur (49).

Devam eden inflamasyon sebebiyle midede gastrin üreten hücreler ve asit üreten parietal hücreler yavaş yavaş ortadan kalkar. Bu durum asit sekresyonunda bir azalmaya ve intestinal metaplazi ile atrofi gelişimine neden olur (50). Bu değişiklikler bakterilerin proksimal göçünü kolaylaştırarak mide korpusunda gastrite yol açar (51). Bu mekanizmalar çerçevesinde, *Helicobacter pylori* gastritinde tespit edilen durum korpusta yaygın antral inflamasyondur. Bu durum atrofi ile beraber asit sekresyonunda azalma ile sonuçlanır.

### 2.5.2. *Helicobacter pylori* Kaynaklı Gelişen Akut Gastrit

Akut *Helicobacter pylori* hastaları ya asemptomatiktir ya da hafif dispeptik semptomlar ile prezente olurlar. Bu nedenle daha az araştırıldığından, spontan akut enfeksiyona ilişkin daha az sayıda vaka literatürde izlenmektedir (52,53,54).

*Helicobacter pylori* kaynaklı akut gastrit sağlıklı gönüllülerin mikroorganizmaları yuttuktan sonra mide biyopsisinde akut inflamatuvar değişikliklerle ilişkili hafif bir hastalık geliştirdikten sonra gösterildi (55,56).

Akut gastrit, hasta uygun antibiyotiklerle tedavi edilmediği sürece hemen her zaman aktif kronik gastrite dönüşmesi beklenir.

### 2.5.3. *Helicobacter pylori* Kaynaklı Gelişen Kronik Gastrit

Kronik *Helicobacter pylori* gastritli hastalar, peptik ülser hastalığının komplikasyonları veya mide atrofi, bağırsak metaplazisi, mide kanseri ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması dahil olmak üzere kronik enfeksiyonun gastroduodenal komplikasyonları ile kendini gösterebilir.

Literatürde bazı çalışmalarda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, çeşitli ekstragastrointestinal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bunlara örnek verecek olursak, *Helicobacter pylori* gastriti, gastrik atrofik ve hipoklorhidriye bağlı azalan demir emilimi ile demir eksikliği anemisi ile ilişkilendirilmiştir (57,58). Bir başka hastalık olarak *Helicobacter pylori* ile enfekte olan İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP) bazı erişkinlerde, eradikasyon tedavisini takiben trombosit sayıları artar. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, hipoklorhidri ve B12 vitamini malabsorbsiyonu ile sonuçlanan kronik atrofik gastrite yol açabilir (57,59).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile koroner arter hastalığı, nörolojik bozukluklar, metabolik sendrom, serebrovas-küler hastalık, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus gibi çok sayıda başka durum arasında ilişki olduğu kaydedilmiştir. Ancak veriler ve konu hala tartışmalıdır ve kesin bir bağlantı kurmak için yetersizdir (57,60,61,62).

### 2.5.4. *Helicobacter pylori*'nin Tanımlanması

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kesin tanısı, biyopsi örneğinde tipik spiral şekilli basilin gösterilmesine bağlıdır. Organizmalar, kronik olarak enfekte hastaların çoğunda midenin hem antrumunda hem korpusunda tespit edilebilir.

*Helicobacter pylori*, hastaların sırasıyla yüzde 8 ve yüzde 10'unda tek başına antrumda veya tek başına mide korpusunda lokalizedir. *Helicobacter pylori*'nin tek başına mide korpusunda lokalizasyonu genellikle eş zamanlı proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımına veya belirgin gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye bağlıdır.

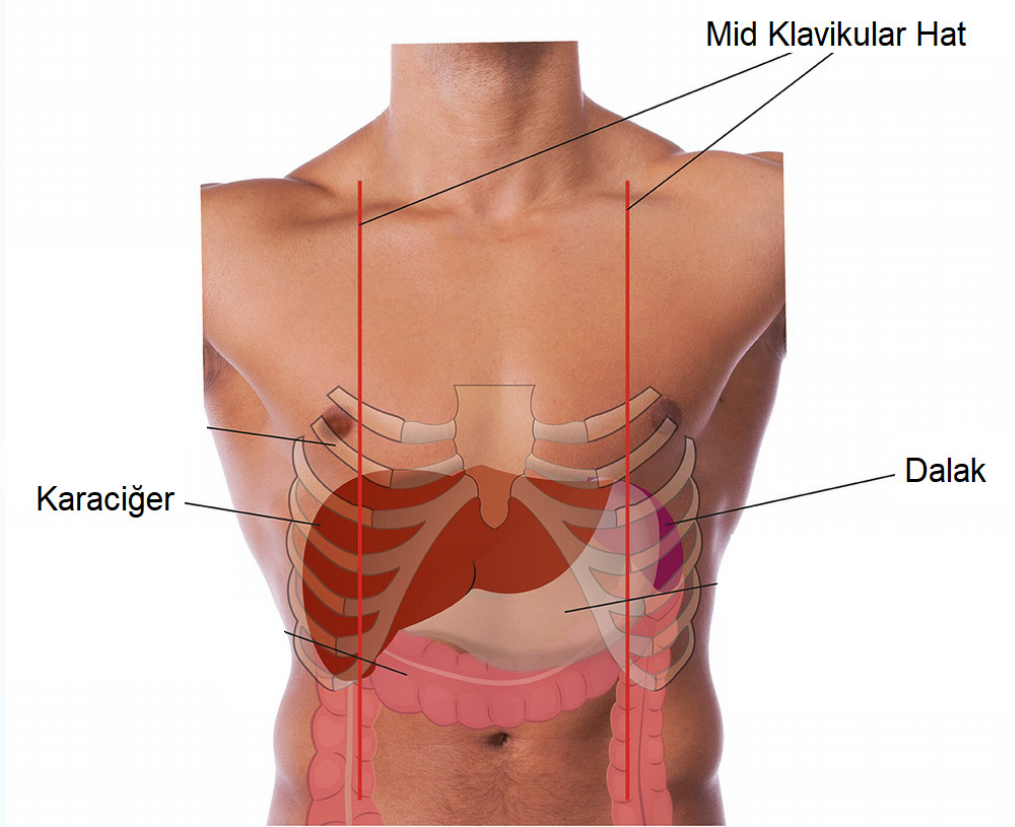
*Helicobacter pylori*'nin midedeki değişken dağılımı nedeniyle midede birden fazla bölgeden biyopsi alındığında tanısal doğruluk artırılabilir.



## 2.6. KARACİĞER

### 2.6.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, batında sağ üst kadranda bulunan bir organdır. Toplumda beşinci interkostal boşluktan mid-klaviküler hatta sağ kaburga kenarına kadar uzanır. (Bk. Şekil 4) Ultrasonografik görüntülemelerde normal bir karaciğer uzunluğu mid-klaviküler hatta genellikle 16 cm'den kısadır. Fakat karaciğer boyutu cinsiyete ve vücut boyutuna göre değişir (63,64).



Şekil 4: Karaciğer ve Dalak Anatomik Yerleşimi (65).

Literatürde, 2080 kişiyi kapsayan bir çalışmada, mid-klaviküler hatta transabdominal ultrason ile ölçüldüğünde ortalama karaciğer uzunluğu erkekler için 14.5 cm ve kadınlar için 13.4 cm olarak bulunmuştur (63). 239 kişide (yüzde 12) karaciğer uzunluğu 16 cm'den büyük bulunmuş.

Normal karaciğer erkeklerde 1,4 ila 1,5 kg ve kadınlarda 1,2 ila 1,4 kg ağırlığındadır (66).

Karaciğer sağ ve sol loblara ayrılır. Normal karaciğerde sağ lob sol lobdan daha büyük olmakla beraber batında sağ hipokondriyumu işgal eder. Daha küçük olan sol lob daha düzdür ve batın içinde epigastrium ve sol hipokondriyumda bulunur.

### 2.6.2. Karaciğer Boyut Değerlendirmesi

Karaciğerin fizik muayenesi abdominal palpasyon ve perküsyon içerir. Karaciğer yayılımını belirlemek için, hasta sırtüstü pozisyondayken mid-klaviküler hatta karaciğeri vurur ve palpe ederiz.

Karaciğeri değerlendirmek için rutin olarak kullanılan görüntüleme çalışmaları ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesidir. Ultrason, karaciğer boyutunu ve patolojisini değerlendirmek için yaygın bir yöntemdir ve karaciğerin nicel bir ölçümünü sağlar (67,68). Karaciğer boyutunu ve hacmini belirlemek için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılabilir (69,70).

### 2.6.3. Hepatomegali Nedenleri

Hepatik inflamasyon, karaciğer hasarına karşı spesifik olmayan bir reaksiyondur ve hepatomegali ile sonuçlanabilir. Genellikle hepatomegali ile ilişkili karaciğer iltihabının nedenleri arasında enfeksiyon, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve alkolik hepatit bulunur (71,72). Bunlar yetişkinlerde Hepatit A virüsü enfeksiyonu, Hepatit E virüsü enfeksiyonu, piyojenik karaciğer apsesi, karaciğer parazitleri, ilaca bağlı karaciğer hasarı, alkolik hepatit olarak sıralanabilir.

Karaciğerden venöz çıkış engellenirse hepatic tıkanıklık gelişebilir. Hepatomegali ve sert, hassas bir karaciğer kenarı ile sonuçlanan hepatic konjesyona yol açan bozukluklar, Budd-Chiari sendromu, sağ kalp yetmezliği, hepatic sinüzoidal obstrüksiyon sendromu ve peliosis hepatis olarak sıralanabilir.

Kolestatik karaciğer hastalığına bağlı hepatomegali, primer biliyer kolanjit (PBC) veya primer sklerozan kolanjit (PSC) gibi kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda yaygın bir klinik bulgudur (73,74).

Hepatomegali ile sonuçlanabilecek depolama bozuklukları da vardır. Bunların başında lipid metabolizması bozukluklarını sayabiliriz.

Hepatomegali ile karaciğer yağlanması ile sonuçlanan yaygın bozukluklar arasında alkolle ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus bulunur. Trigliseritlerin birikmesi, karaciğere fazla verilmesinden ve serbest yağ asitlerinin karaciğerden itrahının azalmasından kaynaklanır.

Bütün bu sebeplerin dışında lizozomal asit lipaz eksikliği, glikojen metabolizması bozuklukları, Gaucher hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği, kalıtsal hemokromatoz, Wilson hastalığı da hepatomegali nedenleri arasında sayılabilir.

Hepatomegali ile sonuçlanabilecek infiltratif hastalıklar da vardır. Granülomatöz hastalık, hepatic amiloidoz, hepatosplenik T hücreli lenfoma, malign tümörler, hepatoselüler adenom, fokal nodüler hiperplazi bunlara örnektir.

Hepatomegali, kistik karaciğer lezyonları olan Caroli hastalığı ve polikistik karaciğer hastalığında da görülebilir.

Yukarıda sıraladığımız hepatomegaliye neden olan bazı sebepler tabloda da özetlenmiştir. (Bk. Tablo 3)

**Tablo 3:** Hepatomegali Nedenleri

<b>HEPATOMEGALİ NEDENLERİ</b>
<b>Konjestif Nedenler</b>
Budd-Chiari Sendromu
Kalp Yetmezliği
Hepatik Sinüzoidal Obstürüksiyon
Peliosis Hepatis
<b>Malignite</b>
Metastatik Tümörler
Primer Karaciğer Tümörleri
Myeloma
Lösemi
Lenfoma
<b>Enfeksiyonlar</b>
Viral – Hepatit, infeksiyöz mononukleosis
Piyojenik Karaciğer Absesi
Parazitik – Malaria, Kist Hidatit
Fungal enfeksiyonlar
<b>Metabolik ve İnflamatuvar</b>
Gaucher hastalığı
Niemann Pick Hastalığı
Non Alkolik Yağlı Karaciğer
Hemokromatozis
Lizozomal Depo Hastalıkları
Lipid Metabolizması Bozuklukları
Glikojen Metabolizması Bozuklukları
Wilson Hastalığı
Sarkoidoz
<b>Biliyer Hastalıklar</b>
Primer Biliyer Siroz
Primer Sklerozan Kolanjit
<b>Genetik</b>
Caroli Hastalığı
Polikistik Karaciğer Hastalığı
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
<b>Diğer Sebepler</b>
Alkol Kullanımına Bağlı
İlaç İlişkili

## 2.7. DALAK

### 2.7.1. Dalak Anatomisi

Dalak, vücutta sol üst kadran arkasında, diyaframın alt kısmında ve 9, 10, 11. kaburgaların sınırladığı alanda bulunur. Çölyak arterden köken alan splenik arter, dalağa arteriyel kan akımını sağlar. Dalak, gastrosplenik ligament ve splenorenal ligament aracılığıyla mide ve böbrek ile ilişki kurar.

Dalağın boyutu, kişinin boyu, kilosu ve cinsiyeti ile ilişkilidir. Uzun boylu ve kilolu bireylerde, kısa ve zayıf birey-  
lere göre ve erkeklerde, kadınlara göre nispeten daha büyüktür. Dalak boyutunu bildirirken boy ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerin kullanılması daha uygundur.

Literatürde yaşları 18 ile 55 arasında değişen 1230 sağlıklı gönüllü kök hücre donöründe yapılan bir çalışmada, dalak uzunluğu ve hacmi için boy ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerleri belirlemek için ultrason ölçümleri ile boy ve kilo verileri kullanılmıştır (75). Çalışma sonucunda kadınlar ve erkekler için normalin üst sınırları sırasıyla yaklaşık 12,3 ve 14,5 cm olarak belirtilmiştir.

### 2.7.2. Dalak Boyutunun Değerlendirilmesi

Birçok radyoloji kaynağında yaygın olarak kullanılan 12 cm'in üstü splenomegali olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca çalışmalar sonucunda bireyin cinsiyetine ve boyuna göre dalak uzunluğu için normalin üst sınırını belirleyebilen bir uygulamalar da oluşturulmuştur.

Ultrason, hastalarda kraniyokaudal ekseninde en uzun boyutun standart bir ölçümü ile splenomegaliyi değerlendirmek için en iyi yöntemdir. Dalak boyutu, başka nedenlerle yapılan BT veya MRG gibi diğer yöntemlerle de ölçülebilir ancak dalak uzunluğunun hesaplanması bu yöntemlerle ultrasonda olduğu kadar iyi doğrulanmamıştır (76).

Dalak boyutu, hastanın o anki hidrasyon durumuna, vücut pozisyonundaki veya ölçüm yaklaşımındaki değişiklikler nedeniyle farklı yöntemlerle veya hatta aynı yöntemle farklı zamanlarda ölçüldüğünde değişebilir. Genel olarak, zaman içinde bir eğilim olmadıkça yüzde 10 ila 20'lik bir varyasyon önemli kabul edilmez.

### 2.7.3. Splenomegali Nedenleri

Tablo 4: Splenomegali nedenleri

<b>SPLENOMEGALİ NEDENLERİ</b>
<b>Konjestif Nedenler</b>
Siroz
Kalp Yetmezliği
Portal Hepatik veya Splenik ven trombozu
<b>Malignite</b>
Lenfoma
Akut/Kronik Lösemi
Polistemi Vera
Multiple myeloma
Esansiyel trombositemi
Primer myelofibrozis
Primer splenik tümörler
Metastatik solid tümörler
<b>Enfeksiyonlar</b>
Viral – Hepatit, <i>infeksiyöz mononukleosis</i> , <i>sitomegalovirus</i>
Bakterial – <i>Salmonella</i> , <i>Brucella</i> , <i>tuberculosis</i>
Parazitik – Malaria, <i>schistosomiasis</i> , <i>toxoplasmosis</i> , <i>leishmaniasis</i>
Infektif endokarditis
Fungal enfeksiyonlar
<b>Inflamatuvar</b>
Sarkoidoz
Serum Hastalığı
Sistemik lupus eritematozus
Romatoid artirit (Felty sendromu)
<b>Infiltratif</b>
Gaucher hastalığı
Niemann-Pick hastalığı
Amiloidozis
Diğer lizozomal depo hastalıkları (mukopolisakkaridozlar)
Langerhans hücreli histiyositoz
Hemofagositik lenfositosis
Rosai-Dorfman hastalığı
<b>Hematolojik (hipersplenik) durumlar</b>
Akut/kronik hemolitik anemi
Orak Hücreli hastalığı
Rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör kullanımının ardından

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ VE TÜRÜ

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulundan 15.09.2021 tarihinde E-93471371-514.01.02 sayısı ile onay alınarak yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının tasarımı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Yönergesi, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek 9. maddesine, 26 Nisan 2014 tarih ve 28983 sayılı Resmî Gazete’de yayınlanan Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği’ne dayanılarak hazırlanan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kılavuzu’na uygun hazırlanmıştır.

#### 3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışma, hastanemize 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasında çeşitli dispeptik yakınmalar ile başvuran ve kendi isteği ile veya gerekli tıbbi endikasyon dahilinde üst gastrointestinal endoskopi işlemi uygulanan, hastane bilgi otomasyon sistemi AKGÜN üzerinden kayıtlarına ulaşılan toplam 16959 hasta taranarak yapıldı. Araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerini karşılayan 166 hastadan, tetkikleri tam olan 102 hasta çalışmaya alındı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 2010-2020 tarihleri arasında Gastroenteroloji endoskopi polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası hastalar
- Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsi sonucunda kronik atrofik gastrit tanısı almış olan hastalar

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Aktif ve kronik enflamasyon varlığı
- Tip 2 Diyabet Mellitus tanısı varlığı
- Gebelik ve laktasyon dönemi
- Kronik alkol kullanımı olanlar
- Bilinen malignite tanısı olanlar
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar
- *Helicobacter pylori* pozitif tanısı olanlar veya daha önce eradikasyon tedavisi alanlar çalışma dışında tutulacaktır.

#### 3.3. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Bireylerin hemogram, biyokimyasal parametreleri ve batin görüntülemeleri hasta bilgi sisteminden geriye yönelik olarak taranmıştır. Hastaların öyküleri, ilaç kullanım bilgileri yine hastane bilgi sisteminde geriye yönelik taranmıştır.

Tam kan sayımı ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri uygun tüp içerisine alınan kan ile Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarındaki cihazlarda çalışılmıştır.

Çalışmamızda araştırılan laboratuvar referans değerleri hemoglobin ve ALT için cinsiyete göre ayrı ayrı alınmıştır. Erkek hastalarda hemoglobin referans değeri 13,5-18 g/dL, kadın hastalarda ise hemoglobin referans değeri 12,5-16 g/dL olarak alınmıştır. Erkek hastalarda ALT üst sınır referans değeri 41 U/L, kadın hastalarda ise ALT üst sınır referans değeri 33 U/L olarak alınmıştır.

Her iki cinsiyet için MCV ve trombosit referans değerleri ise ortak olarak alınmıştır. Trombosit için referans değer aralığı 150-450 10<sup>9</sup>/L, MCV için ise 78-100 fL referans değerleri alınmıştır.

### 3.4. ENDOSKOPIK GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Hastane bilgi sisteminde taranan bilgiler doğrultusunda hastaların yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde Fujinon EG-530JR cihazı kullanılmıştır.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sonucu alınan endoskopik biyopsi örnekleri Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında Alcian Blue pH 2,5 ve Giemsa histokimyasal boyaları uygulanarak makroskopik ve mikroskopik olarak incelenerek raporlanmıştır.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluğuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum ve maksimum değerler) şeklinde sunulmuştur. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Ki-kare veya Fisher'in kesin testi, normal dağılan sürekli değişkenlerde ortalama kıyaslamada bağımsız gruplarda grup sayısına göre T testi ya da varyans analizi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca kıyaslamada ise grup sayısına göre Mann Whitney U veya Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanı kullanılmıştır. Araştırmada istatistiksel anlamlılık değeri  $P < 0,05$  olarak değerlendirilmiştir.

### 3.6. ETİK ÖNGÖRÜ

Araştırmamız Helsinki deklarasyonu ve iyi klinik uygulamaları ile uygun şekilde yürütüldü.

## 4. BULGULAR

Çalışmanın kurgulanma şekline göre 1 Ocak 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine dispeptik yakınmalar nedeniyle başvuran ve üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalar geçmişe yönelik tarandı. Hastane bilgi sisteminde endoskopik biyopsi sonucu raporlanmış olan ve tam kan sayımı, ALT değeri ve kronik atrofik gastrit tanısı alıp batın görüntülemesi yapılan hastalar seçildi. Hastalar seçilirken; aktif veya kronik enflamasyon varlığı olanlar, Tip 2 diyabet mellitus tanısı olanlar, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, kronik alkol kullanımı olanlar, bilinen malignite tanısı olanlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar, *Helicobacter pylori* pozitif tanısı olanlar veya daha önce eradikasyon tedavisi alanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Toplamda 16959 hasta kaydı incelendi. Mükerrer kayıt veya kontrolleri de dışladıktan sonra 166 tane kronik atrofik gastrit tanısı olan hasta bulundu. Bunların ise 102 tanesinin incelenen tetkikleri tamamlanmış olarak izlendi.

Hastalar ile ilgili istatistiksel değerlendirme sonrasında elde edilen bulgular, tablolar ve grafikler şu şekilde özetlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların (n:102) %62,7'si (n:64) kadın cinsiyette olarak tespit edildi. Hastaların %37,3'ü (n:38) ise erkek cinsiyet olarak izlendi. Hastaların cinsiyet dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Bk. Tablo 5)

**Tablo 5:** Hasta – Cinsiyet İlişkisi

Cinsiyet	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
Erkek	38	37,3
Kadın	64	62,7
Toplam	102	100,0

Çalışmaya alınan hastalar, çalışma kurgusundan ötürü 18-65 yaş arasındaki hastalar arasından seçilmiştir. 102 hastanın yapılan değerlendirme sonrası ortalama yaşı 56,08 (SS: +/-7,451) olarak saptandı. Çalışmada tanı koyulan en genç hasta 23 yaşında olup, en yaşlı hastalar ise üst sınır olarak alınan 65 olarak izlendi. Hastaların ortanca yaşı 57 olarak tespit edildi. (Bk. Tablo 6)

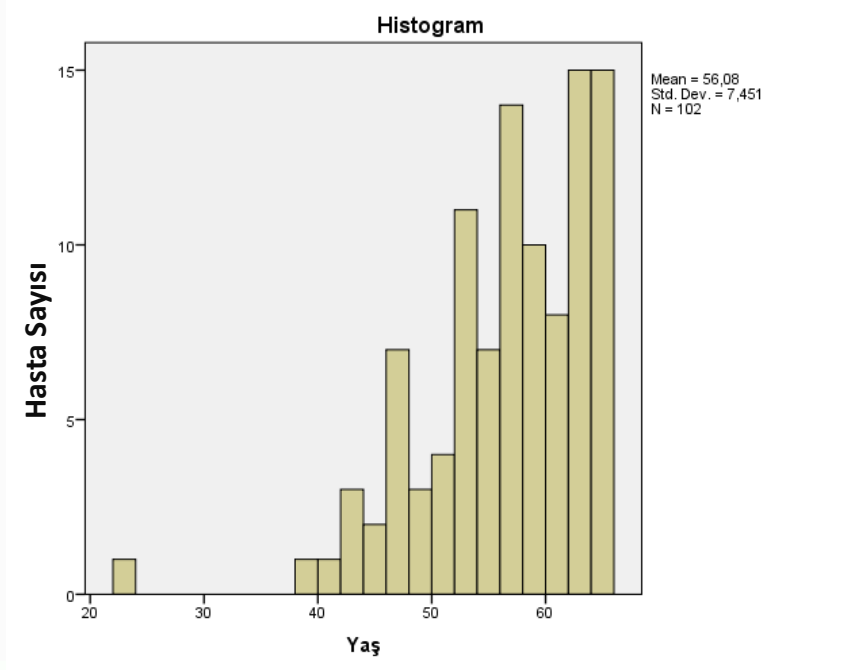
Hastaların yaş grafiği incelendiğinde 23 yaşındaki hastadan sonra 3. dekatın sonuna kadar tanı alan hasta olmadığı izlenmektedir. Sonrasında ise yaş arttıkça hasta görülme sıklığı nispeten artmış olarak izlenmektedir. (Bk. Grafik 2)

**Tablo 6:** Hasta – Yaş İlişkisi

Yaş	Değer
Ortalama Yaş	56,08
Ortanca Yaş	57,00
Varyans	55,519
Standart Sapma	7,451
Minimum Yaş	23
Maksimum Yaş	65



**Grafik 2:** Hasta – Yaş İlişkisi



Çalışmamızdaki hastaların incelenen abdominal görüntülemeleri sonrasında saptanan splenomegali ve hepatomegali varlığı ile üst endoskopik görüntülemesi ve biyopsi sonucu ile tespit edilen intestinal metaplazi varlığı aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Bk. Tablo 7)

Hepatomegali tespitinde, karaciğerin normalden büyük kabul edilme kriteri olarak ultrasonografik ölçümlerin kullanıma bağımlı olması ve uygulanan ölçüm tekniğiyle ilgili olmasından ötürü raporlayan hekimin karaciğer sağ lob uzunluğuna göre sayısal ve yazılı raporu kullanılmıştır. Bu durum aynı şekilde dalak ölçümlerinde de geçerli olmuştur. Dolayısıyla splenomegali tespiti de bu şekilde yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın %29,4'ünde (n:30) hepatomegali varlığı izlendi. Hastaların %3,9'unda (n:4) dalak normal boyutlarına oranla büyük izlenmiştir. Ancak istatistiksel değerlendirme yapacak kadar fazla hasta tespit edilemediği için splenomegali açısından diğer değişkenler için inceleme yapılmamıştır.

Hastaların biyopsi raporları incelenirken %70,6'sında (n:72) intestinal metaplazi varlığı izlenmiştir.

**Tablo 7:** Hepatomegali Splenomegali ve İntestinal Metaplazi Sıklığı

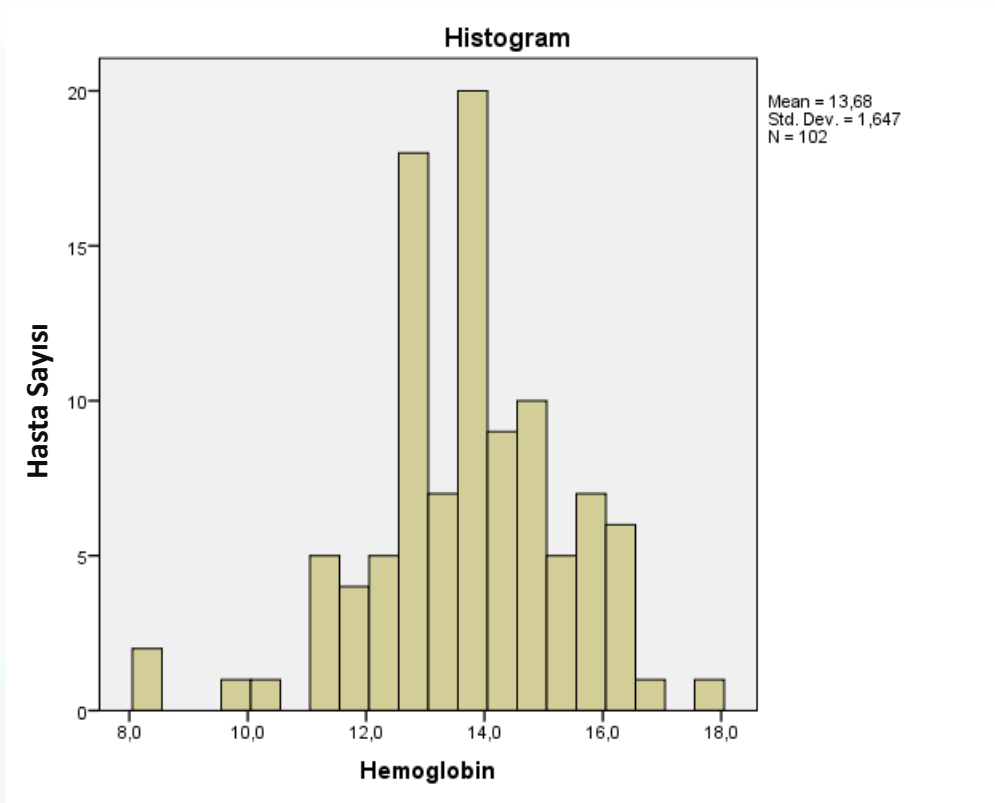
	Var (n)	Yüzde (%)	Yok (n)	Yüzde (%)
Hepatomegali Varlığı	30	29,4	72	70,6
Splenomegali Varlığı	4	3,9	98	96,1
İntestinal Metaplazi Varlığı	72	70,6	30	29,4

Hastaların laboratuvar bulgularını değerlendirdik. Bu kapsamda öncelikli olarak tam kan sayımında hemoglobin parametresini inceledik. Kronik atrofik gastrit hastalarında toplumda ön planda çeşitli mekanizmalar ile anemi gelişmiş olması beklenen bir durumdur. Ancak 102 hastanın hemoglobin değerleri incelendiğinde ortalama değer 13,682 g/dL (SS: +/-1,6473) izlenmiştir. Uç değerleri göz ardı ettiğimizde anemi açısından anlamlı bir bulgu elde edilememiştir. Elde edilen verilen tabloda verilmiştir. (Bk. Tablo 8)

**Tablo 8:** Hastaların Hemogloblin Değerlerinin İncelenmesi

Hemogloblin		Değer (g/dL)	Standart Hata
Ortalama Değer		13,682	,1631
95% Güven Aralığı	Alt Sınır	13,359	
	Üst Sınır	14,006	
5% Budanmış Ortalama		13,740	
Ortanca Değer		13,700	
Standart Sapma		1,6473	
Minimum Değer		8,3	
Maksimum Değer		17,6	

Hemogloblin değeri incelenen hastaların grafik olarak dağılımı incelendiğinde ise iki pik izlenmiş olup bu durum kadın ve erkek cinsiyetin ortalama hemogloblin değerlerinin farklı olmasına bağlanmıştır. (Bk. Grafik 3)



**Grafik 3:** Hastaların Hemogloblin Değerlerinin İncelenmesi

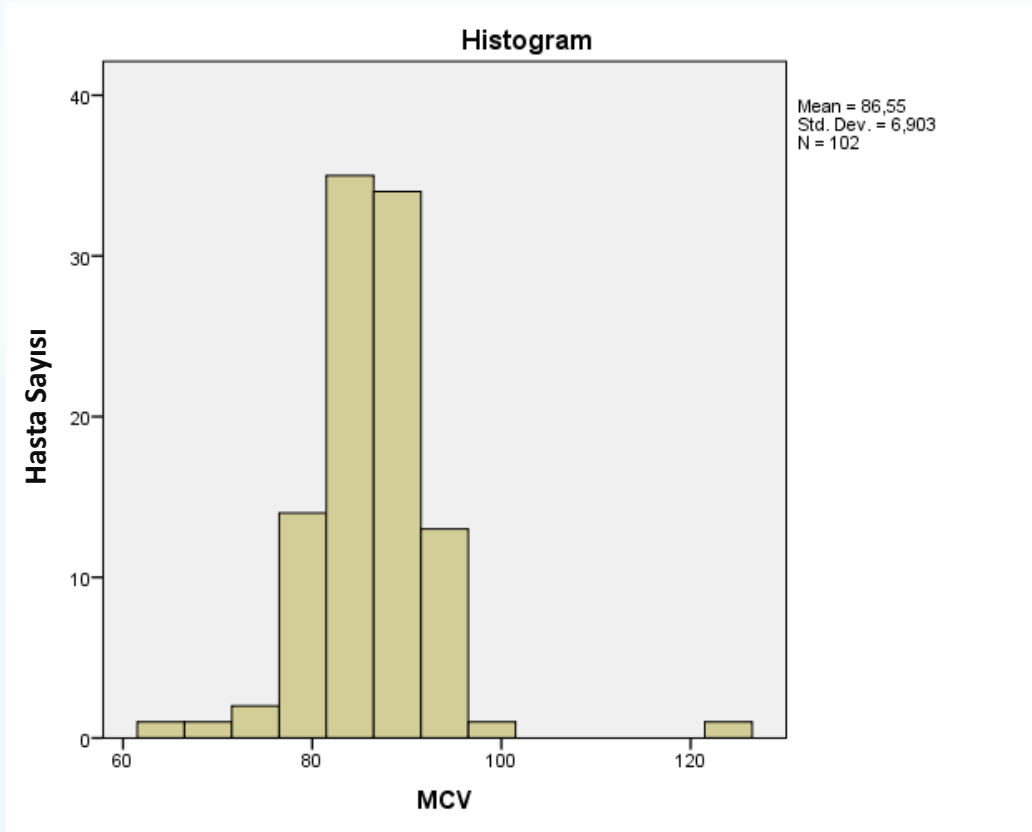
Tam kan sayımı değerlendirilen hastaların MCV (mean corpuscular volume) değerleri incelenmiştir. Kronik atrofik gastrit hastalarında, hastalığın patogeneğinde demir emilimindeki azalmaya bağlı olarak demir eksikliği anemisi ve yine kronik atrofik gastrit ile birlikteliği bilinen pernisiyöz anemi izlenebilmektedir. Bu durum bizi anemi sınıflamasında sık kullanılan eritrosit büyüklüğünü incelemeye yönlendirmiştir. 102 hastanın MCV değerleri incelenmiş olup ortalama MCV değeri 86,55 fL (SS: +/-6,903) bulunmuştur.

Hastalarda referans değerler olarak aldığımız 78-100 fL değerleri dışında değerler saptanmış olsa da bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. İlgili değerler tabloda verilmiştir. (Bk. Tablo 9) Hastaların MCV değerleri ayrıca sütun grafiğinde de aşağıda verilmiş olup hastaların çoğunluğunun MCV değeri referans değerleri arasında izlenmiştir. (Bk. Grafik 4)

**Tablo 9:** Hastaların MCV Değerlerinin İncelenmesi

MCV	Değer (fL)	Standart Hata
Ortalama Değer	86,55	,684
95% Güven Aralığı	Alt Sınır	85,19
	Üst Sınır	87,90
5% Budanmış Ortalama	86,54	
Ortanca Değer	86,00	
Standart Sapma	6,903	
Minimum Değer	64	
Maksimum Değer	126	

**Grafik 4:** Hastaların MCV Değerlerinin İncelenmesi

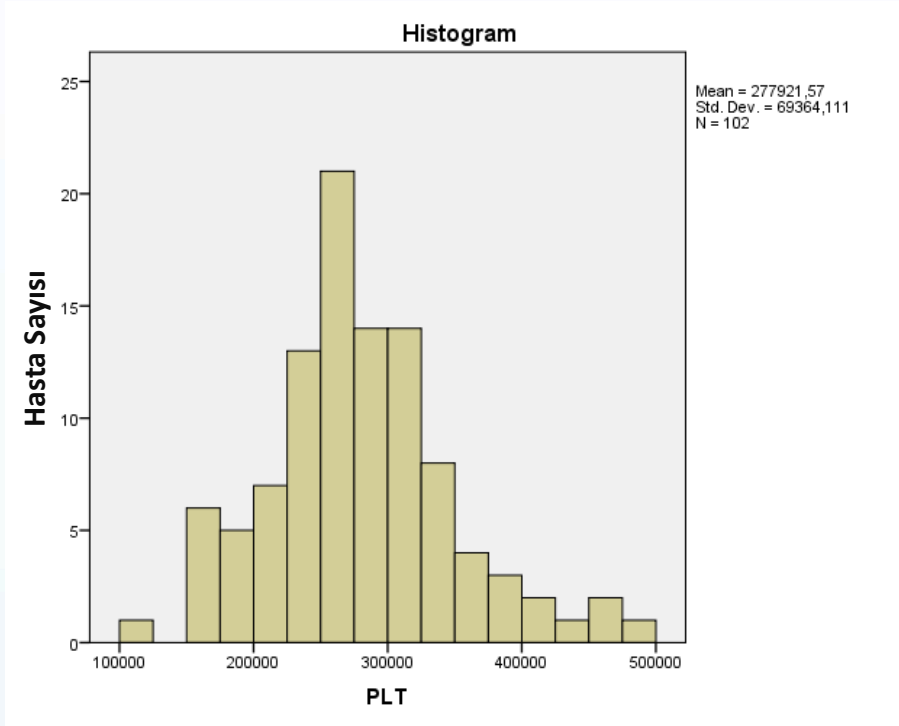


Tam kan sayımı deęerlendirilen hastaların deęerlendirilen deęişkenleri ile iliřkili olabileceęi dűřünülererek trombosit deęerleri incelenmiřtir. 102 hastanın trombosit deęerleri deęerlendirildięinde ortalama deęer 277921,57 (SS: +/-69364,111) izlenmiř olup ortanca deęer 272000 saptanmıřtır. Trombosit deęerleri tabloda ve sűtun grafięinde verilmiřtir. (Bk. Tablo 10 ve Grafik 5)

**Tablo 10:** Hastaların Trombosit Değerlerinin İncelenmesi

Trombosit		Değer (10 <sup>6</sup> /L)	Standart Hata
Ortalama Değer		277921,57	6868,070
95% Güven Aralığı	Alt Sınır	264297,16	
	Üst Sınır	291545,97	
5% Budanmış Ortalama		275563,18	
Ortanca Değer		272000,00	
Standart Sapma		69364,111	
Minimum Değer		113000	
Maksimum Değer		482000	

**Grafik 5:** Hastaların Trombosit Değerlerinin İncelenmesi



Çalıřmadaki hastaların karacięer hűcrelerinin hasar belirtici olarak ALT deęerleri incelenmiřtir. Karacięer hűcre hasarını belirlemede gűnümüz pratięinde ALT ve AST (aspartat aminotransferaz) kullanılmaktadır. ALT en yűksek konsantrasyonda karacięerde olmasından ۆtűrű tarafımızca deęerlendirmede kullanılmıřtır. Literatűrdeki çalıřmalar incelendięinde ALT dűzeyleri erkeklerde daha yűksek saptanmasının yanı sıra vűcut kitle indeksi, daha az derecede serum lipid dűzeyi ve yařtan etkilenmektedir.

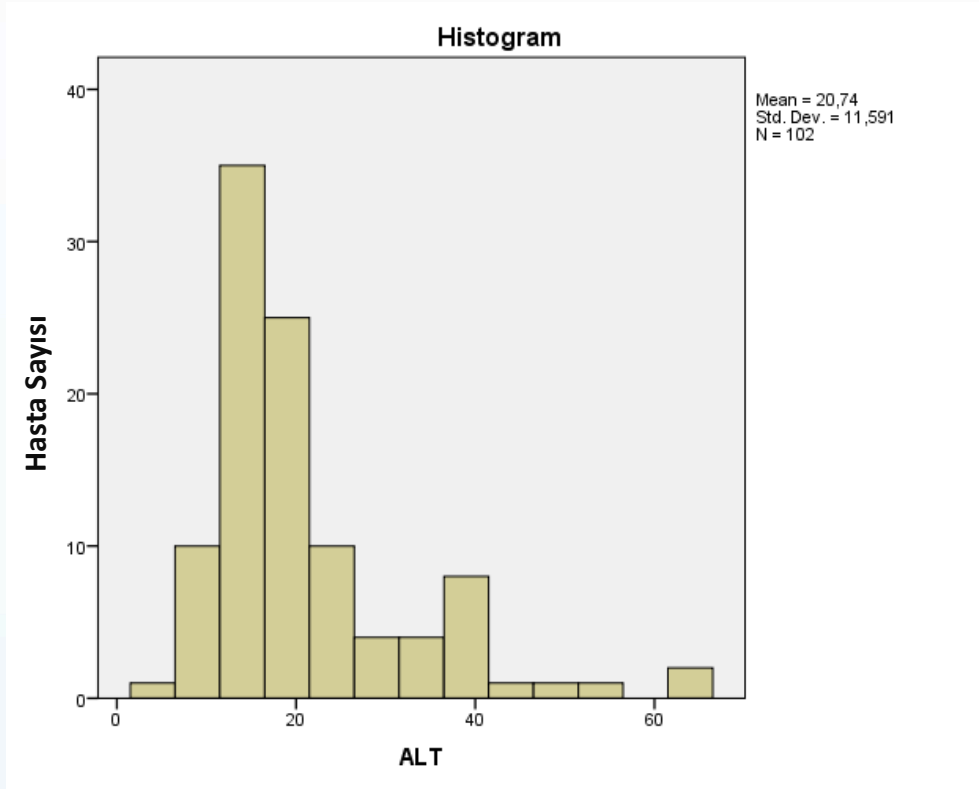
Hastaların ALT değerleri incelendiğinde ortalama değer 20,74 U/L (SS: +/- 11,591) saptanmıştır. Ortanca değer 17 U/L olarak izlenmiştir. Hastaların cinsiyete gűre referens değerleri farklı olarak alınmıştır. Erkeklerde ۆst sınır 41 U/L, ka-

dınlarda ise 33 U/L olarak referans alınmıştır. Hastaların elde edilen değerleri tablo ve sütun grafiğinde sunulmuştur. (Bk. Tablo 11 ve Grafik 6)

**Tablo 11:** Hastaların ALT değerlerinin İncelenmesi

ALT	Değer (U/L)	Standart Hata
Ortalama Değer	20,74	1,148
95% Güven Aralığı	Alt Sınır	18,46
	Üst Sınır	23,01
5% Budanmış Ortalama	19,51	
Ortanca Değer	17,00	
Standart Sapma	11,591	
Minimum Değer	4	
Maksimum Değer	66	

**Grafik 6:** Hastaların ALT Değerlerinin İncelenmesi

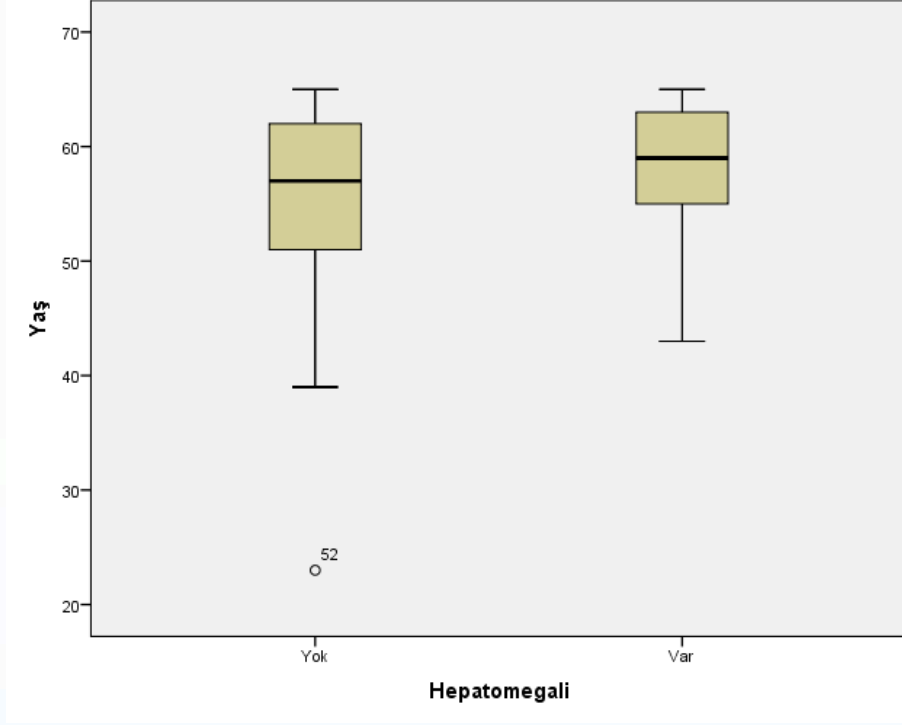


Çalışmamızda hepatomegali varlığının çeşitli değişkenlerle istatistiksel açıdan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Hepatomegali varlığının yaş ile ilişkisi tabloda ve sütun grafikte verilmiştir. (Bk. Tablo 12 ve Grafik 7) Hepatomegali varlığı olmayan hastaların ortalama yaşı 55,32 (SS: +/-7,957) izlenmiştir. Ortanca yaş ise 57 olarak saptanmıştır. Hepatomegali saptanan 30 hastanın ise ortalama yaşı 57,9 (SS: +/-5,786), ortanca yaşı ise 59 bulunmuştur. Hepatomegali yaş ilerledikçe daha çok tespit edilmiştir. Ancak değerlendirilen hasta grubunda hasta yaşının hepatomegali varlığı ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır.

Hepatomegali ve MCV değerinin ilişkisi çalışmamızda incelenmiştir. Bulgular tabloda verilmiştir. (Bk. Tablo 13) Karaciğer boyutu normal olarak değerlendirilen hastaların MCV ortalama değeri 87,15 fL (SS: +/-7,044), ortanca değeri 87 fL olarak saptanmıştır. Hepatomegali tespit edilen hastaların MCV ortalaması 85,1 fL (SS: +/-6,435) bulunmuş olup, ortanca değer 85,5 fL olarak izlenmiştir. MCV değeri ile hepatomegali varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Grafik 7: Hepatomegali Yaş İlişkisi**



Tablo 12: Hepatomegali Yaş İlişkisi

Hepatomegali Varlığı		Değer	Standart Hata		
Yaş	Hepatomegali Yok	Ortalama Yaş	55,32	,938	
		95% Güven Aralığı	Alt Sınır	53,45	
			Üst Sınır	57,19	
		5% Budanmış Ortalama	55,89		
		Ortanca Yaş	57,00		
		Varyans	63,319		
		Standart Sapma	7,957		
		Minimum	23		
		Maksimum	65		
		Değişkenlik Aralığı	42		
		Çeyrekler Açıklığı	12		
		Çarpıklık	-1,188	,283	
		Basıklık	2,483	,559	
		Hepatomegali Var	Ortalama Yaş	57,90	1,056
	95% Güven Aralığı		Alt Sınır	55,74	
			Üst Sınır	60,06	
	5% Budanmış Ortalama		58,26		
	Ortanca Yaş		59,00		
	Varyans		33,472		
	Standart Sapma		5,786		
	Minimum		43		
	Maksimum		65		
Değişkenlik Aralığı	22				
Çeyrekler Açıklığı	9				
Çarpıklık	-,893	,427			
Basıklık	,236	,833			

P değeri ,165 olarak bulunmuş olup  $p>0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 13: Hepatomegali MCV ilişkisi

Hepatomegali Varlığı		Değer (fL)	Standart Hata		
MCV	Hepatomegali Yok	Ortalama	87,15	,830	
		95% Güven Aralığı	Alt Sınır	85,50	
			Üst Sınır	88,81	
		5% Budanmış Ortalama	87,02		
		Ortanca	87,00		
		Varyans	49,624		
		Standart Sapma	7,044		
		Minimum	64		
		Maksimum	126		
		Değişkenlik Aralığı	62		
		Çeyrekler Açıklığı	6		
		Çarpıklık	1,788	,283	
		Basıklık	13,423	,559	
		Hepatomegali Var	Hepatomegali Var	Ortalama	85,10
95% Güven Aralığı	Alt Sınır			82,70	
	Üst Sınır			87,50	
5% Budanmış Ortalama	85,31				
Ortanca	85,50				
Varyans	41,403				
Standart Sapma	6,435				
Minimum	67				
Maksimum	98				
Değişkenlik Aralığı	31				
Çeyrekler Açıklığı	8				
Çarpıklık	-,525			,427	
Basıklık	1,148			,833	

P değeri ,150 olarak bulunmuş olup  $p > 0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmadaki hastaların hemoglobin değerleri ile hepatomegali varlığı incelenmiştir. Bulgular tabloda sunulmuştur. (Bk. Tablo 14)

Hastaların hepatomegali saptanan gruptakilerin ortalama hemoglobin değeri 13,237 g/dL (SS: +/-1,1601) saptanmıştır. Karaciğer boyutu normal sınırlarda değerlendirilen 72 hastanın ise hemoglobin ortalama değeri 13,868 g/dL (SS: +/-1,7865) olarak bulunmuştur. Hastaların hepatomegali varlığı ile hemoglobin değerleri arasından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



**Tablo 14:** Hepatomegali Hemoglobin İlişkisi

Hepatomegali Varlığı – Hemoglobin Değeri İlişkisi					
	Hepatomegali Varlığı	Hasta Sayısı	Ortalama Hb* Değeri (g/dL)	Standart Sapma	Standart Hata
Hemoglobin	Yok	72	13,868	1,7865	,2105
	Var	30	13,237	1,1601	,2118

\*Hb: Hemoglobin

P değeri ,078 olarak bulunmuş olup  $p>0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hastaların trombosit değerleri ile hepatomegali varlığı incelenmiştir. Bulgular tabloda sunulmuştur. (Bk. Tablo 15)

Hepatomegali saptanan 30 hastanın ortalama trombosit değeri 292733,33 (SS: +/-57248,360) bulunmuştur. Hepatomegalisi olmayan hastaların ise trombosit ortalama değeri 271750,00 (SS: +/-73310,213) olarak bulunmuştur. Hepatomegalisi olan hastaların trombosit ortalama değerleri, hepatomegalisi olmayan hastalarla kıyas edildiğinde görece olarak yüksek saptansa da bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermemektedir.

**Tablo 15:** Hepatomegali Trombosit İlişkisi

Hepatomegali Varlığı – Trombosit Değeri İlişkisi					
	Hepatomegali Varlığı	Hasta Sayısı	Ortalama PLT* Değeri ( $10^6/L$ )	Standart Sapma	Standart Hata
Trombosit	Yok	72	271750,00	73310,213	8639,691
	Var	30	292733,33	57248,360	10452,073

\*PLT: Platelet (Trombosit)

P değeri ,165 olarak bulunmuş olup  $p>0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda endoskopik biyopsi sonuçları incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunda intestinal metaplazi varlığı tespit edilmiştir. Bu durumun hepatomegali üzerine bir etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bulgular aşağıdaki tabloda sunulmuştur. (Bk. Tablo 16)

Hastaların %70,6'sında (n:72) intestinal metaplazi saptanmıştır. Bu hastaların %25'inde (n:18) hepatomegali saptanmıştır. Ancak intestinal metaplazi varlığının hepatomegali ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

**Tablo 16:** Hepatomegali İntestinal Metaplazi İlişkisinin İncelenmesi

Hepatomegali İntestinal Metaplazi İlişkisi		Hepatomegali		Toplam Hasta	
		Yok	Var		
İntestinal Metaplazi (IM*)	Yok	Hasta Sayısı	18	12	30
		IM Varlığı (%)	60,0%	40,0%	100,0%
		Hepatomegali Varlığı (%)	25,0%	40,0%	29,4%
		Toplam (%)	17,6%	11,8%	29,4%
	Var	Hasta Sayısı	54	18	72
		IM Varlığı (%)	75,0%	25,0%	100,0%
		Hepatomegali Varlığı (%)	75,0%	60,0%	70,6%
		Toplam (%)	52,9%	17,6%	70,6%
<b>Toplam Hasta</b>		Hasta Sayısı	72	30	102
IM Varlığı (%)		70,6%	29,4%	100,0%	
Hepatomegali Varlığı (%)		100,0%	100,0%	100,0%	
Toplam (%)		70,6%	29,4%	100,0%	

\*IM: İntestinal Metaplazi

P değeri ,130 olarak bulunmuş olup  $p>0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda kapsamına alınan hastaların sadece 4 tanesinde splenomegali saptanmıştır. Bu durumun hepatomegali açısından ilişkisi incelenmiş ve bulgular tabloda sunulmuştur. (Bk. Tablo 17)

102 hastaların sadece %3,9'unda (n:4) splenomegali tespit edilmiştir. Splenomegali tespit edilen 4 hastanın ise sadece 1 tanesinde hepatomegali mevcut bulunmuştur. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermemektedir.

**Tablo 17:** Hepatomegali Splenomegali İlişkisinin İncelenmesi

Hepatomegali Splenomegali İlişkisi		Hepatomegali		Toplam Hasta	
		Yok	Var		
Splenomegali	Yok	Hasta Sayısı	69	29	98
		Splenomegali Varlığı (%)	70,4%	29,6%	100,0%
		Hepatomegali Varlığı (%)	95,8%	96,7%	96,1%
		Toplam (%)	67,6%	28,4%	96,1%
	Var	Hasta Sayısı	3	1	4
		Splenomegali Varlığı (%)	75,0%	25,0%	100,0%
		Hepatomegali Varlığı (%)	4,2%	3,3%	3,9%
		Toplam (%)	2,9%	1,0%	3,9%
<b>Toplam Hasta</b>		Hasta Sayısı	72	30	102
Splenomegali Varlığı (%)		70,6%	29,4%	100,0%	
Hepatomegali Varlığı (%)		100,0%	100,0%	100,0%	
Toplam (%)		70,6%	29,4%	100,0%	

P değeri ,663 olarak bulunmuş olup  $p > 0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Araştırma kapsamında hepatomegalinin cinsiyet ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda verilen tabloda sunulmuştur. (Bk. Tablo 18)

Çalışmada kapsamındaki 102 hastanın 64 tanesi kadın, 38 tanesi erkek cinsiyettedir. 30 hastada hepatomegali saptanmıştır. Hepatomegali saptanan 30 hastanın %76,7'si (n:23) kadın cinsiyette olduğu izlenmiştir. Hepatomegalisi olan hastaların %23,3'ü (n:7) ise erkektir. Görece kadın cinsiyetin hepatomegali açısından baskın olduğu bulursa da bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tablo 18: Hepatomegali Cinsiyet İlişkisinin İncelenmesi

Hepatomegali Cinsiyet İlişkisi		Hepatomegali		Toplam Hasta	
		Yok	Var		
Cinsiyet	Erkek	Hasta Sayısı	31	7	38
		Cinsiyete Göre (%)	81,6%	18,4%	100,0%
		Hepatomegali Varlığı (%)	43,1%	23,3%	37,3%
		Toplam (%)	30,4%	6,9%	37,3%
	Kadın	Hasta Sayısı	41	23	64
		Cinsiyete Göre (%)	64,1%	35,9%	100,0%
		Hepatomegali Varlığı (%)	56,9%	76,7%	62,7%
		Toplam (%)	40,2%	22,5%	62,7%
<b>Toplam Hasta</b>		Hasta Sayısı	72	30	102
Cinsiyete Göre (%)		70,6%	29,4%	100,0%	
Hepatomegali Varlığı (%)		100,0%	100,0%	100,0%	
Toplam (%)		70,6%	29,4%	100,0%	

P değeri ,060 olarak bulunmuş olup  $p>0,05$ 'tir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 16959 hasta kaydı tarandıktan sonra *Helicobacter pylori* negatif kronik atrofik gastrit tanısı olan 102 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n:102) %62,7'si kadın (n:64) %37,3'ü erkek (n:38) olarak izlendi. Bu durum Otoimmün hastalıkların kadın cinsiyette daha baskın izlendiği savı ile paralellik göstermektedir. Ancak çalışmamızda bu sonuç istatistiki açıdan anlamlı değildir. Literatürde yapılmış bir derlemede izlenen çalışmalar incelendiğinde, Siurala ve arkadaşlarının Finlandiya'da 1968 yılında yaptığı çalışmada kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından daha fazla izlenmiştir. İhamaki ve arkadaşlarının 1979 yılında Finlandiya'da yaptığı bir başka çalışmada yine kadın hastaların erkek hastaların sayısına oranla daha fazla olduğu izlenmiştir. You ve arkadaşlarının 1998 yılında Çin'de yaptıkları çalışmalarında da kronik atrofik gastrit tanısı alan hastalarda kadın cinsiyet daha fazla izlenerek bizim çalışmamızdaki sonucu desteklemektedir (77).

Çalışmaya alınan 102 hastanın yaş ortalaması 56,08 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın tasarımı gereği 65 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmadaki tanı alan en genç hasta ise 23 yaşındadır. Dağılım incelendiğinde genel olarak yaşla beraber tanı alan hasta sayısının arttığı izlenmiştir. Ulaştığımız bu sonuç 1980'li yılların sonunda Finlandiya'da yaklaşık beş yüz hastanın endoskopik biyopsisi sonucunda yapılan dağılım ile tutarlılık göstermektedir (15). Yine Weck ve arkadaşlarının derlemesinde kronik atrofik gastrit tanısının yaşla beraber artış gösterdiği çalışmamızı desteklemektedir (77). İleri yaşla birlikte artış aslında atrofik gastrit tanısının geciktiğinin bir göstergesi olabilir. Çalışmamızda bir hasta 23 yaşında olup 30'lu yaşlarda vakaların izlenmemiş olması atrofik gastritin genellikle sinsi ve sessiz olmasının bir sonucu olabilir. Bu nedenle atrofik gastrit tanısında şüpheli olmak tanıdaki gecikmeleri önleyecektir.

Çalışmamızda ele alınan hastaların %29,4'ünde (n:30) karaciğer normal boyutlara oranla büyük tespit edilmiştir. Bu hastaların yaş aralığı 43-65 yaş arası olarak izlenmiş ve ortalama yaşı 57,9 olarak saptanmıştır. Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadın cinsiyet varlığı baskın olarak izlenmiştir. Hepatomegali saptanan hastaların %76,7'si (n:23) kadın cinsiyet olarak izlenmiştir. Hepatomegali saptanan 30 hasta incelendiğinde bu hastaların %25'inde (n:18) intestinal metaplazi izlenmiştir.

Kratzer ve arkadaşlarının 2003 yılındaki 2080 hasta arasında yapılan çalışmada normal popülasyonda %12 (n:239) oranında hepatomegali saptanmıştır. Bu durumda yüzdesel olarak (29,4%) hepatomegali çalışmamızda daha fazla tespit edilmiştir (63).

Çalışma sonucunda hepatomegali saptadığımız hastaların batın görüntülemeleri tekrar incelendiğinde bir hasta (n:1) haricinde kalan bütün hastalarda (n:29) karaciğer parankiminde steatoz tespit edilmiştir. Bir hastada (n:1) parankimde steatoz varlığı görülmemiştir. Steatoz saptanan hastaların üçünde Grade III steatoz saptanmış olup diğer hastalarda Grade I-II steatoz varlığı izlenmiştir.

Literatür incelendiğinde 2019 yılında Kawanaka ve arkadaşlarının bir çalışmada NASH hastalarında otoimmün gastrit prevalansı yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum otoimmün gastrit ve karaciğer arasında bir ilişki olduğu tezimizi destekleyici yöndedir (78).

Doğan ve arkadaşlarının 2013 yılında yapılan *Helicobacter pylori* pozitif tanısı olan dispeptik yakınmaları olan hastalarının *Helicobacter pylori* negatif hastaları ile olan karşılaştırmasında karaciğer dalak boyutlarının incelendiğinde anlamlı olarak pozitif hastalarda arttığı saptanmıştır. Ancak karaciğer/dalak oranı ise negatif hastalar yönünde artmış izlenmiştir. Saptanan karaciğer ve dalak boyutlarındaki artış *Helicobacter pylori* etkisi ile olabileceği düşünülmüştür. Yine ilgili çalışmada karaciğerde steatoz varlığı da izlenmiş olup, steatoz var olan grupta hem karaciğer hem de dalak boyutları anlamlı şekilde artmış izlenmiştir (79).

İlgili çalışmalar incelendiğinde çalışmamızda saptanan hepatomegalinin öncelikli olarak basit yağlanma/steatoz kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Literatürdeki diğer sayıca kısıtlı çalışmalarda ise karaciğerdeki yağlanma daha çok *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun ekstraintestinal etkisi ile ilişkilendirilmiş olup bu durumu ise çalışmamızla çatışan

nitelikte karşıt görüş olarak gösterilebilir. Ancak bu durumun netleştirilmesi için daha çok hastayı kapsayan ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmadaki hastaların dalak boyutları da tarafımızca incelenmiştir. Ancak istatistiki açıdan yeterli veri elde edecek kadar boyut farklılığı izlenmemiştir. Hastaların sadece %3,9'unda (n:4) splenomegali saptanmıştır.

Çalışmadaki 102 hastanın %29,4'ünde (n:30) intestinal metaplazi tespit edilmiştir. Ancak bu durum araştırma konusu durumlarla istatistiki açıdan bir ilişki göstermemiştir.

İncelenen hastaların laboratuvar parametrelerinde kronik atrofik gastrit tanısına sahip hastalarda beklendiği üzere anlamlı anemi ve MCV yüksekliği saptanmamıştır. Bununla beraber ALT ve trombosit değerleri de yol gösterici nitelikte farklılık taşımamaktadır.

Hastalarda PA ve/veya demir eksikliğine bağlı olarak anemi saptama beklentimiz vardı. Ancak anemi ilerlemiş atrofik gastrit varlığında ortaya çıkmakta, bir diğer ifade ile atrofik gastritin tanısının geciktiğinin göstergesidir. Kadın hastalardan 8 tanesinde hemoglobin değeri referans değerinin altında saptanarak anemi olarak değerlendirilmiştir. Erkek hastaların ise kadın hastalara oranla yüzdesel açıdan daha fazla olmak üzere 10 tanesinde anemi saptanmıştır. Ancak bu durum istatistiksel açıdan ilişkili bulunmamıştır. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13,68 g/dL (SS: +/-1,64) olarak saptanmıştır. Bu durum çalışma hastalarının atrofik gastritlerinin ileri evre olmadığı sonucunu doğurabilir. Bu saptanan değerler istatistiki olarak bir ilişkiyi temsil etmese dahi hasta sayısının fazla olacağı ve prospektif tasarımı çalışmaları açısından yol gösterici olabilir. Benzer durum MCV ortalamasında da söz konusudur. Çalışmamızda değerlendirilen 102 hastanın MCV ortalaması 86,5 fL (SS: +/-6,9) olarak saptandı. Bir hastanın MCV değeri 126 olarak uç değer olarak izlenmiştir. Ayrıca 6 hastanın MCV değeri referans alt sınır değer 78'in altında izlendi. MCV deki beklenen artışın görülmemesi hastalarımızdaki atrofik gastritin şiddetli ve ileri evrede olmaması şeklinde yorumlanabilir.

Trombositopeni, *Helicobacter pylori* gastriti ile ilişkili olduğu daha önceki yayınlarda gösterilmiştir. Literatürde otoimmün mekanizmaya dayanan atrofik gastritin trombositopeni ile direkt ilişkisine dair yayınlar yetersizdir. İncelenen hasta grubunun trombosit değerlerinin ortalaması 277921 (SS: +/-69364) olarak saptanmıştır. Dahil edilen hastaların trombosit değerleri incelendiğinde hepatomegali ve splenomegali varlığı ile ilişkili anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Trombositopeninin atrofik gastrit varlığında beklenen bir bulgu olmadığı kanaatinde olmakla birlikte kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz. Trombositopeni varlığında mutlaka *Helicobacter pylori* araştırılması önerilmelidir.

Çalışmada alınan hastaların ALT değerleri incelendiğinde ortalama değer 20,74 U/L (SS: +/-11,59) olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyette ALT referans üst değerinin daha yüksek olduğunu da göz önüne almakla beraber erkeklerde ALT referans değer aralığında saptandı. Kadın hastalarda ise 9 kişide ALT değeri hafif şiddetli olarak artmış izlendi. Bu 9 hastanın ise 5 tanesinde aynı zamanda eşlik eden hepatomegali varlığı mevcuttu. Ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

## 5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmamıza dahil edilme ve dışlama kriterlerimize uyan, her iki cinsiyetten de hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar parametreleri, radyolojik görüntülemeleri ile ilgili bilgiler elde edilip, elde edilen bulgular değerlendirilmiştir. Literatürde direk konuyla ilişkisi olmasa dahi var olan çalışmalarla karşılaştırılıp değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmamızda araştırılan konular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmasa dahi araştırma konumuzun ileride yapılacak çalışmalara yol gösterici bulgular ortaya koyduğunu düşünmekteyiz.

## 5.2. ÇALIŞMANIN KISITLI YÖNLERİ

Çalışmaya alınan hasta grubunun tek merkezli olarak SBU Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden seçilmesi çalışmayı kısıtlayan faktörlerden biridir. Atrofik gastrit hastalığının sinsi seyirinden ötürü geç tanı alması veya hastalığa tanı konmasının atlanması daha az sayıda hasta ile çalışmayı tasarlamamıza sebep olmuştur. Ayrıca çalışmanın retrospektif



olması ve hastaların patolojik tanısı olsa dahi araştırılan diğer parametreleri eksik hastaların sayıca fazla olması da çalışmamızı kısıtlayan etkenlerden biridir.

Literatürde konuyla ilgili az sayıda çalışma olmakla beraber çalışmanın çok merkezli, daha fazla sayıda hasta ile prospektif olarak yapılması daha iyi sonuçlar ortaya koyabilir.

## 6. SONUÇ

Araştırmamız sonucunda araştırma konusu olan kronik atrofik gastrit tanısı olan hastalarımızın bir kısmında karaciğer boyutu büyük saptanmıştır. Fakat bu durum için yaş, cinsiyet veya incelenen diğer parametreler açısından istatistiksel anlamda bir farkı bulunamamıştır.

Bu durum *Helicobacter pylori* negatif kronik atrofik gastrit hastalığının genel popülasyonda nadir görülmesine bağlı olarak kliniğimizde de hasta sayısının az saptanmasına bağlanabilir. Ayrıca araştırmanın tek merkezli olarak yapılması, retrospektif olarak kurgulanması araştırmada kısıtlılık olarak gösterilebilir.

Literatürde sayıca az olarak çalışma izlenmiş olup incelenmesi açısından değerli bir konudur. Çalışmamız literatüre bir katkı yapacaktır. Bu konuda çok merkezli, prospektif ve hasta sayısı fazla olan çalışmalar değerli olacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Dixon MF GR, Yardley JH, Correa P. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis Helicobacter. 1997;2 Suppl 1:S17.
2. Dixon MF GR, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20:1161.
3. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S, et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(12):1460-6.
4. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis. 2008;40(8):650-8.
5. Marcos-Pinto R CF, Dinis-Ribeiro M, et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:1451.
6. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. Virchows Arch. 2014;464(4):403-7.
7. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. Gastrointest Endosc. 2013;77(2):284-92.
8. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev. 2015;20(1):25-40.
9. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc. 2010;71(7):1150-8.
10. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. Autoimmun Rev. 2019;18(3):215-22.
11. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84(3):223-43.
12. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. Arch Intern Med. 1999;159(15):1726-30.
13. Varis K, Ihamaki T, Harkonen M, Samloff IM, Siurala M. Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. Scand J Gastroenterol. 1979;14(2):129-39.
14. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. Clin Exp Gastroenterol. 2017;10:19-27.
15. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol. 2015;50(6):657-67.

16. Silveira PA, Wilson WE, Esteban LM, Jordan MA, Hawke CG, van Driel IR, et al. Identification of the Gasa3 and Gasa4 autoimmune gastritis susceptibility genes using congenic mice and partitioned, segregative and interaction analyses. *Immunogenetics*. 2001;53(9):741-50.
17. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673-9.
18. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529-41.
19. Fong TL, Dooley CP, Dehesa M, Cohen H, Carmel R, Fitzgibbons PL, et al. Helicobacter pylori infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology*. 1991;100(2):328-32.
20. Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Campylobacter pylori in a sample of Finnish population: relations to morphology and functions of the gastric mucosa. *Gut*. 1988;29(7):909-15.
21. Annibale B, Marignani M, Azzoni C, D'Ambra G, Caruana P, D'Adda T, et al. Atrophic body gastritis: distinct features associated with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 1997;2(2):57-64.
22. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784.
23. Mossi S, Meyer-Wyss B, Renner EL, Merki HS, Gamboni G, Beglinger C. Influence of Helicobacter pylori, sex, and age on serum gastrin and pepsinogen concentrations in subjects without symptoms and patients with duodenal ulcers. *Gut*. 1993;34(6):752-6.
24. Ricci C, Vakil N, Rugge M, Gatta L, Perna F, Osborn JF, et al. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):1910-5.
25. De Re V, Orzes E, Canzonieri V, Maiero S, Fornasarig M, Alessandrini L, et al. Pepsinogens to Distinguish Patients With Gastric Intestinal Metaplasia and Helicobacter pylori Infection Among Populations at Risk for Gastric Cancer. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(7):e183.
26. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784-9.
27. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-8.
28. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(1):60-9.
29. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, et al. High Salt Intake Is Associated with Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1133-8.
30. Jeong S, Choi E, Petersen CP, Roland JT, Federico A, Ippolito R, et al. Distinct metaplastic and inflammatory phenotypes in autoimmune and adenocarcinoma-associated chronic atrophic gastritis. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(1):37-44.
31. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE),

- European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-88.
32. Radyk MD, Burclaff J, Willet SG, Mills JC. Metaplastic Cells in the Stomach Arise, Independently of Stem Cells, via Dedifferentiation or Transdifferentiation of Chief Cells. *Gastroenterology*. 2018;154(4):839-43 e2.
33. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulsom R, Wright NA, et al. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest*. 1999;79(6):639-46.
34. Conchillo JM, Houben G, de Bruine A, Stockbrugger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(4):307-12.
35. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*. 1994;57(3):324-9.
36. Barros R, Freund JN, David L, Almeida R. Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2. *Trends Mol Med*. 2012;18(9):555-63.
37. Gonzalez CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023-32.
38. Ikeda T, Senoue I, Hara M, Tsutsumi Y, Harasawa S, Miwa T. Gastric pseudopolyposis: a new clinical manifestation of type A gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1985;80(2):82-90.
39. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Z Gastroenterol*. 1992;30(10):729-35.
40. Pittman ME, Voltaggio L, Bhaijee F, Robertson SA, Montgomery EA. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1611-20.
41. Jones CM, Callaghan JM, Gleeson PA, Mori Y, Masuda T, Toh BH. The parietal cell autoantigens recognized in neonatal thymectomy-induced murine gastritis are the alpha and beta subunits of the gastric proton pump [corrected]. *Gastroenterology*. 1991;101(2):287-94.
42. Stolte M, Bethke B, Ruhl G, Ritter M. Omeprazole-induced pseudohypertrophy of gastric parietal cells. *Z Gastroenterol*. 1992;30(2):134-8.
43. Gomez JM, Wang AY. Gastric intestinal metaplasia and early gastric cancer in the west: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(6):369-78.
44. Kohli Y, Kato T, Suzuki K, Tada T, Fujiki N. Incidence of atrophic gastritis with age in Japan and Canada. *Jpn J Med*. 1987;26(2):158-61.
45. Yamasaki Y, Uedo N, Kanzaki H, Kato M, Hamada K, Aoi K, et al. Investigation of mucosal pattern of gastric antrum using magnifying narrow-band imaging in patients with chronic atrophic fundic gastritis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):302-8.
46. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis*. 1986;153(4):658-63.

47. Falk P, Roth KA, Boren T, Westblom TU, Gordon JI, Normark S. An in vitro adherence assay reveals that Helicobacter pylori exhibits cell lineage-specific tropism in the human gastric epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(5):2035-9.
48. Noach LA, Rolf TM, Tytgat GN. Electron microscopic study of association between Helicobacter pylori and gastric and duodenal mucosa. J Clin Pathol. 1994;47(8):699-704.
49. Graham DY, Opekun A, Lew GM, Klein PD, Walsh JH. Helicobacter pylori-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. Gastroenterology. 1991;100(6):1571-5.
50. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15(8):885-91.
51. El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Kim JG, Akamatsu T, Gurer IE, Simjee AE, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol. 2001;96(3):666-72.
52. Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of Campylobacter pylori gastritis. Am J Gastroenterol. 1988;83(10):1168-71.
53. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Barbosa AJ, Lima Junior GF, Oliveira CA. Helicobacter pylori acute gastritis: histological, endoscopic, clinical, and therapeutic features. Am J Gastroenterol. 1991;86(11):1592-5.
54. Salmeron M, Desplaces N, Lavergne A, Houdart R. Campylobacter-like organisms and acute purulent gastritis. Lancet. 1986;2(8513):975-6.
55. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust. 1985;142(8):436-9.
56. Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol. 1987;82(3):192-9.
57. Tsay FW, Hsu PI. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases. J Biomed Sci. 2018;25(1):65.
58. Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B, Guan Q, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol. 2010;45(6):665-76.
59. Mwafy SN, Afana WM. Hematological parameters, serum iron and vitamin B12 levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with Helicobacter pylori: a case-control study. Hematol Transfus Cell Ther. 2018;40(2):160-5.
60. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30.
61. Razuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter. 2018;23 Suppl 1:e12520.
62. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawan P, Manatsathit W, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Helicobacter pylori and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2018;52(5):386-91.

63. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V, Roemerstein Study G. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med.* 2003;22(11):1155-61.
64. Naylor CD. The rational clinical examination. Physical examination of the liver. *JAMA.* 1994;271(23):1859-65.
65. Sergio Morini GC, Simone Carotti, Eugenio Gaudio. *Liver Diseases*2020. 3-16 p.
66. Wolf DC. Evaluation of the Size, Shape, and Consistency of the Liver. In: rd, Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* Boston1990.
67. Loloi J, Patel A, McDevitt P, Bruno MA, Riley T. How Strongly Do Physical Examination Estimates and Ultrasonographic Measurements of Liver Size Correlate? A Prospective Study. *Am J Med.* 2019;132(1):103-8.
68. Zoli M, Magalotti D, Grimaldi M, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Physical examination of the liver: is it still worth it? *Am J Gastroenterol.* 1995;90(9):1428-32.
69. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D, et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):e107-11.
70. Kromrey ML, Ittermann T, vWahsen C, Plodeck V, Seppelt D, Hoffmann RT, et al. Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *Eur J Radiol.* 2018;106:32-7.
71. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis.* 1995;171 Suppl 1:S15-8.
72. Chau TN, Lai ST, Tse C, Ng TK, Leung VK, Lim W, et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):292-6.
73. Long RG, Scheuer PJ, Sherlock S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1977;72(6):1204-7.
74. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69(4):545-50.
75. Chow KU LB, Seifried E, Bonig H. Spleen Size Is Significantly Influenced by Body Height and Sex: Establishment of Normal Values for Spleen Size at US with a Cohort of 1200 Healthy Individuals. 2016:279:306.
76. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S, Szejnfeld J, Ahmed M. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(5):1510-3.
77. Weck MN, Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1083-94.
78. Kawanaka M, Tanikawa T, Kamada T, Ishii K, Urata N, Nakamura J, et al. High Prevalence of Autoimmune Gastritis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Intern Med.* 2019;58(20):2907-13.
79. Dogan Z, Filik L, Ergul B, Sarikaya M, Akbal E. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(1):107-10.

## S-012 Görme Kaybının Ayırıcı Tanısında Zorluklar

**Nilüfer Kale İçen, Sami Ömerhoca, Ece Akalın Akkaş, Nurhan Kaya Tutar**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

### Giriş:

Erişkinlerde nörojenik görme kaybının en yaygın nedenlerinden olan idiyopatik veya demiyelinatif Optik Nörit(ON) ve İskemi Optik Nöropati'nin(ION) oldukça farklı prognostik etkileri olması nedeniyle akut aşamada ayırt etmek önemlidir.

Bu yazımızda amacımız, ION'lu bir hasta kohortunun retrospektif analizini yaparak ON'den klinik ve laboratuvar özellikler açısından farkını belirlemektir.

### Metod:

Hastanemiz demiyelinizan hastalıklar ve optik nörit ünitesindeki görme kaybı şikayetiyle takipli hastalardan demiyelinizan karakterde olmayanlar ele alındı. Toplam 12 ION hastası tespit edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, özgeçmiş, ağrı varlığı, etkilenen göz, Snellen görme keskinliği, Görme Alanı(GA), göz dibi incelemesi, Manyetik Rezonans(MR), VEP(visual evoked potential), Beyin Omurilik Sıvısı(BOS) bulguları açısından incelendi.

### Sonuç:

12 hastanın 4'ü erkek , 8'i kadındı, yaş ortalaması 58'di. Hastaların 5'inde sağ, 6'sında sol göz etkilenmişti. Sadece bir hastada akut fazda ağrı kliniği vardı.

Görme keskinliği hastaların 3'ünde el hareketi düzeyinde, birinde tam görme kaybı şeklindeydi. GA incelemesi bulunan 5 hastanın birinde antitudinal ,4'ünde tam görme kaybı vardı. Göz dibi incelemesi bulunan 10 hastadan 3'ünde optik diskte ödem , 7'sinde solukluk izlendi.

Kranial ve orbita MR'da sadece bir hastada optik sinirde atrofi görüldü. VEP yanıtları 6 hastada geç latensliydi, 3 hastada hiç yanıt alınamadı. LP yapılan 7 hastanın BOS protein ve hücre değerleri normal sınırlardaydı, sadece bir hastada oligoklonal band(OKB) pozitifliği.

### Tartışma:

ION daha geç yaşta başlaması, ani başlangıçlı ve ağrısız oluşu, altitudinal görme alan defekti, disk ödemi, MR incelemelerinin normal olması , BOS'ta hücre ve protein artışı izlenmemesi ve OKB negatif oluşuyla ON'dan ayırt edilebilir.

Bu belirteçler görme kaybıyla gelen hastanın klinik tanı ve tedavisine katkı sağlayacaktır.

S-013

## The Presence of Chronic Diseases and The Frequency and Distribution of Multidrug Use in Inpatients in The Physical Medicine and Rehabilitation Service

**Suna Bürkük** Geriatri Uzman Doktor Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı

sunaburkuk@gmail.com Tel:05058232221

**Pınar Özge Başaran** FTR Uzman Doktor Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

pinarozge@yahoo.com Tel 0535-479-33-97

**Objective:** The frequency and distribution of multidrug use, also known as polypharmacy, can be quite significant among inpatients, particularly those with chronic diseases. In the case of inpatients with chronic diseases, they may require multiple medications to manage their conditions effectively. In our study, it is aimed to detect concomitant chronic diseases in inpatients and to determine the frequency and frequency of medications used by these patients. According to the results, measures that should be taken when giving prescriptions to patients will be planned.

**Materials and Methods:** Patients who were hospitalized in physical medicine and rehabilitation service between January 2023 and July 2023 were retrospectively examined in our study. Sociodemographic characteristics of inpatients were recorded. Common chronic diseases found among inpatients include cardiovascular diseases (such as hypertension and heart failure), respiratory diseases (such as chronic obstructive pulmonary disease), diabetes mellitus were recorded. After all the medications they use were noted.

**Results:** 198 patients admitted to the physical therapy service in the first 6 months of 2023, 142 were women (71%) and 56 were men (29%). The average age of inpatients is 65.5 (age between 30-93 ). Hypertension was detected in 51 of these patients (25.75%), diabetes in 30 patients (15.15%), coronary artery disease in 27 patients (13.63%), chronic obstructive lung disease in 22 patients (11.11%) thyroid dysfunction in 18 patients (9.09%). 53.2% of these patients had four or more drug use.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were the most commonly used drug group when they were admitted to the service, with 70.7% (n:140). 30% of the patients taking NSAIDs were using two NSAIDs together. 39.4% of patients taking NSAIDs were taking muscle relaxant together. Also, 23.9% of patients using NSAIDs were taking gabapentin or pregabalin for neuropathic pain.

After NSAIDs the most commonly used drug group was cardiovascular system drugs with 54.54% (n:108). And gastroprotective drugs are at the third place. Gastroprotective drug use rate was 44%

**Discussion:** The frequency and distribution of multidrug use among inpatients can vary depending on factors such as the type and severity of chronic diseases, patient demographics, and hospital settings. In certain cases, inpatients may be taking a large number of medications due to complex health conditions and treatments.

As can be understood from the above data, the frequency of chronic diseases and multidrug use is high because the average age of patients admitted to the physical therapy service is high. These patients often use one or two NSAID agents together. Patients are also taking muscle relaxant medication and neuropathic pain medications

**Conclusion:** To mitigate the risks associated with polypharmacy, healthcare professionals in hospitals strive to optimize medication regimens by considering factors such as drug efficacy, safety, patient preferences, and potential interactions. Considering all these factors it is important that the drugs must be evaluated and minimized. In our service, the medications used by these patients for pain are evaluated during discharge and the lowest possible dose of medication is prescribed at discharge.

S-014

## Epilepsi Hastalarında Nöbet Baskılayıcı İlaç Olarak Levetirasetam Kullanımı ile İlişkili Psikiyatrik Yan Etkilerin Türk Toplumunda Değerlendirilmesi

Öğr.Gör.Dr. Furkan SARIDAŞ, Doç.Dr. Aylın BİCAN DEMİR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

**AMAÇ:** Epilepsi anormal senkronizasyon, nöronal hipereksitabilite, nöronal ağların hipersenkronizasyonu ilge giden bir santral sinir sistemi patolojisidir. Yaşa ve cinsiyete göre insidans değişken olup, prevalans 6 – 18,5/1000 arasındadır. Epilepsili bireylerin psikiyatrik hastalıklarına yatkınlığı atılmıştır. **Özellikle** temporal lob epilepsilerde belirgin hem nöbetlerin kendisi, hem de kullandığımız nöbet baskılayıcı ilaçların kendileri de %15-20 oranda yan etki olarak iatrojenik psikoz ve davranış bozukluklarına sebep olabilir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Nöbet baskılayıcı ilaç olarak Levetirasetam tedvisi kullanan tarafımızca en az 5 yıl takipli 139 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. **İlaç kullanımı sonrası** hastaların kendilerinin veya yakınlarının belirttikleri psikiyatrik yan etkiler olarak sinirlilik, agresif davranışlar, emosyonel değişiklik, ajitasyon ve öfke değerlendirildi. Bilinen psikiyatrik yakınması veya tedavisi alan hastalar veya mental retarde olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

**BULGULAR:** 88'i kadın 51'i erkek 136 hastanın yaş ortalaması 46 (18-70) idi. Nöbet tipleri: % 44 fokal epilepsi, %56 jeneralize epilepsi şeklindeydi. Levetirasetam ortalama dozu 1250 mg/gündü (500-3000 mg/gün). Ortalama 16 günde psikiyatrik **şikayetler** ortaya çıktı. En sık gözlenen yan etkiler sıklık sırasına göre; sinirlilik %100, Ajitasyon %38 sıklıkta (LEV belirgin) **tüm ilaçlarda**, Öfke %25 sıklıkta, %1 oranında psikoz (ortalama Levetirasetam 1250 mg/gün dozda) saptandı

**SONUÇ:** Epilepsi tanılı hastalara sıklıkla psikiyatrik ko-morbiditenin **eşlik edebileceğini bilmekteyiz ama tedavi amaçlı başladığımız nöbet baskılayıcı ilaçlarında psikiyatrik yan etkileri açısından dikkatli olunmasını çalışmamızla öngörmekteyiz**. Bunlara bağlı ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar non-iyatrojenik psikiyatrik bozukluklara göre daha iyi seyirlidir ve ilaç kesilmesine takiben düzelmektedir. Levetirasetamın nöron spesifik **yüksek voltajlı Ca<sup>2+</sup> kanalları** aracılığıyla Ca<sup>2+</sup> akışını engellediği ve GABA ve glisin kapılı akımları tersine çevirdiği öne sürülmektedir. Epilepsi dışında anksiyete bozuklukları, distoni, levadopa ve nöroleptik ilaçlara bağlı olarak gelişen tardiv diskinezinin tedavisinde de kullanılmaktadır. Güvenilir bir ilaç profiline ve farmakokinetik özelliklere sahip olması ve karaciğer metabolizmasının az olması nedeniyle ilaç etkileşimlerinin düşük olması, Levetirasetamın yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Levetirasetam kullanımına bağlı psikoz görülme oranı %1- 1.4 arasında değişmektedir. Nöbet baskılayıcı ilaçlarla yapılan çalışmalarda psikiyatrik yan etkiler açısından afektif bozukluk, agresif davranışlar, halüsinasyon, psikoz ve kişilik değişiklikleri gözlenmiştir.



S-015

## Ultrasonografi ile Ölçülen Subkutan Yağ Doku Kalınlığı Sarkopeni İlişkili Parametreler için Radyolojik bir belirteç olabilir mi?

Hakan Baş<sup>1</sup>, Arzu Okyar Baş<sup>2\*</sup>, Yelda Öztürk<sup>3</sup>, Merve Güner<sup>2</sup>, Serdar Ceylan<sup>2</sup>, Meltem Koca<sup>4</sup>, Merve Hafizoğlu<sup>2</sup>, Zeynep Şahiner<sup>2</sup>, Cafer Balcı<sup>2</sup>, Burcu Balam Doğu<sup>2</sup>, Mustafa Cankurtaran<sup>2</sup>, Meltem Halil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Gazi Mustafa Kemal Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi, Radyoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Sağlık Bakanlığı Eskişehir Şehir Hastanesi, Geriatri Ünitesi, Eskişehir, Türkiye

<sup>4</sup> Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Geriatri Ünitesi, Ankara, Türkiye

**AMAÇ:** Subkutan yağ doku kalınlığı (SYDK) ultrasonografi (US) ile ölçülen bir parametre olup önceki çalışmalarda Dual-energy X-ray absorptiometri (DXA) ile ölçülen segmental ve total yağ kitlesini doğru şekilde ön gördüğü gösterilmiştir. SYDK ile kas gücü, kütlesi ve diğer antropometrik ölçümlerin (AÖ) ilişkisine dair bilgi ise kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı SYDK ile antropometrik ölçümler, el kavrama gücü (kas gücü), Bioelektriksel impedans analizi (BIA) ile yapılan vücut analizi ölçümleri ve US ile ölçülen kas kütlesi ölçümleri ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** 65 yaş ve üzeri toplam 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Baldır çevresi (BaÇ), kol çevresi (KoÇ), kalça çevresi (KaÇ), Bel çevresi (BeÇ) ve Vücut Kitle İndeksi (VKI) antropometrik ölçümler için değerlendirildi. BIA ile yağ kütlesi (YK), yağ yüzdesi (YY), yağsız kas kitlesi indeksi (FFMI) ve faz açısı (FA) ölçüldü. US ile abdominal kas kalınlıkları; )rektus abdominis (RA), eksternal oblik (EO), internal oblik (IO) ve transversus abdominis (TA)) ölçüldü.

**BULGULAR:** Katılımcıların medyan yaşı 71(67-76) ve %65.5'i (n=91) kadındı. SYDK ile BaÇ (r= 0.315, p<0.001), KoÇ (r= 0.432, p<0.001), KaÇ (r= 0.354, p<0.001), BeÇ (r= 0.199, p=0.019), VKI (r= 0.334, p=0.001), YK (r= 0.466, p<0.001), YY (r= 0.443, p<0.001), FA (r= 0.336, p<0.001), RA (r= 0.175, p=0.039), EO (r= 0.137, p=0.021), and TA (r= 0.209, p=0.014) anlamlı olarak koreleydi. SYDK ile yaş, el kavrama gücü ve FFMI arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Regresyon analizinde de yaş, cinsiyet, kırılgnlık ve VKİ'nden bağımsız olarak, SDYK; KoÇ, BeÇ, YK, FFMI, FA ve RA kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur. (Tablo 1)

**SONUÇ:** Bu çalışma SDYK ve AÖ, BIA ile vücut kompozisyon analizleri ve US ile ölçülen karın kası kalınlıklarının ilişkisini göstererek, SDYK'nin sarkopeni ilişkili parametreleri ön görebilecek radyolojik bir belirteç olabileceğini öne süren ilk çalışmadır. Bulgularımız randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmelidir.

Tablo 1. Subkutan yağ doku kalınlığı ile ilişkili bağımsız parametrelerin lineer regresyon analizi

MODELLER*	Subkutan yağ doku kalınlığı	
	$\beta$ (95%CI)	p value
1- Baldır Çevresi	0.011 (-0.05 – 0.027)	0.176
2- Kol çevresi	0.028 (0.011 – 0.045)	0.002
3- Kalça Çevresi	0.008 (0.000 – 0.016)	0.054
4- Bel çevresi	0.004 (0.001 – 0.007)	0.026
5- Yağ kütlesi	0.008 (0.002 – 0.014)	0.013
6- Yağsız kas kitlesi indeksi	-0.019 (-0.034 – -0.003)	0.020
7- Faz açısı	0.005 (0.003 – 0.008)	0.001
8- El kavrama gücü	-0.002 (-0.009 – 0.006)	0.677
9- Rectus abdominis kalınlığı	0.005 (0.001 – 0.009)	0.023
10- External oblique kalınlığı	0.032 (-0.002 – 0.065)	0.061
11- Transversus abdominis kalınlığı	0.016 (-0.013 – 0.045)	0.273

\*Tüm modeller yaş cinsiyet kırılgenlik ve vücut kitle indeksine göre ayarlanmıştır.

S-016

## Kronik Migren Hastalarında Peripapiller Retina Sinir Lifi ve Makuler Ganglion Hücre Tabakasının Değerlendirilmesi

**Mustafa DURAN;** Dr Öğretim Üyesi, Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD

**Serdar AYKAÇ;** Dr Öğretim Üyesi, Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

### Özet

**Amaç:** Kronik migren hastalarında peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve makuler ganglion hücre tabakasının (GHT) değerlendirilmesi

**Gereç ve Yöntem:** 30 kronik migren hastası ile 30 aynı yaş grubunda sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. katılımcılara detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Optik biyometri cihazı ile aksiyel uzunlukları (AU) ölçüldü. Optik kohorens tomografi cihazı () ile peripapiller RSLT ve makula çekimleri yapıldı. makula santralde 1 mm alandan cihazın otomatik segmentasyonu kullanılarak makuler RSLT, GHT ve inner pleksiform tabaka (IPT) kalınlıkları ölçüldü. Migren hastalarının hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

**Bulgular:** Migren hastalarının yaş ort.  $35,80 \pm 9,97$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $37,00 \pm 8,81$  idi. Migren süre ort.  $5,23 \pm 2,03$  (aralık, 3-10) yıl idi. Sferik ekivalan, göziçi basıncı, AU, santral makula kalınlığı ve makuler volüme açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Gruplar arasında RSLT ve makuler RSLT, GHT ve IPT açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Migren süresi ile global, temporal kadran (temporal superior, temporal, temporal inferior) RSLT ve makuler GHT arasında negatif anlamlı korelasyon mevcut idi (sırasıyla,  $r = -0.670$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = -0.546$ ,  $p = 0.002$ ,  $r = -0.562$ ,  $p = 0.001$ ,  $r = -0.372$ ,  $p = 0.043$ ,  $r = -0.428$ ,  $p = 0.018$ ).

**Sonuç:** gruplar arasında RSLT ve makuler GHT açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak migren süresi ile peripapiller RSLT (global, temporal superior, temporal, temporal inferior) ve makuler GHT arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. bu durum bize migren süresi ilerledikçe bu tabakalarda incelmeye olduğunu göstermektedir. Migren hastalarının belli dönemlerde bu tabakalarının değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** migren, retina sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası

S-017

## Küçük Hücreli Akciğer Kanserli Hastalarda Trombosit-Lenfosit Oranı ile Sağkalım Arasındaki İlişki Tek Merkez Deneyimi

**Dr. Özgür Açıkgöz**

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları abd. Tıbbi Onkoloji

### Amaç:

Tedavi amacıyla küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ikiye ayrılan akciğer kanseri, dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni ve kadınlarda ise ikinci önde gelen nedenidir. Tanı ve tedavi düzeyini iyileştirmek için büyük çabalar sarf edilmesine rağmen, akciğer kanserinin prognozu henüz tatmin edici değildir ve beş yıllık sağkalım oranları KHAK için %6.3 ve KHDAK için %18.2. Bu nedenle, iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip prognostik göstergelerin bulunması gereklidir. Aynı zamanda erişimi kolay ve ucuz olması daha uygun olacaktır.

### Gereç ve Yöntem:

Bu çalışmada, 2014-2016 yılları arasında Onkoloji Kliniğine başvuran 21 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHAK) hastası geriye dönük olarak incelendi. Hasta verileri tıbbi kayıtlardan incelendi. KHAK'li hastalarda klinik özellikler, tam kan sayımı parametreleri ve sağkalım arasındaki korelasyonu geriye dönük olarak analiz ettik.

### Bulgular:

Tüm popülasyonun genel sağkalımı (OS) 11.5 aydı (%95 GA; 5.86-17.19). Çok değişkenli analizde trombosit lenfosit oranı (PLR) ve progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulduk ( $p=0,001$ ). Çalışmamızda Sınırlı Evre (erken evre) tümörlerde ve  $PLR>160$  'nin üzerinde olan hastalarda genel sağkalım daha iyiydi.

### Sonuç:

Erken evre hastalık ve yüksek  $PLR(>160)$  tanı anında önemli prognostik öneme sahiptir.

### Anahtar Kelimeler:

küçük hücreli akciğer kanseri, sağ kalım, platelet lenfosit oranı

S-018

## Metastatik Pankreas Kanseri Tanılı Hastalarda Yaş Tedavi Tercihimizi Etkilemeli mi?

Ebru Karci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Medipol University, Medical Faculty, Department of Medical Oncology, Istanbul, Turkey

**Amaç:** Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 64.000'den fazla hastaya ekzokrin pankreas kanseri teşhisi konuyor ve çoğunun hastalıktan ölmesi bekleniyor(1) Pankreas kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erkekler hem de kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Hastalık 45 yaşından önce nadirdir, ancak bundan sonra insidans keskin bir şekilde artar. Küresel Hastalık Yükü Çalışmasından elde edilen verilerde, vakalarının yaşı erkekler için 65 ila 69 ve kadınlar için 75 ila 79 yaşları arasında pik yapmıştır [2]. Son yıllarda yaşlı popülasyonda pankreas kanseri gibi gastrointestinal sistem kanser insidansı artmış olmakla birlikte klinik çalışmalara daha çok genç yaşta hastalar dahil edilmektedir. Yaşlılık sonucu meydana gelen metabolizma değişiklikleri, ilaçların değişen farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri tedavi sonuçlarını değiştirmektedir. Bu alanda gerçek yaşam analizlerinin literatüre ışık tutacağını düşünerek yaşlı hastalardaki kemoterapi rejimlerini, yan etki profilini ve sağkalım sonuçlarını tek merkez deneyimi olarak sunmaktayız.

**Gereç-Yöntem:** Retrospektif olarak çalışmaya histopatolojik olarak pankreatik duktal adenokanser tanısı almış >65 yaş üzeri 28 metastatik evrede hasta dahil edildi. Hastalar, birinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimlerine göre monoterapi gemsitabin, dublet gemsitabin-paklitaksel veya FOLFOX rejimi, triplet FOLFIRINOX rejimi olmak üzere üç gruba ayrıldı ve tedavi gruplarına göre sağkalım ve toksisite profili değerlendirildi.

**Bulgular:** 28 hastanın 9'u kadın 19'u erkekti. Tüm grupta ECOG PS=2 olan sadece 4 hasta bulunmaktaydı. Medyan yaş 69 ve hastalar medyan yaşa göre gruplandırıldığında 12 hasta ≤ 69 yaş ve 16 hasta > 69 yaştı. Tüm grupta medyan genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) 8.2 ve 5.5 aydı. Tedavi ilişkili toksisite; monoterapi, dublet ve triplet kemoterapi grupları arasında sırasıyla 3 (%22.), 12 (%76.9), 9 (%62.5) idi (p=0.2). Grade 3/4 toksiste ise sırasıyla 1 (%23.3), 2 (%30.2), 3(%66.7) idi (p=0.3). Tedavi sonrası parsiyel yanıt veya stabil hastalık gözlenen hasta oranı ise tedavi gruplarına göre 1(%12,5), 5(%38.5), 4(%57.2) olarak saptandı (p=0.07). Tedavi grupları arasında yaş (<= 69 vs >69), cinsiyet, ECOG PS, >=10 kilo kaybı varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu(Tablo:1)

İleri yaş hastalarda PSK üzerine etkili istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prognostik faktörler sırasıyla; ≥%10 kilo kaybı varlığı (p=0.005, HR:6.27, 95% 1.74-22.54), ECOG PS (p=0.02, HR:8.47, CI95% 1.30-54.93) ve birinci basamak tedavi seçimi (p=0.004, HR:0.04, CI95% 0.01-0.37) olarak bulundu. Medyan PSK tek ajan kemoterapi, dublet kemoterapi ve triplet kemoterapi alan hastalarda sırasıyla 3.7, 4.7, 12,6 ay olarak bulunurken GSK sırasıyla 5.6, 8.2 ve 18,7 ay olarak bulundu (Şekil 1,2). GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prognostik faktörler ise sırasıyla ≥%10 kilo kaybı varlığı (p=0.01, HR:4.18, CI 95%1.28-13.61), birinci basamak tedavi rejimi (0.008, HR: 0.08, CI95%0.12-0.52), ECOG PS (0.003, HR:15.3 CI 95%2.47-94.82) ve medyan CA19-9 (0.01, HR:8.45 CI 95% 1.68-42.4) seviyesi olarak bulundu (Tablo 2).

**Sonuç:** İleri yaş hastalarda toksisite ve tedavi yanıt oranları farklılık göstermemektedir. Sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler performans durumu, ilk basamaktaki tedavi seçimi ve kilo kaybı varlığıdır. Metastatik pankreas kanseri tanısı almış hastalarda tedavi seçiminde göz önünde bulundurmanız gereken kriter yaş değil hastanın performans durumudur.

### Referanslar:

- 1) Cancer statistics, 2023.Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A .CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17.
- 2) The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(12):934. Epub 2019 Oct 21.

Tablo 1: Hasta Özellikleri ve Tedavi Rejimlerine Göre Değerlendirilmesi

Faktörler	Tek Ajan Kemoterapi n (%)	Dublet Kemoterapi n (%)	Triplet Kemoterapi n (%)	P
Yaş (				
≤ 69	2 (25.0)	6 (46.2)	4 (57.1)	0.4
>69	6 (75.0)	7 (53.8)	3 (42.9)	
Kadın	4 (50.0)	3 (23.1)	2 (28.6)	0.4
Erkek	4 (50.0)	10 (8.8)	5 (71.4)	
≥10 kilo kaybı varlığı	4 (50.0)	6 (46.2)	2 (28.6)	0.6
ECOG PS				
0	1 (12.5)	4 (30.8)	5 (71.4)	0.07
1	4 (15.0)	8 (61.5)	2 (28.6)	
2	3 (37.5)	1 (7.7)	0	
RECIST 1.1 Tedavi Yanıt				
Parsiyel /Stabil Hastalık	1 (12.5)	5 (38.5)	4 (57.2)	0.2
Progresyon	7 (87.5)	8 (61.5)	3 (42.9)	
Median CEA>7.5	3 (37.5)	8 (61.5)	4 (57.1)	
Median CA19-9 >821	3 (37.5)	5 (38.5)	3 (42.9)	
Tedavi ilişkili toksisite	3 (22.9)	12 (76.9)	9 (62.5)	0.3
Tedavi ilişkili Grade3/4 toksisite	1 (23.3)	2 (30.2)	3 (66.7)	

Tablo:2 Genel sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

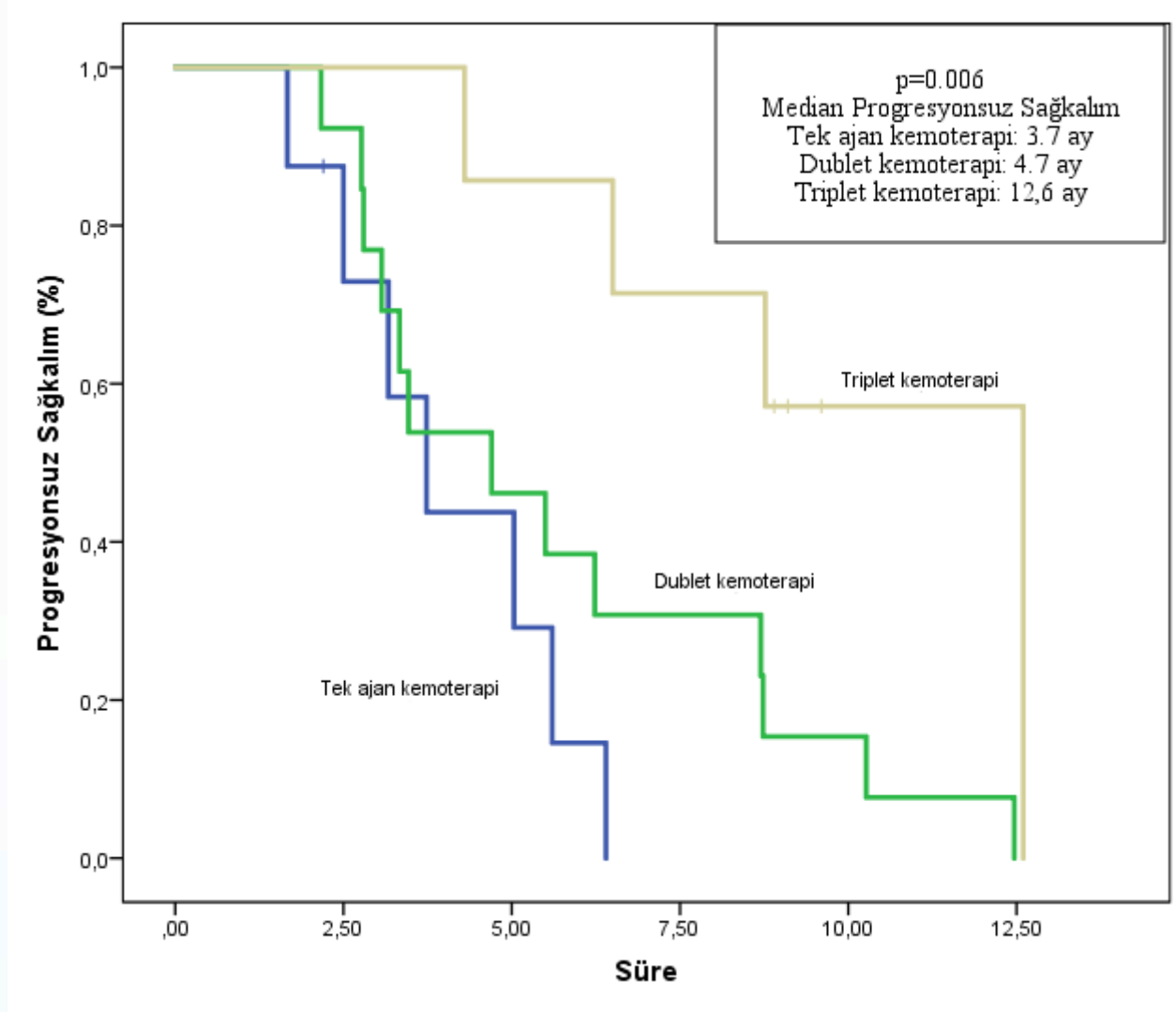
## Univariate Analysis

Faktor	Progresyonsuz Sağkalım		Genel Sağkalım (GSK)	
	p	Median PSK (ay)	p	Median GSK (ay)
Yaş ( $\leq 69$ vs $>69$ )	0.1	6,4 vs 4,7	0.2	8.2 vs 7.4
Cinsiyet ( Kadın vs Erkek)	0.3	4.3 vs 6.2	0.6	8.1 vs 8.8
$\geq 10$ kilo kaybı (yok vs var)	0.02	6.2 vs 3.3	0.01	8.2 vs 4.2
1.sıra tedavi				
Tek ajan Kemoterapi		3.7		
Dublet Kemoterapi	0.006	4.7	0.03	5.6 vs 8.2 vs 18.7
Triplet Kemoterapi		12.6		
ECOG PS (0 vs 1 vs 2)	0.004	8.7 vs 5.0 vs 3.7	$<0.001$	17.6 vs 6.5 vs 5.3
Median CA19-9 $\leq 821$ vs $>821$	0.01	8.7 vs 3.7	0.007	14.9 vs 5.6
Median CEA $\leq 7.5$ vs $>7.5$	0.4	6.4 vs 5.0	0.8	12.7 vs 8.2

## Multivariate analysis

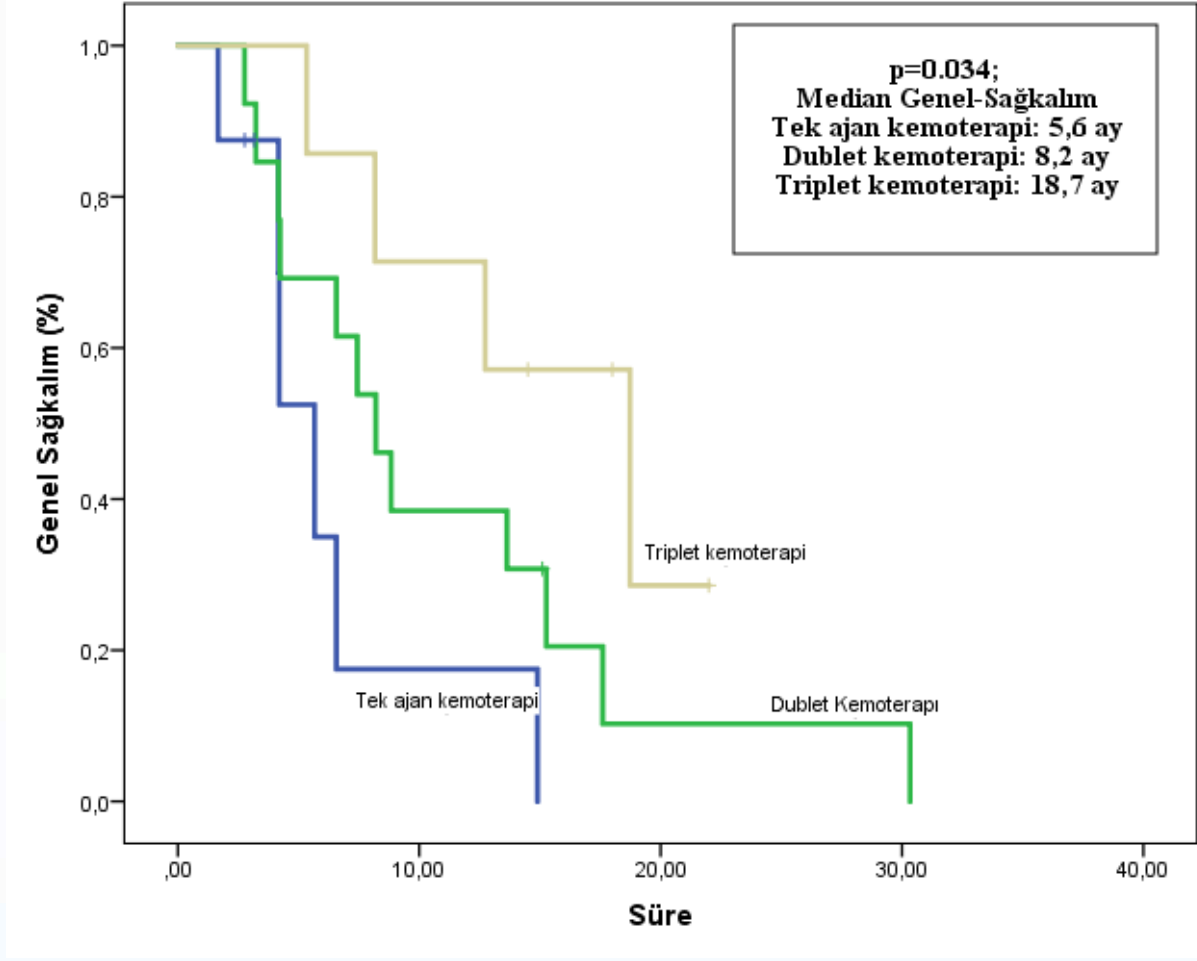
Factor	Progresyonsuz Sağkalım		Genel Sağkalım	
	p	HR ( 95% CI)	p	HR ( 95% CI)
Yaş ( $\leq 69$ vs $>69$ )	0.4	1.55 (0.48-4.93)	0.5	0.66 ( 0.19-2.25)
Cinsiyet ( Kadın vs Erkek)	0.7	0.81 (0.23-2.76)	0.2	2.34 (0.60-9.38)
$\geq 10$ kilo kaybı (yok vs var)	0.005	6.27 (1.74-22.54)	0.01	4.18 (1.28-13.61)
1.sıra tedavi (Triplet Kemoterapi vs diğer tedaviler )	0.004	0.04 (0.01-0.37)	0.008	0.08 (0.12-0.52)
ECOG PS (0/1 vs 2)	0.02	8.47 (1.30-54.93)	0.003	15.3 (2.47-94.82)
Median CA19-9 $\leq 821$ vs $>821$	0.1	2.82 (0.74-10.79)	0.01	8.45 (1.68-42.4)
Median CEA $\leq 7.5$ vs $>7.5$	0.1	2.76 (0.71-10.65)	0.4	1.68 (0.44-6.44)

Şekil 1:





Şekil 2:



**Dr.Ebru Karcı**

Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

TEM Avrupa Otoyolu Göztepe Çıkışı No: 1 Bağcılar 34214 İstanbul

Telefon:0530 250 29 72

dr.ebrkarc@yahoo.com.tr

S-019

## EGFR ve ALK Mutasyon Birlikteliği Saptanan Metastatik Akciğer Adenokarsinomu Tanılı Hastada Tedavi Yönetimi ve Güncel Literatür

**Murat Keser**

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi ,Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

### GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan kanser tipidir. Küçük hücreli ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olarak ikiye ayrılmaktaydı. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olguların %85'ini oluşturur. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı almakta ve metastatik dönemde 5 yıllık sağkalım oranları %5-6'dır.

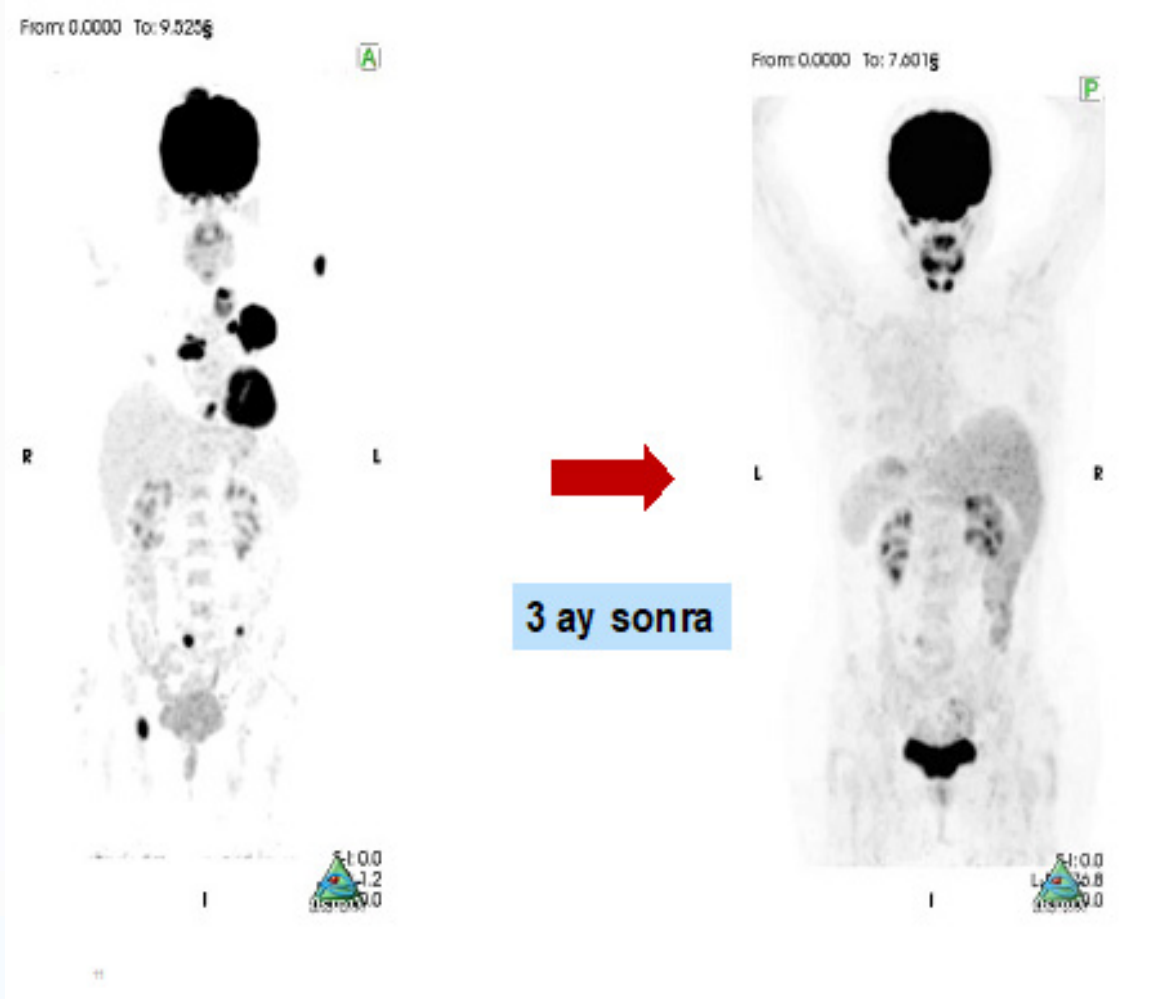
Metastatik KHDAK tedavisinde 1970'li yıllardan beri sistemik kemoterapiler uygulanmaktadır. Sistemik kemoterapilerle hastaların yaşam süreleri en fazla 10-12 ayı bulmaktadır. 2010 yılından itibaren Kanser Genom Projesi kapsamında yapılan çalışmalarla birlikte metastatik KHDAK hastalarında genetik değişiklikler saptanmış ve bu değişiklikleri hedefleyen tedaviler gündeme gelmiştir. Özellikle Adenokarsinom tipinde saptanan mutasyonlarla birlikte metastatik KHDAK hastalarının kaderi değişmiş olup, sağ kalım süreleri 5-6 yıllara ulaşmıştır. Metastatik Akciğer Adenokarsinomunda saptanan ilk mutasyon EGFR olup, yaklaşık %17 oranında görülmektedir. Yine ALK mutasyonu %3-4 oranında görülebilmektedir. Bu mutasyonlar sürücü mutasyonlar olup birbirlerini dışlamaktadırlar. Ancak yine de hastaların %2-3'lük bir kısmında bu mutasyonları birlikte görebilmekteyiz. Aşağıda bahsettiğimiz metastatik Akciğer Adenokarsinom tanılı olgumuzda oldukça nadir görülen EGFR ve ALK sürücü mutasyonlarının birlikteliği saptanmıştır. Amacımız oldukça nadir görülen bu birliktelikte, tedavi seçeneklerini gündeme getirmek ve literatüre katkı sağlamaktır.

### OLGU

58 yaşında kadın hasta, bilinen komorbid hastalığı ve sigara öyküsü yok. Hastanın yeni başlayan nefes darlığı sebebiyle göğüs hastalıkları polikliniğinde değerlendirildi. Çekilen PA akciğer grafisinde sol akciğer üst lobta dansite artışı saptandı. Bunun üzerine hastaya PET CT istendi. PET CT sonucunda sol akciğer alt-üst loblarda ve kemiklerde yaygın metastatik lezyonlar saptandı. Hastaya tanı koymak için parasternal bölgeden girilerek ince iğne biyopsisi yapıldı ve akciğer adenokarsinomu tanısı konuldu. Metastatik akciğer adenokarsinomu tanılı hastadan mutasyon analizleri istendi. EGFR mutasyonu pozitif saptandı. Bunun üzerine hastaya Erlotinib ve bifosfanat tedavileri planlandı. Hastanın 10 gün sonra gönderilen materyalinde ALK mutasyonu da pozitif saptandı. Hastanın erlotinib tedavisi devam ettirildi ve 3 ay içinde tama yakın yanıt alındı (Şekil 1). Hastamız 3 yıldır herhangi bir yan etki olmadan tedavisini almaktadır.

### SONUÇ

Literatürde mKHDAK'de EGFR ve ALK mutasyon birlikteliği %2-3 civarında görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ikili mutasyon görülen hastaların sağkalımı, yalnızca EGFR ya da ALK mutasyonu görülen hastalara göre çok daha kötüdür. Yine ikili mutasyonu olan hastalarda hangi hedefe yönelik ajanın kullanılması konusunda net bir fikir birlikteliği yoktur. Çalışmalarda ikili mutasyonlar nadir görüldüğü için hasta sayısının az olması en büyük dezavantajdır. Bazı çalışmalarda ALK mutasyonuna yönelik ajanlar daha üstün gelirken, bazılarında EGFR'ye yönelik ajanlar daha üstün görülmektedir. Çalışmamızda EGFR'ye yönelik tedavi başladıktan 3 ay sonra tam yanıt alınmış ve 3 yıl sonra bile progresyon görülmemiştir. Çalışmamız nadir görülen bu hastaların tedavisine ışık tutacaktır.



S-020

## Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda Eltrombopag Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Emre Hafızoğlu<sup>1</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde ayaktan izlediğimiz ilk basamak tedavilere dirençli, ikinci basamak tedavide eltrombopag kullandığımız olguları inceleyerek ilaç etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2011 – 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kronik immün trombositopeni (ITP) tanılı ve eltrombopag kullanan toplam 25 hastanın tedavi yanıtları ve demografik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Yanıt olarak hem trombosit  $\geq 30,000/mm^3$ , hem de  $\geq 50,000/mm^3$  değerleri alındı. Uzamış cevap olarak herhangi bir tedavi gereksinimi olmadan 12 hafta ve daha uzun süre ile trombosit  $\geq 50,000/mm^3$  değerlerinin korunması; devam eden cevap olarak ise mevcut tedavisine ilave tedavi ihtiyacı olmadan trombosit  $\geq 50,000$  ve başlangıç değerlerinin en az 2 katı düzeylerini koruması kabul edildi.

**Bulgular:** Yirmi beş hasta değerlendirildi; yaş ortalaması  $41 \pm 15,2$  yıl olup hastaların 16'sı (%64) kadındı. Eltrombopag başlama yaşı ortalama  $39 \pm 15,4$  yıl idi. On hastanın (%40) tedavi başlangıç trombosit değerinin  $< 15,000/mm^3$ , 15'inin (%60)  $\geq 15,000/mm^3$  olduğu gözlemlendi. Başlangıç median trombosit değerinin  $15,700/mm^3$ 'den 2. haftada  $30,000/mm^3$ 'e, 6. haftada  $51,000/mm^3$ 'e yükseldiği ve 85 haftalık gözlem periyodu süresince bu düzeyin korunduğu görüldü. Hastaların 13'ünün (%52) devam eden yanıtı sahip olduğu; median izlem sürelerinin 18 ay, eltrombopag kullanım sürelerinin ise 11 ay olduğu görüldü. Çalışmada katılımcılar splenektomi durumuna, trombosit  $< 15,000/mm^3$  olup olmamasına ve cinsiyete göre gruplandırıldı ve yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. İlaç genel olarak iyi tolere edildi.

**Sonuç:** Eltrombopag diğer tedavilere dirençli ve kanama riski artmış kronik ITP'li hastalarda etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi ajanıdır. Yanıtlılık hali splenektomi, eşzamanlı tedavi alma yada başlangıç trombosit değerlerinden bağımsızdır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik immün trombositopeni, refrakter hastalık, tedavi, eltrombopag.

### GİRİŞ

Kronik immün trombositopeni (ITP), trombositlere ve megakaryositlere yönelik otoantikörlerin neden olduğu trombosit yıkımının artması ve bozulmuş üretimi ile karakterizedir. ITP'li hastalar, küçük olaylardan hayatı tehdit eden olaylara kadar artan kanama riskine ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde (HRQoL) azalmaya sahiptir (1,2).

Kronik ITP'de tedavi hedefi, trombositleri artırmak ve ardından kanamayı önlemek için güvenli bir aralıkta tutmaktır; ek olarak, HRQoL'nin iyileştirilmesi hastaların çoğu için önemli bir hedefdir. Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzları, ITP'nin en ciddi komplikasyonları olan intraserebral hemoraji yada majör gastrointestinal kanamayı önlemek için başka risk faktörleri olmayan hastalarda  $30.000-50.000/\mu L$  trombosit sayısının gerekli olduğunu ve en invaziv prosedürler için bile  $\geq 50.000/\mu L$  değerlerinin "güvenli" kabul edildiğini öne sürmektedir (3-5).

Birden fazla kılavuz olmakla birlikte, birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler ve splenektomi önerilmektedir (3,5,6). Splenektomi yapılamayan veya yapılsada yanıt alınmayan hastalar için intravenöz immunglobulin (IV Ig), IV anti-D, rituksimab, danazol, azatiyoprin, vinka alkaloidleri ve siklofosamid gibi farklı seçenekler mevcuttur. Son fikir birliği açıklamaları ve kılavuzlar, trombopoietin reseptörü (TPO-R) agonistlerini ikinci ve üçüncü basamak tedaviler olarak önermektedir (5,7).

Eltrombopag, en az bir basamak tedaviye yetersiz yanıt alınan hastalarda onaylanan non-peptid yapıda bir TPO-R agonistidir. Oral yolla alınır. Eltrombopag, TPO-R'nin transmembran alanına bağlanarak trombosit üretimini artırır; endojen TPO ile in vitro rekabet etmez ve megakaryositer seride progenitor hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını indükler (8). Çalışmalar, 6 aya kadar eltrombopag tedavisi sonucunda hastaların %80'inde trombosit değerlerinin  $\geq 50.000/\mu L$ 'ye ulaştığını göstermiştir (9-12). Bununla birlikte, hastalar yıllarca tedavi gerektirebileceğinden, ITP tedavilerinin etkinliğini ve güvenliğini incelemek önemlidir.

Biz de Ocak 2011 - Mart 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde kronik immün trombositopeni tanılı, refrakter ve eltrombopag kullanan toplam 25 hastanın demografik özelliklerini, tedavi yanıtını ve yan etki profilini değerlendirerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2011 - Mart 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kronik immün trombositopeni tanılı ve eltrombopag kullanan toplam 25 hasta dahil edildi. Araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, İTP tanısına sahip olmak, refrakter hastalığa sahip olmak, splenektomi yapılmış ya da kontrendikasyon bulunmasından dolayı yapılamamış olmak olarak belirlendi. Gebe olan hastalar ile emziren ve ciddi karaciğer hastalığına sahip olan hastalar dahil edilmedi.

Tedavi yanıtları ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, tanı tarihi, aldığı diğer tedaviler, başlangıç trombosit değeri, eltrombopag başlangıç tarihi, tedavi yanıt durumu vs.) irdelendi. Yanıt olarak hem trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$ , hem de trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerleri alındı. İki değere göre de istatistiksel analizler yapıldı. Uzamış cevap olarak herhangi bir tedavi gereksinimi olmadan 12 hafta ve daha uzun süre ile trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerlerinin korunması; devam eden cevap olarak ise mevcut tedavisine ilave tedavi ihtiyacı olmadan trombosit  $\geq 50,000$  ve başlangıç değerlerinin en az 2 katı düzeylerini koruması kabul edildi.

Eltrombopag dozu hastanın trombosit değerlerine göre bireysel olarak ayarlandı. Eltrombopag tedavisi ile trombosit değerlerinin normal düzeye çıkarılması değil hemoraji riskinin ortadan kalktığı düzeylerin üzerinde tutulması amaçlandı. Tedaviye günde bir kez alınan 50 mg eltrombopag dozu ile başlandı. Doz ayarlaması için 2 haftalık periyotlar ile hastalar değerlendirildi. Trombosit değerleri 4 haftalık 75 mg eltrombopag tedavisi ile klinik açıdan önemi olan kanamaların önlenmesi için yeterli düzeye ulaşmaz ise eltrombopag tedavisi kesildi.

Verinin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmamızdaki verilerin tanımlayıcı (ortalama, ortanca, standart sapma) istatistikleri ve frekans dağılımları hesaplandı. Shapiro-Wilk testiyle sürekli değişkenlerin normallik varsayımlarını sağlayıp sağlamadığı incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı.

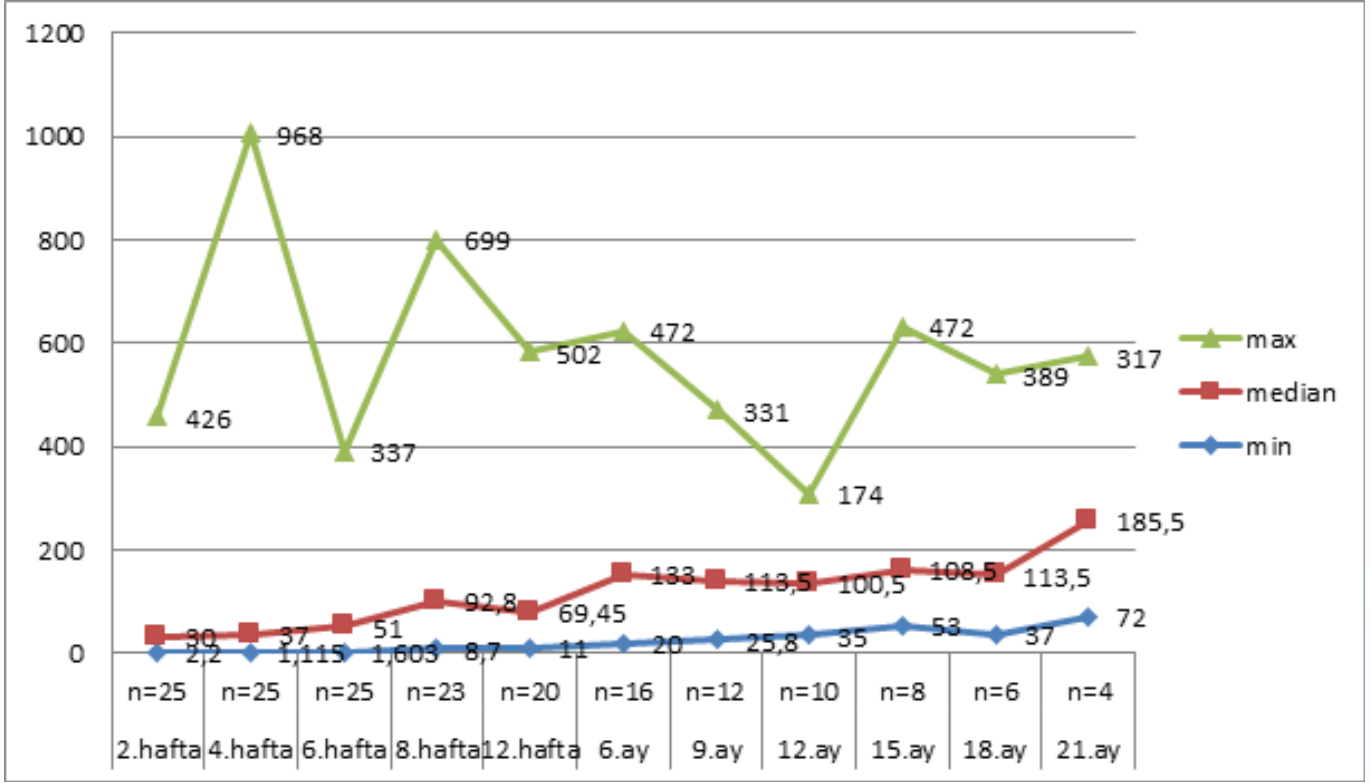
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 9'u erkek (%36), 16'sı kadın (%64) olup hastaların yaş ortalaması 41 olarak tespit edildi. Hastalık yaşı tüm popülasyonda ortalama  $11 \pm 10,3$  yıl olarak saptandı. Hastaların 10'unun (%40) tedavi başlangıç trombosit değerinin  $< 15,000/\text{mm}^3$ , 15'inin (%60)  $\geq 15,000/\text{mm}^3$  olduğu gözlemlendi. Başlangıç median trombosit değeri  $15,700/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri

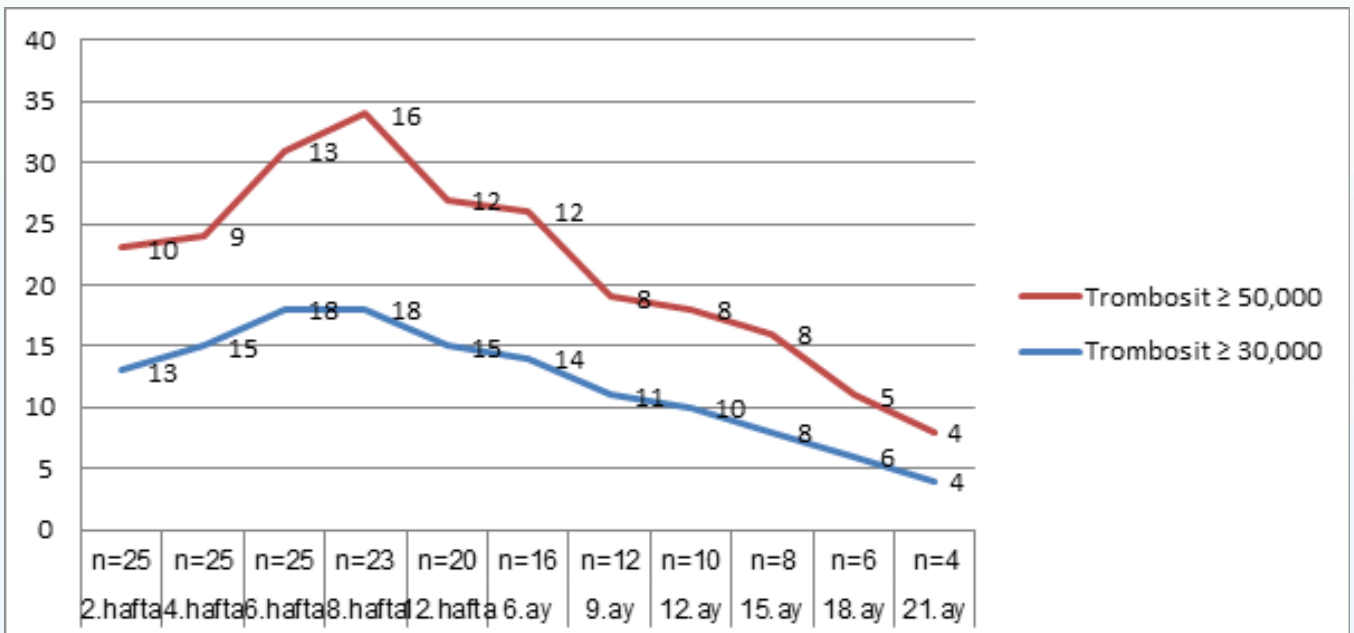
	n=25(%)
<b>Median Yaş</b>	41
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	16(64)
Erkek	9(36)
<b>Başlangıç Trombosit Değeri</b>	
$< 15,000/\text{mm}^3$	10(40)
$\geq 15,000/\text{mm}^3$	15(60)
<b>Öncesinde Aldığı Tedaviler</b>	
1	1(4)
2	7(28)
3	8(32)
$\geq 4$	9(36)
<b>Splenektomi</b>	
Var	19(76)
<b>Öncesinde Aldıkları Tedaviler</b>	
Steroid	25(100)
IVIg	21(84)
Kolşisin	15(60)
Danazol	8(32)
Azatioprin	3(12)
Vinkristin	1(4)
Rituksimab	5(20)

Median eltrombopag tedavi süresi 6 ay (min: 1,5, max: 22), median takip süresi 9 ay (min: 1,5, max: 22) olarak saptandı. Başlangıç median trombosit değerinin 15,700 /mm<sup>3</sup>'den 2. haftada 30,000/mm<sup>3</sup>'e, 6.haftada 51,000/mm<sup>3</sup> değerlerine yükseldiği ve 85 haftalık gözlem periyodu süresince bu düzeyin korunduğu görüldü. Şekil-1'de eltrombopag tedavisi sırasında median, minimum, maksimum trombosit değerleri görülmektedir.



Şekil-1: Eltrombopag tedavisi sırasında median, minimum, maksimum trombosit değerleri

Herhangi bir anda trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  olan 21 (%84) hasta, trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  olan 18 (%72) hasta tespit edildi. İzlem süresince trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  ve  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerlerine göre yanıt durumu şekil-2'de gösterilmiştir. Yanıt oranları açısından cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-2).



Şekil-2: Trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  ve  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerlerine göre yanıt durumu

**Tablo-2:** Cinsiyete göre yanıt durumu

	Kadın	Erkek	P
Devam eden yanıt	10	3	0,226
Trombosit $\geq 30,000$	13	8	1,0
Trombosit $\geq 50,000$	12	6	0,673

Hastaların 13'ünün (%52) devam eden yanıt haline sahip olduğu tespit edildi. Median izlem sürelerinin 18 ay, eltrombopag kullanım sürelerinin ise 11 ay olduğu görüldü.

Uzamış yanıtla hasta sayısının 5 olduğu tespit edildi. Bu hastaların median 10 aylık (3-19) izlem süresince hiçbir tedavi gereksinimi olmadan güvenilir trombosit değerlerini korudukları görüldü. Tüm hastaların %20'sini, devam eden cevaplılık haline sahip hastaların %38.5'ini oluşturduğu gözlemlendi.

Trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  ve trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerleri yanıt olarak kabul edildiğinde splenektomi durumuna göre yanıtlılık hali Tablo-3 ve Tablo-4'de görülmektedir.

**Tablo-3:** Splenektomi durumuna göre yanıt-1

Herhangi bir anda trombosit $\geq 30,000/\text{mm}^3$				
Yok	Var	P		
Splenektomi	Yok	2	4	0,234
	Var	2	17	

**Tablo-4:** Splenektomi durumuna göre yanıt-2

Herhangi bir anda trombosit $\geq 50,000/\text{mm}^3$				
Yok	Var	P		
Splenektomi	Yok	2	4	1,0
	Var	5	14	

Trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  ve trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerleri yanıt olarak kabul edildiğinde başlangıç trombosit düzeyine göre yanıtlılık hali Tablo-5 ve Tablo-6'da görülmektedir.

**Tablo-5:** Başlangıç trombosit değerine göre yanıt-1

Herhangi bir anda trombosit $\geq 30,000/\text{mm}^3$				
Yok	Var	P		
Başlangıç trombosit $\geq 15,000/\text{mm}^3$	1	14	0,267	
Başlangıç trombosit $< 15,000/\text{mm}^3$	3	7		

**Tablo-6:** Başlangıç trombosit değerine göre yanıt-2

Herhangi bir anda trombosit $\geq 50,000/\text{mm}^3$				
Yok	Var	P		
Başlangıç trombosit $\geq 15,000/\text{mm}^3$	2	13	0,075	
Başlangıç trombosit $< 15,000/\text{mm}^3$	5	5		

Çalışmada katılımcılar splenektomi durumuna, trombosit  $< 15,000/\text{mm}^3$  olup olmasına ve cinsiyete göre gruplandırıldı ve yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Hastaların 15'inde (%60) baş ağrısı, 10'unda (%40) halsizlik, 4'ünde (%16) diare-bulantı, 3'ünde (%12) üst solunum yolu enfeksiyonu, 1'inde (%4) motor güçsüzlük, 2' sinde (%8) ağrı, 2' sinde (%8) epistaksis, 1'inde (%4) baş dönmesi görüldü. Hastaların 7'sinde (%28) tedavi esnasında grade 1 kanama geliştiği saptandı. Kanamaların dişeti kanaması şeklinde olduğu görüldü. Hastaların 2'sinde (%8) tromboembolik olay geliştiği, her 2 olgunun da derin ven trombozu şeklinde prezente olduğu tespit edildi. Tedavi esnasında ciddi kanama (grade 3-4) ve tedavi sonrası kanama izlenmedi.

Yan etki olarak hepatobiliyer olay, katarak, malignite gözlenmedi. Yan etki profilinde cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Olguları tek tek irdelediğimizde bir hastada eltrombopag kullanımı sırasında gebelik gelişmişti. Gebelik durumu öğrenilene kadar 6 hafta eltrombopag kullanan hastada trombosit değerleri  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  iken 8. haftada düşük meydana gelmişti. Sonrasında tekrardan ilaç kullanımına başlanılmıştı. İlaç yanıtı bu hastanın gebelik istemi olunca ilaç kesilmiş ve 21. izlem ayında halen yanıtı bir şekilde ilaçsız izleme devam edilmekteydi.

Bir kadın hastada ilaç kullanımı sırasında 4.haftada trombosit  $> 1,000,000/\text{mm}^3$  değerinin üzerine çıkması ve ilaç kesilmesine rağmen değerlerde düşme olmaması üzerine geçici bir süre hidroksiüre tedavisi uygulanmıştı. Bu hasta halen yanıtı olup 18. izlem ayında ilaçsız izlemlere devam edilmekteydi.

İki hastada ilaç yanıtı olmasına rağmen (maksimum trombosit değerleri 58,000 ve 190,000/ $\text{mm}^3$ ) derin ven trombozu gelişmesi üzerine tedavi kesilmek zorunda kalınmıştı.

## TARTIŞMA

Eltrombopag, oral yolla kullanılan, peptid olmayan, trombopoetin reseptör agonistidir. Megakaryosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyararak trombosit üretimini artırır; 2008 yılında kronik ITP tedavisinde kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA), 2010 yılında da splenektomi sonrası kronik ITP tedavisinde kullanılmak üzere Avrupa İlaç Ajansı'ndan (EMA) onay almıştır. ITP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kadar eski bir geçmişi olmadığından ilacın klinik yansımalarını aydınlatmak amaçlı uluslararası pek çok çalışma yapılmaktadır.

Yirmibeş hasta ile gerçekleştirildiğimiz çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $41 \pm 15$  olup eltrombopag başlama yaşı ise ortalama  $39 \pm 15,4$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaş ortalaması EXTEND (12) çalışmasında 50, RAİSE (13) çalışmasında 47, REPEAT (14) çalışmasında 50,5, Bussel JB. ve ark.'nın (15) yaptığı bir çalışmada 47 olarak saptanmıştır.

Kadın cinsiyet oranı EXTEND (12) çalışmasında %66, RAİSE (13) çalışmasında %69, REPEAT (14) çalışmasında %68, Bussel JB. ve ark.'nın (15) yaptığı bir çalışmada %57 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran %64 olup literatür ile uyumlu tespit edilmiştir.

Splenektomi durumu EXTEND (12) çalışmasında %38, RAİSE (13) çalışmasında %37, REPEAT (14) çalışmasında %30, Bussel JB. ve ark.'nın (15) yaptığı bir çalışmada %41 oranında iken bizim çalışmamızda hastaların %76'sının splenektomili olduğu görülmüştür. Bu farklılığın ülkemizdeki ilaç kullanım koşulları arasında splenektomili olmak ya da splenektomi kontrendikasyonuna sahip olmak zorunluluğuna bağlı olduğu düşünüldü.

On hastanın (%40) tedavi başlangıç trombosit değeri  $< 15,000/\text{mm}^3$  olduğu saptanmıştır. Bu oran EXTEND (12) çalışmasında %43, RAİSE (13) çalışmasında %50, Bussel JB. ve ark.'nın (15) yaptığı bir çalışmada %50 oranında olup çalışmamız ile benzerdir.

Çalışmamızda başlangıç median trombosit değeri  $15,700/\text{mm}^3$  olarak saptanmıştır. Başlangıç median trombosit değerinin  $15,700/\text{mm}^3$ 'den 2. haftada  $30,000/\text{mm}^3$ 'e, 6.haftada  $51,000/\text{mm}^3$ 'e yükseldiği ve 85 haftalık gözlem periyodu süresince bu düzeyin korunduğu görülmüştür. Literatüre baktığımızda genellikle 2. haftada trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerlerine ulaştığı görülürken bizim çalışmamızda 6. haftada ulaşılmış olmasının nedeni olarak çalışmalardaki heterojen hasta dağılımına ve trombosit  $> 30,000/\text{mm}^3$  değerlerinin bizim çalışmamıza dahil edilmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda yanıt olarak herhangi bir anda trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  düzeyleri alındığında 21 (%84) hastanın, trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  düzeyleri alındığında 18 (%72) hastanın yanıtı olduğu gözlemlenmiştir. Tomiyama Y. ve ark. (16) Japonya'da 23 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada 6 hafta süresince 15 hastaya eltrombopag, 8 hastaya plasebo verilmiştir. 6. haftanın sonunda eltrombopag kolunda trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerine göre yanıt oranı %60 olarak saptanmıştır. Yoshida M. ve ark. (17) Japonya'da 22 katılımcı ile yaptığı çalışmada yanıt olarak takip süresinin %75' inden daha uzun sürede trombosit düzeylerinin  $50,000-400,000/\text{mm}^3$  olması kararlaştırılmış, buna göre yanıt %65 olarak saptanmıştır. Yine Japonya'da Katsutani S. Ve ark. (18) yaptığı çalışmada da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tripathi AK. ve ark. (19) ise yeni tanı ITP ve 2 haftalık steroid tedavisine yanıtızsız dahil edilme kriterleri ile bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Birinci ayda trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerine göre yanıt oranı %80, median trombosit değeri  $150,000/\text{mm}^3$ , 3. ay sonunda ise yanıt oranı %76, median trombosit değeri  $126,000/\text{mm}^3$  olarak saptamışlardır; 3. ayın sonunda ise rebound trombositopeni gelişme riskine karşılık tedavi kesilmemiştir. Ülkemizde yapılmış çalışmalara bakıldığında ise Eser A. ve ark. (20) Marmara Üniversitesi'nde 16 hasta ile yaptığı çalışmada herhangi bir zamanda trombosit  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  değerine göre yanıt oranını %93,5 olarak saptamışlardır. Özdemirkıran F. ve ark. (21) Ege bölgesinde, 7 ayrı merkezde, 32 hasta ile yaptığı çalışmada 1. ayın sonunda hastaların %75'inin trombosit değerlerinin  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ , %6,25'inin trombosit değerlerinin ise  $30,000-100,000/\text{mm}^3$  olduğu tespit edilmiştir. Çekdemir D. ve ark. (22) 11 ayrı merkezde, 35 hasta ile yaptığı çalışmada 2. haftada trombosit  $\geq 30,000/\text{mm}^3$  değerine göre yanıt oranını %74 olarak saptamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda yanıt oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.



Çalışmamızda hastaların 13'ünün (%52) median takip süresi 18 ay ile devam eden cevaplılık haline sahip olduğu tespit edilmiştir. Uzamış cevaplı hasta sayısının 5 olduğu, bu oranın tüm hastaların %20'sini, devam eden cevaplılık haline sahip hastaların ise %38.5'ini oluşturduğu saptanmıştır. Gonzalez Lopez TJ. ve ark. (23) yaptığı bir bildiri de takiplerinde olan eltrombopag kullanan hastalarda elde ettikleri sürdürülebilir, uzamış yanıt durumunu paylaşmışlardır. Median 7 aylık (6-20 ay) takip süresince 12 hasta hiçbir tedavi gereksinimi olmadan güvenilir trombosit değerlerini korumuştur. (Hastaların median hastalık yaşı 24, öncesinde aldığı tedavi sayısı ortalama 5, median eltrombopag kullanım süresi 5 ay (range, 1-13)). Mahevas M. ve ark. (24) da benzer şekilde elde ettikleri sürdürülebilir, uzamış yanıt durumunu paylaşmışlardır. Median 13.5 aylık (5-27 ay) takip süresince 8 hasta hiçbir tedavi gereksinimi olmadan güvenilir trombosit değerlerini korumuşlardır. Mahevas M. ve ark. (24) sonuç olarak; uzamış cevap açısından öngörülebilir bulunamadıklarını fakat hastaların önemli bir kısmında TPO-R agonistleri kesildikten sonra da yanıt durumunu koruyabileceklerini düşünmüşlerdir. Saleh MN. ve ark. (12) uzamış cevaplı hasta sayısının 13 (%4) olduğu saptamışlardır. Çalışmamızdaki uzamış cevaplı ve devam eden cevaplılık haline sahip hasta oranlarının literatüre oranla daha yüksek bulunması ise patogenezi net olarak aydınlatılamamış olan İTP'de ki bireysel farklılıklar, genetik yapı, etnik köken, çevresel etkiler gibi başka nedenlerden veya değerlendirdiğimiz hasta sayısının nispeten az oluşundan kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda katılımcılar splenektomi durumuna, trombosit <15,000/mm<sup>3</sup> olup olmamasına ve cinsiyete göre gruplandırılmış ve yanıt açısından literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Yan etki profili irdelendiğinde sonuçlar EXTEND (12) ve RAİSE (13) çalışmasındaki yan etki profili ile birlikte Tablo-7'de gösterilmiştir. Mevcut farklılıkların çalışmanın retrospektif olmasından, veri kayıtlarımızdaki yetersizliklerden ve bazı yan etkilerin değerlendirilmesinin objektif bir methodu olmamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

**Tablo-7:** Yan etki profili

	UUTF	EXTEND (12)	RAİSE (13)
Tedavi esnasında kanama	% 28	% 23	% 19
Tedavi esnasında ciddi kanama	% 0	% 3	<% 1
Tedavi sonrası kanama	% 0	% 3	% 4
Tromboembolik olay	% 8	% 5	% 2
Hepatobilyer olay	% 0	% 10	% 12
Katarakt	% 0	% 1	% 4
Malignite	% 0	<% 1	<% 1
Baş Ağrısı	% 60	% 26	% 30
Diare-Bulantı	% 16	% 14	% 13
Nazofarenjit	% 0	% 23	% 10
Halsizlik	% 40	% 15	% 10
Üşye	% 12	% 21	% 10
Ağrı	% 8	% 10	% 7

Sonuç olarak; eltrombopag ile tedavinin amacı trombosit sayılarını normalize etmek değil, trombosit sayısını hemorajik risk düzeyinin üstünde tutmak olmalıdır. Eltrombopag diğer tedavilere dirençli ve kanama riski artmış kronik İTP'li hastalarda etkili bir tedavidir. Eltrombopag kısa ve uzun vadede genel olarak iyi tolare edilmiştir. Yanıtlılık hali splenektomi, eşzamanlı tedavi alma yada başlangıç trombosit değerlerinden bağımsızdır. Beş yıllık tecrübe ve veri birimiki olan eltrombopag hakkında uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(2 Suppl 2):S4-S10.
2. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:13.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996; 88(1):3-40.
4. George JN. For low platelets, how low is dangerous? *Cleve Clin J Med.* 2004;71(4):277-278.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-186.
6. BCSH. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120(4):574-596.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-4207.
8. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag. *Drugs.* 2009;69(5):567-576.
9. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007; 357(22):2237-2247.
10. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664): 641-648.
11. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402.
12. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013; 121: 537-45.
13. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011 Jan 29; 377(9763): 393-402.
14. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol.* 2013 Feb;160(4):538-46
15. Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Feb 21;373(9664):641-8
16. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):799-806.
17. Yoshida M, Kanashima H, Nakao T et al. Retrospective analysis of eltrombopag for the treatment of refractory primary immune thrombocytopenia in Japan. *Rinsho Ketsueki.* 2013 May;54(5):444-50.
18. Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A et al. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol.* 2013 Sep;98(3):323-30.
19. Tripathi AK, Shukla A, Mishra S et al. Eltrombopag therapy in newly diagnosed steroid non-responsive ITP patients. *Int J Hematol.* 2014 Apr;99(4):413-7.
20. Eser A, Toptaş T, Tanrikulu F et al. Kronik İTP hastalarında Marmara Üniversitesi eltrombopag deneyimi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2013; 271-2
21. Özdemirkıran F, Payzın B, Kiper H et al. Dirençli kronik immun trombositopenik purpura olgularının tedavisinde eltrombopag: Ege bölgesi deneyimi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2013; 67-8
22. Çekdemir D, Hindilerden F, Güvenç S et al. Ülkemizde immun trombositopenide eltrombopag kullanımı: On bir merkezin deneyimi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2013; 9
23. González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]
24. Mahévas M, Fain O, Ebbo M et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol.* 2014 Jun;165(6):865-9

S-021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

## Yaşlı Bireylerde Kan Lipid Değerlerinin Kırılgenlıkla İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Ertuğrul EKİCİ

### SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BH:	Büyüme Hormonu
BK:	Beyaz Küre
CRP:	C reaktif Protein
DM:	Diabetes Mellitus
DSO:	Dünya Sağlık Örgütü
EFS:	Edmonton Frailty Scale
FSH:	Folikül Uyarıcı Hormon
GGT:	Gama-Glutamil Transferaz
HDL:	High Density Lipoprotein
HGB:	Hemoglobin
HT:	Hipertansiyon
IL-6:	Interleukin 6
LDL:	Low Density Lipoprotein
LH:	Luteinleştirici Hormon
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
PLT:	Platelet
SVO:	Serebrovaskuler Olay
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TÜİK:	Türkiye İstatistik Kurumu

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo-1: Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik ve medikal parametreler
- Tablo-2: Çalışmaya dahil edilen hastalara ait laboratuvar parametreleri
- Tablo-3: Karaciğer enzimleri ve kolesterol bileşenlerine ait çeyreklik dilimleri kesim noktaları
- Tablo-4: ALT kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-5: ALT seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-6: AST kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-7: AST seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-8: ALP kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-9: ALP seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-10: GGT kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-11: GGT seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-12: Total kolesterol kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-13: Total kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-14: Trigliserit kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-15: Trigliserit seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-16: LDL kolesterol kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-17: LDL kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-18: HDL kolesterol kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı
- Tablo-19: HDL kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler
- Tablo-20: Lipit paneli ve karaciğer enzimlerinin Edmonton İndeksi kategorileri arasındaki dağılımı
- Tablo-21: Lipit paneli ve karaciğer enzimlerinin FRAIL İndeksi kategorileri arasındaki dağılımı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kırılğanlığın patofizyolojisinde rol alan etmenler

## ÖZET

**Ekici E.** Yaşlı Bireylerde Kan Lipid Değerlerinin Kırılganlıkla İlişkisinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, 2022.

**Giriş:** Kırılganlık, yaşlanma ile birlikte birden fazla sistemdeki fizyolojik rezervlerin azalması nedeniyle vücudun küçük bir stres karşısında bile artmış hassasiyeti ile karakterize bir geriatrik sendromdur. Kırılganlık yaşlılarda fonksiyonellik kaybı ve erken ölümlerin en önemli nedenlerinden birisidir. Kırılğan yaşlılar, artmış mortalite, morbidite ve sağlık harcamaları ile karşılaştıkları için bu konu gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Bu yüzden kırılğanlığı değerlendirmek için birtakım ölçekler üzerinde çalışılmıştır. Klinik pratikte de kırılğanlığı değerlendirecek olası biyobelirteçlerin bulunması büyük önem arz etmektedir.

**Amaç:** Kırılğanlık değerlendirmek amacıyla birtakım ölçekler geliştirilmiştir. Ancak her zaman klinik pratikte bu ölçekleri kullanmak mümkün olamamaktadır. Bu yüzden Kırılğanlık değerlendirmek amacıyla kullanabileceğimiz biyobelirteç bulmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye servisinde yatan ve Dahiliye ile Geriatri polikliniklerine ayaktan başvuran 65 ve üzeri yaşta, çalışmaya katılmayı kabul eden 385 hasta (318 ayaktan, 67 yatan) çalışmaya dahil edilmiştir. Mobilize olmayan, dil problemi ve bilişsel bozukluğu olan hastalar dışlandı. Hastaların demografik verileri kaydedildikten sonra FRAIL ve Edmonton Kırılğanlık Ölçekleri kullanarak kırılğanlık durumları değerlendirildi. Başvurularında ve hastane yatışlarında rutin bakılan tetkiklerden hemoglobin, beyaz küre, platelet, ALT, AST, TSH, GGT, üre, kreatinin, albümin, total protein, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, glukoz, HbA1c değerleri kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 385 hastanın yaş ortancası 71(65-99) ve bu hastaların 238'i (%61,8) kadın cinsiyetteydi. Çalışmaya katılan kırılğan hastaların oranı FRAIL Kırılğanlık Ölçeğine göre %17,8 iken Edmonton Kırılğanlık Ölçeğine göre %17,4 olarak izlendi. Lipid profili bileşenleri ve karaciğer enzimleri çeyreklik kesim noktalarına göre 4 kategoriye ayrıldı. Yapılan tek değişkenli analize göre ALT ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), total kolesterol ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), trigliserit ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), LDL ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), HDL ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,003$ ) parametrelerinin en düşük ve diğer kategorileri arasında sırasıyla Edmonton ve FRAIL Kırılğanlık Ölçeklerine göre kırılğanlık açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Sonrasında bulgular çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ALT, LDL, HDL ve total kolesterolde hem Edmonton Kırılğanlık ölçeğine göre hem de FRAIL Kırılğanlık ölçeğine göre istatistiksel ilişkinin devam ettiğini gördük.

**Tartışma ve Sonuç:** Kırılğanlık değerlendirilmesi güç, multifaktöriyel bir durumdur. Bu geriatrik sendromu değerlendirmek için birtakım kırılğanlık ölçekleri geliştirilmiştir. Biz bu çalışmamızda klinik pratikte kolay kullanabileceğimiz, kırılğanlık değerlendirmemize katkı sağlayabilecek biyobelirteç bulmayı amaçladık. Bu bağlamda da başta ALT, LDL, HDL ve total kolesterol olmak üzere lipid profili ve karaciğer enzimlerinin kırılğanlık ile ilişkili olduğu hakkında güçlü verilere ulaştık. Biyokimyasal değerleri kategorilendirerek çalışmamızın klinik pratikte kırılğanlık değerlendirmesi açısından fayda sağlayacağını düşünmekteyiz. Ancak bu parametrelerde kırılğanlık açısından kesin bir sınır değer belirtmek için çok merkezli, daha çok hasta içeren ileri çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Geriatrik hastalar, Kırılğanlık, Lipid Profili, Karaciğer Enzimleri, Edmonton, Frail, Biyobelirteç

## ABSTRACT

**Ekici E.** Evaluation of the Relationship between Blood Lipid Values and Frailty in Elderly Individuals. University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Expertise Thesis, 2022.

**Introduction:** Frailty is a geriatric syndrome characterized by increased vulnerability of the body to even minor stressors, due to the reduction of physiological reserves in more than one system with aging. Frailty is one of the most important causes of loss of functionality and premature death in the elderly. This issue is gaining more importance day by day as the frail elderly experience increased mortality, morbidity, and health expense. Therefore, several scales have been studied to assess frailty. It is important to find possible biomarkers to evaluate Frailty in clinical practice.

**Aim:** Several Scales (like Edmonton and FRAIL Frailty Scales) have been developed to assess frailty. However, it is not always possible to use these scales in clinical practice. That is why we aimed to find a biomarker that we can use to assess vulnerability.

**Subjects and Methods:** 385 patients (318 outpatients, 67 inpatients) aged 65 and over, who admitted to the General Internal Medicine ward and Internal Medicine and Geriatrics outpatient clinics, were included in the study. Patients who were immobilized, had language problems or cognitive impairment were excluded from the study. After patients' demographic data were recorded, we evaluated frailty using the FRAIL and Edmonton Frailty Scales. Hemoglobin, white blood cell, platelet, ALT, AST, TSH, GGT, urea, creatinine, albumin, total protein, uric acid, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, glucose, Hba1c values were also recorded from routine tests performed at admissions and hospitalizations

**Results:** The median age of 385 patients was 71 (65-99) years and 238 (61.8%) of these patients were female. The proportion of frail patients participating in the study was 17.8% according to the FRAIL Frailty Scale and 17.4% according to the Edmonton Frailty Scale. Lipid profile and liver enzymes were divided into 4 categories according to their quarterly cut-off points. According to univariate analysis, frailty levels were found to be different between lowest and other quartiles of ALT ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), total cholesterol ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), triglyceride ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), LDL ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ), HDL ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,003$ ) according to the Edmonton and FRAIL Frailty Scales, respectively. Afterward, when the findings were evaluated with multivariate regression analysis; we saw that the statistical relationship between ALT, LDL, HDL and total cholesterol values and frailty categories persisted.

**Discussion and Conclusion:** Frailty is a multifactorial condition that is difficult to assess. Several frailty scales have been developed to evaluate this geriatric syndrome. In this study, we aimed to find a biomarker that we can use easily to evaluate frailty in clinical practice. In this context, we have reached strong data on the fact that lipid profile and liver enzymes, especially ALT, LDL, HDL, and total cholesterol, are associated with frailty. We think that our study will be beneficial in terms of frailty assessment in clinical practice. However, to specify a definite cut-off value for frailty in these parameters, further multicenter studies involving more patients are required.

**Keywords:** Geriatric Patients, Frailty, Lipid profile, Liver enzymes, Edmonton, FRAIL, Biomarker

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık politikalarının iyileştirilmesi, aşılama programlarının artırılması, bulaşıcı hastalıkların kontrolü ve bununla birlikte birçok hastalığın tedavisinin sağlanması insan ömrünü uzatmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, altmış yaş ve üzeri yaşayan insan sayısı 2015 yılında 900 milyon iken 2050 yılında bu sayının ortalama 2 milyar olacağı düşünülmektedir (2). Altmış yaş ve üzeri insan nüfusunun tüm dünya nüfusuna oranı 2015 yılı itibarıyla %12 olarak değerlendirilirken bu oranın 2050 yılında %22'ye yükseleceği tahmin edilmektedir (3).

Yaşlanma; karmaşık bir biyolojik süreçtir. Yaşlanma zamanla gelişen fizyolojik fonksiyonlarda bozulma, ilerleyici fonksiyon kaybı, tüm işlevlerde azalmaya neden olan, süregelen ve evrensel bir süreç olarak tanımlanabilir (4). Karmaşık sorunların bir arada olduğu yaşlılık döneminde kırılabilirlik (frailty), immobilizasyon, düşme, ağrı, malnütrisyon, osteoporoz, deliryum, demans, bası ülserleri, üriner inkontinans, gibi “geriatrik sendromlar” olarak tarif edilen durumlar oldukça sık görülmektedir (2, 5). Kırılabilirlik, birden fazla sistemdeki fizyolojik rezervlerin azalmasıyla, vücudun küçük bir stres karşısında bile artmış hassasiyeti ile karakterize, en önemli geriatrik sendromlardandır (6). Hatta sarkopeniyle beraber kırılabilirlik literatürde bazı yazarlar tarafından “Geriatrik Devler” olarak adlandırılmaktadır (7).

Uzayan yaşam süresiyle birlikte kırılabilir hasta sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Bu artan kırılabilirlik, komplikasyonların, düşmelerin, sakatlık ve ölüm riskinin artmasına büyük katkıda bulunur (2). Yaşlı nüfusun gün geçtikçe artması sebebi ile tüm dünyada yaygınlaşan kırılabilirlik, yaşlılarda fonksiyonellik kaybının ve erken ölümün en önemli nedenlerindedir (8, 9). Kırılabilir yaşlılar artmış mortalite, morbidite ve sağlık harcamaları ile karşılaştıkları için bu konu gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır (10). Kırılabilirlik, multifaktöryel bir klinik durum olduğu için ölçülmesi oldukça zordur (11). Bu değerlendirmeyi yapabilmek için Edmonton ve FRAIL gibi bir kısmının Türkçe geçerlilik çalışmaları yapılmış çeşitli ölçekler mevcuttur.

Yapılan birçok çalışmada kırılabilirlik ölçekleri ile kırılabilir ve komorbid hastalıkları bulunan hastaların doğru zamanda ve doğru şekilde değerlendirilmesinin mortalitede azalma, semptomlarda azalma, hastaneye yatış sıklığında azalma gibi olumlu getirileri olduğu gösterilmiştir (12, 13).

Yaşlılarda azalan fizyolojik rezervlerin sonuçları bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Lipit düşürücü tedavi almaksızın düşük LDL seviyesinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin daha yüksek olması ile ilişkili olduğu görülmüştür. LDL düzeyi ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki nedensel ilişkiyi belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür (14). Başka bir çalışmada da sarkopeni ve kırılabilirliğin bir biyobelirteci olan düşük ALT değerlerinin, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda uzun vadede azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Biz bu çalışmamızda başta lipid profili olmak üzere ALT gibi rezerv göstergesi olabilecek biyokimyasal parametrelerle kırılabilirlik ilişkisini Edmonton ve FRAIL Kırılabilirlik Ölçeklerini kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. YAŞLANMA

#### 2.1.1 Yaşlılık ve Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre yaşlılık; “yaşamsal fonksiyonların sürekli azalması, tüm organizmanın verimliliğinde görülen azalma ve çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması” olarak tanımlanmıştır (16). Başka bir tanımlamaya göreyse ölüm ihtimalinin artmasıyla fizyolojik dengenin değişmesi, değişen çevreye karşı uyum sağlama yeteneğinin azalması, insan hücrelerinin iç-dış çevre etmenlerine karşı olan cevabındaki zayıflama olarak tariflenir (1).

Yaşlanma kronolojik olarak tanımlanabileceği gibi ekonomik, biyolojik, psikolojik, fizyolojik, sosyal ve toplumsal yaşlanma kavramları ile de ayrı tanımlama şekillerinde değerlendirilebilir (17).

Yaşlılık kronolojik olarak değerlendirilecek olursa üç evreden oluşmaktadır. 65-74 yaş aralığındaki bireyler “genç yaşlı”, 75-84 yaş aralığındaki bireyler “orta yaşlı”, 85 yaş ve üzerindeki bireyler “ileri yaşlı” olarak sınıflandırılmaktadır. Geriatrik sendromların ve kırılabilirliğin en fazla olmasını beklediğimiz dönem ileri yaşlılık dönemidir. Buna karşın yaşlı hasta değerlendirilirken sadece kronolojik yaşla değil tüm faktörler göz önünde bulundurularak bireysel olarak değerlendirilmelidir (17, 18).

Ülkemizde yaşlı nüfus olarak kabul edilen 65 ve üzeri yaştaki nüfusun, 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi iken beş yılda %24 artarak 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 kişi olduğu; 2021 yılında yaşlı nüfusun toplam nüfus içerisindeki oranının ise %9,7'ye yükseldiği görülmüştür. Ayrıca bu yaşlı nüfusun %44,3'ünü erkek nüfus, %55,7'sini kadın nüfus oluşturmaktadır. Yapılan nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2025 yılında %11, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmektedir (19).

Dünyada yaşam şartlarındaki iyileşmeden kaynaklı olarak yaşlı insan nüfusu da gün geçtikçe artmaktadır. DSÖ'nün beklentilerine göre 2025 yılında yaklaşık 1,2 milyar insanın altmış yaş ve üzerinde olacağı ve bu sayının 2050 yılında iki milyara ulaşacağı beklenmektedir. Ayrıca bu öngörülen yaşlı nüfusun %80'inin gelişmekte olan ülkelerde yaşıyor olacağı düşünülmektedir (16).

Yaşlılarda yaşlanma süreci birbirlerinden farklı hızlarda ilerlemektedir. Yaşanılan ortam, kişinin sahip olduğu stres faktörleri, kronik hastalıkları, çevresel ve genetik faktörler gibi birçok faktör bir araya gelerek yaşlı bireylerin yaşam döngüsünü kişiye özel kılar. Bu yüzden yaşlılar değerlendirilirken sadece kronolojik yaş değil bu faktörler de hesaba katılarak her yaşlıya bireysel değerlendirme yapılmalı ve hastanın sağlıklı, kırılabilir veya terminal hasta olup olmadığına bakılarak takip ve tedavi planı çizilmesi önem arz etmektedir (17, 18).

#### 2.1.2. Yaşlılıkta Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Biyolojik yaşlanma bireyin hücrelerini, organlarını ve dokularının tümünü etkilemekte ve pek çok organ düzeyinde bazıları fizyolojik, bazıları patolojik birtakım değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişikliklerin patolojik olup olmadığını anlayabilmek, yaşlanmayla olan fizyolojik değişikliklerle hastalıklardan kaynaklı olan değişikliklerin ayrımını yapabilmek gereksiz testleri, hatalı tanıları ve tedavileri önlemek için büyük önem taşımaktadır (20, 21).

##### 2.1.2.1 Solunum Sisteminde Yaşlanmaya Bağlı değişiklikler

Elli yaşından itibaren giderek artarak bronşiollerdeki elastik liflerin oranı azalmaya başlar. Alveollerin elastikliğinin azalması ile alveollerin çapı artar, derinliği azalır. Bu değişikliklere akciğerin senil hiperinflasyonu denir (22, 23). Yaşlılarda akciğer parankiminde elastin-kollajen dengesi kollajen miktarının artması nedeniyle bozulur. Bu dengenin bozulması göğüs duvarının kompliyansının azalmasına sebebiyet verir (23). Kompliyansın azalması ve periferik kas gücünde azalma yaşlılarda maksimum ekspiratuar volüm ve maksimum inspiratuar volümü azaltırken, rezidüel volümü arttırmaktadır (22, 23). Alveolar yüzey alanının azalması, pulmoner kapiller kan volümünün azalması ve akciğerde gelişen yaşa bağlı fibrotik değişiklikler nedeniyle ventilasyon perfüzyon oranı efor sırasında düşer ve karbonmonoksit transferi azalır. Solunum merkezlerinin hipoksi ve hiperkapniye duyarlılığı azalır. Yaşlanma ile ortaya çıkan tüm bu değişiklikler yaşlılarda solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığını ve prevalansını artırmaktadır. Pnömoni, KOAH gibi birçok solunum yolu hastalığı yaşlılarda daha fazla görülmektedir. Solunum kaslarındaki zayıflama, maksimum inspiratuar basınç azalması ve solunum yolundaki siliaların yaşla azalması ile birlikte havayolu sekresyonunun temizlenmesi zorlaşır ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık artar. Bu nedenle yaşlılarda pnömoni gelişme olasılığı daha yüksektir ve ölümcül seyredebilmektedir (22-24).

##### 2.1.2.2 Kas İskelet Sisteminde Yaşlanmaya Bağlı değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte yaşlı bireylerin kaslarındaki en belirgin morfolojik değişiklikler kas liflerinde sayı ve boyutta azalma, interstisyel boşluklarda ve bağ dokusunda artma, kapillerlerde azalmadır. Bu sürecin patolojik boyutta olması ise sarkopeni olarak tanımlanmaktadır (25). Sarkopeni sadece iskelet kaslarında sınırlı kalmamakta, tüm kasları da etkileyerek yaşam kalitesinde azalmanın ve düşüklüğün



en önemli nedenlerinden birisi olmaktadır (24, 26). Yaşlılık sürecinden kemikler de önemli ölçüde etkilenir. Yaşlanma ile kemiklerde hormonlara olan yanıtta azalma, kütle ve mineral içeriğinde azalma, yapısal değişiklikler, kemik iliğinin yağ içeriğinde artma, kırık riskinde artma, iyileşme kapasitesinde azalma ve sonrasında osteopeni ve osteoporoz görülmektedir (27). Tüm bu yukarıda sayılan nedenler yaşlı kişilerin bağımsızlıklarını kaybetmelerine ve bakıma muhtaç olmalarına hatta mortalitelerinin artmasına yol açmaktadır.

### 2.1.2.3 Böbrek İşlevlerindeki Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler

Böbreklerde yaşa bağlı görülen en önemli yapısal değişiklik böbrek kütlelerinde ve glomerül sayısında azalmadır. Glomerüller sayı olarak azalırken volüm olarak genişlemekte, yüzey alanı azalmaktadır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte glomerüller skleroz insidansı da artmaktadır. Glomerüller lobulasyonun azalması ve skleroz, filtrasyon için yüzey alanını azalttığı için böbrek fonksiyonunda ve GFH'da gözlemlenen yaşa bağlı düşüş olmaktadır (22, 28, 29). Böbrek tübüllerindeki yaşlanmanın ve interstisyel hasarın üzerine, çeşitli hormonların üretiminde azalma ve organ direncinin de eklenmesiyle solütlerin geri emilimi ve sekresyonu etkilenmekte, idrarın konsantrasyon yetisi azalmakta; kolaylıkla su-elektrolit bozuklukları gelişebilmektedir (22, 28, 29). Kreatinin klirensi de yaşlanmadan etkilenmektedir. Kişi yaşlandıkça kas kütlesi ve günlük idrar kreatinin atılımı ve kreatinin klirensi azalmaktadır. Böbrekten atılan ilaç alan yaşlı hastalarda ilaç dozunun kreatinin klirensine göre ayarlanması gerekmektedir (28, 29). Yaşlanma alt üriner sistemde de bir seri yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. Yaşlılarda mesanenin boşalma ve idrar biriktirme işlevinde bozulma nedeniyle üriner inkontinans görülme oranı yüksektir (30, 31).

### 2.1.2.4 Nörolojik Sistemde Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler

Beynin hacmi 40 yaşından sonra her on yılda yaklaşık %5 oranında azalmakta ve 70 yaşından sonra azalma oranı artmaktadır. Nöron ölümlerinden kaynaklanan bu azalma daha çok gri maddede ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmayla olan fizyolojik değişiklikler ve patolojik değişikliklerin arasındaki önemli fark, nörofibriler yumakların olması ve dağılımıdır. Patolojik yaşlanmada, Alzheimer hastalarında nörofibriler yumaklar tüm beyinde yaygın ve genellikle amiloid plakları ile birlikte normal yaşlanmada etkilenen her dokuda nörofibriler yumak sayısı nispeten düşüktür (32). Ayrıca serebral kortekste özellikle dopamin ve serotonin olmak üzere farklı nörotransmitter sistemlerinde yaşla ilişkili değişiklikler depresyon, uykusuzluk, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, anksiyete, bellek kaybı, Parkinson hastalığı gibi bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca serebral kan akımının azalması da bilişsel işlevleri olumsuz etkilemektedir (32, 33).

### 2.1.2.5 Gastrointestinal Sistemde Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler

Tükürük salgısının azalması, çenede ve dilde kas gücünün azalması, diş kaybı, koku ve tat duyusunda azalma yaşlıların beslenmesini zorlaştırmaktadır. Ağız işlevlerindeki bozulma, malnütrisyona neden olabilmektedir (34, 35). Yaşa bağlı olarak enterik nöronların azalması yutma bozuklukları, gastroözofageal reflü, hiyatal herni ve akalazyaya semptomlarına neden olmaktadır (36, 37). Midede yaşlanma ile ilişkili değişiklikler motilitenin azalması, mukus üreten hücrelerde ve mukus salgılamasında azalma, pepsin salgılamasında azalma, gastrik atrofi gelişmesidir. 65 yaş ve üzeri kişilerde atrofik gastrite bağlı B12 vitamini emiliminin azalması demans tablosunu taklit eden B12 vitamini yetersizliğine yol açabilmektedir (22, 35).

İnce bağırsaklarda yaşlanma ile yapısal ve işlevsel değişiklikler az görülür. İntestinal motilite ve mukoza korunur; ancak folik asit, kalsiyum, karbonhidrat ve D vitamini emilimi azalmaktadır (35, 36). Kolon yaşlanmadan en çok etkilenen gastrointestinal organdır. Mukozal değişiklikler, motilite azalması, kas yapısının zayıflaması, pelvik kasların zayıflaması gibi nedenlerle yaşlı kişilerde kronik ve tekrarlayan konstipasyon sık görülür (35, 36). Yaşlılarda karaciğer kan akımı, hepatositlerin sayısı ve volümü, hücre içi sitokrom P450 aktivitesi de azalır. Bu azalma pıhtılaşma faktörleri dahil pek çok proteinin sentezini azaltabilir; ancak karaciğerin rezervinin fazla olması nedeniyle işlevsellik pek fazla etkilenmez. Ancak bazı ilaçların metabolizmasında azalma ve viral ya da toksik ajanlara maruziyet sonrasında iyileşmede yetersizlik olabilir. Bu nedenle karaciğere toksik ilaç kullanımından ve ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak önemlidir (22, 38).

### 2.1.2.6 Hematopoetik Sistemde Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler

Kemik iliğindeki hematopoetik doku 30 yaşına kadar progressif olarak azalır. Daha sonra 70 yaşına dek stabil kaldıktan sonra tekrar progresif olarak azalmaya başlar (39-41). Bu durum ihtiyaç durumlarında kemik iliğinin eritropoietine yanıtının azalmasına neden olmaktadır (42). Aneminin yaşlılarda en sık nedeni kronik hastalık anemisi. Demir, B12 ve folik asit eksikliği yaşlı hastalarda anemi olguların %15-30'unda nedeni oluştururken %10 olgunun nedenini hematolojik kanserler oluşturur (43). Bu yüzden yaşlı bireylerde anemi varlığının yaşlılığa yorulmaması ve altta yatan nedenin araştırılması önemli bir gerekliliktir. Total kan volümü, eritrositlerin yaşam süresi ve trombositlerin morfolojik özellikleri değişmezken; lenfosit ve granülosit sayısı normal kalabilir veya hafifçe azalabilir (43, 44).

Yaşlılarda timus atrofisine bağlı T lenfositlerin azalması ve işlev bozukluğu nedeniyle hem hücrel immünite hem de antijenlere antikor yanıtı bozulmaktadır. İmmün yanıtın azalması yaşlı kişilerde kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, malignansilere duyarlılığı artırırken, enfeksiyonlara ve aşılarla yanıtın bozulmasına yol açmaktadır (45).

Bu değişiklikler sonucu akut inflamasyona karşı oluşan yetersiz cevap infeksiyonu sonlandırmak için yeterli olmadığı için uzun süreli, düşük dereceli inflamatuvar yanıt olmakta ve bu durum kırılabilirlik patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (46, 47). Bu değişiklikler nedeniyle enfeksiyonlar sonucunda morbidite ve mortalite riski artmaktadır.

#### 2.1.2.6 Kardiyovasküler Sistemde Yaşlanmaya Bağlı değişiklikler

İlerleyen yaş hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay için bağımsız bir risk faktörüdür (48, 49). Yaşlanma ile miyokardiyal hücrelerin sayısal olarak azalırken hacim olarak artmasıyla sol ventrikülün duvar kalınlığı artar (50, 51). Başta aort olmak üzere mitral ve triküspit kapaklarda da kalsiyum depolanması ile kapaklarda sertleşme olurken; arterlerin intima tabakasında kalınlaşma, vasküler düz kaslarda hipertrofi, kollajen artma, kalsifikasyon gibi nedenlerle arterlerin kompliyanslarında da azalma olmaktadır (49, 52). Fonksiyonel olarak ise diyastolik basıncın ve diyastolik doluşun azalması, kontraksiyon ile relaksasyon fazlarında uzama gibi değişiklikler gerçekleşmektedir (48, 52). Yaşlılarda sistolik kan basıncı artarken hem baroreseptörlerin duyarlılığının azalması hem de büyük arterlerin kompliyansının azalması diyastolik kan basıncını düşürmektedir (50). Bu değişiklikler ayrıca ortostatik hipotansiyon gelişiminde temel mekanizmalardır (48, 52). Yaşla birlikte kalpte uyarı iletim sisteminde kayıp ve yavaşlama, sinoatriyal nod pacemaker hücrelerde azalma olabilir. Bu sebeplerden kaynaklı aritmi ve ektopik atımlar sık görülebilir (48, 52). Koroner arterlerde olan arteriyosklerotik değişiklikler de yaşla birlikte artış gösterdiği için miyokard infarktüsü görülme riski yaşla birlikte artmaktadır (48, 49).

#### 2.1.2.7 Görme, İşitme ve Koku Almada Yaşlanmaya Bağlı değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte gözde yapısal ve işlevsel değişiklikler olmaktadır. Göz kapaklarındaki tonus kaybı ve yağ dokusu azalmasından kaynaklı göz kapağında sarkma ve büzüşme, intropiyon, ekotropiyon gelişebilmektedir. Bu değişiklikler sonucunda da korneada kuruluk, abrazyon ve irritasyon gelişebilmektedir (53-55). Retinada konların ve rodların azalması, irisin esnekliğinin azalması sonucunda ışığa uyum, periferik görme ve renkte algı azalmaktadır. Bunların sonucunda ise hastanın dengeyi sağlaması zorlaşmaktadır (53-55). Lensin elastikliğinin yaşla azalması ile birlikte yakın görmeye bozulma (presbiyopi) yaşlılarda sık görülen bir durumdur. Yaşlılarda görmeyi azaltan en sık nedenler yaşla ilişkili maküler dejenerasyon, glokom, katarakt ve diyabetik retinopatidir (53).

İşitsel sistemde yaşa bağlı değişiklikler hem işlevsel hem de yapısal alanlarda görülebilmektedir (56). Yaşlanma ile birlikte yaşlılarda kulak zarının esnekliğini yitirmesi, orta kulakta kalsifikasyon, damarlarda elastikiyette azalma, korti organının dejenerasyonu görülebilir. Yaşlılarda işitme kaybının en sık nedeni korti organının dejenerasyonu nedeniyle gelişen presbiakuzidir (56-59). Yaşlılarda işitme kaybı kişinin günlük yaşam etkinliklerini yapamamasına, sosyal izolasyona, güvenlik sorunlarına, neden olabileceği gibi bilişsel bozulmaya, depresyon ve anksiyeteye de sebep olabilir (56-59). Bu yüzden yaşlılarda işitme kaybı olduğunda tedavi edilebilir nedenlerin saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir.

Yaşlanma ile koku duyusu ile ilgili en sık olan değişiklik glandüler atrofidir. Bezlerde olan atrofi sonucunda mukusun miktarı azalırken yoğunluğu artar. Bu da öksürüğe neden olabilmektedir (60). Olfaktör nöronda oluşan atrofi sonucunda koku ve tat duyusunda azalma gelişmektedir. Ayrıca koku duyusunun azalmasının, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarının erken uyarısı olabileceği ileri sürülmektedir (60-63).

#### 2.1.2.8 Metabolik ve Endokrin Sistemde Yaşlanmaya Bağlı değişiklikler

Yaşla birlikte tiroide atrofi, fibroziste artma ve folliküllerde azalmadan kaynaklı TSH sekresyonu artarken serbest T3 konsantrasyonu hafifçe azalmaktadır. T4 düzeyi sentezinde azalma olmasına rağmen yarı ömrünün uzamasından kaynaklı değişmemektedir (22, 64-67). Böbrek fonksiyonlarında azalma, D vitamini yetersizliği ve kalsiyumda azalma nedeniyle yaşlı kişilerde serum paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonu hafif olarak daha yüksek bulunmaktadır (64, 66). Yaş ile birlikte hipotalamus-hipofiz aksı da etkilenmektedir. Büyüme Hormonu (BH), Folikül uyarıcı hormon (FSH), Lüteinizan hormon (LH) salınımı yaşla birlikte azalırken; Prolaktin ve ACTH düzeyleri değişmemektedir (65, 66). Büyüme hormonu eksikliğinin sonucunda kardiyovasküler hastalık riskinde artma, metabolik bozukluk riskinde artma, adipoz dokuda artma yağsız beden kütlelerinde ve kemik mineral dansitesinde azalma gerçekleşmektedir (64, 66). Yaşlanma ile birlikte özellikle kadınlarda önemli değişiklikler olmaktadır. Östrojen salınımı düşer, FSH salınımı artar. Östrojene duyarlı dokularda atrofi başlar, kemik rezorpsiyonu hızlanır, iskelet kaslarında kütle kaybı başlar ve kardiyovasküler hastalık riski artar (64-67). Erkeklerde serum testosteron düzeylerinin yaşla birlikte azalması hiperinsülinemiye, diyabet riskinde artışa ve lipit metabolizmasında istenmeyen değişikliklerin gelişmesine katkı sağlamaktadır (64). Yaşla birlikte pankreastaki adacık hücrelerinin sayısının ve işlevinin azalması ve buna ek olarak insüline karşı olan periferik direnç nedeniyle diyabete yatkınlık da artmaktadır (65, 68).

#### 2.1.2.9 Lipid Metabolizmasında Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler

Organlardaki lipid içeriği ve taşınması dahil olmak üzere yaşlanma ile birlikte lipid metabolizmasında birtakım değişiklikler olmaktadır. Yaşlanma ile de novo lipogenezde artış olurken lipoprotein lipaz ve hormon duyarlı lipaz aktivitesinde, yağ asidi oksidasyonunda ve mitokondri bütünlüğünde azalma gibi değişiklikler görülmektedir. Ayrıca katekolaminlerin azalması da lipolizi azaltan etmenlerden birisidir (69).

Lipid metabolizmasındaki sistemik değişikliklere ek olarak organa özgü değişiklikler de olmaktadır. Çoğu dokuda organların lipidleri enerji kaynağı olarak kullanma yeteneği azalırken lipidler birikme eğilimi gösterir. Birkaç çalışmada karaciğer, akciğerler, kas ve böbrekler dahil olmak üzere çeşitli organlarda ektojik lipid birikiminin meydana geldiği gösterilmiştir. Yaşlanma ile bu tarz yağlanma artışının neden olduğu lipotoksisite kardiyovasküler hastalık, kanser, artrit, tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açmaktadır (69, 70). Bu yüzden bu konudaki çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda düşük LDL değerinin (tedavi almaksızın ortaya çıkan) mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (14). Biz de bu çalışmamızda lipid profili ve kırılgnlık ölçekleriyle değerlendirerek yaşlı hasta popülasyonunda kırılgnlık açısından ölçeklere ek olarak dikkat edilecek klinik ipuçları bulmayı amaçladık.

### 2.1.3 Geriatrik Sendromlar

Geriatrik sendrom, yaşlı bireylerde, farklı organ temelli hastalık kategorilerine uymayan ve sıklıkla multifaktöriyel nedenlerle olan yaygın sağlık durumlarını belirtmek için kullanılan bir terimdir (71, 72). Geriatrik sendrom başka bir deyişle; yaşlılarda sıklıkla görülen, yaşam kalitesini bozabilen, morbidite ve mortaliteyi arttıran klinik durumları tanımlamaktadır (73, 74).

Geriatrik sendromlar arasında polifarmasi, malnütrisyon, demans, deliryum, düşme, inkontinans, immobilizasyon, bası yarası, sarkopeni osteoporoz ve kırılgnlık sayılabilir. Kırılgnlık, geriatrik sendromlar içerisinde yer alır ancak diğer geriatrik sendromlardan ayrı düşünülemez. Kırılgnlık diğer geriatrik sendromların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür. (75)

## 2.2. KIRILGNLIK

### 2.2.1. Kırılgnlık Tanımı

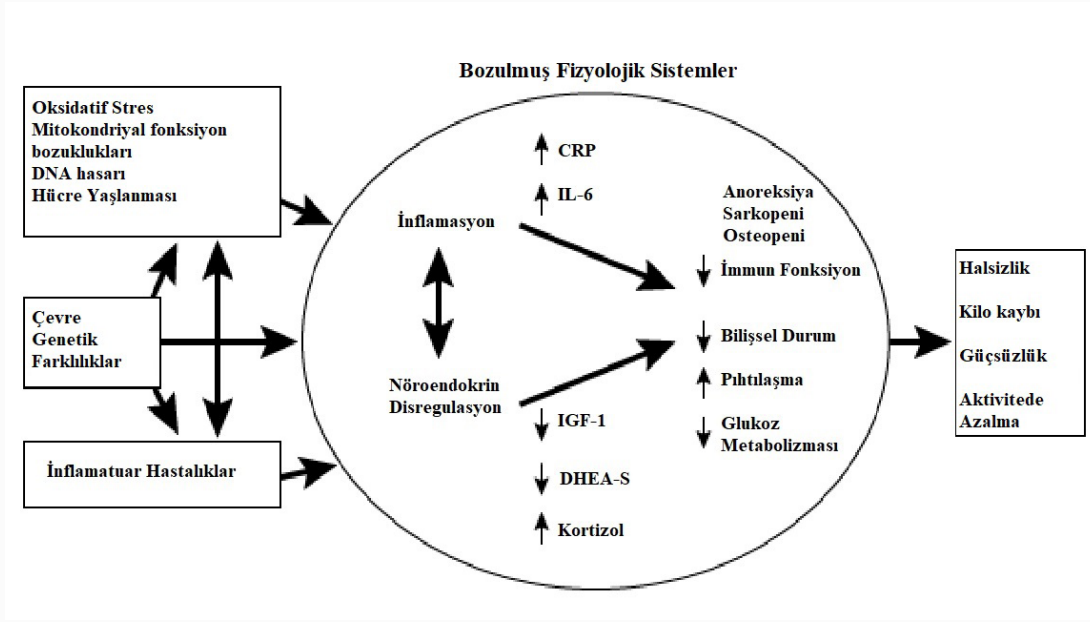
Kırılgnlık, yaşamı boyunca yaşının birçok fizyolojik sisteminde düşüşün sonucunda gelişen kilo kaybı, kas gücü kaybı, fiziksel aktivitede azalma, yürüme hızında azalma ve tükenmişlik gibi bileşenlerle tanımlanan bir geriatrik sendromdur (76). Kırılgnlık, bilişsel, sosyal, fiziksel, çevresel faktörleri de içeren çok boyutlu bir kavramdır (77). Kırılgn olan yaşlılar olası stres faktörlerine maruz kaldıkları zaman artmış morbidite, mortalite ve bunların sonucunda artmış sağlık harcamaları ile karşılaştıkları için zamanla bu kavram önem kazanmaktadır (76).

### 2.2.2. Kırılgnlık Epidemiyolojisi

Kırılgnlıkla ilgili çeşitli kırılgnlık ölçütleri kullanılarak birçok popülasyon temelli çalışma gerçekleştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum kaynaklı yapılan birkaç çalışmaya göre 65 yaş üzeri hastalarda kırılgn hastaların oranının %4-16 olduğu, bu oranın kanser hastalarında %43'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Prefrail hastaların oranının ise %28-44 arasında olduğu görülmüştür (78-82). 90 yaş ve üzeri hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 90 ile 95 yaş arası hastalarda kırılgnlık oranı %24 iken 95 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %39,5 olarak izlenmiştir Erkeklerde 90 ila 94 yaş arasındakilerin %21,4'ünün ve 95 yaş ve üzerindeki %29,1'inin kırılgn olduğu belirtilirken kadın popülasyonuna baktığımızda 90 ila 94 yaş arasındakilerin %25,1'inin ve 95 yaş ve üzerindeki %42,5'inin kırılgn olduğu gösterilmiştir (83). Türkiye'de de 2015 yılında ortanca yaşları 71,5 olan 906 toplum kaynaklı hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %45,6'sı prefrail çıkarken kadınların %14,5'i, erkeklerin %5,4'ü tüm katılımcıların ise %10'u kırılgn olarak izlenmiştir (84).

### 2.2.3. Kırılgnlık Patofizyolojisi

Bağışıklık sistemi, endokrin sistem gibi çevresel değişikliklere karşı uyumda rol oynayan sistemlerin strese karşı düzensiz yanıtlarının kırılgnlık gelişiminde önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu düzensiz yanıtın ve kırılgnlığın temelinde yaşlanma ile olan moleküler-genetik değişiklikler, kronik çevresel maruziyetler ve hastalıklar vardır (85).



Şekil 1: Kırılğanlığın patofizyolojisinde rol alan etmenler-Walston ve ark. Uyarlanmıştır (85).

Yaş ile olan endokrin sistemdeki pek çok değişiklik kırılğanlıkla ilişkili bulunmuştur. Azalan Büyüme Hormonunun (BH) ve IGF-1'in kuvvet kaybı ve hareketsizliğin artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (51). Azalan DHEA-S'nin direkt olarak kas kaybının artmasında etkili olduğu görülmüştür (52). Ayrıca seks steroidlerinin azalması, kortizolün artması ve 25(OH) vitamin D'nin azalması da kırılğanlıkla ilişkilidir (86-89).

İnflamatuvar süreçlere kronik olarak maruz kalma ile kırılğanlık arasındaki bağlantılar gün geçtikçe daha belirgin hale gelmektedir. Beyaz küre ve monosit sayılarının, proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve C reaktif Protein (CRP) seviyelerinin kırılğan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (47, 87, 90-92). Buna ek olarak bir çalışmada bu biyobelirteçlerin uzun süreli yüksek oluşunun kötüleşecek olan fiziksel performansı ve yürüme hızını öngörebileceği görülmüştür (90). Ayrıca interleükin 6 iskelet kasını, iştahı, bağışıklık sistemini ve bilişsel durumu negatif yönde etkileyen bir transkripsiyon faktörü ve sinyal azaltıcı olarak etki gösterirken anemiye de katkı sağlamaktadır (44, 93, 94). Ayrıca bağışıklık sistemi aktivasyonu pıhtılaşma kaskatını aktive edebilir. Faktör 8 ve D-dimer gibi pıhtılaşma belirteçleri ile kırılğanlık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (47). Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, otonomik sinir sistemindeki düzensizlikler, renin-anjyiotensin sistemindeki değişiklikler gibi pek çok yaşlanma ile birlikte olan değişiklikler kırılğanlığı etkilemektedir (95-97).

#### 2.2.4. Kırılğanlığın Sağlık Sonuçları

Kırılğan yaşlı hastaların akut gelişen hastalıklar, cerrahi girişimler, travmalar, tıbbi uygulamalar gibi stres faktörlerine karşı uyum yetenekleri kırılğan olmayan hastalara göre azalmıştır. Bu artmış hassasiyet ve azalmış uyum hastaneye yatış, mortalite, tıbbi uygulamalarda gelişebilecek komplikasyon riski, düşme riski, kalça kırığı gibi sonuçlarda da artışa katkı sağlamaktadır (2, 98-100). Avrupa'da 27.527 hasta ile yapılan bir çalışmada 8 kırılğanlık ölçeği arasında Edmonton ve FRAIL kırılğanlık ölçeklerinin mortaliteyi daha iyi öngördüğü ve kırılğan hastaların kırılğan olmayanlara göre üç ile beş kat daha yüksek mortalite riskinin olduğu gösterilmiştir (101). Kırılğanlık düşmeler, kırıklar, deliryum, bilişsel bozukluklar ve inkontinans gibi diğer geriatrik sendromların öncüsü ve habercisidir. Bireylerin kronolojik ve biyolojik yaşlanma hızları arasında oluşan faz farkı nedeniyle aynı takvim yaşındaki iki bireyin aynı stresöre vereceği yanıt çok farklı olabilir. Bu nedenle yaşlı bireylerde herhangi bir tıbbi girişimin potansiyel fayda-zarar dengesinin gözetilmesinde kırılğanlık durumunun objektif yöntemlerle ölçülmesi önem kazanmaktadır.

#### 2.2.5. Kırılğanlığın Değerlendirilmesi

2013 Yılında Amerika Birleşik Devletleri ve Uluslararası Derneklerden seçilen temsilciler 4 temel noktada fikir birliğine varmıştır. Bu uzlaşya göre fiziksel kırılğanlık "Birden çok nedenden kaynaklı kuvvet kaybı, dayanıklılık ve fizyolojik işlevlerinin azalması ile karakterize olan, hastanın bağımsızlığında azalış ve ölüm riskinde artışa neden olan tıbbi bir sendrom" olarak tanımlanmıştır ve kırılğanlığın egzersiz, beslenme desteği, polifarmasinin azaltılması, D vitamini desteği gibi hamlelerle önlenilebileceği ve tedavi edilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca 70 yaşın üzerindeki tüm bireylerin ve kronik hastalık nedeniyle önemli kilo kaybı olan tüm bireylerin kırılğanlık açısından taranması gerektiği üzerinde uzlaşmıştır (102).

### 2.2.6. Kırılgnlık Ölçüm Yöntemleri

Son birkaç yılda kırılgn hastaları belirlemek için çok sayıda kırılgnlık değerlendirme aracı geliştirilmiştir. 2016 yılında yapılan kapsamlı bir derlemede 67 kırılgnlık ölçüm aracı tanımlandığı gösterilmiştir (103). Fiziksel veya fenotipik kırılgnlığın, güçsüzlük, yürüme hızında azalma, kilo kaybı gibi spesifik semptomlara yol açan multisistemik fizyolojik bir gerilemeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Defisit akümülyasyon (indeks) kırılgnlıkta ise komorbiditeler, sosyal durumlar ve engellerin kombinasyonu tablo haline getirilerek ölçülür. Kırılgnlık durumunu belirlemek için kullanılan kırılgnlık ölçüm yöntemleri fiziksel veya fenotipik kırılgnlık ve defisit akümülyasyon (indeks) kırılgnlık kavramlarına dayalı olarak geliştirilmiştir (104, 105). Aşağıda başlıca kırılgnlık ölçüm yöntemlerinden bahsedilmiştir.

#### 2.2.6.1. Fried Kırılgnlık Fenotipi

En sık atıfta bulunulan kırılgnlık ölçütlerinden birisidir. Bu ölçüt kırılgnlığı değerlendirmek için el kavrama gücü ve yürüme hızı ölçümü için hasta katılımı ve ekipmana ihtiyaç duymaktadır. Fried Kırılgnlık Fenotipine göre kilo kaybı, yorgunluk, azalmış fiziksel aktivite, yavaş yürüme hızı, güçsüzlük (azalmış kavrama gücü) kriterlerinden üç ya da daha fazlasını karşılayan bireyler kırılgn (frail) olarak değerlendirilmektedir (80).

#### 2.2.6.2. Defisit Akümülyasyon veya İndeks Yaklaşımı

Defisit akümülyasyon veya indeks yaklaşımı kırılgnlığı değerlendirirken bireyin hastalıklarını, sosyal durumları ile işlevsel ve bilişsel gerileme durumlarını temel almaktadır. Bu yaklaşım tıbbi ve işlevsellikle ilgili 20 ya da daha fazla sorunun cevabına ihtiyaç duymaktadır. Bu soruların cevaplarına göre hastada ne kadar eksiklik varsa kırılgnlık skoru da o kadar artmaktadır. Defisit Akümülyasyon Yaklaşımı ile hasta ile yüz yüze görüşme ve fizik muayene yapılmadan hastanın tıbbi kayıtları kullanılarak hastanın kırılgnlığı değerlendirilebilir (106).

#### 2.2.6.3. Klinik Kırılgnlık Skalası

Klinik Kırılgnlık Skalası komorbid durumlar ve günlük yaşam aktiviteleri göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede 1 puanın çok zinde bireyleri, 9 puanın ise ileri derecede kırılgn bireyleri gösterdiği klinik kararın etkili olduğu bir yöntemdir (107). Özsürekcı ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada klinik kırılgnlık skalasının Türkçe versiyonunun kırılgnlığın taramasında kullanılabilecek hızlı, güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğu değerlendirilmiştir (76).

#### 2.2.6.4. Osteoporotik Kırıklar Çalışması Kırılgnlık Ölçeği (SOF)

SOF (Study of Osteoporotic Fractures) indeksi, kilo kaybını, kol kullanmadan beş kez sandalyeden kalkma ve enerji düşüklüğünü sorgulayan üç soru ile kırılgnlığı değerlendiren hızlı bir tanı testi olarak geliştirilmiştir. Uygulaması kolay olan bu ölçekte sıfır puan dinç, bir puan prefrail iki ya da üç puan ise kırılgn olarak değerlendirilmektedir (108).

#### 2.2.6.5. Edmonton Kırılgnlık Ölçeği

Edmonton Kırılgnlık Ölçeği (Edmonton Frailty Scale-EFS) genel sağlık durumunu, fonksiyonel bağımsızlığı, sosyal desteği, ilaç kullanımını, kontinansı, ruh halini, beslenmeyi, bilişsel durumu ve fonksiyonel performansını değerlendiren bir ölçektir. Bu değerlendirme yapılırken bilişsel durum için saat çizme testi ve fonksiyonel performans için süreli kalk-yürü testi olmak üzere iki adet performansa dayalı değişken kullanılmaktadır. 0-5 puan kırılgn değil, 6-7 görünürde hassas, 8-9 puan hafif kırılgn, 10-11 puan orta kırılgn ve 12 ve üzeri puan şiddetli kırılgn olarak değerlendirilmektedir ve en yüksek puan 17'dir (Ek-1) (109). Kapsamlı geriatrik muayenenin kısa bir versiyonu gibi işlev görmesi ve kısa bir sürede uygulanabilmesiyle öne çıkan bu ölçek 2006 yılında Rolfson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve ülkemizde de geçerlilik ile güvenilirlik çalışması Aygör ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılmıştır (109, 110).

#### 2.2.6.6. FRAIL Kırılgnlık Ölçeği

2012 yılında Morley ve arkadaşlarının geliştirdiği FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, Loss of weight) Kırılgnlık ölçeğinin Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını Hymabaccus Muradi ve arkadaşları 2017 yılında yapmıştır (111, 112). FRAIL kırılgnlık ölçeği uygulanması kolay sadece birkaç dakika içerisinde hikâye alınırken bile yapılabilecek bir değerlendirme yöntemidir. Kilo kaybını, hastalıkları, direnci, hareketliliği ve yorgunluğu değerlendirmek amacıyla beş sorudan oluşan bu ölçekte 0 puan dinç hasta olarak, 1-2 puan prefrail, 2 puan üzeri ise kırılgn hasta olarak değerlendirilmektedir (Ek 2) (111).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Şekli ve Türü

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan Etik Kurul onayı alındıktan sonra; 24.11.2021-24.05.2022 tarihleri arasında Genel Dahiliye ve Geriatri Polikliniklerine başvuran, Genel Dahiliye yataklı servisinde yatan altmış beş yaş ve üzeri hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız kesitsel, gözlemsel ve analitik bir çalışmadır.

#### 3.2. Hasta Seçimi ve Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilmesi gereken örnek hesaplaması için Openepi örneklem hesaplama programı (version 3) kullanılmıştır. Bu programda, ilgili örnek hesabı için Fleiss'in önermiş olduğu örneklem hesabı formülü kullanılmıştır (113). Tavares ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışma sonucuna göre OR: 0,44 baz alınarak, %80 güç için ( $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,20$ ) ulaşılması gereken en az örnek sayısı 224 (statin kullanan 112, statin kullanmayan 112 hasta) olarak bulunmuştur (114). Çalışmamıza statin kullanmayan 261, statin kullanan 124 hasta olmak üzere toplamda 385 gönüllü hasta dahil edilmiştir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalara, Helsinki Bildirgesi doğrultusunda çalışmayı yapmamızdaki amaç ve veri toplama süreci açıklanarak araştırmaya katılmaları için sözlü ve yazılı olarak aydınlatılmış onamları alındı. Poliklinik başvurusu yapan ve yatan hastalardan onamları alındıktan sonra hastaların demografik verileri kaydedildi. Şikâyet ve hikayeleri alındıktan sonra özgeçmiş ve ilaçları sorgulanarak kaydedildi. Başvurularında ve hastane yatışlarında rutin bakılan tetkiklerden hemoglobin, beyaz küre, platelet, ALT, AST, TSH, GGT, üre, kreatinin, albümin, total protein, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, glukoz, HbA1c değerleri kayıt altına alındı. Hastalara FRAIL ve Edmonton kırılabilirlik ölçekleri uygulandıktan sonra hastaların kırılabilirlik durumları hasta takip formuna kaydedildi.

Uygulamış olduğumuz kırılabilirlik ölçekleri ve kayıt altına almış olduğumuz başta lipid profili ve karaciğer enzimleri olmak üzere rutin biyokimyasal belirteçler arasında ilişki varlığı kapsamlı bir şekilde değerlendirildi.

#### 3.3. Dışlama Kriterleri

Altmış beş yaş üzerinde olup çalışmaya katılmak istemeyen, altmış beş yaş altında olan, mobilize olmayan, bilişsel uyum bozukluğu olan veya dil probleminde kaynaklı iletişim zorluğu olan ve dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

#### 3.4. Kırılabilirlik Ölçeklerinin Uygulanması

Edmonton Kırılabilirlik Ölçeğine göre hastada genel sağlık durumu, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, ruh hali ve kontinans durumu hakkında ölçekte yer alan sorular sorularak cevapları kayıt altına alındı. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği'nin performansa dayalı değişkenlerinin de kayıt altına alınması amacıyla bilişsel durum için saat çizme testi, fonksiyonel performans için süreli kalk-yürü testi yapıldı. Soru ve performansa dayalı testler sonucunda 0-5 puan kırılabilir değil, 6-7 görünürde hassas, 8-9 puan hafif kırılabilir, 10-11 puan orta kırılabilir ve 12 ve üzeri puan şiddetli kırılabilir olarak değerlendirilerek kayıt altına alındı (Ek-1) (109). FRAIL kırılabilirlik ölçeği kullanılarak hastaların kilo kaybı, hastalıkları, direnci, hareketliliği ve yorgunluğu sorgulanıp kayıt altına alındıktan sonra 0 puan dinç hasta olarak, 1-2 puan prefrail, 2 puan üzeri ise kırılabilir hasta olarak değerlendirildi (Ek 2) (111).

#### 3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları histogram, detrended plot ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirildi. Sürekli değişkenlerden total kolesterol haricindekiler normal dağılıma uymadıkları için ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, total kolesterol ise ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) şeklinde belirtildi. Karaciğer enzimleri ve kolesterol bileşenleri açısından hasta grubu çeyreklik dilimlere ayrıldı. Bu gruplar arasında kategorik değişkenler ki-kare testiyle ve sürekli değişkenler Jonckheere-Terpstra testiyle kıyaslandı.  $P<0,05$  istatistiksel anlamlılık eşiği kabul edildi. Gruplar arasında farklılık gösteren değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine tabii tutuldu. Hosmer-Lemeshow testiyle oluşturulan modellerin uygunluğu incelendi. Korelasyon matrisiyle ileri düzeyde ( $>0,6$ ) korele olduğu gösterilen değişkenlerden p değeri itibarıyla daha anlamlı farklılık gösteren değişken analize dahil edildi, diğer değişken dışlandı ya da farklı bir model içerisinde ayrıca değerlendirildi. Kırılabilirlik grupları arasında biyokimyasal parametrelerin seviyelerinin kıyaslanmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Total kolesterol normal dağılıma uygun olduğu için Varyans Analizi yapılması planlandı, ancak Levene testiyle varyans homojenliği kriteri sağlanmadığı için Kruskal-Wallis testi sonucu bildirildi.

### 3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 24.11.2021 tarihinde (E. Kurul--E-21 sayı ve 795-no'lu çalışma) etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek-3).

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından 01.02.2022 tarihinde (E-86241737-100--99588 no'lu sayı) tez konusu uygun bulunmuştur (Ek-4).

### 3.7. Etik Öngörü

Çalışmamız Helsinki deklarasyonu ve iyi klinik uygulamaları ile uygun olarak yürütüldü.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 385 hastanın ortanca yaşı 71 (65-99) ve %61,8'i (238 hasta) kadın cinsiyetteydi. 318 hasta ayaktan poliklinik başvurularında çalışmamıza katılırken tüm hastalarda en sık bulunan kronik hastalıklar hipertansiyon (%71,2) ve diyabet (%60,5) idi. Araştırmamıza katılan hastalardan 261'i (%67,8) statin kullanmıyordu. Kırılganlıkları incelendiğinde ise FRAIL kırılganlık indeksine göre kırılgan hasta sayısı 67 (%17,4), Edmonton Kırılganlık Ölçeğine göre hafif, orta ve ciddi derecede kırılgan hasta sayısı toplamı 68 (%17,8) olarak görüldü. Demografik ve medikal parametreler ile ilgili verilerin detayları Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1** Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik ve medikal parametreler

Parametreler*	Sonuçlar
<b>Yaş, yıl</b>	71 (65-99)
<b>Cinsiyet</b>	
<i>Kadın</i>	238 (61,8)
<i>Erkek</i>	147 (38,2)
<b>Başvuru şekli</b>	
<i>Ayaktan</i>	318 (82,6)
<i>Yatan</i>	67 (17,4)
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	38 (9,9)
<b>Astım-KOAH</b>	54 (14)
<b>Demans, inme, Parkinson Hastalığı</b>	37 (9,6)
<b>Diyabetes mellitus</b>	233 (60,5)
<b>Hiperlipidemi</b>	132 (34,3)
<b>Hipertansiyon</b>	274 (71,2)
<b>Koroner arter hastalığı</b>	65 (16,9)
<b>Hipotiroidi</b>	46 (11,9)
<b>Kalp yetmezliği</b>	25 (6,5)
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	188 (48,8)
<b>Edmonton Kırılganlık İndeksi kategorisi</b>	
<i>Dinç</i>	
<i>Görünürde hassas</i>	265 (68,8)
<i>Hafif derecede kırılgan</i>	52 (13,5)
<i>Orta derecede kırılgan</i>	26 (6,8)
<i>Ciddi kırılgan</i>	16 (4,2)
	26 (6,8)
<b>FRAIL Kırılganlık İndeksi kategorisi</b>	
<i>Dinç</i>	217 (56,4)
<i>Pre-frail</i>	101 (26,2)
<i>Frail</i>	67 (17,4)
<b>Statin kullanım durumu</b>	
<i>Kullanmıyor</i>	261 (67,8)
<i>Orta doz statin</i>	108 (28,1)
<i>Yüksek doz statin</i>	16 (4,2)
<b>Düzenli kullanılan ilaç sayısı</b>	4 (0-11)

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda total kolesterol ortalama 179,94 mg/dL olarak izlenirken LDL'nin ortancası 100 mg/dL (13-213) olarak izlenmiştir. 385 hastanın ALT ortancası 15 U/L (3-306) olarak izlenirken GGT ortancası 22 U/L olarak görülmüştür. Hastalara ait laboratuvar parametrelerinin detayları Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-2** Çalışmaya dahil edilen hastalara ait laboratuvar parametreleri

Parametreler*	Sonuçlar
Hemoglobin, gr/dL	13,4 (5-19)
Lökosit, / $\mu$ L	7590 (3210-23520)
PLT, /mL	264000 (56000-747000)
Total protein, gr/dL	7,3 (5-9)
Albumin, gr/dL	4,5 (2-5)
ALP, IU/L	85 (30-717)
ALT, U/L	15 (3-306)
AST, U/L	18 (7-98)
GGT, U/L	22 (6-671)
Glukoz, mg/dL	116 (66-408)
HbA1c, %	6,5 (4-14,5)
Üre, mg/dL	37 (15-153)
Kreatinin, mg/dL	0,89 (0,4-5)
Ürik asit, mg/dL	5 (0,2-15)
TSH, mIU/L	1,7 (0,1-15)
Total kolesterol, mg/dL	179,94 $\pm$ 47,74
TG, mg/dL	135 (35-697)
LDL-K, mg/dL	100 (13-213)
HDL-K, mg/dL	49 (15-116)

\*Total kolesterol normal dağılıma uygun olduğu için ortalama $\pm$ standart sapma ile, diğer parametreler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Karaciğer enzimleri ve kolesterol bileşenleri açısından hasta grubu çeyreklik dilimlere ayrıldı. ALT değeri  $\leq$ 10,9 U/L olan hastalar kategori 1, 11-14,9 U/L arası olanlar kategori 2, 15-19,9 U/L arası olanlar kategori 3 ve  $\geq$ 102,5 U/L olanlar kategori 4 olarak çeyreklik dilimlere ayrılırken LDL'nin çeyreklik dilimleri kesim noktaları 68,9-99,9-125,9 olarak belirlendi. Karaciğer enzimleri ve kolesterol bileşenlerine ait çeyreklik dilimleri kesim noktalarının detayları Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3** Karaciğer enzimleri ve kolesterol bileşenlerine ait çeyreklik dilimleri kesim noktaları

Parametreler	Kategori 1 (<%25)	Kategori 2 (%25-50)	Kategori 3 (%50-75)	Kategori 4 (>%75)
ALP, IU/L	$\leq$ 69,9	70-84,9	85-102,4	$\geq$ 102,5
ALT, U/L	$\leq$ 10,9	11-14,9	15-19,9	$\geq$ 20
AST, U/L	$\leq$ 13,9	14-17,9	18-21,4	$\geq$ 21,5
GGT, U/L	$\leq$ 14,9	15-21,9	22-33,9	$\geq$ 34
Total kolesterol, mg/dL	$\leq$ 147,4	147,5-179,9	180-213,9	$\geq$ 214
TG, mg/dL	$\leq$ 95,9	96-134,9	135-173,4	$\geq$ 173,5
LDL-K, mg/dL	$\leq$ 68,9	69-99,9	100-125,9	$\geq$ 126
HDL-K, mg/dL	$\leq$ 38,9	39-48,9	49-59,4	$\geq$ 59,5



ALT çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde yaş, başvuru şekli, astım-KOAH, Demans, inme, Parkinson, DM, Hiperlipidemi, Kalp yetmezliği, KBH, statin kullanma durumu, Edmonton ve FRAIL kırılabilirlik indekslerine göre gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Kategori 1'de yaş ortancasının diğer kategorilerden daha yüksek olduğu, kategori 1'de bulunan hastalarda yatan hasta yüzdesinin (%37,5) diğer kategorilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre 26 ciddi kırılabilir hastanın 21'inin kategori 1'de olduğu, en fazla dinç hasta sayısına (86) sahip kategorinin kategori 3 olduğu görülmüştür. FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre kırılabilir olarak değerlendirilen hastaların oranının 5 hasta ile en düşük olduğu alanın kategori 3 olduğu, kırılabilir hasta oranının 35 hasta ile en yüksek olduğu (%38,4) alanın kategori 1 olduğu görülmüştür. Kategoriler arasında dinç hasta yüzdesinin %70,2 (73 hasta) ile en yüksek olanın da Kategori 3 olduğu görülmüştür. ALT kategorileri arasında parametrelerin dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-4** ALT kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=88)	Kategori 2 (%25-50) (n=91)	Kategori 3 (%50-75) (n=104)	Kategori 4 (>%75) (n=102)	P değeri
<b>Yaş, yıl</b>	76,5 (65-99)	71 (65-94)	70 (65-89)	69 (65-86)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>					
<i>Kadın</i>	61 (69,3)	57 (62,6)	63 (60,6)	57 (55,9)	0,294
<i>Erkek</i>	27 (30,7)	34 (37,4)	41 (39,4)	45 (44,1)	
<b>Başvuru şekli</b>					
<i>Ayaktan</i>	55 (62,5)	78 (85,7)	96 (92,3)	89 (87,3)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Yatan</i>	33 (37,5)	13 (14,3)	8 (7,7)	13 (12,7)	
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	14 (15,9)	9 (9,9)	5 (4,8)	10 (9,8)	0,086
<b>Astım-KOAH</b>	21 (23,9)	12 (13,2)	8 (7,7)	13 (12,7)	<b>0,013</b>
<b>Demans, inme, Parkinson Hastalığı</b>	20 (22,7)	7 (7,7)	6 (5,8)	4 (3,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diyabetes mellitus</b>	33 (37,5)	61 (67)	65 (62,5)	74 (72,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hiperlipidemi</b>	18 (20,5)	29 (31,9)	46 (44,2)	39 (38,2)	<b>0,005</b>
<b>Hipertansiyon</b>	66 (75)	69 (75,8)	73 (70,2)	66 (64,7)	0,294
<b>Koroner arter hastalığı</b>	10 (11,4)	17 (18,7)	22 (21,2)	16 (15,7)	0,311
<b>Hipotiroidi</b>	12 (13,6)	13 (14,3)	15 (14,4)	6 (5,9)	0,181
<b>Kalp yetmezliği</b>	12 (13,6)	6 (6,6)	2 (1,9)	5 (4,9)	<b>0,01</b>
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	54 (61,4)	52 (57,1)	42 (40,4)	40 (39,2)	<b>0,002</b>
<b>Edmonton Kırılabilirlik İndeksi kategorisi</b>					
<i>Dinç</i>	35 (39,8)	63 (69,2)	86 (82,7)	81 (79,4)	
<i>Görünürde hassas</i>	15 (17)	12 (13,2)	15 (14,4)	10 (9,8)	
<i>Hafif derecede kırılabilir</i>	15 (17)	7 (7,7)	1 (1)	3 (2,9)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Orta derecede kırılabilir</i>	5 (5,7)	4 (4,4)	1 (1)	6 (5,9)	
<i>Ciddi kırılabilir</i>	18 (20,5)	5 (5,5)	1 (1)	2 (2)	
<b>FRAIL Kırılabilirlik İndeksi kategorisi</b>					
<i>Dinç</i>					
<i>Pre-frail</i>	23 (26,1)	53 (58,2)	73 (70,2)	68 (66,7)	
<i>Frail</i>	31 (35,2)	22 (24,2)	26 (25)	22 (21,6)	<b>&lt;0,001</b>
	34 (38,6)	16 (17,6)	5 (4,8)	12 (11,8)	
<b>Statin kullanım durumu</b>					
<i>Kullanmıyor</i>					
<i>Orta doz statin</i>	72 (81,8)	63 (69,2)	59 (56,7)	67 (65,7)	
<i>Yüksek doz statin</i>	16 (18,2)	27 (29,7)	39 (37,5)	26 (25,5)	<b>0,001</b>
	0	1 (1,1)	6 (5,8)	9 (8,8)	
<b>Düzenli kullanılan ilaç sayısı</b>	5 (0-10)	4 (0-11)	4 (0-9)	3 (0-11)	<b>0,017</b>

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen ALT kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

ALT kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1’de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Yaş [OR: 1,1; 95% CI: 1,05-1,16;  $p \leq 0,001$ ], diyabetes mellitus tanısının olması [OR: 0,44; 95% CI: 0,25-0,79;  $p=0,006$ ], Edmonton kırılgnlık ölçeğine göre hafif kırılgn olmak [OR: 3,45; 95% CI: 1,3-9,2;  $p=0,013$ ], FRAIL kırılgnlık ölçeğine göre kırılgn olmak [OR: 2,31; 95% CI: 1,003-5,35;  $p=0,049$ ] istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ALT seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla ilgili detaylar Tablo-5’te gösterilmiştir.

Tablo-5 ALT seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	Yaş	1,1 (1,05-1,16)	<0,001
	Diyabetes mellitus	0,44 (0,25-0,79)	0,006
	Edmonton İndeksine göre hafif derecede kırılgn olmak	3,45 (1,3-9,2)	0,013
Model 2	Yaş	1,1 (1,05-1,16)	<0,001
	Diyabetes mellitus	0,42 (0,23-0,74)	0,003
	FRAIL İndeksine göre pre-frail olmak	2,66 (1,37-5,16)	0,004
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	2,31 (1,003-5,35)	0,049
Model 3	Yaş	1,1 (1,05-1,16)	<0,001
	Diyabetes mellitus	0,44 (0,25-0,79)	0,006
	Edmonton İndeksine göre hafif derecede kırılgn olmak	3,45 (1,3-9,2)	0,013
Model 4	Yaş	1,1 (1,05-1,16)	<0,001
	Diyabetes mellitus	0,42 (0,23-0,74)	0,003
	FRAIL İndeksine göre pre-frail olmak	2,66 (1,37-5,16)	0,004
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	2,31 (1,003-5,35)	0,049

\***Model 1:** Yaş, astım-KOAH, başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, diyabetes mellitus, Edmonton İndeksi, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı

**Model 2:** Yaş, astım-KOAH, başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, diyabetes mellitus, FRAIL İndeksi, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı

**Model 3:** Yaş, astım-KOAH, başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, diyabetes mellitus, Edmonton İndeksi, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı, atriyal fibrilasyon, hipotiroidi

**Model 4:** Yaş, astım-KOAH, başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, diyabetes mellitus, FRAIL İndeksi, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı, atriyal fibrilasyon, hipotiroidi

AST çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde başvuru şekli, demans-inme veya Parkinson hastalığı tanısı, kalp yetmezliği varlığı, Edmonton Kırılgnlık ölçeği, kullanılan ilaç sayısı istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulundu. Kategori 3’te bulunan hastaların başvuru şeklinin ayaktan olma durumunun 89 hasta (%91,8) ile en yüksek olduğu görüldü. Edmonton Kırılgnlık Ölçeğine göre ciddi kırılgn hastaların en fazla (10 hasta) kategori 1’de olduğu gözlenirken hafif, orta, ciddi kırılgn hasta sayısının en az olduğu kategorinin 3 olduğu görülmüştür. AST kategorileri arasında parametrelerin dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo-6 AST kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=75)	Kategori 2 (%25-50) (n=117)	Kategori 3 (%50-75) (n=97)	Kategori 4 (>%75) (n=96)	P değeri
Yaş, yıl	74 (65-99)	71 (65-97)	69 (65-96)	71 (65-89)	0,055
Cinsiyet					
Kadın	52 (69,3)	70 (59,8)	62 (63,9)	54 (56,3)	0,33
Erkek	23 (30,7)	47 (40,2)	35 (36,1)	42 (43,8)	
Başvuru şekli					
Ayaktan	55 (73,3)	100 (85,5)	89 (91,8)	74 (77,1)	<b>0,005</b>
Yatan	20 (26,7)	17 (14,5)	8 (8,2)	22 (22,9)	
Atriyal fibrilasyon	8 (10,7)	6 (5,1)	12 (12,4)	12 (12,5)	0,218
Astım-KOAH	15 (20)	17 (14,5)	10 (10,3)	12 (12,5)	0,315
Demans, inme, Parkinson Hastalığı	14 (18,7)	9 (7,7)	7 (7,2)	7 (7,3)	<b>0,032</b>
Diyabetes mellitus	44 (58,7)	75 (64,1)	59 (60,8)	55 (57,3)	0,763
Hiperlipidemi	24 (32)	42 (35,9)	37 (38,1)	29 (30,2)	0,64
Hipertansiyon	57 (76)	86 (73,5)	60 (61,9)	71 (74)	0,13
Koroner arter hastalığı	16 (21,3)	25 (21,4)	12 (12,4)	12 (12,5)	0,14
Hipotiroidi	10 (13,3)	16 (13,7)	10 (10,3)	10 (10,4)	0,81
Kalp yetmezliği	10 (13,3)	4 (3,4)	2 (2,1)	9 (9,4)	<b>0,007</b>
Kronik böbrek hastalığı	43 (57,3)	61 (52,1)	45 (46,4)	39 (40,6)	0,14
Edmonton Kırılgnlık İndeksi kategorisi					
Dinç	43 (57,3)	80 (68,4)	74 (76,3)	68 (70,8)	
Görünürde hassas	10 (13,3)	17 (14,5)	13 (13,4)	12 (12,5)	
Hafif derecede kırılgn	8 (10,7)	10 (8,5)	7 (7,2)	1 (1)	<b>0,027</b>
Orta derecede kırılgn	4 (5,3)	4 (3,4)	1 (1)	7 (7,3)	
Ciddi kırılgn	10 (13,3)	6 (5,1)	2 (2,1)	8 (8,3)	
FRAIL Kırılgnlık İndeksi kategorisi					
Dinç	32 (42,7)	68 (58,1)	62 (63,9)	55 (57,3)	
Pre-frail	22 (29,3)	30 (25,6)	25 (25,8)	24 (25)	0,07
Frail	21 (28)	19 (16,2)	10 (10,3)	17 (17,7)	
Statin kullanım durumu					
Kullanmıyor	52 (69,3)	76 (65)	64 (66)	69 (71,9)	
Orta doz statin	21 (28)	37 (31,6)	27 (27,8)	23 (24)	0,8
Yüksek doz statin	2 (2,7)	4 (3,4)	6 (6,2)	4 (4,2)	
Düzenli kullanılan ilaç sayısı	5 (0-11)	4 (0-10)	3 (0-11)	4 (0-10)	<b>0,031</b>

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen AST kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

AST kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1'de bulunma durumu açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Demans-inme veya Parkinson hastalıklarından birisine sahip olmak [OR: 2,76; 95% CI: 1,33-5,72; p=0,006], kalp yetmezliği tanısına sahip olmak [OR: 2,88; 95% CI: 1,22-6,8; p=0,016] Kategori 1'de bulunma durumuyla istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Detaylar Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7 AST seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	Demans, inme, Parkinson Hastalığı	2,76 (1,33-5,72)	0,006
	Kalp yetmezliği	2,88 (1,22-6,8)	0,016
Model 2	-	-	-

\***Model 1:** Başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, Edmonton İndeksi, kalp yetmezliği, düzenli kullanılan ilaç sayısı

**Model 2:** Başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, Edmonton İndeksi, kalp yetmezliği, düzenli kullanılan ilaç sayısı, yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı

ALP çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde başvuru şeklinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı olduğu görüldü. Kategori 4’te bulunan hastalarda yatan hasta sayısının 26 (%27,1) ile diğer gruplardan daha fazla olduğu görüldü. ALP kategorileri arasındaki parametrelerin dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8 ALP kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=88)	Kategori 2 (%25-50) (n=103)	Kategori 3 (%50-75) (n=98)	Kategori 4 (>%75) (n=96)	P değeri
Yaş, yıl	71 (65-99)	71 (65-86)	71 (65-94)	70,5 (65-97)	0,44
Cinsiyet					
Kadın	62 (70,5)	60 (58,3)	58 (59,2)	58 (60,4)	0,295
Erkek	26 (29,5)	43 (41,7)	40 (40,8)	38 (39,6)	
Başvuru şekli					
Ayaktan	77 (87,5)	92 (89,3)	79 (80,6)	70 (72,9)	0,011
Yatan	11 (12,5)	11 (10,7)	19 (19,4)	26 (27,1)	
Atriyal fibrilasyon	7 (8)	8 (7,8)	10 (10,2)	13 (13,5)	0,5
Astım-KOAH	8 (9,1)	16 (15,5)	19 (19,4)	11 (11,5)	0,18
Demans, inme, Parkinson Hastalığı	10 (11,4)	8 (7,8)	7 (7,1)	12 (12,5)	0,5
Diyabetes mellitus	58 (65,9)	62 (60,2)	49 (50)	64 (66,7)	0,068
Hiperlipidemi	31 (35,2)	39 (37,9)	31 (31,6)	31 (32,3)	0,778
Hipertansiyon	66 (75)	66 (64,1)	75 (76,5)	67 (69,8)	0,202
Koroner arter hastalığı	19 (21,6)	18 (17,5)	16 (16,3)	12 (12,5)	0,432
Hipotiroidi	9 (10,2)	14 (13,6)	11 (11,2)	12 (12,5)	0,9
Kalp yetmezliği	7 (8)	7 (6,8)	4 (4,1)	7 (7,3)	0,714
Kronik böbrek hastalığı	41 (46,6)	48 (46,6)	50 (51)	49 (51)	0,86
Edmonton Kırılganlık İndeksi kategorisi					
Dinç	65 (73,9)	79 (76,7)	66 (67,3)	55 (57,3)	
Görünürde hassas	8 (9,1)	13 (12,6)	15 (15,3)	16 (16,7)	
Hafif derecede kırılğan	6 (6,8)	6 (5,8)	5 (5,1)	9 (9,4)	0,108
Orta derecede kırılğan	2 (2,3)	1 (1)	4 (4,1)	9 (9,4)	
Ciddi kırılğan	7 (8)	4 (3,9)	8 (8,2)	7 (7,3)	
FRAIL Kırılganlık İndeksi kategorisi					
Dinç	54 (61,4)	66 (64,1)	52 (53,1)	45 (46,9)	
Pre-frail	20 (22,7)	25 (24,3)	30 (30,6)	26 (27,1)	0,096
Frail	14 (15,9)	12 (11,7)	16 (16,3)	25 (26)	
Statin kullanım durumu					
Kullanmıyor	62 (70,5)	65 (63,1)	68 (69,4)	66 (68,8)	
Orta doz statin	23 (26,1)	31 (30,1)	27 (27,6)	27 (28,1)	0,793
Yüksek doz statin	3 (3,4)	7 (6,8)	3 (3,1)	3 (3,1)	
Düzenli kullanılan ilaç sayısı	5 (1-10)	4 (0-9)	4 (0-9)	4 (0-11)	0,209

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen ALP kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

ALP kategorileri arasında parametreler Kategori 1'de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo-9 ALP seviyesi açısından Kategori 1'de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	-	-	-
Model 2	-	-	-

\*Model 1: Başvuru şekli, astım-KOAH, diyabetes mellitus, Edmonton İndeksi

Model 2: Başvuru şekli, astım-KOAH, diyabetes mellitus, FRAIL İndeksi

GGT çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde başvuru şeklinin ve FRAIL Kırılganlık Ölçeği kategorilerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı olduğu görüldü. Kategori 4'te yatan hasta sayısının (28 hasta) diğer kategorilerden daha fazla olduğu görüldü. FRAIL Kırılganlık Ölçeği'ne göre kırılğan hasta oranının en az olduğu grubun %7,7 ile Kategori 3 olduğu izlenmiştir. GGT kategorileri arasında parametrelerin dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10 GGT kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=94)	Kategori 2 (%25-50) (n=98)	Kategori 3 (%50-75) (n=91)	Kategori 4 (>%75) (n=102)	P değeri
Yaş, yıl	71 (65-99)	71 (65-99)	69 (65-94)	71 (65-92)	0,337
Cinsiyet					
Kadın	65 (69,1)	64 (65,3)	57 (62,6)	52 (51)	0,052
Erkek	29 (30,9)	34 (34,7)	34 (37,4)	50 (49)	
Başvuru şekli					
Ayaktan	72 (76,6)	90 (91,8)	82 (90,1)	74 (72,5)	<0,001
Yatan	22 (23,4)	8 (8,2)	9 (9,9)	28 (27,5)	
Atriyal fibrilasyon	7 (7,4)	8 (8,2)	7 (7,7)	16 (15,7)	0,151
Astım-KOAH	17 (18,1)	12 (12,2)	9 (9,9)	16 (15,7)	0,382
Demans, inme, Parkinson Hastalığı	12 (12,8)	8 (8,2)	6 (6,6)	11 (10,8)	0,488
Diyabetes mellitus	49 (52,1)	56 (57,1)	63 (69,2)	65 (63,7)	0,087
Hiperlipidemi	29 (30,9)	33 (33,7)	36 (39,6)	34 (33,3)	0,643
Hipertansiyon	69 (73,4)	73 (74,5)	66 (72,5)	66 (64,7)	0,405
Koroner arter hastalığı	14 (14,9)	16 (16,3)	20 (22)	15 (14,7)	0,51
Hipotiroidi	14 (14,9)	12 (12,2)	10 (11)	10 (9,8)	0,727
Kalp yetmezliği	3 (3,2)	5 (5,1)	7 (7,7)	10 (9,8)	0,255
Kronik böbrek hastalığı	45 (47,9)	48 (49)	47 (51,6)	48 (47,1)	0,929
Edmonton Kırılganlık İndeksi kategorisi					
Dinç	61 (64,9)	68 (69,4)	73 (80,2)	63 (61,8)	
Görünürde hassas	10 (10,6)	17 (17,3)	10 (11)	15 (14,7)	
Hafif derecede kırılğan	10 (10,6)	6 (6,1)	2 (2,2)	8 (7,8)	0,088
Orta derecede kırılğan	3 (3,2)	2 (2)	3 (3,3)	8 (7,8)	
Ciddi kırılğan	10 (10,6)	5 (5,1)	3 (3,3)	8 (7,8)	
FRAIL Kırılganlık İndeksi kategorisi					
Dinç	48 (51,1)	58 (59,2)	62 (68,1)	49 (48)	
Pre-frail	24 (25,5)	27 (27,6)	22 (24,2)	28 (27,5)	0,019
Frail	22 (23,4)	13 (13,3)	7 (7,7)	25 (24,5)	
Statin kullanım durumu					
Kullanmıyor	69 (73,4)	66 (67,3)	55 (60,4)	71 (69,6)	
Orta doz statin	24 (25,5)	28 (28,6)	29 (31,9)	27 (26,5)	0,329
Yüksek doz statin	1 (1,1)	4 (4,1)	7 (7,7)	4 (3,9)	
Düzenli kullanılan ilaç sayısı	4 (1-9)	4 (0-9)	4 (1-11)	4 (0-10)	0,759

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen GGT kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

GGT kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1'de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Bunlar arasında diyabetes mellitus [OR: 0,62; 95% CI: 0,38-0,99; p=0,049] istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo-11 GGT seviyesi açısından Kategori 1'de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	Diyabetes mellitus	0,62 (0,38-0,99)	0,049
Model 2	-	-	-

\***Model 1:** Başvuru şekli, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, diyabetes mellitus

**Model 2:** FRAIL İndeksi, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, diyabetes mellitus

Total kolesterol çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde yaş, cinsiyet, başvuru şekli, atriyal fibrilasyon tanısı, demans-inme-parkinson tanısı olması, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanma durumu, ilaç sayısı, Edmonton ve FRAIL kırılabilirlik Ölçeklerine göre kategoriler istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunmuştur. Yatan hasta oranının (%50) ve FRAIL kırılabilirlik indeksine göre kırılabilir hastaların oranının (%49) en fazla olduğu grubun Kategori 1 olduğu Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği'ne göre dinç hasta sayısının (36 hasta %37,5) en az olduğu grubun Kategori 1 olduğu görülmüştür. Ayrıca Kategori 1'de yaş ortancasının 74 ile en yüksek olduğu, düzenli kullanılan ilaç sayısı ortancasının da 5,5 ile en yüksek olduğu görülmüştür. Total kolesterol kategorileri arasında parametrelerin dağılımı detaylı olarak Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12 Total kolesterol kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=96)	Kategori 2 (%25-50) (n=96)	Kategori 3 (%50-75) (n=95)	Kategori 4 (>%75) (n=98)	P değeri
<b>Yaş, yıl</b>	74 (65-96)	70 (65-99)	70 (65-89)	70 (65-85)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>					
<i>Kadın</i>	47 (49)	54 (56,3)	60 (63,2)	77 (78,6)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Erkek</i>	49 (51)	42 (43,8)	35 (36,8)	21 (21,4)	
<b>Başvuru şekli</b>					
<i>Ayaktan</i>	48 (50)	83 (86,5)	91 (95,8)	96 (98)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Yatan</i>	48 (50)	13 (13,5)	4 (4,2)	2 (2)	
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	20 (20,8)	8 (8,3)	4 (4,2)	6 (6,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Astım-KOAH</b>	17 (17,7)	17 (17,7)	8 (8,4)	12 (12,2)	0,18
<b>Demans, inme, Parkinson Hastalığı</b>	18 (18,8)	11 (11,5)	6 (6,3)	2 (2)	<b>0,001</b>
<b>Diyabetes mellitus</b>	55 (57,3)	56 (58,3)	57 (60)	65 (66,3)	0,571
<b>Hiperlipidemi</b>	40 (41,7)	36 (37,5)	29 (30,5)	27 (27,6)	0,149
<b>Hipertansiyon</b>	69 (71,9)	70 (72,9)	69 (72,6)	66 (67,3)	0,81
<b>Koroner arter hastalığı</b>	25 (26)	19 (19,8)	16 (16,8)	5 (5,1)	<b>0,001</b>
<b>Hipotiroidi</b>	8 (8,3)	12 (12,5)	13 (13,7)	13 (13,3)	0,647
<b>Kalp yetmezliği</b>	14 (14,6)	7 (7,3)	4 (4,2)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	50 (52,1)	48 (50)	42 (44,2)	48 (49)	0,736
<b>Edmonton Kırılganlık İndeksi kategorisi</b>					
<i>Dinç</i>	36 (37,5)	68 (70,8)	82 (86,3)	79 (80,6)	
<i>Görünürde hassas</i>	13 (13,5)	15 (15,6)	8 (8,4)	16 (16,3)	
<i>Hafif derecede kırılgan</i>	16 (16,7)	5 (5,2)	2 (2,1)	3 (3,1)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Orta derecede kırılgan</i>	9 (9,4)	4 (4,2)	3 (3,2)	0 (0)	
<i>Ciddi kırılgan</i>	22 (22,9)	4 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
<b>FRAIL Kırılganlık İndeksi kategorisi</b>					
<i>Dinç</i>	26 (27,1)	58 (60,4)	73 (76,8)	60 (61,2)	
<i>Pre-frail</i>	23 (24)	26 (27,1)	18 (18,9)	34 (34,7)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Frail</i>	47 (49)	12 (12,5)	4 (4,2)	4 (4,1)	
<b>Statin kullanım durumu</b>					
<i>Kullanmıyor</i>	57 (59,4)	63 (65,6)	69 (72,6)	72 (73,5)	
<i>Orta doz statin</i>	31 (32,3)	27 (28,1)	24 (25,3)	26 (26,5)	<b>0,045</b>
<i>Yüksek doz statin</i>	8 (8,3)	6 (6,3)	2 (2,1)	0 (0)	
<b>Düzenli kullanılan ilaç sayısı</b>	5,5 (1-11)	4 (0-11)	3 (0-9)	3,5 (0-9)	<b>&lt;0,001</b>

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen total kolesterol kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

Total kolesterol kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1’de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Kadın cinsiyet, başvuru şeklinin yatan hasta olması, Edmonton Kırılganlık Ölçeği’ne göre hafif, orta veya ciddi kırılgan olmak, statin kullanımı, FRAIL Kırılganlık Ölçeği’ne göre pre-frail veya frail olmak kategori 1’de bulunmak ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Total kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla ilişkili olan parametreler ile ilgili detaylar Tablo-13’te gösterilmiştir.



Tablo-13 Total kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	Kadın cinsiyet	0,33 (0,174-0,627)	0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	7,86 (3,25-19)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre hafif derecede kırılgnlık	12,78 (4,18-39)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre orta derecede kırılgnlık	8,22 (2,17-31,2)	0,002
	Edmonton İndeksine göre ciddi kırılgnlık	35,2 (7,13-173,82)	<0,001
	Orta doz statin kullanımı	4,71 (2,33-9,54)	<0,001
	Yüksek doz statin kullanımı	13 (4,05-41,71)	<0,001
Model 2	Kadın cinsiyet	0,28 (0,147-0,540)	<0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	9,02 (3,89-20,89)	<0,001
	Orta doz statin kullanımı	4,1 (2,03-8,27)	<0,001
	Yüksek doz statin kullanımı	14,4 (4,44-46,9)	<0,001
	FRAIL İndeksine göre pre-frail olmak	2,48 (1,17-5,24)	0,017
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	18,8 (6,93-51,34)	<0,001
Model 3	Kadın cinsiyet	0,31 (0,16-0,6)	<0,001
	Demans, inme, Parkinson Hastalığı	0,31 (0,096-0,986)	0,047
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	9,23 (3,67-23,2)	<0,001
	Orta doz statin kullanımı	5,06 (2,48-10,3)	<0,001
	Yüksek doz statin kullanımı	14 (2,17-32,2)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre görünürde hassas olmak	2,71 (1,1-6,73)	0,031
	Edmonton İndeksine göre hafif derecede kırılgnlık	14,2 (4,63-43,75)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre orta derecede kırılgnlık	8,47 (2,2-32,62)	0,002
	Edmonton İndeksine göre ciddi kırılgnlık	38,4 (7,63-193,34)	<0,001
Model 4	Kadın cinsiyet	0,27 (0,141-0,525)	<0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	10,1 (4,24-24,06)	<0,001
	Orta doz statin kullanımı	4,46 (2,18-9,1)	<0,001
	Yüksek doz statin kullanımı	16,07 (4,83-53,45)	<0,001
	FRAIL İndeksine göre pre-frail olmak	2,76 (1,29-5,89)	0,009
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	22,1 (7,85-62,4)	<0,001

\***Model 1:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, Edmonton İndeksi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı

**Model 2:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, FRAIL İndeksi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı

**Model 3:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, Edmonton İndeksi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı, astım-KOAH

**Model 4:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, FRAIL İndeksi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, statin kullanım durumu, ilaç sayısı, astım-KOAH

Trigliserit çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde atrial fibrilasyon, demans-inme-parkinson, diyabet, kalp yetmezliği tanısı olmak, yaş, başvuru şekli, Edmonton ve FRAIL Kırılgnlık Ölçekleri’ne göre kategoriler istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı çıkmıştır. Trigliserit kategori 1’de yatan hasta sayısı (38) ve yüzdesi (%40) diğer kategorilere göre daha yüksek izlendi. Kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon Kategori 1’de diğer kategorilere göre fazla görülürken; diyabet tanısı olan hastalar 44 hasta ile en az kategori 1’de bulunuyordu. Edmonton Kırılgnlık Ölçeği’ne göre dinç hastalar 78 hasta ile en fazla kategori 4’te bulunurken, Kategori 1’de bulunan hastaların yalnızca 48 tanesinin (%50,5) dinç olan hastalardan oluştuğu görülmüştür. FRAIL Kırılgnlık Ölçeği’ne göre kırılgn hastaların 32 hasta ile en fazla Kategori 1’de bulunduğu görülmüştür. Trigliserit kategorileri arasında parametrelerin dağılımının detayları Tablo-14’te gösterilmiştir.

Tablo-14 Trigliserit kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=95)	Kategori 2 (%25-50) (n=97)	Kategori 3 (%50-75) (n=97)	Kategori 4 (>%75) (n=96)	P değeri
<b>Yaş, yıl</b>	73 (65-99)	71 (65-96)	71 (65-97)	69 (65-99)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>					
<i>Kadın</i>	48 (50,5)	62 (63,9)	67 (69,1)	61 (63,5)	0,055
<i>Erkek</i>	47 (49,5)	35 (36,1)	30 (30,9)	35 (36,5)	
<b>Başvuru şekli</b>					
<i>Ayaktan</i>	57 (60)	82 (84,5)	89 (91,8)	90 (93,8)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Yatan</i>	38 (40)	15 (15,5)	8 (8,2)	6 (6,3)	
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	17 (17,9)	9 (9,3)	8 (8,2)	4 (4,2)	<b>0,013</b>
<b>Astım-KOAH</b>	15 (15,8)	17 (17,5)	12 (12,4)	10 (10,4)	0,478
<b>Demans, inme, Parkinson Hastalığı</b>	14 (14,7)	9 (9,3)	11 (11,3)	3 (3,1)	<b>0,049</b>
<b>Diyabetes mellitus</b>	44 (46,3)	54 (55,7)	64 (66)	71 (74)	<b>0,001</b>
<b>Hiperlipidemi</b>	27 (28,4)	32 (33)	39 (40,2)	34 (35,4)	0,379
<b>Hipertansiyon</b>	68 (71,6)	71 (73,2)	64 (66)	71 (74)	0,606
<b>Koroner arter hastalığı</b>	16 (16,8)	16 (16,5)	15 (15,5)	18 (18,8)	0,943
<b>Hipotiroidi</b>	11 (11,6)	12 (12,4)	15 (15,5)	8 (8,3)	0,501
<b>Kalp yetmezliği</b>	12 (12,6)	5 (5,2)	3 (3,1)	5 (5,2)	<b>0,04</b>
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	46 (48,4)	42 (43,3)	55 (56,7)	45 (46,9)	0,29
<b>Edmonton Kırılğanlık İndeksi kategorisi</b>					
<i>Dinç</i>	48 (50,5)	66 (68)	73 (75,3)	78 (81,3)	
<i>Görünürde hassas</i>	12 (12,6)	15 (15,5)	13 (13,4)	12 (12,5)	
<i>Hafif derecede kırılğan</i>	15 (15,8)	6 (6,2)	2 (2,1)	3 (3,1)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Orta derecede kırılğan</i>	6 (6,3)	5 (5,2)	4 (4,1)	1 (1)	
<i>Ciddi kırılğan</i>	14 (14,7)	5 (5,2)	5 (5,2)	2 (2,1)	
<b>FRAIL Kırılğanlık İndeksi kategorisi</b>					
<i>Dinç</i>	41 (43,2)	57 (58,8)	61 (62,9)	58 (60,4)	
<i>Pre-frail</i>	22 (23,2)	24 (24,7)	23 (23,7)	32 (33,3)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Frail</i>	32 (33,7)	16 (16,5)	13 (13,4)	6 (6,3)	
<b>Statin kullanım durumu</b>					
<i>Kullanmıyor</i>	69 (72,6)	67 (69,1)	60 (61,9)	65 (67,7)	
<i>Orta doz statin</i>	20 (21,1)	27 (27,8)	32 (33)	29 (30,2)	0,415
<i>Yüksek doz statin</i>	6 (6,3)	3 (3,1)	5 (5,2)	2 (2,1)	
<b>Düzenli kullanılan ilaç sayısı</b>	5 (1-10)	4 (0-9)	4 (0-9)	4 (0-11)	0,296

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen trigliserit kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

Trigliserit kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1'de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Bunlar arasında başvuru şeklinin yatan hasta olması [OR: 5,35; 95% CI: 3,02-9,49; p<0,001], diyabetes mellitus tanısı olması [OR: 0,59; 95% CI: 0,36-0,98; p=0,041] istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo-15** Trigliserit seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
<b>Model 1</b>	<b>Başvuru şeklinin yatan hasta olması</b>	5,35 (3,02-9,49)	<0,001
	<b>Diyabetes mellitus</b>	0,59 (0,36-0,98)	0,041
<b>Model 2</b>	<b>Başvuru şeklinin yatan hasta olması</b>	5,35 (3,02-9,49)	<0,001
	<b>Diyabetes mellitus</b>	0,59 (0,36-0,98)	0,041
<b>Model 3</b>	<b>Başvuru şeklinin yatan hasta olması</b>	5,68 (3,16-10,19)	<0,001
	<b>Diyabetes mellitus</b>	0,56 (0,36-0,99)	0,047
	<b>Kadın cinsiyet</b>	0,49 (0,29-0,81)	0,006
<b>Model 4</b>	<b>Başvuru şeklinin yatan hasta olması</b>	5,68 (3,16-10,19)	<0,001
	<b>Diyabetes mellitus</b>	0,59 (0,36-0,99)	0,047
	<b>Kadın cinsiyet</b>	0,49 (0,29-0,81)	0,006

\***Model 1:** Yaş, atriyal fibrilasyon, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, diyabetes mellitus, Edmonton İndeksi, kalp yetmezliği

**Model 2:** Yaş, atriyal fibrilasyon, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, diyabetes mellitus, FRAIL İndeksi, kalp yetmezliği

**Model 3:** Yaş, atriyal fibrilasyon, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, diyabetes mellitus, Edmonton İndeksi, kalp yetmezliği, cinsiyet

**Model 4:** Yaş, atriyal fibrilasyon, demans-inme-Parkinson Hastalığı, başvuru şekli, diyabetes mellitus, FRAIL İndeksi, kalp yetmezliği, cinsiyet

LDL çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde yaş, cinsiyet, başvuru şekli, atrial fibrilasyon tanısı olmak, demans-inme-parkinson tanıları olmak, koroner arter hastalığı tanısı olmak, kalp yetmezliği tanısı olmak, ilaç sayısı, Edmonton ve FRAIL Kırılganlık Ölçekleri’ne göre kategoriler istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı çıkmıştır. Yaş ortancasının 73 ile en yüksek Kategori 1’de olduğu ve yatan hasta oranının %48,6 (46 hasta) ile en fazla Kategori 1’de olduğu görüldü. Edmonton Kırılganlık Ölçeği’ne göre hafif, orta ve ciddi kırılgan hasta sayısının Kategori 4’te 3 ile en az olduğu görülürken Kategori 1’in 18 hasta (%19,1) ile en yüksek orana sahip olduğu görüldü. FRAIL Kırılganlık Ölçeği’ne göre kırılgan hasta sayısı ve oranı 43 hasta (%45,7) ile Kategori 1’de en fazla iken, 3 hasta (%3,1) ile en az Kategori 4’te bulunmaktaydı. LDL kolesterol kategorileri arasında parametrelerin dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-16’da gösterilmiştir.

Tablo-16 LDL kolesterol kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=94)	Kategori 2 (%25-50) (n=97)	Kategori 3 (%50-75) (n=97)	Kategori 4 (>%75) (n=97)	P değeri
Yaş, yıl	73 (65-96)	71 (65-99)	70 (65-92)	70 (65-89)	<0,001
Cinsiyet					
Kadın	48 (51,1)	61 (62,9)	60 (61,9)	69 (71,1)	0,042
Erkek	46 (48,9)	36 (37,1)	37 (38,1)	28 (28,9)	
Başvuru şekli					
Ayaktan	50 (53,2)	80 (82,5)	93 (95,9)	95 (97,9)	<0,001
Yatan	44 (46,8)	17 (17,5)	4 (4,1)	2 (2,1)	
Atriyal fibrilasyon	16 (17)	12 (12,4)	2 (2,1)	8 (8,2)	0,005
Astım-KOAH	17 (18,1)	14 (14,4)	12 (12,4)	11 (11,3)	0,55
Demans, inme, Parkinson Hastalığı	12 (12,8)	17 (17,5)	8 (8,2)	0 (0)	<0,001
Diyabetes mellitus	58 (61,7)	56 (57,7)	60 (61,9)	59 (60,8)	0,93
Hiperlipidemi	38 (40,4)	39 (40,2)	29 (29,9)	26 (26,8)	0,097
Hipertansiyon	68 (72,3)	71 (73,2)	70 (72,2)	65 (67)	0,77
Koroner arter hastalığı	22 (23,4)	23 (23,7)	15 (15,5)	5 (5,2)	0,001
Hipotiroidi	10 (10,6)	9 (9,3)	14 (14,4)	13 (13,4)	0,66
Kalp yetmezliği	12 (12,8)	7 (7,2)	4 (4,1)	2 (2,1)	0,017
Kronik böbrek hastalığı	47 (50)	51 (52,6)	39 (40,2)	51 (52,6)	0,258
Edmonton Kırılgnlık İndeksi kategorisi					
Dinç	37 (39,4)	67 (69,1)	81 (83,5)	80 (82,5)	
Görünürde hassas	15 (16)	15 (15,5)	8 (8,2)	14 (14,4)	
Hafif derecede kırılgn	14 (14,9)	6 (6,2)	4 (4,1)	2 (2,1)	<0,001
Orta derecede kırılgn	10 (10,6)	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1)	
Ciddi kırılgn	18 (19,1)	6 (6,2)	2 (2,1)	0 (0)	
FRAIL Kırılgnlık İndeksi kategorisi					
Dinç	29 (30,9)	55 (56,7)	69 (71,1)	64 (66)	
Pre-frail	22 (23,4)	28 (28,9)	21 (21,6)	30 (30,9)	<0,001
Frail	43 (45,7)	14 (14,4)	7 (7,2)	3 (3,1)	
Statin kullanım durumu					
Kullanmıyor	58 (61,7)	61 (62,9)	70 (72,2)	72 (74,2)	
Orta doz statin	30 (31,9)	29 (29,9)	24 (24,7)	25 (25,8)	0,105
Yüksek doz statin	6 (6,4)	7 (7,2)	3 (3,1)	0 (0)	
Düzenli kullanılan ilaç sayısı	5 (1-10)	5 (0-11)	3 (0-9)	3 (0-8)	<0,001

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen LDL kolesterol kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

LDL kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1'de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Kadın cinsiyette olmak [OR: 0,38; 95% CI: 0,21-0,68; p=0,001], başvuru şeklinin yatan hasta olması [OR: 5,91; 95% CI: 2,47-14,13; p<0,001], Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'ne göre ciddi kırılgn olmak [OR: 14,2; 95% CI: 3,18-63,52; p=0,001], FRAIL Kırılgnlık Ölçeği'ne göre kırılgn olmak [OR: 12,7; 95% CI: 4,73-34; p<0,001] istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. LDL Kolesterol seviyesi açısından anlamlı çıkan diğer parametreler ve detayları Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17 LDL kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	Kadın cinsiyet	0,38 (0,21-0,68)	0,001
	Demans, inme, Parkinson Hastalığı	0,096 (0,027-0,345)	<0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	5,91 (2,47-14,13)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre görünürde hassas olmak	2,38 (1,06-5,32)	0,035
	Edmonton İndeksine göre hafif derecede kırılabilirlik	7,14 (2,43-20,91)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre orta derecede kırılabilirlik	13,6 (3,24-57,62)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre ciddi kırılabilirlik	14,2 (3,18-63,52)	0,001
	Kalp yetmezliği ilaç sayısı	0,28 (0,09-0,92)	0,036
Model 2	Kadın cinsiyet	0,35 (0,195-0,642)	0,001
	Demans, inme, Parkinson Hastalığı	0,096 (0,03-0,317)	<0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	6,47 (2,78-15)	<0,001
	Kalp yetmezliği	0,3 (0,091-0,981)	0,046
	İlaç sayısı	1,23 (1,08-1,4)	0,002
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	12,7 (4,73-34)	<0,001
Model 3	Kadın cinsiyet	0,392 (0,217-0,707)	0,002
	Demans, inme, Parkinson Hastalığı	0,133 (0,04-0,45)	0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	6,43 (2,7-15,35)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre görünürde hassas olmak	2,81 (1,26-6,3)	0,012
	Edmonton İndeksine göre hafif derecede kırılabilirlik	7,82 (2,66-23)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre orta derecede kırılabilirlik	12,7 (3,16-50,88)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre ciddi kırılabilirlik	21,45 (4,76-96,57)	<0,001
Hiperlipidemi	3,47 (1,85-6,51)	<0,001	
Model 4	Kadın cinsiyet	0,36 (0,2-0,66)	0,001
	Demans, inme, Parkinson Hastalığı	0,142 (0,047-0,431)	0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	7,38 (3,21-16,98)	<0,001
	Hiperlipidemi	3,37 (1,8-6,32)	<0,001
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	14,7 (5,54-39)	<0,001

\***Model 1:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, başvuru şekli, ilaç sayısı, demans-inme-Parkinson Hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, Edmonton İndeksi

**Model 2:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, başvuru şekli, ilaç sayısı, demans-inme-Parkinson Hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, FRAIL İndeksi

**Model 3:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, başvuru şekli, ilaç sayısı, demans-inme-Parkinson Hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, Edmonton İndeksi, hiperlipidemi

**Model 4:** Yaş, atriyal fibrilasyon, cinsiyet, başvuru şekli, ilaç sayısı, demans-inme-Parkinson Hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, FRAIL İndeksi, hiperlipidemi

HDL çeyreklik dilimlerinin oluşturduğu kategoriler arasında demografik ve medikal parametreler ile yapılan tek değişkenli analizde cinsiyet, başvuru şekli, atrial fibrilasyon, hipotiroidi, kalp yetmezliği tanıları olmak ve Edmonton ile FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği’ne göre kategoriler istatistiksel seviyede farklı çıkmıştır. Kategori 4’te bulunan hastaların %80,2’sinin (77 hasta) kadın olduğu, kalp yetmezliği hastalarının 12 hasta ile en fazla Kategori 1’de olduğu görüldü. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği’ne göre ciddi kırılabilir hasta oranının %21,6 (19 hasta) ile kategori 1’de olduğu görülürken, Kategori 4’te ciddi kırılabilir hasta olmadığı görülmüştür. FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği’ne göre yapılan değerlendirmede de en fazla kırılabilir hastanın Kategori 1’de olduğu görülmüştür. HDL kolesterol kategorileri arasında parametrelerin dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-18’de gösterilmiştir.

**Tablo-18** HDL kolesterol kategorileri arasında demografik ve medikal parametrelerin dağılımı

Parametreler*	Kategori 1 (<%25) (n=88)	Kategori 2 (%25-50) (n=101)	Kategori 3 (%50-75) (n=100)	Kategori 4 (>%75) (n=96)	P değeri
Yaş, yıl	72 (65-97)	71 (65-99)	71 (65-99)	71 (65-89)	0,42
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	42 (47,7)	54 (53,5)	65 (65)	77 (80,2)	<b>&lt;0,001</b>
Erkek	46 (52,3)	47 (46,5)	35 (35)	19 (19,8)	
<b>Başvuru şekli</b>					
Ayaktan	56 (63,6)	83 (82,2)	90 (90)	89 (92,7)	<b>&lt;0,001</b>
Yatan	32 (36,4)	18 (17,8)	10 (10)	7 (7,3)	
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	14 (15,9)	15 (14,9)	3 (3)	6 (6,3)	<b>0,004</b>
<b>Astım-KOAH</b>	12 (13,6)	16 (15,8)	9 (9)	17 (17,7)	0,32
<b>Demans, inme, Parkinson Hastalığı</b>	12 (13,6)	13 (12,9)	6 (6)	6 (6,3)	0,131
<b>Diyabetes mellitus</b>	48 (54,5)	63 (62,4)	60 (60)	62 (64,6)	0,545
<b>Hiperlipidemi</b>	28 (31,8)	33 (32,7)	36 (36)	35 (36,5)	0,877
<b>Hipertansiyon</b>	60 (68,2)	75 (74,3)	69 (69)	70 (72,9)	0,747
<b>Koroner arter hastalığı</b>	21 (23,9)	14 (13,9)	17 (17)	13 (13,5)	0,214
<b>Hipotiroidi</b>	7 (8)	12 (11,9)	8 (8)	19 (19,8)	<b>0,038</b>
<b>Kalp yetmezliği</b>	12 (13,6)	8 (7,9)	3 (3)	2 (2,1)	<b>0,005</b>
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	48 (54,5)	54 (53,5)	47 (47)	39 (40,6)	0,192
<b>Edmonton Kırılganlık İndeksi kategorisi</b>					
Dinç	51 (58)	70 (69,3)	77 (77)	67 (69,8)	<b>&lt;0,001</b>
Görünürde hassas	7 (8)	12 (11,9)	13 (13)	20 (20,8)	
Hafif derecede kırılgan	5 (5,7)	13 (12,9)	3 (3)	5 (5,2)	
Orta derecede kırılgan	6 (6,8)	2 (2)	4 (4)	4 (4,2)	
Ciddi kırılgan	19 (21,6)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	
<b>FRAIL Kırılganlık İndeksi kategorisi</b>					
Dinç	41 (46,6)	58 (57,4)	63 (63)	55 (57,3)	<b>0,003</b>
Pre-frail	19 (21,6)	25 (24,8)	27 (27)	30 (31,3)	
Frail	28 (31,8)	18 (17,8)	10 (10)	11 (11,5)	
<b>Statin kullanım durumu</b>					
Kullanmıyor	62 (70,5)	70 (69,3)	64 (64)	65 (67,7)	0,452
Orta doz statin	20 (22,7)	30 (29,7)	31 (31)	27 (28,1)	
Yüksek doz statin	6 (6,8)	1 (1)	5 (5)	4 (4,2)	
<b>Düzenli kullanılan ilaç sayısı</b>	5 (0-11)	4 (0-11)	3,5 (0-9)	4 (1-9)	0,103

\*Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yüzdeler sütunlarda ifade edilen HDL kolesterol kategorileri içerisindeki oranları belirtmektedir.

HDL kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunan parametreler Kategori 1’de bulunma durumuyla ilişkileri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Edmonton, FRAIL ve başvuru şekli yüksek korelasyon gösterdikleri için 5 modellemede inceleme yapılmıştır. Edmonton Kırılganlık Ölçeği’ne göre ciddi kırılgan olmak [OR: 27,6; 95% CI: 7,75-98,65; p<0,001], FRAIL Kırılganlık Ölçeği’ne göre kırılgan olmak [OR: 3; 95% CI: (1,57-5,81); p=0,001] istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Detaylar Tablo-19’de gösterilmiştir.

**Tablo-19** HDL kolesterol seviyesi açısından Kategori 1’de bulunma durumuyla bağımsız ilişkili saptanan parametreler

Çok değişkenli analiz modeli*	Parametreler	OR (%95 güven aralığı)	P değeri
Model 1	Kadın cinsiyet	0,394 (0,232-0,67)	0,001
	Edmonton İndeksine göre orta derecede kırılgnlık	3,3 (1,1-9,82)	0,032
	Edmonton İndeksine göre ciddi kırılgnlık	13,6 (5,28-35,2)	<0,001
Model 2	Kadın cinsiyet	0,435 (0,262-0,722)	0,001
	Başvuru şeklinin yatan hasta olması	4,55 (2,56-8,1)	<0,001
Model 3	Kadın cinsiyet	0,38 (0,227-0,66)	<0,001
	Edmonton İndeksine göre orta derecede kırılgnlık	4,48 (1,41-14,18)	0,011
	Edmonton İndeksine göre ciddi kırılgnlık	27,6 (7,75-98,65)	<0,001
Model 4	Kadın cinsiyet	0,407 (0,244-0,678)	0,001
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	3 (1,57-5,81)	0,001
Model 5	Kadın cinsiyet	0,407 (0,244-0,678)	0,001
	FRAIL İndeksine göre frail olmak	3 (1,57-5,81)	0,001

\***Model 1:** Atriyal fibrilasyon, cinsiyet, kalp yetmezliği, hipotiroidi, Edmonton İndeksi

**Model 2:** Atriyal fibrilasyon, cinsiyet, kalp yetmezliği, hipotiroidi, başvuru şekli, demans-inme-Parkinson Hastalığı, kronik böbrek hastalığı, ilaç sayısı

**Model 3:** Atriyal fibrilasyon, cinsiyet, kalp yetmezliği, hipotiroidi, demans-inme-Parkinson Hastalığı, kronik böbrek hastalığı, ilaç sayısı, Edmonton İndeksi

**Model 4:** Atriyal fibrilasyon, cinsiyet, kalp yetmezliği, hipotiroidi, FRAIL İndeksi

**Model 5:** Atriyal fibrilasyon, cinsiyet, kalp yetmezliği, hipotiroidi, FRAIL İndeksi, demans-inme-Parkinson Hastalığı, kronik böbrek hastalığı, ilaç sayısı

Lipid paneli ve karaciğer enzim değerlerinin Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorileri arasındaki tek değişkenli analizine göre ALP, ALT, Trigliserit, LDL, HDL, Total kolesterol düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı çıkmıştır. ALT'nin ciddi kırılgn hastalardaki ortanca değeri 8(3-33) bulunurken dinç hastalardaki ortancasının 16(5-306) olduğu görülmüştür. LDL'nin dinç hastalar arasında ortanca değeri 109(35-213) iken ciddi kırılgn hastalarda ortanca değerinin 53(20-102) olduğu görüldü. Lipit paneli ve karaciğer enzim değerlerinin Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorileri arasındaki dağılımıyla ilgili detaylar Tablo-20’de gösterilmiştir.

**Tablo-20** Lipit paneli ve karaciğer enzimlerinin Edmonton İndeksi kategorileri arasındaki dağılımı

Parametreler*	Dinç	Görünürde hassas	Hafif derecede kırılgn	Orta derecede kırılgn	Ciddi kırılgn	P değeri
ALP	82 (30-228)	90 (52-199)	87,5 (47-717)	115 (50-163)	89,5 (32-637)	<b>0,015</b>
ALT	16 (5-306)	13 (3-51)	9,5 (5-52)	12,5 (5-57)	8 (3-33)	<b>&lt;0,001</b>
AST	18 (7-98)	17 (10-87)	16 (8-33)	17 (9-61)	16 (9-47)	0,125
GGT	22 (7-671)	20,5 (8-341)	16 (8-150)	30 (10-181)	18 (6-243)	0,266
TG	142 (35-697)	130 (56-495)	84,5 (52-423)	102 (46-181)	94,5 (52-216)	<b>&lt;0,001</b>
LDL	109 (20-213)	90,5 (40-203)	67,5 (13-145)	62,5 (44-132)	53 (20-102)	<b>&lt;0,001</b>
HDL	50 (28-116)	51,5 (26-101)	42,5 (15-91)	47,5 (22-93)	31 (18-53)	<b>&lt;0,001</b>
Total kolesterol	191±40,5	184±52,8	146±44,5	145±38,2	111±31,6	<b>&lt;0,001</b>

\*Total kolesterol normal dağılıma uygun olduğu için ortalama±standart sapma ile, diğer parametreler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Lipit paneli ve karaciğer enzim değerlerinin FRAIL Kırılganlık Ölçeği kategorileri arasındaki tek değişkenli analizine göre ALP, ALT, Trigliserit, LDL, HDL, total kolesterol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulundu. Total kolesterol ortalama değerinin dinç hastalarda 190 ( $\pm 38,5$ ) olduğu görülürken, kırılgan hastalarda 134 ( $\pm 46,9$ ) olduğu görüldü. Lipit paneli ve karaciğer enzim değerlerinin FRAIL Kırılganlık Ölçeği kategorileri arasındaki dağılımı ile ilgili detaylar Tablo-21’de gösterilmiştir.

Tablo-21 Lipit paneli ve karaciğer enzimlerinin FRAIL İndeksi kategorileri arasındaki dağılımı

Parametreler*	Dinç	Pre-frail	Frail	P değeri
ALP	82 (30-199)	88 (36-228)	97 (32-717)	<b>0,025</b>
ALT	16 (5-46)	13 (3-306)	10 (3-57)	<b>&lt;0,001</b>
AST	18 (8-58)	17 (7-98)	16 (8-61)	0,201
GGT	22 (7-283)	21 (8-671)	19 (6-243)	0,794
TG	138 (35-697)	138 (56-495)	97 (46-456)	<b>&lt;0,001</b>
LDL	108 (20-213)	103 (40-202)	63 (13-203)	<b>&lt;0,001</b>
HDL	50 (29-95)	50 (15-116)	39 (18-94)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Total kolesterol</b>	<b>190<math>\pm</math>38,5</b>	<b>188<math>\pm</math>49,2</b>	<b>134<math>\pm</math>46,9</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Total kolesterol normal dağılıma uygun olduğu için ortalama $\pm$ standart sapma ile, diğer parametreler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Altmış beş yaş ve üstü üç yüz seksen beş hasta ile yaptığımız çalışmada lipid profili ve karaciğer enzimleri başta olmak üzere rutin bakılan biyokimyasal parametreler ile kırılabilirlik ilişkisini ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Edmonton ve FRAIL Kırılabilirlik Ölçekleri'ni uygulayarak değerlendirdik. Kesitsel, gözlemsel, analitik türde olan çalışmamızda trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, ALT, AST, GGT, ALP değerleri çeyreklik dilimlerin kesim nokta değerlerine göre 4 kategoriye ayrıldı ve bu kategoriler ile kırılabilirlik ilişkisi değerlendirildi. Biyokimyasal parametrelerin kategorileri ve Edmonton ile FRAIL Kırılabilirlik Ölçekleri'ne göre kırılabilirlik kategorileri arasındaki farklar total kolesterol, LDL, HDL ve ALT'de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde total kolesterol ve LDL değerleri açısından Kategori 1'de bulunma durumu ile hem FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği'ne göre kırılabilir olmak hem de Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği'ne göre hafif, orta ve ciddi kırılabilir olmak ilişkili çıkmıştır. Çok değişkenli analizde ALT değerine göre Kategori 1'de bulunmak ile FRAIL'e göre kırılabilir olmak ilişkili çıkmıştır.

Dünya çapında yaşlı nüfus gün geçtikçe artmaktadır. Fonksiyonel kapasitenin ve fizyolojik rezervin azalması ile karakterize olan kırılabilirlik, yaşlı bireylerin fonksiyonel bağımsızlığını azaltan ana risk faktörlerinden birisi olduğu için gün geçtikçe yaşlı nüfusun da artması ile bu kavramın önemi artmaktadır. Kırılabilir hastalar stres faktörlerine maruz kaldıklarında artmış morbidite, mortalite ve sağlık harcamaları ile karşılaşmaktadır. Bu yüzden kırılabilir hastayı erken tanımak ve gerekli müdahaleleri erken yapmak oldukça önem arz etmektedir. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği, FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği gibi geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olduğu kırılabilirlik ölçekleri kırılabilir hastaları belirlemek için esas tanı araçları olarak işlev görmektedir. Ancak bu kırılabilirlik ölçeklerini uygulamak klinik pratikte her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle kırılabilirlik göstergesi olacak biyobelirteçler bulmak hem kırılabilirlik açısından farkındalığı arttıracak hem de kırılabilir hastanın daha erken dönemde gerekli sağlık hizmetine ulaşmasında fayda sağlayacaktır. Bu bağlamda çalışmamızın kırılabilirliğin erken saptanması açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Preus ve arkadaşları 2019 yılında yayımladığı 1985 ile 2017 yılı arasında başvuran, diyabetik olmayan, 10 binden fazla hastanın dahil edildiği kesitsel çalışmada ALT değerinin yaşa bağlı doğal seyri incelenmiştir. Diyabetik olmayan bu hastaların 1500'ünden fazlası 65 yaş ve üzeri hastalardan oluşmuştur. Yaşları 21 ve 84 arasında olan hastalar değerlendirilerek yapılan bu kesitsel araştırma sonucunda genç hastalarda anlamlı, pozitif bir eğimle lineer yükseliş olurken, 65 yaş ve sonrasında paradoksal düşüş gözlenmiştir (115). Biz çalışmamızda yaptığımız tek değişkenli analize göre daha düşük ALT değerini temsil eden Kategori 1'de olan hastaların yaş ortancalarının 76,5 ile en yüksek olduğunu, Kategori 4'e gittikçe yaş ortancalarının azaldığını gördük. Ayrıca tek değişkenli analize göre istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrelerle çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaptığımızda yaşın yine istatistiksel olarak fark oluşturduğunu gördük. Bu sonuçlar ile bizim çalışmamız ile ALT değerinin yaşa bağlı değişimini gösteren bu araştırmanın sonucunun böylelikle örtüştüğünü gördük.

Irina ve arkadaşlarının 15 aylık izleme 2018 yılında yaptığı, 179 hastayı dahil ettiği prospektif çalışmada hastalar ALT değerlerine göre 10 U/L ve altı 18 hasta, 11-19 U/L arası 99 hasta, 20 U/L ve üzeri 66 hasta olarak 3 gruba ayrılmışlardır. 18 yaş üzerinde olan, başvuru sırasında ALT değerleri 40U/L'nin altında olan, bilişsel bozukluğu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği kullanılmıştır. Bu çalışmaya göre kırılabilirlik ve mortalitenin düşük ALT düzeyleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizde düşük ALT düzeylerinin mortalite riskini arttırdığını göstermişlerdir. Çok değişkenli analizde de bu istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin devam ettiği görülmüştür. Ayrıca ALT grupları arasında prefrail ve kırılabilir olmaya göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Kırılabilir olan hastaların ALT ortancalarının prefrail olan hastaların ortancalarından daha düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da ALT değerlerinin çeyreklik dilimleri kesim noktalarına göre 10,9 U/L değeri ve aşağısı (88 hasta), 11-14,9 U/L aralığı (91 hasta), 15-19,9 U/L aralığı (104 hasta) ile 20 U/L ve üzeri (102 hasta) olacak şekilde hastalar 4 kategoriye ayrılmıştır. Yaptığımız tek değişkenli analize göre ALT kategorileri arasında FRAIL ve Edmonton kırılabilirlik ölçeği kategorileri istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunmuştur. Sonrasında yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre prefrail ve kırılabilir olmayla ALT değerine göre Kategori 1'de bulunmak arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları bu bulgular eşliğinde Irina ve arkadaşlarının çalışmasıyla örtüşmektedir. Ancak çalışma sürecimiz daha kısa olduğu için mortalite hakkında sağlıklı bir yorumda bulunamamaktayız. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği kategorileri arasında ALT değerine göre Kategori 1'de bulunma açısından yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizimize göre Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği'ne göre hafif kırılabilir olmak ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Diğer kategorilerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamasının Irina ve arkadaşlarının aksine normal aralıktan çok daha yüksek ALT değerlerini de çalışmamıza katmamızdan ve ALT değerini etkileyecek alkolik olmayan yağlı karaciğer, kronik karaciğer hastalıkları, alkol tüketimi, iskemik, toksik nedenler vs. gibi altta yatan nedenleri kayıt altına almayı düşünmüştükten kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu çalışmada ifade edildiği üzere kırılabilirlik ve mortalitenin paralel seyirli olduğu düşünüldüğünde, kırılabilirliğin basit bir biyokimyasal parametreyle tespit edilebildiğinin gösterilmesi de önemli bir kazanımdır.

2010 yılında Couteur ve arkadaşlarının ortalama yaşları 79 ( $\pm 5,4$ ) olan 1673 hasta ile yaptığı çalışmada düşük ALT değerinin azalmış sağkalım, sarkopeni ve kırılabilirlik ile ilişkili bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (117). 2018 yılında yayınlanan Vespasiani-Gentilucci ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzeri 765 hastada FRIED Kırılabilirlik Ölçeği kullanarak yaptığı prospektif çalışmada düşük ALT ile mortalite ve kırılabilirlik arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ALT değeri 14 U/L altında olan hastaların %18,1'i kırılabilir iken ALT değeri yükseldikçe kırılabilir hasta oranının düştüğü görülmüştür (118). Bizim çalışmamızda ALT değerine göre

Kategori 1'de FRIL Kırılgnlık Ölçeği'ne göre kırılgn hasta oranı %38,6, Kategori 2'de %17,6, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'ne göre Kategori 1'de %43,2, Kategori 2'de %17,6 olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda düşük ALT değerlerinde yüzdesel olarak kırılgn hastanın daha fazla olmasının nedeninin Vespasiani-Gentilucci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplum kaynaklı hastalar seçilip, kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı, malignensi dışlanarak çalışmaya katılırken bizim çalışmamızda dışlama kriterlerimiz arasında bunların olmaması ve yatan hastaları da çalışmamıza dahil etmemiz olabileceğini düşünmekteyiz.

Peltz-Sinvani ve arkadaşlarının 2015 yılında 6575 hastada ALT değerlerini  $0 < ALT < 17$  U/L ve  $17 \leq ALT \leq 40$  U/L olacak şekilde 2 kategoriye ayırarak koroner arter hastalığı ve mortalite ilişkisini incelediği çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin düşük ALT grubunda önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (119). Lasman ve arkadaşlarının 2020 yılında KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan ortalama yaşları  $76,2 (\pm 10,7)$  olan 232 hasta ile yaptığı çalışmada düşük ALT değerlerinin ( $< 11$  U/L), azalmış sağkalımın bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (15). Segev ve arkadaşlarının 2020 yılında kalp yetmezliği olan hastalar ile yaptığı retrospektif kohort çalışmalarında yapılan çok değişkenli regresyon analizine göre düşük ALT ( $< 10$  U/L) değerleriyle mortalite istatistiksel olarak ilişkili çıkmıştır (120). Itelman ve arkadaşlarının 2020 yılında 51831 hasta ile yaptığı retrospektif kohort başka bir çalışmada düşük ALT değerleri (10 U/L) mortaliteyle [HR: 1,21 CI: 4,73-34;  $p \leq 0,001$ ] ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada düşük ALT düzeyi hipoglisemiyle ilişkili bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre [OR: 0,44; 95% CI: (0,25-0,79);  $p = 0,006$ ] düşük ALT (Kategori 1  $< 10,9$  U/L) ile diyabet tanısı olmak istatistiksel olarak zıt yönde ilişkili bulunmuştur. Bu durumun diyabetin metabolik sendromun bir bileşeni oluşu ve muhtemel eşlik eden steatohepatit nedeniyle diyabetiklerde karaciğer enzimlerinin üst çeyreklikte oluşuyla açıklanabileceği kanaatindeyiz. Yukarıdaki kanıtlar göstermektedir ki düşük ALT değerleri kırılgnlık ve mortalite için bir biyobelirteç olarak kullanma açısından umut vadeden bir laboratuvar değeridir. Biyobelirteç bulma açısından kırılgnlık ölçeklerini değerlendiren birtakım çalışmalar mevcuttur. Ancak hem Edmonton hem de FRIL Kırılgnlık ölçeklerini her hastaya uyguladığımız için çalışmamızın bu konuda gücünün arttığını düşünmekteyiz. Düşük ALT ile ilgili birtakım çalışmalar olmasına rağmen düşük değer olarak net bir tanım getirilmemiştir. Bu yüzden çalışmamızı ALT değerlerinin çeyreklik kesim noktalarına göre 4 kategoriye ayırarak detaylandırdık. Çalışmamızın ALT ile kırılgnlık ilişkisi açısından ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

Yanagita ve arkadaşlarının 2020 yılında Klinik Kırılgnlık Ölçeği ile kırılgnlığı değerlendirerek Tip 2 diyabet tanılı hastalarda yaptığı kesitsel çalışmada çok değişkenli analizde düşük AST değeri ( $< 25$  U/L) kırılgnlık ile ilişkili bulunmuştur (122). Ravel ve arkadaşları da 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında 100 binden fazla diyaliz hastası üzerinde mortalite ile AST değerinin ilişkisini araştırmışlardır. Ravel ve arkadaşları AST değerlerini ( $< 10$  U/L, 10-15 U/L, 15-20 U/L, 20-25 U/L, 25-30 U/L, 30-35 U/L, 35-40 U/L,  $\geq 40$  U/L olacak şekilde) 8 kategoriye ayırarak incelemiş ve 40 U/L üzerindeki değerlerde mortalite riski en yüksek olarak bulunmuştur (123). Ndrepepa ve arkadaşları iskemik kalp hastaları ile yaptıkları çalışmada AST değerlerini 3 kategoriye ayırarak ( $< 17,0$  U/L 17-24,5 U/L ve  $> 24,5$  U/L olacak şekilde) AST ve mortalite ilişkisini değerlendirmiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda kardiyak mortalite ile AST değeri arasındaki ilişki U şeklinde bulunmuş ve AST değerleri  $< 15$  U/L [HR = 1,118 (1,009-1,238)] ve  $> 23$  U/L [HR = 1,029 (1,003-1,056)], referans değere (21 U/L) kıyasla daha yüksek kardiyak mortalite ile ilişkilendirilmiştir (124). Sik Nam ve arkadaşlarının preoperatif serum aminotransferaz düzeyi ile kardiyovasküler cerrahi sonrası mortalite arasındaki yaşa bağlı ilişkiyi araştırdıkları 6264 hastanın çalışmaya dahil edildiği 2019 yılında yayınlanan araştırmada düşük ALT düzeyi ve yüksek AST/ALT oranının (De ritis) 90 günlük mortalite ile ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizde gösterilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizde 90 günlük mortalite ile ilişkili bulunurken çok değişkenli analizde preoperatif AST değerleri ile 90 günlük mortalite arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır (125). 2021 yılında Maeda ve arkadaşlarının kalp yetmezliği hastalarında AST/ALT oranı ile kırılgnlık ve mortalite ilişkisini araştırdığı çalışmada artmış AST/ALT oranının maliyet etkin, yaşlılarda kırılgnlık ve kötü prognoz ile yakından ilişkili bir ölçüm olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada AST/ALT oranının malnütrisyon ile de ilişkili olduğunu, malnütrisyonun da B6 vitamini ve metabolitini azalttığını ve ALT'nin bu duruma daha hassas olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca AST/ALT oranının kırılgnlık, egzersiz kapasitesi ve 1 yıllık mortalite ile tek başına ALT'den daha güçlü bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (126).

Bizim çalışmamızda çeyrekliklerin kesim noktalarına göre AST değerleri ( $\leq 13,9$  U/L, 14-17,9 U/L, 18-21,4 U/L,  $\geq 21,5$  U/L olacak şekilde) 4 kategoriye ayrılmıştır. Yapılan tek değişkenli analizde AST kategorileri ve Edmonton Kırılgnlık Ölçek kategorileri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Ciddi kırılgn hasta sayısı en fazla kategori 1'de (8 hasta) ve ondan sonra da kategori 4'te (6 hasta) olduğu görülmüştür. Sonrasında yapılan çok değişkenli regresyon analizinde Kategori 1'de bulunmak ile kırılgn olmak arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen Kategori 3'ten Kategori 1'e doğru gittikçe kırılgnlığa paralel olarak yatan hastaların, kullanılan ilaçların, kalp yetmezliği ve demans tanısı olan hastaların arttığı görülmüştür. Ayrıca kırılgn hasta oranının %10,3 ile en düşük Kategori 3'te olması diğer kategorilere gittikçe kırılgnlık oranının artması Ndrepepa ve arkadaşlarının çalışmasındaki U şeklindeki AST mortalite ilişkisi ile paralellik göstermektedir. Bu doğrultuda kırılgnlığın en az olduğu optimal AST değer aralığının 18-21,4 U/L olabileceğini gördük. Yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarına göre düşük AST değerinin kırılgnlık, kötü prognoz ve mortalite ölçeği olarak kullanılabilir bir potansiyel taşımaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların kırılgnlıklarını detaylı olarak kayıt altına almamız, hastaları AST değerlerine göre kategorilere ayırmamız çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Düşük AST değerinin Kırılgnlık açısından hem biyobelirteç olarak net bir şekilde kullanılması hem de hastalar için en uygun AST değer aralığını saptamak için daha çok merkezli, daha çok hastanın dahil edildiği AST değerini yükseltecek parametrelerin detaylıca kaydedildiği daha ileri araştırmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz. İleride yapılacak olan çalışmalara da bizim çalışmamızın katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Kitamura ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan hemodiyalize alınan 3502 hastayı dahil ettiği gözlemsel kohort nitelikteki çalışması yüksek ALP değerlerinin enfeksiyona bağlı mortalite artışı ile istatistiksel olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (127). Perkütan koroner girişim yapılan koroner arter hastaları, (128) rutin hemodiyalize alınmayan kronik böbrek hastaları, (129) periton diyalizi alan hastalar (130) gibi hasta popülasyonları ile yapılan çalışmalarda yüksek ALP değerlerinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak literatür tarandığında kırılgnlık ile ilişkili çalışmaların kısıtlı olduğunu gördük.

Mutevelic-Turkovic ve arkadaşları 2021 yılında Fried Kırılğanlık Fenotipini kullanarak 261 hemodiyaliz hastası üzerinde kırılğanlık ile kemik mineral hastalıkları, inflamasyon ve beslenme ile ilişkili olan belirteçlerin ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada kemik ALP değeri ile kırılğanlık skoru istatistiksel olarak pozitif korelasyon ( $p=0,001$ ) göstermiştir (131). Biz yaptığımız tek değişkenli analizde Edmonton ve FRAIL Kırılğanlık Ölçeklerine göre kırılğanlık kategorileriyle ALP kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ancak yukarıda belirttiğimiz kırılğanlık çalışması kemik ALP ölçümüyle ilişkisini değerlendirirken biz total serum ALP değerine bakabildik. Farklılığın bundan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği, karaciğer hastalıkları gibi nedenlerle ALP değeri yükselebilmektedir. ALP'nin kırılğanlık açısından biyobelirteç olarak şu an kullanılamasa bile bu konuda çok merkezli, gerekli izoenzim değerleri de çalışmaya dahil edilerek yapılacak ileri çalışmalarla kırılğanlık değerlendirmede fayda sağlayabileceğini düşünüyoruz. ALP kategorilerine göre yaptığımız kırılğanlık değerlendirmemizin ileride bu konu üzerinde yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2019 yılında Spoto ve arkadaşlarının ortanca yaşları 74 (69-79) olan 1038 hasta ile yaptığı çalışmada Cox regresyon analizine göre GGT değeri mortaliteyi önemli bir ölçüde öngörmüştür. Yaş ve cinsiyete göre ayarlanan modelde GGT değerinde 20 U/L'lik bir artış, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde paralel %10'luk bir artışa işaret ederken (HR: 1,10, %95 CI 1,03-1,18,  $P=0,007$ ) risk faktörlerini içeren başka bir model de bu ilişkiyi [HR (20 U/L artış): 1,11, %95 GA 1,02-1,21,  $P = 0,02$ ] doğrulamıştır (132). Biz çalışmamızda mortaliteyi değerlendirmemiş olsak da kırılğanlık ile mortalite arasındaki ilişki bilinen bir durumdur. GGT'nin hafif bilişsel bozukluk (133), görme bozukluğu (134), mortalite (135) gibi kırılğanlıkla ilişkili olabilecek faktörlerle ilişkili olduğu literatürde gösterilmesine rağmen Couteur ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan 70 yaş ve üzeri 1673 hastanın dahil edildiği ALT ve kırılğanlık ilişkisinin araştırıldığı çalışmasında GGT ile kırılğanlık arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır (117). Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde Couteur ve arkadaşlarının çalışmasının aksine GGT kategorileri ile FRAIL kırılğanlık ölçek kategorilerinde bulunma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p=0,019$ ) bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda kategori 1'de bulunmak ile kırılğan olmak arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmemesine rağmen kırılğan hasta oranının %24,5 (25 hasta) ile en fazla kategori 4'te görüldüğü bunu da kategori 1'in %23,4 (22 hasta) ile izlediği görülmüştür. Ayrıca diğer kategorilere göre dinç hasta oranının en yüksek (%68,1) Kategori 3'te olduğu görülmüştür. Kırılğan hastaların en az Kategori 3'te olması Kategori 4 ve 1'de kırılğan hastaların diğer gruplara göre daha fazla olması GGT değeriyle kırılğanlık arasında U şeklinde bir ilişki olabileceğini göstermiştir. Kategori 1 ve 4'te kırılğan hasta oranlarının daha fazla olmasını yatan hasta oranlarının Kategori 1 (%23,4) ve Kategori 4'te (%27,5) diğer kategorilere göre daha fazla olmasına bağlamaktayız. Düşük GGT'nin yatan hastalardaki düşük fizyolojik rezerv ile, yüksek GGT değerlerinin komorbid hastalık ve ilaç toksisitesinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca yaptığımız tek değişkenli analizde kırılğan hastanın en az (%7,7), dinç hastanın en fazla (%68,1) olduğu grubun Kategori 3 olduğu ve bu hastaların çoğunluğunun başvuru şeklinin ayaktan poliklinik başvuru olduğunu gördük. Bu bağlamda 22-33,9 U/L değerlerini kapsayan Kategori 3'ün en iyi GGT aralığı olabileceğini düşünmekteyiz. Yaptığımız literatür araştırmasında GGT'nin kırılğanlık ile ilişkisini araştıran çalışmaların kısıtlı olduğunu gördük. Kırılğanlık açısından mevcut çalışmalara göre biyobelirteç olarak kullanamıyor olsak da bu konu hakkında daha çok hasta ile ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Hem güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmış 2 adet kırılğanlık ölçeğiyle değerlendirmemiz, hem de GGT'yi kategorilere ayırarak incelememizin ileride bu konuda yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Fernandes ve arkadaşları 2020 yılında, 65-74 yaş aralığında 1724 hasta ile kardiyovasküler hastalık riski ile kırılğanlık ilişkisini incelemek amacıyla kardiyovasküler hastalık riski için Framingham Risk Skorunu, kırılğanlık değerlendirmek için Fried Kırılğanlık Fenotipini kullanarak kesitsel bir araştırma gerçekleştirmiştir. Bu kesitsel çalışmada kırılğan ve prefrail hastaların kardiyovasküler hastalık risk skorunun kırılğan olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu gösterilmesine rağmen total kolesterol değeri ile kırılğanlık arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir ( $p=0,052$ ) (136). Bizim çalışmamızda Edmonton ve FRAIL Kırılğanlık Ölçek kategorileri ile total kolesterol çeyreklik kesim noktalarına göre oluşturduğumuz total kolesterol kategorilerinde bulunma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p\leq 0,001$ ) bulunmuştur. Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kırılğanlığı değerlendirmek amacıyla fiziksel kırılğanlık ölçebilecek olan Fried Kırılğanlık Fenotipi kullanılmıştır. Biz çalışmamızda kırılğanlık değerlendirmesi yaparken hastaların sosyal durum ve komorbid durumlarını da değerlendirme içerisine alan Edmonton ve FRAIL kırılğanlık ölçeklerini kullandık. Fernandes ve arkadaşlarının çalışmasında dinç, prefrail, frail hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 68,90 ( $\pm 2,81$ ), 69,31 ( $\pm 2,92$ ), 69,70 ( $\pm 2,67$ ) olarak görülmüştür. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaş ortancasının 71(65-99) olmasının ve kırılğanlık ölçeği olarak sosyal ve komorbid durumları da göz önünde bulunduran ölçekler kullanmamızın çalışma sonuçları arasındaki farkı etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Wang ve arkadaşları 2021 yılında toplum kaynaklı 65 yaş ve üzeri 458 hastada kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve kırılğanlık ilişkisini incelemiştir. Bu kesitsel çalışmada kırılğanlığı değerlendirmek için Fried Kırılğanlık Fenotipi kullanılmış ve prefrail olarak değerlendirilen hastaların daha yüksek total kolesterol değerlerine sahip olmaları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (137). Bizim çalışmamızda da (Tablo-12) bunu destekler şekilde kategori 2-3-4'te hâkim olan hasta grubunun dinç ve prefrail kişiler olduğu, sadece kategori 1'de kırılğan hastaların hâkim olduğu görülmektedir. Biz çalışmamızda total kolesterol değerlerini çeyreklik kesim noktalarına göre değerleri  $\leq 147,4$  mg/dL, 147,5-179,9 mg/dL, 180-213,9 mg/dL,  $\geq 214$  mg/dL aralıklarında olacak şekilde 4 kategoriye ayırdık. Hem Edmonton hem de FRAIL kırılğanlık ölçeklerine göre kırılğan olmak ile total kolesterol kategorileri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı ( $p\leq 0,001$ ) bulundu. Yaptığımız tek değişkenli analizde total kolesterol kategorilerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulduğumuz parametreleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde hem Edmonton Kırılğanlık Ölçeğine göre hafif, orta, ciddi kırılğanlık kategorilerinde hem de FRAIL Kırılğanlık Ölçeğine göre prefrail ve kırılğan olmak ile Kategori 1'de bulunmak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Üstelik statin kullanımı da düşük total kolesterol seviyesiyle ilişkili bir durum olup aynı analize dahil edildiği halde bu sonuçlara eriştik. Çalışmamızda Edmonton ve FRAIL gibi geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış iki ölçeği kullanmamız, yatan hastaları da çalışmamıza dahil etmemiz yukarıdaki çalışmaya göre üstün

olduğumuz birkaç durum iken, kardiyovasküler risk faktörlerinin daha detaylı kaydedilmesi bu çalışmaya göre kısıtlılıklarımızdan biriydi. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılığının bu hususlardan kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca Wang ve arkadaşlarının kırılgenlik değerlendirilmesinde bizden farklı olarak Fried fenotipini tercih etmiş olmaları da sonuçların farklı oluşunu izah edebilir.

Jilling Qu ve arkadaşlarının 2021 yılında 245 yatan hasta ile koroner arter hastalarında Hemogloblin'in RDW'ye oranı (HRR) ile kırılgenlik ilişkisini araştırdığı kesitsel araştırmada yapılan tek değişkenli analizde total kolesterol ile kırılgenlik kategorileri arasında  $p=0,029$  değeri ile istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Prefrail kategoride daha düşük total kolesterol ortalama değeri mevcutken, dinç hastalarda daha yüksek ortalama değeri mevcut olarak görülmüştür. Sonrasında çok değişkenli regresyon analiziyle total kolesterol gibi tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreleri karıştırıcı değişkenler olarak, HRR'I bağımsız değişken olarak kabul edip kırılgenlikle ilişkisini incelemiş ve düşük HRR ile kırılgenliği ilişkili bulmuştur (138). Bizim çalışmamızda total kolesterol kategorileri arasında kırılgenlik durumu istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı çıkmış, buna ek olarak kırılgenlik kategorileri arasında total kolesterol değerleri açısından değerlendirdiğimizde (Tablo 20 ve 21) dinç hastaların en yüksek ( $191\pm 40,5$  mg/dL) ciddi kırılgen hastaların en düşük ( $111\pm 31,6$  mg/dL) total kolesterol değerlerine sahip olduğu ve bir trend oluşturduğu görülmüştür.

Yüksek total kolesterol değerlerinin orta yaşlı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve diğer hastalıklarda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (139, 140). Weiss ve arkadaşları 2013 yılında hastanede yatan ortalama yaşları 81 olan 298 hasta ile yaptıkları çalışmada yaşlanmayla bu durumun değiştiğini, vefat eden hastalarda daha düşük total kolesterol ortalamasının olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada total kolesterol değerinde her 1 mg/dl artışın mortalitede %0,4 azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir (141).

Bu çalışmaları ve bizim çalışmamızı göz önünde bulundurduğumuzda kırılgenlik ile total kolesterol arasındaki ilişkiyi anlamının önemli olduğunu ve total kolesterol değerinin kırılgenlik açısından biyobelirteç olarak kullanımının mümkün olduğunu düşünüyoruz. Ancak total kolesterol özelinde kardiyovasküler hastalık ile ilişkisine ek olarak diğer komorbid hastalıkların da birlikte değerlendirildiği çok merkezli ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızın bu konuda yapılacak çalışmalara yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Bilgin ve arkadaşlarının 2020 yılında 55 yaş üzeri 101 hasta ile Edmonton Kırılgenlik Ölçeği kullanarak kırılgenlik ve tip 2 diyabet ilişkisini incelediği çalışmada trigliserit seviyelerinin kırılgen hastalarda kırılgen olmayan hastalara göre  $p=0,04$  değeri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (142). Bin Lv ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayınlanan ortalama yaşları 94 olan toplum kaynaklı 930 hasta ile yapılan prospektif kohort çalışmasında serum trigliserit düzeyi ile bilişsel fonksiyon, günlük yaşam aktivitesi, kırılgenlik ve mortalite ilişkisi irdelenmiştir. Kırılgenliği değerlendirmek için SOF kırılgenlik ölçeğini kullanan araştırmacılar çalışma sonunda 80 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek trigliserit değerlerinin azalmış mortalite ile kırılgenlik riski, günlük yaşam aktiviteleri ve bilişsel fonksiyonlarda daha az kayıp ile ilişkili olduğunu gösterilirken 80 yaş ve altında olan hastalarda ise trigliserit yüksekliğinin yaşlanma ilişkili hastalık ve mortalite riskini arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada TG'de 1 mmol/L artışın 5 yıllık tüm nedenlere bağlı ölümlerde %21 düşüş sağladığı belirtilmiştir (143). Toth ve arkadaşları 2019 yılında yayınladığı bir derlemede hipertrigliseridemi prevalansı ve sonuçlarını incelemişlerdir. Toth ve arkadaşları NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey) veri tabanı kullanarak 20-79 yaş aralığındaki hastaları, Optum Araştırma ve Kaiser Permanente veri tabanlarını kullanarak 45 yaş ve üzeri hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda da statin tedavisi alan kardiyovasküler riski ve trigliserit düzeyi yüksek olan hastaların normal olan hastalara göre daha kötü sağlık sonuçlarına sahip olduğu belirtilmiştir (144). 2018 yılında Casals ve arkadaşları ortalama yaşları  $76,2 (\pm 6,2)$  olan 288 hasta ile Fried Kırılgenlik Fenotipi kullanılarak tip 2 diyabet ve kırılgenlik ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada kırılgen hastaların kırılgen olmayan hastalara nazaran istatistiksel anlamlı olarak ( $p=0,007$ ) daha yüksek trigliserit düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir (145). Bizim çalışmamızda kırılgenlik değerlendirirken SOF ve Fried Kırılgenlik ölçekleri yerine hastaların komorbid ve sosyal durumlarını da değerlendirebilecek Edmonton ve FRAIL kırılgenlik ölçeklerini kullandık. Yaptığımız tek değişkenli analize göre hem Edmonton Hem de FRAIL Kırılgenlik Ölçeklerini kullanarak kategorilendirdiğimiz hastalar ile trigliserit çeyreklik kesim noktalarına göre oluşturduğumuz kategorilere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. Daha düşük trigliserit düzeylerini temsil eden Kategori 1'de kırılgen hasta oranının diğer kategorilerden daha yüksek olduğunu gördük. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz parametreleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde kırılgenlik ile trigliserit kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Hem bizim çalışmamızla yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar arasında, hem de yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların kendileri arasında farklılıklar olduğunu gördük. Bu farklılıkların hasta popülasyonlarının yaş farklılıkları ve kardiyovasküler risk farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Bu yüzden 65 yaş üzeri hastaların yaşlarının normal dağıldığı, kırılgenlik ölçeği olarak bizim araştırmamızda kullandığımız gibi daha nitelikli kırılgenlik ölçeklerinin kullanıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Trigliseritin kırılgenlik açısından öngördürücü uygun bir belirteç olma ihtimalini net bir şekilde görmek için ileride yapılacak olan çalışmalara bizim çalışmamızın da katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

2022 yılında Wu ve arkadaşları ortalama yaşları  $49 (\pm 15,1)$  olan 3565 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada periton diyalizi hastalarında mortalite ve LDL ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 415'i kardiyovasküler nedenlerden olmak üzere 820 hasta ölümüne göre yapılan analizlerde LDL değerleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite riski arasında U şeklinde bir ilişki bulunmuştur. Referans aralığı ( $2,26-2,60$  mmol/L) ile karşılaştırıldığında, hem daha yüksek LDL seviyelerinin ( $>2,60$  mmol/L) hem de daha düşük LDL seviyelerinin ( $<2,26$  mmol/L) tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskini arttırdığı görülmüştür. En düşük mortalite riskinin LDL  $87-101$ mg/dL aralığında olduğu belirtilmiştir (146). 2022 yılında yayınlanan Pang Wen ve arkadaşlarının intrakraniyal kanamada mortalite ve LDL ilişkisini incelediği çalışmada LDL seviyeleri ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında U şeklinde bir ilişki bulundu. Ayrıca LDL değeri  $<100$  mg/dL olan hastalarda LDL değeri  $110-129$  mg/dL aralığında olan hastalara göre mortalitede %30'luk artış olduğu da bulunan sonuçlardandı (147). 2021 yılında Lu ve arkadaşları

Çin’de ortalanca yaşları 58,76 (40-97) olan hastaların LDL değerlerini <70 mg/dL, 70-100 mg/dL, 100-130 mg/dL, 130-160 mg/dL, ≥160 mg/dL olacak şekilde 5 kategoriye ayırarak mortalite ile LDL arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada ortalanca değer aralığını kapsayan grup 3’e (100-130 mg/dL aralığındaki LDL’ye sahip grup) göre en düşük LDL değerlerini kapsayan grup 1’de tüm nedenlere (HR = 2,53, 95% CI: 1,80-3,53), kardiyovasküler hastalığa (HR = 1,84, 95% CI: 1,28-2,61), iskemik inme (HR = 2,29, 95% CI: 1,32-3,94), hemorajik inme (HR = 3,49, 95% CI: 1,57-7,85) ve kansere bağlı (HR = 2,12, 95% CI: 1,04-4,31) mortalite riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (148). Thiknoff ve arkadaşlarının ortalama yaşları 73,8 olan 3120 hasta ile 2005 yılında mortalite ile LDL ilişkisini araştırdığı çalışmada kadın ve erkeklerde kardiyovasküler mortalite, erkeklerde tüm nedenlere bağlı mortalite ile LDL ilişkisinin U şeklinde olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde tüm nedenlere bağlı mortalite LDL 60-72mg/dl aralığında en az görülürken diğer taraflarda artış gözlenmiştir. Kadınlarda da 72 mg/dl altında LDL kolesterol değerlerinde mortalite artışı izlenmiştir (149). Yukarıda bahsettiğimiz LDL değerinin mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmalar LDL’nin kötü sonlanımları öngörmeye ne kadar önemli bir parametre olduğu hakkında fikir vermektedir. Çalışmamızın takip süresi nedeniyle LDL kolesterol-mortalite ilişkisini değerlendiremedik. Ancak kırılabilirliğin düşme, hareket kabiliyetinde kötüleşme, günlük yaşam aktivitelerinde kötüleşme, hastane yatışı ve mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (80, 150). Bu yüzden kırılabilirliği değerlendirmeye yarayacak biyobelirteç bulmanın çok önemli bir husus olduğunu düşündüğümüz için kırılabilirlik ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık. Atkins ve arkadaşları 2019 yılında toplum kaynaklı hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 421.000 katılımcı ile kardiyovasküler hastalık risk profiline geriatrik sendromlarla ilişkisini incelemiştir. Çalışma yapılırken LDL, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite, kan basıncı değerlerini içeren Kardiyovasküler Hastalık Risk Skoru ve kırılabilirlik değerlendirmek için Fried ve Rockwood Kırılabilirlik Ölçekleri kullanılmıştır. 60-69 yaş aralığındaki katılımcılara sahip olan çalışmada daha düşük Kardiyovasküler Hastalık Risk Skoru’nun kırılabilirlik riskini azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca skorun düşük olmasının, üriner inkontinans, demans, düşme riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir (151). Böylelikle Atkins ve arkadaşları tarafından LDL’yi de içerisinde bulduran bir risk skoru ile kırılabilirlik arasında ilişki gösterilmiş, ancak LDL özelinde detaylı analiz yapılmamıştır. Tavares ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı hastanede yatan 205 hastanın değerlendirildiği, kardiyovasküler risk faktörleri ile kırılabilirlik ilişkisinin incelendiği çalışmada LDL değerine göre kırılabilirlik kategorileri arasındaki fark (p=0,028) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve kırılabilir hastaların %70,4’ünün LDL değerinin ≤100 mg/dl olduğu görülmüştür. Ancak prefrail ve kırılabilir hasta kategorileri ile LDL değerleri arasında yapılan çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlı ilişki devam etmemiştir (114). Bizim çalışmamızda LDL değerlerini çeyreklik kesim noktalarına göre (≤68,9mg/dL, 69-99,9mg/dL, 100-125,9mg/dL, ≥126mg/dL) 4 kategoriye ayırarak kırılabilirlikle olan ilişkisini inceledik. Edmonton ve FRAIL kırılabilirlik ölçeklerine göre kategoriler arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) olduğunu gördük. Kırılabilir hasta sayısının (EFS’ye göre 42, FRAIL’e göre 43) en fazla ≤68,9mg/dL LDL değerini temsil eden Kategori 1’de bulunduğunu gördük. Sonrasında yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hem Edmonton hem de FRAIL kırılabilirlik ölçeğine göre kırılabilir olma ile Kategori 1’de olma arasındaki istatistiksel ilişkinin sürdüğünü gösterdik. Ayrıca dikkatle incelendiğinde LDL kategorisi 4’ten 1’e doğru kırılabilir hasta oranının artış trendinde olduğu, dinç hastaların ise en çok kategori 3’te toplandığı görülmektedir. Bu dağılım bahsi geçen çalışmaların bir kısmında bahsedilen U şeklindeki ilişkiyi doğrulamaktadır. Tavares ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların çoğunlukla 60-70 yaş aralığında olması, hastaların sadece yatan hastalardan oluşması nedeniyle bizim çalışmamızdan farklılıkları olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda daha çok hasta olmasının, yatan hastaya ek olarak ayaktan poliklinik başvurusuna gelen hastaların da çalışmaya dahil edilmesinin çalışmamızın Tavares ve arkadaşlarının çalışmasından üstün olan taraflarından olduğunu düşünüyoruz. 2018 yılında Janayama ve arkadaşlarının ortalama yaşları 46,6 (±16,9) olan 9030 hasta ile beslenme ilişkili parametrelerin kırılabilirlik ve mortalite ile ilişkisini araştırdığı gözlemsel çalışmada yaptıkları lineer regresyon analizinde LDL değerinin kırılabilirlik skoruyla ters bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızın aksine LDL düşüklüğünün kırılabilirlik riskini azalttığını göstermelerinin ortalama yaşları 46,6 olan hasta popülasyonu ile çalışmalarını yapmalarından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliseritler (TG) yaşla birlikte artar ve 50-59 yaşlarındaki erkeklerde ve 60-69 yaşlarındaki kadınlarda zirveye ulaştığı daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (153, 154). Janayama ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma ve bizim yaptığımız çalışmaya dayanarak LDL değerlerinin yaşla birlikte fizyolojik olan değişimi de göz önünde bulundurulduğunda kırılabilirliğin incelenmesinde farklı sonuçlar çıkmasının doğal olduğunu düşünüyoruz. Düşük LDL değerinin kırılabilirlik açısından öngörücü bir parametre olarak değerlendirilmesinin hangi yaştan sonra mümkün olacağını göstermek amaçlı yaş özelinde kırılabilirlik ve LDL için daha ileri çalışmalar gerektiğini düşünüyoruz. 2020 yılında yayımlanan Matsuoka ve arkadaşlarının ortalama yaşları 78 (70-83) olan 599 hasta ile yaptıkları kırılabilirlik ile kardiyovasküler risk profiline ilişkisinin incelendiği prospektif çalışmada LDL değerleri ile kırılabilirlik kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı (p≤0,001) bir fark saptamışlardır. Kırılabilir hastalarda LDL değerinin prefrail ve dinç hastalara göre daha düşük [93 mg/dL (79,0-115,0)] olduğu görülmüştür. Matsuoka ve arkadaşları kardiyovasküler risk faktörleri ile yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonrasında LDL’de her 10mg/dL artış ile kırılabilirlik arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da [OR: 0,96; 95% CI= (0,86-1,05); p=0,301] ilişkinin devam ettiğini belirtmişlerdir (155). Biz yaptığımız bu çalışma ve yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar sonucunda LDL’nin kırılabilirliği değerlendirme açısından çok önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak diğer çalışmalarla olan farklılıkların nedenini kesin olarak açıklamak için hasta sayısının daha fazla olduğu, mortalitenin de kayıt altına alınabileceği izlem sürelerine sahip, kardiyovasküler risk faktörlerinin de kayıt altına alındığı ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır. Hem LDL değerlerine göre kategoriler oluşturmamız, hem kırılabilirliği geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış iki adet kırılabilirlik ölçeği ile değerlendirmemiz hem de çalışmamıza kattığımız hastaları ayaktan başvuran hastalardan ve serviste yatan hastalardan seçmemiz bu çalışmanın güçlü olduğu yanlardan birkaçıdır. Bu bağlamda çalışmamızın LDL ve kırılabilirlik ilişkisi üzerine yapılacak olan çalışmalara destek sağlayacağını düşünüyoruz.

2007 yılında Landi ve arkadaşları ortanca yaşları 85,9 olan 359 hasta ile fiziksel performans ve HDL arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmada fiziksel performansı yürüme hızı, denge, sandalyeden kalkma gibi parametrelerden oluşan SPPB (Short Physical Performance Battery) skorlamasını kullanarak değerlendirmişler ve çalışma sonunda hem tek değişkenli analizde hem de diyabet, kalp yetmezliği, yaş, cinsiyet serebrovasküler hastalık gibi karıştırıcı parametrelerin de dahil olduğu analizde fiziksel aktivite ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (156). 2019 yılında Romero-Orteno ve arkadaşlarının toplum kaynaklı hastalarla Fried Kırılgnlık Ölçeği kullanılarak prefrail hastaların homojen bir dağılım göstermediği, kendi aralarında da tiplere ayrılabilceği hipoteziyle yapılan çalışmalarında prefrail hastalar prefrail Fenotip 1 (kilo kaybı ve/veya yorgunluk) prefrail Fenotip 2 (güçsüzlük, yavaşlık, azalmış fiziksel aktivite parametrelerinden bir veya ikisi) olarak ayrılarak farkları üzerinde değerlendirmeler yapılmıştır. Prefrail Fenotip 2'nin mortalite riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sonucunda kırılgnlık öncesi durumun homojen olmadığı, farklılıklara sahip olduğu gösterilmiştir (157). Bu çalışmadan sonra Piankova ve arkadaşları 2022 yılında ortalama yaşları 61 olan 5307 hasta ile prefrail iki fenotipik tip ile ilişkili olabilecek biyo-belirteçleri araştırmıştır. Bu çalışmada HDL ortanca değerinin 1,34 mmol/L ile en düşük kırılgn hastalarda olduğu gözlenirken prefrail Fenotip 2'de 1,41 mmol/L pre frail Fenotip 1'de 1,47mmol/L ve diğ hastalarda 1,5mmol/L olduğu gösterilmiş ve  $p < 0,01$  değeri ile gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu belirtilmiştir (158). Bizim çalışmamızda da Edmonton Kırılgnlık Ölçeğine ( $p \leq 0,001$ ) ve FRAIL Kırılgnlık Ölçeğine ( $p = 0,003$ ) göre kırılgnlık kategorileri ve HDL kategorileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Edmonton Kırılgnlık Ölçeğine göre Kategori 1'de hafif, orta, ciddi kırılgnların toplam sayısı 30 iken FRAIL'e göre 28 kırılgn hasta Kategori 1'de bulunmaktaydı. Ayrıca yaptığımız tek değişkenli analizde başvuru şekline göre HDL kategorilerinde bulunmak açısından gruplar arasındaki fark  $p \leq 0,001$  değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 32 hasta ile en fazla yatan hasta Kategori 1'de bulunmaktaydı. Ayrıca Edmonton Kırılgnlık Ölçeğine göre görünürde hassas 20 hasta Kategori 4'te bulunurken FRAIL Kırılgnlık Ölçeğine göre 30 prefrail hasta mevcuttu. Yaptığımız tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreleri diğ gruplara göre daha düşük HDL değerlerine sahip olan Kategori 1'de bulunma açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizine tabi tuttuğumuzda FRAIL Kırılgnlık Ölçeği'ne göre kırılgn olmak [OR: 3 95% CI: 1,57-5,81;  $p = 0,001$ ], Edmonton Ölçeğine göre orta seviyede kırılgn olmak [OR: 4,48 95% CI: 1,41-14,18;  $p = 0,011$ ], ciddi kırılgn olmak [OR: 27,6 95% CI: 7,75-98,65;  $p \leq 0,001$ ], başvuru şeklinin yatan hasta olması [OR: 4,55 95% CI: 2,56-8,1;  $p \leq 0,001$ ] ile Kategori 1'de bulunma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. FRAIL kırılgnlık ölçeğine göre prefrail olma ve Edmonton Kırılgnlık Ölçeğine göre görünürde hassas olmanın daha düşük HDL değerlerine sahip olan ( $\leq 38,9$  mg/dL) Kategori 1'de değil de daha yüksek HDL değerlerine sahip Kategori 4'te ( $\geq 59,5$ mg/dL) daha çok bulunmasını açıklamak için daha fazla hasta sayısına sahip, HDL değerini yükseltecek parametrelerin detaylıca kayıt altına alındığı çalışmalar yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmaları yaparken Romero-Orteno ve arkadaşları, Piankova ve arkadaşları gibi prefrail hastaları kendi aralarında gruplamanın kırılgnlığa yatkın bireyleri daha iyi tanımamıza fayda sağlayabileceğini düşünüyoruz. Freedman ve arkadaşlarının 2004 yılında 1574 erkek, 1692 kadın katılımcı ile yaptığı çalışmada kadınların daha yüksek HDL değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (159). Kane ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı başka bir çalışmada da kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha kırılgn olduğu gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda da HDL kategorileri arasındaki farkların cinsiyetlere göre  $p < 0,001$  değeri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Ayrıca yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre de kadın cinsiyette olmanın Kategori 1'de bulunma ihtimalini istatistiksel olarak azalttığı görülmüştür. Bu yüzden prefrail hastaların diğ hastalardan daha düşük HDL değerlerine sahip olmasını beklerken en yüksek değerleri temsil eden kategoride sayıca en fazla olmalarını çalışmamızda kadın cinsiyetin kategori 4'te en fazla olması nedeniyle ortaya çıkmış olabileceğini düşünüyoruz. Zhong ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı 37 prospektif kohort çalışmanın analiziyle HDL ve mortalite ilişkisini incelediği çalışmada hem en yüksek hem de en düşük HDL seviyelerinin tüm nedenlerden, kardiyovasküler hastalıklardan ve kanserden kaynaklanan artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş (161). Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalara ve bizim çalışmalarımıza dayanarak HDL kırılgnlık değerlendirmeye yarayacak biyobelirteç olma açısından umut vadetmektedir. Ancak hem yukarıdaki çalışmalar arasındaki farklılıkların netleştirilmesi, hem de kırılgnlık değerlendirme açısından daha net sonuçları olması için daha çok merkezli, çok sayıda hasta içeren, HDL yükselten nedenlerin detaylı kaydedildiği ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Çeyreklik kesim noktalarına göre LDL kategorilerine ayırarak kırılgnlık incelediğimiz bu çalışmanın ileride yapılacak olan çalışmalara güzel bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE KISITLI YÖNLERİ

### 6.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmamız hem ayaktan poliklinik başvurusu yapan hem de genel dahiliye servisimizde yatan hastalardan katılımcılar olmak üzere toplam 385 hasta ile yapıldı. Hastaların kırılgnlıklarını değerlendirirken sadece fiziksel kırılgnlıklarını değil sosyal ve komorbidite durumlarını da değerlendirmeye alan, Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği teyit edilmiş, Edmonton ve FRAIL Kırılgnlık ölçekleriyle değerlendirdik. Hastaların kırılgnlıklarını değerlendirdikten sonra maliyet etkin olan rutin kontrollerinde istenen başta lipid profili olmak üzere total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ALT, AST, GGT, ALP değerleri ayrı ayrı Edmonton ve FRAIL kırılgnlık ölçekleriyle değerlendirildi. Hasta sayımız, yatan ve poliklinik başvurusu yapan hasta gruplarını dahil etmemiz, katılımcılarımızın ortanca yaşının 71 olacak şekilde 65-99 gibi geniş bir yaş aralığında seyretmesi, kırılgnlık ile ilişkisini incelediğimiz parametrelerin hem kolay ulaşılabilir hem de sayıca fazla olması çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Bu bağlamlar doğrultusunda kırılgnlık ölçeklerine ek olarak kırılgnlığın değerlendirilmesine fayda sağlayabilecek biyobelirteçlerin tespiti açısından yaptığımız çalışmanın ilerideki çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6.2. Çalışmanın Kısıtlı Yönleri

Biz çalışmamızı yaparken katılımcıları Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi'nde hem polikliniğe ayaktan başvuran hastalardan hem de genel dahiliye servisimizde yatan hastalardan seçmemize rağmen geriatrik popülasyonun tamamını temsil eden bir örneklem seçimi yapamadık. Bu yüzden bulduğumuz sonuçları tüm yaşlı popülasyona genellememiz mümkün değildir. Türkiye'de çeşitli bölge ve merkezlerde eş zamanlı yapılacak daha çok hastanın incelendiği çalışmalar düzenlenebilir.

Çalışmamızı kesitsel, gözlemsel ve analitik olarak tasarladık. Daha uzun süreli izleme sahip, prospektif düzende, lipid profili açısından kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin daha detaylı kayıt altına alındığı, karaciğer enzimleri açısından bu değerleri yükseltecek parametrelerin kayıt altına alındığı ve izlendiği çalışmalar ile bizim baktığımız biyokimyasal parametrelerin kırılgnalık ile olan ilişkisi detaylı olarak incelenebilir.

## 7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 318'i ayaktan poliklinik başvurusu, 67'si servisimizde yatan hasta olacak şekilde ortanca yaşları 71(65-99) olan; 147'si (%38,2) erkek, 238'i (%61,8) kadın cinsiyete sahip olacak şekilde 385 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların Edmonton Kırılgnalık Ölçeğine göre 265'i dinç, 68'i (%17,8) kırılgn, FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre 217'si dinç 67'si (%17,4) kırılgn olarak değerlendirildi.

Karaciğer enzimleri ve kolesterol bileşenlerine ait çeyreklik dilimleri kesim noktalarına göre hastaları bu değerler ile 4 kategoriye ayırarak Edmonton ve FRAIL Kırılgnalık Ölçeklerini kullanarak kırılgnlıklarını inceledik. Yaptığımız tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan ( $p < 0,05$ ) parametreleri ve  $p < 0,2$  değerine sahip parametreleri kullanarak Edmonton Kırılgnalık Ölçeği ve FRAIL Kırılgnalık Ölçeği kullanarak değerlendirdiğimiz kırılgnlık kategorileri ile birlikte Kategori 1'de bulunmaya göre çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirdik. Edmonton ve FRAIL kendi aralarında yüksek korelasyon gösterdiği için ayrı modellerde inceledik.

ALT kategorilerine göre Edmonton ve FRAIL Kırılgnalık Ölçeklerine göre kırılgnlık kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0,001$ ) görülmüştür. En fazla kırılgn hasta sayısı  $\leq 10,9$  U/L ALT değerini temsil eden Kategori 1'deyken, en fazla dinç hasta sayısının da 15-19,9U/L değerini temsil eden Kategori 3'te olduğu görüldü. Sonrasında yapılan çok değişkenli analize göre FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre kırılgn olmak ile Kategori 1'de bulunma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki [OR: 2,31; 95% CI: 1,003-5,35;  $p = 0,049$ ] olduğu görüldü. AST Kategorileri arasında Edmonton Kırılgnalık Ölçeğine göre kırılgnlık kategorilerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p = 0,027$ ) olmasına rağmen çok değişkenli analizde Kategori 1'de bulunmak ile kırılgn olmanın istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri olmadığı görüldü. ALP kategorileri arasında kırılgnlığa göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. GGT kategorileri arasında FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre kırılgnlığa göre gruplar arasında ( $p = 0,019$ ) istatistiksel anlamlı farklılık olduğu, en fazla kırılgn hastanın diğer gruplara göre yüksek GGT değerlerini temsil eden Kategori 4'e bulunduğu görülmüştür.

Total kolesterol kategorileri arasında Edmonton ve FRAIL Kırılgnalık Ölçeklerine göre kırılgnlık kategorilerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0,001$ ) olduğu görülmüştür. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre total kolesterol seviyesi açısından Kategori 1'de bulunma durumuyla FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre kırılgn olmak arasında [OR: 2,31; 95% CI: 1,003-5,35;  $p = 0,049$ ] istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. EFS'ye göre de hafif, orta, ciddi kırılgn olmak ile Kategori 1'de bulunma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Trigliserit değerlerine göre kategoriler arasında hem FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre hem de EFS'ye göre kırılgnlık kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ) fark bulunmuştur. Kırılgn hasta sayısı en fazla Kategori 1'de bulunmasına rağmen yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre düşük trigliserit ve kategori 1'de bulunmak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. LDL kategorileri arasında FRAIL Kırılgnalık Ölçeği ve EFS'ye göre kırılgnlık kategorilerinin dağılımında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0,001$ ) bulunmuştur. Kırılgn hastaların en fazla Kategori 1'de bulunduğu görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analiz sonrasında da kırılgn olmak ile en düşük LDL değerlerini temsil eden Kategori 1'de bulunmak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HDL Kategorileri arasında hem FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre ( $p = 0,003$ ) hem de EFS'ye göre ( $p < 0,001$ ) kırılgnlık kategorilerine göre dağılımda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kırılgn hasta sayısının en fazla düşük HDL değerlerini temsil eden Kategori 1'de olduğu görülürken yapılan çok değişkenli analizde FRAIL Kırılgnalık Ölçeğine göre kırılgn olma ve EFS'ye göre ciddi kırılgn ve orta derecede kırılgn olma açısından bu ilişkinin devam ettiği görülmüştür.

Yaptığımız analizler sonucunda bulduğumuz bu sonuçların eşliğinde başta ALT, LDL, Total Kolesterol, HDL olmak üzere lipid profili ve karaciğer enzimlerinden kırılgnlık değerlendirmek için faydalanabileceğimizi göstermeyi amaçladık. Her ne kadar bu konuda ileri çalışmalar yapılması gerekse de yaptığımız bu çalışmanın klinik pratikte Geriatri uzmanı olmayan hekimlerce de kırılgnlığın erkenden teşhisi ve tedavisine katkı sağlayarak yaşlı popülasyonda morbidite ve mortalite azaltılmasında etkili olabileceğini ve bu konuda ileride yapılacak olan çalışmalara destek olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Top M, Dikmetas E. Quality of life and attitudes to ageing in Turkish older adults at old people's homes. *Health Expect.* 2015;18(2):288-300.
2. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
3. Beard JR, Officer AM, Cassels AK. The World Report on Ageing and Health. *Gerontologist.* 2016;56 Suppl 2:S163-6.
4. Lopez PM, Fernandez-Ballesteros R, Zamarron MD, Lopez SR. Anthropometric, body composition and health determinants of active ageing: a gender approach. *J Biosoc Sci.* 2011;43(5):597-610.
5. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433-41.
6. Atbas C BC. COVID-19 ve yaşlılarda kırılgnalık. *İç Hastalıkları ve COVID-19 1Baskı*, Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021;p.102-6.
7. Morley JE. Frailty and Sarcopenia: The New Geriatric Giants. *Rev Invest Clin.* 2016;68(2):59-67.
8. Chode S, Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. Frailty, Diabetes, and Mortality in Middle-Aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(8):854-9.
9. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwee D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(12):1163 e1- e17.
10. Sirven N, Rapp T. The cost of frailty in France. *Eur J Health Econ.* 2017;18(2):243-53.
11. Aarts S, Patel KV, Garcia ME, Van den Akker M, Verhey FR, Metsemakers JF, et al. Co-Presence of Multimorbidity and Disability with Frailty: An Examination of Heterogeneity in the Frail Older Population. *J Frailty Aging.* 2015;4(3):131-8.
12. Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):574-6.
13. Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(5):412-9.
14. Liu Y, Liu F, Zhang L, Li J, Kang W, Cao M, et al. Association between low density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality: results from the NHANES 1999-2014. *Sci Rep.* 2021;11(1):22111.
15. Lasman N, Shalom M, Turpashvili N, Goldhaber G, Lifshitz Y, Leibowitz E, et al. Baseline low ALT activity is associated with increased long-term mortality after COPD exacerbations. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):133.
16. Rudnicka E, Napierala P, Podfigurna A, Meczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas.* 2020;139:6-11.
17. Hooyman N, St Peter S. Creating aging-enriched social work education:a process of curricular and organizational change. *J Gerontol Soc Work.* 2006;48(1-2):9-29.
18. Abizanda P, Romero L, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodriguez-Manas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging.* 2014;18(6):622-7.
19. TUIK. İstatistiklerleYaşlılar,2021 [haber bülteni sayı:45636]. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2021-456362022> [
20. Caya D, Eckstrom E, Christmas C. Update in geriatric medicine. *J Gen Intern Med.* 2012;27(3):371-5.
21. Janac S, Clarke B, Gems D. Aging: natural or disease? A view from medical textbooks. In: Vaiserman AM, editor. *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Wellcome Trust-Funded Monographs and Book Chapters. Cambridge (UK)2017.
22. Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP. Physiological features of aging persons. *Arch Surg.* 2003;138(10):1068-76.
23. Meyer KC. Aging. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(5):433-9.
24. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med.* 1981;135(6):434-40.
25. Faulkner JA, Larkin LM, Claffin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(11):1091-6.
26. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
27. Williams GN, Higgins MJ, Lewek MD. Aging skeletal muscle: physiologic changes and the effects of training. *Phys Ther.* 2002;82(1):62-8.



28. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(1):19-28.
29. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):302-7.
30. Camoes J, Coelho A, Castro-Diaz D, Cruz F. Lower Urinary Tract Symptoms and Aging: The Impact of Chronic Bladder Ischemia on Overactive Bladder Syndrome. *Urol Int.* 2015;95(4):373-9.
31. Pfisterer MH, Griffiths DJ, Schaefer W, Resnick NM. The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(3):405-12.
32. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci.* 2010;21(3):187-221.
33. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010;464(7288):529-35.
34. An R, Wilms E, Masclee AAM, Smidt H, Zoetendal EG, Jonkers D. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut.* 2018;67(12):2213-22.
35. Lovat LB. Age related changes in gut physiology and nutritional status. *Gut.* 1996;38(3):306-9.
36. Bitar K, Greenwood-Van Meerveld B, Saad R, Wiley JW. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insights from within and outside the gut. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(6):490-501.
37. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis.* 2007;25(2):112-7.
38. Saber A, Bayumi EK. Age - Related Gastric Changes. *The Journal of Surgery.* 2016;4:20.
39. Henry CJ, Marusyk A, DeGregori J. Aging-associated changes in hematopoiesis and leukemogenesis: what's the connection? *Aging (Albany NY).* 2011;3(6):643-56.
40. Pinto A, De Filippi R, Frigeri F, Corazzelli G, Normanno N. Aging and the hemopoietic system. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(Suppl):S3-S12.
41. Snoeck HW. Aging of the hematopoietic system. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(4):355-61.
42. Price EA. Aging and erythropoiesis: current state of knowledge. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;41(2):158-65.
43. Mahlknecht U, Kaiser S. Age-related changes in peripheral blood counts in humans. *Exp Ther Med.* 2010;1(6):1019-25.
44. Ershler WB. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3 Suppl):S18-21.
45. Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol.* 2016;83(4):255-66.
46. Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine.* 2009;46 3:319-24.
47. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333-41.
48. Alama MN, editor *Aging-Related Changes of the Cardiovascular System* 2017.
49. Scott-Warren V, Maguire SL. *Physiology of ageing.* *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2017;18.
50. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *The Framingham Heart Study. Circulation.* 1997;96(1):308-15.
51. Vigorito C, Giallauria F. Effects of exercise on cardiovascular performance in the elderly. *Front Physiol.* 2014;5:51.
52. Chiao YA, Rabinovitch PS. *The Aging Heart.* *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(9):a025148.
53. Chader GJ, Taylor A. Preface: The aging eye: normal changes, age-related diseases, and sight-saving approaches. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORSF1-4.
54. Owsley C. Aging and vision. *Vision Res.* 2011;51(13):1610-22.
55. Salvi SM, Akhtar S, Currie Z. Ageing changes in the eye. *Postgraduate Medical Journal.* 2006;82(971):581-7.
56. Profant O, Tintera J, Balogova Z, Ibrahim I, Jilek M, Syka J. Functional changes in the human auditory cortex in ageing. *PLoS One.* 2015;10(3):e0116692.
57. Howarth A, Shone GR. Ageing and the auditory system. *Postgrad Med J.* 2006;82(965):166-71.
58. Liu XZ, Yan D. Ageing and hearing loss. *J Pathol.* 2007;211(2):188-97.

59. Ouda L, Profant O, Syka J. Age-related changes in the central auditory system. *Cell Tissue Res.* 2015;361(1):337-58.
60. Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F, Greer CA. Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci.* 2014;37(2):77-84.
61. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(6):485-90.
62. Boyce JM, Shone GR. Effects of ageing on smell and taste. *Postgraduate Medical Journal.* 2006;82(966):239-41.
63. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.* 2014;5:20.
64. Jonas MI, Kuryłowicz A, Puzianowska-Kuźnicka M, editors. *Aging and the endocrine system* 2015.
65. Perry HM, 3rd. The endocrinology of aging. *Clin Chem.* 1999;45(8 Pt 2):1369-76.
66. Sawlani SP, Saini R, Vuppuluri R, Rojas LG, Patel MS, Patel P, et al. Endocrine Changes with Aging. *Endocrinology&Metabolism International Journal.* 2016;3.
67. Zjacic-Rotkvic V, Kavur L, Cigrovski-Berkovic M. Hormones and aging. *Acta Clin Croat.* 2010;49(4):549-54.
68. Jones CM, Boelaert K. The Endocrinology of Ageing: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(4):291-300.
69. Chung KW. Advances in Understanding of the Role of Lipid Metabolism in Aging. *Cells.* 2021;10(4).
70. Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J.* 2012;59(10):849-57.
71. Devons CA. Comprehensive geriatric assessment: making the most of the aging years. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5(1):19-24.
72. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 1993;342(8878):1032-6.
73. Anpalahan M, Gibson SJ. Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J.* 2008;38(1):16-23.
74. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med.* 2007;147(3):156-64.
75. Carlson C, Merel SE, Yukawa M. Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist. *Med Clin North Am.* 2015;99(2):263-79.
76. Ozsurekci C, Balci C, Kizilarlanoglu MC, Caliskan H, Tuna Dogrul R, Aycicek GS, et al. An important problem in an aging country: identifying the frailty via 9 Point Clinical Frailty Scale. *Acta Clin Belg.* 2020;75(3):200-4.
77. Theou O, Squires E, Mallery K, Lee JS, Fay S, Goldstein J, et al. What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):139.
78. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(3):262-6.
79. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1216-23.
80. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
81. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1532-9.
82. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(8):1321-30.
83. Lee DR, Kawas CH, Gibbs L, Corrada MM. Prevalence of Frailty and Factors Associated with Frailty in Individuals Aged 90 and Older: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(11):2257-62.
84. Akin S, Mazicioglu MM, Mucuk S, Gocer S, Deniz Safak E, Arguvanli S, et al. The prevalence of frailty and related factors in community-dwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(5):703-9.
85. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):991-1001.
86. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(4):548-55.

87. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):403-11.
88. Trivison TG, Nguyen AH, Naganathan V, Stanaway FF, Blyth FM, Cumming RG, et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2464-74.
89. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(2):190-5.
90. Langmann GA, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM, Greenspan SL. Inflammatory Markers and Frailty in Long-Term Care Residents. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(8):1777-83.
91. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(2):153-7.
92. Leng SX, Xue QL, Tian J, Huang Y, Yeh SH, Fried LP. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. *Exp Gerontol*. 2009;44(8):511-6.
93. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-70.
94. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1268-71.
95. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, Mejias R, Van Erp C, Simmers JL, et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med*. 2011;3(82):82ra37.
96. Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried LP, Cappola AR. Frailty status and altered glucose-insulin dynamics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1300-6.
97. Varadhan R, Chaves PH, Lipsitz LA, Stein PK, Tian J, Windham BG, et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):682-7.
98. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, Liu M, Ali HM, Chakraborty A, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. 2012;147(2):190-3.
99. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210(6):901-8.
100. Rothenberg KA, Stern JR, George EL, Trickey AW, Morris AM, Hall DE, et al. Association of Frailty and Postoperative Complications With Unplanned Readmissions After Elective Outpatient Surgery. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194330.
101. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1537-51.
102. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
103. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.
104. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681-7.
105. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med*. 2015;13:185.
106. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722-7.
107. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95.
108. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382-9.
109. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-9.
110. Aygor HE, Fadiloglu C, Sahin S, Aykar FS, Akcicek F. Validation of Edmonton Frail Scale into Elderly Turkish Population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;76:133-7.
111. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African

Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-8.

112. Muradi H, Begum BA, editors. Yaşlılarda kırılabilirliği ölçmeye yönelik FRAİL ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2017.

113. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions* (Wiley Series in Probability and Statistics. *Statistical Methods for Rates and Proportions* (Wiley Series in Probability and Statistics: Wiley-Interscience; 2nd edition (April 21, 1981); 1981.

114. Tavares DM, Colamego CG, Pegorari MS, Ferreira PC, Dias FA, Bolina AF. Cardiovascular risk factors associated with frailty syndrome among hospitalized elderly people: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(5):393-9.

115. Preuss HG, Kaats GR, Mrvichin N, Bagchi D, Preuss JM. Circulating ALT Levels in Healthy Volunteers Over Life-Span: Assessing Aging Paradox and Nutritional Implications. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(8):661-9.

116. Irina G, Refaela C, Adi B, Avia D, Liron H, Chen A, et al. Low Blood ALT Activity and High FRAIL Questionnaire Scores Correlate with Increased Mortality and with Each Other. A Prospective Study in the Internal Medicine Department. *J Clin Med*. 2018;7(11).

117. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(7):712-7.

118. Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Ferrucci L, Bandinelli S, Antonelli Incalzi R, Picardi A. Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(7):925-30.

119. Peltz-Sinvani N, Klempfner R, Ramaty E, Sela BA, Goldenberg I, Segal G. Low ALT Levels Independently Associated with 22-Year All-Cause Mortality Among Coronary Heart Disease Patients. *J Gen Intern Med*. 2016;31(2):209-14.

120. Segev A, Itelman E, Avaky C, Negru L, Shenhav-Saltzman G, Grupper A, et al. Low ALT Levels Associated with Poor Outcomes in 8700 Hospitalized Heart Failure Patients. *J Clin Med*. 2020;9(10).

121. Itelman E, Segev A, Ahmead L, Leibowitz E, Agbaria M, Avaky C, et al. Low ALT values amongst hospitalized patients are associated with increased risk of hypoglycemia and overall mortality: a retrospective, big-data analysis of 51 831 patients. *QJM*. 2022;114(12):843-7.

122. Yanagita I, Fujihara Y, Iwaya C, Kitajima Y, Tajima M, Honda M, et al. Low serum albumin, aspartate aminotransferase, and body mass are risk factors for frailty in elderly people with diabetes-a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):200.

123. Ravel V, Streja E, Molnar MZ, Rezakhani S, Soohoo M, Kovesdy CP, et al. Association of aspartate aminotransferase with mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):814-22.

124. Ndrepepa G, Holdenrieder S, Cassese S, Xhepa E, Fusaro M, Laugwitz KL, et al. Aspartate aminotransferase and mortality in patients with ischemic heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(12):2335-42.

125. Nam JS, Kim WJ, An SM, Choi DK, Chin JH, Lee EH, et al. Age-dependent relationship between preoperative serum aminotransferase and mortality after cardiovascular surgery. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(20):9060-74.

126. Maeda D, Kagiya N, Jujo K, Saito K, Kamiya K, Saito H, et al. Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio is associated with frailty and mortality in older patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021;11(1):11957.

127. Kitamura H, Yotsueda R, Hiyamuta H, Taniguchi M, Tanaka S, Yamada S, et al. Serum alkaline phosphatase and infection-related mortality in hemodialysis patients: ten-year outcomes of the Q-cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2022.

128. Yu T, Jiao Y, Song J, He D, Wu J, Wen Z, et al. Prognostic impact of alkaline phosphatase for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome: a prospective cohort study in China. *BMJ Open*. 2019;9(8):e025648.

129. Beddhu S, Ma X, Baird B, Cheung AK, Greene T. Serum alkaline phosphatase and mortality in African Americans with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1805-10.

130. Liu X, Guo Q, Feng X, Wang J, Wu J, Mao H, et al. Alkaline phosphatase and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):771-8.

131. Mutevelic-Turkovic A, Resic H, Roljic BC, Dervisevic A, Beciragic A. The frailty phenotype in hemodialysis patients and its association with biochemical markers of mineral bone disorder, inflammation and nutrition. *Rom J Intern Med*. 2022;60(1):42-8.

132. Spoto B, D'Arrigo G, Tripepi G, Bolignano D, Zoccali C. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(5):1393-7.

133. Tang Z, Chen X, Zhang W, Sun X, Hou Q, Li Y, et al. Association Between Gamma-Glutamyl Transferase and Mild Cognitive Impairment in Chinese Women. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:630409.

134. Longo-Mbenza B, Muaka MM, Mokondjimobe E, Ndembe DK, Mona DT, Buassabu-Bu-Tsumbu B. Oxidative stress-elevated high gamma glutamyl transferase levels, and aging, intake of tropical food plants, migration and visual disability in Central Africans.

Int J Ophthalmol. 2012;5(4):493-8.

135. Long Y, Zeng F, Shi J, Tian H, Chen T. Gamma-glutamyltransferase predicts increased risk of mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Free Radic Res.* 2014;48(6):716-28.
136. Fernandes J, Gomes CDS, Guerra RO, Pirkle CM, Vafaei A, Curcio CL, et al. Frailty syndrome and risk of cardiovascular disease: Analysis from the International Mobility in Aging Study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;92:104279.
137. Wang Y, Han HR, Yang W, Zhang H, Zhang J, Ruan H, et al. Associations between risk factors for cardiovascular diseases and frailty among community-dwelling older adults in Lanzhou, China. *Int J Nurs Sci.* 2021;8(2):168-74.
138. Qu J, Zhou T, Xue M, Sun H, Shen Y, Chen Y, et al. Correlation Analysis of Hemoglobin-to-Red Blood Cell Distribution Width Ratio and Frailty in Elderly Patients With Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:728800.
139. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
140. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA.* 2000;284(3):311-8.
141. Weiss A, Beloosesky Y, Schmilovitz-Weiss H, Grossman E, Boaz M. Serum total cholesterol: a mortality predictor in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2013;32(4):533-7.
142. Bilgin S, Aktas G, Kurtkulagi O, Atak BM, Duman TT. Edmonton frail score is associated with diabetic control in elderly type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):511-4.
143. Lv YB, Mao C, Gao X, Yin ZX, Kraus VB, Yuan JQ, et al. Triglycerides Paradox Among the Oldest Old: "The Lower the Better?". *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):741-8.
144. Toth PP, Fazio S, Wong ND, Hull M, Nichols GA. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: A review of real-world evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):279-89.
145. Casals C, Casals Sanchez JL, Suarez Cadenas E, Aguilar-Trujillo MP, Estebanez Carvajal FM, Vazquez-Sanchez MA. [Frailty in older adults with type 2 diabetes mellitus and its relation with glucemic control, lipid profile, blood pressure, balance, disability grade and nutritional status]. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):820-6.
146. Wu X, Zhou L, Zhan X, Wen Y, Wang X, Feng X, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality in Peritoneal Dialysis. *Front Nutr.* 2022;9:910348.
147. Wen CP, Lee YC, Sun YT, Huang CY, Tsai CH, Chen PL, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality in Patients With Intracerebral Hemorrhage in Taiwan. *Front Neurol.* 2021;12:793471.
148. Lu JM, Wu MY, Yang ZM, Zhu Y, Li D, Yu ZB, et al. Low LDL-C levels are associated with risk of mortality in a Chinese cohort study. *Endocrine.* 2021;73(3):563-72.
149. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L, Pessina AC, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2159-64.
150. Gale CR, Cooper C, Sayer AA. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing.* 2015;44(1):162-5.
151. Atkins JL, Delgado J, Pilling LC, Bowman K, Masoli JAH, Kuchel GA, et al. Impact of Low Cardiovascular Risk Profiles on Geriatric Outcomes: Evidence From 421,000 Participants in Two Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(3):350-7.
152. Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, Cahill L, Rockwood K. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Med.* 2018;16(1):188.
153. Loh TP, Ma S, Heng D, Khoo CM. Age-Related Changes in the Cardiometabolic Profiles in Singapore Resident Adult Population: Findings from the National Health Survey 2010. *PLoS One.* 2016;11(8):e0162102.
154. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Age-related changes in total and high-density-lipoprotein cholesterol in elderly Dutch men. *Am J Public Health.* 1996;86(6):798-803.
155. Matsuoka M, Inoue T, Shinjo T, Miiji A, Tamashiro M, Oba K, et al. Cardiovascular risk profile and frailty in Japanese outpatients: the Nambu Cohort Study. *Hypertens Res.* 2020;43(8):817-23.
156. Landi F, Russo A, Cesari M, Pahor M, Bernabei R, Onder G. HDL-cholesterol and physical performance: results from the ageing and longevity study in the sirente geographic area (iSIRENTE Study). *Age Ageing.* 2007;36(5):514-20.
157. Romero-Ortuno R, Scarlett S, O'Halloran AM, Kenny RA. Is phenotypical prefrailty all the same? A longitudinal investigation of two prefrailty subtypes in TILDA. *Age Ageing.* 2019;49(1):39-45.



158. Piankova P, Romero-Ortuno R, O'Halloran AM. Biomarker Signatures of Two Phenotypical Prefrailty Types in the Irish Longitudinal Study on Ageing. *Geriatrics (Basel)*. 2022;7(2).
159. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalaurova I, Cupples LA, Parise H, et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem*. 2004;50(7):1189-200.
160. Kane AE, Howlett SE. Sex differences in frailty: Comparisons between humans and preclinical models. *Mech Ageing Dev*. 2021;198:111546.
161. Zhong GC, Huang SQ, Peng Y, Wan L, Wu YQ, Hu TY, et al. HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(11):1187-203.

S-022

## Perkütan Vertebroplasti Sonrası Spinal Subdural Hematom: Olgu Sunumu

Ali AKAR<sup>1</sup>, Ümit Ali MALÇOK<sup>1</sup>

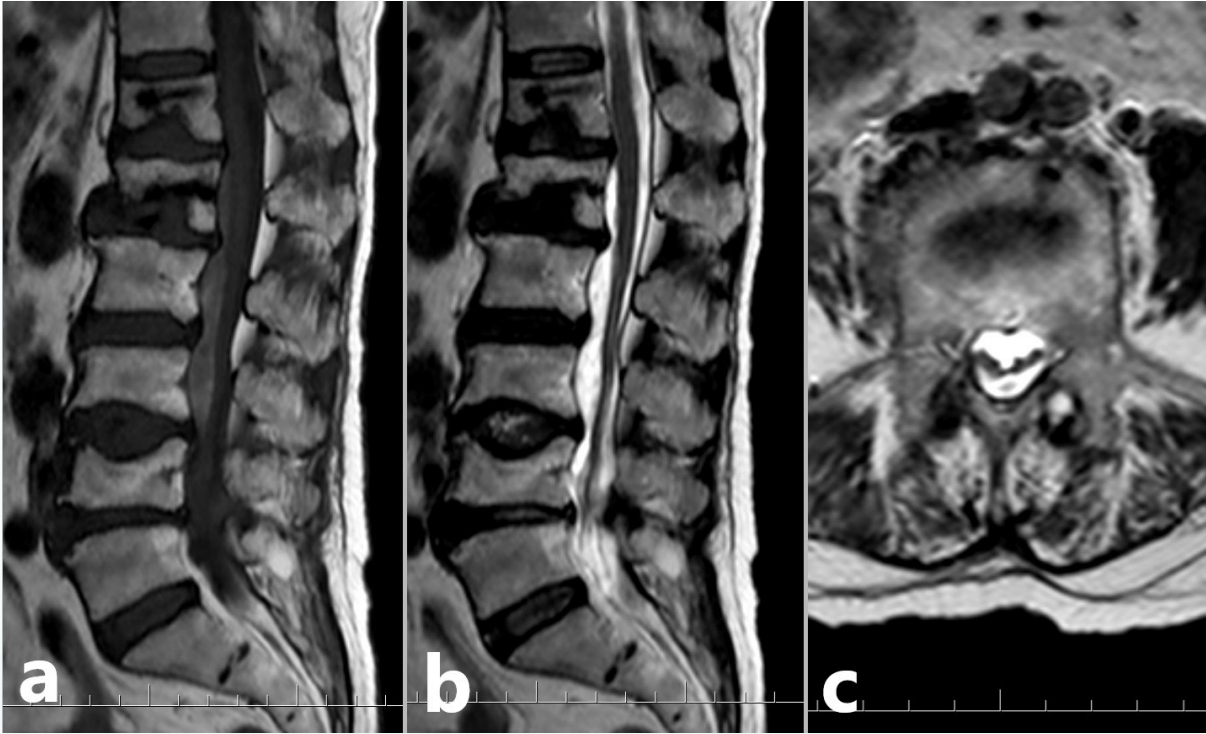
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği Ana Bilim Dalı, Çanakkale/Türkiye

### Giriş:

Osteoporotik vertebra kırıkları (OPVK), 70 yaş üzerindeki kişilerin %20'sinde görülmektedir (1-3). Perkütan vertebroplasti (PVP), OPVK'nda ortaya çıkan ağrının yönetiminde kullanılan güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. PVP, minimal invaziv bir işlem gibi görünse de sement kaçağı, pulmoner emboli, nöral yaralanma, ölüm ve spinal bölgede epidural veya subdural hematoma gibi komplikasyonlar gelişebilir (4-8). Bu çalışmamızda PVP'nin morbiditesi yüksek ve çok nadir görülen majör komplikasyonlarından biri olan spinal subdural hematoma (SSDH) gelişen olgumuzu sunduk.

### Olgu:

75 yaşındaki kadın hasta, sandalyeden düşme sonrası yaklaşık 1 aydır şiddetlenen bel ve sırt ağrısı şikâyeti mevcuttu. Fizik muayenede, dorsal kifotik postür ve palpasyonla omurga üzerinde ağrı mevcuttu. Nörolojik olarak motor ve duyu muayenesi muayene normal idi. Hikayesinden 15 yıldır osteoporoz nedeni ile takip ve tedavisinin devam ettiği öğrenildi. Çekilen X-ray grafiplerinde T12, L1 ve L4'te yükseklik kaybı ve kompresyon kırıkları mevcuttu. Torakal ve lomber MR'de T12, L1 ve L4 yükseklik kayıpları ve STIR sekansında hiperintensite mevcuttu. Her üç omurgaya da cerrahi tedavi olarak PVP işlemi yapılmasına kararı verildi. Lokal anestezi altında prone pozisyonda sağ taraftan girilerek T12, L1 ve L4 seviyelerine PVP işlemi gerçekleştirildi. İşlem esnasında majör bir komplikasyon gelişmedi ve erken dönemde ağrıları geçti. Operasyondan 6 saat sonra şiddetli bel ve bacak ağrısı gelişti. Yapılan muayenesinde kas kuvveti tam idi. Ağrılarında artma olması üzerine çekilen lomber MR'da L1-4 vertebraları düzeyinde SSDH geliştiği görüldü (Resim 1).



**Resim 1:** Lomber MRG görüntüleri a) Lomber sagittal T1 sekansı, L1-3 vertebra seviyesinde dural kesenin anterior kısmında kanama alanı b) Lomber sagittal T2 sekansı c) Lomber aksiyel T2 sekansı görüntüleri

Çekilen spinal BT'de L1 vertebranın sap pedikülünün medial tarafında kemik bütünlüğünde mimal bozulma mevcuttu. Nörolojik muayenesi normal olan olgu, konservatif olarak takip edildi ve ağrılarına yönelik semptomatik tedavi başlandı. 20 gün sonra çekilen lomber MRG'de hematomun rezorbe olduğu görüldü (Resim 2).



**Resim 2:** Lomber MRG görüntüleri( 1 ay sonrası kontrol) a) Lomber sagittal T1 sekansı, L1-3 vertebra seviyesinde dural kesenin anterior kısmında kanamanın rezorbe olduğu görülmektedir b) Lomber sagittal T2 sekansı c) Lomber aksiyel T2 sekansı görüntüleri

### Tartışma:

Son yıllarda tüm popülasyonlarda artan yaş ortalaması, değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları nedeni ile OPVK gelişen hasta sayısı da artmaktadır. Günümüzde OPVK'nın tedavisinde yaygın olarak kullanılan PVP, minimal invaziv bir tedavi yöntemi olsa da yüksek oranda komplikasyon riskine sahiptir (9). Bu komplikasyonlardan en sık görülenleri, sement kaçağı ve pulmoner embolidir (4-8). SSDH, genellikle PVP işleminden hemen sonra görülen çok nadir bir komplikasyondur (10-14). Patogenezi tam olarak bilinmeyen SSDH, genellikle torakal bölgedeki kırıklarda görülür ve sıklıkla spinal kordun ön tarafındadır (12-15).

Olgumuzda görülen SSDH, lomber bölgede, L1-4 seviyelerinde ve dural kesenin ön tarafında idi. Şikayetlerin 6 saat sonra başlaması, L1 seviyesinde pedikülün medial taraftan penetre olduğu ve bu penetrasyonun epidural alandaki venöz yapıları hasara uğrattığını ve buradan sızan kanın SSDH'ya sebep olduğu düşünüldü.

Yayınlanmış olgularda, SSDH tedavisinde cerrahi veya medikal seçeneğin kararı nörolojik kayıp varlığına göre değiştiği bildirilmiştir (12-15). Bizim olgumuzda nörodefisit gelişmediğinden tedavide medikal yöntem seçildi ve ağrılarına yönelik olarak analjezik ve anti-enflamatuvar tedavi verildi

### Sonuç:

PVP minimal invaziv bir tedavi olması nedeni ile spinal cerrahlar tarafından güvenli işlem olarak kabul edilir. Güvenli bir işlem olsa da her cerrahi girişimin çok farklı komplikasyon riskleri de bulunmaktadır. PVP'nin nadir görülen komplikasyonları arasında SSDH'un göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz. Komplikasyonlar konusunda hasta bilgilendirilmesinde SSDH'un da yer alması ve onam dosyasına ayrıntılı şekilde kaydedilmesi gereklidir. Bu çalışma ile PVP'nin nadir görülen majör komplikasyonlarından olan SSDH'a dikkat çekmeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Spinal subdural hematom, Perkütan vertebroplasti, Komplikasyon



#### Kaynaklar:

1. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL; IMPACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res.* 2005 Apr;20(4):557-63
2. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J.* 2003 Oct;12 Suppl 2(Suppl 2):S104-12. doi: 10.1007/s00586-003-0613-0
3. Gronholz MJ. Prevention, diagnosis, and management of osteoporosis-related fracture: a multifactorial osteopathic approach. *J Am Osteopath Assoc.* 2008 Oct;108(10):575-85
4. Liu T, Li Z, Su Q, Hai Y. Cement leakage in osteoporotic vertebral compression fractures with cortical defect using high-viscosity bone cement during unilateral percutaneous kyphoplasty surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(25):e7216
5. Moreland DB, Landi MK, Grand W. Vertebroplasty: techniques to avoid complications. *Spine J.* 2001 Jan-Feb;1(1):66-71
6. Walter J, Hacıyakupoglu E, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Cement leakage as a possible complication of balloon Kyphoplasty is there a difference between osteoporotic compression fractures (AO type A1) and incomplete burst fractures (AO type A3.1)? *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Feb;154(2):313-9
7. Zhan Y, Jiang J, Liao H, Tan H, Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence. *World Neurosurg.* 2017 May;101:633-642
8. Zhang K, Shen Y, Ren Y, Zou D. Prevention and treatment of bone cement related complications in patients receiving percutaneous kyphoplasty. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Feb 15;8(2):2371-7
9. Yılmaz A, Çakir M, Yücetaş CŞ, Urfalı B, Üçler N, Altaş M, Aras M, Serarslan Y, Koç RK. Percutaneous Kyphoplasty: Is Bilateral Approach Necessary? *Spine (Phila Pa 1976).* 2018 Jul 15;43(14):977-983
10. Cosar M, Sasani M, Oktenoglu T, Kaner T, Ercelen O, Kose KC, Ozer AF. The major complications of transpedicular vertebroplasty. *J Neurosurg Spine.* 2009 Nov;11(5):607-13
11. Lee KD, Sim HB, Lyo IU, Kwon SC, Park JB. Delayed onset of spinal subdural hematoma after vertebroplasty for compression fracture: a case report. *Korean J Spine.* 2012 Sep;9(3):285-8
12. Mattei TA, Rehman AA, Dinh DH. Acute Spinal Subdural Hematoma after Vertebroplasty: A Case Report Emphasizing the Possible Etiologic Role of Venous Congestion. *Global Spine J.* 2015 Oct;5(5):e52-8
13. Tropeano MP, La Pira B, Pescatori L, Piccirilli M. Vertebroplasty and delayed subdural cauda equina hematoma: Review of literature and case report. *World J Clin Cases.* 2017 Aug 16;5(8):333-339
14. Wang X, Peng Y, Qiu J, Huang D. Spinal subdural and epidural hematomas after vertebroplasty for compression fracture: a case report. *Spinal Cord Ser Cases.* 2018 Sep 21;4:87
15. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev.* 2003 Jan;26(1):1-49

**S-023 Parkinson Hastalığında MicroRNA Üzerine Bibliyometrik Analiz****Dr.Öğr.Üyesi Havva Yasemin Çinpolat<sup>1</sup>, Dr.Öğr.Üyesi Ali Akar<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı<sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı**Giriş**

Parkinson hastalığı, substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların kaybıyla belirgin, genellikle Lewy cisimcikleri olarak bilinen  $\alpha$ -Synuclein bazlı protein agregatlarını içeren yaygın bir nörodejeneratif bozukluktur. Bu hastalık bradikinezi, rijidite, dengesiz duruş, hipokinetik hareket bozukluğu ve istirahat tremoru gibi semptomlarla karakterizedir. Levodopa gibi mevcut tedaviler semptomları kontrol altına almakla birlikte zaman içinde yan etkilere yol açarak daha iyi terapötik yaklaşımlara olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Epigenetik değişiklikler, özellikle de düzensiz mikroRNA'lar (miRNA'lar), Parkinson patogeneğinde rol oynamakta ve tedavi için yeni yollar sunmaktadır. Terapötik moleküller ve RNA'lar taşıyan modifiye eksozomlar, kan-beyin bariyerine rağmen tedavileri beyne ulaştırmak için umut verici bir strateji sunmaktadır. miRNA'lar içeren mezenkimal kök hücre türevi eksozomlar hem in vitro hem de in vivo potansiyel göstermektedir. Bu çalışmada amaç, Parkinson hastalığında miRNA konusundaki yayınların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem**

Bu çalışmada Elsevier Scopus veritabanı kullanılarak veriseti elde edildi. İngilizce dilinde anahtar kelimelerle arama motoru başlık kısmında (miRNA OR microRNA AND Parkinson OR Parkinson disease) arama yapıldı. 2023 yılı 1 Ağustos tarihine kadar yayınlanmış yayınlar yayın yapan ülkeler, dergiler, kurumlar ve araştırma alanları açısından incelendi.

**Bulgular**

Arama sonucunda 155 yayına ulaşıldı. Belge türlerinin dağılımı şu şekilde idi: 135 makale, 10 derleme, 5 düzeltme, 2 geri çekme ve 1 kitap bölümü. İlk yayınlar 2008 yılında yayınlanmış ve özellikle son 10 yılda yayın sayısında artış olmuştur. En çok yayın yapılan yıllar aşağıdaki gibidir: 21 belge ile 2022, 20'şer belge ile 2019 ve 2021, 19 belge ile 2018 ve sırasıyla 18 ve 17 belge ile 2020 ve 2017 (Şekil 1). Çin bu konuda en fazla yayını yayınlayan ülke idi (n=90). Amerika Birleşik Devletlerinden 16 ve Almanya'dan 9 yayın vardı (Şekil 2). En yüksek yayın çıktısına sahip kurumlar Zhengzhou Üniversitesi (6 yayın), Tongji Tıp Fakültesi (5 yayın), Nanchang Üniversitesi (5 yayın), Nanjing Tıp Üniversitesi (5 yayın), Huazhong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi (5 yayın) ve Cangzhou Merkez Hastanesi (5 yayın) idi. En çok fon sağlayan kuruluşlar Çin Ulusal Doğa Bilimleri Vakfı (24 hibe), Ulusal Sağlık Enstitüleri (8 hibe) ve Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'dür (7 hibe). En fazla 'Biyokimya, Genetik ve Moleküler Biyoloji' alanında 81 belge, Sinirbilim alanında 60 belge, Tıp alanında 52 belge, İmmünoloji ve Mikrobiyoloji alanında 15 belge ve Farmakoloji, Toksikoloji ve Eczacılık alanında 11 belge olmak üzere farklı konu alanlarında yayınlar yapılmıştır.

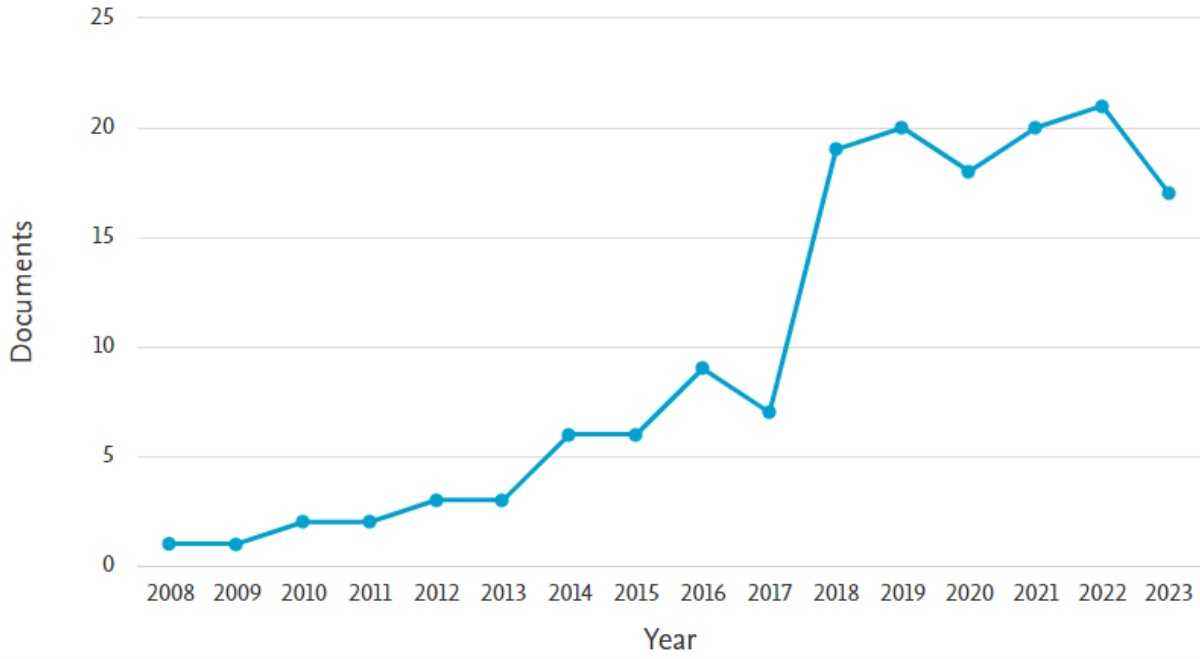
**Sonuç**

Bu analiz bir ön çalışmadır ve kabaca Parkinson hastalığının ve miRNA konulu literatürün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Gelecekteki çalışmalar bibliyometrik araçlar kullanılarak ve farklı veri tabanlarında (PUBMED, Web of Science) planlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** miRNA , bibliyometrik analiz, Parkinson, Parkinson hastalığı**Kaynaklar**

1. Paccosi E, Proietti-De-Santis L. Parkinson's Disease: From Genetics and Epigenetics to Treatment, a miRNA-Based Strategy. Int J Mol Sci. 2023 May 31;24(11):9547. doi: 10.3390/ijms24119547.
2. Santos-Lobato BL, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos A. Regulatory miRNA-mRNA Networks in Parkinson's Disease. Cells. 2021 Jun 6;10(6):1410. doi: 10.3390/cells10061410.
3. Ma Z, Liang H, Hu B, Cai S, Yan D. Autophagyregulating miRNAs: Novel therapeutic targets for Parkinson's disease (Review). Int J Mol Med. 2023 Jun;51(6):50. doi: 10.3892/ijmm.2023.5253.

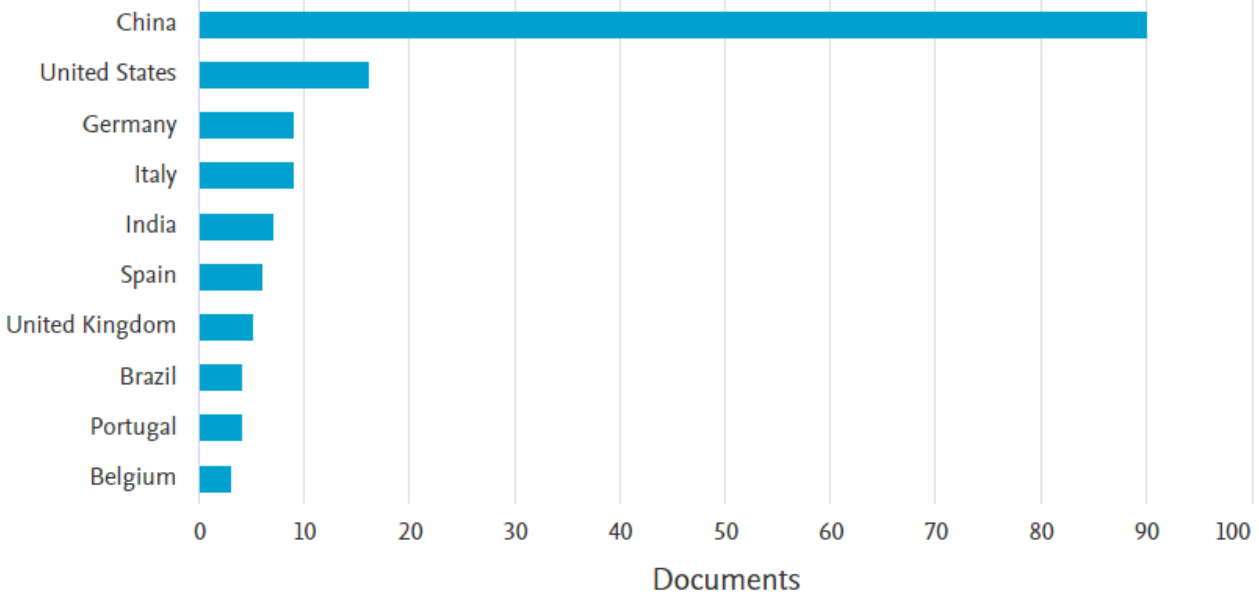
## Documents by year



Şekil 1. Yıllara göre yayın sayısı

## Documents by country or territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories.



Şekil 2. Ünelere göre yayın sayısı

S-024

## Üçüncü Basamak Bir Erkezde Endokrin Polikliniğine Başvuran Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

**Uzm. Dr. Emre Durcan**

S.B.Ü İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

**Amaç:** Bu çalışmada bir endokrinoloji uzmanının devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında yaklaşık 1,5 yıllık süre içerisinde poliklinikte gördüğü hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 1 Şubat 2022 – 1 Ağustos 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanenin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne ayaktan başvuran 7686 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların normal ve kontrol muayeneleri, yaş ve cinsiyet özellikleri, tanı olarak girilen ICD-10 kodları hastane bilgi işlem sistemi üzerinden elde edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik metotlar ve ikili grup karşılaştırmaları yapılarak ilk geliş, çoklu geliş ve kontrol muayene sayısı, ilk girilen tanı, birden çok tanısı olan hastaların oranı ve tanı grupları gibi veriler ortaya konmuştur.

**Bulgular:** Bir buçuk yıllık süre içerisinde toplam 22507 muayene girişi incelendi. 7686 kişi ilk kez gelmişti, kontrol muayene sayısı 7154 ve çoklu geliş sayısı ise 15353 olarak saptandı. Kontrol muayeneleri hariç tutulduğunda, hastaların yaklaşık yarısı tek sefer, dörtte biri ise iki kez muayeneye gelmiş; beş kez ve daha az gelenler ise grubun %96'sını oluşturmaktaydı. Cinsiyet açısından, kadınlar %75.6'lık bir oranla erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha fazla sayıdaydı. Yaş ortalaması tüm grupta  $45 \pm 16,2$  yıl iken; erkekler kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek yaş ortalamasına sahipti ( $47 \pm 16,7$ 'e karşı  $44,3 \pm 16$  yıl;  $p < 0,001$ ). ICD-10 kodlarına göre hastalara girilen toplam 57 farklı tanı ve yüzdeleri Tablo 1'de özetlenmiştir. En sık girilen beş tanı sırasıyla tip 2 diyabet (%18,7), hipotiroidi (%13,7), endokrin bozukluklar (%7,5), Basedow-Graves (%7,3) ve obezite (%6,8) idi. Tanılar mevcut endokrin bezlere özgü gruplandırıldığında (Tablo 2); en sık üç tanı grubu sırasıyla tiroid hastalıkları (%32,2), glukoz metabolizma bozuklukları (%23,7) ve kemik hastalıkları (%9,1) idi. Hastaların %24'üne ikinci; %3'üne de üçüncü tanı olarak en sık D vitamini eksikliği, hiperglisemi ve tip 2 diyabet tanısı girilmişti. Toplam 7686 hastanın sadece 15'ine dördüncü tanı kodu girişi yapılmıştı. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kadınlarda tiroid hastalıkları daha sık iken; erkeklerde ise glukoz metabolizma hastalıkları ve kardiyovasküler sistem ve lipid bozuklukları daha yüksek orandaydı.

**Sonuç:** Bu çalışmada ülkemizde daha sık karşılaştığımız endokrin patolojiler olan tiroid hastalıkları ve tip 2 diyabet en sık başvuru sebebi olarak karşımıza çıksa da birçok endokrin sistem bozukluklarına ait başvuruların da olduğu unutulmamalıdır.

**Tablo 1.** ICD-10 kodlarına göre girilen muayene tanıları

Tanı	n	%
Tip 2 diyabet	1439	18,7
Hipotiroidi	1054	13,7
Endokrin bozukluk	573	7,5
Basedow-Graves	562	7,3
Obezite	519	6,8
D vitamini eksikliği	509	6,6
Toksik olmayan MNG	468	6,1
Hirşutizm	323	4,2
Sürrenal adenom	264	3,4
Hiperprolaktinemi	225	2,9
Tiroid bozuklukları	219	2,8
Tip 1 diyabet	151	2
Genel muayene	142	1,8
Postmenapozal osteoporoz	118	1,5
Hiperglisemi	117	1,5
Primer hiperparatiroidi	98	1,3
Hipofiz adenomu	94	1,2
Testiküler yetmezlik	59	0,8
Tanımlanmamış diyabet	56	0,7
Tiroid kanseri	55	0,7
İdiyopatik osteoporoz	54	0,7
Sekonder hipertansiyon	52	0,7
Hipopitüitarizm	47	0,6
Amenore	42	0,5
Hipoglisemi	42	0,5
Subakut tiroidit	34	0,4
Toksik MNG	34	0,4
Adrenal yetmezlik	33	0,4
Kronik tiroidit	33	0,4
Hiperlipidemi	32	0,4
Esansiyel hipertansiyon	30	0,4
Akromegali	28	0,4
Gestasyonel diyabet	20	0,3
Toksik olmayan tek tiroid nodülü	17	0,2
Boy kısalığı	17	0,2
Cushing sendromu	14	0,2
İdiyopatik hipoparatiroidi	13	0,2
Hipertrigliseridemi	13	0,2
Diyabetes insipidus	11	0,1
İyatrojenik hipoparatiroidi	9	0,1
Polikistik over sendromu	9	0,1
Kırıklı osteoporoz	8	0,1
Primer hiperaldosteronizm	8	0,1
Oligomenore	8	0,1
Osteogenezis imperfekta	7	0,1
Transseksüalizm	5	0,1
İlaca bağlı osteoporoz	4	0,1

Hipotansiyon	4	0,1
Paget hastalığı	3	0
Primer overyan yetmezlik	3	0
Akondroplazi	1	0
Klinefelter sendromu	1	0
Konjenital adrenal hiperplazi	1	0
Poliostotik fibröz displazi	1	0
Turner Sendromu	1	0
Wilson-Mikity sendromu	1	0
Hiperhidroz	1	0

**Tablo 2.** Endokrin bezlere özgü tanıların gruplandırılması

Tanı Grubu	n	%
Tiroid hastalıkları	2476	32,2
Glukoz metabolizması bozuklukları	1825	23,7
Kemik hastalıkları	703	9,1
Endokrin bozukluk	573	7,5
Obezite	519	6,8
Gonadal hastalıklar	444	5,8
Hipofiz hastalıkları	419	5,5
Adrenal hastalıklar	305	4
Genel muayene	142	1,8
Kardiyovasküler sistem ve lipid bozuklukları	131	1,7
Paratiroid hastalıkları	120	1,6
Diğer	29	0,4

S-025

**Periktal Baş Ağrısının Karakteristik Özellikleri**

DR.EBRU BİLGE TURAN

**GİRİŞ ve AMAÇ**

Juvenil miyoklonik epilepsi sık görülen, yaşla ilişkili idiopatik bir epilepsi sendromudur. Temporal lob epilepsisi ise semptomatik epilepsilerden sık rastlanandır. Epileptik nöbetlerin kendisinin yaratmış olduğu sorunlar dışında, nöbetle ilişkili ortaya çıkan başka durumlar da vardır; bunlardan birisi de nöbetle ilişkili ortaya çıkan baş ağrılarıdır. Bu baş ağrıları; preiktal, iktal veya postiktal olabilir. Bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışmaları, özellikle postiktal baş ağrısının migrenöz karakter taşıdığına işaret etmektedir (1-7).

Literatürde preiktal, iktal ve postiktal baş ağrısının karakteristik özelliklerinin prospektif olarak araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır; bu çalışmada sadece dirençli parsiyel epilepsisi olup cerrahiye hazırlanan hastaların baş ağrıları değerlendirilmiştir (6). Bunun dışında, diğer bir çalışmada, sadece postepileptik baş ağrısının karakteristikleri prospektif yöntemle belirlenmiştir ancak epilepsi sınıflaması yapılmaksızın tüm epileptik hastaların çalışmaya alınmış olması, sonuçların epileptik sendromlara ilişkin olabilecek özgünlüğünü azaltmıştır (4). Nöbetle ilişkili baş ağrıları konusunda yayınlanmış olan diğer tüm çalışmalar retrospektif yöntemle yapılmış çalışmalarıdır, bu nedenle güvenilirlikleri sınırlıdır (1-3, 5, 7).

Biz semptomatik epilepsi grubundan temporal lob epilepsisi (TLE) olan hastaları, idiopatik epilepsi grubundan juvenil miyoklonik epilepsi (JME) olan hastaları alarak, bu hastaların interiktal ve nöbetle ilişkili baş ağrılarının karakteristiklerini prospektif longitudinal bir yöntemle belirlemeye çalıştık. Literatürde bu şekilde yapılmış başka bir çalışma olmaması bizim çalışmamızın özelliğini oluşturmaktadır.

## GENEL BİLGİLER

Migren, yaygın bir hastalık olup, Türkiye’de bayanlarda %17.1 iken, erkeklerde %7.9 oranında görülmektedir (8). Amerika’da ise bayanlarda %17.2, erkeklerde %6 oranında görülmektedir (9). Epilepsi de migrene göre daha az olmak üzere yaygın bir hastalıktır. Prevalansı Türkiye’de %0.7’dir (10). Bu oran Avrupa ve Amerika ülkeleri ile benzerdir (11, 12). Ayrıca, epilepsi ile başağsı arasında bir ilişki bulunmaktadır (13). Migreni olanlarda epilepsi prevalansı %1-17 ‘dir, bu oran sağlıklı popülasyondaki epilepsi prevalansından daha yüksektir (13). Bir çalışmada epilepsi hastalarında migren prevalansı %24, epilepsisi olmayanlarda ise %12 bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada ise epilepsisi olanlarda migren prevalansı %20 bulunmuştur (18). Migren ile epilepsinin sık birlikteliğinin nedeni kesin bilinmemektedir. Kafa travması, hem epilepside hem de migrende bilinen bir risk faktörüdür ve post-travmatik epilepsi hastalarında migren, diğer etyolojili epilepsi hastalarından daha sık görülmektedir (13, 14). İdiopatik epilepsi hastalarındaki migrenin sık görülme nedeni, ortak çevresel faktörler ile açıklanamamakta, ortak paylaşılan bir genetik yakınlıktan bahsedilmektedir (13). Otman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, epilepsi hastalarının birinci derecede yakınlarında migren daha sık bulunmuştur (15).

Epilepsi hastalarında nöbetle ilişkili baş ağrıları da sık araştırılmıştır. Nöbetle ilişkili baş ağrıları preiktal, postiktal veya iktal olabilir. Preiktal baş ağrısı, nöbetten önce başlayan ve ardından nöbet gelen baş ağrısıdır. Postiktal baş ağrısı, nöbetten hemen sonra ortaya çıkan baş ağrısıdır. İktal başağsı, basit parsiyel nöbet sırasında nöbetin diğer semptomları ile birlikte görülen baş ağrısıdır. Periktal baş ağrısı ise tüm bu baş ağrıları kapsayan baş ağrısıdır (2). Genel olarak epilepsi hastalarında nöbetle ilişkili baş ağrısı oranı %42-51 arasında bulunmuştur (13, 17). Çalışmalarda en sık olarak postiktal baş ağrıları araştırılmıştır. Yapılmış bir çalışmada, preiktal baş ağrısı %3 iken, postiktal başağsı %70 ve periiktal baş ağrısı %27 oranında bulunmuştur (1). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada ise jeneralize ve parsiyel başlangıçlı epilepsi hastalarında, nöbetle ilişkili baş ağrısı çeken hastalarda preiktal baş ağrısı %14.8 bulunurken, iktal baş ağrısı %2.2, postiktal baş ağrısı %48.8 bulunmuştur (2).

Preiktal baş ağrısının sıklığı, nöbet veya epilepsi tipi ile ilişkisi, karakteristik özellikleri, postiktal başağsı kadar çalışılmamış ve belirlenmemiştir. Postiktal baş ağrıları ile ilgili çalışmalar, karakteristik özelliklerine, nöbet tipi ile veya epilepsi tipi ile ilişkisine yönelik yapılmıştır (1 -7). En sık araştırılan epilepsi tipi ise temporal lob epilepsisi, oksipital lob epilepsisi, frontal lob epilepsisidir (3, 5, 6). Ancak juvenil miyoklonik epilepside yapılmış baş ağrısına yönelik çalışma bulunmamaktadır. Postiktal baş ağrısının sıklığı, yapılmış çalışmalarda ortalama olarak %13-52 oranında çıkarken, parsiyel nöbetlere göre jeneralize nöbetlerde daha sık rastlanmaktadır (2-5). Özellikle oksipital lob epilepsili hastalarda (%62), temporal lob epilepsili (%23) ve frontal lob epilepsili (%42) hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (3).

Çalışmalarda, postiktal baş ağrısı genelde migren benzeri baş ağrısı olarak değerlendirilmiştir. Schon ve arkadaşlarının yaptığı 100 epileptik hastadan oluşan çalışmalarında, hastalara, anket verilmiş, interiktal ve postiktal baş ağrıları, karakteristik özellikleri sorulanmıştır (4). Bu çalışmada, postiktal baş ağrısının, 51 hastada meydana geldiği, baş ağrısının ortalama olarak 6-72 saat sürdüğü ve genelde migren özellikleri taşıdığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre, postiktal baş ağrıları, özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlerden sonra görülüyordu. Dokuz migren tanısı olan hastanın nöbetlerden sonra migren atakları tetikleniyordu. Bu çalışmaya, tüm epilepsi sendromları ayırt edilmeksizin dahil edildiği için, epilepsi sendromları ile postiktal baş ağrısı ilişkisi hakkında bilgi edinilememiştir.

Ito ve arkadaşları, sadece semptomatik epilepsileri almışlar, idiyopatik olanları çalışmaya almamışlar, oksipital lob epilepsisi ile temporal lob epilepsisi arasındaki postiktal baş ağrısını karşılaştırmışlardır (5). Bu çalışmada, oksipital lob epilepsisi olanların %62’sinde, temporal lob epilepsisi olanların %23’ünde postiktal baş ağrısı geliştiği bildirilmiştir. Oksipital lob epilepsisi olanlardaki postiktal baş ağrıların %71 ‘i, temporal lob epilepsisi olanların postiktal baş ağrıların %23’ü migren benzeri baş ağrısı olarak sınıflandırılmıştır. Sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirenlerde postiktal baş ağrısı daha sık bulunmuştur; oksipital lob epilepsisi olanlarda bu oran %71, temporal lob epilepsisi olanlarda %88’e yükselmiştir. Aynı araştırmacılar, daha sonra yayınladıkları çalışmada, oksipital lob ile temporal lob epilepsisine ek olarak frontal lob epilepsili hastaları da değerlendirmişler, frontal lob epilepsili hastalarda postiktal baş ağrısını %42 oranında bulmuşlardır (3). Bu çalışmada idiyopatik epilepsili hasta grubu bulunmadığı için etyolojiye ve baş ağrısı ile nöbet arasındaki ilişkiye yönelik net bir değerlendirme yapmak mümkün olmamaktadır.

Karaali ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, hastalara interiktal ve nöbetle ilişkili baş ağrılarına yönelik soruların sorulduğu bir anket doldurularak retrospektif değerlendirme yapılmıştır (2). Jeneralize ve parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan toplam 135 hasta çalışmaya alınmış, hastaların %14.8’inde preiktal baş ağrısı bulunmuş, baş ağrısının sekonder jeneralizasyon gösteren nöbetlerden önce daha sık olduğu tespit edilmiştir. Preiktal baş ağrısının ortalama süresi 8.4 saat olup, genelde alında lokalize ve zonklayıcı olduğu bildirilmiştir. İktal baş ağrısı oranı %2.2 oranında bulunmuş, süresi 30-60 saniye, karakteri zonklayıcı olarak bildirilmiş-



tir. Postiktal baş ağrısı ise %48.8 oranında, ortalama olarak 5.9 saat süren ve genelde sıkıştırıcı tarzda olarak bildirilmiştir. Postiktal baş ağrısı, sekonder jeneralize olan nöbetlerden sonra daha sık bulunmuştur. Jeneralize tonik klonik nöbetten sonra olduğu takdirde %74.4 oranında basınç hissi şeklinde iken, kompleks parsiyel nöbetlerden sonra %95.6 oranında zonklayıcı olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bugüne kadar epilepsi hastalarındaki interiktal baş ağrıları ve nöbetle ilişkili baş ağrıları üzerinde araştırmalar yapılmıştır; özellikle de postiktal baş ağrısı araştırılmıştır (1-7). Bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, metodolojik olarak ya kesitsel ya da çoğunlukla retrospektif çalışmalardır (1-3, 5-7). Bu konuda yapılmış prospektif çalışma sayısı oldukça azdır (10, 13). Bu bilgilere dayanarak semptomatik epilepsi y-ubundur temporal lob epilepsisi ile, idiyomatik epilepsi grubundan juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda prospektif olarak nöbet ile ilişkili baş ağrılarının karakteristik özelliklerini değerlendirmeye yönelik olarak bu çalışma planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalına bağlı Epilepsi Polikliniğinde takipte olan Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME) ile Temporal Lob Epilepsisi (TLE) tanısı almış, nörolojik muayeneleri normal olan toplam 26 hasta çalışmaya alınmıştır. JME tanısı Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy, ILAE) 1989 yılındaki sınıflamasına göre; simetrik, genelde omuzları ve kolları tutan, miyoklonik nöbetlerin olması, nöbetlerin özellikle sabah uykudan uandıktan sonra olması, ilk nöbetin ergenlik çağına yakın başlamış olması ve nörolojik muayenenin normal olması ile konulmuştur. Temporal lob epilepsisi tanısı ise öncesinde aura olarak veya olmaksızın bilinç bozukluğu ile seyreden, postiktal konfüzyonun görüldüğü, epigastrik yükselme gibi tuhaf, tanımlanamayan hislerin, hallüsinasyon/illüzyonların olduğu, boş bakma, oral ve elementer otomotizmalarla seyreden, ı bazen de sekonder jeneralizasyon gösteren nöbetlerin varlığı ile konulmuştur (16).

Hasta ile ilk görüşmede, Tablo-1 'deki genel bilgi formu ve Tablo-2'deki baş ağrısı sorgulama formu doldurulmuştur. Bu görüşmeden sonra hastalara, her bir yaşadığı baş ağrısı atağı için ayrı ayrı dolduracağı bir baş ağrısı bilgi formu ile (Tablo-3), her bir geçirdiği nöbet için ayrı ayrı dolduracağı bir nöbet bilgi formu (Tablo-4) verilerek hastalar bilgilendirilmiştir. Hastalar en kısa bir ayda, en uzun üç ayda bir görülerek toplam altı ay takip edilmiştir. Görüşmelerde hasta tarafınca doldurulmuş olan baş ağrısı ve nöbet atak formları toplanmıştır. Hastaların almakta oldukları antiepileptik tedavileri devam ettirilmiştir. Takip süresince hiç bir hastaya baş ağrısı için profilaktik tedavi başlanmamış, ağrıları için gerek duyduklarında analjezik ilaçlar verilmiştir. Nöbetle ilişkili baş ağrıları preiktal veya postiktal şeklinde sınıflandırılmıştır. Preiktal baş ağrısı, nöbetten önce başlayan ve ardından nöbet gelen baş ağrısı; postiktal baş ağrısı, nöbetten hemen sonra ortaya çıkan baş ağrısı olarak sınıflandırılmıştır. Periktal baş ağrısı ise tüm bu baş ağrıları kapsayan baş ağrısı olarak tanımlanmıştır. Bizim hastalarımızda şuur bozukluğu ile seyreden nöbetler olduğu için iktal baş ağrısı değerlendirilememiştir.

Bu altı aylık takip süresinde, çalışmaya dahil edilen 26 hastanın, toplam 188 adet epileptik nöbeti (0-50, ort. 31) ve 259 adet baş ağrısı (0-41, ort. 10) olmuştur. Baş ağrılarının dağılımı çok geniş olduğu için istatistiksel değerlendirmede her hastanın ilk 8 baş ağrısı atağı incelemeye alınmıştır; bu nedenle toplam 135 baş ağrısı atağı üzerinden istatistiksel testler yapılmıştır.

Hastanın yaşadığı her baş ağrısının nöbet ile ilişkisi, karakteristik özellikleri, süresi,

şiddeti, tedaviye yanıtı, nöbetten ne kadar önce veya sonra olduğu tespit edilmiştir. Hastaların baş ağrısı ataklarına, Uluslararası Baş ağrısı Demeği, Baş ağrıları Sınıflama Komitesi (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS) tarafınca 1988 yılında yapılan sınıflamaya göre tanı konulmuştur (17). Anlatım kolaylığı açısından migren tanı kriterlerini tam karşılamayan ancak baş ağrısı karakteristikleri açısından migrene benzeyen baş ağrıları da migren başlığı altında toplanmıştır; aynı şey gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) için de yapılmıştır.

İstatistikler SPSS 10.0 programında yapılmıştır. Grup oran karşılaştırmaları için hasta sayısı yeterli olduğunda parametrik, yetersiz olduğunda nonparametrik ki-kare testi kullanılmıştır. Grup ortalaması karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  alınmıştır.

**Tablo-1**

**GENEL BİLGİ FORMU**

Ad ve soyadı:

Cinsiyet:

Yaş:

Meslek:

Yaşadığı şehir:

Telefon ve Adres:

Dosya no:

Sosyal güvence:

Epilepsi tanısı:

Nöbet tipleri:

Nöbetlerin başlama yaşı:

Nöbetlerin sıklığı:

Baş ağrısı tanısı:

Ağrıların başlama yaşı:

Ağrıların sıklığı:

Nörolojik muayene:

EEG (uyanıklık ve uyku):

MRG:

## Tablo-2

## BAŞAĞRISI SORGULAMASI

- 1) Başağrısı çeker misiniz?
- 2) Başağrınız ne zamandan beri var?
- 3) Başağrınızın sıklığı nedir?
- 4) Başağrılarınız hep aynı şekilde mi olur?
- 5) Başınızın önce neresi ağrır?- sol, sağ, iki taraf
  - alın, şakaklar, göz çevresi, kulak arkası, tepe, başın arkası, ense
- 6) Başağrısı sonra nereye yayılır? - sol, sağ, iki taraf
  - alın, şakaklar, göz çevresi, kulak arkası, tepe, başın arkası, ense
- 7) Başağrısının niteliği nedir? - zonklayıcı
  - basınç/gerginlik/ağırılık şeklinde
  - saplanma şeklinde
- 8) Başağrısı ne kadar sürer ?
- 9) Yürüme, evişleri gibi faaliyetler başağrısını değiştirmi?
- 10) BaşağrısıyIa birlikte şunlardan hangileri de olur?
  - bulantı - kusma
  - ışıktan rahatsız olma - sesten rahatsız olma -diğer
- 11) Başağrısından önce, geleceğini haber veren olaylar olur mu?
  - ışıklı parlak noktalar, çizgiler
  - uyuşma, karıncalanma (nerede)
  - diğer
- 12) Başağrısının nöbetle bir ilişkisi var mı?
  - nöbetten önce gelir
  - nöbetten sonra gelir
  - nöbetle ilişkisi yok
- 13) Ailenizde başağrısı çeken başka kimse var mı?
- 14) Başağrınızın şiddeti nedir?  
**1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**
- 15) Başınız genelde günün hangi saatinde ağrır?

Tablo-3

## BAŞAĞRISI BİLGİ KAĞIDI

Ad ve soyadı:

Baş ağrısının günü ve saati:

1) Baş ağrısı bir nöbetten önce mi yoksa sonra mı oldu?

2) Baş ağrısı ne kadar sürdü?

3) Başınızın neresi ağrıdı?

Alın Şakaklar Göz çevresi Kulak arkası Tepe Başın arkası Ense	Sol taraf Sağ taraf İki taraf
--	-------------------------------------

4) Ağrının niteliği

- Zonklayıcı (kalp atışı gibi)
- Basınç/gerilme/ağrılık şeklinde
- Saplanma şeklinde

5) Ağrı sırasında aşağıdakilerden hangileri oldu?

Bulantı Kusma Işıktan rahatsız olma Sesten/gürültüden rahatsız olma	Gözde kanlanma Göz yaşarması Burun tıkanıklığı Burun akıntısı Alında ve yüzde terleme Gözbebeklerinde küçülme Gözkapağının düşmesi/kapanması Göz kapağının şişmesi
--	---

6) Ağrı sırasında günlük işlerinizi yapabildiniz mi?

7) Ağrı sırasında merdiven çıkma gibi yorucu işleri yapabildiniz mi?

8) Bugüne kadar yaşadığınız en şiddetli ağrıya 10 değeri verseniz, bu ağrıya hangi değeri verirdiniz? **1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**

9) Baş ağrısı nasıl geçti?

- ağrı kesici ilaç almadan kendiliğinden geçti
- ağrı kesici ilaç alınca geçti
- ağrı kesici ilaç alınca geçmedi fakat hafifledi
- ağrı kesici ilaç alınca hafiflemedi, zamanla geçti
- acil servise gitmek zorunda kaldım

## Tablo-4

## NÖBET BİLGİ KAĞIDI

Nöbetin günü ve saati:

Formu doldurma saati:

Nasıl bir nöbeti?

- Kendi yaşadığınız ve hatırladığınız olayları anlatınız:
- Nöbeti gören biri gördüklerini anlatsın.

Nöbetten önce, geleceğini hissettiren bir belirti oldu mu?

Nöbet ne kadar sürdü?

Nöbetten sonra baş ağrısı oldu mu? OIduysa ne kadar süre sonra oldu?

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 6 aylık takibinde toplam 188 adet epileptik nöbet (0-50, ort. 31) ve 259 adet baş ağrısı (0-41, ort. 10) kaydı yapılmıştır. Baş ağrılarının dağılımı çok geniş olduğu için her hastanın ilk 8 baş ağrısı atağı incelemeye alınmıştır; bu nedenle 135 baş ağrısı atağı üzerinden istatistiksel testler yapılmıştır.

Hastaların demografik bilgileri Tablo-5'tedir. Yirmi altı hastanın 18'i kadın, 8'i erkektir. Yaş aralığı 14-52 arasında, ortalama olarak 29.1 ( $\pm 9.8$ )'dir. Yirmi altı hastanın 17'si (%65.4) TLE iken, 9'u (%34.6) JME'dir. Nöbetlerin başlama yaşı 1-43 (ortalama 19 $\pm 9.4$ )'dür. Baş ağrısı başlama yaşı 8-30 (ortalama 17 $\pm 5.2$ )'dur. İki epilepsi tipi arasında, cinsiyet ( $p=0.8$ ), yaş ( $p=0.5$ ), epilepsi başlama yaşı ( $p=0.2$ ), baş ağrısı başlama yaşı ( $p=0.5$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

**Tablo-5: Demografik bilgiler**

	n	ort $\pm$	%	toplam
Cinsiyet K	18 8		69.2 30.8	26
Yaş		14-52 ort 29.1		
Epilepsi tanısı	TLE	12 5	65.4	17
	JME	6 3	34.6	9
Nöbet başlama yaşı (min-maks.) (ort)		1-43 ort 19		
Baş ağrısı başlama yaşı (min-maks.) (ort)		8-30 ort 17		

K: Kadın E: Erkek JME: Juvenil Miyoklonik Epilepsi TLE: Temporal Lob Epilepsisi

Hastaların retrospektif sorgulanmasında tarif ettikleri baş ağrıları ile prospektif takipte görülen baş ağrılarının dökümü ve geçirdikleri nöbet sayıları ve tipleri Tablo-6'da görülmektedir.

Tablo-6: Hastaların retrospektif ve prospektif baş ağrıları ile nöbet kaydı

Hasta no	Cinsi yet	Epilepsi tipi	Retrospektif			Prospektif			Nöbet sayısı
			ii	pri	poi	ii	prei	poi	
1	K	JME	+G	-	+G	+6G,2M	-	-	+5TK
2	E	TLE	+M	-	+M	-	-	+3G,2M	+3TK,9KP
3	K	JME	+M	-	-	+8G	-	-	-
4	K	TLE	+G	-	-	+5G,3M	-	-	-
5	E	JME	-	-	+G	-	-	-	-
6	E	TLE	+G	-	-	+4G	-	+3G,1M	+5TK,12KP
7	E	JME	+G	-	+G	-	-	-	-
8	K	TLE	+G	-	-	+3G	-	+1M	+1TK
9	K	TLE	+G	-	-	+5G,1M	-	-	-
10	K	JME	+M+G	-	-	+2G,1M	-	+2G	+3TK
11	K	TLE	+M	-	-	+3M	+1G	-	+1KP
12	K	TLE	+M	-	+M	+2G,6M	-	-	-
13	K	TLE	+G	-	+G	-	-	+8G	+11KP
14	K	TLE	-	-	+G	-	-	-	-
15	K	TLE	+G	-	+G	-	-	-	-



16	K	JME	+ G	-	+ G	+ 6G	-	-	-
17	K	JME	+ G	-	-	+ 2G	-	-	-
18	K	JME	+ G	-	-	+ 8G	-	-	-
19	K	TLE	+ G	-	+ G	+ 6M	-	+ 2M	+ 3KP
20	K	TLE	+ G	-	+ M	+ 1G	-	+ 5G	+ 8KP
21	K	TLE	+ M+G	-	+ M+G	+ 6G	-	+ 1G,1M	+ 4KP
22	E	JME	-	-	-	-	-	-	-
23	E	TLE	-	-	+ G	-	-	-	+ 17KP
24	E	TLE	-	+ M+G	+ M+G	-	-	+ 9M	+ 29KP
25	E	TLE	-	+ G	-	-	+ 8G	-	+ 27KP
26	K	TLE	+ G	-	+ M	+ 4M,1G	-	+ 2G,1M	+ 6TK, 44KP
	K	TLE			M	4M,1G		2G,1M	6TK, 44KP

**K:**kadın **E:**erkek **JME:**Jüvenil Myoklonik Epilepsi **TLE:**Temporal Lob Epilepsisi **M:**migren  
**G:**Gerilim tipi baş ağrısı **TK:**Tonik-klonik nöbet **KP:**Kompleks parsiyel nöbet

Hastalarımızın %96'sı (26 hastanın 25'inde) retrospektif olarak interiktal veya preiktal ya da postiktal (interiktal/preiktal/postiktal) baş ağrısı tarif etmiştir. Yirmi altı hastanın biri retrospektif baş ağrısı tanımlamamıştır. Prospektif takipte ise hastaların %77'si (26 hastanın 20'si) interiktal/preiktal/postiktal baş ağrısı atağı geçirmiştir (p=0.063). TLE'li toplam 17 hastanın hepsi retrospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal baş ağrısı tarif etmiş, prospektif takipte toplam 14 TLE'li hasta (%82.3) baş ağrısı geçirmiştir. JME'li 9 hastadan 8'i retrospektif interiktal/preiktal/postiktal baş ağrısı tarif etmiş, 6'sı (%66.6) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal baş ağrısı geçirmiştir. Toplam 18 kadın hastanın hepsi retrospektif interiktal/preiktal/postiktal baş ağrısı tarif etmiş, 16'sı (%88.8) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal baş ağrısı geçirmiştir. Sekiz erkek hastanın 6'sı (%75) retrospektif baş ağrısı tarif etmiş, prospektif takipte 4'ü (%50) baş ağrısı atağı geçirmiştir. Hastaların prospektif takibinde postiktal baş ağrısı geçirme oranları ile epilepsi başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.2).

Prospektif takipte görülen interiktal, preiktal, postiktal baş ağrılarının kaç hastada görüldüğü ve baş ağrısı geçirmeyen hasta sayısı Tablo-7'dedir. Retrospektif değerlendirmede hastaların %34.6'sı sadece interiktal baş ağrısı, %11.5'i sadece postiktal baş ağrısı, %3.8'i

sadece preiktal baş ağrısı tarif etmiştir. Prospektif takipte, hastaların %30.7'si sadece interiktal baş ağrısı geçirmiştir. %1 1.5'i sadece postiktal baş ağrısı geçirmiştir, %3.8'i sadece preiktal baş ağrısı geçirmiştir. %23 'ü hiç baş ağrısı atağı geçirmemiştir.

**Tablo-7: Prospektif takipte görülen baş ağrısı sınıflarının hasta sayısı**

	Sadece İnteriktal	Sadece Preiktal	Sadece postiktal	İnteriktal + postiktal	İnteriktal+ preiktal	İnteriktal+ Post+preiktal	Preiktal+ postiktal	Baş ağrısı yok
Hasta Sayısı	8 %30.7	1 %3.8	3 %11.5	7 %27	1 %3.8	0	0	6 %23

Toplam 26 hastanın 9'unda (%34) retrospektif sorgulamada interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı tarif edilmiştir ancak prospektif takipte toplam 13 hasta (%50) interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı atağı geçirmiştir (p=0.03). Prospektif takipte, hastalarımızın %30.7'si interiktal migren, %26.9'u postiktal migren geçirmişlerdir. Prospektiftakipte preiktal migreni olan hastamız olmamıştır.

Toplam 18 kadın hastamızın 10'unda (%55.5) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal (interiktal/preiktal/postiktal) migren baş ağrısı atağı olmuştur. Sekiz erkek hastanın ise üçünde (%37.5) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı atağı olmuştur (p=0.395).

TLE'li 17 hastamızın 7'sinde (%41. I) retrospektif interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı tarif edilmiş, 11'inde (%64.7) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı olmuştur (p=0.129). JME'li 9 hastamızın 2'si (%22.2) retrospektif interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı tarif etmiş, 2'sinde (%22.2) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal migren baş ağrısı olmuştur.

TLE'li 12 kadın hastamızın 8'inde (%66.6), 5 erkek hastamızın üçünde (%60) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal migren görülmüştür. JME'li 6 kadın hastamızın ikisinde (%33.3) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal migren görülürken JME'li 3 erkek hastanın hiçbirisinde herhangi bir baş ağrısı atağı görülmemiştir. TLE'li kadın hastalar ile JME'li kadın hastalar arasındaki interiktal/preiktal/postiktal migren görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.4).

TLE'si olan 12 kadın hastanın %50'si interiktal, %33.3'ü postiktal migren geçirmiştir. TLE'si olan 5 erkekte interiktal migren saptanmamıştır ancak %60'ında postiktal migren görülmüştür. JME'si olan 6 kadın hastanın %33'ünde interiktal migren görülürken JME'li erkeklerde migren saptanmamıştır ve postiktal baş ağrısı olmamıştır.

Retrospektif olarak sadece interiktal/preiktal/postiktal migren tarifleyen 4 hastadan

3'ü (%75) prospektif takipte bazen migren, bazen GTBA geçirmiştir. Bir hasta ise (%25) sadece GTBA geçirmiştir.

Toplam 26 hastanın 21 (%80.7)'i retrospektif interiktal/preiktal/postiktal GTBA tarif etmiştir. Ancak prospektif takipte toplam 18'i (%69.2) interiktal/preiktal/postiktal GTBA geçirmiştir (p=0.562). Hastalarımızın prospektif takibinde, %53.8'inde interiktal, %26.9'unda postiktal, %7.6'sında preiktal GTBA saptanmıştır. Prospektif takipte görülen postiktal GTBA ile postiktal migrenin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.08).

Prospektif takipte 18 kadın hastanın 15'inde (%83.3) interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür. Sekiz erkek hastanın ise 4'ünde (%50) prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür. Bu oran, retrospektif değerlendirmede kadınlarda %83.3, erkeklerde %75 olarak tespit edilmiştir.

TLE'li 17 hastanın 14'ünde (%82.3) retrospektif interiktal/preiktal/postiktal GTBA tarif edilmiş, 12'sinde (%70.5) prospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür (p=0.218). JME'li 9 hastanın 7'si (%77.7) retrospektif interiktal/preiktal/postiktal GTBA tarif etmiş, 6'sında (%66.6) prospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür (p=0.571)

TLE'si olan 12 kadın hastanın 9'unda (%75) prospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür. TLE'li 5 erkek hastanın üçünde (%60) prospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür (p=0.536). JME'li 6 kadın hastanın hepsi de

prospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA geçirmiştir. JME'li 3 erkek hastanın ise herhangi bir baş ağrısı atağı olmamıştır. Baş ağrısı olmayan JME'li erkek hastaların da 6 aylık takipleri boyunca hiç nöbetleri olmamıştır. JME'li kadın ve erkek hastalardaki interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0.003$ ).

TLE'li 12 kadın hastanın prospektif takibinde %58.3'ünde interiktal GTBA, %33.3'ünde postiktal GTBA, %8.3'ünde preiktal GTBA görülmüştür. TLE'li 5 erkekte %20'sinde interiktal, %40'ında postiktal, %20'sinde preiktal GTBA görülmüştür. JME'li 6 kadın hastanın %66.6'sında interiktal GTBA, %11.1 'inde postiktal GTBA görülmüştür. Hiçbir kadın JME hastasında preiktal baş ağrısı görülmemiştir. Hiç bir erkek JME hastası baş ağrısı geçirmemiştir.

Sekiz hastada hem retrospektif sorgulamada hem de prospektif takipte periktal baş ağrısı vardı. Bunlardan 6 hasta retrospektif sorgulamada postiktal baş ağrısı tarif etmiş ve takipte postiktal baş ağrısı geçirmiştir. Bir hasta preiktal baş ağrısı tarif etmiş ve takipte de preiktal baş ağrısı geçirmiştir. Bir hasta ise hem preiktal hem postiktal baş ağrısı tarif etmiş ama prospektif takipte sadece postiktal baş ağrısı olmuştur. Retrospektif olarak postiktal baş ağrısı tarif eden iki hasta, prospektif takipte nöbet geçirdiği halde baş ağrısı geçirmemiştir. Retrospektif postiktal baş ağrısı tarif eden 6 hasta, prospektif takipte nöbet geçirmemiştir; bu nedenle bu hastalarda postiktal baş ağrısının varlığı değerlendirilememiştir.

Retrospektif olarak sorgulandığında interiktal baş ağrısı tarifleyen dört hastanın prospektif takipte hiç interiktal baş ağrısı olmamıştır. Retrospektif olarak interiktal baş ağrısı tarifleyen diğer 15 hastaya bakıldığında; retrospektif interiktal GTBA tarifleyen 6 hasta takipte interiktal GTBA geçirmiştir. Retrospektif interiktal GTBA tarifleyen dört hasta, prospektif takipte bazen migren bazen GTBA baş ağrısı geçirmiştir. Bir hasta retrospektif GTBA tariflemiş ama prospektif takipte sadece 6 migren atağı olmuştur. Retrospektif interiktal migren tarifleyen bir hasta prospektif takipte interiktal migren baş ağrısı geçirmiş, diğer migren tarifleyen hasta, bazen migren bazen GTBA baş ağrısı geçirmiştir. Retrospektif mikst tip tarifleyen bir hasta prospektiftakipte de bazen migren bazen GBTA baş ağrısı geçirmiş, diğer hasta ise sadece GTBA geçirmiştir.

Prospektif takipte dört hastanın nöbetle ilişkili baş ağrısı olurken hiç interiktal baş ağrısı olmamıştır. Bunlardan bir hasta sadece preiktal baş ağrısı geçirmiştir, diğer üç hasta postiktal baş ağrısı geçirmiştir.

Retrospektif olarak sadece preiktal/postiktal/interiktal GTBA tarif eden 16 hastanın 7'si (%43.75) prospektif takipte sadece interiktal/preiktal/postiktal GTBA geçirmiştir. Retrospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA tarif eden bir hasta prospektif takipte sadece migren atağı geçirmiştir (%6.25). Bu 16 hastanın 6'sı (%37.5), prospektif takipte bazen migren bazen GTBA geçirmiştir.

Retrospektif değerlendirmede interiktal migren tarif eden 6 hastadan iki tanesi prospektif takipte postiktal migren baş ağrısı geçirmiştir (%33.3). Retrospektif interiktal GTBA tarif eden 16 hastadan 6'sı prospektif takipte postiktal GTBA baş ağrısı geçirmiştir (%37.5).

Tablo-8'de nöbet tiplerinin sayısı ve bu nöbetlerde görülen nöbetle ilişkili baş ağrılarının sayısı ve oranı görülmektedir. Takip edilen 26 hastanın toplam 165 KPN, 23 JTKN kaydı yapılmıştır. 165 KPN'nin 41'inde nöbetle ilişkili baş ağrısı olmuştur. 23 adet JTKN'nin 9'unda nöbetle ilişkili baş ağrısı olmuştur. Nöbetle ilişkili baş ağrısı, JTKN'lerde KPN'lere göre daha sık görülmektedir ( $p=0.02$ ).

**Tablo-8: Nöbet tiplerinde görülen nöbetle ilişkili baş ağrılarının oranı**

	n	Nöbetle ilişkili baş ağrısı sayısı	%
JTKN	23	9	39.1
KPN	165	41	24.8
toplam	188	50	26.6

Tablo-9'de nöbet tiplerinin sayısı ve bu nöbetlerde görülen nöbetle ilişkili baş ağrılarının sayısı ve oranı görülmektedir. On yedi TLE hastasının 12 tanesi nöbet geçirmiştir: bu 12 hastadan üç tanesi hem KPN hem JTKN geçirirken, bir tanesi sadece JTKN, 8 tanesi de sadece KPN geçirmiştir. TLE hastalarının toplam 180 adet nöbeti olmuştur. Dokuz JME hastasından iki tanesinin toplam 8 adet nöbeti olmuştur.

Yirmi altı hastamızın 14 tanesi (%53.8) 6 aylık takip süresi içinde 0-50 nöbet (ort. 7.2 nöbet) geçirmiştir; bu 14 hastanın 13'ünde (%92.8) interiktal/preiktal postiktal baş ağrısı olmuştur. Nöbet geçirenlerin %64.7'si interik-

tal baş ağrısı geçirmişlerdir. Nöbet geçirenlerin %71.4'ü postiktal baş ağrısı geçirmişlerdir. %14.3'ü ise preiktal baş ağrısı geçirmişlerdir. Nöbet geçirmeyen 12 hastamızın ise %58.3'ünde interiktal baş ağrısı görülmüştür. Nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında interiktal baş ağrısı görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.756$ ). Altı aylık takipte sadece iki JME hastası nöbet geçirmişti ve bu iki hastanın da interiktal baş ağrıları mevcuttu; bu hastaların interiktal baş ağrılarının bazıları migren, bazıları GTBA şeklinde idi. Nöbet geçiren 12 TLE hastasının 7'sinde (%58.3) interiktal baş ağrısı mevcuttu.

**Tablo-9: Prospektif takipte meydana gelen ilk sekiz nöbet kaydı**

Hasta No	Tanı	1.nbt	2.nbt	3.nbt	4.nbt	5.nbt	6.nbt	7.nbt	8.nbt
1	JME	TK -	TK -	TK -	TK -	TK -	-	-	-
2	TLE	KP +G	TK +G	TK +M	KP +G	KP +M	KP -	KP -	KP -
3	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
4	TLE	-	-	-	-	-	-	-	-
5	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
6	TLE	TK -	TK +M	TK +M	TK +G	TK +G	KP +G	KP +G	KP +G
7	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
8	TLE	TK +M	-	-	-	-	-	-	-
9	TLE	-	-	-	-	-	-	-	-
10	JME	TK +M	TK +M	TK +G	-	-	-	-	-
11	TLE	KP +G	-	-	-	-	-	-	-
12	TLE	-	-	-	-	-	-	-	-
13	TLE	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G
14	TLE	-	-	-	-	-	-	-	-
15	TLE	-	-	-	-	-	-	-	-
16	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
17	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
18	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
19	TLE	KP +G	KP +G	KP +M	-	-	-	-	-
20	TLE	KP -	KP -	KP -	KP -	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G
21	TLE	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	-	-	-	-
22	JME	-	-	-	-	-	-	-	-
23	TLE	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M
24	TLE	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M	KP +M
25	TLE	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G	KP +G

26	TLE	TK +G	TK +M	TK +M	TK +M	TK +M	TK -	KP +M	KP +M
----	-----	----------	----------	----------	----------	----------	---------	----------	----------

Hastaların ilk sorgulanmasında, retrospektif olarak değerlendirilen interiktal baş ağrısının oranları ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-10'da görülmektedir. Hastaların %57.6'sının interiktal baş ağrısı GTBA tipinde, %15.3'ünün migren tipinde, %7.6'sının mikst tipde (bazen migren, bazen gerilim tipi baş ağrısı şeklinde) baş ağrısı vardır; %19.2'sinde ise hiç baş ağrısı yoktur.

Tablo-10: Retrospektif olarak değerlendirilen interiktal baş ağrısının cinsiyete göre dağılımı

	GTBA %57.6	MİGREN %15.3	MIKST Tip BA %7.6	BA YOK %19.2	TOPLAM %100
KADIN	13	3	2	0	18
ERKEK	2	1	0	5	8
TOPLAM	15	4	2	5	26

Retrospektif olarak değerlendirilen interiktal baş ağrısının epilepsi tiplerine göre dağılımı, Tablo-11'de görülmektedir. GTBA'ların %66.6'sı TLE grubunda, %33.3'ü JME grubunda görülmektedir; migren için bu oran sırasıyla %75 ve %25 idi, mikst tip baş ağrısı çekenlerin biri TLE diğeri JME grubundaydı. Baş ağrısı olmayanların %60'ı TLE grubunda iken, %40'ı JME grubundaydı.

Tablo-11: Retrospektif olarak değerlendirilen interiktal baş ağrısının epilepsi tiplerine göre dağılımı

	GTBA (%)	MİGREN (%)	MIKST Tip (%)	BA YOK (%)	TOPLAM
TLE K/E (%)	9/11 (%58.8)	2/1 (%17.6)	1/0 (%5.8)	0/3 (%17.6)	12/5 17
	(%66.6)	(%75)	(%50)	(%60)	
JME K/E (%)	4/1 (%55.5)	1/0 (%11.1)	1/0 (%11.1)	0/2 (%22.2)	6/3 9
	(%33.3)	(%25)	(%50)	(%40)	
TOPLAM	15	4	2	5	26

TLE grubunda olanların %58.8'inde interiktal GTBA, %17.6'sında interiktal migren, %5.8'inde interiktal mikst tip (bazen GTBA bazen migren tipinde) baş ağrısı vardı; %17.6'sında ise hiç interiktal baş ağrısı yoktu. JME grubundakilerin %55.5'inde interiktal GTBA, %11.1 'inde interiktal migren, %11.1 'inde interiktal mikst tip (bazen GTBA bazen migren) baş ağrısı vardı %22.2'sinde hiç interiktal baş ağrısı yoktu. Epilepsi tiplerinde görülen interiktal baş ağrılarının retrospektif olarak değerlendirilmesindeki oranına bakılınca istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.890$ ).

Prospektif olarak değerlendirilen baş ağrılarının cinsiyete göre dağılımı Tablo-12'de görülmektedir. Kaydedilen baş ağrılarının %62.9'u interiktal, %37'si periktaldir. Periktal baş ağrılarının %18'i preiktal, %82'si postiktaldir. Seksen beş adet interiktal baş ağrısının 81'i kadın, 4'ü erkeklerde görülmüştür. Toplam 9 periktal baş ağrısının biri kadında, 8'i erkekte görülmüştür. Toplam 41 postiktal baş ağrısının 23'ü bayanlarda 18'i erkeklerde görülmüştür. Kadın hasta başına düşen postiktal baş ağrısı oranı 3.2'dir. Erkek hasta başına düşen postiktal baş ağrısı oranı ise 6'dır. Erkeklerde postiktal baş ağrısı, kadınlara göre daha fazla görülmektedir ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.5$ ). JME'de hasta başına düşen baş ağrısı 0.66 iken TLE'de hasta başına düşen baş ağrısı atağı 0.58'dir.

Tablo-12: Prospektif olarak değerlendirilen interiktal ve periktal baş ağrısının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
İnteriktal baş ağrısı (%62.9) (%)	81 (%95.2)	4 (%4.7)	85

Periktal baş ağrısı (%37.1)	Preiktal (%6.6) (%18)	1 (%11.1)	8 (%88.8)	9
	Postiktal (%30.3) (%82)	23 (%56.1)	18 (%43.9)	41

Prospektif değerlendirmede, baş ağrısı tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo-13'de görülmektedir. Migren ataklarının %72.1'i kadında, %27.9'u erkekte görülmüştür. GTBA ataklarının %80.4'ü kadında, %19.6'sı erkekte görülmüştür. Cinsiyet açısından iki baş ağrısı tipi arasında istatistiksel fark yoktur ( $p=0.27$ ).

Tablo-13: Prospektif olarak değerlendirilen baş ağrılarının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Migren (%3108)	31 (%72.1) (%29.5)	12 (%27.9) (%40)	52
GTBA (%68.2)	74 (%80.4) (%70.5)	18 (%19.6) (%60)	84
Toplam	105	30	135

Kaydedilen toplam 135 baş ağrısının 93'ü bilateral, 42'si unilateraldir (Tablo-14). Doksan üç bilateral baş ağrısının 76'sı (%81.7) kadınlarda, 17'si (%18.3) erkeklerde görülmüştür.

Kırk iki unilateral baş ağrısının %29'u (%69) kadınlarda, 13'ü (%31) erkeklere görülmüştür. Baş ağrısının bilateral ve unilateral olması ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p=0.1$ ).

Tablo-14: Prospektif olarak değerlendirilen baş ağrılarının tarafı ile cinsiyet arasındaki ilişki

BAŞ AĞRISI TARAFI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Bilateral	76 (%81.7)	17 (%18.3)	93
Unilateral	29 (%69)	13 (%31)	42
TOPLAM	105	30	135

Prospektif değerlendirmede, nöbetle ilişkili baş ağrılarının baş ağrısı tipine göre dağılımı Tablo-15'de görülmektedir. Migren baş ağrısının %60.4'ü interiktal, %39.6'sı postiktaldir. Preiktal migren baş ağrısı görülmemiştir. GTBA'ların %64.1'i interiktal, %26.1'i postiktal, %9.8'i preiktaldir.

Tablo-15: Prospektif olarak değerlendirilen baş ağrılarının baş ağrısı tiplerine göre dağılımı

	İnteriktal	Preiktal	Postiktal	Toplam
Migren (%)	26 (%60.4) (%30.5)	0 (%0)	17 (%39.6) (%41.4)	43
GTBA (%)	59 (%64.1) (%69.5)	9 (%9.8) (%100)	24 (%26.1) (%58.0)	92
Toplam	85	9	41	135

TLE grubunda baş ağrısı başlangıç tarafı ile epileptik odak arasındaki uyum prospektif olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo-16'de görülmektedir. Bir bayan bir erkek olmak üzere toplam iki hastanın epileptik odak tarafı belirlenmemiştir. Baş ağrısı başlangıç tarafı sağ olan sadece iki baş ağrısı atağı olduğu için, istatistiksel karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Sağ başlangıçlı baş

ağrısı atağı çıkartılmış hali Tablo- 17 'dedir. TLE hastalarında, baş ağrısı başlangıç tarafı ile odak tarafı uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir ilişki vardır ( $p=0.014$ ).

**Tablo- 16: TLE hastalarındaki baş ağrısı başlangıç tarafı ile odak tarafı arasındaki uyum**

Baş ağrısı başlangıç tarafı	Odak tarafı SOL	Odak tarafı SAĞ	Odak tarafı BELİRSİZ	TOPLAM
Sol	21	7	8	36
Sağ	2	-	-	2
Bilateral	22	27	6	55
Toplam	45	34	14	93

**Tablo-17: TLE hastalarında baş ağrısı ile odak uyumu**

Odak tarafı	Baş ağrısı başlangıç tarafı SOL	Baş ağrısı başlangıç tarafı BİLATERAL	TOPLAM
Belirsiz	8 (%57.1)	6 (%42.9)	14
Sol	21 (%48.8)	22 (%51.2)	43
Sağ	7 (%20.4)	27 (%79.4)	34
Toplam	36	55	91

Nöbet tipi açısından baktığımızda (Tablo- 1 8), nöbet tipleri arasında, nöbetle ilişkili olarak görülen baş ağrıları ve tipleri açısından istatistiksel anlamlılık gösteren fark yoktur ( $P=0.1$ )

**Tablo-18: Prospektif takipte nöbet tiplerinde görülen baş ağrıları tiplerinin nöbetle ilişki oranları**

	GTBA	GTBA	Migren	Migren	Toplam
	Preiktal	Postiktal	Preiktal	Postiktal	
KPN	9 (%21.9) (%100)	20 (%48.9) (%83.3)	0	12 (%29.2) (%70.5)	41
JTKN	0	4 (%44.4) (%16.7)	0	5 (%55.6) (%29.5)	9
Toplam	9	24		17	50

Prospektif takipteki epilepsi tipleri ile ilişkili baş ağrısı ve tipleri Tablo-19'da görülmektedir. TLE ve JME arasında interiktal/preiktal/postiktal migren görülme açısından fark olmamakla birlikte ( $p=0.1$ ), TLE'de interiktal migren, JME'ye göre daha siktir ve bu istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p=0.000$ ). İnteriktal/preiktal/postiktal GTBA açısından bakıldığında TLE ve JME arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0.000$ ). Fakat postiktal GTBA, TLE'de daha siktir ( $p=0.000$ ).

**Tablo-19: Prospektif takipte epilepsi tiplerine göre nöbetle ilişkili baş ağrısı ve tipleri (baş ağrısı bazında)**

	GTBA			Migren		
	Preiktal	Postiktal	İnteriktal	Preiktal	Postiktal	İnteriktal
TLE	9 (%19.1)	22 (%46.8) (%91.6)	27 (%45.8)	0	17 (%36.1) (%100)	23 (%88.5)
JME	0	2 (%100) (%8.4)	32 (%54.2)	0	0	3 (%11.5)
Toplam	9	24	59	0	17	26

**Tablo-20: Prospektif takiple epilepsi tiplerinde görülen nöbetle ilişkili olan baş ağrısı tiplerinin hasta bazında sayısı**

Epilepsi türü	GTBA			MİGREN		
	preiktal	postiktal	interiktal	preiktal	postiktal	interiktal
TLE	2 (%100)	6 (%85.7)	8 (%34)	0	7 (%100)	6 (%75)
KPN	0	1 (%14.3)	16 (%66)	0	0	2
TOPLAM	2	7	24	0	7	8

Prospektif takipte epilepsi tiplerinde görülen nöbetle ilişkili olan baş ağrısı tiplerinin hasta bazında sayısı Tablo-20’de görülmektedir. Hasta bazında, TLE’de migreni olan hasta sayısı JME’den fazladır ( $p=0.03$ ). Postiktal migren sadece TLE’li hastalarda görülmüştür, İnteriktal migren TLE’li hastalarda daha fazla olsa da bu istatistiksel anlamlılık göstermemektedir ( $p=0.4$ ) ancak çalışmaya dahil edilen JME’li hasta sayısının az olması dikkate alınmalıdır. İnteriktal/preiktal/postiktal GTBA’lı hastaların TLE ve JME’ye dağılım oranları istatistiksel fark göstermemektedir ( $p=0.8$ ).

TLE’li hastalarda postiktal baş ağrısı, hasta kendine geldikten 0-360 dk sonra, ortalama olarak 37.7 dk ( $\pm 69.03$ ) sonra ortaya çıkmaktadır. Tüm preiktal baş ağrıları hasta nöbet geçirmeden 5 dk önce çıkmaktadır. Preiktal baş ağrısı geçiren iki hastanın her ikisinde de odak tarafı soldadır ve baş ağrısı sol taraftan başlamaktadır. Postiktal baş ağrısı, TLE grubunda hasta kendine geldikten ortalama olarak 35.6 $\pm$ 65.7 dk sonra ortaya çıkmaktadır. JME grubunda ise sadece iki postiktal baş ağrısı olmuştur ve bunlar hasta kendine geldikten hemen sonra ortaya çıkmıştır. Postiktal baş ağrısı, JTKN’den ortalama olarak 58 $\pm$ 62 dk (5-200 dk) sonra görülürken KPN’den sonra ise ort 34 $\pm$ 69 dk (5-360 dk) sonra görülmektedir.

Genel olarak tüm postiktal baş ağrılarının süresi 15-780 dk (ort 177 dk) dır. Postiktal baş ağrısı, JTKN’den sonra görüldüğünde ortalama olarak 297 $\pm$ 304 dk (minimum 30 dk, maksimum 780 dk) sürmektedir. KPN’den sonra olan postiktal baş ağrısı ise, ortalama olarak 139 $\pm$ 123 dk (minimum 15 dk, maksimum 480 dk) sürmektedir. JTKN’den sonra görülen postiktal baş ağrısının süresi ile KPN’den sonra görülen postiktal baş ağrısının süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.2$ ).

Prospektif takipte görülen preiktal baş ağrılarının vizüel analog skalasına göre (VAS) şiddeti, ortalama olarak 5+2.7 (3-4) tür. Postiktal baş ağrılarının VAS’a göre şiddeti ortalama 5.4’tür. Hastalarımızın büyük bir kısmında postiktal baş ağrısı orta şiddettedir. TLE hastalarımızda, baş ağrılarının %47 ‘si zonklayıcı karakterde, JME’li hastalarımızın %35’i zonklayıcı karakterdedir. Prospektif takipte hastaların yaşadıkları postiktal baş ağrılarının büyük bir kısmında, baş ağrısı, ilaç almaksızın ya da ilaçla geçmiştir. Küçük bir kısmında ilaçla hafiflemiş veya yanıt alınamamıştır. Hiç bir hasta yaşadığı baş ağrısı atağı nedeniyle acil servise başvurmamıştır.



## TARTIŞMA

Türkiye’de migren, bayanlarda %17, erkeklerde %7.9 oranında görülmektedir (8). Bizim bayan hastalarımızda, prospektif takipte interiktal veya preiktal ya da postiktal migren görülme oranı %55.5, erkeklerde %25’tir. Bu verilerle, epilepsisi olan kişilerde migren prevalansının üç kat arttığı yorumunu yapmak mümkündür ancak böyle bir sonuç için normal kontrollerde ve epileptik grupta migren prevalansını tespit etmeye yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, epilepsisi olanlarda migren prevalansı %20-24 arasında çıkmıştır; bu değer normal populasyona göre yaklaşık iki kat daha fazladır (14,18). Bizim hastalarımızda retrospektif değerlendirmede %34 oranında interiktal veya preiktal ya da postiktal migren tariflenmiştir. Ancak prospektif takipte her iki epilepsi grubu da dikkate alındığında migren görülme oranı %46 çıkmıştır. Prospektif takipte migren görülme sıklığı, retrospektif takipte çıkan sonuca göre daha fazladır. Bu sonuçlar, epileptik hastalarda görülen migren prevalansının zannedildiğinden çok daha yüksek olduğunu gösterdiği gibi, retrospektif yapılan çalışmaların güvenilirliğini sorgulamak gerektiğini de düşündürmektedir.

Daha önce yapılmış bir çalışmada, TLE’li hasta grubunda interiktal migren %11 olarak bildirilmiştir (5). Başka bir çalışmada nöbetle ilişkili baş ağrısı olan hastaların %36.5’inde GTBA olduğu bildirilmiştir (1). Bizim hastalarımızın prospektif takibinde, %53.8’inde interiktal, %30.7’sinde postiktal, %7.6’sında preiktal GTBA saptanmıştır. Hastalarımızın %30.7’si interiktal migren, %23.7’si postiktal migren geçirmişlerdir. Bu bulgularla epileptiklerde, normal populasyonda olduğu gibi en sık görülen baş ağrısı tipinin GTBA olduğunu söyleyebiliriz. Preiktal migreni olan hastamız olmamıştır. Ancak preiktal baş ağrısı olan hastalarımızın baş ağrıları unilateral baskı tarzında olmuş, unilateral olma dışındaki tüm özellikler, GTBA özelliklerine benzemiştir. Bu hastalarda baş ağrısı 5 dk sürüp ardından nöbet gelmiştir; baş ağrısı daha uzun sürmüş olsaydı belki migrenin diğer özellikleri de eklenebilecek olan bu baş ağrılarına, ağrı şiddeti, karakteri ve eşlik eden semptomların olmaması nedeniyle GTBA’na benzer ağrılar denilmiş, anlatım kolaylığı açısından GTBA sınıfına sokulmuştur. Bu baş ağrısına migrenöz ağrılar denebilseydi; bu durumda preiktal migren yoktur demek yanlış olurdu. Postiktal GTBA veya migren görülme oranları arasında fark saptanmamıştır. İteriktal GTBA ile interiktal migren arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Nöbet geçiren toplam 14 hastanın %92.8’inde interiktal/preiktal postiktal baş ağrısı olmuştur. Nöbet geçirenlerin %64.7’si interiktal baş ağrısı geçirmişlerdir. Nöbet geçirenlerin %71.4’ü postiktal baş ağrısı geçirmişlerdir. %14.3’ü ise preiktal baş ağrısı geçirmişlerdir. Nöbet geçirmeyen 12 hastamızın ise %58.3’ünde interiktal baş ağrısı görülmüştür. Nöbet geçiren 12 TLE hastasının %58.3’ünde interiktal baş ağrısı olmuştur. Nöbet geçirmeyen 12 hastanın da %58.3’ünde interiktal baş ağrısı vardı. İteriktal baş ağrısı açısından nöbet geçirenler ve geçirmeyenler arasında fark yoktur. Bu epileptiklerde baş ağrısının daha sık görülmesinin nöbetlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Epileptik hastalarda migren prevalansını araştırmak için yapılmış olan bir çalışmada (18) epileptik kadınların %66’sında migren baş ağrısı tarif edilmiştir. Bizim TLE’li kadın hastalarımızın %66.6’sında, erkek hastalarımızın %60’ında prospektif takipte interiktal/preiktal/postiktal migren görülmüştür. JME’li kadın hastalarımızın %33.3’ünde interiktal/preiktal/postiktal migren görülürken, JME’li erkek hastalarımızda migren atağı olmamıştır, TLE’li hastalarda migren, JME’li hastalara göre daha sık görülmektedir. TLE’li kadın hastalarımızın %50’si interiktal ve postiktal migren baş ağrısı atağı geçirmiştir. TLE’li erkek hastalarımızda interiktal migren saptanmamıştır ancak %60’ında postiktal migren görülmüştür. JME’li kadın hastalarımızın %33’ünde interiktal migren görülürken JME’li erkeklerde postiktal baş ağrısı olmamıştır. TLE grubunda kadınlarda interiktal ve postiktal migren görülme oranı birbirine yakındır. İteriktal migren görülmeyen TLE’li erkeklerde postiktal migren görülme oranı, kadınlardaki postiktal migren görülme oranından yaklaşık olarak iki kat daha fazladır. Bu sonuca dayanarak, TLE’li erkeklerde postiktal dönemde migren baş ağrısı geçirme olasılığı kadınlardan daha yüksektir diyebiliriz. Ancak, çalışmamızdaki TLE’li erkek hasta sayısı azdır. Bu nedenle bu bilgiyi yorumlarken dikkatli olmak gerekir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda postiktal baş ağrısının %23-70 olduğu bildirilmiştir (1-5). Bizim hastalarımızın tüm baş ağrılarının %30.3’ü, tüm preiktal baş ağrılarının %82’si postiktal baş ağrısıdır. Bu daha önceki çalışmalarda bildirilen sonuçlara benzemektedir. Daha önce yapılmış bir çalışmada postiktal baş ağrısının %55.7’si migren, %36.5’i GTBA’dır (1). Hastalarımızda tüm postiktal baş ağrısının %41.4’ü migren iken %58.6’sı GTBA karakterinde saptanmıştır; bizim hasta grubumuzda GTBA sıklığı migrenden daha

fazla bulunmuştur.

Bir çalışmada TLE'li hastalarda periktal migren %60 olarak bildirilmiştir (6). Başka bir çalışmada TLE'li hastalarda postiktal migren %24 olarak bildirilmiştir (5). Bizim TLE'li hastalarımızda, postiktal baş ağrılarının %46.8'i GTBA, %36.1'i migren karakterinde saptanmıştır. TLE'de postiktal dönemde GTBA görülme olasılığı daha yüksektir. JME'li hastalarımızın nöbetleri kontrol altında olduğu için az sayıda nöbetleri olmuştur (Toplam 8 adet JTKN). Bu nöbetlerinden ikisinde görülen postiktal baş ağrıları ise GTBA tipindedir.

Bizim hastalarımızın prospektif takibinde kadınların %83.3'ünde, erkeklerin %50'sinde interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülmüştür. Prospektif takipte, tüm hastalar dikkate alındığında hastaların %73'ünde GTBA görülmüştür. Genel popülasyonda GTBA prevalansının migrene göre daha sık olduğu bilinmektedir (18) ve bu bilgiyle uyumlu sonuçlar çıkmıştır. Bu bulgularla epilepsi grubunda da GTBA'nın normal popülasyonda olduğu gibi daha sık olduğunu söylemek mümkündür.

Prospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA görülme oranı JME grubunda %66.6, TLE grubunda %70.5'tir. TLE 'si olan kadınlarda GTBA%75, erkeklerde %60'dır. GTBA açısından TLE ve JME arasında anlamlı bir fark yoktur.

Retrospektif olarak sadece preiktal/postiktal/interiktal GTBA tarif eden hastaların %43.75'i prospektif takipte sadece interiktal/preiktal/postiktal GTBA geçirmiştir. Retrospektif olarak interiktal GTBA tarif eden 6 hasta, prospektif olarak da interiktal GTBA geçirmiştir. Retrospektif olarak interiktal/preiktal/postiktal GTBA tarif eden hastaların %6.25'i prospektif takipte sadece migren atağı geçirmiş, %37.5'u bazen migren, bazen GTBA geçirmiştir. Yani retrospektif değerlendirmede sadece GTBA tarif eden hastaların önemli bir kısmının prospektif takipte migren baş ağrısı da geçirdikleri saptanmıştır. Bir görüşe göre GTBA ve migren aynı spektrumda yer almaktadır (18). GTBA'yı hafif migren atakları şeklinde yorumlayan yayınlar da 4 vardır. Hafif baş ağrıları kendilerinin GTBA şeklinde gösterebilir. Şiddetli baş ağrıları migren şeklinde ortaya çıkabilir; bu da hastalarımızın bir kısmının bazen GTBA bazen migren geçirmelerini açıklayabilir. Ancak bu konu kesin netleşmediğinden bu yorum spekülatiftir.

Retrospektif değerlendirmede hastaların %34.6'sı interiktal baş ağrısı, %11.5'i postiktal baş ağrısı, %3.8'i preiktal baş ağrısı tarif etmiştir. Prospektif takipte, hastaların %30.7'si sadece interiktal baş ağrısı geçirmiştir. %11.5'i sadece postiktal baş ağrısı geçirmiştir, %3.8'i sadece preiktal baş ağrısı geçirmiştir. %23'ü hiç baş ağrısı atağı geçirmemiştir. Retrospektif sorgulamada nöbetli ilişkili baş ağrılarının zamanlaması, prospektif izlemde teyit edilmiştir.

Bir çalışmada tüm epileptik nöbetler dahil edildiğinde nöbetle ilişkili baş ağrısının %34 olduğu bildirilmiştir (1). Bu çalışmada nöbetle ilişkili baş ağrısının epilepsi sendromları ve nöbet tipleri açısından fark göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Başka bir çalışmada, basit ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra %33.3 postiktal baş ağrısı, JTKN'den sonra %96 oranında postiktal baş ağrısı bildirilmiştir (2). Bizim hastalarımızda görülen JTKN'lerin %39.1'inde, KPN'lerin %24.8'inde nöbetle ilişkili baş ağrısı görülmüştür. JTKN'lerden sonra nöbetle ilişkili baş ağrısı görülme olasılığı KPN'ye göre göreceli olarak daha yüksektir ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir.

Hastalarımızda, prospektif takipte postiktal GTBA'ların %8.4'ü JME'de, %91.6'sı TLE'de görülmüştür. Preiktal GTBA'ların ve postiktal migrenlerin hepsi TLE'li hastalarda çıkmıştır. İnteriktal GTBA açısından TLE ve JME arasında fark saptanmamıştır. İnteriktal migrenin de büyük çoğunluğu TLE'de görülmektedir. Sonuç olarak TLE'lerde gerek pre/postiktal GTBA gerekse post/interiktal migren JME grubuna göre daha fazladır. JME hastalarında takip süresince nöbet geçirme sayısının çok az olması nedeniyle, TLE grubunda nöbetle ilişkili baş ağrısı daha sık çıkmış olabilir. İnteriktal baş ağrısı açısından bakıldığında TLE ve JME arasında GTBA görülme açısından anlamlı fark yoktur. Ancak interiktal migren TLE'de anlamlı ölçüde daha sık bulunmuştur, Bu bilgi TLE'de migrenin daha sık görüldüğü şeklindeki önceki çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (5, 6).

Daha önce yapılmış olan bir çalışmada, preiktal baş ağrısının süresi 8.4 saat, postiktal baş ağrısının süresi 5,9 saat bulunmuştur. Bizim iki hastamızda toplam 9 adet preiktal baş ağrısı olmuştur ve hepsi de nöbetten 5 dakika önce başlamıştır. Preiktal baş ağrısı geçiren bu iki hastanın her ikisinde de odak tarafı soldadır ve baş ağrısı sol taraftan başlamaktadır. Bu hastaların preiktal baş ağrılarının başlangıç tarafı epileptik odak tarafına işaret etmektedir. Buradan hareketle nöbetten hemen önce başlayan baş ağrılarının epileptik odakın lokalizasyonunda bir değeri olabileceğini düşündük. Daha önce bildirilen preiktal baş ağrısı süresi ile kıyaslandığında, bizim hastalarımızın preiktal baş ağrısı süresi daha kısadır. Ayrıca tüm preiktal baş ağrıları basınç/gerginlik/ağrılık karakterindedir. Bizim hastalarımızda preiktal baş ağrısının çok kısa sürmesi, zaman içindeki değişimleri anlamamızı engellemiştir. Unilateral olan bu baş ağrıları, daha uzun sürmüş olsaydı migrenöz karakter kazanabileceklerdi.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, postiktal baş ağrısının süresi bir saatten kısa olabildiği ve 72 saate kadar uzayabildiği bildirilmiştir (1,4,5). Bizim hastalarımızda postiktal baş ağrısı, kendine geldikten ortalama olarak 37.7 dk sonra başlamış ve ortalama

olarak 177 dk, maksimum 13 saat sürmüştür. Postiktal baş ağrısı, JTKN'den sonra görüldüğünde ortalama olarak 297 dk sürmektedir. KPN'den sonra olan postiktal baş ağrısı ise, ortalama olarak 139 dk sürmektedir. İki nöbet tipinden sonra görülen postiktal baş ağrılarının süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Postiktal baş ağrısı, JTKN'den ortalama olarak 58 dk sonra görülürken, KPN'den sonra ise ort 34 dk sonra görülmekteydi. Bir çalışmada, TLE'li hastalarda baş ağrısı karakterlerinin %59 oranında zonklayıcı olduğu bildirilmiştir (5). Bizim TLE hastalarımızda, baş ağrılarının %47'si zonklayıcı karakterde, JME'li hastalarımızın %35'i zonklayıcı karakterdedir.

Hastalarımızdan kadın olanlarda hem GTBA hem migren prevalansı erkeklere göre daha yüksek bulunmasına rağmen, hasta başına düşen postiktal baş ağrısı sayısı, erkeklerde 6 iken kadınlarda ikidir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum erkek hastaların postiktal baş ağrısına kadın hastalardan daha yatkın olduğu şeklinde yorumlanabilir. İnteriktal baş ağrısı kadın hastalarda erkeklerden daha sık bulunmuştur. Preiktal baş ağrısı açısından hasta sayımız yeterli olmadığı için yorum yapmak mümkün değildir.

Odak tarafı sol olan TLE'li hastaların baş ağrılarının %48.8'inin de başlangıç tarafı soldadır. Odak tarafı sağda olan TLE'li hastaların baş ağrılarının %20.4'ü soldan, %79.4'ü bilateral başlamıştır. Baş ağrısı başlangıç tarafı ile odak tarafı arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TLE'de baş ağrısı ile odak tarafının aynı tarafta olması olasılığı yüksektir şeklinde yorum yapmak mümkündür; bu sonuç daha önceki yayınlanmış bir çalışmanın sonucu ile uyumludur (6). Ancak başka bir çalışmada epileptik odak ile unilateral baş ağrılarının tarafı arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (4).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda postiktal baş ağrısı orta şiddette bulunmuştur (1, 2, 4, 5). Bir çalışmada postiktal baş ağrılarının yaklaşık %50'sinde analjezik gereksinimi olduğu bildirilmiştir (4). Başka bir çalışma, VAS'ın ortalama olarak 6.1 olduğunu bildirmiştir (1). Bizim hastalarımızda VAS'a göre baş ağrısı şiddeti ortalama olarak 5.4'tür. Hastalarımızın büyük bir kısmında postiktal baş ağrısı orta şiddettedir; yine çoğunda analjezik almak gerekmemiştir. Tüm bu verilere dayanarak postiktal baş ağrılarının genelde ılımlı baş ağrısı olduğunu söylemek mümkündür. Hastalarımızın preiktal baş ağrılarının VAS'ı ise ortalama 5 idi.

Yapılmış bir çalışmada, epilepsisi genç yaşta başlayanlarda, daha ileri yaşta başlayanlara göre, postiktal baş ağrısı görülme oranı daha yüksek bildirilmiştir (3). Ancak bizim sonuçlarımıza göre epilepsi başlangıç yaşı ile postiktal baş ağrısı geçirme arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir ilişki saptanmamıştır.

Ozet olarak epileptik hastalarda migren ve gerilim tipi baş ağrısı sık görülmektedir. Migren temporal lob epilepsisinde juvenil myoklonik epilepsiye göre daha siktir, jeneralize tonik klonik nöbetlerden sonra postiktal baş ağrısı kompleks parsiyel nöbetlere göre daha siktir, preiktal baş ağrısının başlangıç tarafı epileptik odağa işaret ediyor olabilir. İnteriktal baş ağrısının görülme sıklığı hastanın nöbet sıklığından bağımsızdır, bu epileptiklerde baş ağrısının sık görülmesinin nöbetlerden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. Hasta sayısının artırılarak bu çalışmanın devam ettirilmesinin, elde ettiğimiz ama hasta sayısı yetersiz olduğu için genellemediğimiz sonuçlara açıklık getirecektir.

## KAYNAKLAR

1. Leniger T, Katrin I, Driesch S, Diener HC, Hufnagel A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(9):1176-1179.
2. Karaali F, Göksan B, Yeni SN, Ertan S, Uzun N. Seizure- related headache in patients with epilepsy. *Seizure* 2002;11:67-69.
3. Ito M, Nakamura F, Honma H, Takeda Y, Kobayashi R, Miyamoto T, Koyama T. Clinical factors associated with postictal headache in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000;102:129-131.
4. Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *Journal of Neurology and Psychiatry* 1987;50:1148-1152.
5. Ito M, Nakamura F, Honma H, Takeda Y, Kobayashi R, Miyamoto T, Koyama T. A comparison of post-ictal headache between patients with occipital lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy. *Seizure* 1999;8:343-346.
6. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi MD, Reutens MD, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001;56:130-132.
7. Ettinger A, Weisbrot D, Nolan E, Devinsky O. Postictal symptoms help distinguish patients with epileptic seizure from those with non-epileptic seizure. *Seizure* 1999;8:149-151.
8. Kececi H, Dener Ş. Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey. *Headache* 2002;42:275-80.
9. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States. *Neurology* 2002;58:585-894.
10. Aziz H, Güvener A, Akhtar WS, Hasan KZ. Comparative of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997;38(6):716-722.
11. Haerer FA, Anderson WD, Schoenberg SB. Prevalence and clinical features in a biracial United States population. *Epilepsia* 1986;(1):66-75.
12. Qun A, Haldre S, Matt M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Research* 2003;52:233-42.
13. Andermann FA, Lugaresi E, *Migraine and Epilepsy*. Boston, 1987:281-291
14. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-2110.
15. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996;47:918-924.
16. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26(3):268-278.
17. Basagrllan, kranial nevralljiler ve yiiz agrllarumn smlflamasl ve tam kriterleri. 1989.
18. Rasmussen BK, Breslau N. Chapter 22. Page 169. Olesen J, Hnasen PT, Welch K M A. The Headache 1993.
19. Rasmussen BK. Chapter 62. Page 439. Olesen J, Hnasen PT, Welch K M A. The Headache 1993.

S-026

## Koroner Arter Hastalığında Plak Yapısı ile Monosit/HDL Oranı Arasındaki İlişki

**Taha Okan, Uzm Dr,**  
Kardiya Tıp Merkezi, İzmir

**Amaç:** Monosit/HDL kolesterol (high density lipoprotein) oranı (MHO); ateroskleroz patogenizinde önemli rol oynayan inflamasyon ve dislipidemiye yansıtan önemli bir koroner arter hastalığı (KAH) belirteçidir. Son yıllarda, MHO'nun KAH'nın yaygınlığının ve prognozunun öngörülebilmesi, subklinik aterosklerozun tespiti ile ilişkisini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. MHO'nun plakların stabilitesini belirleyen içerikleri (kalsifik, yumuşak ya da miks tip) ile ilişkisini inceleme amaçlı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2023 Ocak ve Ağustos tarihleri arasında koroner bilgisayarlı tomografik angiografi (BTA) tetkiki yapılan 99 hasta araştırmaya dahil edildi. Tüm hastaların kan örneklerinden monosit sayısı ve lipid paneli ölçümleri yapıldı. Hastalar BTA sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı. BTA'da koroner arterlerinde plak izlenmeyen ve Agatston skoru "0" olan 42 birey kontrol grubunu oluştururken (grup 0), BTA'da miks plak ve/veya yumuşak plak saptanan 31 hasta kararsız plak grubunu (grup 1), sadece kalsifik plak saptanan 26 hasta (grup 2) kararlı plak grubunu oluşturdu.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, kan basınç ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Biyokimyasal laboratuvar parametreleri olan açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, lipid profilleri her üç grupta birbirine benzerdi ( $p>0.05$ ). Tam kan sayımında grup 1 hastalarda beyaz kan hücresi (WBC) ve monosit sayısı grup 0'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (grup 0; WBC  $6,31\pm 0,97 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , Monosit  $0,40\pm 0,09 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  ve grup 1; WBC  $2,60\pm 0,77 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , Monosit  $0,50\pm 0,11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p<0.05$ ). Yine grup 1 hastalarda grup 0'a göre MHO istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (grup 0 MHO  $0,0079\pm 0,0029$  ve grup 1 MHO  $0,0102\pm 0,003$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 1).

**Sonuç:** Üç grup arasındaki MHO farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu fark kontrol grubu ile kararsız plak grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı. MHO; kararsız plak grubu ile kararlı plak grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmamakla birlikte kararsız plak grubunda daha yüksekti. MHO inflamasyonun yoğun olarak devam ettiği ve akut koroner sendromlar açısından yüksek riskli olan kararsız plaklarla, kalsifik kararlı plakların ayırımında ucuz ve kolay bir yöntem olarak kullanılabilir. Özellikle plak içeriğinin görüntülenemediği kovansiyonel koroner angiografi ile tespit edilen aterosklerotik plaklarının içeriklerinin tahmini ile tedavi yoğunluğunun belirlenmesi ve prognozun öngörülmesinde yardımcı olabilir.

**Tablo 1: Gruplardaki radyolojik ve laboratuvar bulgular**

	Grup 0 (Kontrol, n:42)	Grup 1 (Kararsız plak, n:31)	Grup 2 (Kararlı plak, n:26)	P
Agatson Skor	0	<b>148.56±218.15</b>	<b>266.46±360.28</b>	<b>0.016</b>
Total Kolesterol (mg/dL)	216.47±42.13	235.94±53.15	225.12±44.55	0.240
LDL Kolesterol (mg/dL)	132.78±38.21	148.96±48.65	139.34±40.41	0.328
HDL Kolesterol (mg/dL)	55.59±14.66	53.32±12.65	54.07±12.87	0.940
Trigliserid (mg/dL)	143.28±57.92	168.96±65.33	154.01±66.92	0.322
Hemoglobin (g/dL)	13.88±1.41	<b>14.65±1.40</b>	<b>13.66±1.22</b>	<b>0.024</b>
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	<b>6.31±0.97</b>	<b>7.61±1.95</b>	6.73±1.62	<b>0.002</b>
Platelet (10 <sup>3</sup> /μL)	245±59	260±56	254±65	0.558
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /μL)	2.35±0.61	2.60±0.77	2.33±0.56	0.200
Monosit (10 <sup>3</sup> /μL)	<b>0.40±0.09</b>	<b>0.50±0.11</b>	0.47±0.12	<b>0.001</b>
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /μL)	<b>3.32±0.81</b>	<b>4.19±1.36</b>	3.66±1.08	<b>0.005</b>
Monosit/HDL	<b>0.0079±0.0029</b>	<b>0.0102±0.003</b>	0.0095±0.003	<b>0.013</b>

S-027

## Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Başvuran Multiple Sklerozis Hastalarının Gözlemsel Kayıt Çalışması

**Dr.Öğr.Üyesi Sena Destan BÜNÜL, Prof.Dr.Hüsnü EFENDİ**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

### 1.Giriş ve Amaç

Multiple sklerozis (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır.[1] Miyelin kılıfı, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücrelerinin kendisi hasarlanır. Multiple skleroz santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar demiyelinizasyonu ile karakterize genç erişkinlerde morbiditeye en çok yol açan nörolojik hastalıktır. Nedeni tam olarak ortaya konamamış olsa da tedavisi konusunda son yıllarda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Oluşturulacak bir hasta bilgi bankası hem hastalığın nedenleri hem de tedavi seçenekleri açısından önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu çalışmada multiple skleroz hastalarına ait demografik, çevresel, klinik ve radyolojik bulguların bilgisayar kaynaklı veri tabanına kayıtlanması verilerin ulusal ve uluslararası başka merkezlerin sonuçları ile birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca bu çalışma sayesinde oluşacak verilerin ulusal ve uluslararası epidemiyolojik ve klinik çalışmalara katılım açısından önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

### 2.Yöntem

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde MS ve MS spektrumu içinde olacak şekilde takip edilen 18 yaş üstü 250 hasta dahil edildi.

Herhangi bir dışlama kriteri belirlenmeyen çalışmada, 429'u kadın 178'i erkek toplamda 607 hasta incelendi. İncelenen hastalardan 181'i kadın 69'u erkek toplamda 250 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri standart bir form ile kayıt altına alındıktan sonra MSBase isimli veritabanına kaydedildi.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya katılan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bu çalışma Prof.Dr. Hüsnü Efendi danışmanlığında 2016 yılında tamamladığımız "Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Başvuran Multiple Sklerozis Hastalarının Gözlemsel Kayıt Çalışması" başlıklı uzmanlık tezi esas alınarak hazırlanmıştır.

### 3.Bulgular

İncelenen genel hasta grubunun yaş ortalaması  $40,31 \pm 11,6$  idi. 429 (%70,7) kadın hastanın yaş ortalaması  $40,68 \pm 11,6$  ; 178 (%29,3) erkek hastanın yaş ortalaması  $39,40 \pm 11,6$  idi. Hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. ( $p=0,222$ )

İncelemeye alınan 250 hastanın 181'i kadın (%72,4), 69'u (%27,6) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması  $38,20 \pm 10,74$  iken; erkek hastaların yaş ortalaması  $37,93 \pm 10,67$  idi. Hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. ( $p=0,885$ )

Çalışmaya alınan hastaların ortalama tanı yaşı  $33 \pm 9,05$  idi. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı  $33 \pm 9,77$  iken erkek hastalarının  $32,55 \pm 10,15$  idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. ( $p=0,650$ ) Hastaların ortalama hastalık süresi  $6,40 \pm 5,61$  yıldır. Kadın hastaların ortalama hastalık süresi  $6,43 \pm 5,77$  iken erkek hastaların  $6,55 \pm 5,19$  idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. ( $p=0,805$ )

Çalışmaya alınan hastalardan 92'sinin (%38,7) ilk atak semptomu supratentoriyal bölge lezyonlarına bağlıydı. Diğer hastalarda sırasıyla %32,4 beyin sapı tutulumuna, %22,3 optik sinir tutulumuna ve %6,7 spinal bölge tutulumuna bağlıydı. 12 hasta radyolojik izole sendrom olduğundan ilk atak semptomu yoktu.

Hastaların lezyonlarının yerleşimleri 2 ana grup altında toplandı. 60 hastada (%23,7) lezyonlar jukstakortikal ve/veya periventriküler yerleşim gösterirken, 190 hastada (%76,3) jukstakortikal, periventriküler ve infratentoriyal bölgelerin hepsinde lezyon bulunmaktaydı.

T1 lezyonu bulunan hasta sayısı 200 (%79,9) iken, kontrast tutan lezyonu bulan hasta sayısı 45 (%17,7) idi.

T2 lezyon sayılarını 3 ana grupta inceledik. 187 hastanın (% 75,1) 9 ve üzerinde lezyonu vardı. Servikal lezyon sayısı da 3 ana grupta inceledik. 3 ve üzeri lezyonu olan 82 (%34,3) hasta vardı. Bu grupta 11 hastanın servikal görüntülemesi yapılamadığından verisi eksikti.

Çalışmaya katılan hastaların 139'u ( %55,6) tuzlu yemek yediğini söylerken, 121'i (%48,4) sigara içmekteydi. Toplam 26 hastanın (%10,4) anamnezinde aile öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya katılan hastaların D vitamini ( VitD) ortalaması 16,3±8,41 ng/ml idi. D vitamini değeri 20 ng/ml'nin altında olup vitamin eksikliği olduğu kabul edilen hasta sayı 172 (%68,8) idi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması 25,77 ±4,37kg/m<sup>2</sup> idi. VKI 30 kg/m<sup>2</sup> nin üzerinde olup obez kabul edilen hasta sayısı 32 (%12,8) idi. Hastaların EDSS ortalaması 1,88 olarak hesaplandı. EDSS skoru 4 ve üzerinde olan hasta sayısı ise 45 idi. İstatistiksel anlamlılığı arttırmak amacıyla korelasyon analizlerinin bazıları oluşturulan bu cut-off değerlerine göre yapılmıştır. Ortalama relaps sayıları ise 3±2,52 olarak bulundu.

İlk atak semptomunun bağlı olduğu bölge ile hastaların VKI, EDSS skorları, relaps sayıları ve VitD düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır. (sırasıyla;p=0.189, p=0.689, p=0.753, p=0.467)

Hastaların tuz tüketimi, sigara kullanımı, aile öyküsünün olup olmaması, MS klinik alt tipleri , MRG lezyonlarının yerleşim yeri ve kontrast tutup tutmadıkları ile ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Buna karşılık hastaların cinsiyeti, T1 lezyonunun olup olmaması ve servikal lezyon sayıları ile ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ( sırasıyla p değeri:p=0.007, p=0.017, p=0.032)

Kadın hastalarda ilk atak semptomunun en sık bağlı olduğu bölge % 42 ile supratentoriyal olurken, erkek hastalarda % 40,6 ile beyin sapı olmuştur. Her iki grupta da ilk atak semptomuna en az sebep olan bölge spinal bölgedir.

T1 lezyonu olanlarda ilk atak semptomuna en sık sebep olan bölge %40 oranla supratentoriyal olurken, olmayanlarda %36,2 ile optik sinir olmuştur. Her iki grupta da en az sebep olan bölge spinal bölgedir.

Sayıdan bağımsız olarak servikal lezyonu olan hastalarda,en sık ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge supratentoriyaldir. Lezyonu olmayanlarda ise beyin sapıdır.

Hastaların tuz tüketimi, sigara kullanımı, aile öyküsünün olup olmaması, cinsiyet ve kontrast tutup tutmadıkları ile lezyonların bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hastalarda bulunan lezyonların bölgelerine göre VKI, EDSS, relaps sayısı, VitD değeri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. VKI, EDSS ve VitD ile herhangi bir korelasyon saptanmazken relaps sayısı ile ciddi bir korelasyon saptanmıştır. ( sırasıyla; p=0.144, p=0.125, p=0.001, p=0.332) Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır.

MS klinik alt tipleri ile lezyonların yerleşim bölgeleri arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır.(p=0.002) RR MS olan hastaların %22'sinde jukstakortikal ve/veya periventriküler lezyon varken %78'sinde her üç bölgede de lezyon vardır. SP MS olan hastalarda da %91,3 oranında her üç bölgede de lezyon varken KIS veya CIS olan hastalarda bu oran %51,6'ya gerilemektedir.

Servikal lezyon sayısı arttıkça, lezyon yerleşim bölgesi de çoğalmaktaydı. (p=0,001) Servikal lezyonu olmayan hastalarda 3 bölgede lezyon bulunma sıklığı %62 iken, servikal lezyon sayısı 3'ün üzerinde olan hastalarda bu oran %87,8'di.

Servikal lezyon sayısında olduğu gibi T2 lezyon sayısı ile lezyon yerleşim bölgeleri arasında önemli bir korelasyon mevcuttu.(p<0,001) T2 lezyon sayısı arttıkça, lezyonların 3 bölgede bulunma sıklığı artmıştır.

T1 lezyonu bulunan hastalarda 3 bölgede de lezyon bulunma sıklığı %84,9 iken, T1 lezyonu bulunmayanlarda bu oran %42 idi.(p<0,001)

Yukarıda belirtildiği gibi hastaların tuz tüketimi ile, ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge ve lezyonların yerleşim yeri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tıpkı bu değişkenlerde olduğu gibi, T1 lezyon varlığı, kontrast tutan lezyon varlığı, T2 lezyon sayısı, servikal lezyon sayısı, cinsiyet, MS klinik alt tipi, aile öyküsü, VitD, VKI ve EDSS ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tuz tüketimi ile anlamlı korelasyon gösteren tek parametre sigara içme durumuydu. Sigara içenlerin %64,5'i tuzlu yemek yerken, sigara içmeyenlerin %47,3'ü tuzlu yemek tüketmekteydi. (p=0,006)

Sigara içimi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler cinsiyet ve tuz tüketimiydi. ( sırasıyla p<0.001,p=0,006) Diğer değişkenlerin hiçbirisiyle anlamlı korelasyon yoktu. Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır.

Kadın hastaların %37,6'sı sigara içmekte iken, erkek hastaların %76,8'i sigara içmekteydi. ( p<0,001)

Tüm hasta grubunun Vitd 16,38±8,41 ng/ml idi.VitD düzeyi cutt-off değeri olarak kabul edilen 20ng/ml'nin altında olan 172 kişiye karşılık, üzerinde olan 78 kişi vardı. Cutt-off değerine bakılmaksızın, parametrik değerlerle yapılan korelasyon analizinde, EDSS ile negatif korelasyon (p<0.001), VKI ile pozitif korelasyon (p=0.038) gösterdi. Relaps sayısı ile herhangi bir korelasyon yoktu. (p=0.066)

Yine cutt-off değerinden bağımsız non-parametrik olan değişkenlerle yapılan korelasyon analizinde herhangi bir değişkenle korelasyon saptanmadı. İstatistiksel anlamlılığı arttırmak için yapılan cutt-off belirleme yöntemiyle yapılan korelasyon analizlerinde ise, T2 lezyon sayısı ve servikal lezyon sayısı ile VitD değerleri arasında korelasyon saptandı. (sırasıyla p=0.006, p=0.027) Cutt-off yöntemiyle oluşturulan EDSS grubu ile de güçlü bir korelasyon vardı. (p=0,001)



T2 lezyon sayısı arttıkça VitD değeri 20'nin altında olan hasta sayısı artıyordu. Yine aynı şekilde servikal lezyon sayısı arttıkça da, VitD değeri 20'nin altında olan hasta sayısı artmaktaydı. Cutt-off değeri 20ng/ml olarak kabul edilen VitD düzeyi ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Tüm hasta grubunun VKI  $25,77 \pm 8,30$  ng/ml idi. VKI düzeyi cutt-off değeri olarak kabul edilen  $30 \text{kg/m}^2$  altında olan 218 kişiye karşılık, üzerinde olan 32 kişi vardı. Cutt-off değerine bakılmaksızın, parametrik değerlerle yapılan korelasyon analizinde, VitD ile pozitif korelasyon gösterirken ( $p < 0.038$ ), EDSS ve relaps sayısı ile herhangi bir korelasyon yoktu. (sırasıyla,  $p = 0.775$ ,  $p = 0.528$ ) Yine cutt-off değerinden bağımsız non-parametrik olan değişkenlerle yapılan korelasyon analizinde herhangi bir değişkenle korelasyon saptanmadı. Cutt-off değerine bakılmaksızın, parametrik değerlerle yapılan korelasyon analizinde, VitD ile negatif korelasyon ( $p < 0.001$ ), relaps sayısı ile pozitif korelasyon ( $p < 0.001$ ) gösterdi. VKI ile herhangi bir korelasyon yoktu. ( $p = 0.775$ ) İstatistiksel anlamlılığı arttırmak için yapılan cutt-off belirleme yöntemiyle yapılan korelasyon analizlerinde kategorik VitD, servikal lezyon sayısı ve MS klinik alt tipi ile korelasyon gösterdi. (sırasıyla,  $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0,001$ ) Diğer değişkenlerle herhangi bir korelasyon yoktu.

EDSS skoru 4 ve üzerinde olan kişilerin %88,9'unun VitD düzeyi 20ng/ml ve altındayken, EDSS skoru 4'ün altında olan kişilerin %64,4'ünün VitD düzeyi 20ng/ml'nin altındaydı.

#### 4. Tartışma

Multiple skleroz (MS), inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile tanımlanan otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin, özellikle viral enfeksiyonların etkisiyle geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızda 607 MS hastası incelendi ve kadın:erkek oranı 2.41:1 olarak bulundu. Dünya Sağlık Örgütü, bu oranı 2:1 olarak bildirmiştir, ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kadınlarda MS prevalansının arttığı görülmüştür. MS, genellikle 20-40 yaşları arasında ortaya çıkar; çalışmamızda ortalama başlangıç yaşı 33.05 olarak belirlendi. En sık görülen ilk atak semptomu, supratentoriyal bölge tutulumu sonucu ortaya çıkan güçsüzlük ve uyuşma idi. Bu bulgular, mevcut literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamız multiple skleroz (MS) hastalarının semptomları ve lezyon bölgeleri arasındaki ilişkiyi inceledi. Erkeklerde ilk atak sırasında en sık beyin sapı tutulduğunu, kadınlarda ise supratentoriyal bölgenin etkilendiğini belirledik ( $p = 0.007$ ). Bu tür bir cinsiyet bazlı farklılık literatürde sıkça rapor edilmemiştir. Erkeklerde infratentoriyal tutulumun daha kötü bir prognoza işaret edebileceği düşünüldüğünde, bu istatistiksel bulguların klinik anlamı da önemlidir. T1 lezyonu olan hastalar incelendiğinde, beyin sapı tutulumunun daha yaygın olduğunu gözlemledik ( $p = 0.017$ ). T1 lezyonlarının kronikleşmeyle ilişkili olduğu bilinirken, bu lezyonların yerleşim bölgeleri ve ilk atak semptomları arasında da anlamlı bir bağlantı olduğunu bulduk. MRG sonuçlarına göre lezyon bölgesi ve relaps sayısı arasında da güçlü bir ilişki saptadık ( $p = 0.001$ ). İnftratentoriyal tutulumun kötü bir prognoz belirteci olarak kabul edildiği göz önüne alındığında, lezyonun yerleşim bölgesinin hastalığın ilerleyişini tahmin etmede önemli bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmada ayrıca T1 ve T2 lezyonlarının varlığı ile lezyon yerleşim bölgesi arasında pozitif bir korelasyon bulduk ( $p < 0.001$ ). T1 lezyonlarının "kara delik" olarak bilindiği ve kronikleşmeyle ilişkilendirildiği, T2 lezyon sayısının ise MS tanısında kriter olarak kullanıldığı bilinmektedir.

Sigara içimi ve tuz tüketimi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, sigara içenlerde tuz tüketiminin daha yüksek olduğunu belirledik. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ( $p = 0.070$ ), tuz tüketiminin MS'in patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalar, tuzun Th17 lenfositlerini aktive edebileceğini ve bu hücrelerin proinflamatuvar etkileri olduğunu belirtmiştir.

Sigara içiminin MS riskiyle bağlantılı olduğu literatürde belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamız bu ilişkiyi doğrulamadı. Bu, hasta sayımızın yetersiz olmasından veya kategorizasyonla ilgili sorunlardan kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak, sigara ve MS ilişkisini daha net anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda VitD iki farklı şekilde değerlendirildi. İlk olarak parametrik ve hastaları gruplandırmadan, daha sonra da yetersizlik sınırı olan 20 ng/ml'yi cutt-off sınırı belirleyerek non parametrik ve hastaları VitD değeri 20ng/ml'nin üstü ve altı olmak üzere iki grup olarak değerlendirildi. Hem kategorik hem non kategorik değerlendirmede EDSS ile negatif korelasyon saptadık. Non kategorik değerlendirmede EDSS'ye ilave olarak VKI ile pozitif korelasyon varken, kategorik değerlendirmede T2 ve servikal lezyon sayısı ile de korelasyon vardı. Amerika'da 7 milyon askeri personel üzerinde yapılan uzun dönem bir çalışmada aktif VitD düzeyi ile MS riski arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. [95] İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, MS düşündürecek ilk klinik bulgusu olan hastalardan, VitD düzeyi düşük olanların klinik MS geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur. [96] Yine Amerika'da yapılan başka bir çalışmada, günlük 400 IU VitD desteği alan hemşirelerde almayanlara göre MS gelişme riski %40 daha azdır. [97] İsveç'te 192 hasta ve 92 sağlıklı kontrolle yapılan çalışmada yüksek VitD düzeylerinin MS gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir. [98] Simpson ve arkadaşlarının 145 RR MS hastası ile 2002-2005 yılları arasında yaptıkları prospektif çalışmada, yüksek VitD düzeyinin relaps sıklığını azalttığı bildirilmiştir. [99]

Diğer çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamızda da VitD düzeyi EDSS negatif korelasyon göstermiştir. Her ne kadar mevsimsel farklılıklar ve vitamin desteği alıp almaması göz ardı edilmiş olsa da, böyle bir korelasyonun ortaya çıkması, VitD-EDSS ilişkisini güçlü kılmaktadır. T2 ve servikal lezyon sayısı fazla olanlarda VitD düzeyini daha düşük olması da, hastalığın progresyonunda VitD düzeyinin düşük olmasının katkı sağladığı gerçeğini bir kez daha ortaya koymuştur.

VitD ile korelasyon gösteren VKI, başka hiçbir değişkenle korelasyon göstermemiştir. VitD ile aralarındaki pozitif korelasyon, hastaların beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabileceği düşünüldü. Aslında bunun tam tersi olmasını bekliyorduk. Çünkü obezitede artmış yağ doku ve VitD'nin bu yağ dokuya artmış dağılımı, dolaşan VitD seviyelerinin düşmesine sebep olduğu biliniyordu. Bununla birlikte yine

obeziteye bağlı artmış proinflatuar sitokinlerin de VitD seviyesini düşürdüğü ortaya konmuştur.[100, 101] Çocukluk veya adölesan dönemde, fazla kilolu veya obez olanlarda MS gelişme riskinin 2 kat arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. [34, 35, 100] MS haricinde, diğer otoimmün hastalıklarda da VKI ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır.[102]

## 5.Sonuç

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda beklenenden biraz daha fazla, hastalar arasında kadın cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır. İlimiz coğrafyası ile tetiklenen otoimmünitenin kadınlarda daha belirgin olduğu düşünülmüştür. Hastalık başlangıç yaş ortalamaları açısından her iki cinsiyet arasında farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda ilk atak semptomuna en sık neden olan tutulum bölgesi supratentöriyal bölgeydi. Erkeklerde en sık görülen ilk atak semptomuna yol açan bölge beyin sapı iken, kadınlarda supratentöriyal bölgeydi. Her üç bölgede de lezyonu olan hastaların relaps sayısı daha fazlaydı. Lezyon bölgesi ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da, relaps sayısı ile EDSS arasında ciddi bir bağ vardı. CIS/RIS klinik formundaki hastaların %48,4'ünde juktakortikal ve/veya periventriküler tutulum vardı. PP MS formundaki hastaların tamamında üç bölgede lezyon varken, SP MS formundaki hastalarda ise bu oran %91,3'tü. Bu veriler ile hastalık progresyonunun kaç bölgede lezyon olduğu ve lezyonların yeri arasındaki ilişkisi açığa çıkmıştır.

Çevresel faktörlerden sigara ve tuz ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptamadık. Fakat sigara içen ve tuzlu yiyenlerin EDSS skorlarının daha yüksek olduğu ortaya çıktı. Özellikle sigara içiminin, uzun süreli ve takip gerektiren çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bu veriler neticesinde, hastalara sigara içmemeleri ve tuz tüketimlerini azaltmaları gerektiği rahatlıkla öğütlenbilir.

Hastaların VitD seviyeleri ile EDSS arasındaki negatif korelasyon, çevresel faktörler arasında en göze çarpanıydı. Düşük vitamin seviyelerinin hastalığı tetikleyebileceği ve relaps sayısını arttırabileceği ortaya çıktığından, hastalara güneş ışığından yeteri miktarda faydalanmaları, yine de yetersizlik saptanırsa dışarıda takviye edilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Klinisyenlerin de rutin kontrollerde olmasa da, özellikle yetersizlik olasılığı yüksek olan sonbahar ve kış aylarında VitD kontrolünü alışkanlık haline getirmeli ve uygun replasman tedavisi yapmaları gerekmekte olduğunu düşünmekteyiz.

**S-028**

## **Disseminated Intravascular Coagulopathy Development After The Treatment Pulmonary Embolism with Alteplase, Between The Devil and The Deep Blue Sea: A Case Report and Discussion**

**Serkan ÖZEN, MD.** <sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Pulmonary Intensive Care Unit, Elazığ, 23010, Türkiye

### **ABSTRACT**

Venous thromboembolism (VTE) and pulmonary thromboembolism (PE) are common conditions, especially in overweight people, rheumatologic patients and patients with co-morbidities (Acute pulmonary embolism in a patient with mild COVID-19 symptoms: a case report, Norberto B Fiorini). In most cases, thrombolytic therapy (streptokinase, alteplase, reteplase, etc.) is used to treat these conditions, but sometimes adverse effects can be seen. In the literature, major and minor haemorrhagic events can occur, but in this case report, disseminated intravascular coagulation was seen.

### **CASE SUMMARY**

A 57-year-old caucasian female, pre-diagnosed with rheumatoid arthritis, weigh 120 kg, 161 cm tall, BMI with 46,29 kg/m<sup>2</sup> presented with back pain, dyspnea and chest pain. In emergency service, patient was tachycardic with 128 beats per minute, hypotensive 84/51 mmHg (MAP: 62 mm Hg), tachypneic with 38 breaths per minute and Glasgow Coma Scale was 15. In contrast-enhanced pulmonary computed angiography tomography, massive bilateral pulmonary embolism was detected and in echocardiography right ventricle dilatation, McConnell sign, septal flattening and paradoxical septal motion was detected with EF %60. McConnell sign is defined as right ventricular free wall akinesis with sparing of the apex (Emory University School of Medicine, department of Emergency Medicine, Echo in acute PE).

### **METHODS**

We present a case report, a review of literature and discussion.

### **DISCUSSION**

This patient had multiple risk factors and co-morbidities such as abdominal obesity, in-house immobility and rheumatoid arthritis and therefore had a high fragility index and risk for development for PE. In admission, patient presented with massive PE clinical condition and received alteplase 100 mg within 2 hours. In advance patient developed disseminated intravascular coagulopathy (DIC) with low platelet count (lowest of 37000/mm<sup>3</sup>), elevated D-dimer concentration (8700 ng/mL) (with the help of PE itself), decreased fibrinogen concentration (66 mg/dL) and prolongation of clotting times with prothrombin time (PT) (32 sec). Receiving treatment with haemocomplettan, fresh frozen plasma and supportive medication, after 7 days patient recovered from DIC and did not need any advanced therapy or had not been in need for platelet transfusion. We started enoxaparin treatment after 6 days in admission with twice a day with the dosage of 0.01 ml/kg. Patient had a full recovery with Glasgow Coma Scale of 15, well oral tolerance and stable vital signs. This case highlights important points such as patients with co-morbidities and morbid obesity can easily develop PE and adverse conditions like DIC can develop with the treatment itself, so the intensivists should give utmost attention for these findings and symptoms.

**KEYWORDS:** pulmonary embolism, PE, thrombolytic treatment, alteplase, disseminated intravascular coagulopathy, DIC

S-029

## Ocak 2012-Aralık 2022 Arasında Kadavra'dan Nakil Olan Hastalarımızın Gelen Listeye Göre Nakil Olma Durumları, Elenme Nedenleri, Diyalizde Bekleme Süreleri ve Kry Etiyolojileri

Hüseyin Çelik<sup>1</sup>, Mahmut Esad Danışoğlu<sup>1</sup>, Ferhat Oto<sup>1</sup>, A.Bülent Oktay<sup>1</sup>

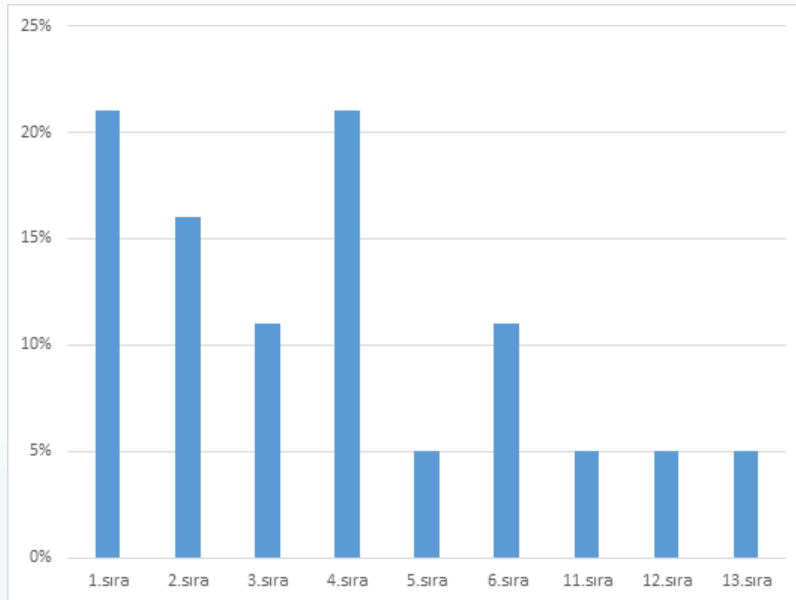
<sup>1</sup>Acıbadem Bursa Hastanesi

**AMAÇ;** Kadavra böbrek nakli için çağrılan hastalarımız Sağlık Bakanlığı'ndan bize gönderilen liste sırasına göre aranır ve ilk sıradaki hastaya nakil teorik olarak planlansa da maalesef bazen daha alt sıralarda bulunan hastalarımıza nakil gerçekleştirilmektedir. Bildiğimiz gibi alt sıralara indikçe doku uyumu azalmaktadır ve bu da graft ömrüne olumsuz katkı yapmaktadır. Burada hastalarımızın listede adları olmasına rağmen elenme nedenleri, nakil olan hastalarımızın diyalizde bekleme süreleri, gelen listeye göre kaçınıcı sıradaki hastalarımıza nakil yapmışız ve nakil olan hastalarımızın KRY etiyojileri nedir? bakmayı hedefledik.

**YÖNTEM;** Ocak 2012 ve Aralık 2022 arası Kadavra'dan yapılan böbrek nakillerimiz retrospektif olarak tarandı.

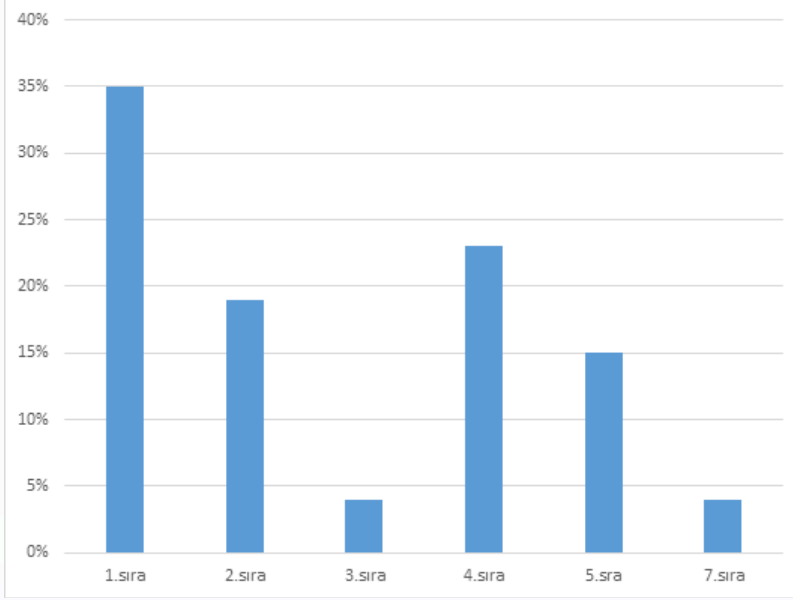
### BULGULAR;

Ocak 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında yapılan 19 kadavra nakil işlemi sonrası nakil olan hastalarımızın gelen listeye göre nakil olma durumları: Listede 1. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 4 (% 21); Listede 2. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 3 (% 16); Listede 3. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 11); Listede 4. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 4 (% 21); Listede 5. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 5); Listede 6. sırada olan ve nakil olan hasta sayımı 2 (% 11); Listede 11.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 5); Listede 12. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 5); Listede 13. sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 5).



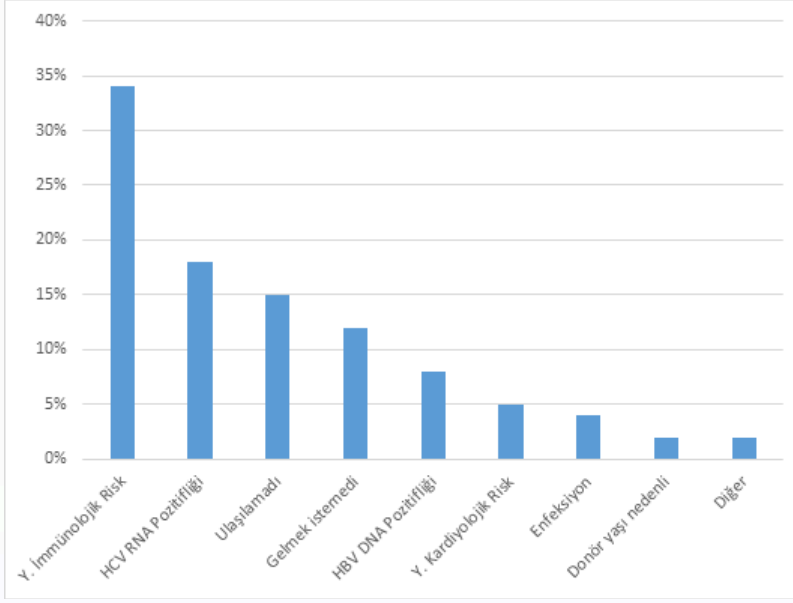
### OCAK 2012-ARALIK 2012 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 19 KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İŞLEMİ SONRASI NAKİL OLAN 19 HASTAMIZIN GELEN LİSTEYE GÖRE NAKİL OLMA SIRALARI

Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında yapılan 26 kadavra nakil işlemi sonrası nakil olan hastalarımızın gelen listeye göre nakil olma durumları; Listede 1.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 9 (% 35). Listede 2.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 19). Listede 3.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 4). Listede 4.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 6 (% 23). Listede 5.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 4 (% 15). Listede 7.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 4).



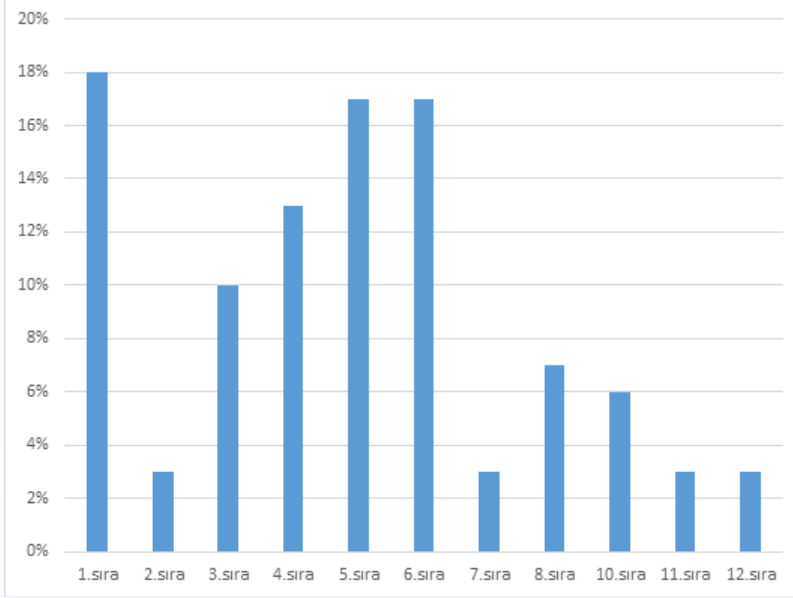
**OCAK 2013-ARALIK 2013 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 26 KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ SONRASI NAKİL OLAN HASTALARIMIZIN GELEN LİSTEYE GÖRE NAKİL OLMA SIRALARI**

Ocak 2014-Aralık 2014 arasında yapılan Kadavra nakilleri için çağrılan hastalarımızdan 102 hastamız aşağıdaki nedenlerle elenmiştir. 34 hastamızı (% 34) yüksek immünolojik risk nedeni elemişiz. 17 hastamız (% 18) HCV RNA pozitifliği nedeni ile elenmiş. 11 hastamız (% 12) gelmek istememiş. 14 hastamıza (% 15) ulaşamamış. 7 hastamız (% 8) HBV DNA pozitifliği nedeni ile elenmiş. Yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 5 (% 5). ÜSYE nedeni ile elenen hasta sayımız 4 (% 4). Donör yaşı ile gelmeyen hasta sayımız 2 (% 2). Çeşitli nedenlerle hastanede yattığı için gelmeyen hasta sayımız 2 (% 2).



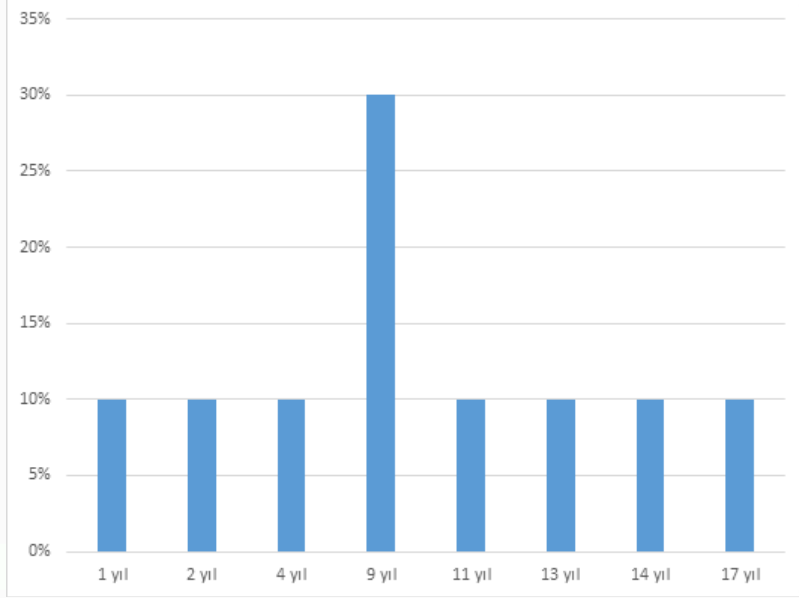
## OCAK 2014-ARALIK TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 102 KADAVRA NAKİL İÇİN ÇAĞRILAN 96 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ

Ocak 2014-Aralık 2014 arasında nakil yapılan 29 hastamızın gönderilen listedeki sıralamaları ise; Listede 1.sırada nakil olan ve nakil olan hasta sayımız 4 (% 18). Listede 2.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 3). Listede 3.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 3 (% 10). Listede 4.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 4 (% 13). Listede 5.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 17). Listede 6.cı sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 17). Listede 7.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 3). Listede 8.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 7). Listede 10.cu sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 6). Listede 11.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 3). Listede 12.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 3).



**OCAK 2014-ARALIK 2014 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 29 HASTAMIZIN GÖNDERİLEN LİSTEDEKİ SIRALAMALARINA GÖRE NAKİL OLMA DURUMLARI**

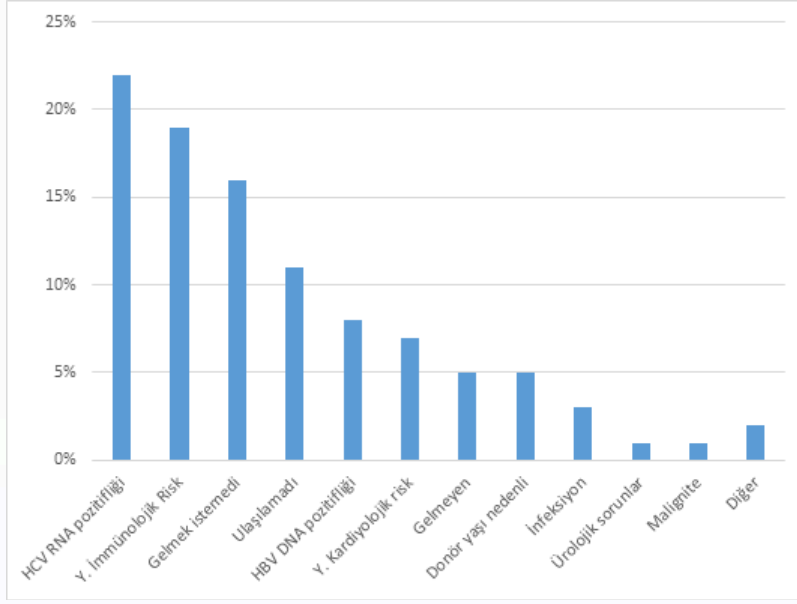
Ocak 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında nakil olan 10 hastamızın Diyalizde bekleme süreleri; 1 hastamız 1 yıl (% 10); 1 hastamız 2 yıl (% 10); 1 hastamız 4 yıl (% 10); 3 hastamız 9 yıl (% 30); 1 hastamız 11 yıl (% 10); 1 hastamız 13 yıl (% 10); 1 hastamız 14 yıl (% 10); 1 hastamız ise 17 yıl (% 10) beklemiş.



**OCAK 2014-ARALIK 2014 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 10 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

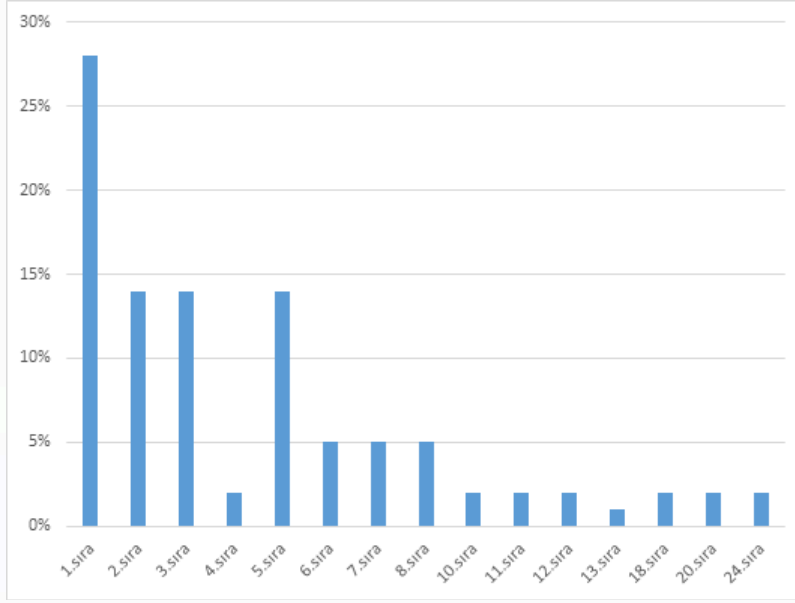


Ocak 2015-Aralık 2015 arasında yapılan Kadavra'dan böbrek nakil işlemine göre; 36 hastamız (% 22) HCV RNA pozitifliği nedeni ile elenmiş. Yüksek immünojenik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 32 (% 19). 27 hastamız (% 16) gelmek istememiş, elenmiş. 18 hastamıza (% 11) ulaşılamamış. 13 hastamız (% 8) HBV DNA pozitifliği nedeni ile elenmiş. Yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 12 (% 7). Geleceğim deyip, gelmeyen hasta sayımız 8 (% 5). Donör yaşı nedeni ile nakil olmak istemeyen hasta sayımız 8 (% 5). Donör marjinal, alıcılarımız uzakta olduğu için aranmayan hasta sayımız 2 (% 1). ÜSYE nedeni ile elenen hasta sayımız 5 (% 3). Ürolojik sorunları nedenleri ile elenen hasta sayımız 2 (% 1). Yakın geçmiş malignite öyküsü nedeni ile aranmayan hasta sayımız 2 (% 1). Etyolojisi Sistinozis olduğu için aranmayan hasta sayımız 1 (% 1).



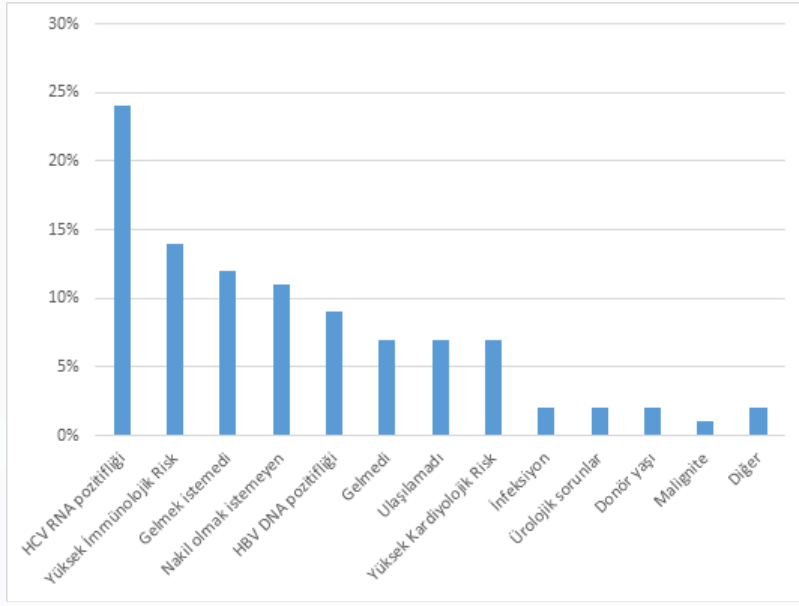
## OCAK 2015-ARALIK 2015 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İÇİN ÇAĞRILAN 167 HASTAMIZIN ELENE NEDENLERİ

Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında nakil olan 32 hastamızın gelen listeye göre nakil olma durumları; Listede 1.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 3 (% 28). Listede 2.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 14). Listede 3.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 14). Listede 4.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2). Listede 5.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 14). Listede 6.cı sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 5). Listede 7.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 5). Listede 8.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 5). Listede 10.cu sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2). Listede 11.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2). Listede 12.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2). Listede 13.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2). Listede 18.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayısı 1 (% 2). Listede 20.ci sırada olan ve nakil olan hasta sayısı 1 (% 2). Listede 24.cü sırada olan ve nakil olan hasta sayısı 1 (% 2).



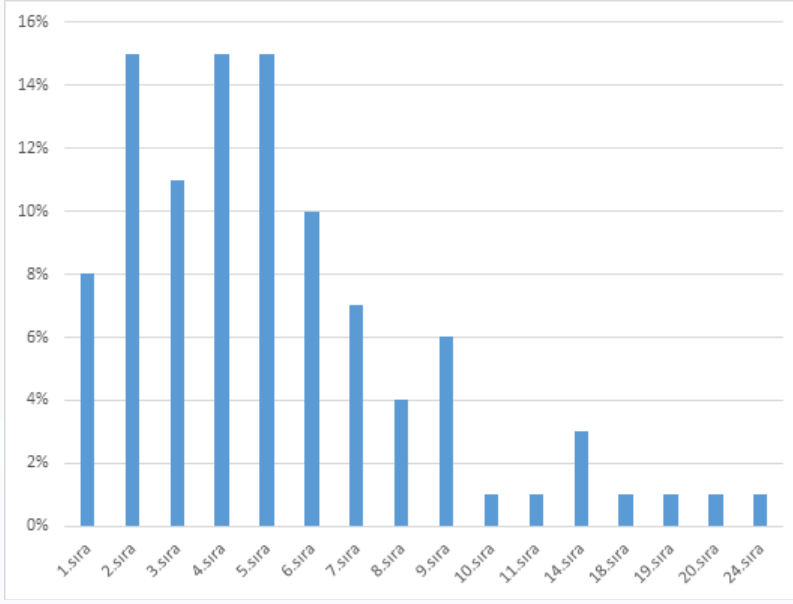
## OCAK 2015-ARALIK 2015 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 32 HASTAMIZIN GELEN LİSTEYE GÖRE NAKİL OLMA DURUMLARI

Ocak 2016-Aralık 2016 arası yapılan Kadavra böbrek nakillerimiz geriye doğru incelendiğinde; HCV RNA pozitifliği nedeni ile elenen hasta sayımız 47 (% 24). Yüksek İmmünolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 27 (% 14). Gelmek istemeyen hasta sayımız 23 (% 12). Nakil olmaktan vazgeçtim diyen hasta sayımız 22 (% 11). HBV DNA pozitifliği nedeni ile elenen hasta sayımız 17 (% 9). Gelmeyen hasta sayımız 13 (% 7). Ulaşılamayan hasta sayımız 14 (% 7). Yüksek Kardiyolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 14 (% 7). ÜSYE nedeni ile elenen hasta sayımız 4 (% 2). Ürolojik nedenlerle elenen hasta sayımız 4 (% 2). Donör yaşı nedeni ile gelmek istemeyen hasta sayımız 4 (% 2). Malignitesi olduğu için aranmayan hasta sayımız 1 (% 1). WBC düşüklüğü nedeni ile elenen hasta sayımız 1 (% 1). O an Hastanede yattığı için elenen hasta sayımız 1 (% 1).



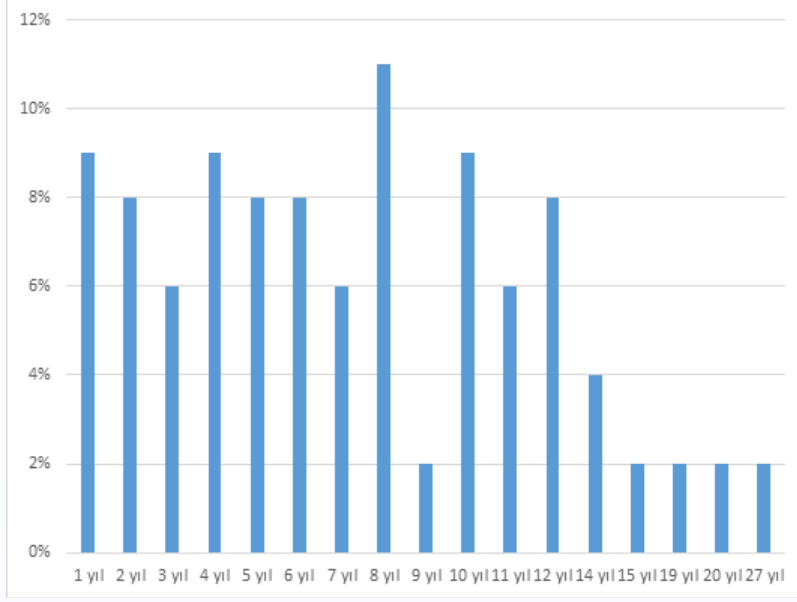
## OCAK 2016-ARALIK 2016 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İÇİN ÇAĞRILAN 192 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ

Ocak 2016-Aralık 2016 arası, Kadavra'dan nakil olan hastaların çağrılma listesindeki sıralaması; 5.ci sırada olup nakil olan hasta sayımız 11 (% 15). 4.cü sırada olup nakil olan hasta sayımız 10 (% 15). 2.ci sırada olup nakil olan hasta sayımız 10 (% 15). 3.cü sırada olup nakil olan hasta sayımız 7 (% 11). 6.sırada olup nakil olan hasta sayımız 7 (% 10). 1.sırada olup nakil olan hasta sayımız 6 (% 8). 7.ci sırada olup nakil olan hasta sayımız 5 (% 7). 9.cu sırada olup nakil olan hasta sayımız 4 (% 6). 8.ci sırada olup nakil olan hasta sayımız 3 (% 4). 14.sırada olup nakil olan hasta sayımız 2 (% 3). 10.cu sırada olup nakil olan hasta sayımız 1 (% 1). 11.sırada olup nakil olan hasta sayımız 1 (% 1). 18.ci sırada olup nakil olan hasta sayımız 1 (% 1). 19.cu sırada olup nakil olan hasta sayımız 1 (% 1). 20.ci sırada olup nakil olan hasta sayımız 1 (% 1). 24.cü sırada olup nakil olan hasta sayımız 1 (% 1).



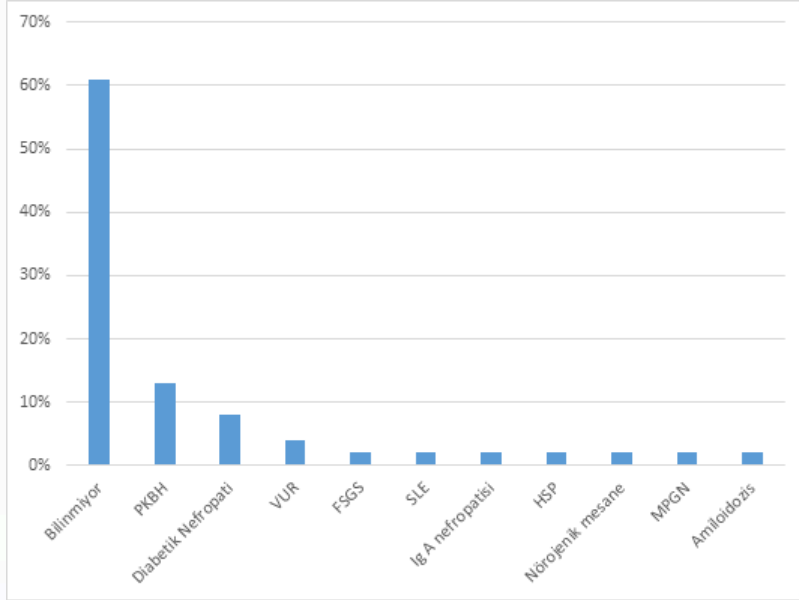
**OCAK 2016-ARALIK 2016 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKİL OLAN HASTALARIMIZIN GELEN LİSTEDEKİ SIRALARINA GÖRE NAKİL OLMA DURUMLARI**

Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakil yapılan 53 hastamızın diyalizde bekleme süreleri; 1 yıllık hasta sayımız 5 (% 9). 2 yıllık hasta sayımız 4 (% 8). 3 yıllık hasta sayımız 3 (% 6). 4 yıllık hasta sayımız 5 (% 9). 5 yıllık hasta sayımız 4 (% 8). 6 yıllık hasta sayımız 4 (% 8). 7 yıllık hasta sayımız 3 (% 6). 8 yıllık hasta sayımız 6 (% 11). 9 yıllık hasta sayımız 1 (% 2). 10 yıllık hasta sayımız 5 (% 9). 11 yıllık hasta sayımız 3 (% 6). 12 yıllık hasta sayımız 4 (% 8). 14 yıllık hasta sayımız 2 (% 4). 15 yıllık hasta sayımız 1 (% 2). 19 yıllık hasta sayımız 1 (% 2). 20 yıllık hasta sayımız 1 (% 2). 27 yıllık hasta sayımız 1 (% 2).



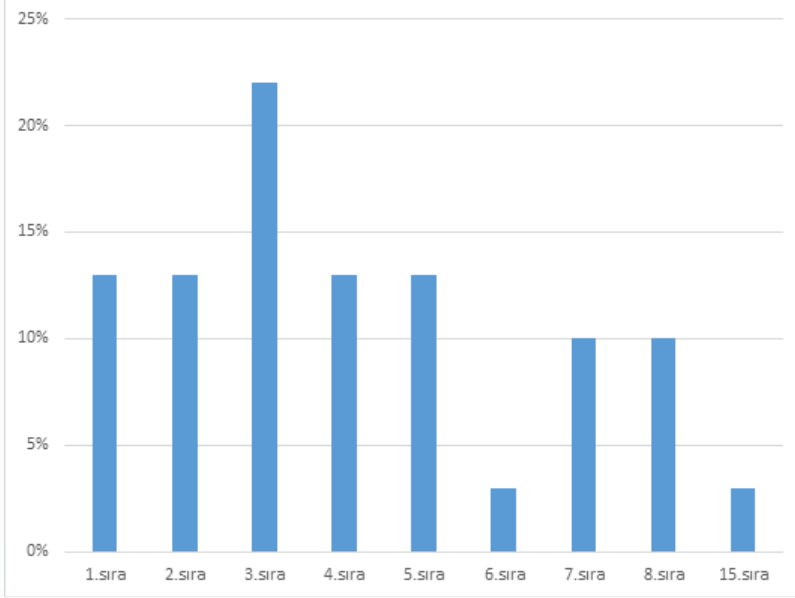
## OCAK 2016-ARALIK 2016 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 53 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ

Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Kadavra'dan nakil olan hastalarımızın KRY Etiyolojileri; 32 hastamızın etiyojilerini bilmiyoruz (% 61). 7 hastamız PKBH (% 13). 1 hastamız Lupus Nefriti (% 2). 1 hastamız FSGS (% 2). 4 hastamız diabetik nefropati (% 8). 1 hastamız HSP (% 2). 1 hastamız Ig A nefropatisi (% 2). 2 hastamız VUR (% 4). 1 hastamız nörojenik mesane (% 2). 1 hastamız MPGN (% 2). 1 hastamız FMF (% 2).



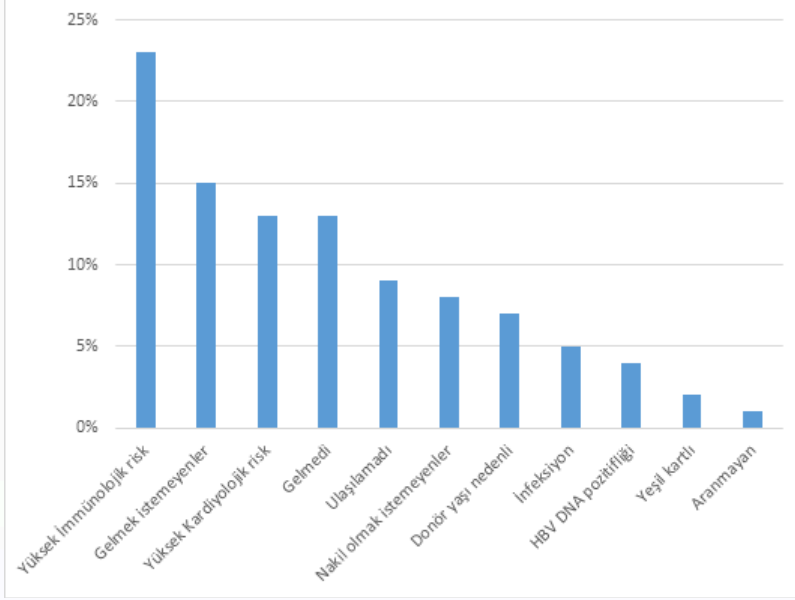
## OCAK 2016-ARALIK 2016 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN HASTALARIMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ

Ocak 2017-Aralık 2017 arası Kadavra'dan nakil olan hastalarımızın çağırılma listelerindeki sıraları; 5 hastamız (% 13) 1.ci sırada. 5 hastamız (% 13) 2.ci sırada. 9 hastamız (% 22) 3.cü sırada. 5 hastamız (% 13) 4.cü sırada. 5 hastamız (% 13) 5.ci sırada. 1 hastamız (% 3) 6.cı sırada. 4 hastamız (% 10) 7.ci sırada. 4 hastamız (% 10) 8.ci sırada. 1 hastamız (% 3) 15.ci sırada.



**OCAK 2017-ARALIK 2017 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN NAKİL LAN HASTALARIMIZIN GELEN LİSTEDEKİ SIRALARI**

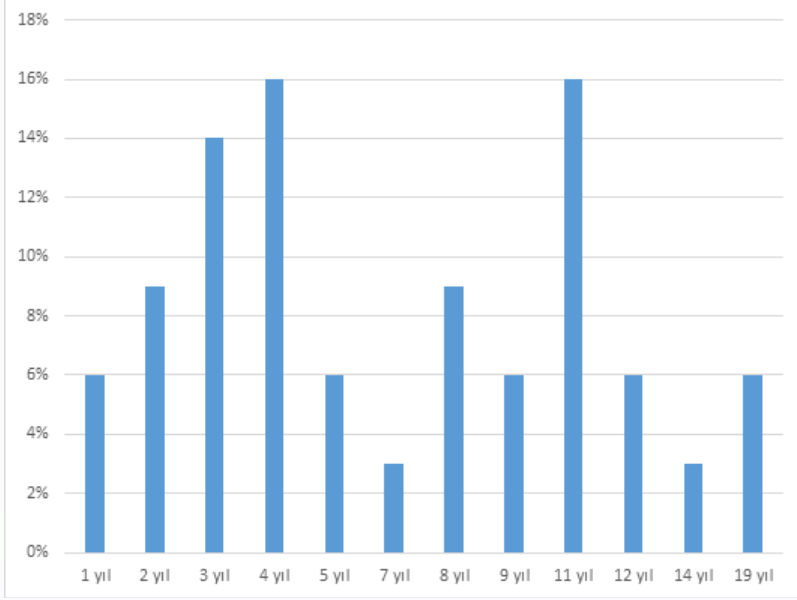
Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Kadavra Böbrek Nakli için listede olan ama elenen 85 hastamızın elenme nedenleri; 19 hastamız (% 22) yüksek immünolojik nedenle elenmiş. 13 hastamız (% 15) gelmek istemedi. 11 hastamız (% 13) yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenmiş. 11 hastamız (% 13) gelmemiş. 8 hastamıza (% 9) ulaşılamamış. 7 hastamız (% 8) nakil olmak istememiş. 6 hastamız (% 7) donör yaşı nedeniyle, ile nakil olmak istememiş. 4 hastamız (% 5) enfeksiyon nedeni ile elenmiş. 3 hastamız (% 4) HBV DNA pozitifliği nedeniyle elenmiş. 2 hastamız (% 2) yeşil kartlı olduğu için elenmiş. 1 hastamız (% 1) aranmamış.



## OCAK 2017-ARALIK 2017 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İÇİN ÇAĞRILAN 85 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ

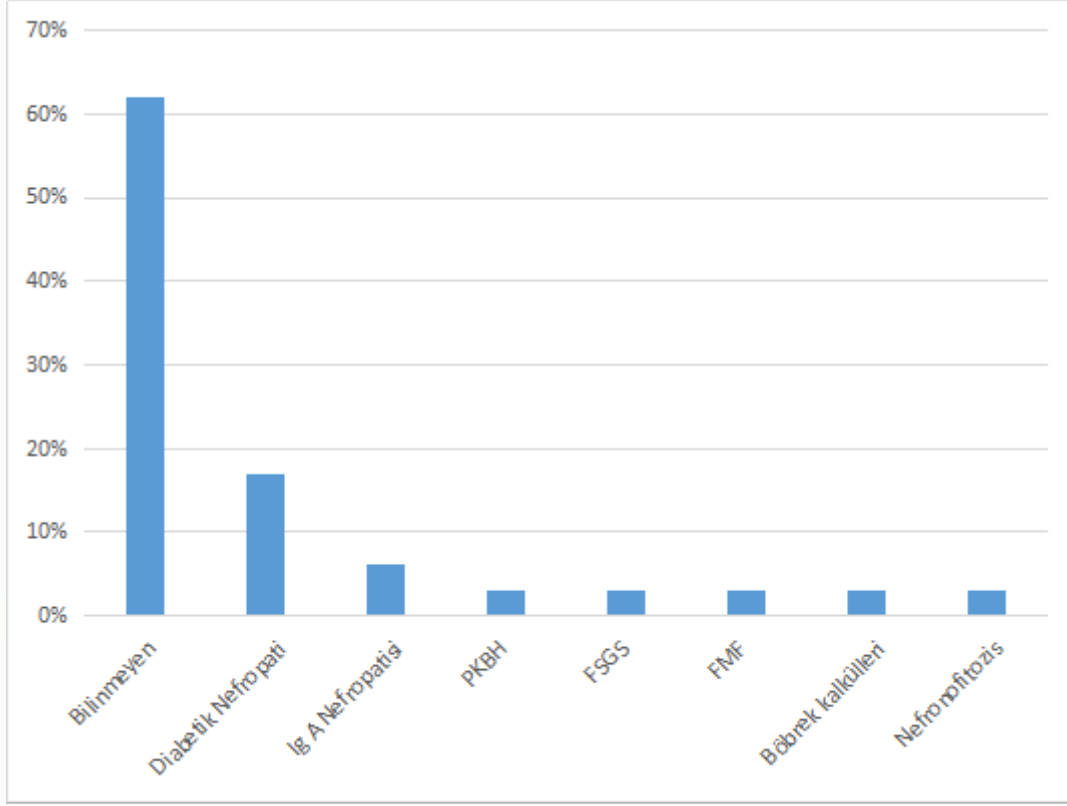


Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 32 hastamızın Diyalizde bekleme süreleri; 2 hastamızın diyalizde bekleme süreleri 1 yıl (% 6). 3 hastamızın 2 yıl (% 9). 4 hastamızın 3 yıl (% 14). 5 hastamızın 4 yıl (% 16). 2 hastamızın 5 yıl (% 6). 1 hastamızın 7 yıl (% 3). 3 hastamızın 8 yıl (% 9). 2 hastamızın 9 yıl (% 6). 5 hastamızın 11 yıl (% 16). 2 hastamızın 12 yıl (% 6). 1 hastamızın 14 yıl (% 3). 2 hastamızın 19 yıl (% 6).



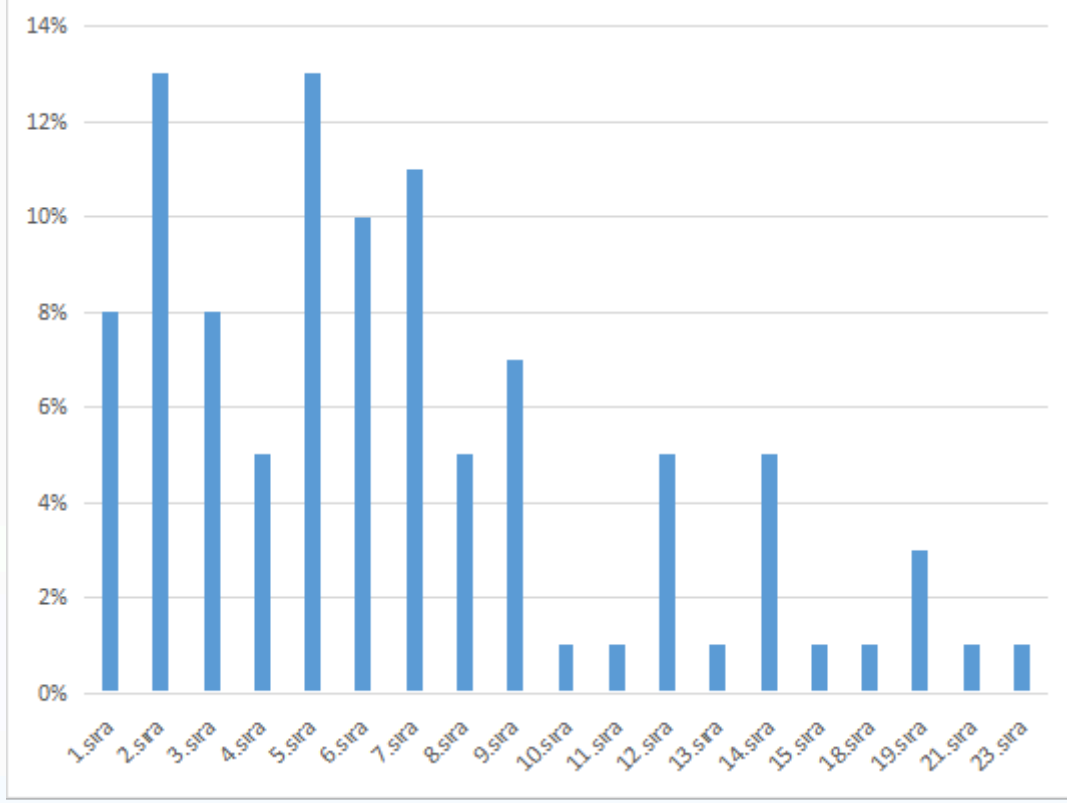
**OCAK 2017-ARALIK 2017 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 32 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

Ocak 2017-Aralık 2017 arası Kadavra'dan nakil olan hastalarımızın KRY nedenleri; 20 hastamızın (% 62) etyolojileri bilinmiyor. 5 hastamızın (% 17) Diabetik Nefropati. 2 hastamızın (% 6) Ig A Nefropati. 1 hastamız (% 3) PKBH. 1 hastamız (% 3) FSGS. 1 (% 3) hastamız FMF. 1 hastamızın (% 3) böbrek kaybı nedeni böbrek taşları. 1 hastamız (% 3) nefronofitozis.



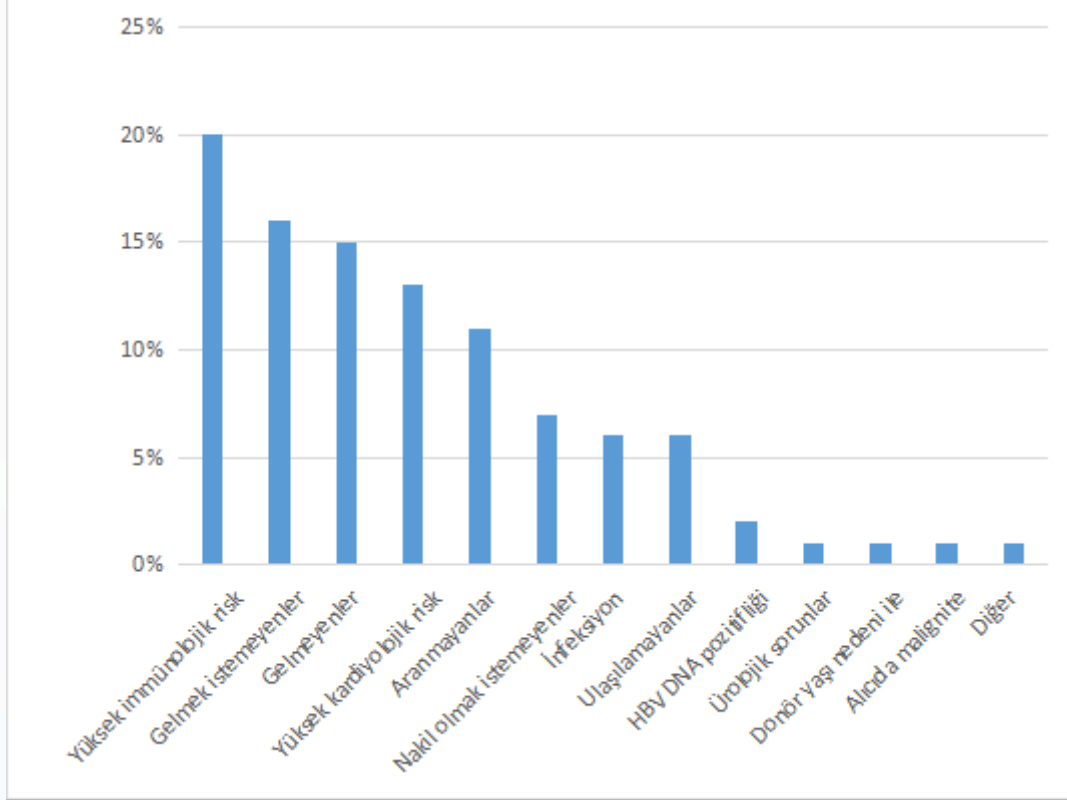
**OCAK 2017-ARALIK 2017 TARİHLERİARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİNDE NAKİL OLAN 20 HASTAMIZIN KRY NEDENLERİ**

Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Kadavra'dan Böbrek Nakli olan 77 hastamızın çağırılma listesindeki sıraları; 10 hastamız (% 13) 2.sırada. 10 hastamız (% 13) 5.sıradaymış. 8 hastamız (% 11) 7.sırada. 7 hastamız (% 10) 6.sırada. 6 hastamız (% 8) 1.sırada. 6 hastamız (% 8) 3.sırada. 5 hastamız (% 7) 9.sırada. 4 hastamız (% 5) 4.sırada. 4 hastamız (% 5) 8.sırada. 4 hastamız (% 5) 12.sırada. 4 hastamız (% 5) 14.sırada. 2 hastamız (% 3) 19.sırada. 1 hastamız (% 1) 10.sırada. 1 hastamız (% 1) 11.sırada. 1 hastamız (% 1) 13.sırada. 1 hastamız (% 1) 15.sırada. 1 hastamız (% 1) 18.sırada. 1 hastamız (% 1) 21.sırada. 1 hastamız (% 1) 23.sırada.



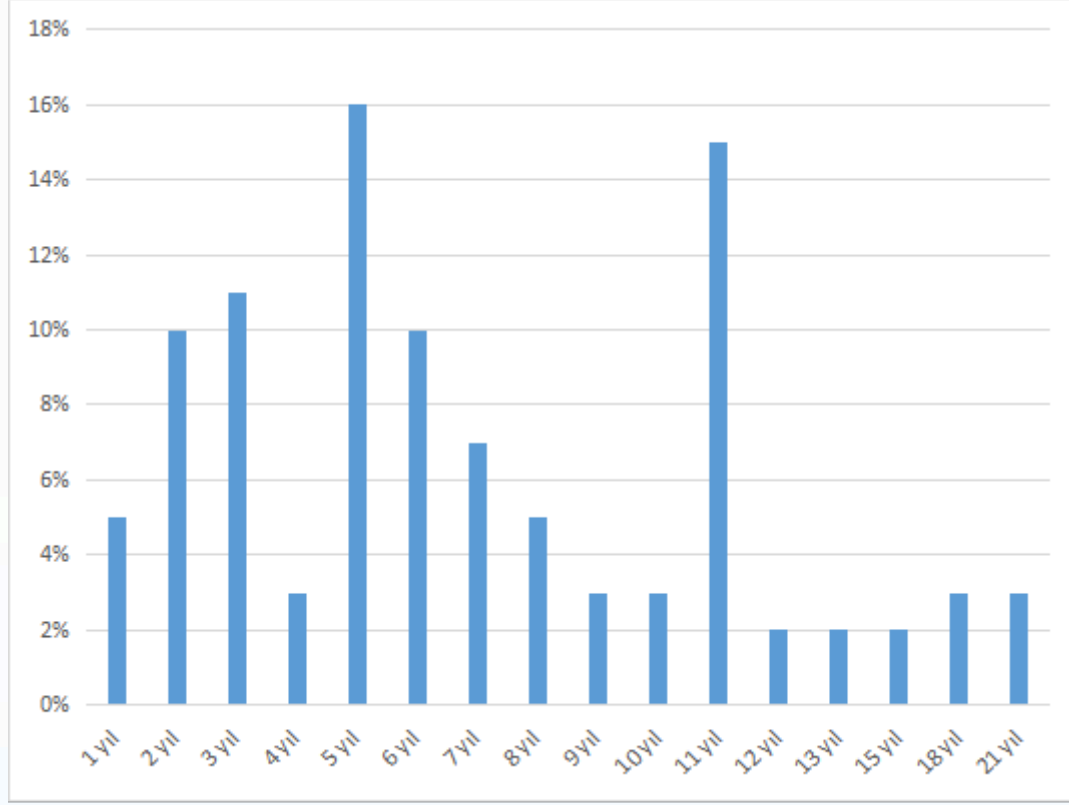
**OCAK 2018-ARALIK 2018 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 77 HASTAMIZIN GELEN LİSTEDEKİ SİRALARI**

Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında yapılan 60 Kadavra Böbrek Nakli geriye doğru incelendiğinde, listede adı olmasına rağmen elenen hastalarımızın elenme nedenleri; 54 hastamız (% 20) yüksek immünojenik risk nedeni ile elenmiş, 43 hastamız (% 16) gelmek istememiş, 41 hastamız (% 15) gelmemiş. Yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 36 (% 13). 31 hastamız (% 11) aranmamış. 19 hastamız (% 7) nakil olmak istemediklerini belirtmiş. 18 hastamız (% 6) enfeksiyon nedeni ile elenmiş. 17 hastamıza (% 6) ulaşamamış. HBV DNA pozitifliği nedeni ile elenen hasta sayımız 6 (% 2). 4 hastamız ürolojik nedenlerle elenmiş (% 1). Donör yaşı nedeni ile nakil olmak istemeyen hasta sayımız 3 (% 1). Alıcıda bulunan malignite nedeni ile elenen hasta sayımız 3 (% 1). Diğer nedenlerle elenen hasta sayımız 2 (% 1).



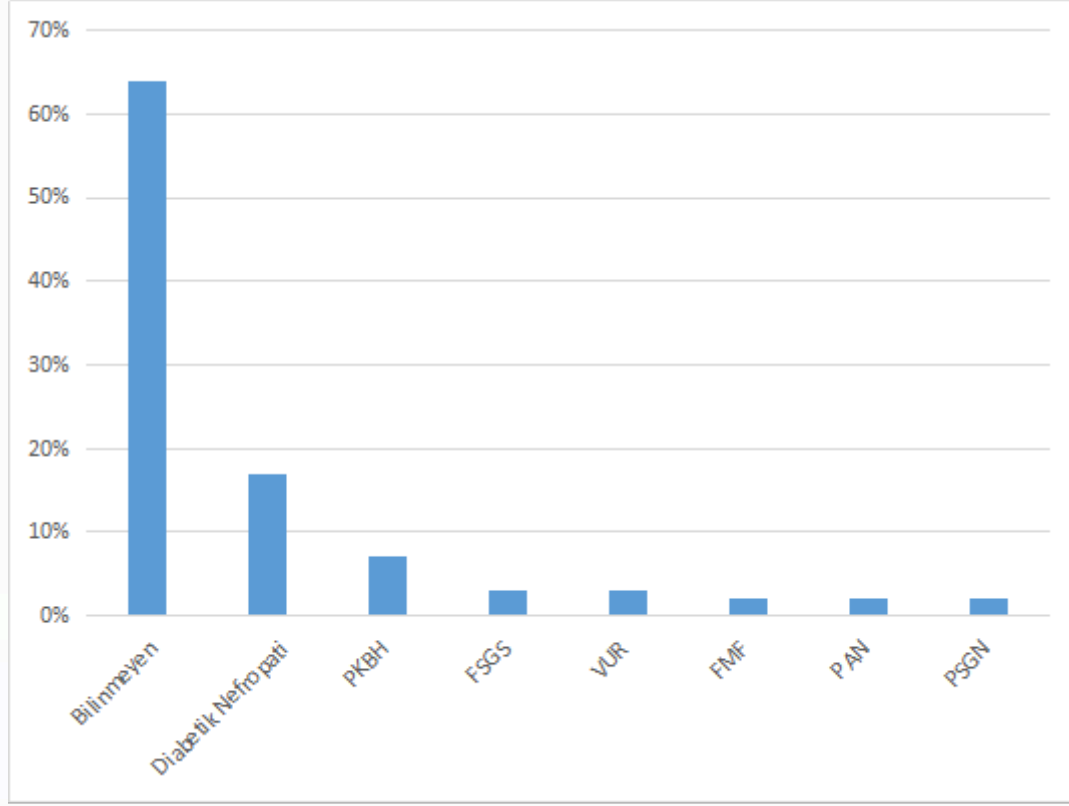
**OCAK 2018-ARALIK 2018 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİNDE GELEN LİSTEDE İSİMLERİ OLMASINA RAĞMEN ELENE HASTALARIMIZIN ELENE NEDENLERİ**

Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında yapılan Kadavra'dan Böbrek Nakli olan 61 hastamızın diyalizde bekleme süreleri; 1 yıl bekleyen hasta sayımız 3 (% 5). 2 yıl bekleyen hasta sayımız 6 (% 10). 3 yıl bekleyen hasta sayımız 7 (% 11). 4 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 3). 5 yıl bekleyen hasta sayımız 10 (% 16). 6 yıl bekleyen hasta sayımız 6 (% 10). 7 yıl bekleyen hasta sayımız 4 (% 7). 8 yıl bekleyen hasta sayımız 3 (% 5). 9 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 3). 10 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 3). 11 yıl bekleyen hasta sayımız 9 (% 15). 12 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2). 13 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2). 15 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2). 18 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 3). 21 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 3).



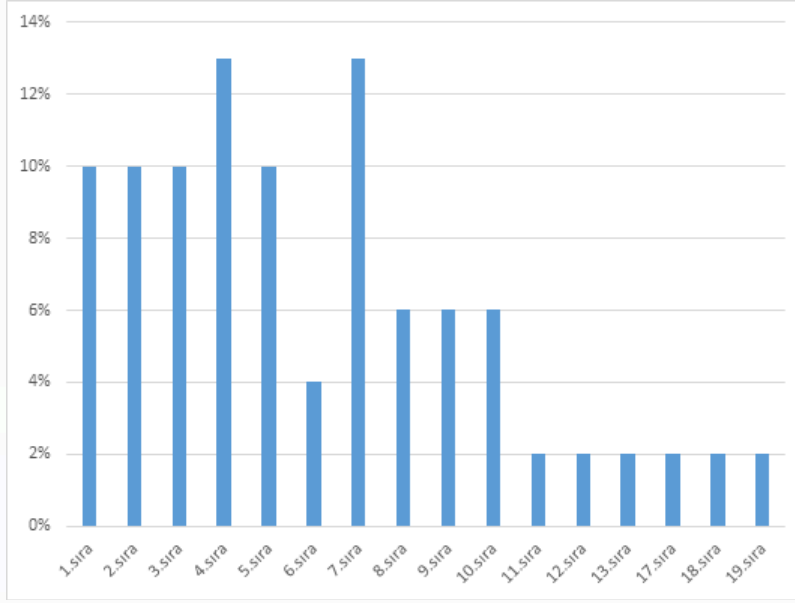
**OCAK 2018-ARALIK 2018 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 61 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Kadavra'dan Böbrek Nakli olan 60 hastamızın KRY nedenleri; 38 hastamızın (% 64) etyolojisini bilmiyoruz. 10 hastamız (% 17) Diabetik nefropati. 4 hastamızın (% 7) KRY nedeni PKBH. 2 hastamız (% 3) FSGS. VUR teşhisi olan hasta sayımız 2 (% 3). 2 hastamız (% 2) FMF tanıları ile diyalize başlamış. 1 hastamız PAN (% 2). 1 hastamız PSGN (% 2).



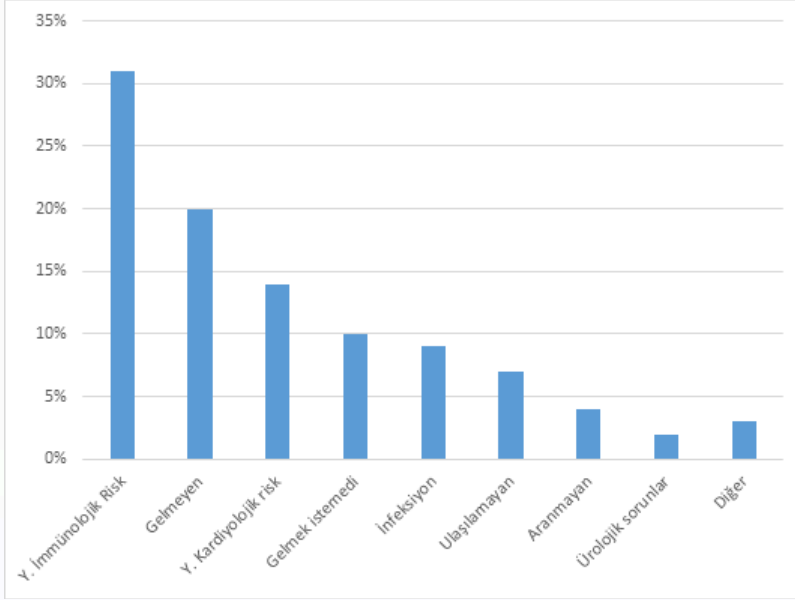
**OCAK 2018-ARALIK 2018 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 60 HASTAMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ**

Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında nakil olan 53 hastamızın, çağırılma listelerindeki sıraları; Listede 1.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 10); Listede 2.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 10); Listede 3.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 10); Listede 4.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 7 (% 13); Listede 5.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 5 (% 10); Listede 6.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 4); Listede 7.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 7 (% 13); Listede 8.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 3 (% 6); Listede 9.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 3 (% 6); Listede 10.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 4 (% 6); Listede 11.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2); Listede 12.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2); Listede 13.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2); Listede 17.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2); Listede 18.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 2 (% 2); Listede 19.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 1 (% 2).



## OCAK 2019-ARALIK 2019 TARİHLERİ ARASINDA NAKİL OLAN 53 HASTAMIZIN, ÇAĞRILMA LİSTELERİNDEKİ SİRALARI

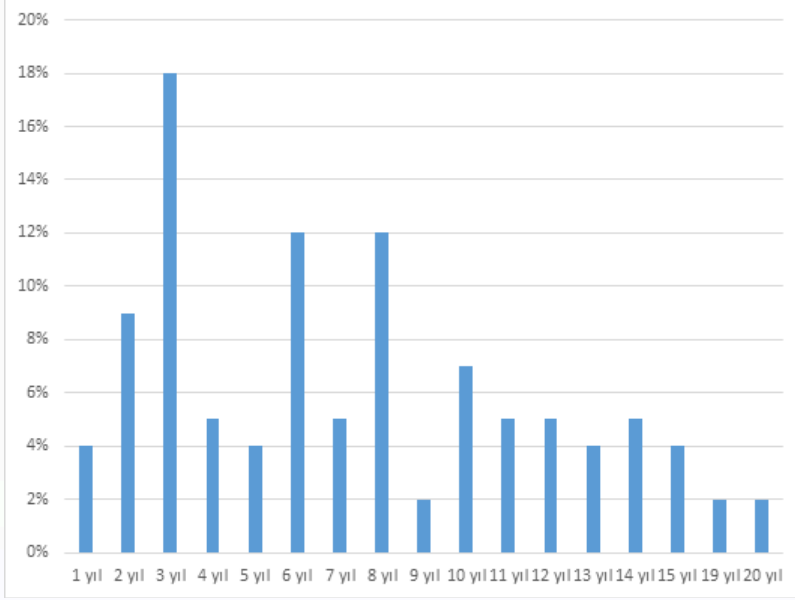
Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında yapılan 53 Kadavra nakli için gönderilen listede isimleri olan 220 hastamızın elenme nedenleri; Yüksek immünolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 68 (% 31). Gelmeyen hasta sayımız 43 (% 20). Yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 31 (% 14). Gelmek istemeyen hasta sayımız 23 (% 10). İnfeksiyon nedeni ile elenen hasta sayımız 20 (% 9). Ulaşılamayan hasta sayımız 16 (% 7). Aranmayan hasta sayımız 9 (% 4). Ürolojik sorunları nedeni ile elenen hasta sayımız 4 (% 2). Genel durum bozukluğu nedeni ile elenen hasta sayımız 3 (% 1). Kadavra donör yaşı nedeni ile nakil olmak istemeyen hasta sayımız 1. Alıcıdaki malignite nedeni ile elenen hasta sayımız 1.



**OCAK 2019-ARALIK 2019 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 53 KADAVRA NAKLİ İÇİN GÖNDERİLEN LİSTEDE İSİMLERİ OLAN 220 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ**

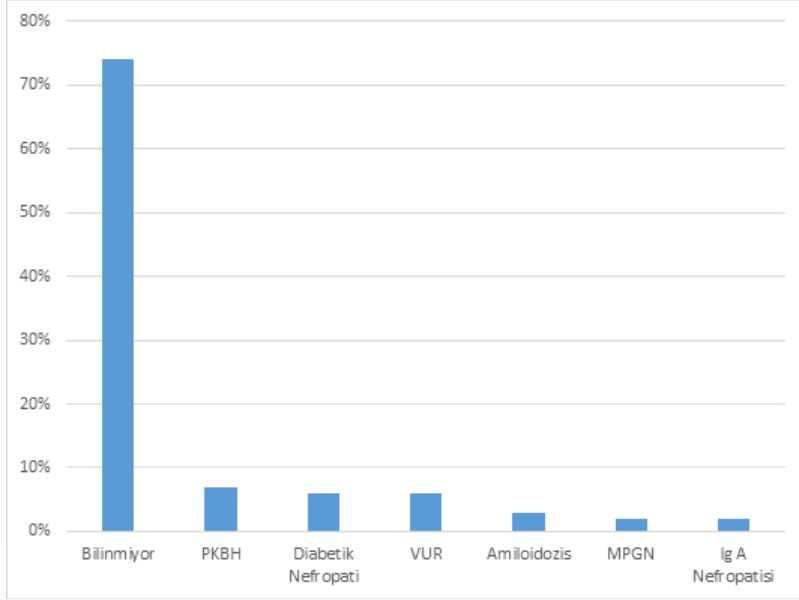


Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında yapılan 53 Kadavra Böbrek Nakli'nde nakil olan 57 hastamızın diyalizde bekleme süreleri; 2 hastamızın (% 4) diyalizde bekleme süreleri 1 yıl; 5 hastamızın (% 9) 2 yıl; 8 hastamızın (% 14) 3 yıl; 3 hastamızın (% 5) 4 yıl; 2 hastamızın (% 4) 5 yıl; 7 hastamızın (% 12) 6 yıl; 3 hastamızın (% 5) 7 yıl; 7 hastamızın (% 12) 8 yıl; 1 hastamızın (% 2) 9 yıl; 4 hastamızın (% 7) 10 yıl; 3 hastamızın (% 5) 11 yıl; 3 hastamızın (% 5) 12 yıl; 2 hastamızın (% 4) 13 yıl; 3 hastamızın (% 5) 14 yıl; 2 hastamızın (% 4) 15 yıl; 1 hastamızın (% 2) 19 yıl; 1 hastamızın (% 2) 20 yıl.



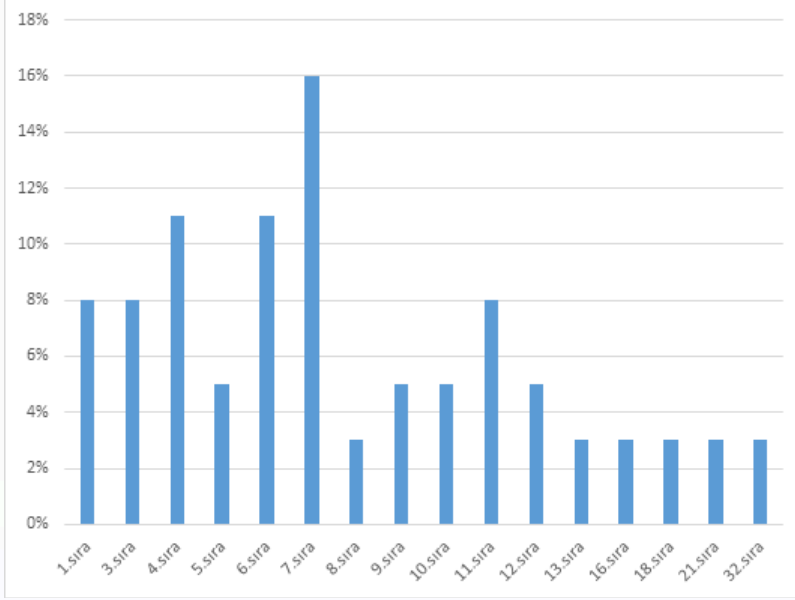
**OCAK 2019-ARALIK 2019 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 53 KADAVRA BÖBREK NAKLİ'NDE BÖBREK NAKLİ OLAN 57 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 54 hastamızın KRY etyolojileri; 40 hastamızın (% 74) KRY etyolojilerini bilmiyoruz. KRY etyolojisi PKBH olan hasta sayımız 4 (% 7). 3 hastamız (% 6) Diabetik Nefropati. 1 hastamız (% 2) Ig A nefropati. 3 hastamızın (% 6) KRY etyolojisi VUR. 1 hastamız (% 2) MPGN. 2 hastamız (% 3) Amiloidozis.



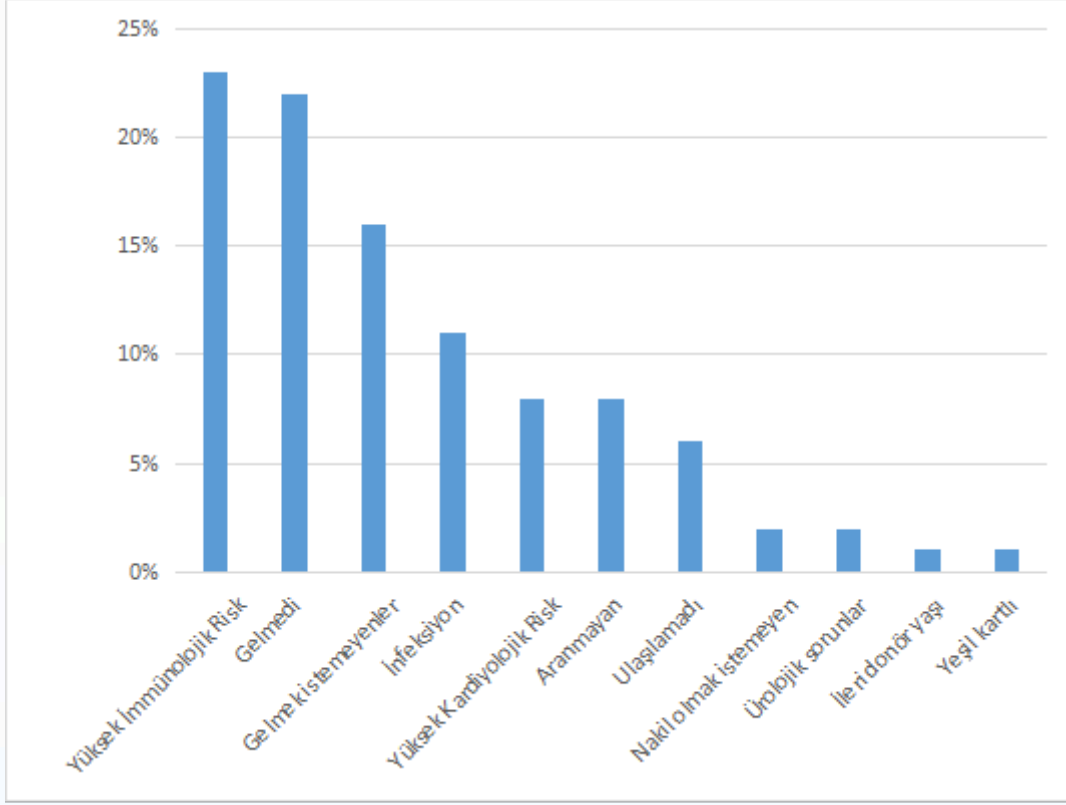
## OCAK 2019-ARALIK 2019 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 54 HASTAMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ

Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan 28 Kadavra'dan böbrek naklinde nakil olan 37 hastamızın gelen listedeki sıralarına göre nakil olma durumları; Listede 1.sırada olan 3 hastamıza (% 8) nakil yapılmış. 3.sırada olan ve nakil olan hasta sayımız 3 (% 8). Nakil olan 4 hastamız (% 11) 4.sıradaymış. 2 hastamız (% 5) 5.sırada. 4 hastamız (% 11) 6.sırada. 6 hastamız (% 16) 7.sırada. 1 hastamız (% 3) 8.sırada. 2 hastamız (% 5) 9.sırada. 2 hastamız (% 5) 10.sırada. 3 hastamız (% 8) 11.sırada. 2 hastamız (% 5) 12.sırada. 1 hastamız (% 3) 13.sırada. 1 hastamız (% 3) 16.sırada. 1 hastamız (% 3) 18.sırada. 1 hastamız (% 3) 21.sırada. 1 hastamız (% 3) 32.sırada.



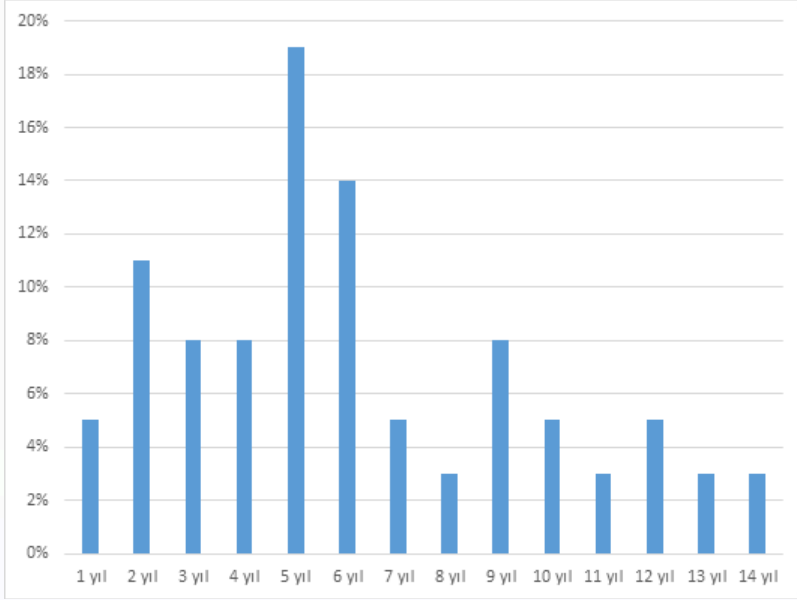
**OCAK 2020-ARALIK 2020 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 28 KADAVRA BÖBREK NAKLİNDE NAKİL OLAN 37 HASTAMIZIN GELEN LİSTEDEKİ SIRALARINA GÖRE NAKİL OLMA DURUMLARI**

Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan 28 Kadavra Böbrek Nakli için isimleri gelen listede olan 194 hastamızın elenme nedenleri; 46 hastamız (% 23) yüksek immünolojik risk nedeni ile elenmiş. Gelmediği için elenen hasta sayımız 40 (% 22). 31 hastamız (% 16) gelmek istememiş. 23 hastamız (% 11) enfeksiyon nedeni ile elenmiş. 17 hastamızın (% 8) elenme nedeni yüksek kardiyolojik risk. 17 hastamız (% 8) aranmamış. 11 hastamıza (% 6) ulaşılamamış. 3 hastamız (% 2) nakil olmak istememiş. 3 hastamız (% 2) mevcut ürolojik sorunları nedeni ile elenmiş. 2 hastamız (% 1) donör yaşı nedeni ile nakil olmak istememiş. 1 hastamız (% 1) yeşil kartlı olduğu için elenmiş.



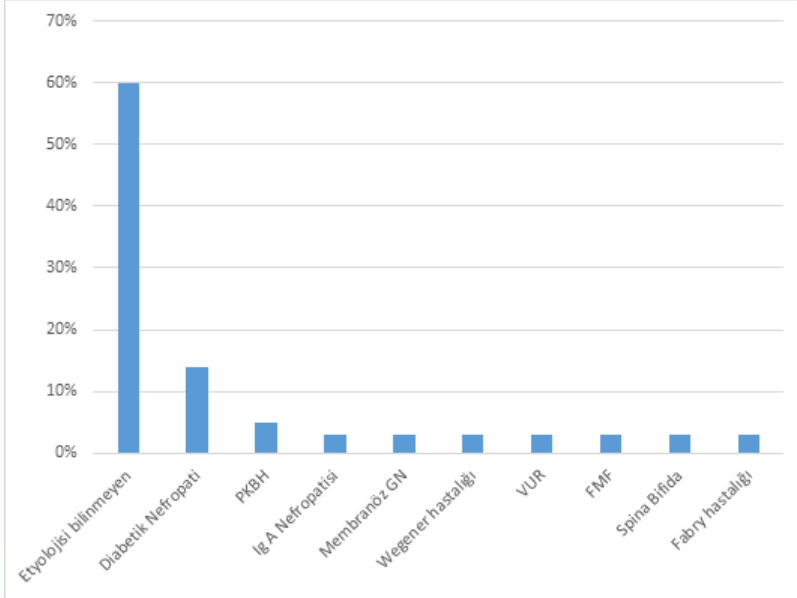
**OCAK 2020-ARALIK 2020 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 28 KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İÇİN İSİMLERİ GELEN LİSTEDE OLAN 194 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ**

Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan Kadavra'dan böbrek nakli işlemiyle nakil olan 37 hastamızın diyalizde bekleme süreleri: 1 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 2 (% 5); 2 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 4 (% 11); 3 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 3 (% 8); 4 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 3 (% 8); 5 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 7 (% 19); 6 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 5 (% 14); 7 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 2 (% 5); 8 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 1 (% 3); 9 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 3 (% 8); 10 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 2 (% 5); 11 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 1 (% 3); 12 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 2 (% 5); 13 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 1 (% 3); 14 yıldır diyalizde olan hasta sayımız 1 (% 3).



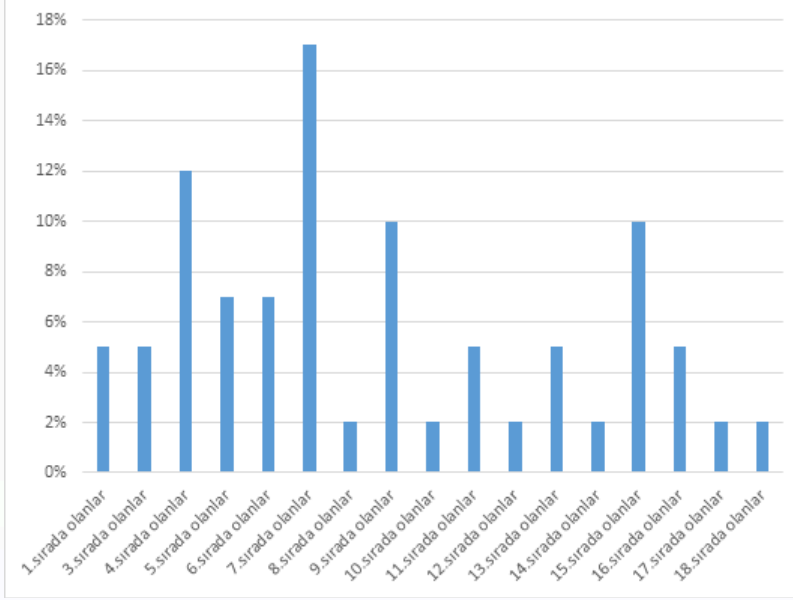
**OCAK 2020-ARALIK 2020 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İŞLEMİNDE NAKİL OLAN 37 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 37 hastamızın KRY etyolojileri: 23 hastamızın (% 60) KRY etyolojisini bilmiyoruz; 5 hastamız (% 14) diabetik nefropati; 5 hastamız (% 5) PKBH; Ig A nefropatisi, Membranöz glomerülonefrit, Wegener hastalığı, VUR, FMF, Spina Bifida ve Fabry olan hasta sayımız 1.



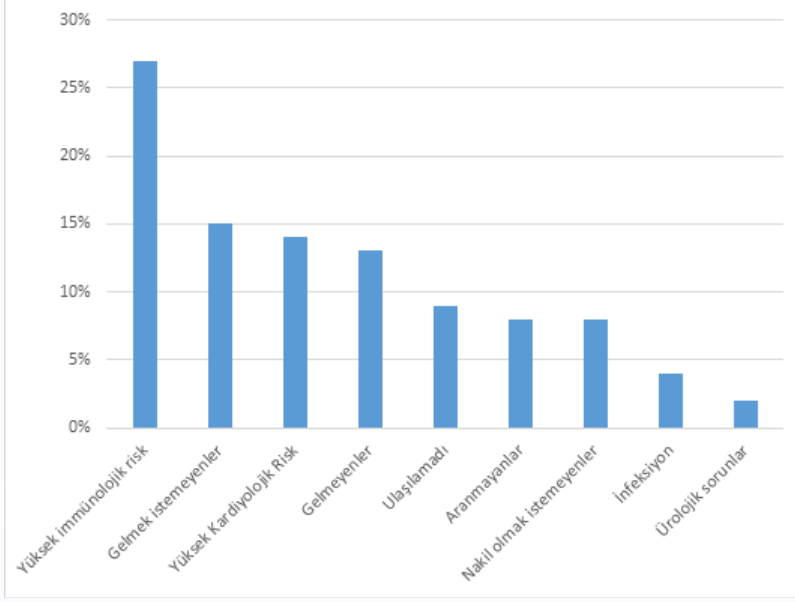
## OCAK 2020-ARALIK 2020 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 37 HASTAMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ

Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında yapılan 34 Kadavra'dan böbrek nakli olan 42 hastamızın gelen listelerdeki sıraları: 2 hastamız (% 5) 1.sırada; 2 hastamız (% 5) 3.sırada. 5 hastamız (% 12) 4.sırada; 3 hastamız (% 7) 5.sırada; 3 hastamız (% 7) 6.sırada; 7 hastamız (% 17) 7.sırada; 1 hastamız (% 2) 8.sırada; 4 hastamız (% 10) 9.sırada; 1 hastamız (% 2) 10.sırada; 2 hastamız (% 5) 11.sırada; 1 hastamız (% 2) 12.sırada; 2 hastamız (% 5) 13.sırada; 1 hastamız (% 2) 14.sırada; 4 hastamız (% 10) 15.sırada; 2 hastamız (% 5) 16.sırada; 1 hastamız (% 2) 17.sırada; 1 hastamız (% 2) 18.sırada.



**OCAK 2021-ARALIK 2021 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 34 KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 42 HASTAMIZIN GELEN LİSTELERDEKİ SIRALARI**

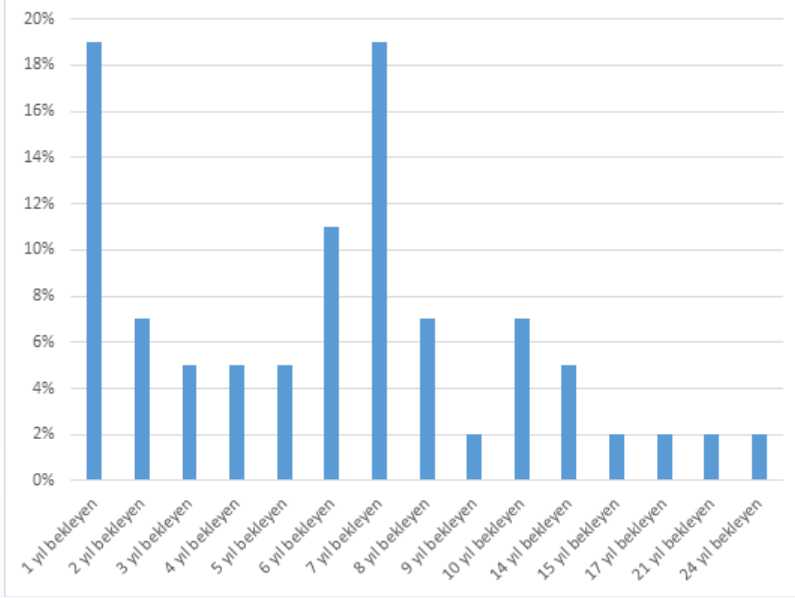
Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında yapılan 34 Kadavra Böbrek Nakli için isimleri listede olan 235 hastamızın elenme nedenleri: 63 hastamız (% 27) yüksek immünojenik risk nedeni ile elenmiş; 36 hastamız (% 15) gelmek istememiş; Yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenen hasta sayımız 32 (% 14); Gelmeyen hasta sayımız 31 (% 13); 21 hastamıza (% 9) ulaşılammış; 18 hastamız (% 8) aranmamış; Nakil olmak istemeyen hasta sayımız 19 (% 8). İnfeksiyon nedeni ile elenen hasta sayımız 9 (% 4); 5 hastamız (% 2) ürolojik sorunları nedeni ile elenmiş. 1 hastamızda malignite gelişmiş.



## OCAK 2021-ARALIK 2021 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN 34 KADAVRA BÖBREK NAKLİ İÇİN İSİMLERİ LİSTEDE OLAN 235 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ

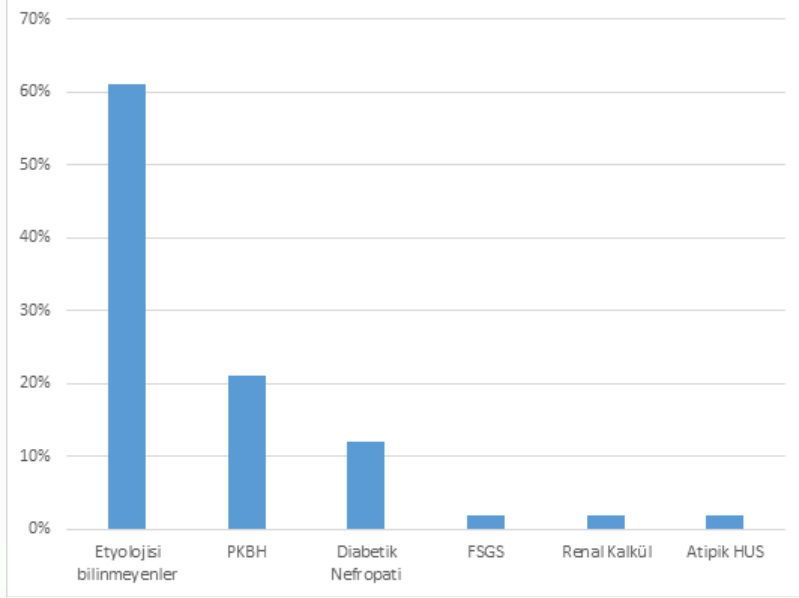


Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında yapılan Kadavra Böbrek Nakli işleminde nakil olan 42 hastamızın diyalizde bekleme süreleri: 8 hastamız (% 19) 1 yıl beklemiş; 3 hastamız (% 7) 2 yıl beklemiş; 3 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 5); 4 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 5); 5 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 5); 6 yıl bekleyen hasta sayımız 4 (% 11); 7 yıl bekleyen hasta sayımız 8 (% 19); 8 yıl bekleyen hasta sayımız 3 (% 7); 9 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2); 10 yıl bekleyen hasta sayımız 3 (% 7); 14 yıl bekleyen hasta sayımız 2 (% 5); 15 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2); 17 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2); 21 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2); 24 yıl bekleyen hasta sayımız 1 (% 2).



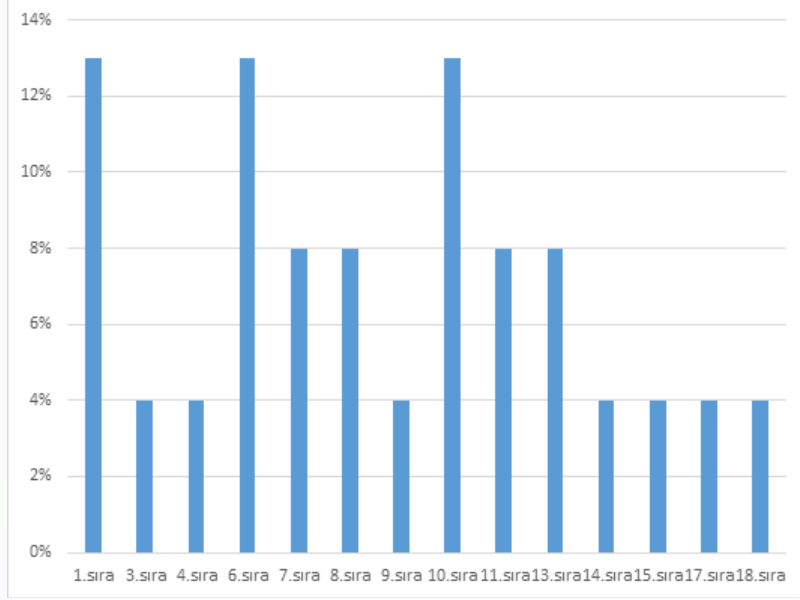
**OCAK 2021-ARALIK 2021 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA BÖBREK NAKLİ İŞLEMLERİNDE NAKİL OLAN 42 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 42 hastamızın KRY etyolojileri: 25 hastamızın (% 61) etyolojilerini bilmiyoruz; 9 hastamızın (% 21) PKBH; 5 hastamız (% 12) Diabetik Nefropati; 1 hastamız (% 2) FSGS; 1 hastamız (% 2) renal kalkül'ler nedeni ile böbreklerini kaybederken, 1 hastamızın (% 2) etyolojisi Atipik HUS.



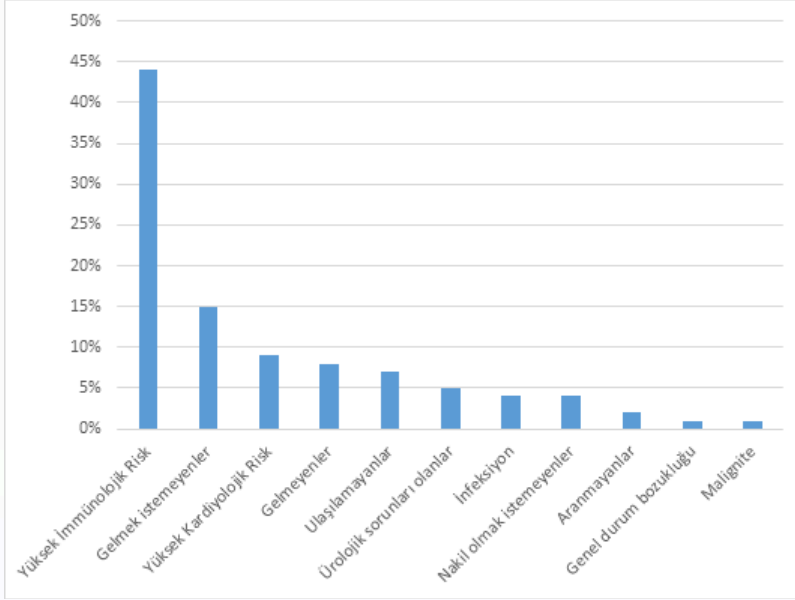
## OCAK 2021-ARALIK 2021 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 42 HASTAMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ

Ocak 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 24 hastamızın gelen listedeki sıraları: Nakil olan 3 hastamız (% 13) 1.sırada; Nakil olan 1 hastamız (% 4) 3.sırada; Nakil olan 1 hastamız (% 4) 4.sırada; 6.sırada olup nakil olan hasta sayımız 3 (% 13); 7.sırada olup nakil olan hasta sayımız 2 (% 8); Nakil olan 2 hastamız (% 8) 8.sırada; Nakil olan 1 hastamız (% 4) 9.sırada; Nakil olan 3 hastamız (% 13) 10.sırada; Nakil olan 2 hastamız (% 8) 11.sırada; Nakil olan 2 hastamız (% 8) 13.sırada; Nakil olan bir hastamız (% 4) 14.sırada; Nakil olan 1 hastamız (% 4) 15.sırada; Nakil olan 1 hastamız (% 4) 17.sırada; Nakil olan 1 hastamız (% 4) 18.sırada.



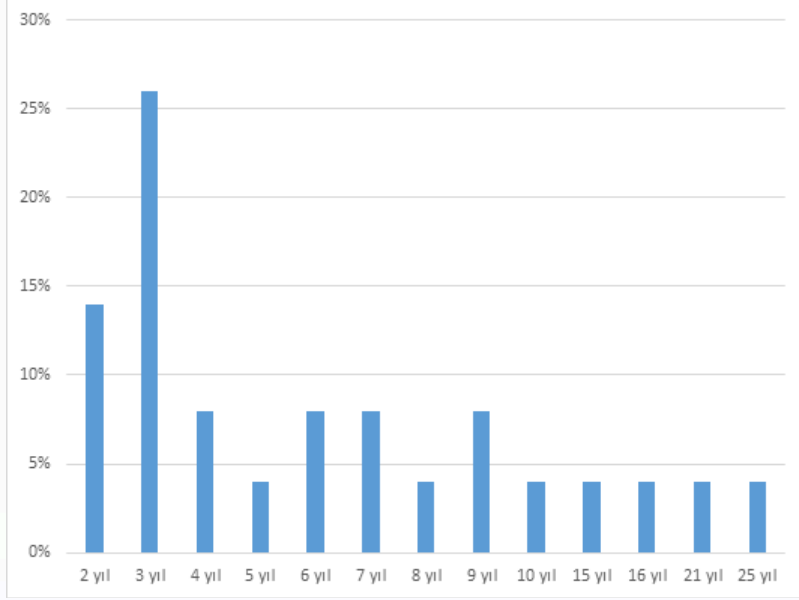
## OCAK 2022-ARALIK 2022 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 24 HASTAMIZIN GELEN LİSTEDEKİ SIRALARI

Ocak 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılan Kadavra'dan Böbrek Nakli için gelen listede isimleri olan 137 hastamızın elenme nedenleri: 61 hastamızın (% 44) elenme nedeni yüksek immünolojik risk; 20 hastamız (% 15) gelmek istememiş; 13 hastamız (% 9) yüksek kardiyolojik risk nedeni ile elenmiş; 11 hastamız (% 8) gelmemiş; 9 hastamıza (% 7) ulaşamamış; 7 hastamız (% 5) ürolojik sorunları nedeni ile elenmiş; 6 hastamızın (% 4) elenme nedeni enfeksiyon; 5 hastamız (% 4) nakil olmak istemediklerini söylemiş; 3 hastamız (% 2) aranmamış; 1 hastamız (% 1) genel durum bozukluğu, 1 hastamızda (% 1) yakın zamanda gelişen malignite nedeni ile elenmiş.



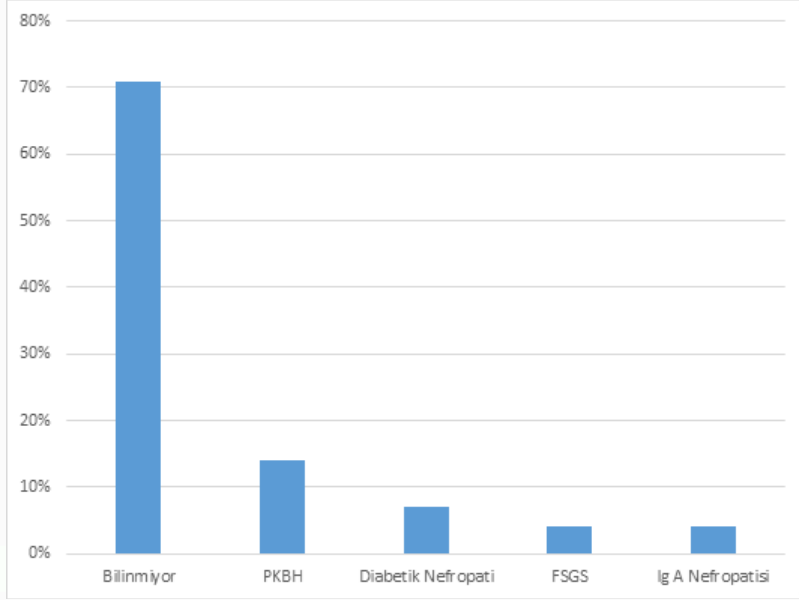
## OCAK 2022-ARALIK 2022 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İÇİN GELEN LİSTEDE İSİMLERİ OLAN 137 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ

Ocak 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 24 hastamızın diyalizde bekleme süreleri: 3 hastamız (% 14) 2 yıl beklemiş; 6 hastamız (% 26) 3 yıl, 2 hastamız (% 8) 4 yıl; 1 hastamız (% 4) 5 yıl; 2 hastamız (% 8) 6 yıl; 2 hastamız (% 8) 7 yıl, 1 hastamız (% 4) 8 yıl, 2 hastamız (% 8) 9 yıl, 1 hastamız (% 4) 10 yıl, 1 hastamız (% 4) 15 yıl, 1 hastamız (% 4) 16 yıl, 1 hastamız (% 4) 21 yıl, 1 hastamız (% 4) 25 yıl beklemiş.



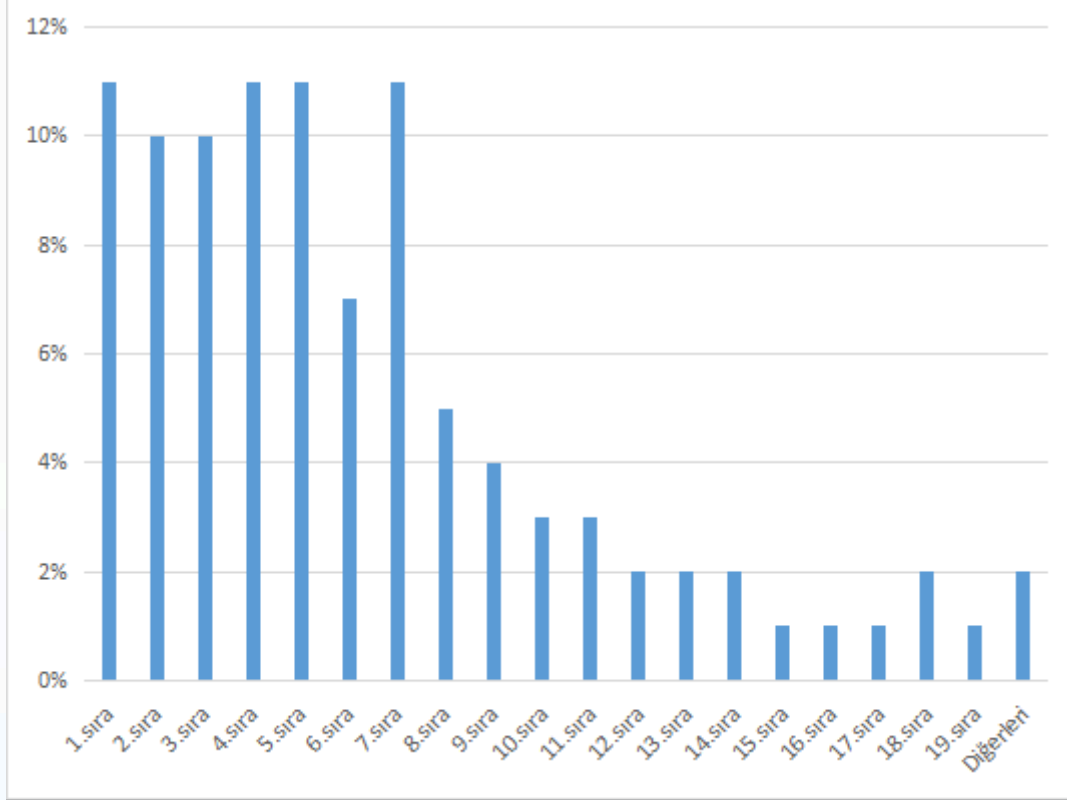
## OCAK 2022-ARALIK 2022 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 24 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ

Ocak 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılan Kadavra'dan böbrek naklinde nakil olan 23 hastamızın KRY etyolojileri: 16 hastamızın (% 71) KRY nedenini bilmiyoruz; 14 hastamız (% 14) PKBH; 2 hastamız (% 7) diabetik nefropati; 1 hastamız (% 4) FSGS, 1 hastamız (% 4) ise Ig A Nefropatisi.



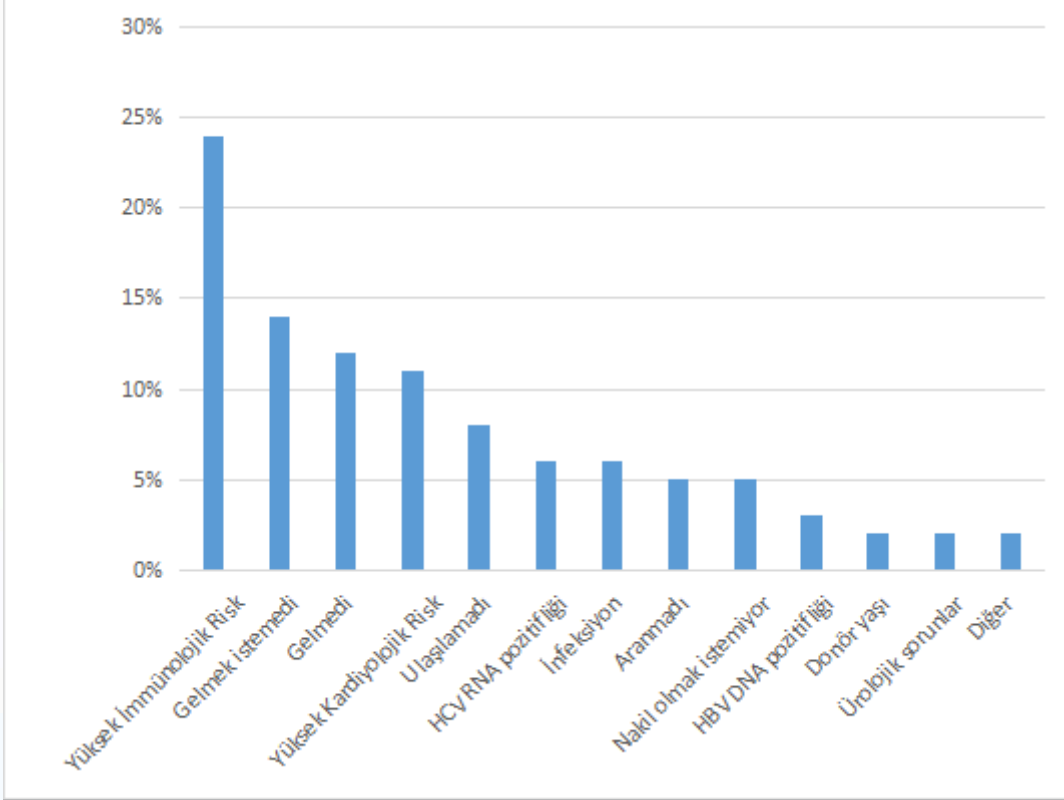
**OCAK 2022-ARALIK 2022 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİNDE NAKİLOLAN 23 HASTAMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ**

Ocak 2012-Aralık 2022 arası yapılan Kadavra'dan böbrek nakli işleminde nakil olan 447 hastamızın gelen listedeki yerleri: Nakil olan 50 hastamız (% 11) 1.sıradaymış; 44 hastamız (% 10) 2.sıradaymış; 3.sırada olup nakil olan hasta sayımız 44 (% 10); 51 hastamız (% 11) 4.sıradaymış; 51 hastamız (% 11) 5.sırada; 31 hastamız (% 7) 6.sırada; 48 hastamız (% 11) 7.sırada; 22 hastamız (% 5) 8.sırada; 19 hastamız (% 4) 9.sırada; 15 hastamız (% 3) 10.sırada; 13 hastamız (% 3) 11.sırada; 11 hastamız (% 2) 12.sırada; 9 hastamız (% 2) 13.sırada; 8 hastamız 14.sırada; 6 hastamız (% 1) 15.sırada; 3 hastamız (% 1) 16.sırada; 3 hastamız (% 1) 17.sırada; 7 hastamız (% 2) 18.sırada; 4 hastamız (% 1) 19.sırada; 2 hastamız 20.sırada; 2 hastamız 21.sırada; 1 hastamız 23.sırada; 2 hastamız 24.sırada; 1 hastamız ise 32.sıradaymış.



**OCAK 2012-ARALIK 2022 ARASI YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İŞLEMİNDE NAKİL OLAN 447 HASTAMIZIN GELEN LİSTEDEKİ YERLERİ**

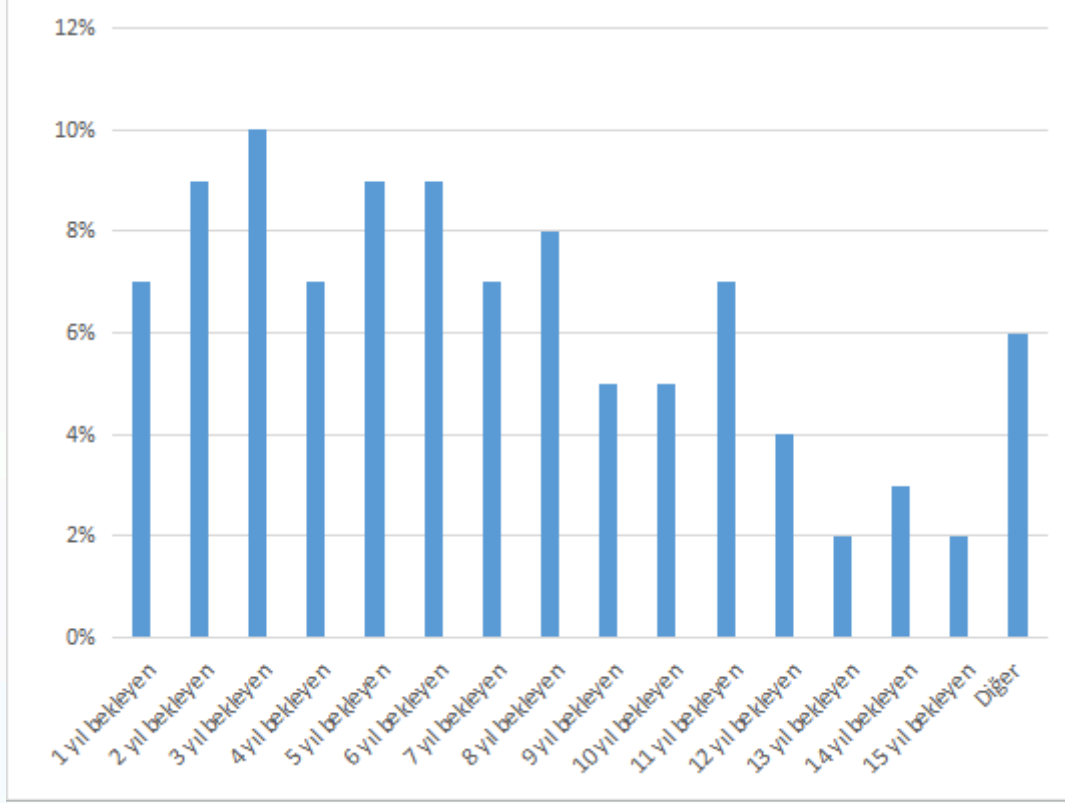
Ocak 2012-Aralık 2022 arası yapılan Kadavra'dan böbrek Nakli için gelen listede isimleri olan 1601 hastamızın elenme nedenleri: 404 hastamız (% 24) yüksek immünolojik risk nedeniyle elenmiş; 227 hastamız (% 14) gelmek istememiş; 198 hastamız (% 12) geliyorum, dediği halde gelmemiş; Yüksek kardiyolojik risk nedeniyle elenen hasta sayımız 171 (% 11); 128 hastamıza (% 8) ulaşamamış; 100 hastamız (% 6) HCV RNA pozitifliği nedeniyle elenmiş; 93 hastamız (% 6) infeksiyon nedeniyle elenmiş; 81 hastamız (% 5) aranmamış; 75 hastamız (% 5) nakil olmak istememiş; 26 hastamız (% 2) donörün yaşı nedeniyle nakil olmak istememiş; Ürolojik nedenlerle elenen hasta sayımız 29 (% 2); Genel durum bozukluğu nedeniyle elenen hasta sayımız 4; Malignitesi mevcut olduğu için elenen hasta sayımız 9; Diğer nedenlerle elenen hasta sayımız ise 10.



**OCAK 2012-ARALIK 2022 ARASI YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ İÇİN GELEN LİSTEDE İSİMLERİ OLAN 1601 HASTAMIZIN ELENME NEDENLERİ**

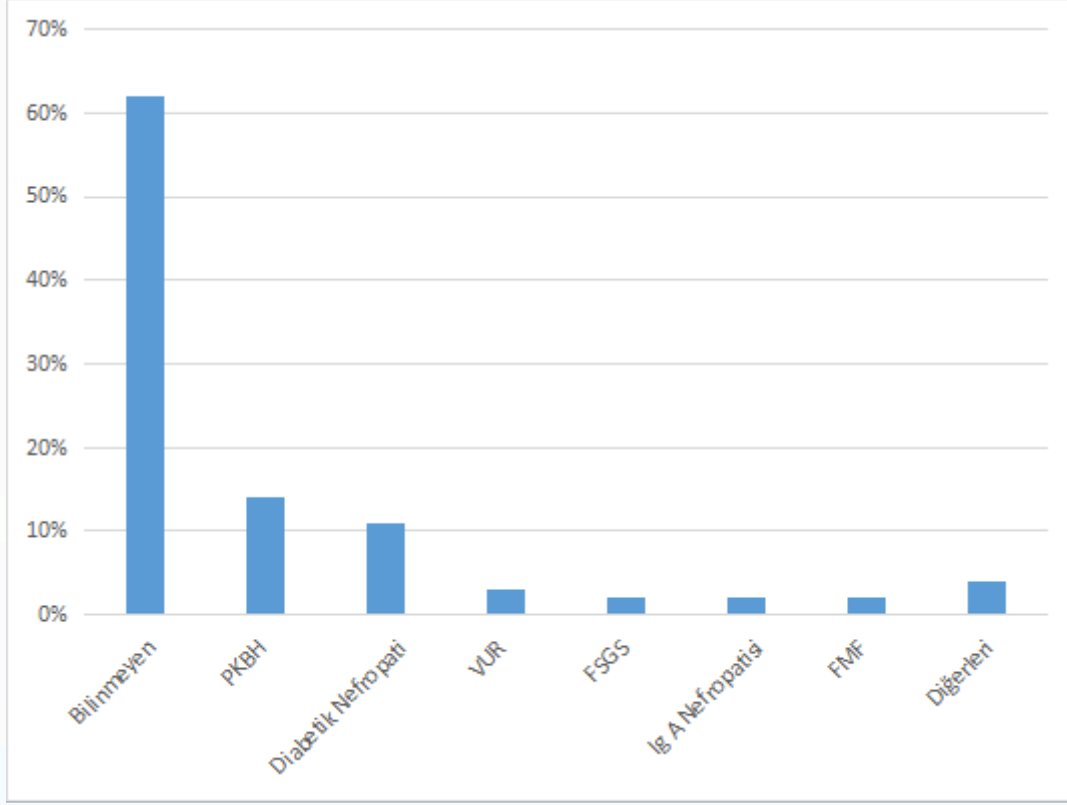


Ocak 2012-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılan Kadavra'dan böbrek nakil işleminde nakil olan 316 hastamızın diyalizde bekleme süreleri; Diyalizde 1 yıl bekleyen hasta sayımız 23 (% 7); 2 yıl bekleyen hasta sayımız 29 (% 9); 3 yıl bekleyen hasta sayımız 33 (% 10); 4 yıl bekleyen hasta sayımız 23 (% 7); 5 yıl bekleyen hasta sayımız 28 (% 9); 6 yıl bekleyen hasta sayımız 28 (% 9); 7 yıl bekleyen hasta sayımız 23 (% 7); 8 yıl bekleyen hasta sayımız 24 (% 8); 9 yıl bekleyen hasta sayımız 15 (% 5); 10 yıl bekleyen hasta sayımız 17 (% 5); 11 yıl bekleyen hasta sayımız 22 (% 7); 12 yıl bekleyen hasta sayımız 12 (% 4); 13 yıl bekleyen hasta sayımız 5 (% 2); 14 yıl bekleyen hasta sayımız 10 (% 3); 15 yıl bekleyen hasta sayımız 6 (% 2); 16 yıl bekleyen hasta sayımız 1; 17 yıl bekleyen hasta sayımız 2; 18 yıl bekleyen hasta sayımız 2; 19 yıl bekleyen hasta sayımız 4; 20 yıl bekleyen hasta sayımız 2; 21 yıl bekleyen hasta sayımız 4; 24 yıl bekleyen hasta sayımız 1; 25 yıl bekleyen hasta sayımız 1; 27 yıl bekleyen hasta sayımız 1.



**OCAK 2012-ARALIK 2022 TARİHLERİ ARASINDA YAPILAN KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİNDE NAKİL OLAN 316 HASTAMIZIN DİYALİZDE BEKLEME SÜRELERİ**

Ocak 2016-Aralık 2022 tarihleri arasında Kadavra'dan böbrek nakli olan 314 hastamızın KRY etyolojileri: 194 hastamızın (% 62) KRY nedenini bilmiyoruz; 14 hastamızın (% 14) KRY etyolojisi PKBH; 34 hastamız (% 11) Diabetik Nefropati; Etiyolojisi VUR olan hasta sayımız 8 (% 3); 6 hastamız (% 2) FSGS; 6 hastamız (% 2) Ig A nefropatisi; FMF tanılı hasta sayımız 5 (% 2); ; Böbrek kalkülleri nedeni ile böbreğini kaybeden hasta sayımız 2; MPGN tanısı almış olan hasta sayımız 2; 2 hastamızın KRY nedeni Amiloidozis; 1 hastamız Lupus nefriti; 1 hastamız HSP; 1 hastamız Membranöz GN, Wegener tanılı hasta sayımız 1; 1 hastamız Nörojenik mesane; 1 hastamız Nefronofitozis; 1 hastamız PAN; 1 hastamız PSGN; 1 hastamız Spina Bifida; 1 hastamız Fabry; 1 hastamız Atipik HUS.



## OCAK 2016-ARALIK 2022 TARİHLERİ ARASINDA KADAVRA'DAN BÖBREK NAKLİ OLAN 314 HASTAMIZIN KRY ETYOLOJİLERİ

**SONUÇ:** Donör sayısının azlığı yanında yukarıda gösterdiğimiz elenme nedenlerinin gözönünde bulundurulup, bu sorunların giderilmesi soruna bir miktar çözüm getireceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çizdiğimiz tabloların ülkemizdeki kadavra nakillerini değerlendirirken rehberlik görevi yapabileceğini düşünmekteyiz.

## ACIBADEM BURSA HASTANESİ BÖBREK NAKLİ EKİBİ

Prof.Dr.A.Bülent OKTAY

Prof.Dr.Murat Şamlı

Dr.Hüseyin Çelik

Dr.Mahmut Esat DANIŞOĞLU

Dr.Salih GÜLTEN

Dr.Ferhat OTO

Dr.Filiz MEHMED

Hem. Cemile İSTEK

Hem.Hanife PİRİR

S-030

## Böbrek Nakli Olan Hastaların Üreme Olan İdrar Kültürlerinin Değerlendirilmesi / Tek Merkez Deneyimi

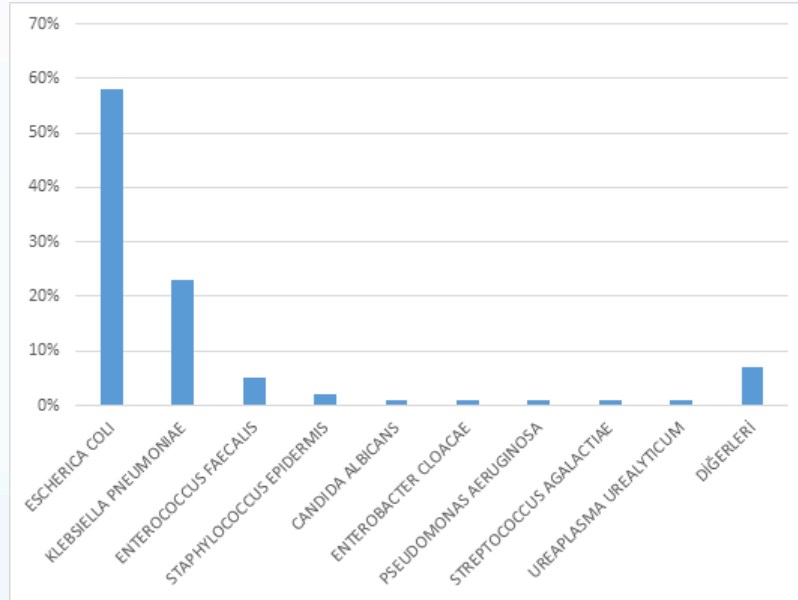
Hüseyin Çelik<sup>1</sup>, Mahmut Esat Danişoğlu<sup>1</sup>, Ferhat Oto<sup>1</sup>, A.Bülent Oktay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Bursa Hastanesi

**AMAÇ:** Son dönem böbrek yetmezliğinin en başarılı tedavisi böbrek naklidir ve böbrek nakli sonrası İYE görülme sıklığı yüksektir. Merkezimizde, Ocak 2016-Aralık 2022 arası böbrek nakli olan hastalarımızın üreme olan idrar kültürlerinde üreyen patojenlerin gösterilmesi ve en sık üreyen patojene karşı antibiyotik direnç durumunu belirlemeyi amaçladık.

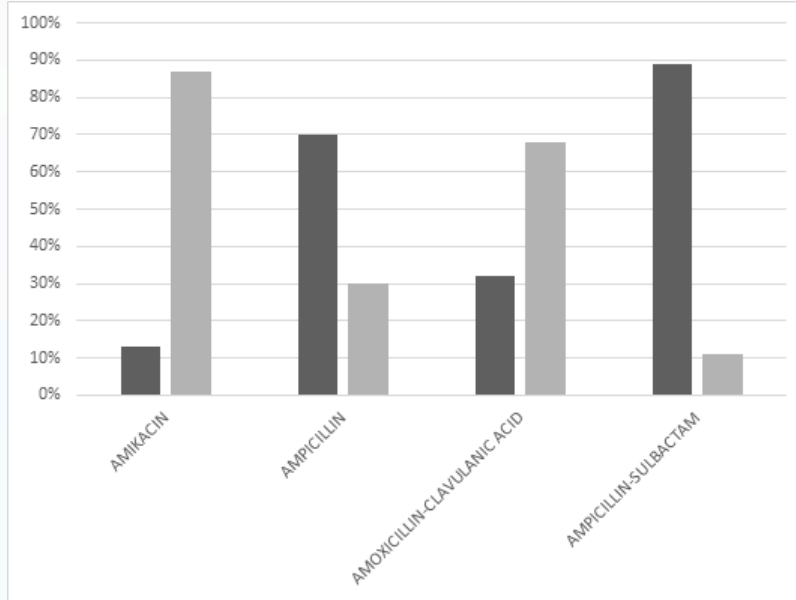
**YÖNTEM:** Bu amaçla 801 idrar kültürü retrospektif olarak tarandı. Üreyen patojenler ve en sık üreyen patojen olan E.Coli'ye karşı Ocak 2016-Aralık 2022 arasında yapılan antibiogramların sonuçları kaydedildi.

**BULGULAR:** Tablo I'de görüldüğü gibi üreyen en sık patojen (n:468 / % 58) Escherica Coli'dir. Takiben; Klebsiella pneumonia (n:187 / % 23), Enterococcus Faecalis (n:39 / % 5), Staphylococcus Epidermis (n:13 / % 2), Candida Albicans (n:8 / % 1), Enterobacter Cloacae (n:8 / % 1), Pseudomonas Aeruginosa (n:10 / % 1), Streptococcus Agalactiae (n:10 / % 1), Ureaplasma Urealyticum (n:7 / % 1), Acinebacter Baumannii (n:4), Candida Kefyr (n:4), Citrobacter Koseri (n:3), Corynebacterium sp (n:1), Corynebacterium Amycolatum (n:1), Enterobacter Areogenes (n:2), Enterococcus Faecium (n:5), Klebsiella oxytoca (n:4), Klebsiella variicola (n:1), Morgenalla Morgani (n:2), Mycoplasma Hominis (n:2), Proteus Vulgaris (n:3), Proteus Mirabilis (n:5), Raoultella Ornithinolytica (n:1), Serratia Marcescens (n:1), Staphylococcus Saprophyticus (n:1), Staphylococcus Haemolyticus (n:2), Staphylococcus Lugdunensis (n:2), Staphylococcus Aureus (n:2).

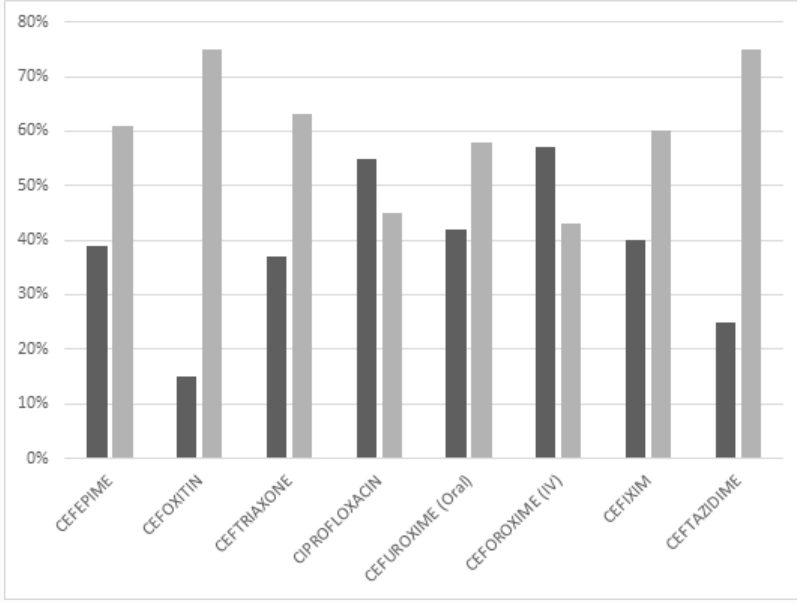


TABLO I.

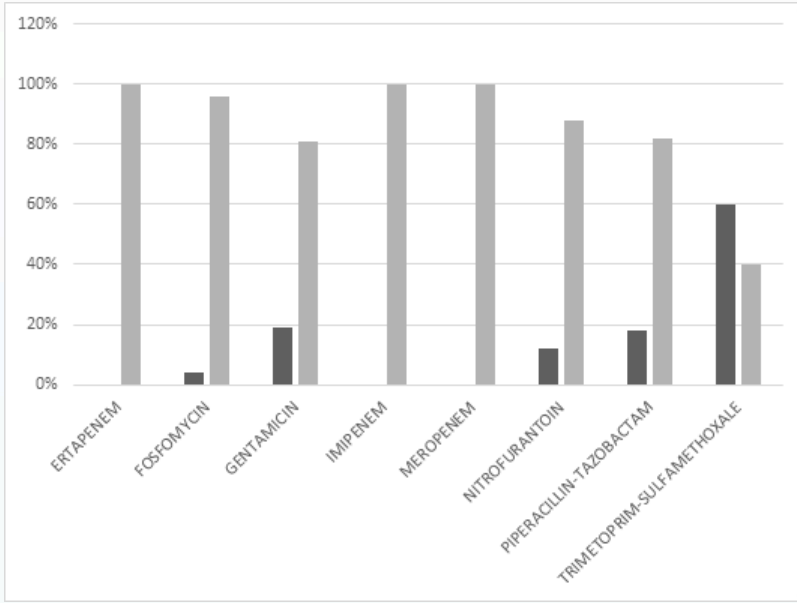
Tablo II, III ve IV’de E.Coli’ye karşı gözlenen antibiyotik dirençleri gösterilmektedir. Ocak 2016-Aralık 2022 arasında böbrek nakli olmuş hastalarımızın idrar kültürlerinde (n: 801) en sık üreyen patojen olan ESCHERICA COLI’ye karşı antibiyotiklerin direnç durumları; **AMİKACIN**’de direnç gelişimi % 13 (70 kültürde direnç gözlenirken, 457 kültürde hassaslık gözlendi), **AMPICILLIN** % 70 (350 kültürde direnç gözlenirken, 147 kültürde hassaslık gözlendi), **AMOXCILLIN-CLAVULANIC ACID** % 32 (173 kültürde direnç gözlenirken, 361 kültürde hasasiyet sözkonusu), **AMPICILLIN-SULBACTAM** % 89 (Direnç gözlenen kültür sayısı 78, hassas olan kültür sayısı 10). **CEFEPIME**’e karşı direnç gelişimi % 39 (126 kültürde direnç gözlenirken, hassas olan kültür sayısı 198), **CEFOXITIN** % 15 (3 kültürde direnç gözlenirken, hassasiyet gösteren kültür sayısı 17), **CEFTRIAZONE** % 37 (Direnç gözlenen kültür sayısı 171, hassasiyet gözlenen kültür sayısı 293), **CIPROFLOXACIN** % 55 (Direnç gözlenen kültür sayısı 260, hassasiyet gözlenen kültür sayısı 215), **CEFUROXIME (Oral)** % 42 (Direnç gözlenen kültür sayısı 183, hassasiyet gözlenen kültür sayısı 252), **CEFUROXIME (IV)** % 57 (Direnç gözlenen kültür sayısı 66, hassasiyet gözlenen kültür sayısı 50), **CEFIXIM** % 40 (Direnç gözlenen kültür sayısı 10, hassasiyet gözlenen kültür sayısı 15), **CEFTAZIDIME** % 25 (Direnç gözlenen kültür sayısı 5, hassasiyet gözlenen kültür sayısı 15). **ERTAPENEM**’e karşı gelişen direnç sözkonusu değil (Direnç gözlenen kültür sayısı 2, etkili olduğu kültür sayısı 457), **FOSFOMYCIN**’e karşı gelişen direnç % 4 (Direnç gözlenen kültür sayısı 20, etkili olduğu kültür sayısı 548), **GENTAMICIN**’e karşı gelişen direnç % 19 (Direnç gözlenen kültür sayısı 107, etkili olduğu görülen kültür sayısı 452), **IMPENEM**’e karşı bir direnç gelişimi yok (n: 376), **MEROPENEM**’e karşı direnç gelişim yok (n: 378), **NITROFURANTOIN**’e karşı gelişen direnç % 12 (Direnç gözlenen kültür sayısı 70, etkili olduğu gözlenen kültür sayısı 529), **PIPERACILLIN-TAZOBACTAM**’a karşı gelişen direnç % 18 (Etkisiz olduğu kültür sayısı 78 iken etkili olduğu kültür sayısı 349), **TRIMETOPRIM-SULFAMETHOXALE**’e karşı gelişmiş görünen direnç ise % 60 (Etkisiz görüldüğü kültür sayısı 339 iken, etkili olduğu gözlenen kültür sayısı 223).



TABLO II



TABLO III



TABLO IV

## TARTIŞMA:

Fırsatçı enfeksiyonlara karşı Profilaktif ve önleyici tedavilerle viral ve fungal patojenlere karşı başarılı olsak da, invaziv bakterilere bağlı, organ nakli olan hastalarda morbitide, mortalite ve ekonomik sonuçları ile ciddi bir sorun teşkil etmektedir <sup>1</sup>. Mililitrede 105 koloni (CFU) bakteri üreyen idrar kültürleri gerçek enfeksiyonu gösterirken, daha az sayıdaki CFU miktarları muhtemelen bulaşı göstermektedir. Akut üretral sendrom, Staphylococcus saprophyticus ve Candida enfeksiyonları, önceden antimikrobiyal tedavi kullanılmış olması, idrarın aşırı asidifikasyonu, hızlı diürez, idrar yolu tıkanıklığı ve lümen dışı enfeksiyon varlığı, hastada gerçek enfeksiyon varken idrarda daha düşük yoğunlukta bakteri görülmesine yol açar. Polimikrobiyal İYE nadirdir. Yine mm<sup>3</sup>'de en azından 10 lökosit saptanması İYE lehinedir. Enterobakteriler (Escherichia coli ve Escherichia faecalis) İYE'ların % 95'inden sorumludur. Staphylococcus aureus, P. aeruginosa ve Salmonella suşlarının neden olduğu bakterimelerde kan yoluyla yayılım çok sık gözlenir. Tüberkülozun akciğerden sonra en sık görüldüğü yer böbreklerdir. Candida türleri idrar yollarındaki mantar enfeksiyonlarının en sık sebebidir. Böbrek enfeksiyonlarının büyük bir kısmı gastrointestinal yoldan köken alan bakterilerin üretra'ya, oradan da mesane ve sonunda böbreklere ulaşması ile olur <sup>2</sup>.

Renal transplantlı hastalarda İYE için risk faktörleri arasında; genel popülasyonla aynı olan idrar sondası, prostat hastalığı, hastaneye yatıştan önce HD periyodunun uzun olması, PKBH, DM, kadın cinsiyet ve allogreft travması, üretral anastomozla ilişkili teknik komplikasyonlar, VUR yer almaktadır, ayrıca retransplantasyon ve immünsupresif tedavide yapılan değişikliklerin İYE için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Özellikle kadavra kaynaklı donör kullanılanlarda, greftte iskemik değişiklikler, üriner kateterlerin

varlığı ve greft üreterovezikal anastomozu seviyesinde mesaneden üreterlere reflüyü engelleyen koruyucu mekanizmanın bozulmasının, transplantasyon sonrası İYE riskini arttırdığı vurgulanmaktadır. Böbrek transplantasyonlu hastalarda İYE en sık nedeni enteropatojenik E.Coli, Klebsiella spp. gibi Enterobacteriaceae üyesi bakterilerdir ve patogenezi ile mikrobiyolojik etiyojisi genel popülasyonda gözlenen benzerlik gösterir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavisi tartışmalıdır<sup>3</sup>.

**SONUÇ:** Böbrek nakli olmuş hastalarda morbidite ve mortalite nedeni olabilecek İYE'lerinde patojen sıklığını ve sık görülen patojene karşı antibiyotik seçiminde idrar kültür sonuçları gelene kadar merkezimizin bu gözleminin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR:

Kutinova A, Woodward RS, Ricci JF, et al: The incidence and costs of sepsis and pneumonia before and after renal transplantation in the United States. Am J Transplant 6:129, 2006

Pocket Companion to Brenner & Rector's / THE KIDNEY, 8.baskısı

Transplant İnfeksiyonları / Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği Yayınları-1

S-031

## Comparing Therapeutic Effects of Alternate Day versus Daily Oral Iron in Women with Iron Deficiency Anemia: A Retrospective Cohort Study

Anıl Uçan<sup>1</sup>, Zeynep Irmak Kaya<sup>1</sup>, Ebru Özden Yılmaz<sup>1</sup>, İbrahim Vasi<sup>1</sup>, Müfide Okay Özgeyik<sup>2</sup>

1 Eskisehir City Hospital, Department of Internal Medicine, Eskişehir, Turkey

2 Eskisehir City Hospital, Department of Hematology, Eskişehir, Turkey

**Background:** In order to replenish iron stores and bring hemoglobin levels back to normal, oral iron is the primary treatment option for women with iron deficiency anemia (IDA). This study investigated the efficacy and side effects of daily versus alternate-day, given single doses versus double doses oral iron supplementation for treating IDA.

**Methods:** A retrospective cohort study was performed between 2021 and 2022, including 120 patients. Study group were divided into four age-sex-matched groups; Group I (n=30) and Group II (n=30) which were received ferrous sulphate tablets daily in single or double doses, respectively, containing 100 mg of elemental iron each. Groups III (n=30) and IV (n=30) were received a single and double dose on alternate days, respectively. The primary outcome was the mean difference in hemoglobin from baseline at week four. Gastrointestinal (GI) side effects were accepted as a secondary outcome.

**Results:** The daily single dose and alternate day double dose groups had median hemoglobin changes of 2.3 (2.1) and 2.6 (1.8) g/dL. The differences in hemoglobin between Groups I and II, I and III, and Groups IV and II, IV and III were significant ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$  and  $p<0.001$ , respectively). There is no significant difference between groups regarding improving iron parameters such as serum iron, total iron binding capacity, transferrin saturation, and ferritin. The incidence of GI side effects were greater in double doses than in single doses of daily or alternate-day therapies (43.3% and 30% vs. 10% and 3.3%).

**Conclusions:** Daily or alternate-day double dose resulted in more side effects but less therapeutic efficacy in women with IDA. To find the best supplementation method, randomized controlled trials with a larger sample of participants, longer study lengths, and various iron doses may be helpful.

**Keywords:** anemia; iron supplementation; hemoglobin; daily; alternate day

Table 1. Baseline characteristics of the patients

	Group I 100 mg/d n=30	Group II 200 mg/d n=30	Group III 50 mg/d n=30	Group IV 100 mg/d n=30	P-value
Age, years*	34.5 (18 – 55)	31 (18 – 47)	34.8 (18 – 59)	31 (18 – 62)	NS
BMI*	25.4 (16.1 – 36,7)	25.9 (17.0 –32.05)	24.9 (17.5 – 30.3)	26 (16.3 – 35.1)	NS
Irregular periods	25 (83.3%)	24 (80.0%)	28 (93.3%)	21 (70.0%)	NS
Periods duration, days*	5 (1 – 10)	5 (1 – 7)	4 (1 – 9)	6 (1 – 8)	NS
Treatment success	17 (56.7%)	1 (3.4%)	5 (16.7%)	19 (63.3%)	<0.001 <sup>a,e,f</sup> 0.001 <sup>b</sup> NS <sup>c,d</sup>
GI side effects	3 (10%)	13 (43.3%)	1 (3.3%)	9 (30%)	<0.001 <sup>d</sup> 0.004 <sup>a</sup> 0.006 <sup>f</sup> NS <sup>b,c,e</sup>

Data are n (%) or median (IQR). BMI: Body mass index; GI: Gastrointestinal; NS: Non-significant, Treatment success defined as :  $\geq 2$  g/dl increase in hemoglobin at day 30. The pre and post-values of the parameters were compared using Kruskal–Wallis test with Bonferroni-corrected multiple comparisons.

Superscript letters define the significant P-values of pairwise comparisons:

a denotes the comparison of Group I vs. Group II,

b denotes the comparison of Group I vs. Group III,

c denotes the comparison of Group I vs. Group IV,

d denotes the comparison of Group II vs. Group III,

e denotes the comparison of Group II vs. Group IV,

f denotes the comparison of Group III vs. Group IV



## S-032 Laküner İnme ve Otonom Disfonksiyon

**Dr. Öğrt. Üy. Sinan ELİAÇIK**

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

### Giriş

Dünya genelinde inme mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. İnmeli hastaların %40'dan fazlası sekelle hayatını devam ettirmek zorunda kalmaktadır, ilerleyen teknolojiye rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık sorunlarından biridir (1). Görüntüleme tekniklerinin daha sık kullanımı ile farkındalığı artan kronik küçük damar hastalıklarının oluşum mekanizması ve prognozunu belirlemek klinisyenlerin önemli sorunlarından biridir. Bu çalışmada ana amacımız; laküner inmeli hastalarda otonomik fonksiyonların inme tarafı ile ilişkisini literatür eşliğinde araştırmak ve otonom sinir sistemi (OSS) inme arasındaki ilişkiye dikkat çekmektir.

### Materyal ve Metod

Çalışma laküner sendromlarla uyumlu yakınmalarla başvuran ve laküner inme tanısı konan rastgele örneklem yöntemi ile seçilen hastalar üzerinde yapılmıştır. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kurumsal etik inceleme kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar veya legal temsilcilerinden ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden çalışma öncesi aydınlatılmış onam alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireyler için dışlama kriterleri OSS'ni etkileyebilecek sinir sistemi veya sistemik hastalıklar, otonomik aktiviteyi etkileyebilecek ilaç kullanımları, atriyal fibrilasyon olarak belirlenmiştir.

Hasta grubuna 14 kadın (%43,8), 18 erkek (%56,2) 32 birey, kontrol grubuna ise 14 kadın (%50) ve 14 erkek (%50) 28 sağlıklı birey alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $64,78 \pm 13,09$  (24-82), kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $64,28 \pm 12,13$  (30-84) olarak saptandı. Tüm katılımcılar OSS tutulumuna işaret eden belirtiler yönünden sorgulandı ve tüm katılımcıların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Laküner inme tanısı, nörolojik belirtileri olan hastalarda beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de  $1,5 \text{ cm}^3$ 'den küçük infarktlerin saptanmasıyla konuldu. Hasta grubu, lezyonun yönüne göre sağ ve sol yönlü infarktı olanlar üzere ikiye ayrıldı. R-R interval değişkenliği (R-RİV) üzerine olası etkisi açısından hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği Analizleri: Sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-RİV çalışmaları inme başlangıcından sonraki 30 gün içinde,  $22-24 \text{ }^\circ\text{C}$  derece ısıda, sessiz bir odada hasta sırtüstü pozisyonda yatarak yapıldı. Analizler esnasında olguların vücut ısısı, arteriyel tansiyon, nabız ve kan elektrolit değerleri normal olarak saptandı. Kayıt için 4 kanallı elektronöromiyografi (ENMG) cihazı (Nihon Kohden-Neuropack 8, Model MEB 4200, Tokyo-Japan) kullanıldı.

Sempatik Deri Yanıtı Analizi: SDY çalışması için ENMG cihazında sensitivite  $0,1-2 \text{ mV/div}$ , analiz zamanı  $0,5 \text{ sn/div}$ , uyarım süresi  $0,2 \text{ msn}$ , filtreler  $0,5-3000 \text{ Hz}$  olarak ayarlandı. Kayıtlar olgunun iletimini azaltıcı etkisi olan polarizasyondan kaçınmak için Ag-AgCl elektrot ile yapıldı. Kayıt için elektrotlardan aktif olan lezyonun kontralateralindeki elin avuç içine, referans elektrot ise el sırtına yerleştirilip karşı taraf median sinire bilek hizasından  $15 \text{ mA}$  veya motor amplitüd oluşturacak eşğin % 20 fazlası şiddette elektrik uyarı verilerek kayıt edildi. Kontrol grubunda ise sağ elden kayıtlar alındı. Her bir olguda 30-60 saniye düzensiz aralıklarla 4 kez uyarı verilerek, dört adet SDY'nin ortalamaları alındı. Resim 1'de sağlıklı bir olgunun SDY gösterilmiştir.

R-R İnterval Değişimi Analizi: R-RİV analizi için ENMG cihazında filtre  $20-50 \text{ Hz}$ , sensitivite  $0,2 \text{ mV/div}$ , analiz zamanı  $0,2 \text{ sn/div}$  ayarlanarak, sağ ve sol el sırtına aktif ve referans elektrotlar yerleştirildi. Bu elektrotlarla QRS dalgalarının tetikleyici dalgaya göre zamansal değişimleri kaydedildi ve superempoze edildi. Resim 2'de sağlıklı bir olgunun R-RİV analizi gösterilmiştir. İstirahat esnasında her bir seferde 32 dalga toplanarak bu işlem 5 kez tekrarlandı (İR-RİV). Daha sonra katılımcılardan dakikada 6 kez derin solunum yapmaları istenerek, üç kez 32 dalga toplandı (DSR-RİV). R-RİV'ğinin % oranı her bir seferdeki toplanan dalgalardan elde edilen ölçümlerle hesaplandı. Derin solunum ve istirahat esnasındaki ölçümlerin ortalamaları alındı. Elde edilen değerlerde birbirine oranlandı (R-RİVO).

### İstatistiksel Analiz

Veriler n (%) ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Veriler normal dağılıma uydıklarından, iki grup arasındaki sayısal verileri karşılaştırmak için Student's t testi, kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare testi ve sayısal veriler arasındaki korelasyonları araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Alfa yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hasta grubundaki 15 olguda (%46,9) sağ hemisferde, 17 olguda (%53,1) sol hemisferde laküner lezyon saptandı. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,697$  ve  $p=0,265$ ). Hasta grubunda SDY amplitüdü kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük, SDY latansı ise anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 1). SDY amplitüdü ve latansları açısından sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,881$ ).

Hasta grubunda İR-RİV değeri kontrol grubundan daha yüksek, DSR-RİV ve R-RİVO değerleri daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,044$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ , Tablo 2). Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastalar arasında İR-RİV, DSR-RİV ve R-RİVO değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,937$ ,  $p=0,944$ ,  $p=0,98$ ). R-RİV verileri üzerine VKİ etkide bulunabileceğinden, hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerin VKİ değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Hasta grubunun VKİ ortalaması  $28,16\pm 5,29$ , kontrol grubunun ise  $26,96\pm 3,97$  idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,33$ ). Hasta grubunda VKİ ile SDY amplitüdü ve latansı ve İR-RİV, DSR-RİV ve R-RİVO arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## Tartışma

İnmede etioloji multifaktöriyel olmakla birlikte etiopatolojik mekanizma henüz tam olarak anlaşılammıştır (2). Birçok çalışma otonom disfonksiyonun inmenin akut döneminde görüldüğünü ve kötü prognozda rol oynadığını göstermiştir (3). OSS telensefalik, diensefalik, beyin sapı ve medulla spinalis seviyeleri olmak üzere dört hiyerarşik yapıdan oluşur. Otonom disfonksiyon inmede santral otonom ağın etkilenmesine bağlı olarak sıklıkla gözlenmektedir. Akut ve kronik dönemde OSS' ndeki değişiklikler inmenin tedavi ve tekrarlamasında önemli role sahiptir (4). Bununla birlikte, otonom sistem ile inme arasındaki karşılıklı ilişki hala netlik kazanmamıştır. İnme hastalarında akut dönemde otonomik aktivitedeki değişiklikler mortalitenin önde gelen nedenleri olan kardiyak ve enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (6,7).

Bu çalışmada laküner inmeli olgularda R-RİV' nin istirahatte kontrollere göre artmış ancak derin solunum sırasında azalmış olduğunu saptadık. Parasempatik tutulum sonucu İR-RİV' nin azalması gerekse de, derin solunum ile değişkenliğin oluşmasını da sağlayan parasempatik sistemdir. Bu bulgu, akut laküner inme sonrası parasempatik aktivitede azalma olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, laküner infarktın lateralizasyonunun R-RİV üzerine anlamlı etkide bulunmadığını saptadık. Bu bulgunun nedeni, OSS aktivitesinde asimetriden sorumlu olan insüler korteks tutulumunun olmamasıdır.

Laküner inmeli olgularda SDY amplitüdünde azalma ve latansında uzama şeklindeki bulgularımız daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur (8,9).

Sonuç olarak, çalışmamızda laküner inmeli hastalarda SDY ve parasempatik OSS aktivitesinde azalma olduğunu saptadık. İnme ve OSS ilişkisi üzerine yapılan daha önceki çalışmalara heterojen inme grupları dahil edilmiştir. Bulgularımız, sadece laküner inmeli hastalardaki OSS disfonksiyonunu göstermektedir. Önceki çalışmalarda lezyon lokalizasyonu ve genişliği ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki olduğunun bildirilmiş olmasına karşın, laküner inme hastalarında da belirgin otonomik aktivite değişikliğinin olması, otonomik disfonksiyon ile inme arasında resiprokal ilişkiyi desteklemektedir. Otonom disfonksiyon ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olabileceğine ilişkin gittikçe artan sayıda veri ile karşılaşmaktayız. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için gelecekte otonomik fonksiyon ile inme gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen longitudinal çalışmalara gereksinim vardır (10,11).

Otonom disfonksiyon inmenin prognozunda da önemli rol oynamaktadır. İnmeli hastalarda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin mortalite ve prognozda fonksiyonel sonuçları tahmin etmede kullanıldığı bilinmektedir (12). İnme sonrası otonom disfonksiyon; sistemin karmaşıklığı nedeni ile yaygın olmasına rağmen tam olarak anlaşılammıştır. Akut inmeli hastalarda tedavi hedefi reperfüzyona yöneliktir. Kronik fazda ise rehabilitasyon, sekonder koruma ve etiyojik araştırmalar nedeni ile otonom disfonksiyonun prognozda rolü gözardı edilebilmektedir (4). Otonom disfonksiyon majör veya minör inmelerde kaçınılmaz son olarak görülmektedir. Bu çalışma ile literatürü tekrar incelediğimizde inme sonrası otonomik komplikasyonlarında kötü prognoz ile ilişkilendirildiği gözlenmiştir. İnme sonrası otonom disfonksiyon tedavi hedeflerinde de yer almalıdır. Serebral iskemide parasempatik sistemin aktivasyonunun nöroprotektif olduğunu kanıtlayan çalışmalar, otonomik disfonksiyonun tedavi hedefleri arasındaki önemini desteklemektedir (13,14). Geçici serebral iskemik ataklı ratlarla yapılan çalışmada vagus sinir stimülasyonu, iskemi boyutunda ve nörolojik defisitte önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur (15). Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda prediktif gücü olan OSS' nin modülasyonu hemorajik veya iskemik inmenin oluşumunda veya inmenin şiddetinin sınırlanmasında rol oynayabilir (16).

## Sonuç

Laküner inme hastalarında otonom disfonksiyona yönelik tedavi stratejileri geliştirmek, prognoz üzerindeki etkinliğini ortaya koymak için otonomik fonksiyon üzerinde etkileri olduğu düşünülen santral bölgelerin değerlendirildiği, uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Katan M, Luft A. Global burden of stroke. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):208-11. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
2. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Jul;111(6):483-95.
3. Carandina A, Lazzeri G, Villa D, et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction, and neuromodulation in ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:2357. doi: 10.3390/ijms22052357
4. Buitrago-Ricarte N, Cintra F, Sampaio Silva G. Heart rate variability as an autonomic biomarker in ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020 Nov;78(11):724-732.
5. Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, et al. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. *Geroscience* [Epub ahead of print].2022 doi: 10.1007/s11357-022-00616-1
6. Seifert F, Kallmünzer B, Gutjahr I, et al. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1182-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7684-9>
7. Ruthirago D, Julayanont P, Tantrachoti P, et al. Cardiac arrhythmias and abnormal electrocardiograms after acute stroke. *Am J Med Sci.* 2016 Jan;351(1):112-8.
8. Korpelainen JT, Toloen U, Sotaniemi KA, et al. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. *Stroke* 1993;24(9):1389-92.
9. Linden D, Berlit P. Sympathetic skin response in monofocal brain lesions: topographical aspects of central sympathetic pathways. *Acta Neurol Scand.* 1995;91:372-76.
10. Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, Amil FA, Po SS, Dasari TW. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. *Geroscience.* 2022; 44(6): 2655–70.
11. Mendo DS, Gonzalez SA, Bonaccorsi HA. Association between autonomic disorders and subclinical atherosclerosis. *Hipertension y riesgo vascular.* 2020;37 (3):108–14.
12. Oka H. Heart rate variability and neurological disorders. In: Iwase S, Hayano J, Orimo S, editors. *Clinical assessment of the autonomic nervous system.* Tokyo: Springer Japan; 2017. 179-97.
13. Cassidy JM, Cramer SC. Spontaneous and therapeutic-induced mechanisms of functional recovery after stroke. *Transl Stroke Res* 2017, 8: 33–46.
14. Egawa N, Lok J, Washida K, et al. Mechanisms of axonal damage and repair after central nervous system injury. *Transl Stroke Res* 2017, 8: 14–21.
15. Ay I, Sorensen AG, Ay H. Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia: An unlikely role for cerebral blood flow. *Brain Res* 2011, 1392: 110–115.
16. Barthelemy JC, Pichot V, Hupin D. Targeting autonomic nervous system as a biomarker of well-ageing in the prevention of stroke. *Front Aging Neurosci.* 2022;15;14:969352. doi: 10.3389/fnagi.2022.969352.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında sempatik deri yanlarının şiddeti ve latansı

SDY	Hasta Grubu (ort.±ss)	Kontrol Grubu (ort. ±ss)	p değeri
Şiddet ( $\mu$ V)	590±395,85	1426,67±614,05	<0,001
Latans (msn)	1675,99±275,30	908,83±213,63	<0,001

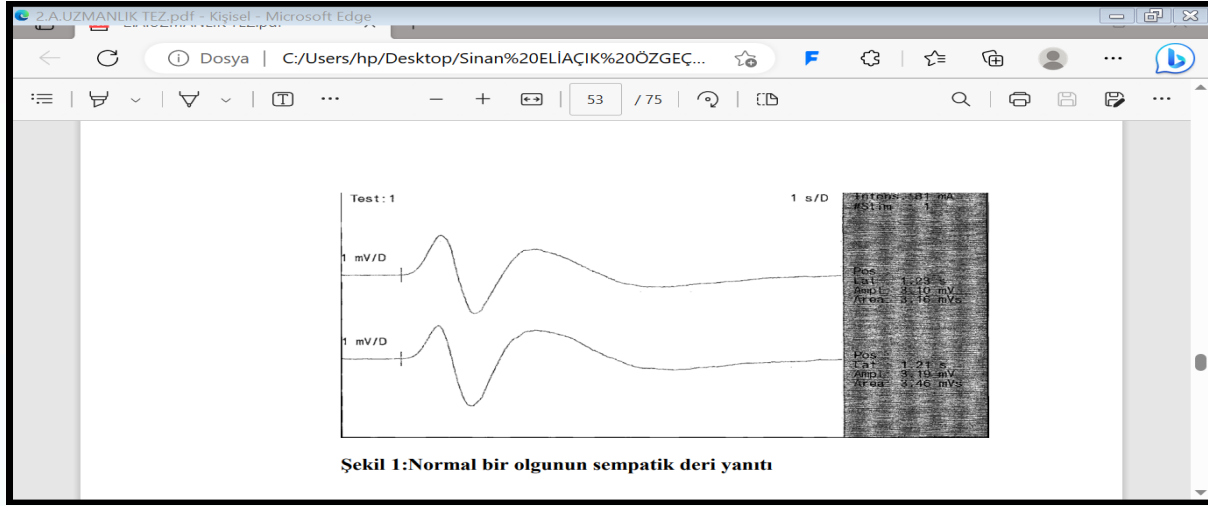
Kısaltmalar: SDY: sempatik deri yanıtı, ort.: ortalama, ss: standart sapma, p: olasılık

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında R-R aralığı değişkenliği değerleri

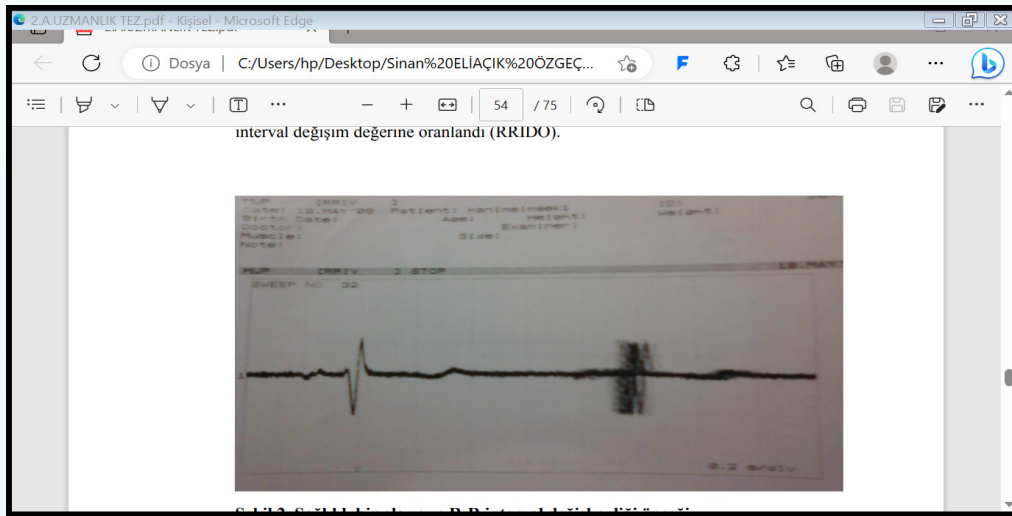
	Hasta Grubu (ort.±ss)	Kontrol Grubu (ort. ±ss)	p değeri
İR-RIV	17,08±8,39	13,51±3,94	0,044
DSR-RIV	19,41±9,27	27,34±7,06	0,001
OR-RIV	1,16±0,26	2,07±0,44	<0,001

Kısaltmalar: ort.: ortalama, ss: standart sapma, p: olasılık, İR-RIV: istirahat sırasında R-R aralığı değişkenliği, DSR-RIV: derin solunum sırasında R-R aralığı değişkenliği, OR-RIV: R-R aralığı değişkenliği oranı

Resim 1. Sempatik deri yanıtı



Resim 2. R-R interval değişkenliği



S-033

## Unearthing Insights: Analyzing Spinal Surgeries Performed in Turkey through Data Mining

Ümit Ali MALÇOK<sup>1</sup>, Ali AKAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Neurosurgery, Çanakkale/Turkey

### Introduction

Data mining has emerged as a powerful tool for discovering patterns, trends, and valuable insights from vast datasets. The field of medicine is no exception, as data mining techniques have been increasingly used to explore and analyze healthcare data, including surgical procedures. In this article, we delve into how data mining can be harnessed to analyze surgeries performed in Turkey, unlocking valuable information that can lead to enhanced healthcare practices, improved patient outcomes, and more informed decision-making.

### Collecting and Preparing the Data

The first step in the data mining process is gathering relevant data. For analyzing surgeries performed in Turkey, comprehensive datasets from hospitals, clinics, and medical records must be collected. These datasets should include information such as the type of surgery, patient demographics, surgeon details, surgical complications, post-operative outcomes, and length of hospital stays. Once the data is collected, it needs to be cleaned and prepared for analysis (1). This involves addressing missing values, removing duplicates, and standardizing the data format. High-quality, well-structured data is essential for obtaining accurate and reliable results.

### Identifying Objectives and Key Metrics

To ensure effective data mining, clear objectives and key metrics should be defined. What specific insights do we want to gain from the analysis of surgeries in Turkey? Are we interested in identifying common types of surgeries, evaluating surgical success rates, or detecting potential risk factors for complications? Some essential metrics for analysis include surgical frequency, mortality rates, infection rates, average length of hospital stay, and readmission rates (1,2). These metrics will enable healthcare providers and policymakers to make data-driven decisions.

### Data Mining Techniques

There are various data mining techniques that can be employed to analyze spinal surgeries performed in Turkey:

- Clustering:** Group similar surgeries together based on specific attributes such as procedure type, patient characteristics, or surgical outcomes. Clustering can help identify patterns and similarities among different surgical cases.
- Classification:** Develop models that predict outcomes based on given input variables. For example, classify surgeries as high-risk or low-risk based on preoperative factors, aiding in early intervention and personalized patient care.
- Association Rule Mining:** Identify co-occurring events or factors related to specific surgeries. For instance, an association might be discovered between certain surgical techniques and post-operative complications.
- Decision Trees:** Create decision trees to visualize and interpret the factors that influence surgical outcomes. This graphical representation can be valuable in understanding the hierarchy of factors leading to success or failure in surgeries.
- Time Series Analysis:** Track trends and changes in surgical performance over time, allowing hospitals and healthcare professionals to adapt and improve their practices continuously.

### Evaluating Surgical Performance

Data mining can play a vital role in evaluating surgical performance. By analyzing surgical outcomes and comparing them with established benchmarks, hospitals and healthcare providers can assess their effectiveness. Identifying areas of improvement can lead to enhanced patient care and increased patient satisfaction (3,4). Furthermore, data mining enables the identification of outlier cases – surgeries with exceptionally good or poor outcomes. Studying these outliers can offer valuable insights into best practices or potential areas of concern.

## Risk Assessment and Patient Safety

An important aspect of surgery analysis is risk assessment and patient safety. By mining data from past surgeries, potential risk factors for complications or adverse events can be identified. This information empowers surgeons to take necessary precautions, leading to a reduction in medical errors and better patient outcomes. Additionally, data mining can assist in the early detection of trends that may indicate a rise in specific post-operative complications, prompting hospitals and healthcare institutions to proactively address emerging challenges.

## Optimizing Resource Allocation

Data mining can aid in optimizing the allocation of resources, including surgical equipment, staff, and hospital beds. By identifying peak periods for specific surgeries or understanding the demand for particular procedures, hospitals can plan their resources more efficiently, leading to reduced waiting times and enhanced patient satisfaction.

## Research and Academic Advancements

The insights gained from data mining can also contribute to research and academic advancements in the medical field. Researchers can leverage the data to identify gaps in current medical knowledge, formulate hypotheses, and conduct further studies to improve surgical practices.

## Conclusion

Data mining holds the potential to revolutionize the analysis of surgeries performed in Turkey. By exploring vast amounts of healthcare data, we can gain valuable insights that have the power to transform patient care, optimize resource utilization, and enhance surgical outcomes. The integration of data mining in healthcare practices not only benefits patients but also empowers healthcare providers, surgeons, and policymakers to make more informed decisions that will shape the future of healthcare in Turkey and beyond.

## References:

- Linden A, Yarnold PR. Using data mining techniques to characterize participation in observational studies. *J Eval Clin Pract.* 2016 Dec;22(6):835-843. doi: 10.1111/jep.12515.
- Sun W, Cai Z, Li Y, Liu F, Fang S, Wang G. Data Processing and Text Mining Technologies on Electronic Medical Records: A Review. *J Healthc Eng.* 2018 Apr 8;2018:4302425. doi: 10.1155/2018/4302425.
- Subrahmanya SVG, Shetty DK, Patil V, Hameed BMZ, Paul R, Smriti K, Naik N, Somani BK. The role of data science in healthcare advancements: applications, benefits, and future prospects. *Ir J Med Sci.* 2022 Aug;191(4):1473-1483. doi: 10.1007/s11845-021-02730-z.
- Wu WT, Li YJ, Feng AZ, Li L, Huang T, Xu AD, Lyu J. Data mining in clinical big data: the frequently used databases, steps, and methodological models. *Mil Med Res.* 2021 Aug 11;8(1):44. doi: 10.1186/s40779-021-00338-z.

S-034

## The Relationship Between Mean Platelet Volume and Flow Mediated Dilatation and Intima Media Thickness of Carotid Artery in Patients with Essential Hypertension

Ayca Serap ÇAKIR<sup>1</sup>, Yakup EKMEKÇİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine Department, Medical Faculty, Uskudar University, Istanbul Turkey

<sup>2</sup>Internal Medicine/ Nephrology Department, Medical Faculty, Yuksek ihtisas University, Ankara Turkey Abstract

**Aim:** Hypertension is an important risk factor in the development of atherosclerosis. Our aim in this study was to determine the relationship between mean platelet volume (MPV) which is risk factor of atherosclerosis and intima media thickness (IMT) of carotid artery and flow-mediated dilatation (FMD), markers of atherosclerosis, in patients with essential hypertension.

**Materials-Methods:** We participated 50 adults, applying to Kirikkale University Medical Faculty department of internal medicine, (outpatient) clinics, whose ages were ranging between 18 to 80 nd who were diagnosed as hypertensive for the first time. We included 50 healthy participants to the study as control group.

Carotid Artery Doppler ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) with the brachial artery ultrasonographic measurement technique was performed by using Ecography (General Electric Vivid S5) and 12 L probe for each patient.

**Results:** In this study statistically significant relationship was found between IMT and age. In the hypertensive group, IMT of carotid artery was found to be higher in comparison with the control group. However this result was'nt statistically significant. There were no statistically significant difference in MPV, FMD or IMT hypertensive and control groups. Small number of the participants and relatively younger mean age of the groups may lead to this result as a limitation of this study.

**Conclusion:** Determining atherosclerosis earlier in patients with essential hypertension may provide development of new treatment modalities. In order to conclude more confident, extended studies with larger patient groups are needed.

**Keywords:** flow-mediated dilatation; endothelial dysfunction; essential hypertension; carotid artery intima-media thickness; mean platelet volume

## INTRODUCTION

Hypertension is one of the major health problems encountered in industrialized societies. It is an important risk factor causing development of coronary artery disease, stroke, heart failure, renal failure and deaths associated with them. Only 50% of hypertensive patients are being treated with antihypertensive medications and blood pressure control can be provided at goal levels in only 30% of them. Systemic hypertension in adults ( $\geq 18$  years of age) is defined as a systolic blood pressure of  $\geq 140$  mmHg and a diastolic blood pressure of  $\geq 90$  mmHg. According to this description, approximately 50 million people in United States of America and approximately 1 billion people throughout the world have hypertension. According to estimations of World Health Organization, 1 of 8 deaths in the world is associated with hypertension (1,2).

Hypertension, cigarette smoking, obesity [Body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>], physical inactivity, dyslipidemia, Diabetes Mellitus, microalbuminuria, decreased renal functions [Glomerular filtration rate (GFR)  $< 60$  ml/min], age ( $> 55$  years for males,  $> 65$  years for females), family history of premature cardiovascular disease ( $< 55$  years for males,  $< 65$  years for females) are cardiovascular risk factors (1,2).

Cardiovascular diseases are among the leading causes of death also in our country as it is in worldwide (3). Multiple primary prevention studies were performed regarding to control cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, cigarette smoking) in the general population. However, it is also a known fact that primary prevention approaches including the total population are very expensive and their results are insufficient (4). Identification of high-risk ones among the individuals considered to be healthy in the population is an important public health problem. Focusing on primary prevention activities in these individuals according to the present risk condition seems to be the most logical and effective approach. Although primary prevention activities are currently recommended for individuals with intermediate-high risk regarding development of cardiovascular event, an ideal method which can be used for description of this patient group could not be found yet. Risk classifications based on traditional risk factors have important limitations (5).

Doppler ultrasonography (USG) method for evaluation of endothelial dysfunction was introduced for the first time by Celermajer et al. In the study performed by the authors in 1992, endothelial functions of patient group with atherosclerosis or risk factor for atherosclerosis and control group were evaluated by using Doppler USG. The authors evaluated flow-related dilation and endothelium-independent dilation by using the method they introduced.

Method of evaluation of endothelial function using Doppler USG is a non-invasive and easily repeatable method. The results of intracoronary evaluation which is considered to be gold standard in evaluation of endothelial dysfunction are coincided with the results of Doppler USG method (6).

Measurement of carotid artery intima-media thickness (IMT) is one of the non-invasive methods commonly used. It was shown in many studies that carotid artery IMT had close relation with cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases, atherosclerosis in the coronary arteries and peripheral arteries (7,8).

Platelets play a key role in development of atherosclerosis and acute complications due to hypertension (9). First stage in development of atherosclerosis is endothelial adhesion of platelets (10, 11). Platelets and endothelial cells increase the adhesions of monocytes and T-lymphocytes to the endothelial cells by means of chemotactic substances released by them and these substances are interacting with each other (12). Monocytes are transformed into macrophages following adhesion of circulating monocytes and T-lymphocytes to the endothelium and reaching to the intima by passing through the endothelial cells (13). Foam cells occurring with lipid accumulation in the macrophages form fatty streaks which is the earliest lesion of atherosclerosis that can be described. Continued accumulation and proliferation of the cells lead to the formation of fibrous plaques (14).

Acute coronary syndromes occur with a common pathophysiological mechanism involving the rupture in atherosclerotic plaque, activation of the clotting cascade and adhesion, activation and aggregation of platelets (10,11). Abnormalities in platelet activation cause a prothrombotic state in hypertension (15). It has been shown in various studies that mean platelet volume and the markers of platelet activation like P-selectin,  $\beta$ -thromboglobulin and platelet factor-4 (PF-4) were increased in hypertensive patients (15,16). Elevated blood pressure causes some changes in platelets and endothelium and also some neuroendocrine factors like angiotensin II and epinephrine contribute to this process.

The aim of this study is evaluate the comparative results of MPV suggested to be increased in hypertensive patients and considered to be risk factor for atherosclerosis and carotid artery IMT and FMD which are markers of atherosclerosis. To be able to determine atherosclerosis earlier in the patients with essential hypertension will enable us to be able to develop new treatment modalities for this disease.



## MATERIALS and METHODS

### Selection of Study Group:

Place of study This study was performed in Departments of Internal Medicine and Cardiology of Kirikkale University School of Medicine between June 2009 and September 2009.

Type of study This study was designed as a controlled prospective study.

Clinical features and number of participant Fifty adult individuals [15 males (30%) and 35 females (70%)] aged 18-80 years presenting to outpatient clinics of departments of internal medicine, nephrology and cardiology and being diagnosed with new essential hypertension and not using medicine were included in the study. A total of 50 healthy individuals comprising of 17 males (34%) and 33 females (66%) were included as control group in the study. Written informed consents were obtained from all study participants.

Patients with known atherosclerotic disease except hypertension (previous acute coronary syndrome, coronary artery bypass graft surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty, cerebrovascular disease, peripheral artery disease, renal artery stenosis), diseases like heart failure, valvular heart disease, arrhythmia, Diabetes Mellitus, renal failure, thyroid disease (hyperthyroidism or hypothyroidism) and chronic infection, pregnancy, consuming alcohol within last 24 hours, antihypertensive medicine and/or other medicines that affect the cardiovascular system were not included in the study.

Detailed medical histories of the patients and individuals in the healthy control group were taken and their physical examinations were performed. Demographic data of them were recorded. A 12-lead electrocardiogram (ECG) was recorded in all of the cases.

Body mass index (BMI) was calculated according the following method by using body weights (BW) and heights of the cases:

$$\text{BMI} = \text{BW (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m)}$$

Blood pressure of each case was measured with sphygmomanometer three times after a 10 minutes of resting in a sitting position and average of three measurements was taken. The individuals with a systolic blood pressure of  $\geq 140$  mmHg and a diastolic blood pressure of  $\geq 90$  mmHg were considered to be hypertensive.

### Laboratory Analysis Methods:

Complete blood count was performed on the Beckman Coulter HMX hematology analyzer in the Biochemistry Laboratory of Kirikkale University School of Medicine Hospital. Venous blood samples were taken after a 12-hour fasting period and fasting blood glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, calcium and phosphorus measurements were performed by using specific kits for Olympus 17V 600 chemistry analyzer in the Biochemistry Laboratory of Kirikkale University School of Medicine Hospital. LDL-cholesterol level was calculated from the data obtained according to the Friedewald formula:

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{Total cholesterol} - (\text{triglycerides}/5 + \text{HDL-cholesterol})$$

TSH measurements of the individuals were evaluated by using specific kits for Roche E170 Modular Immunoassay Analyzer.

### Ultrasound Assessment of Endothelial Function:

Carotid artery Doppler USG was performed in each case by using the General Electric Vivid S5 Eco Equipment and 12 L Probe. The carotid artery ultrasonographic investigation was performed with the patient in the supine position while the neck was slightly extended and the head was rotated to the opposite side of the investigation region. Carotid arteries were screened on both on transverse and longitudinal planes with gray scale and presence of plaque was investigated. During investigation with gray scale, intima media thickness (IMT) was measured through the program of ultrasound equipment in the thickest part of bilateral intima-media thickness. An IMT value of more than 0.9 mm and/or presence of plaque was considered to be atherosclerosis according to the criteria of the European Guidelines on Arterial Hypertension of the European Cardiology Society (ESC) of 2007.

Flow-mediated dilation (FMD) measurement was performed for each patient by using by using the General Electric Vivid S5 Eco Equipment and 12 L Probe and ultrasonographic measurement technique of the brachial artery. Procedure was performed after a 12-hour fasting period and 10 minutes of resting. The cases were asked not to drink beverages containing alcohol or caffeine within 24 hours before the test. Systolic and diastolic blood pressures of the cases were measured before FMD measurement. The patients were wanted to lay down in supine position comfortably and the brachial artery pulse was palpated over the antecubital fossa at longitudinal plane. Ultrasound probe was placed over the right brachial artery course and first of all Doppler recordings were obtained at longitudinal plane from the area where there was no kinking and best image was taken.

Then a segment (whose anterior and posterior intimal parts could be determined clearly through lumen and vessel wall) was selected for two dimensional (2D) imaging. Brachial artery diameter was measured three times at the end of diastole by using ECG monitorization and average of these three measurements was recorded as baseline diameter. The cuff of the sphygmomanometer was placed at upper

part of the right antecubital fossa to induce a flow stimulus in the brachial artery. To obliterate arterial flow completely after recording baseline measurements, blood flow was obliterated by inflating the cuff as the cuff pressure would be 50 mmHg above the systolic blood pressures of the patients. Ischemia was established by keeping the cuff in this position for 5 minutes. Then the cuff was deflated and Doppler recordings were obtained at longitudinal plane after 60 seconds from the same area of the brachial artery where the first images were taken and recorded by measuring with automatic measurement system of the device. Two dimensional imaging was taken again at the 1st minute just after Doppler measurement. Average of three different measurements among 2D imaging was recorded as the brachial artery diameter (Flow-Dependent Dilation Response=FMDR). FMD was expressed as a % (percentage) increase compared to baseline vessel diameter (VD).

FMD was calculated by using the following formula:

$$\text{FMD}\% = \frac{(\text{FMDR} - \text{VD})}{\text{VD}} \times 100.$$

Arterial diameter was measured with distance from the near to the far arterial wall-blood interface.

## Statistical Analyses:

During the assessment of the data obtained in the study, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 program was used for statistical analysis. During the evaluation of the study data, regarding the comparisons of descriptive statistical methods (Mean, Standard deviation) as well as quantitative data, Independent Samples Test was used for the intergroup comparisons of parameters without normal distribution. Goodness-of-fit test of the parameters for normal distribution was evaluated by using Kolmogorov-Smirnov Test. Chi-Square test was used for the comparison of qualitative data. During the evaluation of correlation between mean platelet volume and parameters was evaluated by using Pearson's correlation analysis. The results were evaluated within 95% confidence intervals and at a significance level of  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Fifty of 100 cases included in the study were essential hypertensive patients and 50 of them were control group cases. There were 15 males (30%) and 35 females (70%) in the patient group and 17 males (34%) and 33 females (66%) in the control group (Figure 1).

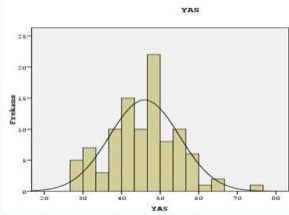


Figure 1. Gender distribution of the patients with diagnosis of essential hypertension and healthy control group cases 0: Healthy control group cases 1: The patients with diagnosis of essential hypertension

When age distribution of the cases were evaluated, mean age was observed to be  $45.94 \pm 9.048$  years (Figure 2).

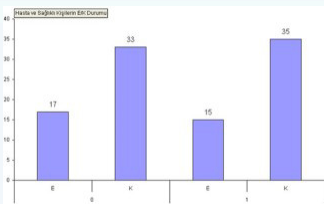


Figure 2. Age distribution of the cases included in the study

Mean age was found to be  $44.86 \pm 7.88$  years in the control group and  $47.02 \pm 10.04$  years in the patient group.

Mean BMI of the cases was determined to be  $30.56 \pm 6.60$ . Mean BMI was found to be  $29.31 \pm 7.21$  in the control group and  $31.79 \pm 5.72$  in the patient group.

No statistically significant difference was found between patient and control groups regarding cigarette smoking ( $p > 0.05$ ).

While mean MPV was  $8.54 \pm 0.83$  fL in the patient group, mean MPV in control group was determined to be  $8.56 \pm 1.04$  fL. No statistically significant difference was determined between MPV values of the cases in the patient and control groups ( $p > 0.05$ ).

Mean FMD in the patient and control groups were determined to be  $12.55 \pm 9.29$  and  $12.27 \pm 10.20$ . No statistically significant difference was determined between FMD values of the cases in the patient and control groups ( $p > 0.05$ ).

No statistically significant difference was determined between the right and left carotid artery IMT values of the cases in the patient and control groups ( $p > 0.05$ ).

Mean right carotid artery IMT values in the patient and control groups were determined to be  $0.55 \pm 0.13$  mm and  $0.52 \pm 0.10$  mm; respectively. Mean left carotid artery IMT values in the patient and control groups were determined to be  $0.56 \pm 0.14$  mm and  $0.53 \pm 0.11$  mm; respectively.

No statistically significant difference was determined between biochemical parameters, TSH, hemoglobin and platelet numbers of the cases in the patient and control groups ( $p > 0.05$ ).

A significant correlation was determined between the right carotid artery IMT value and left carotid artery IMT value ( $r = 0.64$ ,  $p = 0.00$ ).

A significant correlation was found between age and the right carotid artery IMT value ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.00$ ).

A significant correlation was determined between age and the left carotid artery IMT value ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.00$ ) (Table 1). When BMI data of the cases were evaluated by using frequency method; 1%, 16%, 32%, 43% and 8% of them were observed to be thin, normal, overweight, obese and morbid obese.

A significant correlation was observed between cigarette smoking and TG ( $r = 0.275$ ).

**Table 1. Correlation between age, flow-mediated dilation (FMD), mean platelet volume (MPV), body mass index (BMI), carotid intima media thicknesses (IMT-right and IMT-left) and cigarette smoking.**  
(r: Correlation coefficient) Bold characters show that it is statistically significant and correlation

	AGE	FMD	MPV	BMI	IMT-Right	IMT-Left	Cigarette smoking
AGE		r:-0,061 p:0,549	r:-0,150 p:0,5137	r:0,024 p:0,814	<b>r:0,386</b> <b>p:0,000</b>	<b>r:0,336</b> <b>p:0,001</b>	r:0,060 p:0,555
FMD	r:-0,061 p:0,549		r:-0,149 p:0,139	r:0,051 p:0,5617	r:-0,079 p:0,432	r:-0,095 p:0,347	r:0,055 p:0,585
MPV	r:-0,150 p:0,137	r:-0,149 p:0,139		r:0,006 p:0,951	r:0,018 p:0,863	r:0,034 p:0,735	r:-0,067 p:0,508
BMI	r:0,024 p:0,814	r:0,051 p:0,617	r:0,006 p:0,951		r:0,100 p:0,321	r:0,058 p:0,563	r:-0,166 p:0,099
IMT-Right	<b>r:0,386</b> <b>p:0,000</b>	r:-0,095 p:0,432	r:0,018 p:0,863	r:0,100 p:0,321		<b>r:0,644</b> <b>p:0,000</b>	r:0,087 p:0,388
IMT-Left	<b>r:0,336</b> <b>p:0,001</b>	r:-0,061 p:0,347	r:0,034 p:0,735	r:0,058 p:0,563	<b>r:0,644</b> <b>p:0,000</b>		r:0,057 p:0,576
Cigarette smoking	r:0,060 p:0,555	r:0,055 p:0,585	r:-0,067 p:0,508	r:-0,166 p:0,099	r:0,087 p:0,388	r:0,057 p:0,5796	

## DISCUSSION

Platelets are activated in hypertension for a variety of reasons. It has been shown that exposure to high-shear stress due to hypertension caused platelet activation and release of more  $\beta$ -thromboglobulin and PF4. Shear resistance increases also the numbers of microparticles –consisting glycoprotein Ia, IIa and IIb, P-selectin and thrombospondin-released during platelet activation. Platelets of hypertensive patients are more susceptible to catecholamines and angiotensin II in circulation which are potent stimulants of platelet activation and aggregation. It has been shown that catecholamines and angiotensin II caused platelet activation and aggregation by increasing intracellular calcium (17).

Additionally, platelets of hypertensive patients express much more alpha-2 adrenergic receptors. Also endothelial activation plays an important role in platelet activation. Endothelial dysfunction causes a reduction in NO and bradykinin production which inhibit platelet activation (17).

Platelet activation and prothrombotic state developing due to hypertension may improve with antihypertensive therapy. Many studies showed that hemostatic disorders, endothelial dysfunction and platelet activation regressed with antihypertensive therapy (18). It is controversial whether the changes observed with antihypertensive therapy are directly related to decrease in blood pressure or other effects of the drugs (improvement in endothelial dysfunction) or not.

Bath et al. found that active megakaryocyte DNA content was increased in the bone marrows of the patients died while waiting for coronary bypass surgery (19). Since they are rapidly consumed in acute coronary syndromes, platelets produced in bone marrow are released into the circulation with higher volume without maturation yet (20). Mean volumes of platelets rapidly produced in bone marrow are higher. Additionally, also earlier consumption of platelets with smaller volume compared to the ones with higher volume may be responsible from increase in mean platelet volume (21).

Higher mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction in the patients with coronary artery disease(22).

Size of platelet was found to be higher in cigarette smokers (23). No significant correlation was determined between cholesterol, triglycerides, hypertension, cigarette smoking and mean platelet volume in our study group; this condition can explained by relatively younger mean age, not being hyperlipidemic and smaller number of patients.

In the study performed by Heiss G et al., it was shown that cigarette smoking was associated with increased carotid atherosclerosis (24). In the study performed by Kavamari R et al., carotid artery IMT was found to be increased in cigarette smokers (25). In our study, no significant relationship was determined between cigarette smoking and carotid artery IMT.

Although presence of calcification in the carotid artery has lower sensitivity for CAD, it has very high specificity. While it has no value as screening test, it is known that the individuals with calcification should be evaluated for CAD. This is consistent with the results of a study investigating the relationship between calcifications in the carotid and femoral arteries and calcifications in the coronary arteries by using CT scan (26). Lower sensitivity can be explained by absence of calcification in early stage arterial plaques.

Although FMD is significant in determination of CAD, it does not have high sensitivity and specificity. The reason of this condition can be emergence of endothelial dysfunction before development of CAD and also deterioration in FMD caused by risk factors for coronary artery disease.

Marked correlations ( $r=0.4-0.6$ ) were determined between calcifications in the carotid and coronary arteries atherosclerosis in many studies performed in autopsy cases (27-29). It can be thought that a longer period is required for development of severe CAD and also atherosclerosis indicated by coronary artery IMT progresses during this process. Weak correlation between extensity scores including baseline coronary artery atherosclerosis causing non-serious lesions and carotid artery IMT can be attributed to short period of time, difference in severity of its relationship with risk factors and problems in measurement of carotid artery IMT. In addition to these, since each coronary artery is not equally affected with atherosclerosis even in the same individual (28) and does not respond equally to the risk factors (30), different progress of atherosclerotic process in different arterial beds is an expected condition.

Absence of significant correlation between presence of calcification and plaque in the carotid arteries and extensiveness and severity of CAD can be attributed to different processes of atherosclerosis in different arteries as much as problems in determination of plaque and calcification in the carotid artery.

In the study performed by the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), male gender was found to increase IMT both in the popliteal artery and in the carotid artery (31). In the study performed by Gostomzyk JG et al., it was found that presence of plaque in the carotid artery had correlation with age but not with gender. In this study, it was determined that carotid plaques occurred at relatively younger ages in the males (32). In the study performed by Tell GS et al., it was determined that age increased plaque thickness in the carotid artery. Again in this study, plaque was encountered more commonly in the males (33).

A significant relationship was found between age and IMT ( $p>0.05$ ). However, this relationship is not a very strong relationship possibly due to relatively younger mean age of the cases ( $45.94\pm 9.04$  years) ( $r=0.386$ ). Increased carotid artery IMT is the early sign of atherosclerotic diseases (34). In our study, IMT measurement of more than 0.9 mm considered to be atherosclerotic was determined in only 2% (2 patient) of the cases. One of these cases was a 65-year old male from healthy control group and the other one was a 50-year

old hypertensive female. This may be suggestive of age is an important risk factor in atherosclerotic process. However, studies including larger number of patients are needed for more accurate interpretation.

In the study performed by M Adaikkappan et al., it was shown that carotid artery wall thickness was increased in the hypertensive patients (35). In the study performed by Garipey J et al., it was found that carotid artery and femoral artery wall thicknesses were higher in the hypertensive patients (36). In our study, while carotid artery IMTs of hypertensive patients were higher than carotid artery IMTs of control group cases, this difference was not statistically significant. As this might be due to relatively smaller number of patients, it may be associated with relatively younger mean age of the cases and presence of limited number of risk factors for atherosclerosis.

In many studies performed, it was demonstrated that high levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride and low levels of HDL-cholesterol increased carotid artery wall thickness (29, 32, 33, 37, 38). In our study, no significant relationship was determined between total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol levels and carotid artery wall thickness.

The relationship between components of metabolic syndrome and MPV was investigated by Dogru et al. In this study, 868 adult patients (mean age: 45 years) were included and no relationship was determined between components of metabolic syndrome and MPV (39). Similarly also in our study, no relationship was determined between hypertension, BMI, cigarette smoking and MPV.

The relationship between body weight and blood pressure change with gender, race or age. Blood pressure was frequently increased in obese individuals. Weight gain is associated with a markedly increased risk for hypertension. The risk for hypertension is 1.7 fold higher in individuals who have a weight gain of 5-10 kg and 5.2 fold higher in individuals who have a weight gain over 25 kg. Many studies showed that obesity, glucose intolerance and hyperinsulinemia might cause a rise in blood pressure and a reduction in the efficacy of an antihypertensive therapy.

In a study performed by Andreas Melidonis et al., no significant relationship could be demonstrated between BMI and carotid artery wall thickness (40). Similarly also in our study, no significant relationship was determined between BMI and carotid artery wall thickness. In our study, no correlation was determined between BMI and FMD, MPV and IMTs.

In our study, no statistically significant difference was determined between FMD, MPV and IMT values of the patients diagnosed with hypertension and FMD, MPV and IMT values of the cases in the control group. However, IMT values of the patients in the hypertensive group were found to be higher than IMT values of the cases in the control group, but it was not statistically significant. This condition might be associated with relatively younger mean age of the cases and relatively smaller number of patients and presence of limited number of risk factors for atherosclerosis.

## CONCLUSION

Essential hypertension is a condition during the course of this disease endothelial dysfunction is observed. Endothelial dysfunction will be observed earlier and more markedly in the hypertensive individuals with additional risk factors for coronary artery disease like diabetes, cigarette smoking, male gender and hyperlipidemia. The patients with essential hypertension should be followed up with a multidisciplinary approach beginning with diagnosis, cardiovascular risk factors should be well identified and when necessary the patient follow-up should be performed in collaboration with the relevant departments (nephrology, cardiology, ophthalmology).

Endothelial dysfunction in essential hypertension is an indicator of increased risk of atherosclerosis in these patients. Therefore, in the patients with essential hypertension, it seems to be necessary to take aggressive measures to reduce cardiovascular risks in addition to treatment of essential hypertension.

Although MPV was used as an indicator of endothelial dysfunction during acute and chronic processes, the number of studies performed using MPV in atherosclerotic diseases (acute myocardial infarction and acute cerebrovascular events) were higher. Therefore, use of MPV during risk assessment after acute events might be suitable.

FMD and carotid artery IMT reflect endothelial damage during chronic process. For assessment of endothelial damage in essential hypertension, use of noninvasive and easily applicable methods of FMD and carotid artery IMT might be beneficial in individuals with higher risk factors of coronary artery disease even not in all of the patients.

To demonstrate the relationship between essential hypertension and endothelial dysfunction and to define the possible cardiovascular morbidity and mortality, prospective, randomized-controlled studies with large patient populations are required.

By means of definition of cardiovascular morbidity and mortality in the patients with essential hypertension, significant savings can be obtained in future possible healthcare costs.

Ethics Committee Approval

Approval was obtained for this study from Local Ethics Committee of Kirikkale University School of Medicine on June 3rd, 2009 with number of 2009/108.

## REFERENCES

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- Andreoli TE, Carpenter CCJ., Griggs RC, Loscalzo J. Cecil Essentials of Medicine Fifth Edition 2002;157-9.
- Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, 2003.
- Ebrahim S., Smith GH. Sistemic Review of randomized clinical trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997; 314: 1666-74.
- Robson J, Boomla K, Hart B, et al. Estimating cardiovascular risk for primary prevention; outstanding questions for primary care. *BMJ*: 2000; 320: 702-704.
- Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
- O'Leary DH, Polak JF, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. the CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992; 23: 1752-1760.
- Burke GL, Evans GW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-391.
- Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology*. 1994; 45(5): 361-365.
- Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*. 1995; 332(23): 1553-1559.
- Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med*. 2004; 255(6): 637-644.
- Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*. 2005; 96(6): 612-616. Review.
- Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1998; 102(1): 145-152.
- Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2005; 436-441.
- Nadar SK, Caine GJ, Blann AD, Lip GY. Platelet adhesion in hypertension: application of a novel assay of platelet adhesion. *Ann Med*. 2005; 37(1): 55-60.
- Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I, Gjesdal K. Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *J Hypertens*. 1987; 5(4): 401-406.
17. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(1): 1-7.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Savletti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30(6): 1606-12.
- Bath PMW, Gladwin AM, Carden N, Martin JF: Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1348-1352.
- Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am. J. Cardiol*. 2000;86(8B):3J-8J; discussion 8J-9J. Review.
- Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J: High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985; 290: 238-239.
- Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R: Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404.
- Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean thrombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 281-7.
- Heiss G, Sharett AC, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in opulations-Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study, *Am J Epidem*; 1991;134: 250-256.
- Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushira H, Nishizama H, No K, Hougeku H, Maeda H, Honda N, Matsinta M, Kamada

L. Prevalance of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging of carotid arteries. Diabetes Care; 1992 ;15: 1290-1294.

Megnien JL, Simon A, Garipey J et al. Precilincal changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. Journal of Hypertension. 1998; 16; 157-163.

Holme I, Enger SC, Helgeland A, Hjermann I, Loren P, Lund-Larsen PG, Solberg LA, Strong JP. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. Arteriosclerosis. 1981; 1: 250-256.

Young W, Gofman JW, Tandy R, Malmud N, Waters ESG. The quantitation of atherosclerosis, III: the extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. Am J Cardiol. 1960; 6: 300-308.

Sternby NH. Atherosclerosis in a defined population: an autopsy survey in Malmo, Sweden. Acta Pathol Microbiol Scand. 1968; 194: 1-216.

Olsson AG. Regression of femoral atherosclerosis. Circulation. 1991; 83: 698-700.

AS Dobs, FJ Nieto, M Szklo, R Barnes, AR Sharrett and WJ Ko. Risk factors for popliteal and carotid wall thickness in ARIC Study. Am J of Epidem, 1999 Vol 150, issue 10: 1055-1067.

Gastomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population. Klin Wochenschr; 1988 ;66: 58-65.

Tell GS, Howard G, McKinney WM. Risk factors for site specific extracranial artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. Journal of Clinical Epidemiology; 1989; 42: 551-559.

eller MG, Fisher CM, Nicolaides AN et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. J Vasc. Surg 1993; 17: 719-725.

M Adaikkappan, R Sampath, AJW Felix, S Sethupathy. Hypertensive patients compared with normotensive patients. Ind J Radiol Imag 2002; 12: (3)365-368.

Garipey J, Massameou M, Lenson J, Heudes D, Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Hypertension; 1993; 22: 111-118.

Windelberg I, Wihlind O, Wihstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia-ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. Arteriosclerosis and Thrombosis; 1992;12: 70-77.

Blankhorn DH, Selzer RH, Crounford DW, Borfl JD, Liu CH, Liu CR, Mock WJ, Alapoic P. Beneficial effects of colestipol- niacin therapy on the common carotid artery-2 year and 4 year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. Circulation; 1993; 88: 20-28.

Doğru T, Taşçı I, Naharcı M İ, Sönmez A., Erdem G, Kiliç S. et al. Mean platelet volume levels in metabolic syndrome. AJCI 2007; 1: 99-105.

A. Melidonis, I. A. Kyriazis, A. Georgopali, M. zairis et al. Prognostic value of the carotid artery intima-media thickness for the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. Alexandria: 2003 Nov. vol.26, Iss. 11; pg. 3189.

S-035

## Bruselloz Hastalığı Sürecinde Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklarının ve Klinik Bulgularla İlişkisinin Tanımlanması

**Uzm. Dr. Gamze GURSOY<sup>1</sup>, Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA<sup>2</sup>, Doç. Dr. Hande CANPINAR<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Ankara Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Temel Onkoloji Anabilim Dalı Temel İmmünoloji Bilim Dalı

### ÖZET

**Gamze Gürsoy, Bruselloz Hastalığı Sürecinde Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklarının ve Klinik Bulgularla İlişkisinin Tanımlanması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Temel İmmünoloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Bruselloz, *Brucella* spp. cinsi bakterilerin sebep olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bruselloz seyrinde prognostik ölçüt olarak kullanılabilen bazı biyobelirteçler keşfedilmiştir ancak halen bu biyobelirteçler hastalık seyrini öngörmeye yetersizdir. Nötrofiller organizmada doğal bağışıklığın ilk savunma hattını oluşturur. NETozis, nötrofiller için bir ölüm şeklidir; nötrofillerin ekstrasellüler kromatinleri, proteinleri ve granülleri içeren hücre dışı tuzaklamasını içeren bir savunma sistemidir. Peptidil arjinin deiminaz 4 (PAD4), nötrofil elastaz (NE), myeloperoksidaz (MPO), proteinaz-3 ve nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), “cell-free” nükleozomlar NETozis ile ilgili biyobelirteçlerdir. NETozis, hastalık seyrini ağırlaştırabilmekte ve NETozis belirteçleri indirekt bir prognostik faktör olarak kullanılabilir. Bu tez çalışmasında, bruselloz hastalığının seyrinde NETozis belirteçlerinin zamansal değişiminin tanımlanması, bu değişimlerin hastalığın kliniği ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma, akut bruselloz tanısı almış 36 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Hastaların tanı aldığı 0. gün ve tedavi sonunda 45. gün klinik bulguları ve kan değerleri kaydedilmiştir. Hastaların tamamından tanı anında 0.gün ve 19 hastadan da tedavi sonrası 45.günde PAD4, NE, NGAL NETozis belirteçleri ELISA yöntemiyle çalışmak üzere kan örnekleri toplanmıştır. Çalışma sonucunda, tanı anında 0.günde hasta grubunun PAD4 ve NGAL düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan ve tedavi sonrası 45.gün hasta grubundan yüksek, NE değerleri ise düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bel ağrısı şikayeti olan hastalarda NE düzeyleri, bel ağrısı şikayeti olmayan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0,018$ ). Çalışma sonuçlarımızla göre, bruselloz hastalığında NE, NGAL ve PAD4 NETozis gösteren belirteçler olup; çalışmamız daha önce literatürde olmayan öncü bir çalışma özelliğindedir ve NE, NGAL ve PAD4 NETozis belirteçlerinin bruselloz tedavi yanıtını değerlendirilmesinde kullanılabilir biyobelirteçler olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Brucella*, bruselloz, NETozis.

### ABSTRACT

**Gamze Gursoy, Defining Neutrophil Extracellular Traps in the Process of Brucellosis and Their Relationship with Clinical Findings, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Basic Oncology Department Basic Immunology Division Thesis, Ankara, 2023.** Brucellosis, is a zoonotic infectious disease caused by *Brucella* spp. Some biomarkers that can be used as prognostic criteria in the course of brucellosis have been discovered, but these biomarkers are still insufficient to predict the course of the disease. Neutrophils are the first line of defense of natural immunity in the organism. NETosis is a form of death for neutrophils and a defense system involving extracellular trapping of neutrophils with extracellular chromatin, proteins and granules. Peptidyl arginine deiminase 4 (PAD4), neutrophil elastase (NE), myeloperoxidase (MPO), proteinase-3 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), “cell-free” nucleosomes are biomarkers related to NETosis. NETosis can aggravate the course of the disease and NETosis markers can be used as an indirect prognostic factor. In this thesis study, it was aimed to define the temporal changes of NETosis markers in the course of brucellosis disease and to correlate these changes with the clinic of the disease. The study was conducted with 36 patients diagnosed with acute brucellosis and 20 healthy volunteers. The clinical findings and blood values were recorded on the 0th day of diagnosis and on the 45th day at the end of the treatment. Blood samples were collected from all patients on day 0 at diagnosis and on day 45 after treatment from 19 patients to study PAD4, NE, NGAL NETosis markers by ELISA method. As a result of the study, PAD4 and NGAL levels of the patient group at day 0 at the time of diagnosis were higher than those of the healthy control group and 45 days after treatment, while NE values were found to be lower ( $p<0.001$ ). NE levels were found to be higher in patients with low back pain complaints than in patients without complaints ( $p=0.018$ ). According to our study results, NE, NGAL and PAD4 are markers of NETosis in brucellosis, and it is a pioneering study that has not been shown in the literature before; NE, NGAL and PAD4 indicate that NETosis markers may be biomarkers that can be used to evaluate brucellosis treatment response.

**Keywords:** *Brucella*, brucellosis, NETosis.



## KISALTMALAR

<b>ASA</b>	: Asetilsalisilikasit
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CXCR4</b>	: Kemokin Reseptörü-4
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IgG</b>	: İmmunoglobulin G
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>MPV</b>	: Ortalama Platelet Hacmi
<b>NAC</b>	:N-asetilsistein
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NE</b>	: Nötrofil Elastaz
<b>NET</b>	: Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları
<b>NGAL</b>	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
<b>NLR</b>	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
<b>PAD4</b>	: Peptidil Arginin Deiminaz-4
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RDW</b>	: Eritrosit dağılım aralığı
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Radikali
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>spp</b>	: Altgrupları
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>T1DM</b>	: Tip-1 Diyabetes Mellitus
<b>T4SS</b>	: Tip-4 Sekresyon Sistemi
<b>TLR-4</b>	: Toll-like Reseptör -4
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

### ŞEKİL

- 2.1.: Nötrofillerin Antimikrobiyal Mekanizması
- 2.2.: NETozis Süreci
- 2.3.: NETozis Sürecinin Başka Bir Görüntüsü
- 3.1.: Klinik Veri Toplama Formu
- 3.2.: Standartların Hazırlanması
- 3.3.: ELISA Çalışma Protokolü
- 4.1.: PAD4 Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması
- 4.2.: NGAL Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması
- 4.3.: NE Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

## TABLolar

### TABLO

- 4.1. Hastaların ve Sağlıklı Gönüllülerin Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması
- 4.2. Hastaların ve Sağlıklı Gönüllülerin Yaş Açısından Karşılaştırılması
- 4.3. Araştırma Kapsamında Yer Alan Grupların 0.Gün NE, NGAL ve PAD4 Değerlerinin İncelenmesi
- 4.4. Hastaların 0.Gün ve 45.Gün NE, NGAL ve PAD4 Değerlerinin Karşılaştırılması
- 4.5. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi Nötrofil Elastaz, PAD4 ve NGAL değerlerinin Klinik Bulgularına Göre İncelenmesi
- 4.6. Hasta grubunda Yer Alanların Klinik Bulgularının İncelenmesi
- 4.7. Hasta grubunda Yer Alan Katılımcıların Brucella Aglütinasyon Düzeylerinin incelenmesi
- 4.8. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların 0.Gün ve 45.Gün Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi
- 4.9. Hasta Grupta Yer Alan Katılımcıların 0.Gün Brusella Aglütinasyon Düzeyleri ile Nötrofil elastaz, NGAL ve PAD4 Düzeyleri Arasındaki İlişki
- 4.10. Hasta grubunda Yer Alan Katılımcılara Uygulanan Tedavi Türleri
- 4.11. PAD4 Değerlerinin Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerdeki Karşılaştırılması
- 4.12. NGAL Değerlerinin Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerdeki Karşılaştırılması
- 4.13. NE Değerlerinin Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerdeki Karşılaştırılması

## 1.GİRİŞ

Bruselloz, *Brucella* spp. cinsi bakterilerin sebep olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığı tablosudur(1). Özellikle Akdeniz ülkelerinde, Hindistan, Ortadoğu, Orta-Güney Amerika'da sık görülmektedir, ülkemizde ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha sık rastlanmaktadır(1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni vaka rapor edilmektedir(2). Ülkemizde bruselloz önemli bir sağlık sorunudur(3). Hastalık sıklıkla enfekte süt ve süt ürünleri ile daha nadiren et, vücut sıvısı ve gebelik materyaline temas ile bulaşır. Hastalığın akut ve kronik olmak üzere iki klinik seyri mevcuttur ve akut bruselloziste uygun tanı ve tedavi protokollerine rağmen kronikleşme, relaps ve komplikasyonlar görülebilmektedir(4). Akut brusellozun komplikasyonları tüm organ ve sistemleri etkileyebilir. En sık görülen komplikasyonu kas iskelet sistemi tutulumudur. Kas iskelet sistemi tutulumları arasında spondilit, spondilodiskit, sakroileit ve büyük eklemleri tutan artrit sayılabilir. Tanı ve tedavide gecikme morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır(5).

Brusellozda tanı seçenekleri sınırlı olduğu için mevcut laboratuvar bulguları ile akut-kronik bruselloz ayrımı tam olarak yapılamamaktadır; bu da tedavi süresinin uygunluğunu etkilemektedir. Tedaviye yanıtın takibi oldukça önemli olup laboratuvar bulgusu olarak kullanılan belirteçler oldukça sınırlıdır(6). Hastalar tedavi yetersizliğinden doğan çeşitli komplikasyonlar nedeniyle kaybedilebilmektedir(7). Ayrıca tedavi maliyeti yüksek olup kronikleşen bruselloz vakaları bunu artırmaktadır(8). Bu nedenle tanı, takip ve tedavide yeni biyobelirteçlerin kullanım ihtiyacı mevcuttur.

Bruselloz seyrinde prognostik ölçüt olarak kullanılacak bazı biyobelirteçler keşfedilmiştir ancak halen bu biyobelirteçler hastalık seyrini öngörmeye yetersizdir (9). Nötrofiller organizmada doğal bağışıklığın ilk savunma hattını oluşturur ve patojenlerle mücadelede üç savunma sistemini kullanır; fagositozis, degranülasyon ve NETozis(9). NETozis, nötrofillerin; ekstrasellüler kromatinlerinin, proteinlerinin ve granüllerinin hücre dışı tuzaklamasını içeren bir savunma sistemidir. NETozis, antikorlar, immün kompleksler, sitokinler, kemokinler, mikrokristaller ve diğer fizyolojik uyaranlar tarafından indüklenebilir(10). Nötrofil patojenle karşılaştığında önce antimikrobiyal özellikte ve nötrofiller hücre dışı tuzak (NET) oluşumu için esansiyel olan reaktif oksijen radikalleri üretir. Elastaz ve MPO granüllerden nükleusa sevki olur. Çekirdekte histon modifikasyonu olur. Daha sonra nötrofilin çekirdeği ökromatin - heterokromatin ayrımını kaybeder ve çekirdeğin karakteristik lobuler formu yok olur, nükleer membran şişer ve bunu granül membranlarının parçalanması takip eder, böylece nükleer, sitoplazmik ve granular içerikler birbiri ile karışır. Plazma membranının geçirgenliği artar ve kromatin serbest kalır. Sonuçta hücre dışına protein/histonca zengin NET çıkışı olur(10). NETozis nötrofiller için bir ölüm şekli olarak tanımlanmaktadır. Peptidil arjinin deiminaz 4 (PAD4), nötrofil elastaz (NE), myeloperoksidaz (MPO), proteinaz-3 ve nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), “cell-free” nükleozomlar, NETozis ile ilgili biyobelirteçlerdir. NETozis, hastalık seyrini ağırlaştırabilmekte ve NETozis belirteçleri indirekt bir prognostik faktör olarak kullanılabilir(11). NETozis; sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit(RA) gibi bazı otoimmün hastalıklarda(12), kanserde(13), pnömoni(14) gibi bazı enfeksiyon hastalıklarında gösterilmiştir ancak literatürde NETozisin bruselloz patogenezindeki rolünü kanıtlayan bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada amaç, bruselloz hastalığı seyrinde NETosis belirteçlerinin zamansal değişiminin tanımlanması, bu değişimlerin hastalığın kliniği ile ilişkilendirilmesidir. Ayrıca bruselloz hastalığında prognostik faktör olarak NETozisin olası etkisi tanımlanmaya çalışılacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Brusellozun Tanımı Ve Tarihçesi

Bruselloz; dünya çapında en sık görülen ve *Brucella* spp.'nin etken olduğu, organlarda granümatöz tutulumu neden olan bir zoonoz tablosudur(15, 16). Literatürde “Malta humması, Akdeniz humması” olarak da geçmektedir(17). İnsanda 6 tür *Brucella* türü hastalığa neden olmaktadır: *B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis*, *B.canis*, *B.pinnipediae*, *B.ceti*. İlk kez 1887 yılında Dr. David Bruce tarafından “*Micrococcus melitensis*” izole edilmiş ve daha sonra bakterinin ismi kendisini onurlandırmak için “*Brucella*” olarak değiştirilmiştir(18).

## 2.2 Bruselloz Epidemiyolojisi

Bruselloz, WHO'nun "ihmal edilmiş 7 hastalık" sınıflandırmasındaki hastalıklardan biridir(2). Her yıl 500.000 yeni vaka bildirilmektedir ve hastalık yıl içinde, hayvan doğurganlığının arttığı ilkbahar-yaz aylarında daha sık görülmektedir(19). Ancak gerçek insidansın yıllık 5.000.000-12.500.000 olduğu tahmin edilmektedir(20). Bazı endemik ülkelerde 10/100.000'den fazla prevalansı mevcuttur(21). Ağırlıklı olarak Akdeniz Havzası, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika ve Asya'da görülmektedir(22). Pediatrik popülasyon da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarını etkiler(23). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de, insan brusellozu insidansı, 2. Dünya Savaşı'ndan kısa bir süre sonra zirveye ulaşmış ve daha sonra düşüşe geçmiştir; bu da, sığırlarda *B. abortus*'un kontrolüyle aşağı yukarı aynı zamana denk gelmektedir(24). Bruselloz, dünyanın en yaygın laboratuvar kaynaklı enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir(25). Ölüm oranı çok düşüktür; klinik vakaların %1'inden azını oluşturmaktadır. Bir çalışmada, 1.028 vakadan sadece 5 ölüm bildirilmiştir. Ölümün ana sebebi endokardit gelişimidir(26, 27).

## 2.3 Bulaş Yolları

Enfekte ve pastörize olmayan hayvan sütünden, enfekte hayvana veya abort materyaline direkt temas yoluyla, endemik alanlara seyahat yoluyla; inhalasyon, yutma, mukoza ile temas, emzirme, seksüel kontakt veya iğne batması gibi delici kesici aletler yoluyla konakçıya girebilir(28, 29, 30, 31). Ayrıca kan, doku ve kemik iliği nakli ile de bulaşabilir(32). Salgınlar, ortak bir enfeksiyon kaynağının göstergesi olabilir(33).

## 2.4 *Brucella* Mikrobiyolojisi

*Brucella* spp. küçük (0,5-0,7 x 0,6-1,5µm), intrasellüler yaşayan, hareketsiz, spor oluşturmeyen ve *Mycoplana* ile birlikte *Proteobacteria*'nin alfa-2 alt sınıfındaki *Brucellaceae* familyasına ait yavaş büyüyen gram negatif; kapsülü, kamçısı, endosporu veya doğal plazmidi olmayan bir kokobasildir(34, 35). Katalaz pozitif ancak oksidaz ve üreaz aktivitesi ve H<sub>2</sub>S üretimi türlere göre değişkendir. Ekzotoksin, sitolizinler, ekzoenzimler, ekzoproteinler, kapsüller, plazmitler, fimbria ve ilaca direnç gibi klasik patojenik faktörler üretmez(36). Serum eklenmiş herhangi bir yüksek kaliteli pepton bazlı besiyerinde yetiştirilebilirler. Thayer-Martin ortamı veya Farrell ortamı gibi zenginleştirme ve seçici ortamlar yaygın olarak kullanılabilir. Koloniler, 37°C sıcaklıkta dört ila altı günlük inkübasyondan sonra olgunlaşmaktadır(37). Aerobdur, ancak bazı türleri izolasyon için karbondioksit ihtiyacı duyar. İn vitro büyüme yavaştır; bu nedenle, kültürlerin negatif ilan edilebilmesi için en az 4 haftalık inkübasyon gereklidir(24).

## 2.5 Bruselloz İmmünolojisi

Başlıca virülans faktörleri şunlardır: konakçı hücre yüzeyi ile etkileşime izin veren; erken, geç BCV (*Brucella* İçeren Vakuol) oluşumuna ve bakteri çoğaldığında endoplazmik retikulum (ER) ile etkileşime izin veren lipopolisakarit (LPS), Tip-4 sekresyon sistemidir (T4SS) (36). "Smooth" lipopolisakarit içeren suşlar daha yüksek virülansa sahiptir ve polimorfonükleer lökosit (PMNL)ler tarafından hücre içi öldürmeye karşı daha dirençlidir(24). Hümorale antikorlar, brusellayı fagositoz için opsonize eder ve tedaviye dirençte rol oynuyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, brusellozdan kurtulmanın ana mekanizması hücre aracılıdır. Spesifik olarak sensitize edilmiş T lenfositler, makrofajları aktive ederek hücre içi bakterileri öldürme yeteneklerini artıran sitokinler (örneğin, IFN-γ ve TNF-α) salgırlar(24). Serolojik testler, serumda belirli bir antikor seviyesinin incelenmesiyle enfeksiyonu saptamak için kullanılır. *Brucella* enfeksiyonunun ilk haftasında IgM titreleri baskınken, ikinci haftasında IgG sınıfı baskındır. Dört hafta sonra, her iki antikor türü de zirveye ulaşır; uzun süreli, yüksek IgG titreleri tedavi başarısızlığının kanıtı olabilir(38).

## 2.6 Brusellozda Klinik

Bruselloz, her organ ve sistemi tutabilen sistemik bir hastalıktır. Semptomlar genellikle nonspesifik olup, inokülümden 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Ateş, iştahsızlık, gece terlemesi, kilo kaybı, depresyon görülebilir. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali eşlik

edebilir. Nedeni bilinmeyen ateş olarak kendini gösterebilir(39).  
Kabaca akut (<2 ay), subakut (2-12 ay) veya kronik (>1 yıl) olarak gruplandırılır(40).

- 1.1.1. **Akut Bruselloz:** Halsizlik, ondulan ateş, baş ağrısı, kasları ve eklemleri tutan ağrı (vakaların %60'ı-omurganın bel bölgesinde ağrı), sıcak basması, erkeklerde testis ağrısı, küçük kırmızı döküntüler (vakaların %5'ine kadar) ile karakterize edilir. Büyümüş karaciğer ve dalak (vakaların yaklaşık %50-60'ı), gastrointestinal sistemdeki semptomlar: karın ağrısı, ishal, mide bulantısı, kusma, kabızlık, iştahsızlık; akut faz ölüm, iyileşme, subakut veya kronik bir forma geçiş ile sona erebilir.
- 1.1.2. **Subakut Bruselloz:** Akut seyrin tipik semptomlarının tamamı veya çoğunluğunun meydana geldiği tablodur.
- 1.1.3. **Kronik Bruselloz:** Seropozitif veya seronegatif olabilir. Dejeneratif karakterde osteoartiküler sistem tutulumu, karaciğer hasarının artması, spesifik olmayan nörolojik semptomlarla karakterize olabilir(40).

## 2.7 Brusellozda Tanı ve Laboratuvar

Brusellozun laboratuvar tanısı 3 yaklaşıma dayanır:

- 1) Kan, kemik iliği, doku örnekleri veya beyin omurilik sıvısı(BOS) ve diğer vücut sıvılarından yapılan *Brucella* bakteri kültürü (kemik iliği kültürü altın standarttır ancak, kültür için kemik iliği toplamak invaziv, ağrılı bir teknik olmaya devam etmektedir ve sonuçlar evrensel olarak tekrarlanabilir değildir(35));
- 2) Önemli titrelerde spesifik antikorların tespiti ile desteklenen artralji, ateş, terleme, titreme, baş ağrısı ve halsizlik gibi uyumlu bir klinik tablo (bruselloz teşhisi için iki geniş serolojik yöntem kategorisi vardır: lipopolisakarite karşı antikor üretimine dayalı olanlar ve diğer bakteriyel antijenlere karşı antikor üretimine dayalı olanlar(35));
- 3) Nükleik asit amplifikasyon saptama yöntemleridir.

Bruselloz teşhisi için mevcut altın standart, numunelerden *Brucella* türlerinin izolasyonudur(23). Bunun dışında başka non-spesifik laboratuvar bulguları da mevcuttur. Bir çalışmada brusella epididimoorşit tablosunda, kontrol grubuna göre artmış MPV (ortalama platelet hacmi), RDW (eritrosit dağılım genişliği), total lökosit sayısı, NLR (nötrofil lenfosit oranı) ve azalmış nötrofil, lenfosit sayısı gösterilmiştir(9).

## 2.8 Bruselloz Tedavisi

Optimal tedavi henüz belirlenmemiştir(39). Uzun yıllar tedavide en sık kullanılan antibiyotikler tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozidler, rifampisin, kinolonlar, kloramfenikol, doksisisiklin ve streptomisin olmuştur(41, 42). Kombinasyon tedavileri, hastalığın nüksetme ihtimalinin azaldığı öne sürüldüğü için monoterapiye tercih edilir(43).

## 2.9 Gebelik ve Bruselloz

*Brucella* için plasental doku tropizmi mevcuttur. Bilimsel kanıtlara göre, *Brucella* enfeksiyonunun aborsiyon için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu kanıtlara rağmen, enfeksiyona bağlı düşüklerin mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir(44, 45). Hayvanlarda bu aborsiyonda önemli rol oynayan faktör karbonhidrat eritritolün varlığıdır. Eritritol, türe özgü olarak gebe hayvanların plasenta dokusu tarafından üretilir ve *Brucella* tarafından büyüme uyarıcı faktör ve karbon kaynağı olarak kullanılabilir ve glukozu tercih edilir. Eritritolün plasentadan dolaşım sistemine salınması, *Brucellaların* lenf düğümlerinden translokasyonuna ve üreme dokularına göçüne neden olur. Enfeksiyonun yeni odağı, plasentanın fetal tarafındaki kotiledonlara uzanan koryon villuslarının invazyonudur(46, 47, 48).

## 2.10 Komplikasyonlar

### 2.10.1 Osteoartiküler Tutulum

Kemik ve eklem tutulumu, brusellozun en sık komplikasyonudur ve vakaların yaklaşık %40'ında görülebilir(49). Sakroileit, periferik artrit, bursit, osteomyelit görülebilir. Sakroiliak eklem en sık tutulan eklemdir(50). İkinci sıklıkta ise kalça, diz gibi periferik büyük eklem artrit görülebilir(51).

### 2.10.2 Gastrointestinal Tutulum

Bruselloz gıda kaynaklı bir enfeksiyondur; ancak tifo gibi bağırsak şikayetlerine eklenen sistemik semptomlar hakimdir. Bununla birlikte, enfeksiyon yolu ne olursa olsun, brusellozlu hastaların çoğunda iştahsızlık, kilo kaybı, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı görülür. *B. melitensis*'in neden olduğu nadir ileit, kolit ve spontan peritonit vakaları bildirilmiştir (52, 53, 54).

### 2.10.3 Hepatobiliyer Tutulum

Hepatobiliyer sistem tutulumu olarak en sık, retikuloendotelial sistemin en büyük organı olan karaciğer tutulumu görülür. Genellikle hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu görülür. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu olmadığında bile karaciğer dokusundan etken izole edilmiştir(55).

## 2.10.4 Pulmoner Tutulum

Enfekte aerosollerin solunması ile pulmoner tutulum görülebilir ancak nadir bir komplikasyondur. Hiler ve paratrakeal lenfadenopati, interstisyel pnömoni, akciğer nodülleri, plevral efüzyonlar ve ampiyem görülebilir. *Brucella* nadiren balgamdan, plevral sıvıdan ve plevral biyopsi örneklerinden izole edilebilir(56, 57).

## 2.10.5 Genitoüriner Tutulum

Genitoüriner sistemde en sık testis tutulumu görülmektedir. Akut orşit ve epididimoorşit en sık tutulum şeklidir. Böbrek tutulumu nadirdir ve renal tüberkülozu taklit edebilen kronik pyelonefrit tablosu görülebilir. Spermatik sıvıdan *Brucella* spp izole edilebilir(58).

## 2.10.6 Nörolojik Tutulum

Santral sinir sistemi(SSS) tutulumu, vakaların <math>\leq 2\%</math>’sinden azında görülmekle birlikte genellikle depresyon ve mental yorgunlukla prezente olur. Akut ya da kronik menenjit görülebilir(59). BOS’tan *Brucella* spp. izolasyonu nadirdir ancak vakaların çoğundan BOS’ta antikorlar saptanır(60).

## 2.10.7 Kardiyovasküler Tutulum

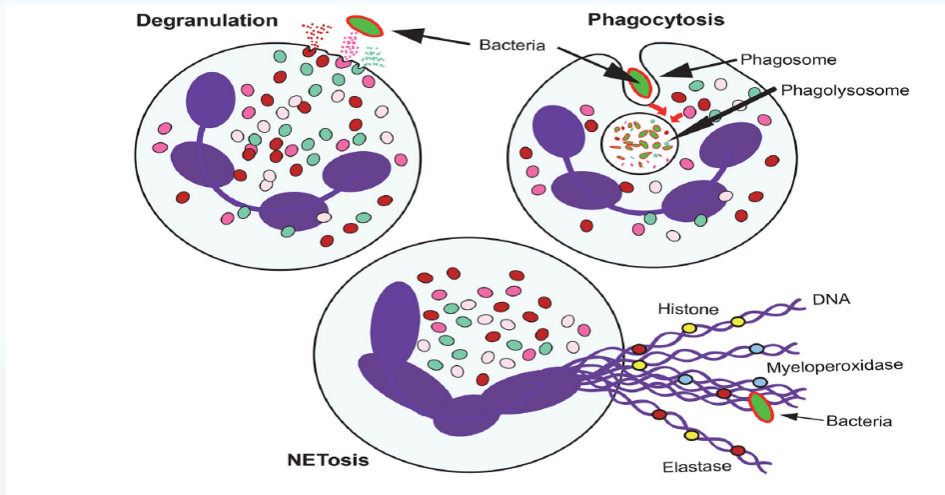
Bruselloz hastalığında ölümün en sık sebebi endokardit gelişimidir ancak vakaların <math>\leq 2\%</math>’sinden azında görülür. Bunun dışında miyokardit, perikardit ve aort anevrizması görülebilir(61).

## 2.11 Korunma ve Kontrol Stratejileri

Brusellozun zoonotik enfeksiyonlarını azaltmak için en büyük halk sağlığı önlemi, süt ürünlerinin pastörizasyonudur(20). Şu anda, insanlar için etkili bir aşı bulunmamakla birlikte, çiftlik hayvanları için birkaç *Brucella* aşısı mevcuttur(36).

## 2.12 Nötrofiller

Nötrofiller (polimorf nükleer lökositler (PMNL) olarak da bilinir), kemik iliğinde üretilir ve dolaşımdaki en kısa ömürlü hücrelerdendir. Bununla birlikte immün sistem ve inflamasyonda önemli roller üstlenirler(62), immün sistemdeki ilk savunma hattını oluştururlar(63). Nötrofil işlevi yetersiz olduğunda mikroorganizmalar sayıca artar ve nötrofil sayısının artırılması gerekir; bazı hastalıklarda ise nötrofillerin hiperfonksiyone olmasından ve disfonksiyonundan söz edilebilir(62). Sepsis, akciğer hastalıkları, otoimmün hastalıkların bir çoğunda nötrofiller suçlanmıştır(64, 65, 66). Nötrofiller genel olarak kısa ömürlü hücreler olarak kabul edilse de bazı proinflamatuvar mediyatörler sayesinde dolaşımda 5 güne kadar kalabildikleri gösterilmiştir(67). Yaşlanmış nötrofillerde CXCR4 ifadesi artar ve kemik iliğine, makrofaj ve dentritik hücreler tarafından, fagosite edilmek üzere geri alınır(68).



Şekil 2.1. Nötrofillerin antimikrobiyal mekanizması(63).

## 2.13 Nötrofillerin Rolü

Nötrofiller, fagositoz sürecinde patojenleri yok etmelerini sağlayan granüllerinde büyük miktarda antimikrobiyal silah içerir. Degranülasyon sırasında hücrelerden bakterisidal enzimler de salınabilir. NADPH oksidazın aktivasyonu, hem fagozomların içindeki hem de hücrelerin dışındaki patojenlerin yok edilmesinde yer alan reaktif oksijen türlerinin (ROS) kitlesel oluşumuna yol açar. Son olarak, granüllerden ve sitoplazmadan bakterisidal proteinlerle dekore edilmiş modifiye kromatinden oluşan NET’lerin salınmasını temsil eden başka bir antimikrobiyal mekanizma vardır(69). Nötrofiller genellikle bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluşturur(70). Nötrofiller insanlarda en çok bulunan lökosit türüdür ve konakçıyı istilacı patojenlere karşı savunarak doğal immünitede hayati bir rol oynar(71). Nötrofillerin immünomodülatör işlevleri arasında fagositoz, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, degranülasyon ve NETosis olarak adlandırılan bir süreç olan nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET’ler) oluşumu yer alır(72). Apoptozdan farklı olarak, NETozise (diğer programlı hücre ölümü formları gibi) plazma zarının yalıtım özelliklerinin bozulması eşlik eder ve geçirgenlik

mekanizmaları NETozis, piroptozis ve nekroptozis için benzerdir(69).

*Brucella*, doğası gereği gizli enfeksiyon tablosuna neden olur. *Brucella*, nötrofiller tarafından internalize edilebilir, ROS oluşumunu ve öldürme fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofiller içinde uzun süre hayatta kalabilir(73). Özellikle hastalığın ilk evrelerinde aşıkâr klinik tablo gözlenemeyebilir. *Brucella*, PMN'lerin öldürme etkisine diğer bakterilerden daha dirençlidir. Brusellozda nötrofil ya da nötropeni olmak zorunda değildir. Kronik fazlarda, hastaların önemli bir oranı, miyeloid hücre serisi ile ilişkili mutlak nötropeni ve pansitopeni gösterir. Bir nötrofilin ömrü ortalama 5.4 gün olmasına rağmen, bakteri, proinflatuar fenotipik değişikliklere neden olmadan nötrofillerin erken ölümüne neden olabilir (67, 74). Ancak buna zıt olarak *Brucella* apoptozu inhibe edebilir ve bu da enfekte fagositik hücrelerin ömrünü uzatabilir. Ömrü uzamış nötrofillerle nötrofil, ömrü kısalımsız nötrofillerle ise nötropeni görülmesi beklenir(73, 75). İn vivo gerçekleştirilen birkaç çalışma, *B. abortus*'un enfeksiyonun ilk 48 saati boyunca ne enfeksiyon bölgesine ne de dalağa önemli bir nötrofil alımına neden olmadığını ortaya koymaktadır(73, 76). Nötrofiller, bakterileri monositlere, lenf düğümlerine ve retikulo-endotelial sisteme doğru taşıyarak *Brucella* için bir aracı görevi görebilir(77). *Brucella* ile enfekte olmuş nötrofiller, hücre yüzeyinde fosfatidilserin gibi bazı fagosite edilmelerini kolaylaştıracak sinyaller ifade eder(78).

## 2.14 Trombositlerin Rolü

Trombositler, megakaryositlerden üretilen küçük ve özelleşmiş hücrelerdir(79). Trombositler, hem immünolojik hem de patojenik moleküller için profesyonel fagositler üzerinde bulunanlara benzeyebilen çok çeşitli reseptörlere sahiptir. Bu reseptörlerin aktivasyonu üzerine, trombositler hızla aktive edilir ve degranüle edilir(80, 81, 82). Trombositlerin fagositoz yeteneğinin olduğu gösterilmiştir(73). Bruselloz seyrinde trombositler nötrofillerle kompleks oluşturarak fagositoz işlemine katkıda bulunur. Bu nedenle bruselloz seyrinde artmış trombosit sayısı gözlenebilir(83).

## 2.15 NETozis

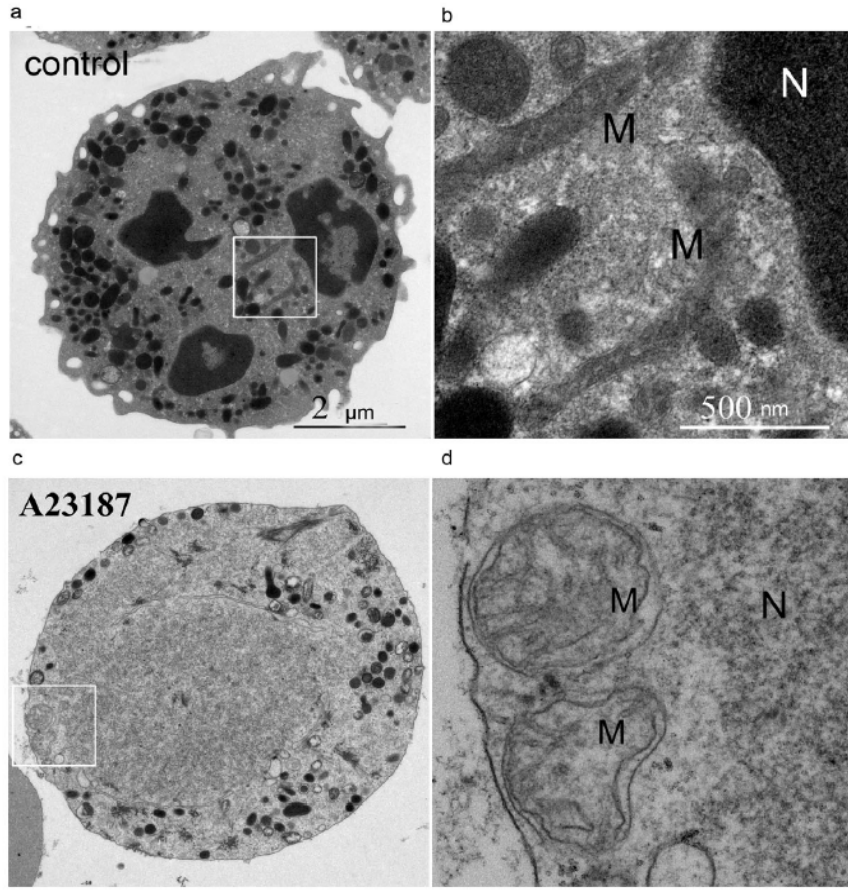
NETozis (NETozis-nötrofil ekstrasellüler tuzakları ile öldürme), özellikle nötrofillerde görülen özel bir hücre ölüm şeklidir. NETozisin ana bileşenleri DNA, granüler antimikrobiyal peptitler, nükleer ve sitoplazmik proteinlerdir. NET'ler, nötrofil elastaz (NE), miyeloperoksidaz(MPO), katepsin G, proteinaz 3, yüksek hareketlilik grubu proteini B1 ve LL37 dahil olmak üzere yaklaşık 20 farklı proteinle dekore edilmiş ve histonlarla ilişkilendirilmiş DNA şeritlerinden oluşur(71). Nötrofiller tarafından NET üretimi, enfeksiyona karşı temel bir bağışıklık tepkisidir(84). Nötrofiller NETozis geçirdiğinde, nükleer ve granüler zarlar parçalanır, kromatin yoğunlaşmaz ve sitoplazmik proteinlerle karışarak sitoplazmaya yayılır(85).

2004 yılında, Zychlinsky ve arkadaşları, NET'lerin hücre dışındaki patojenleri öldürebildiklerini keşfetmiştir(72). NETozis nötrofil dışında eozinofil, mast, monosit ve makrofajlarda da görülmektedir(86, 87, 88). Virüsler, bakteriler, parazitler, protozoalar, antikorlar, antijen-antikor kompleksleri, lipopolisakkarit, *Streptococcus pyogenes* M1 proteini NETozisi indükleyebilir(89, 90, 91, 92, 93, 94, 95). Yine de NETozis hakkındaki bilgiler sınırlıdır(84).

**1.1.1 Suisidal NETozis:** Geleneksel yani suisidal NETozis, uzun süredir hücre ölümünün farklı bir biçimi olarak kabul edilmektedir. Geleneksel suisidal NETozis, sıklıkla ligandların nötrofil toll-like reseptörlerine ve IgG-Fc, kompleman veya sitokin reseptörlerine bağlanmasıyla başlatılır(72, 91, 96). Bu reseptörlerin aktivasyonu üzerine, endoplazmik retikulumun kalsiyum depoları sitoplazmaya kalsiyum iyonları salar. Yüksek sitoplazmik kalsiyum seviyeleri, protein kinaz C (PKC) aktivitesini ve gp91 fox'un fosforilasyonunu artırır(97). Bu, NADPH oksidazın sitozolik ve zara bağlı alt birimlerinin sitoplazmik veya fagozomal zarlarda (aynı zamanda fagositik oksidaz, PHOX olarak da adlandırılır) fonksiyonel kompleksler halinde toplanmasını ve sonraki ROS oluşumunu indükler(98). ROS'un etkisi altında, granüller ve nükleer zar yırtılır. Daha sonra, salınan nükleer, granüler ve sitoplazmik içerikler karışır. Genellikle azurofilik granüllerde depolanan NE ve MPO çekirdeğe göç eder. Burada NE, bağlayıcı histon H1'i bozar ve çekirdek histonları işler ve MPO, kromatin yoğunlaşmasını artırır(98). Peptidil arginin deiminaz 4 (PAD4) ile histon deiminasyonu ve nükleer parçalanmadan önce başlatılan histonların proteolitik bölünmesi ayrıca kromatin yoğunlaşmasına katkıda bulunur. Plazma zarının yırtılması, NET'lerin salınmasına izin verir ve hücre ölümüne ve benzer migrasyon ve fagositoz gibi canlı hücre fonksiyonlarının kaybına yol açar(99, 100).

**1.1.2 Vital NETozis:** Bazı araştırmacılar, NET'lerin oluşturulduğu, vital NETozis olarak adlandırılan farklı bir mekanizma tanımlamışlardır. Bu suisidal olmayan yol, canlı kalan nötrofillerden NET salımına izin verir(101, 102). Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan NETozis, trombositler üzerinde TLR-4'ü içeren sadece 30 dakika içinde meydana gelir(101). NET'leri serbest bırakan nötrofillerin SYTOX Green için geçirimsiz kaldığı gösterilmiştir, bu da yapısal olarak sağlam kaldıklarını göstermektedir. Bu nedenle, yazarlar daha sonra vital NETozis terimini icat ettiler(102). Elektron mikroskobu, *Staphylococcus aureus* tarafından indüklenen NET salınımının, in vitro ve in vivo olarak nükleer zarın kabarması ve veziküler dış aktarma yoluyla meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır(102, 103). Ayrıca, DNA'sını dışarı atan bir nötrofilin vital olarak adlandırılıp adlandırılmayacağı açık değildir.





Şekil 2.2 NETozis süreci. a,b)Sağlam nötrofil. c,d)Mitokondrilerin şişmesi ve büyümesi(69).

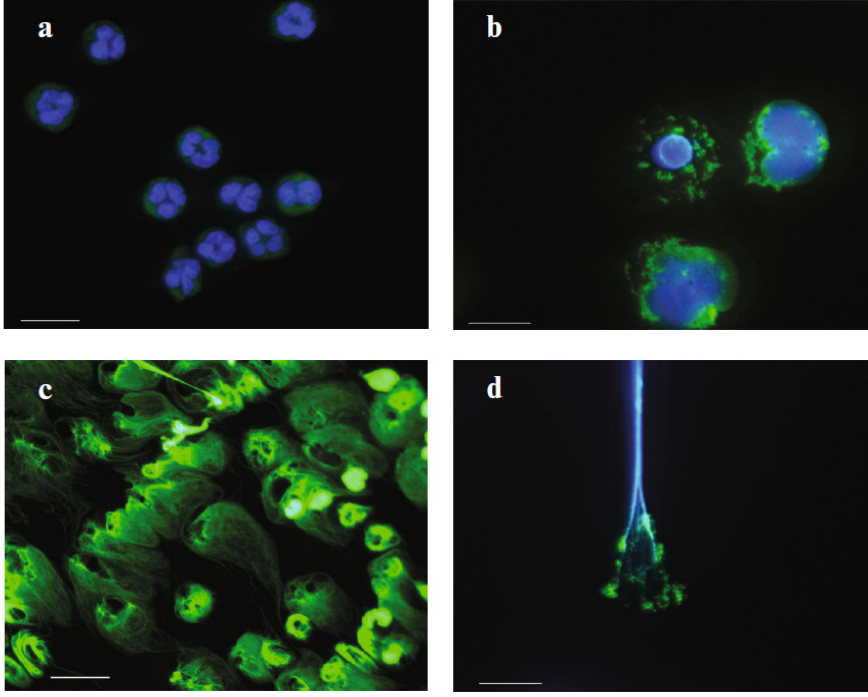
### 1.15 NETozisin Komponentleri

NET oluşumu, birkaç ardışık adımdan oluşan kademeli bir süreçtir:

- 1)ROS üretimi;
- 2)Nötrofil elastazın ve daha sonra miyeloperoksidazın granüllerden çekirdeğe taşınması;
- 3) Histon modifikasyonu;
- 4) Sitoplazmik zarın bozulması ve kromatinin salınmasından oluşur(84).

Böylece NETosis için ROS'un gerekli olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerde, ROS, NADPH oksidaz kompleksinin dahil olduğu solunum patlaması sırasında oluşur [24]. Bu çok bileşenli enzim kompleksi, aktivasyon sırasında spesifik granüllerin zarlarında ve nötrofillerin sitoplazmik zarında toplanır ve sitoplazmada lokalize olan NADPH'den zar boyunca moleküler oksijene elektron transferini gerçekleştirir. Daha sonra oksijen, süperoksit anyon radikalinin ( $O_2^-$ ) oluşumuna yol açan bir elektron indirgenmesine uğrar. Bu da, kendiliğinden veya süperoksit dismutazın katılımıyla, hidrojen peroksit oluşumu ile redoks dönüşümüne uğrar. Bu birincil ROS ( $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ ), daha aktif metabolitlerin üretimiyle sonuçlanan daha fazla dönüşüme uğrayabilir, örn. hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) ve hipokloröz asit ( $HOCl$ ). Hipokloröz asit güçlü mikrop öldürücü etkiye sahiptir ve azurofilik granüllerin enzimi olan miyeloperoksidazın katılımı ile oluşur(104).

NETozis'in diğer bir özelliği, kromatinin ö ve heterokromatine ayrılmasıdır. İşlem, azurofilik granüllerin enzimleri olan nötrofil elastaz ve miyeloperoksidaz içerir. Her iki enzim de NETosis'in en erken aşamalarında granüllerden çekirdeğe hareket eder(89). Hücre iskeleti, insan nötrofillerinin NETozisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(89, 93, 105).



Şekil 2.3. NETozis sürecinin başka bir görüntüsü. a) Stimüle olmamış insan nötrofili. b) Uyarılmış nötrofiller. Kromatin kondensasyonu ve nükleer membran kaybı. c) Kromatin fibrillerinin hücrenin dışına çıkışı. d) Nötrofil tuzağı (Woolcott OO. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan alınmıştır referans no106).

**Nötrofil Elastaz (NE):** Bir serin proteazdır ve ekstrasellüler nötrofil tuzaklarında bulunur. NET'lerde bulunmasına ek olarak, histonları bölerek NETozis sürecinde kromatin dekondeksasyonunda da görevlidir.

**Peptidil arjinin Deiminaz-4 (PAD4):** Peptidil arjinin deiminaz 4, arjinin kalıntılarının sitrulin polipeptitlerine dönüşümünü katalize eder, böylece proteinin pozitif yükünü ortadan kaldırır. Pozitif yüklerin kaybı, kromatinin kompakt yapısının açılmasına neden olur ve NET'ler şeklinde kromatinin yoğunlaşmasını ve dağılmasını sağlar(107, 108). Ek olarak, PAD4, histonların sitrülasyonunu katalizlemek için sitoplazmadan çekirdeğe aktarılır, bu da kromatin dekondeksasyonuna yol açar(69). Peptidil-arjinin deiminazlar  $Ca^{2+}$  bağlayıcı proteinlerdir ve aktiviteleri  $Ca^{2+}$  tarafından uyarılır(69).

**Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL):** Bakteriye enfeksiyonlarda karşımıza çıkan bir siderofordur. Birçok hastalığın etiolojisinde araştırılmaktadır(109).

#### 1.16 NETozisin Fizyolojik Modülasyonu

Nötrofillerdeki zarla ilişkili NADPH oksidaz, inflamasyonun çözülmesinin yanı sıra istilacı patojenlerin yok edilmesinde merkezi bir role sahiptir(18). NET'lerin ciddi lokal inflamatuvar süreçleri ve otoimmün hastalıkları tetikleyebildiği gösterilmiştir. Bu bağlamda, NETozis'i negatif olarak düzenleyebilen mekanizmalar çok önemlidir. Serpin B1 proteini (elastaz, katepsin G ve proteinaz 3 gibi bir serin proteaz inhibitörü), NETozisin erken evrelerinde sitoplazmadan çekirdeğe taşınır ve burada kromatin kondensasyonunu engeller(110). Fizyolojik koşullar altında,  $CO_2/HCO_3$  konsantrasyonları, pH ve  $O_2$  içeriği oranı NETosis'i modüle edebilir(111).

#### 1.17 NETozis ve İlişkili Hastalıklar

Antimikrobiyal fonksiyonlarına ek olarak, NETozis, birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın etiolojisinde de suçlanmıştır(84).

1. **Psöriazis:** Çalışmalar, nötrofillerin süngerimsi püstüller ve Munro mikroapseleri oluşturmak üzere kümelendiklerini ve IL-6, IL-8 ve IL-17 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler ürettiklerini göstermiştir. Bu inflamatuvar bileşiklerin, bu hastalarda enfeksiyon yokluğunda NETosis ve patolojiyi teşvik ettiği gösterilmiştir(112).
2. **Sistemik Lupus Eritematozus (SLE):** Bu hastalıkta, NETosis geçiren nötrofiller tarafından salınan nükleik asitlere karşı olası bir otoantikor üretimi vardır(113).
3. **Romatoid Artrit (RA):** Çalışmalar, RA hastalarının dolaşımdaki nötrofillerinin, sağlıklı deneklerden daha kolay NETosis'e uyarıldığını göstermiştir(114, 115).

- Tip-1 Diyabetes Mellitus (T1DM):** Hiperglisemiye sekonder olarak üretilen sitokinler, nötrofillerin inflamasyon bölgesine alınmasına yol açarak, otoimmün diyabet sürecinin ilerlemesine neden olur(116).
- Küçük Damar Vaskülit:** Bu hastaların anti-nötrofil sitoplazmik antikorlara (ANCA'lar) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar,  $\alpha$ -PR3 ve  $\alpha$ -MPO ANCA'ların aktif hastalık sırasında bir geri besleme döngüsünü sürdüren NETosis'i indüklediğini göstermiştir(117, 118).
- Gut:** Eklemdeki monosodyum ürat (MSU) kristalleri, lökositleri çekerek ve iltihaplanmayı teşvik eden NET'leri indükleyerek bağışıklık tepkilerini uyandır(119).
- İnflamatuvar barsak hastalıkları:** Crohn hastalığında NET oluşumu iyi çalışılmamıştır, ancak araştırmalar ROS üretiminin arttığını ve bunun da NETosis'i destekleyebileceğini göstermektedir. Ülseratif kolitte ise, alevlenmiş inflamasyonuna sekonder olarak, kolonda NET oluşumu gözlenir(120, 121).
- Tip-2 Diyabetes Mellitus:** Metabolik hastalıklar, kronik ve düşük düzey inflamasyonla karakterizedir. Hiperglisemik ortam, hem tip-1 hem de tip-2 diyabetes mellitusta NET oluşumunu indüklemektedir(122).
- Obezite:** Yağ dokusu birikimi ile karakterize bir durumdur. Çalışmalar, artmış nötrofil aktivitesi, artmış süperoksit radikalleri ve NET oluşumu ile obezite ve kronik inflamasyon arasındaki ilişkinin olduğunu göstermiştir(123).
- Sepsis:** NETosis mekanizması sepsiste önemli bir rol oynar. Bu nedenle sepsis tedavisinde NET inhibisyonu yaptığından dolayı C vitamini kullanılabilir(124, 125).
- Kanser:** Kanser, sınırsız hücre proliferasyonu ve invazyon ile karakterize en ölümcül hastalıklardan biridir. Son araştırmalar, NETosis'in kanser ilerlemesi ve metastaz ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir(126). Tümör hücreleri ve mikroçevreleri NETosis'e neden olabilir. Muhtemelen, NET oluşumu, yüksek seviyelerde hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) içeren solid tümörler tarafından oluşturulan hipoksik ortamdan kaynaklanır.

## 2.19 NETosis Temelli Tedavi Seçenekleri

- Asetilsalisilik asit (ASA):** İnflamatuvar semptomların tedavisinde kullanılan antitrombotik ve antiinflamatuvar etkiye sahip non-steroidal bir ilaçtır. Siklooksijenaz (COX) enzimini irreversizle asetilleyerek prostoglandin sentezini bloke eder. Platelet fonksiyonlarını inhibe ederek çalışır ve dolayısıyla platelet-nötrofil etkileşimini bozar. Dolayısıyla NET oluşumu bloke olur(127, 128, 129).
- Siklosporin-A:** Hastanın immün sisteminin aktivitesini ve dolayısıyla organ reddi riskini azaltmak için allojenik nakil sonrası yaygın olarak kullanılan bir immün süpresan ilaçtır(130). NETosis oluşumunu azaltmaktadır(131).
- Kloramidin:** Protein arjinin deiminazi (PAD) irreversizle bloke etmek için tasarlanmış bir bileşiktir. PAD4, NETosis'te yer alan bir enzimdir; bu nedenle, PAD4'ün inhibisyonu olası bir terapötik hedefdir(132, 133).
- Antibiyotikler:** Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır ve ayrıca nötrofiller de dahil olmak üzere çok sayıda bağışıklık hücrelerini etkileyerek immünmodülatör etkiye sahiptir. Azitromisin ve kloramfenikolün; degranülasyon, apoptoz, solunum patlaması ve NET salınımı üzerindeki etkilerini araştırmak için bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma sonucunda antibiyotiklerin NET salınımını azalttığını gösterilmiştir(134, 135).
- N-asetilsistein (NAC):** Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, bronşektazi ve asetaminofen doz aşımı tedavisinde kullanılan bir mukolitikdir. Ayrıca ROS ile ilişkili birçok hastalıkta antioksidan etki gösterir(136, 137, 138). NAC, NETosis'i doza bağlı bir şekilde azaltmak için ROS üretimini bastırır(139).
- Vitamin D:** NET oluşumunu ve hasarlı endotel hücrelerinin sayısını azaltarak çalışır. Bir immünomodülatör olarak, D vitamini, D vitamini eksikliği olan SLE hastalarında endotel hasarını önlemek için bir terapi olarak kullanılabilir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma, Temmuz 2021- Ocak 2023 tarihleri arasında Ardahan Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran akut bruselloz tanısı almış 36 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Akut bruselloz tanısı ile çalışmaya dahil edilen hastalar ; 1) Ateş yüksekliği, gece terlemesi, artralji, myalji, sırt ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik ve baş ağrısı gibi semptomları ile birlikte olan (ateş bulgusu tek ölçümde 38.3 derece veya 1 saat arayla alınan iki vücut ısısı ölçümünde 38-38.3 derece vücut ısısı olanlar, artrit bulgusu herhangi bir eklemde ağrı, şişlik, kızarıklık, hassasiyet bulgularından ikisinin olması olarak kabul edilmiştir) 2) serum *Brucella* agglütinasyon testi 1/160 ve üzeri pozitif veya kan kültüründe *Brucella* spp üremiş olan ve 3) daha önce bruselloz tedavisi almamış olmaları özelliğine göre çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların tanı aldığı ilk vizitte (0.gün) ve tedavi sonunda (45.gün) klinik şikayetleri (klinik veri toplama formu yardımıyla) ve kan değerleri (tam kan ve biyokimya sayımına ait) kaydedildi. Hastaların tamamından 0.gün ve 19 tanesinden 45.günde PAD4, NE, NGAL çalışmak üzere ayrıca kanlar alındı. Bel, boyun, kalça ağrısı olanlara kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MR) yapıldı ve spondilodiskit tanısı alan hastalar çalışmadan dışlandı.

#### 3.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri

- 18-90 yaş arası ve her iki cinsiyette,
- Daha önce hiç bruselloz tedavisi almamış olan,
- Gebe olmayan
- Son 12 hafta içinde başlayan bir şikayeti (ateş, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, istamsız kilo kaybı) olan ve
- Gönderilen brucella serum agglütinasyon testi (SAT) düzeyi 1/160 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2 Hastaların Çalışmadan Dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı ve 90 yaş üzeri,
- Daha öncesinde bruselloz tedavisi almış olanlar,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,
- Bruselloz spondilodiskiti olan hastalar (daha uzun süre tedavi almaları gerektiği için) çalışmadan dışlandı.

#### 3.3 Sağlıklı Gönüllülerin Seçimi

- Bruselloz geçmişi olmayan,
- Klinik şikayeti olmayan,
- 18-90 yaş arası,
- Otoimmün ve otoinflamatuar hastalık tanısı olmayan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden,
- Aktif veya geçirilmiş kanser öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

### 3.4 Verilerin Toplanması

Klinik veriler hastaların şikayetlerine göre oluşturulan form ile toplanmıştır.

Şikayet	Evet	Hayır
Ateş		
Terleme		
Sıcak basması		
Kilo kaybı		
Elde uyuşma		
Eklem ağrısı (küçük eklemler)		
Kas ağrısı		
Sırt ağrısı		
Baş ağrısı		
Bel ağrısı		
Kalça ağrısı		
Diz ağrısı		
İştahsızlık		
Halsizlik		
Döküntü		
Kaşıntı		
Omuz ağrısı		
Yağın vücut ağrısı		
Baş dönmesi		
Göğüs ağrısı		
Bacak ağrısı		
Ayaklarda yanma		
Diğer		

Şekil 3.1 Klinik Veri Toplama Formu

### 3.5 Kan Örneklerinin Analizi ELISA Yöntemi İle Analizi (PAD4, NE, NGAL Düzeyleri İçin)

Kontrol grubu olan sağlıklı gönüllülerden ve hasta grubundan periferik kan örnekleri toplanmıştır. Periferik kan örnekleri 5 ml olarak sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serum örnekleri -20 derecede ELISA çalışması yapılincaya kadar saklanmıştır. Ayrılan serum örneklerinden peptidilarginin deiminaz 4 (PAD4), Nötrofil Elastaz (NE), ve Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipocalin (NGAL) ELISA çalışması, kit içindeki yöntemle yapılmıştır. Standart ve örnekler duplike olarak 96 kuyulu plaklara konulmuştur. Çalışma sonucundaki renk absorbansı ELISA okuyucusunda (Spektramax-Molecular Devices, İngiltere) ölçülmüştür. Standart kuyularının absorbans değerleri y ekseninde, standartların ng/ml'de

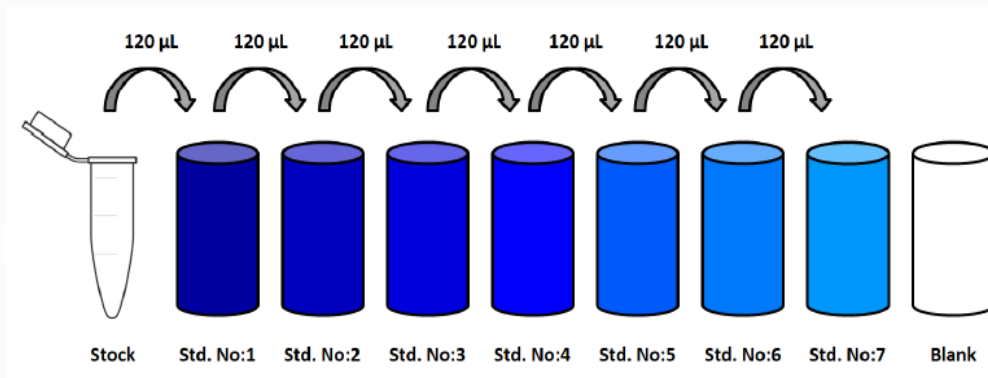
bulunan PAD4, NE ve NGAL (Nepenthe® marka – lot no:30227) serum düzeyleri değerleri, x ekseninde belirtilerek oluşan standart eğri grafiğine göre hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun ng/ml’de bulunan serum düzeyleri belirlenmiştir.

### 3.5.1 ELISA Kiti Çalışma Yöntemi

Brusella hastalarından ve sağlıklı bireylerden toplanan kan örneklerinden ayrılan serumlardan Peptidilarjinin deiminaz 4 (PAD 4), Nötrofil elastaz (NE) ve nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) konsantrasyonları tayini için hazır ticari ELISA kitleri kullanıldı ve çalışma üretici firma yöntemine göre yapıldı.

### 3.5.2 Standartların Hazırlanması

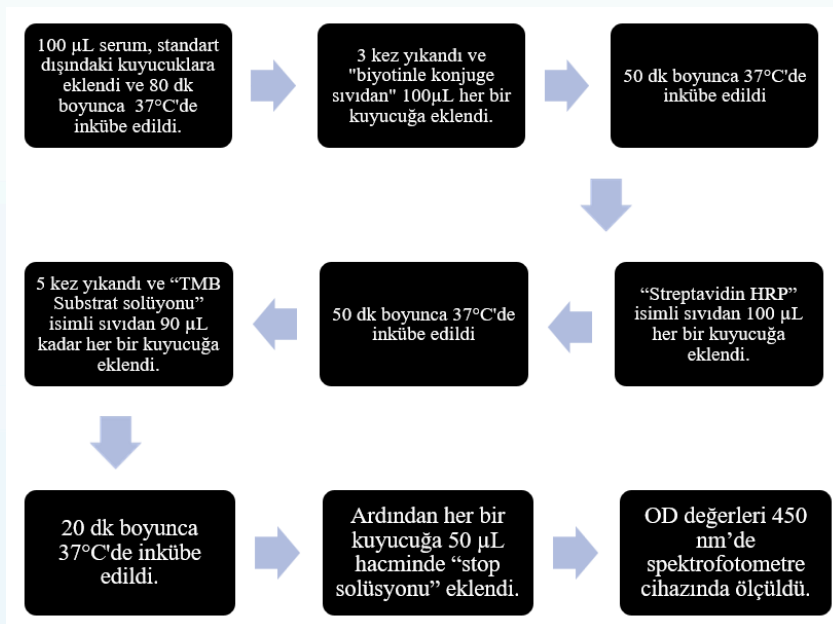
Peptidilarjinin deiminaz 4 (PAD 4), Nötrofil elastaz (NE), ve nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) ölçümleri için ticari olarak satın alınan ELISA kitlerinin (Nepenthe® marka – lot no:30227) çalışma protokolüne göre çalışma yapılmıştır. Öncelikle -20°C’de bulunan serum örnekleri oda ısısında çözülmüştür. Daha sonra her bir ELISA kiti için ayrı olarak stok standart solüsyonundan ½ dilüsyon yapılarak standartlar hazırlanmıştır (Şekil3.2).



Şekil 3.2. Standartların hazırlanması.

### 3.5.3.ELISA Çalışma Protokolü

Peptidilarjinin deiminaz 4 (PAD 4), Nötrofil elastaz (NE), ve nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) olmak üzere 3 farklı NETozis belirteci çalışılmıştır. Çalışma aşağıda şematik olarak gösterildiği gibi yapılmıştır.



Şekil 3.3. ELISA çalışma protokolü

### 3.6 Kan Örneklerinin Analizi (Tam Kan Ve Biyokimya Analizi İçin)

Akut bruselloz tanısı almış olan hastalardan 0. günde ve 45.günde tam kan analizi için 2 cc miktarda mor kapaklı EDTA içeren tüplere ve 2 cc sarı kapaklı biyokimya tüpüne olmak üzere toplamda 4 cc kan alındı. AST, ALT düzeyleri ile tam kan sayımı (Beckman Coulter, CA 92821, USA) analizi yapıldı.

### 3.7 İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi, iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan(minimum-maksimum) değerler ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri (n(%)) ile verilmiş olup, karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak alınmıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışma, akut bruselloz tanısı almış 36 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Bu hastaların tanı anında 0.gün ve tedavi sonrası 45. Günde alınan kan örneklerinden ayrılan serum örneklerinde NE, NGAL ve PAD4 NETozis belirteçleri ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir.

### 4.1 Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerin Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Çalışma grubuna alınan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin cinsiyet açısından karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 4.1). Çalışma grubumuzda, hastaların %65,6'sı, sağlıklı gönüllülerin ise %62,5'i erkektir. Her iki grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ( $p>0,05$ )

**Tablo 4.1.** Hastalar ve sağlıklı gönüllülerin cinsiyet açısından karşılaştırılması

			Grup		p değeri
			Hasta	Sağlıklı	
Cinsiyet	Erkek	n	21	11	0,809
		%	65,6%	34,4%	
	Kadın	n	15	9	
		%	62,5%	37,5%	

*P<0,05, Pearson Ki-Kare*

### 4.2. Hastaların ve Sağlıklı Gönüllülerin Yaşa Göre Karşılaştırılması

Çalışma grubuna alınan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaşa göre karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 4.2). Hastalar ve sağlıklı gönüllülerin yaşlarına göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Hasta grubunda yer alanların yaşları sağlıklı grupta yer alan katılımcıların yaşlarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

	Grup	N	Medyan	Min	Maks	Z	p değeri
Yaş	Hasta	36	50	18	79	-3,448	<b>0,001</b>
	Sağlıklı	20	32	25	60		

*p<0,05, Mann Whitney U Testi*

**Tablo 4.2.** Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaşa göre karşılaştırılması

### 4.3 Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerde NE, NGAL ve PAD4 Düzeylerinin Analizi

Hastalar (0.gün) ve sağlıklı gönüllüler PAD4 ve NGAL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda yer alan katılımcıların tedavi öncesi PAD4 ve NGAL değerleri sağlıklı grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Araştırma kapsamında yer alan gruplar NE değerleri bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göster-

memektedir. ( $p>0,05$ )

Çalışma grubunda sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda 0.gün NE, NGAL ve PAD4 değerlerinin analizi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Araştırma Kapsamında Yer Alan Grupların 0.Gün NE, NGAL ve PAD4 Değerlerinin İncelenmesi

	Grup	N	Ort.±SS /	t*/Z**	p değeri
			Medyan(Min-Maks) ng/mL		
NE 0.gün*	Hasta	36	3,147±0,799	-,962	0,341
	Sağlıklı	20	3,369±0,876		
PAD4 0.gün**	Hasta	36	0,5020(0,45-2,37)	-5,809	<0,001
	Sağlıklı	20	0(0-0,5)		
NGAL 0.gün**	Hasta	36	10,334(8,404-11,106)	-6,036	<0,001
	Sağlıklı	20	5,963(4,634-9,283)		

*p<0,05, \*Bağımsız Örneklem t-Testi, \*\*Mann Whitney U Testi*

#### 4.4 Akut Bruselloz Hastalarının 0.Gün ve 45.Gün NE, NGAL ve PAD4 Düzeylerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen akut bruselloz hasta grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası NE, PAD4 ve NGAL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4). Hasta grubundakilerin tedavi sonrası NE değerleri tedavi öncesine kıyasla daha yüksek; PAD4 ve NGAL değerleri ise daha düşük olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Hastaların 0.Gün ve 45.Gün NE, NGAL ve PAD4 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ölçüm	N	Ort.±SS / Medyan(Min-Maks) ng/mL	t*/Z**	p değeri
NE*	0.Gün	19	3,170±0,749	-3,780	,001
	45.Gün	19	3,946±0,804		
PAD4 **	0.Gün	19	0,5(0,45-2,37)	-3,920	<0,001
	45.Gün	19	0(0-0)		
NGAL **	0.Gün	19	10,334(8,404-11,106)	-3,823	<0,001
	45.Gün	19	6,163(3,734-10,230)		

*p<0,05, \*Eşleştirilmiş Örneklem t-Testi, \*\*Wilcoxon İşaret Testi*

#### 4.5. Hastaların Tedavi Öncesi NE, PAD4 ve NGAL değerlerinin Klinik Bulgularına Göre İncelenmesi

Hasta grubunda yer alanların tedavi öncesi NE değerleri bel ağrısı olup olmadığına istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Bel ağrısı olmayan katılımcıların NE değerleri bel ağrısı olan katılımcılara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Hasta grubunda yer alanların tedavi öncesi NGAL değerleri iştahsızlık ve yaygın ağrı olması durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ( $p<0,05$ ) İştahsızlık yaşamayan hastaların NGAL değerleri hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yaygın ağrı yaşayan hastaların NGAL değerleri yaygın ağrısı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hasta grubunda yer alanların tedavi öncesi NE, PAD4 ve NGAL değerleri diğer değişkenlere göre ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



**Tablo 4.5.** Hasta Grubunda Yer Alanların Tedavi Öncesi NE, PAD4 ve NGAL Değerlerinin Klinik Bulgularına Göre İncelenmesi

	N	NE 0.gün	PAD4 0.gün	NGAL 0.gün	
Ateş	Evet	10	3,03±0,912	0,5025(0,47-0,55)	10,396(8,968-11,085)
	Hayır	26	3,19±0,766	0,502(0,45-2,37)	10,325(8,404-11,106)
	t*;p değeri		-,541;0,592	-0,106; 0,916	-0,177; 0,860
Terleme	Evet	5	3,319±1,033	0,496(0,47-0,53)	9,683(8,968-10,459)
	Hayır	31	3,12±0,773	0,503(0,45-2,37)	10,443(8,404-11,106)
	t*;p değeri		,511;0,613	-0,526; 0,599	-1,670; 0,095
Sıcak Basması	Evet	7	3,261±0,959	0,505(0,47-0,53)	10,230(8,968-10,696)
	Hayır	29	3,12±0,798	0,501(0,45-2,37)	10,335(8,404-11,106)
	t*;p değeri		,414,0,681	-0,240; 0,810	-0,979; 0,327
Elde Uyuşma	Evet	3	3,566±0,953	0,55(0,47-2,37)	10,333(10,230-10,579)
	Hayır	33	3,109±0,790	0,5(0,45-0,77)	10,335(8,404-11,106)
	t*;p değeri		,945;0,351	-1,059;0,290	-0,028;0,977
Kilo Kaybı	Evet	3	3,973±0,861	0,49(0,48-0,53)	9,444(9,348-9,683)
	Hayır	33	3,073±0,763	0,5(0,45-2,37)	10,443(8,404-11,106)
	t*;p değeri		1,938;0,061	-0,200;0,841	-1,745;0,081
Küçük Eklem Ağrısı	Evet	5	3,482±0,386	0,5(0,45-0,55)	10,285(9,444-10,696)
	Hayır	31	3,093±0,839	0,5(0,46-2,37)	10,443(8,404-11,106)
	t*;p değeri		1,009;0,320	-0,091; 0,927	-0,434; 0,664
Kas Ağrısı	Evet	8	3,25±0,386	0,5(0,46-0,60)	10,465(9,117-10,936)
	Hayır	28	3,118±0,839	0,5(0,45-2,37)	10,334(8,404-11,106)
	t*;p değeri		,405;0,688	-0,228; 0,819	-0,304; 0,761
Sırt Ağrısı	Evet	4	3,404±0,554	0,49(0,47-0,57)	10064(9,117-10,656)
	Hayır	32	3,115±0,711	0,5(0,45-2,37)	10,334(8,404-11,106)
	t*;p değeri		,675;0,504	-0,05; 0,959	-0,553; 0,579
Baş Ağrısı	Evet	2	2,714(2,294-3,135)	0,52(0,5-0,55)	10,296(9,507-11,085)
	Hayır	34	3,17(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,334(8,404-11,106)
	Z**;p değeri		-1,105; 0,269	-0,587; 0,550	-0,483; 0,628
Bel Ağrısı	Evet	8	2,571±1,078	0,5(0,47-0,77)	10,630(8,404-11,106)
	Hayır	28	3,313±0,632	0,49(0,45-2,37)	10,309(8,601-11,085)
	t*;p değeri		-2,479; <b>0,018</b>	-0,875; 0,381	-0,951;0,341
	Evet	6	3,298±0,624	0,5(0,46-0,55)	10,396(9,444-10,705)

Kalça Ağrısı	Hayır	30	3,117±0,835	0,5(0,45-2,37)	10,325 (8,404-11,106)
	t*;p değeri		,498;0,622	-0,084; 0,932	-0,254;0,798
	Evet	2	2,791(2,334-3,248)	0,48(0,47-0,5)	9,885(9,065-10,705)
Diz Ağrısı	Hayır	34	3,144(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,334(8,404-11,106)
	Z**;p değeri		-0,760; 0,447	-0,898; 0,369	-0,345; 0,729
	Evet	14	3,359±0,767	0,49(0,46-2,37)	9,827(8,601-10,754)
İştahsızlık	Hayır	22	3,013±0,807	0,5(0,45-0,77)	10,499(8,404-11,106)
	t*;p değeri		1,280;0,209	-1,136; 0,255	-2,011; 0,044
	Evet		3,295±0,689	0,49(0,46-2,37)	10,101 (8,601-10,754)
Halsizlik	Hayır		3,054±0,864	0,5(0,45-0,6)	10,499(8,404-11,106)
	t*;p değeri		,881;0,385	-0,357;0,721	-1,849; 0,064
	Evet	1	2,975(2,975-2,975)	0,51(0,51-0,51)	11,106(11,106-11,106)
Döküntü	Hayır	35	3,153(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,333(8,404-11,085)
	Z**;p değeri		-0,433; 0,665	-0,577; 0,563	-1,684; 0,092
	Evet	1	2,975(2,975-2,975)	0,51(0,51-0,51)	11,106(1,106-11,106)
Kaşıntı	Hayır	35	3,153(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,333(8,404-11,085)
	Z**;p değeri		-0,433; 0,665	-0,578; 0,563	-1,685; 0,092
	Evet	2	3,477(3,107-3,848)	0,53(0,46-0,6)	10,536(10,335-10,737)
Omuz Ağrısı	Hayır	34	3,144(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,326 (8,404-11,106)
	Z**;p değeri		-0,552; 0,581	-0,034; 0,972	-0,759; 0,447
	Evet	4	2,893±1,235	0,48(0,46-0,51)	10,490 (9,668-10,936)
Yaygın Ağrı	Hayır	31	3,181±0,763	0,5(0,45-2,37)	10,333(8,404-11,106)
	t*;p değeri		-,663;0,512	-0,985; 0,324	-0,674; 0,500
	Evet	5	3,509±0,847	0,49(0,47-2,37)	9,971(8,601-10,754)
Baş Dönmesi	Hayır	31	3,089±0,790	0,5(0,45-0,77)	10,335(8,404-11,106)
	t*;p değeri		1,092;0,282	-0,045; 0,963	-0,663; 0,507
	Evet	5	2,937±1,167	0,5(0,47-0,77)	10,656(10,314-11,072)
Göğüs Ağrısı	Hayır	31	3,182±0,745	0,5(0,45-2,37)	10,656(10,314-11,072)
	t*;p değeri		-,663;0,512	-0,297; 0,766	-1,669; 0,094
	Evet	1	3,107(3,107-3,107)	0,6(0,6-0,6)	10,737(10,737-10,737)
Bacak Ağrısı	Hayır	35	3,153(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,333(8,404-11,106)
	Z**;p değeri		-0,241; 0,810	-1,492; 0,135	-1,01; 0,312
	Evet	2	3,156(3,107-3,205)	0,54(0,49-0,6)	10,755(10,737-10,773)
Ayakta Yanma	Hayır	34	3,144(0,941-4,962)	0,5(0,45-2,37)	10,324(8,404-11,106)
	Z**;p değeri		0,000; 1,000	-0,759; 0,447	-1,588; 0,112

$p < 0,05$ , \*Bağımsız Örneklem t-Testi, \*\*Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi %38,9’unda iştahsızlık, ve halsizlik, %27,8’inde ateş, %22,2’sinde kas ağrısı ve bel ağrısı, %19,4’ünde sıcak basması, %16,7’sinde kalça ağrısı, %13,9’unda terleme, küçük eklem ağrısı, baş dönmesi ve göğüs ağrısı, %11,1’inde sırt ağrısı ve yaygın ağrı görülmüştür. Diğer klinik bulgular ise daha az olarak oranlarda olduğu izlenmiştir (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Akut Bruselloz Hastalarının Klinik Bulgularının İncelenmesi**

	EVET		HAYIR	
	N	%	N	%
Ateş	10	27,8	26	72,2
Terleme	5	13,9	31	86,1
Sıcak Basması	7	19,4	29	80,6
Elde Uyuşma	3	8,3	33	91,7
Kilo Kaybı	3	8,3	33	91,7
Küçük Eklem Ağrısı	5	13,9	31	86,1
Kas Ağrısı	8	22,2	28	77,8
Sırt Ağrısı	4	11,1	32	88,9
Baş Ağrısı	2	5,6	34	94,4
Bel Ağrısı	8	22,2	28	77,8
Kalça Ağrısı	6	16,7	30	83,3
Diz Ağrısı	2	5,6	34	94,4
İştahsızlık	14	38,9	22	61,1
Halsizlik	14	38,9	22	61,1
Döküntü	1	2,8	35	97,2
Kaşıntı	1	2,8	35	97,2
Omuz Ağrısı	2	5,6	34	94,4
Yaygın Ağrı	4	11,1	31	86,1
Baş Dönmesi	5	13,9	31	86,1
Göğüs Ağrısı	5	13,9	31	86,1
Bacak Ağrısı	1	2,8	35	97,2
Ayakta Yanma	2	5,6	34	94,4

#### 4.6. Akut Bruselloz Hastalarının *Brucella* Aglütinasyon Düzeylerinin İncelenmesi

Hasta grubunda yer alan hastaların median *Brucella* aglütinasyon düzeyleri 1/320 (1/160-1/320)’olarak bulunmuştur (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Hasta grubunda Yer Alan Katılımcıların *Brucella* Aglütinasyon Düzeylerinin incelenmesi**

	N	Medyan	Min	Maks	N
<i>Brucella</i> Aglütinasyonu	36	1/320	1/160	1/320	36

#### 4.7. Akut Bruselloz Hastalarının 0.Gün ve 45.Gün Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi

Hasta grubunda yer alanların tedavi öncesi ve sonrası RDW değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (p=0,015). Hasta grubunda yer alanların tedavi sonrası RDW değerleri tedavi öncesi RDW değerlerine kıyasla daha yüksektir. Hasta grubunda yer alan katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası diğer laboratuvar bulguları ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Hasta Grubunda Yer Alanların 0.Gün ve 45.Gün Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi

	0.Gün(n=36)	45.Gün(n=36)	Z	p değeri
PLT	225000(140000-456000)	217500(138000-451000)	-1,212	,225
PLR	118,147(45,384-346,491)	103,67(43,8-174,77)	-1,257	,209
WBC	6320(3600-11520)	6295(802-9890)	-1,1	,271
Neu	3365(1840-9200)	3695(1680-5850)	-1,06	,289
Lenf	1975(1050-3900)	2125(850-3690)	-1,406	,160
NLR	1,787(1,15-8,07)	1,88(0,57-5,29)	-1,115	,265
Mono	430(0-1020)	360(210-770)	-1,663	,096
MLR	0,19(0-0,56)	0,17(0,07-0,34)	-1,854	,064
RDW	13,3(12,4-18,3)	13,65(12,2-21,7)	-2,434	<b>,015</b>
MPV	9,55(8-13,2)	9,25(8,2-11,6)	-0,797	,426
ALT	19(9-150)	17(8-58)	-1,788	,074
AST	18(10-86)	19(10-34)	-0,501	,616

*p<0,05, Wilcoxon İşaret Testi*

#### 4.8 Akut Bruselloz Hastalarının 0.Gün *Brucella* Aglütinasyon Düzeyleri ile NE, NGAL ve PAD4 Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Hasta grubunda yer alan katılımcıların 0.gün *Brucella* aglütinasyon düzeyleri ile NGAL düzeyleri arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. ( $p<0,05$ ) Katılımcıların *Brucella* aglütinasyon düzeyleri arttıkça NGAL düzeyleri artmaktadır. Hasta grubunda yer alan katılımcıların 0.gün *Brucella* aglütinasyon düzeyleri ile NE ve PAD4 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların 0.Gün *Brucella* Aglütinasyon Düzeyleri ile NE, NGAL ve PAD4 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		Brucella Agg
Nötrofil Elastaz	r	-,172
	p	,315
PAD4	r	-,126
	p	,465
NGAL	r	-,337*
	p	<b>,044</b>

\*0,05 düzeyinde anlamlılık, Spearman Korelasyon Analizi

Çalışma grubundaki akut bruselloz hastaların tedavisinde Tablo 4.10'da belirtilen tedavi rejimi uygulanmıştır. Hastaların %61,1'ine rifampisin-doksisisiklin, %30,6'sına siprofloksasin-doksisisiklin, %2,8'ine streptomisin-doksisisiklin, %2,8'ine siprofloksasin-bactrim, %2,8'ine rifampisin-siprofloksasin tedavisi uygulanmıştır.

**Tablo 4.10.** Hasta Grubunda Yer Alan Hastalara Uygulanan Tedavi Türleri

	N	%
Rifampisin-Doksisisiklin	22	61,1
Siprofloksasin-Doksisisiklin	11	30,6
Streptomisin-Doksisisiklin	1	2,8
Siprofloksasin-Bactrim	1	2,8
Rifampisin-Siprofloksasin	1	2,8

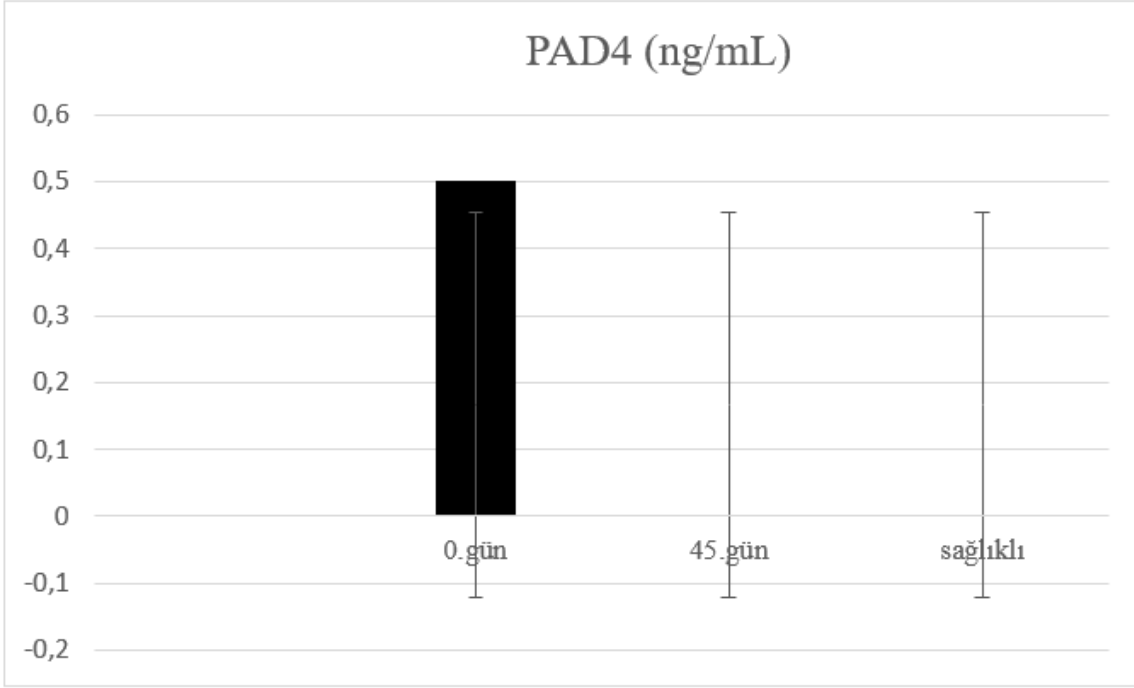
## 4.11 Akut Bruselloz Hastalarında PAD4 Netozis Belirteç Düzeylerinin Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan akut bruselloz hastalarında PAD4 NETozis belirteç düzeyleri sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde tedavi öncesi PAD4 düzeylerinin tedavi sonu ve sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Tablo 4.11’de PAD4 serum düzeyleri tablo olarak ve Şekil 1’de PAD4 değerleri grafik olarak belirtilmiştir.

**Tablo 4.11. PAD4 değerlerinin hastalar ve sağlıklı gönüllülerdeki karşılaştırılması (ng/mL)**

Hasta no	PAD4 0.gün	PAD4 45.gün	Sağlıklı no	PAD4 sağlıklı
1	0,551	0	1	0
2	0,513	0	2	0
3	0,466	0	3	0
4	0,569	0	4	0
5	0,463	0	5	0
6	0,547		6	0
7	0,501		7	0
8	2.372	0	8	0
9	0,601		9	0
10	0,562		10	0
11	0,505		11	0
12	0,488		12	0
13	0,486	0	13	0
14	0,505	0	14	0
15	0,769	0	15	0
16	0,496	0	16	0
17	0,446		17	0
18	0,475		18	0
19	0,512	0	19	0,495
20	0,509	0	20	0,487
21	0,533	0		
22	0,553	0		
23	0,513	0		
24	0,528	0		
25	0,499			
26	0,503			
28	0,456			
29	0,468			
30	0,473			
31	0,489	0		
33	0,463			
34	0,532			
35	0,467			
36	0,477	0		
37	0,499	0		
38	0,472			

Şekil 4.1. PAD4 düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırması. Hastaların tanı anında 0.günde PAD4 düzeyleri yüksek bulunurken tedavi sonrası 45. günde ve sağlıklı gönüllülerde çok düşük düzeylerde tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).



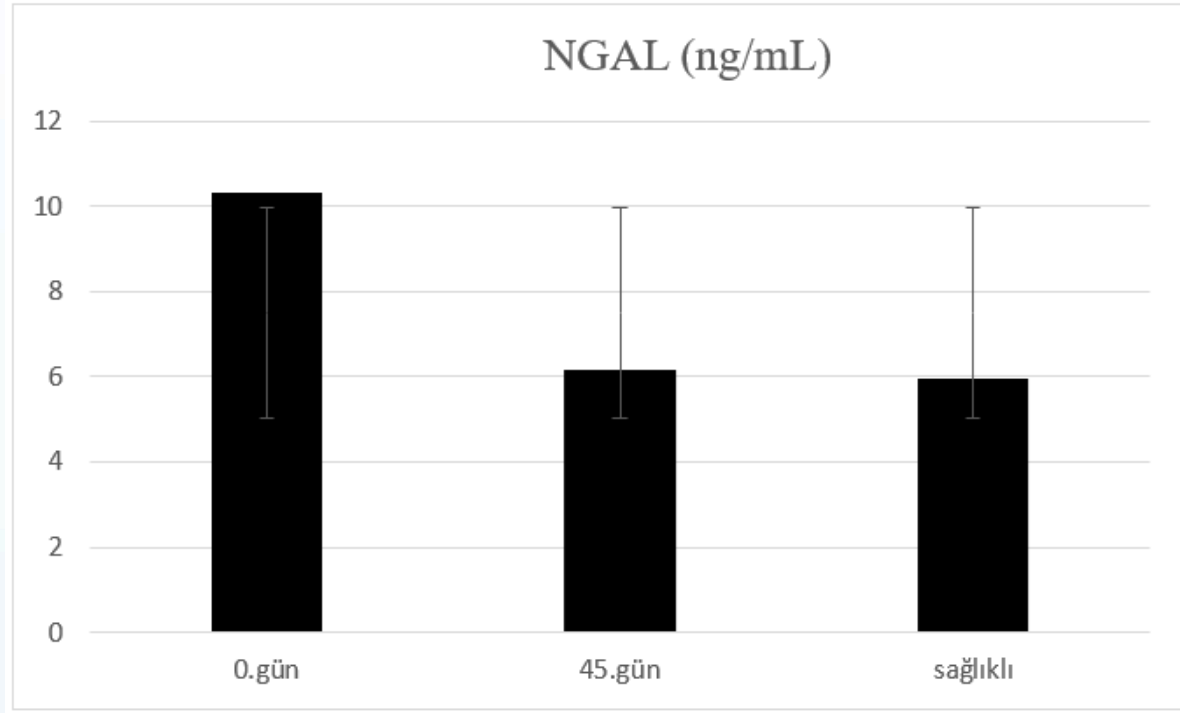
#### 4.12 Akut Bruselloz Hastalarında NGAL Netozis Belirteç Düzeylerinin Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan akut bruselloz hastalarında NGAL NETozis belirteç düzeyleri sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde tedavi öncesi NGAL düzeylerinin tedavi sonu ve sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Tablo 4.12'de NGAL serum düzeyleri tablo olarak ve Şekil 4.2.'de grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.12. NGAL değerlerinin hastalar ve sağlıklı gönüllülerdeki karşılaştırılması (ng/mL)

Hasta no	NGAL 0.gün	NGAL 45.gün	Sağlıklı no	NGAL sağlıklı
1	10.333	5.895	1	5.593
2	11.106	6.081	2	5.968
3	8.968	6.210	3	6.161
4	9.117	6.263	4	6.378
5	10.335	6.659	5	6.218
6	11.085		6	6.202
7	10.705		7	6.141
8	10.579	6.512	8	5.958
9	10.737		9	6.229
10	10.992		10	5.990
11	10.696		11	5.905
12	10.555		12	5.939
13	11.072	5.779	13	5.599
14	10.936	6.367	14	5.604
15	10.314	5.983	15	5.521
16	9.444	3.734	16	5.107
17	10.285		17	5.273
18	9.348		18	4.634

19	8.404	6.186	19	8.812
20	10.460	6.533	20	9.283
21	10.267	5.701		
22	9.389	5.719		
23	10.443	6.152		
24	10.459	6.007		
25	9.971			
26	8.601			
28	10.598			
29	10.656			
30	10.754			
31	10.773	6.175		
33	10.274			
34	9.683			
35	9.065			
36	9.668	6.252		
37	9.507	5.986		
38	10.230			



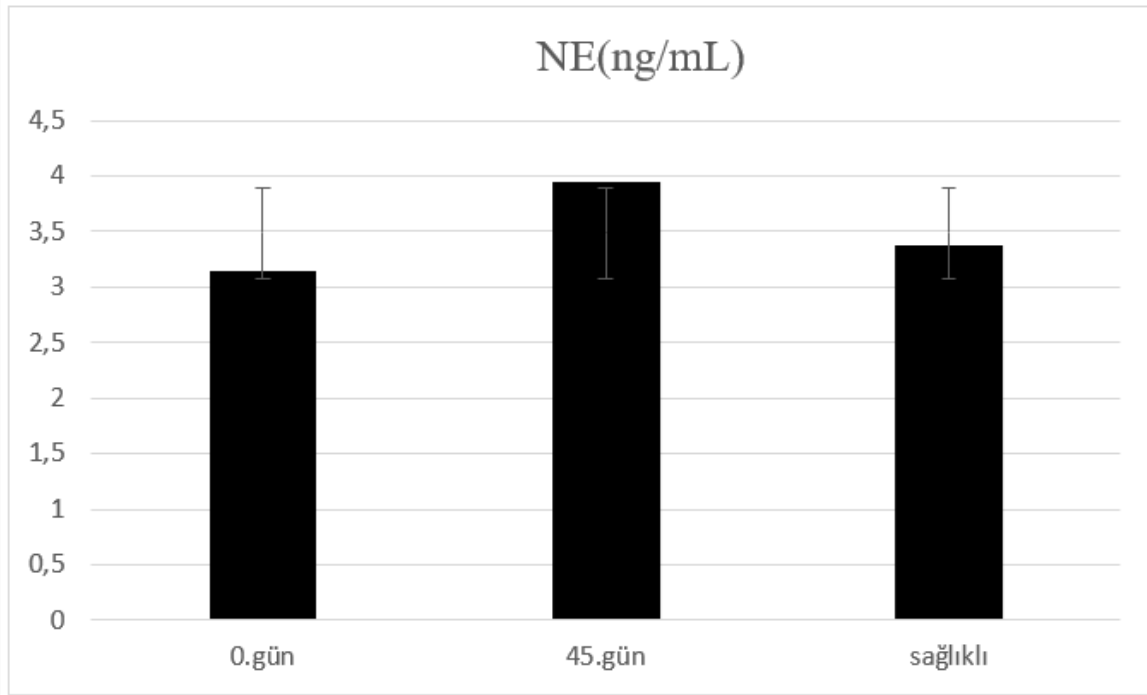
Şekil 4.2. NGAL düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırması. Hastaların NGAL düzeylerinin tanı anında 0.günde bulunan NGAL düzeylerinin tedavi sonrası 45.gün ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde yüksek düzeyde bulunduğu tespit edilmiştir(p<0,05)

**4.13 Akut Bruselloz Hastalarında NE Netozis Belirteç Düzeylerinin Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi**  
Çalışmaya alınan akut bruselloz hastalarında NE netozis belirteç düzeyleri sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde tedavi öncesi hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamışken, tedavi öncesine göre tedavi sonrası NE düzeyi hasta grubunda artmıştır. Tablo 4.13'de NE serum düzeyleri tablo olarak ve Şekil 2'de grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.13. NE değerlerinin hastalar ve sağlıklı gönüllülerdeki karşılaştırılması (ng/mL)

Hasta no	NE 0.gün	NE 45.gün	Sağlıklı no	NE sağlıklı
1	3.932	3.513	1	2.056
2	2.975	3.207	2	4.096
3	2.431	3.545	3	3.896
4	2.656	3.745	4	4.297
5	3.848	5.479	5	3.549
6	3.135		6	3.221
7	2.334		7	3.852
8	4.283	4.406	8	4.369
9	3.107		9	3.602
10	2.918		10	5.505
11	2.900		11	3.679
12	0.941		12	3.390
13	2.610	3.772	13	3.001
14	1.414	3.141	14	2.398
15	4.441	3.774	15	3.521
16	3.566	5.313	16	2.955
17	3.661		17	2.310
18	3.390		18	3.185
19	3.114	4.375	19	1.817
20	3.336	3.700	20	2.678
21	3.355	3.050		
22	3.188	4.297		
23	2.518	3.470		
24	3.153	2.419		
25	2.773			
26	2.429			
28	3.057			
29	3.704			
30	4.140			
31	3.205	3.972		
33	3.903			
34	4.962			
35	3.248			
36	3.922	4.958		
37	2.294	4.855		
38	3.484			





Şekil 4.3. NE düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırması. Hastaların NE düzeyleri tanı anında 0.gün ile tedavi sonrası 45.gün karşılaştırılarak değerlendirildiğinde tedavi sonrasında 45.günde NE düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. ( $p<0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Brusellozda tanı seçenekleri sınırlı olduğu için mevcut laboratuvar bulguları ile akut-kronik bruselloz ayrımı tam olarak yapılamamaktadır; bu da tedavi süresinin uygunluğunu etkilemektedir. Tedaviye yanıtın takibi oldukça önemli olup laboratuvar bulgusu olarak kullanılan belirteçler oldukça sınırlıdır (6). Hastalar tedavi yetersizliğinden doğan çeşitli komplikasyonlar nedeniyle kaybedilebilmektedir (7). Bu nedenle bruselloz hasatlığının tanı, takip ve tedavisinde yeni biyobelirteçlerin kullanım ihtiyacı bulunmaktadır.

Bruselloz seyrinde prognostik ölçüt olarak kullanılacak bazı biyobelirteçler keşfedilmiştir ancak halen bu biyobelirteçler hastalık seyrini öngörmeye yetersizdir (9). Bu nedenle bruselloz hastalığında biyobelirteç arayışları devam etmektedir. Bu belirteçler içinde nötrofiller iyi bir aday biyobelirteç olarak umut vaat etmektedir. Nötrofillerin patojenleri öldürme mekanizmalarından birisi olan NETozis; nötrofillerin hücre dışı tuzaklamasını içeren bir savunma sistemidir. NETozis; antikorlar, immün kompleksler, sitokinler, kemokinler, mikrokristaller ve diğer fizyolojik uyarılar tarafından indüklenebilir(10). Nötrofil patojenle karşılaştığında önce antimikrobiyal özellikte ve nötrofiller hücre dışı tuzak (NET) oluşumu için esansiyel olan reaktif oksijen radikalleri üretir. Elastaz ve MPO'nun granüllerden nükleusa geçişi ve çekirdekte histon modifikasyonu olur. Bundan sonra nötrofilin çekirdeği ökromatin-heterokromatin ayrımını kaybeder ve karakteristik lobuler formu yok olur, nükleer membran şişer ve bunu granül membranlarının parçalanması ile nükleer, sitoplazmik ve granular içerikler birbiri ile karışır. Plazma membranının geçirgenliği artar ve kromatin serbest kalır. Sonuçta hücre dışına protein/histonca zengin NET çıkışı olur(10). NETozis nötrofiller için bir ölüm şekli olarak tanımlanmaktadır. Peptidil arjinin deiminaz 4 (PAD4), NE, myeloperoksidaz (MPO), proteinaz-3 ve nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), "cell-free" nükleozomlar, NETozis ile ilgili biyobelirteçlerdir. NETozis, hastalık seyrini ağırlaştırabilmekte ve NETozis belirteçleri indirekt bir prognostik faktör olarak kullanılabilir(11). NETozis; çeşitli otoimmün hastalıklar, pnömoni, SARS COV2 enfeksiyonu, sepsis ve diğer enfeksiyon hastalıkları ile (12), kanser (13) gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Literatürde NETozisin bruselloz patogenezindeki rolünü kanıtlayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında, akut bruselloz tanısı alan hastalarının tanı anında ve tedavi sonrasında netozis belirteçlerinin zamansal değişiminin değerlendirilmesi ve bu değişimlerin hastalığın kliniği ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda çalışmaya Temmuz 2021- Ocak 2023 tarihleri arasında Ardahan Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran akut bruselloz tanısı almış 36 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüleri alınmıştır. Hastaların tanı aldığı ilk vizitte (0.gün) ve tedavi sonunda (45.gün) klinik şikayetleri (klinik veri toplama formu yardımıyla) ve kan değerleri (tam kan ve biyokimya sayımına ait) kaydedilmiştir. Hastaların tamamından 0.gün ve 19 tanesinden 45.günde PAD4, NE, NGAL çalışmak üzere ayrıca kanlar alınmıştır. Bel, boyun, kalça ağrısı olanlara kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MR) yapılmış ve spondilodiskit tanısı alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışmada, bruselloz hastalarının seçilme nedeni çalışmanın yapıldığı merkezlerden biri olan Ardahan'da epidemiyolojik olarak vakaların çok sık görülmesi ve bruselloz tanı ve takibinin zor olması; komplikasyonlarının görülmesidir. Bruselloz için takip ve tanıda kullanılacak biyobelirteçler sınırlıdır ve klinik destek açısından yeterince faydalı olmamaktadır.

Bruselloz her yaş grubunda görülebilmektedir(140). Çalışmamızda da tüm erişkin yaş gruplarında brusellozun olduğu görülmüştür. Minas M, ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma erkek cinsiyettekilerin bruselloza yakalanma ihtimalinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (141). Çalışmamızda da hasta grubunda erkek cinsiyette olanların sayısı kadınlardan daha yüksek olup bu veri literatürle uyumlu bulunmuştur.

NE, bir serin proteazdır ve ekstraselüler nötrofil tuzaklarında bulunur. Doğrudan sitotoksiteyi ve proinflamatuvar mediatör salınımını indükleyerek doku hasarına karışan nötrofillerden salınan aktif bir enzimdir. NET'lerde bulunmasına ek olarak, histonları da böler ve kromatin dekondeksasyonunda görev alır. NE, histon sitrülünasyonunda da görevlidir ve NE-defektif farelerin NETozis mekanizmalarının disfonksiyone olduğu gösterilmiştir; dolayısıyla NE'nin NETozis sürecinde görevli olduğu bilinmektedir (142).

Çalışmamızda akut bruselloz hastalarında tanı anında 0.günde NE serum düzeylerinin düşük olarak bulunmuş olup hastalarda tedavi sonrası olan 45.günde NE serum düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, NE varlığının kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis, bronşiektazi ve bronkopulmoner displazi hastalarının balgamlarında da bulunduğunu göstermiştir. Gram-negatif bakterilerin klirensi için NE ilişkili antimikrobiyal aktivite gereklidir. Spesifik olarak NE, *E.coli* dış zar proteini A>yı (Omp-A) parçalayarak bakteri ölümüne neden olur. *E.coli*'ye maruz kalan NE-nakavt fareler, vahşi tip farelere göre, daha fazla enfeksiyon ve ölüm oranına sahiptir(143, 144). Kısaca, NE miktarlarındaki artış antimikrobiyal aktivitenin artması anlamına gelmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tedavi sonrasında 45.günde NE serum düzeylerinin, tedavi başlangıcına yani 0.güne göre daha yüksek bulunması bununla ilişkilendirilebilir. Dolayısıyla, brusellozdan iyileşme sürecinde nötrofil-ilişkili antimikrobiyal aktivitenin önemi çalışmamız sonuçları ile uyum göstermektedir. Ayrıca bir diğer sebebin çalışmamızdaki 45.gün tedavi sonu grubundaki nötrofil sayısındaki minimal artış olduğu düşünülmektedir.

PAD4, arjinin kalıntıların sitrüllin polipeptitlerine dönüşümünü katalize eder, böylece proteinin pozitif yükünü ortadan kaldırır. Pozitif yüklerin kaybı, kromatinin kompakt yapısının açılmasına neden olur ve NET'ler şeklinde kromatinin yoğunlaşmasını ve dağılmasını sağlar (107, 108). Ek olarak, PAD4, histonların sitrülünasyonunu katalizlemek için sitoplazmadan çekirdeğe aktarılır, bu da kromatin dekondeksasyonuna yol açar (69). Peptidil-arginin deiminazlar  $Ca^{2+}$  bağlayıcı proteinlerdir ve aktiviteleri  $Ca^{2+}$  tarafından uyarılır (69). PAD4 düzeyleri tromboz, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabet ve kanserde araştırılmıştır (11) ve bu hasta gruplarında prognostik ölçüt olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde bruselloz hastalarının PAD4 düzeylerinin tedavi ile değişen seyrini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, PAD4 düzeylerinin de hasta grubunda tanı anında 0.günde yüksek olduğu bulunmuş olup çalışma grubumuzdaki hastaların tanı anında nötrofillerinde histon dekondeksasyonu sürecinde olabileceğini gösterebilir. Dekondanse histonlar sayesinde kromozomların açıldığı ve kromatinlerin NET oluşturma sürecinde kullanıldığı düşünülebilir ve bu yine NETozis mekanizmasının bruselloz hastalığı sürecinde kullanılan bir mekanizma olduğu fikrini destekler niteliktedir. Ayrıca tedavi sonunda ve sağlıklı gönüllülerde PAD4 düzeyi nispeten düşük bulunmuş olup, antibiyotik tedavisi ile bakteri yükünde azalma olması sonucunda feedback mekanizmaları ile NETozis oluşumunun azaldığı düşünülebilir.

NGAL, bakteriyel enfeksiyonlarda karşımıza çıkan bir siderofordur. Öncelikle nötrofiller olmak üzere, başka hücreler tarafından da üretilmektedir. Birçok hastalığın etiyolojisinde NGAL araştırma konusudur (109). NGAL'in, NETozis sürecinde görevli olup, böbrek hastalıklarında özellikle böbrek epitelinde salgılandığı (109) ve miktarının hastalık sürecinde değiştiği gösterilmiştir ve idrar NGAL düzeyleri özellikle akut böbrek hasarında kullanılan bir belirteç olduğu ve plazma kreatinini ile korele olduğu gösterilmiştir (145). Çalışmamızda 0.günde, hasta grubunda olanların NGAL düzeylerinin, sağlıklılardan daha yüksek olduğu ve tedavi ile NGAL düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Sümerve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bulgularımızı destekler nitelikte sonuç bulunmuştur. Brusellozda antimikrobiyal aktivite için NETozis mekanizmasının da kullanıldığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir(109).

NE düzeylerinin, bel ağrısı olan hastalarda, olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine bir çalışmada, spondilodiskiti olan hastalarda NGAL düzeylerinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuş olup(109), aslında bu sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Çünkü spondilodiskitin lomber bölgede de görülüyor oluşu; bel ağrısı olan ve MR tetkikiyle spondilodiskit saptanamamış hastaların alınmasına rağmen, tetkikle tespit edilemeyen spondilodiskit vakalarının olabileceğini göstermektedir.

İştahsızlık sürecinin NGAL değerlerini düşürdüğü görülmüştür. Bunun, yeterli beslenememe sonucunda oluşan nötrofil üretim defekti ya da enzim üretim defekti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda en sık saptanan semptomun halsizlik ve iştahsızlık olduğu görülmüştür. Bunu ateş semptomu takip etmekte olup, çalışma grubumuzdaki hastaların %27,8'inde ateş görülmüştür. Dean ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ateş semptomunun daha yüksek oranda izlendiği bildirilmiştir (146). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda ateş semptomunun daha düşük oranda izlenmesinin sebebinin hastalarımızın tamamının poliklinik hastası olması ve serviste yatarak izlenmemesi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmanın yapıldığı bölgede hastaların üşüme titreme şikayetleri olduğu anda ateşlerini ölçmemiş olması ve sadece dökümente ateşi olan hastaların çalışmaya alınması ile açıklanabilir.

Brusella aglütinasyon düzeyinin 1/320 olduğu hastalarda, 1/160 olan hastalara kıyasla NGAL düzeyinin daha yüksek olması, hastalık şiddetinin artması sebebiyle olduğu düşündürmektedir. Sonraki çalışmalarda ilgili semptomların derecelendirilerek semptomu şiddetli olan hastaların NGAL düzeyinin görece daha az şiddetli semptomu olan hastalarla karşılaştırılması NGAL düzeyinin değerlendirilmesine açıklık kazandırabilecektir.

Brusellozda birkaç tedavi seçeneği mevcuttur. Bunlardan ilki bir RNA sentez antagonisti olan rifampin türevleridir(147). Diğer seçenek bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklidir. Ayrıca siprofloksasin, streptomisin ve trimetoprim-sülfametoksozol diğer tedavi seçeneklerindedir. Bruselloz tedavisinde, bu bahsedilen ilaçlardan en az ikisinin kombinasyonu yine en az 6 hafta süreyle kullanılmaktadır (148).

NETozis sürecinin brusellozda gösterilmiş olmasının önemi, bu hastalıkta tedavi ve takipte bu markerlerin düzeyinin değişmesi izlemde tedaviye yanıtı göstermekte ve ayrıca ilerleyen yıllarda NETozis belirteçleri ile ilişkili ya da nötrofil fonksiyonlarını destekler nitelikte tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin faydalı olabileceğini öngörmektedir. NETozis birçok hastalık sürecinde etkili bir mekanizma olması nedeniyle, patojenleri temizleyerek olumlu bir etki mekanizması göstermesine rağmen enzim ve protein salınımı ile yıkıcı etki göstererek doku hasarına neden olabilmektedirler. Bu nedenle vitamin D ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) gibi NETozis esaslı tedaviler bu hastaların geçmeyen semptomları için doku hasarının ilerlememesini inhibe etmesi için bir seçenek olma özelliğini taşıyabilir. Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalar NETozis inhibisyonunun yeni tedavi seçenekleri arasında olup olamayacağına ışık tutabilecektir.

Çalışma sonuçlarımız, bruselloz hastalığında NE, NGAL ve PAD4 NETozis belirteçlerini gösteren ve daha önce literatürde gösterilmeyen öncü bir çalışma özelliğinde olup NE, NGAL ve PAD4 NETozis belirteçlerinin bruselloz tanı ve tedavi yanıtını değerlendirilmesinde kullanılabilecek belirteçler olabileceğine işaret etmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu tez çalışması, akut bruselloz tanısı almış 36 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Hastaların tanı aldığı 0.gün ve tedavi sonunda 45.gün klinik bulguları ve kan değerleri kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan 36 hastanın tanı anında yani 0.gün ve 19 hastadan da 45.günde tedavi sonrasında toplanan kan örneklerinden ayrılan serumlardan PAD4, NE, NGAL NETozis belirteçleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir.
2. Çalışma sonucunda, tanı anında 0.günde akut bruselloz hasta grubunun PAD4 ve NGAL düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan ve 45.gün hasta grubundan yüksek, NE değerleri ise düşük bulunmuştur.
3. Akut bruselloz hastalarının klinik olarak bel ağrısı şikayeti olan hastalarda NE düzeyleri, şikayeti olmayan hastalardan daha düşük olduğu bulunmuştur.
4. Akut bruselloz hastalarında beklenenin aksine RDW düzeyinin tedavi ile arttığı görülmüştür. En sık semptomun halsizlik ve iştahsızlık olduğu görülmüştür.
5. Bunun dışında NE, NGAL ve PAD4 biyobelirteç düzeyleri ve klinik şikayetler arasında bir ilişki saptanmamıştır.
6. Brusella aglütinasyon titrasyon düzeyi ile NGAL düzeyi arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. En sık kullanılan tedavinin % 61,1 ile rifampisin-doksisisiklin kombinasyonu olduğu görülmüştür.
7. Çalışma sonuçlarımız bruselloz, hastalığının erkek cinsiyetini daha çok etkileyen bir hastalık olduğunu göstermiştir.
8. Halsizlik, iştahsızlık ve ateş şikayetleriyle kliniğe başvuran hastalarda öykü uyumluysa bruselloz ayırıcı tanısının önemli olabileceğini hatırlatmaktadır.
9. Çalışma sonuçlarımız, bruselloz hastalığının patogenezinde NE, PAD4 ve NGAL gibi netozis belirteçlerinin hastalığın takibinde kullanılabilecek önemli belirteçler olabileceğine işaret etmektedir.
10. Çalışma sonuçlarımız, NE artışıyla birlikte NGAL ve PAD4 düzeylerinin azalması, brusellozda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilecek belirteçler olduğunu gösterebilmektedir.
11. Çalışmamızda hasta sayısı görece olarak azdır. Bunun nedeni de endemik olarak bruselloz hastalığının çok olduğu bir bölgede çalışma yapılmasıdır. Kliniğimizde bruselloz tanısı ile izlenen hasta sayısının çok olmasına rağmen hastaların bir çoğunun daha öncesinde bruselloz tanısı almış olması ve tedavi sonrası belli bir süre sonra bruselloz semptomları ile yeniden başvurması kronik bruselloz - akut bruselloz ayrımının yapılmasını güçleştirmiş ve bu nedenle çalışma tasarımı planlanırken hastaların daha öncesinde hiç bruselloz tanısı almamış olmaları koşuluna neden olmuş ve bu da çalışmaya dahil edilen hasta sayısını kısıtlamıştır. Bu nedenle hasta sayısının artırılarak çalışmamızdaki NETozis belirteçlerinin değerinin daha açıklık kazandıracağını düşünmekteyiz.
12. Çalışmamızda, tanı anında ilk vizitte yani 0.günde çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının tedavi sonunda yani 45.günde de PAD4, NGAL ve NE bakılması için kan vermeye gönüllü olmamasıdır. Bu nedenle, tedavi sonunda 45.gün vizitinde sadece 19 hastadan kan alınabilmiş olup bu hastaların kan örnekleri çalışmaya alınarak değerlendirilmiştir. Daha çok hastanın tanı ve tedavi sonrası örneklerinin alınması önerilebilir.
13. Sağlıklı gönüllü grubundaki katılımcılardan *Brucella* aglütinasyonu testi bütçe yetersizliği nedeniyle yapılamamıştır. Bu nedenle, *Brucella* aglütinasyonu testi yapılamadığı için bruselloz semptomu olmayan katılımcıların bruselloz olmadığı kabul edilmiştir. Çalışmanın bundan sonraki kısmında *Brucella* aglütinasyon testinin sağlıklı gönüllü grubunda da yapılması önerilebilir.
14. Sağlıklı gönüllülerin NETozis sürecini etkileyebilecek hastalıklarının olup olmadığı hakkında bilgi elde edilememiştir. Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda sağlıklı gönüllülerinde mümkünse klinik olarak değerlendirilerek seçilmesi önerilebilir.
15. Çalışmamızda hastaların mortalite verileri verilememiştir. Yaşamını kaybeden hastaların bruselloz ile ilişkili olası komplikasyonlardan mı yoksa diğer dahili hastalıklarından mı kaybedildiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle hastaların izlemlerinin daha iyi değerlendirilmesi önerilebilir.

16. Çalışmamız ile ilgili olarak, sağlıklı gönüllülerinin yaş ortalaması; hastalardan daha küçüktür. Mümkünse benzer yaş aralığı olan hasta ve sağlıklı gönüllülerinin çalışma grubuna dahil edilmesini önerebiliriz.
17. Sonuç olarak, çalışmamızın devamında akut bruselloz hasta sayısı ve sağlıklı kontrol grubu sayısını artırarak serum NETozis belirteçlerinin daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesini önermekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Hayoun MA, Muco E, Shorman M. Brucellosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
2. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. Vet Microbiol. 2010;140(3-4):392-8.
3. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey -- an overview. Int J Infect Dis. 2012;16(4):e228-35.
4. Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, Aessopos A, Assimakopoulos G. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. Int J Infect Dis. 2007;11(1):52-7.
5. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine (Baltimore). 1996;75(4):195-211.
6. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1).
7. Li X, Wang T, Wang Y, Xie S, Tan W, Li P. Short- and long-term follow-up outcomes of patients with Brucella endocarditis: a systematic review of 207 Brucella endocarditis Cases. Bioengineered. 2021;12(1):5162-72.
8. Singh BB, Khatkar MS, Aulakh RS, Gill JPS, Dhand NK. Estimation of the health and economic burden of human brucellosis in India. Prev Vet Med. 2018;154:148-55.
9. Cift A, Yucel MO. Comparison of inflammatory markers between brucella and non-brucella epididymo-orchitis. Int Braz J Urol. 2018;44(4):771-8.
10. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular Mechanisms of NETosis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2020;36:191-218.
11. Wong SL, Wagner DD. Peptidylarginine deiminase 4: a nuclear button triggering neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases and aging. Faseb j. 2018;32(12):fj201800691R.
12. Lee KH, Kronbichler A, Park DD, Park Y, Moon H, Kim H, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2017;16(11):1160-73.
13. Ronchetti L, Boubaker NS, Barba M, Vici P, Gurtner A, Piaggio G. Neutrophil extracellular traps in cancer: not only catching microbes. J Exp Clin Cancer Res. 2021;40(1):231.
14. Mikacenic C, Moore R, Dmyterko V, West TE, Altemeier WA, Liles WC, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are increased in the alveolar spaces of patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2018;22(1):358.
15. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med. 2007;4(12):e317.
16. Bakri FG, AlQadiri HM, Adwan MH. The Highest Cited Papers in Brucellosis: Identification Using Two Databases and Review of the Papers' Major Findings. Biomed Res Int. 2018;2018:9291326.
17. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/site/HastalikDetay/Bruselloz>.
18. Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. Blood. 2010;116(9):1570-3.
19. Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. Adv Exp Med Biol. 2011;719:123-32.
20. Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. Infect Ecol Epidemiol. 2018;8(1):1500846.

21. Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, Sedighi M. Molecular investigation of virulence factors of *Brucella melitensis* and *Brucella abortus* strains isolated from clinical and non-clinical samples. *Microb Pathog.* 2017;109:8-14.
22. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(2):91-9.
23. Bukhari EE. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. *Saudi Med J.* 2018;39(4):336-41.
24. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(2):283-9; quiz 90.
25. Singh K. Laboratory-acquired infections. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):142-7.
26. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):e469-78.
27. Solera J, Solís García Del Pozo J. Treatment of pulmonary brucellosis: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(1):33-42.
28. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1865.
29. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-86.
30. Cacace ML, Claros EA, Erazu KA, Escobar GI, Lucero NE. Congenital brucellosis in an infant. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013;13(7):513-5.
31. Mangalgi SS, Sajjan AG, Mohite ST, Gajul S. Brucellosis in Occupationally Exposed Groups. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):Dc24-7.
32. Wang W, Liao Q, Wu X, Hou S, Wang Y, Wu J, et al. Potential risk of blood transfusion-transmitted brucellosis in an endemic area of China. *Transfusion.* 2015;55(3):586-92.
33. Chomel BB, DeBess EE, Mangiamale DM, Reilly KF, Farver TB, Sun RK, et al. Changing trends in the epidemiology of human brucellosis in California from 1973 to 1992: a shift toward foodborne transmission. *J Infect Dis.* 1994;170(5):1216-23.
34. Whatmore AM, Koylass MS, Muchowski J, Edwards-Smallbone J, Gopaul KK, Perrett LL. Extended Multilocus Sequence Analysis to Describe the Global Population Structure of the Genus *Brucella*: Phylogeography and Relationship to Biovars. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7.
35. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2325-36.
36. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. *Brucella* - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol.* 2018;67(2):151-61.
37. Whatmore AM, Davison N, Cloeckert A, Al Dahouk S, Zygmunt MS, Brew SD, et al. *Brucella papionis* sp. nov., isolated from baboons (*Papio* spp.). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64(Pt 12):4120-8.
38. Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech.* 2013;32(1):177-88.
39. Meng F, Pan X, Tong W. Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191993.
40. Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(2):233-8.
41. Saltoglu N, Tasova Y, Inal AS, Seki T, Aksu HS. Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. *Saudi Med J.* 2002;23(8):921-4.
42. Geyik MF, Gür A, Nas K, Cevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly.* 2002;132(7-8):98-105.
43. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):636-41.
44. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1172-7.

45. Smith H, Williams AE, Pearce JH, Keppie J, Harris-Smith PW, Fitz-George RB, et al. Foetal erythritol: a cause of the localization of *Brucella abortus* in bovine contagious abortion. *Nature*. 1962;193:47-9.
46. Anderson TD, Meador VP, Cheville NF. Pathogenesis of placentitis in the goat inoculated with *Brucella abortus*. I. Gross and histologic lesions. *Vet Pathol*. 1986;23(3):219-26.
47. Petersen E, Rajashekara G, Sanakkayala N, Eskra L, Harms J, Splitter G. Erythritol triggers expression of virulence traits in *Brucella melitensis*. *Microbes Infect*. 2013;15(6-7):440-9.
48. Samartino LE, Enright FM. *Brucella abortus* differs in the multiplication within bovine chorioallantoic membrane explants from early and late gestation. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1996;19(1):55-63.
49. Mousa AR, Muhtaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis*. 1987;9(3):531-43.
50. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla JM, Rufi G, Viladrich PF, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis*. 1993;16(6):761-5.
51. Ariza J, Gudiol F, Valverde J, Pallarés R, Fernández-Viladrich P, Rufi G, et al. Brucellar spondylitis: a detailed analysis based on current findings. *Rev Infect Dis*. 1985;7(5):656-64.
52. Petrella R, Young EJ. Acute brucella ileitis. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(1):80-2.
53. Stermer E, Levy N, Potasman I, Jaffe M, Boss J. Brucellosis as a cause of severe colitis. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(7):917-9.
54. Halim MA, Ayub A, Abdulkareem A, Ellis ME, al-Gazlan S. *Brucella* peritonitis. *J Infect*. 1993;27(2):169-72.
55. Cohen FB, Robins B, Lipstein W. Isolation of *Brucella abortus* by percutaneous liver biopsy. *N Engl J Med*. 1957;257(5):228-30.
56. Uluğ M, Can-Uluğ N. Pulmonary involvement in brucellosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012;23(1):e13-5.
57. Papiris SA, Maniati MA, Haritou A, Constantopoulous SH. *Brucella* haemorrhagic pleural effusion. *Eur Respir J*. 1994;7(7):1369-70.
58. Vandercam B, Zech F, de Cooman S, Bughin C, Gigi J, Wauters G. Isolation of *Brucella melitensis* from human sperm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9(4):303-4.
59. Bouza E, García de la Torre M, Parras F, Guerrero A, Rodríguez-Créixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis*. 1987;9(4):810-22.
60. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis*. 1992;15(4):582-90.
61. al-Harhi SS. The morbidity and mortality pattern of *Brucella* endocarditis. *Int J Cardiol*. 1989;25(3):321-4.
62. Németh T, Sperandio M, Mócsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(4):253-75.
63. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol*. 2018;9:113.
64. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(7):1283-99.
65. Németh T, Mócsai A. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2012;143(1):9-19.
66. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(7):431-46.
67. Pillay J, den Braber I, Vrískoop N, Kwast LM, de Boer RJ, Borghans JA, et al. In vivo labeling with <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*. 2010;116(4):625-7.
68. Martin C, Burdon PC, Bridger G, Gutierrez-Ramos JC, Williams TJ, Rankin SM. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity*. 2003;19(4):583-93.
69. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(10):1178-90.
70. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012;12(3):324-33.

71. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Front Immunol.* 2016;7.
72. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5.
73. Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss DS, Guzmán-Verri C, Chacón-Díaz C, Rucavado A, et al. *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PLoS One.* 2007;2(7):e631.
74. Barquero-Calvo E, Mora-Cartín R, Arce-Gorvel V, de Diego JL, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, et al. *Brucella abortus* Induces the Premature Death of Human Neutrophils through the Action of Its Lipopolysaccharide. *PLOS Pathogens.* 2015;11(5):e1004853.
75. Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, Liautard JP, Dornand J. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. *Infect Immun.* 2000;68(1):342-51.
76. Conde-Álvarez R, Arce-Gorvel V, Iriarte M, Manček-Keber M, Barquero-Calvo E, Palacios-Chaves L, et al. The lipopolysaccharide core of *Brucella abortus* acts as a shield against innate immunity recognition. *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002675.
77. Gutiérrez-Jiménez C, Mora-Cartín R, Altamirano-Silva P, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, Moreno E, et al. Neutrophils as Trojan Horse Vehicles for *Brucella abortus* Macrophage Infection. *Front Immunol.* 2019;10:1012.
78. Gutiérrez-Jiménez C, Mora-Cartín R, Altamirano-Silva P, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, Moreno E, et al. Neutrophils as Trojan Horse Vehicles for *Brucella abortus* Macrophage Infection. *Front Immunol.* 2019;10.
79. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res.* 2012;129(3):220-4.
80. Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KW, Nestel FP, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood.* 2006;107(2):637-41.
81. Speth C, Löffler J, Krappmann S, Lass-Flörl C, Rambach G. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013;8(11):1431-51.
82. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(4):264-74.
83. Trotta A, Milillo MA, Serafino A, Castillo LA, Birnberg Weiss F, Delpino MV, et al. *Brucella abortus*-infected platelets modulate the activation of neutrophils. *Immunol Cell Biol.* 2020;98(9):743-56.
84. Vorobjeva NV, Pinegin BV. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease. *Biochemistry (Mosc).* 2014;79(12):1286-96.
85. Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci STKE.* 2007;2007(379):pe11.
86. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozłowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14(9):949-53.
87. von Köckritz-Blickwede M, Goldmann O, Thulin P, Heinemann K, Norrby-Teglund A, Rohde M, et al. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood.* 2008;111(6):3070-80.
88. Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, Bright AT, Hensler ME, Zinkernagel AS, Cogen AL, et al. Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps. *Cell Host Microbe.* 2010;8(5):445-54.
89. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-41.
90. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-5.
91. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra20.
92. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra19.
93. Neeli I, Dwivedi N, Khan S, Radic M. Regulation of extracellular chromatin release from neutrophils. *J Innate Immun.* 2009;1(3):194-201.

94. Lim MB, Kuiper JW, Katchky A, Goldberg H, Glogauer M. Rac2 is required for the formation of neutrophil extracellular traps. *J Leukoc Biol.* 2011;90(4):771-6.
95. Oehmcke S, Mörgelin M, Herwald H. Activation of the human contact system on neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun.* 2009;1(3):225-30.
96. Munks MW, McKee AS, Macleod MK, Powell RL, Degen JL, Reisdorph NA, et al. Aluminum adjuvants elicit fibrin-dependent extracellular traps in vivo. *Blood.* 2010;116(24):5191-9.
97. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012;189(6):2689-95.
98. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2010;191(3):677-91.
99. Hemmers S, Teijaro JR, Arandjelovic S, Mowen KA. PAD4-mediated neutrophil extracellular trap formation is not required for immunity against influenza infection. *PLoS One.* 2011;6(7):e22043.
100. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2010;207(9):1853-62.
101. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* 2007;13(4):463-9.
102. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood.* 2013;122(16):2784-94.
103. von Köckritz-Blickwede M, Winstel V. Molecular Prerequisites for Neutrophil Extracellular Trap Formation and Evasion Mechanisms of *Staphylococcus aureus*. *Front Immunol.* 2022;13:836278.
104. Vorobjeva N. NADPH oxidase of neutrophils and diseases associated with its dysfunction. *Immunologiya.* 2013;34:232-8.
105. Neeli I, Khan SN, Radic M. Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils. *J Immunol.* 2008;180(3):1895-902.
106. Woolcott OO, Islam MS. On the paper by E. R. Muslikhov, I. F. Sukhanova, and P. V. Avdonin entitled “arachidonic acid activates release of calcium ions from reticulum via ryanodine receptor channels in C2C12 skeletal myotubes” published in *Biochemistry (Moscow)*, Vol. 79, No. 5, pp. 435-439 (2014). *Biochemistry (Mosc).* 2014;79(8):845-6.
107. Wang Y, Li M, Stadler S, Correll S, Li P, Wang D, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol.* 2009;184(2):205-13.
108. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, Lee YH, Perlin JR, Leonelli L, et al. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylation. *Science.* 2004;306(5694):279-83.
109. Sümer Ş, Aktuğ Demir N, Demir LS, Fındık D, Kölgeliler S, Ural O. [Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Acute Brucellosis and Brucellar Spondylodiscitis]. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(1):1-10.
110. Farley K, Stolley JM, Zhao P, Cooley J, Remold-O'Donnell E. A serpinB1 regulatory mechanism is essential for restricting neutrophil extracellular trap generation. *J Immunol.* 2012;189(9):4574-81.
111. Maueröder C, Mahajan A, Paulus S, Gößwein S, Hahn J, Kienhöfer D, et al. Ménage-à-Trois: The Ratio of Bicarbonate to CO(2) and the pH Regulate the Capacity of Neutrophils to Form NETs. *Front Immunol.* 2016;7:583.
112. Hoffmann JH, Enk AH. Neutrophil extracellular traps in dermatology: Caught in the NET. *J Dermatol Sci.* 2016;84(1):3-10.
113. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, Croia C, Candiano G, Ghiggeri G, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0218946.
114. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):178ra40.
115. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(8):467-75.
116. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(7):402-13.



117. Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA. A Practical Approach to the Diagnosis, Evaluation, and Management of Cutaneous Small-Vessel Vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(4):299-306.
118. Nakazawa D, Tomaru U, Yamamoto C, Jodo S, Ishizu A. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. *Front Immunol.* 2012;3:333.
119. Hidalgo AI, Carretta MD, Alarcón P, Manosalva C, Müller A, Navarro M, et al. Pro-inflammatory mediators and neutrophils are increased in synovial fluid from heifers with acute ruminal acidosis. *BMC Vet Res.* 2019;15(1):225.
120. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol.* 2017;8:81.
121. Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2015;14(7):633-40.
122. Liu D, Yang P, Gao M, Yu T, Shi Y, Zhang M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(4):565-82.
123. D'Abbondanza M, Martorelli EE, Ricci MA, De Vuono S, Migliola EN, Godino C, et al. Increased plasmatic NETs by-products in patients in severe obesity. *Sci Rep.* 2019;9(1):14678.
124. Chamardani TM, Amiritavassoli S. Inhibition of NETosis for treatment purposes: friend or foe? *Mol Cell Biochem.* 2022;477(3):673-88.
125. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Farkas D, Brophy DF, Fowler AA, 3rd, et al. Vitamin C: a novel regulator of neutrophil extracellular trap formation. *Nutrients.* 2013;5(8):3131-51.
126. Demers M, Wong SL, Martinod K, Gallant M, Cabral JE, Wang Y, et al. Priming of neutrophils toward NETosis promotes tumor growth. *Oncoimmunology.* 2016;5(5):e1134073.
127. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(21):1979-87.
128. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330(18):1287-94.
129. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1809-17.
130. Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant.* 2012;2012:230386.
131. Gupta AK, Giaglis S, Hasler P, Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *PLoS One.* 2014;9(5):e97088.
132. Hawez A, Al-Haidari A, Madhi R, Rahman M, Thorlacius H. MiR-155 Regulates PAD4-Dependent Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol.* 2019;10:2462.
133. Witalison EE, Cui X, Causey CP, Thompson PR, Hofseth LJ. Molecular targeting of protein arginine deiminases to suppress colitis and prevent colon cancer. *Oncotarget.* 2015;6(34):36053-62.
134. Tauber SC, Nau R. Immunomodulatory properties of antibiotics. *Curr Mol Pharmacol.* 2008;1(1):68-79.
135. Bystrzycka W, Manda-Handzlik A, Siczewska S, Moskalik A, Demkow U, Ciepela O. Azithromycin and Chloramphenicol Diminish Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Release. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12).
136. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med.* 1989;6(6):593-7.
137. Dekhuijzen PN, van Beurden WJ. The role for N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(2):99-106.
138. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):499-516.
139. Zawrotniak M, Kozik A, Rapala-Kozik M. Selected mucolytic, anti-inflammatory and cardiovascular drugs change the ability of neutrophils to form extracellular traps (NETs). *Acta Biochim Pol.* 2015;62(3):465-73.
140. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J.* 2003;44(1):33-44.

141. Minas M, Minas A, Gourgulianis K, Stournara A. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(6):362-6.
142. Martinod K, Witsch T, Farley K, Gallant M, Remold-O'Donnell E, Wagner DD. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):551-8.
143. Voynow JA, Shinbashi M. Neutrophil Elastase and Chronic Lung Disease. *Biomolecules.* 2021;11(8).
144. Belaaouaj A, Kim KS, Shapiro SD. Degradation of outer membrane protein A in *Escherichia coli* killing by neutrophil elastase. *Science.* 2000;289(5482):1185-8.
145. Pezeshgi A, Abedi Azar S, Ghasemi H, Kamali K, Esmaeilzadeh A, Hajsalimi B, et al. Role of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an emerging biomarker of acute renal failure following kidney transplantation and its correlation with plasma creatinine. *J Renal Inj Prev.* 2016;5(2):98-103.
146. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(12):e1929.
147. Godeau P, Fuchs G, Guillevin L, Philippon A, Tucac G, Cabane J, et al. [Treatment of human brucellosis with rifampicin]. *Sem Hop.* 1984;60(1):5-9.
148. Solera J, Rodríguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Sáez L, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2061-7.

## S-036 Primer Cinsel İlişki Baş Ağrısına Retrospektif Bakış

**Rabia Gökçen Gözübatık Celik, Banu Bayramoğlu**

Bakırköy Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

### Amaç

Primer cinsel ilişki baş ağrısı nadir görülen, genellikle iki yanlı, başın arka kısmında daha belirgin künt bir ağrıdır ve orgazm sırasında en şiddetli haline ulaşır. Dakikalar/saatler sürebilir. Sadece cinsel ilişki sırasında ortaya çıkar. Diğer primer baş ağrıları ile komorbidite göstermektedir. Bu çalışmada çok nadir görülen bu baş ağrısı tipinin klinik demografik özelliklerini, tedavi yanıtlarını araştırmayı ve klinik farkındalık yaratmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

2016-2023 yılları arasında baş ağrısı şikayeti ile nöroloji kliniğine başvuran hastalardan ICHD-3 tanı kriterlerine göre primer cinsel ilişki baş ağrısı tanısı alan 16 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografi verileri, detaylı ağrı anamnezleri kranial görüntülemeleri ve tedavileri incelenmiştir.

### Bulgular

Hastaların sekiz (%50)'si kadın sekiz (%50)'si erkek, yaş medyan değeri 36 (22-54) idi. Baş ağrı lokalizasyonuz 8 hastada oksipital bölgede, 3 hastada frontal alanda idi. 13 hasta bilateral 3 hasta unilateral olarak ağrısını lokalize etti. Hastaların tamamı baş ağrısını orgazm esnasında yaşadığını ve vizüel analog skala puanı (VAS) sekiz ve üzerinde olduğunu bildirdi. Ağrı süresi 30 dakika-6 saat arasındaydı. Hastaların üçünde ağrı sırasında bulantı şikayeti eşlik ediyordu. Hastaların altısında migren, üçünde gerilim tipi baş ağrısı ve dördünde hipertansiyon tanısı vardı. Hastaların ikisinde ilk başvuruda cinsel ilişki baş ağrısı öyküsü mevcuttu. Altı hastada ise migren ve gerilim baş ağrısı ile bir yıldan uzun süredir takipli iken geriye dönük ağrı özellikleri tekrar sorgulandığında diğer baş ağrılarının yanı sıra primer cinsel ilişki baş ağrısı yaşadıkları öğrenildi. Primer baş ağrısı tanısı ile takip edilen hastaların sekizi (%50) ise bir yıllık takip sonrasında klinisyene ek bir baş ağrısı olduğunu ifade edebilmiş ve sonrasında primer seksüel baş ağrısı tanısı almıştır. Hastaların 11'i ilişki öncesinde ibuprofen/naproksen sodyum kullanırken, 5 hasta cinsel ilişki öncesi triptan, 2 hasta ise naproksen yanısıra ataklarda dideral tedavisini de ek olarak aldığını ifade etti. Hastaların %31'i (5/16)i tedaviden tama yakın fayda görünürken, %56'sında (9/16) ağrı şiddetinde %50 azalma belirtti.

### Sonuç

Primer cinsel ilişki baş ağrısı nadir görülen bir baş ağrı tipidir. Cinsel konulardaki toplumun bakış açısı da hastaların şikayetlerini ifade etmede önemli bir rol oynamaktadır. Klinisyenin baş ağrısı anamnezinde özel olarak bu tetikleyiciyi sorması tanıyı koymada önemli faktörlerden biridir. Ayrıca tanı gecikmesindeki bir diğer etkenin semptomatik tedavilerle yüksek oranda şikayetlerinin geçmesi olduğu düşünülmüştür. Primer cinsel ilişki baş ağrısı ayırıcı tanısında ikincil baş ağrıları kadar diğer primer baş ağrıları da önemlidir.

S-037

## Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

İŞİL YAZICI GENÇDAL\*, RABİA GÖKCEN GÖZÜBATIK ÇELİK\*

\*S.B.Ü. BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ

### GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ülkemizde yetişkinlerin yaklaşık % 5'ini etkileyen yaygın bir uyku bozukluğudur. OSAS varlığı kardiyovasküler, endokrin, aterotrombotik vasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2023-Mayıs Eylül 2023 tarihleri arasında hastanemiz uyku laboratuvarında polisomnografik incelemesi yapılan ve OSAS tanısı alan 77 hasta ile 97 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta grubu apne-hipopne indekslerine (AHI) göre üç sınıfa (hafif, orta, ağır) ayrıldı. Grupların demografik ve klinik özellikleri, hasta grupta polisomnografik veriler [total uyku zamanı (TST), minimum oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu, desaturasyon indeksi, ortalama kalp atım hızı, uyku etkinliği] kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu hemogram parametreleri [hemoglobün (HGB), Hematokrit (HCT), nötrofil lenfosit oranı (NLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), platelet sayısı (PLT), plateletcrit (PCT), RDW, MPV/PLT oranı, PLT/Lenfosit oranı (PLR)] açısından karşılaştırıldı. Statistical Package for the Social Sciences 21.0 (SPSS 21.0) istatistik paket programı kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya 61'i kadın (% 35), 113'ü erkek (%65) toplam 174 olgu dahil edildi. Yaş ortalaması kadınlarda 46,4±7,05, erkeklerde 47,3±8.0 (p:0,45) idi. Hasta grupta 20 hastada hafif OSAS (% 26), 25 hastada orta şiddette OSAS (%33) 32 hastada ağır OSAS (% 41) saptandı. Gruplar arasında ortalama yaş, vücut kitle indeksi (VKI) benzer bulundu (p>0,05). Polisomnografi verilerinden yüksek desaturasyon indeksi, düşük minimum oksijen satürasyonu ile ağır OSAS arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,05).

Hasta ve kontrol grubunda hemogram parametrelerinden NLR, PLR, HGB, HCT, PCT, RDW, MCV değerleri hasta grup lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). Hasta grupta alt gruplar karşılaştırıldığında OSAS şiddeti ile yüksek PLR, HGB, HCT, PCT, NLR, RDW,MPV değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p<0,05).

**Sonuç:** Çalışmamızda OSAS hastalarında hemogram parametrelerinden PLR, NLR, PCT, RDW, HGB, HCT,MPV ile OSAS şiddeti arasında güçlü ilişki vardır. Bu parametreler OSAS hastalarında hastalık şiddetini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** hemogram, apne-hipopne indeksi, polisomnografi

S-038

## IVIG Tedavisi Sırasında Ortaya Çıkan Baş Ağrısı Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gökçen Gözübatık-Çelik<sup>1</sup>, Eser Buluş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr. Rabia Gökçen Gözübatık-Çelik:

Prof. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Kliniği

<sup>2</sup>Uzm. Dr. Eser Buluş

Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği

### GİRİŞ

Intravenöz immunoglobulinler (IVIg) primer immün yetmezlik tedavisi yanı sıra Guillain-Barre sendromu, multifokal motor nöropati, bulber tutulumlu miyastenia gravis ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) gibi birçok nörolojik hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Baş ağrısı, flushing, döküntü ve ateş en sık görülebilen yan etkilerindendir.

### AMAÇ

Çalışmamızda IVIg ile ilişkili ortaya çıkan baş ağrısı sıklığını ve özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

### YÖNTEM

2016-2022 yılları arasında Prof. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde IVIg tedavisi alan 30 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar nörolojik hastalığı olanlar-olmayanlar, IVIg tedavisi öncesi primer baş ağrısı olanlar-olmayanlar ve primer baş ağrısı olanlar da kendi içinde gerilim tipi baş ağrısı ve migren tipi baş ağrısı olanlar şeklinde gruplandırıldı.

### BULGULAR

Onsekizi (%60) kadın 30 hastanın yaş ortalaması 40,1±9,6 idi. Onüç hasta (%43) CIDP tanısıyla IVIg tedavisi almaktaydı. Ondört (%46,6) hastanın primer baş ağrısı (gerilim tipi baş ağrısı n=7, migren tipi baş ağrısı n=7) vardı ve VAS skor ortalaması 6,3'dü. Yirmisekiz (%93,3) hastada IVIg tedavisi sırasında baş ağrısı ortaya çıkmıştı ve VAS skoru ortalaması 5,8'di. Baş ağrısı %83,3'ünde (n=25) bilateral, %73,3'ünde (n=22) 4-72 saat arasında sürüyordu, %33,3'ünde (n=10) baş ağrısına herhangi başka bir semptom eşlik etmiyordu ve 22 (%73,3) hasta her IVIg dozundan sonra baş ağrısı tanınılıyordu. Primer baş ağrısı olmayan 16 hastanın 14'ünde IVIg tedavisi sırasında baş ağrısı yakınması ortaya çıkmıştı ve %25'inde (n=7) sadece hidrasyonla baş ağrısı gerilemişti. Cinsiyet ve IVIg tedavisiyle ortaya çıkan baş ağrısı arasında bir ilişki tespit edilmedi. IVIg tedavisiyle ortaya çıkan baş ağrısı primer hastalıktan bağımsızdı.

### SONUÇ

Daha önce yapılan çalışmalarda kadın cinsiyette ve migren tipi baş ağrısı varlığında, IVIg tedavisiyle ortaya çıkan baş ağrısının daha sık görüldüğü gösterilmekle birlikte çalışmamızda böyle bir ilişki gösterilememiştir. Ayrıca IVIg tedavisi uygulanmasına neden olan hastalıkla (nörolojik hastalık olan – olmayan) ortaya çıkan baş ağrısı arasında da bir ilişki tespit edilememiştir. IVIg baş ağrısı yönetiminde dörtte bir hastada tek başına hidrasyonun yeterli olduğu görülmüştür. Daha sağlıklı yorum yapılabilmesi için daha fazla hastayla yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

S-039

## Anne Sütü Eğitimi İshalli Çocukların Annelerinin Emzirme Tutumlarını Etkiler mi?

Uzm. Dr. Bülent Güneş<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi. Hasret Yağmur Sevinç Akın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Eyyübiye- Şanlıurfa

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü Viranşehir-Şanlıurfa

### Giriş

Yeni doğanda ve bebeklerde anne sütü en basit, sağlıklı, ucuz ve aynı zamanda yenidoğanın ve bebeğin tüm ihtiyaçlarını karşılayabilen doğal bir mucizedir[1]. Anne sütünün yeni doğan da tüm nedenlere bağlı mortalite ve ishal ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir [2]. Anne sütünde bulunan antikorlar yeni doğanın immun yanıtını regüle ederek enfeksiyöz hastalıkların mortalitesini ve ciddiyetini azaltır. Dünya sağlık örgütü bu nedenle de emzirmeye doğumun ilk saatinden itibaren başlanmasını önermektedir[2].

Anne sütünün bebekler üzerindeki olumlu etkilerine rağmen halen sıklığı istenilen düzeyde değildir. Tüm dünyada bebek ölümlerinin yaklaşık %60'ı direk veya indirek olarak yetersiz beslenme ile ilişkilidir[3].

Tüm bunlarla birlikte annenin eğitim durumu ve sağlık okur-yazarlığının da çocuklarda önemli bir sağlık belirteci olduğu bilinmektedir [4]. Bu bağlamda da annelerin, anne sütünün önemi ile ilgili olarak bilgilendirilmiş olması son ederce önemlidir. Bu eğitimlerle kişilerin temel beslenme bilgileri sorgulanarak, anne sütünün bebekler için önemi vurgulanabilir. Bu eğitimler aynı zamanda annelerin bebekleri için uygun sağlık ve besleme kararı vermesini de sağlar.

Bu çalışmada da anne sütünün yetersiz alınması ile sıklığı artığı bilinen ishal ile sağlık kuruluşuna getirilen 0-2 yaş çocukların annelerinin beslenme ile ilgili sağlık okur-yazarlıkları sorgulanarak düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu annelere anket sonrasında eğitim verilerek verilen eğitimin de beslenme ile ilişkili sağlık okur-yazarlığına etkisi incelenecektir.

### Metod

Çalışma ile ilgili olarak Harran Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan (Tarih: 09.01.2023, No:HRÜ/23.0102) onam alındıktan sonra hasta alınmaya başlanmıştır. Çalışmaya katılan ebeveynlerden sözlü ve yazılı olarak onam alınmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların ve ebeveynlerinin kişisel bilgileri anonim hale getirilerek analiz yapılmıştır.

Araştırmanın evrenini çocuk servisi'nde ishal nedeniyle tedavi gören 0-2 yaş çocukların anneleri oluşturdu. Araştırma 23 annenin eğitim öncesi ve sonrası verileri toplanarak tamamlandı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak; Annelerin en az okur-yazar eğitim düzeyinde olması, çalışmaya katılma konusunda annelerin gönüllü olması ve ishal nedeniyle hastanede tedavi gören çocuğun 0-2 yaş aralığında olması belirlendi. Okur yazar olmayan veya katılmayı reddeden anneler çalışmadan dışlandı.

Çalışmanın dizaynı doğrultusunda aşağıda belirtilen bilgi formu ve Iowa Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeği ile toplandı. Her bir form ve anket anneler tarafından yaklaşık 10 dakikada cevaplandırıldı. Anket uygulamasından sonra, eğitim grubunda yer alan annelere araştırma kapsamında anne sütü ile ilgili araştırmacılar tarafından güncel literatür doğrultusunda oluşturulan eğitim verildi. Eğitimde anne sütünün bebeğe yararları ve ishali önlemedeki rolü vurgulandı. Annelere verilen eğitimlerin son test verilerinin toplanma zamanı literatüre göre eğitimlerinin 2. haftası ile 4. haftası arasında tamamlandı

Tanıtıcı Bilgi Formu: Çocuk, anne, baba ve ailenin tanıtıcı bilgileri, çocuğun beslenme şekli, anne sütü alma durumu, ishal olma durumu ve annenin ishal durumunda anne sütü verme tutumu ile ilgili 15 sorudan oluşmaktadır.

Iowa Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeği: De La Mora ve Russell (1999) tarafından geliştirilen Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeği (Iowa Infant Feeding Attitude Scale- IIFAS) emzirmeye karşı kadınların tutumlarını değerlendirmek ve bebek besleme yönteminin seçimi yanı sıra emzirme süresini tahmin için tasarlanmıştır. Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ekşioğlu, Yeşil ve Turfan tarafından gerçekleştirilmiştir[5]. Ölçek, 1 (kesinlikle katılmıyorum) ile 5 (kesinlikle katılıyorum) arasında değişen 5'li Likert tipi ve 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki 9 madde anne sütüyle besleme konusunu olumlamaktayken, 8 madde formül beslenme konusunda olumlu ifadeler içermektedir. Formül beslenme maddeleri ters (1=5, 2=4, 4=2 ve 5=1) puanlandırılmaktadır. Toplam tutum puanı 17 ile (biberonla beslemede pozitif tutum gösteren) 85 puan (emzirmede pozitif tutumunu yansıtan) arasında değişmektedir.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Verilerin analizinde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımı; numerik değişkenler için dağılıma göre medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standar sapma kullanıldı. Çalışmada 30'un altında katılımcı olması nedeni ile nonparametrik testler kullanıldı. Ölçeklerin eğitim sonrasında değişimlerini değerlendirmek için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

## Sonuçlar

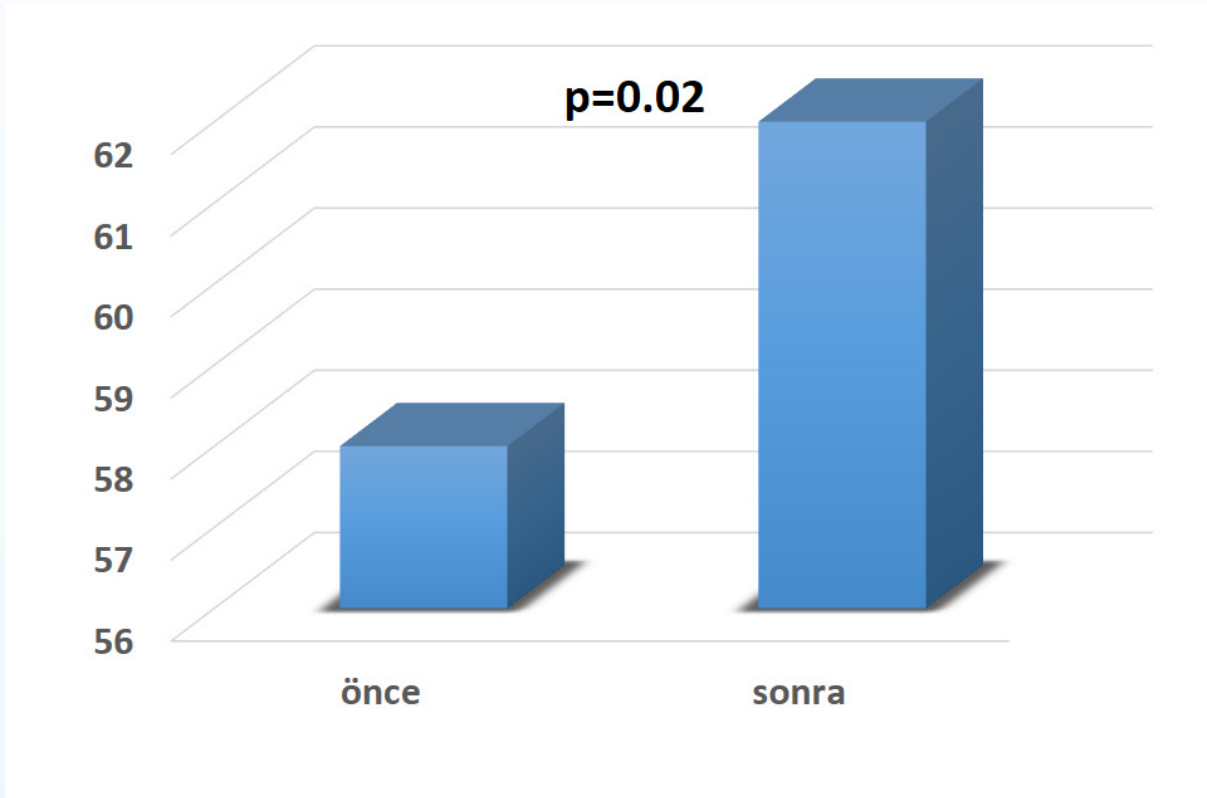
Çalışmaya 23 anne alındı. Bebeklerin ortalama yaşı medyan 12 (3-24) aydı ve kız çocukların sayısı 15 (%66)'di. Çalışmaya katılan annelerin 21 (%91)'i ev hanımıydı. Annelerin sadece 3 (%13)'ü üniversite mezunuydu. 8 (%35) anne ise ilkokul mezunuydu. 3 (%13) ailenin geliri iyiydi, 6 (%26) ailenin geliri kötü ve 14 (%61) ailenin geliri orta idi. Çocukların tamamına anne bakıyordu. Beş çocuğun (%22) kardeşi yoktu, 8 (%35) çocuğun 1, 8 (%35) çocuğun 2, 1(%4) çocuğun 3 ve 1 (%4) çocuğun 4 ve üzeri kardeşi vardı. 21 (%91) çocuk anne sütü almıştı. Çocuklar ortalama 7.83±5.72 ay anne sütü almışlardı. 13 (%56) çocuk anne sütü ile birlikte ek gıda da almıştı. 8 (%35) çocuk anne sütü ile birlikte mama da almıştı. Çocukların 14'(%61)ünün son 1 ayda ishal öyküsü vardı. Bu 14 çocuğun 8 (%57)'inde önceden de ishal öyküsü vardı. 13 çocuğun daha önce de ishali olmuştu. Annelere “ sizce çocuk ishalken anne sütü almaya devam etmeli mi” diye sorulduğunda annelerin tamamı “evet “ cevabını vermiştir.

Tablo 1: Çalışmaya katılan katılımcıların demografik özellikleri

Anne sayısı	23
Bebeklerin	
• Ortalama Yaşı, medyan (min-maks), ay	6 (3-24) 15(%66)
• Cinsiyet (kız), n(%)	
Anne meslek, n(%)	
• Ev hanımı	21(%91) 2(%9)
• Memur	
Anne Eğitim, n(%)	
• Üniversite	3 (%13) 8(%35)
• İlkokul	5(%22) 7(%30)
• Ortaokul	
• Lise	
Baba Meslek, n(%)	
• İşsiz	2 (%9) 5(%22)
• Memur	7(%30) 9(39)
• İşçi	
• Serbest	
Ailenin gelir durumu,n(%)	
• İyi	3(%13) 14(%61)
• Orta	6(%26)
• kötü	
Bebek bakımında, n(%)	
• anne katkısı	23(%100) 2(%9)
• baba katkısı	2(%9)
• anne-baba dışı	

Kardeş sayısı, n(%)	
• 0	5(%22)
• 1	8(%35)
• 2	8(%35)
• 3	1(%4)
• $\geq 4$	1(%4)
Ortalama anne sütü alma süresi, Ortalama $\pm$ SS, ay	23 $\pm$ 6.8
Anne sütü ve ek gıda alma süresi, Ortalama $\pm$ SS, ay	77.83 $\pm$ 5.72
İshal sıklığı, n(%)	
<1 ay önce	14(%61)
>1 ay önce	13(%57)

Iowa Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeği en yüksek 85 puandan oluşup çalışmaya katılan annelerin eğitim öncesinde ortalama skoru 62.47 $\pm$ 6.1'di. Eğitim sonrasında ise skor 62.17 $\pm$ 7.45 olarak tespit edildi. Eğitim öncesi ve sonrasında Iowa Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediği tespit edildi (p=0.9). Diğer taraftan ilk kez ishal şikayeti ile getirilen bebeklerin annelerinin eğitim sonrasında Iowa Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi (p=0.02) (şekil 1).



Şekil 1: İlk kez bebekleri ishal olan annelerin anne sütünün önemi ile ilgili eğitim öncesi ve sonrasındaki Iowa Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeği değişimi



## Tartışma

Anne sütü yeni doğan ve bebeklik döneminde morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Anne sütünün en önemli etkilerinden birisi de enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ishali azaltmasıdır. Anne sütünün mortaliteyi ve morbiditeyi azaltması nedeni ile bu besin ile ilgili olarak annelerin okur-yazarlıkları mutlaka sorgulanmalıdır. Bizim çalışmamız da bunu amaçlamış ve annelerin anne sütü ile ilgili sağlık okur-yazarlıklarının bebeklerinin ishal ile başvuru yapmasına rağmen yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak annelerin bebekleri ilk kez ishal olmuşsa eğitim ile Iowa bebek beslenmesi tutum ölçeğinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Anne sütünün erken dönemde başlanması yenidoğan ve bebeklerin mortalitesini ve morbiditesini azaltmaktadır. Ancak özellikle üçüncü dünya ülkelerinde anne sütünün erken başlanma oranı %50 civarındadır ve istenilenin çok altındadır [6]. Ülkelerde buna bizim ülkemizde dahil olmak üzere bebek dostu hastane kavramı geliştirilerek anne sütü ile bebeklerin erken dönemde buluşması sağlanmaktadır [3-5]. Bu durum da annelerin anne sütü ile ilgili okur-yazarlığının artmasını sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da annelerin ishal döneminde de anne sütüne devam etme eğilimi olması bu okur-yazarlığın gelişmişliğini desteklemektedir.

Çocukluk çağında hastane yatışı ve mortalitenin en önemli nedeni ishal ve pnömonidir[7]. Yapılan çalışmalarda ishal için en önemli risk faktörleri kötü hijyen, anne sütü almama, malnutrisyon ve kötü sanitizasyon olarak belirtilmektedir [7, 8]. Vurgulamak gerekir ki, özellikle doğumdan sonraki ilk altı ay mutlaka anne sütü verilmeli ve bu süre en az on iki aya kadar uzatılmalıdır. Çalışmalarda anne sütünün ishal ilişkili hastane yatışlarını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[8]. Bizim çalışmamızda annelerin Iowa bebek beslenmesi tutum ölçeği skorları yüksekti. Bu durum muhtemel olarak sağlık bakanlığının desteklediği bebek dostu hastaneler kavramından kaynaklanmaktadır. Tüm annelere ilk skorlardan bağımsız eğitim verildikten sonra skorun yükselmemesi nedeni de yine başlangıçta skorların yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak şunu vurgulamak gerekir ki bebeklerin ilk ishal atağı ise annelere anne sütünün önemi ile ilgili tekrar bilgi vermek annelerin anne sütü ile ilgili yaklaşımlarını iyileştirmektedir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı katılımcı sayısının az olmasıdır. Ayrıca kontrol grubu olmaması da diğer bir kısıtlılıktır. Annelerin ilk ishal sonrasında aldıkları eğitimin uzun dönem yansımaları olarak bebeklerin tekrar ishal olup olmadığının da değerlendirilmemesi belirtilmesi gereken başka bir kısıtlılıktır. Bu nedenle yukarıda belirtilen kısıtlılıkların karşılandığı daha fazla katılımcı ile yapılan prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak her ne kadar annelerin anne sütünün önemi ile ilgili okur-yazarlıkları yüksek olsa da ilk kez ishalle başvuran bebeklerin ebeveynlerine anne sütünün öneminin tekrar anlatılması faydalı olabilir.

## Kaynakça

1. Pati, S., et al., *Maternal health literacy and late initiation of immunizations among an inner-city birth cohort*. Maternal and child health journal, 2011. **15**: p. 386-394.
2. Hamer, D.H., et al., *Importance of breastfeeding and complementary feeding for management and prevention of childhood diarrhoea in low-and middle-income countries*. Journal of Global Health, 2022. **12**.
3. Acharya, P. and V. Khanal, *The effect of mother's educational status on early initiation of breastfeeding: further analysis of three consecutive Nepal Demographic and Health Surveys*. BMC Public Health, 2015. **15**: p. 1-12.
4. Charoghchian Khorasani, E., N. Peyman, and H. Esmaily, *Relations between breastfeeding self-efficacy and maternal health literacy among pregnant women*. Evidence Based Care, 2017. **6**(4): p. 18-25.
5. EKŞİOĞLU, A., Y. YEŞİL, and E.Ç. TURFAN, *Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeğinin (Iowa) Türkçeye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlilik Çalışması*. Journal of Education & Research in Nursing/Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 2016. **13**(3).
6. Oche, M., A. Umar, and H. Ahmed, *Knowledge and practice of exclusive breastfeeding in Kware, Nigeria*. African health sciences, 2011. **11**(3).
7. Santos, F.S., et al., *Breastfeeding and protection against diarrhea: an integrative review of literature*. Einstein (Sao Paulo), 2015. **13**: p. 435-440.
8. North, K., et al., *Breastfeeding in a global context: epidemiology, impact, and future directions*. Clinical Therapeutics, 2022. **44**(2): p. 228-244.

S-040

## Okul Çocukluğu Döneminde El Yıkama Davranışı Kazandırma Yaklaşımları

Uzm. Dr. Bülent Güneş<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi. Hasret Yağmur Sevinç Akın<sup>2</sup>, Uzman Hemşire Barış Akın<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Eyyübiye- Şanlıurfa

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü Viranşehir-Şanlıurfa

<sup>3</sup>Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Mardin

### Giriş:

El yıkama enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde ve kontrol altına alınmasında en etkili tekniktir. Okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda doğru el yıkama davranışı yeterli düzeyde değildir. Okul ortamında toplu olarak bulunan çocukların kişisel hijyen konusunda bilgi ve becerisinin yetersizliği ve immün sistemlerinin tam gelişmemiş olması enfeksiyon hastalıklarının bulaşı yönünden riskler taşımaktadır. Kişisel hijyen alışkanlıkları, çocuğun doğumundan itibaren aile; okula başladıktan sonra ise eğitim kurumları aracılığı ile kazandırılmaktadır. Kişisel hijyenin ilk adımı olan el hijyeni; ellerin sabun ve suyla ya da antiseptik ile temizlenerek biyolojik, fiziksel ve kimyasal maddelerin vücuttan uzaklaştırılması için ellerin ovulması ve derinin korunmasıdır.

### Amaç:

Bu derlemede, okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda el yıkama davranışı kazandırma konusunda doğru yaklaşımların belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Yöntem:

Bu derlemede, okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda el yıkama davranışı kazandırma konusunda doğru yaklaşımlar ele alınmıştır.

### Bulgular:

Abay ve Özvarış'ın (2018) ilköğretim 3. sınıf öğrencilerinin kişisel hijyen ve el yıkama becerisi ile ilgili ihtiyaç analizi yapmak için yaptıkları çalışmada kişisel hijyen konusunda öğrencilerin istenilen bilgi düzeyinde olmadığı ve el yıkama becerisi düzeylerinin düşük olduğu ortaya çıkmıştır.

Oğuzöncül ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında kırsalda yaşayan 6-15 yaş arasındaki çocukların kişisel hijyen ve beslenme konularındaki davranışlarının yetersiz olduğu belirlenmiştir.

Özdil ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında ilkokul çocukları el yıkama konusunda 4 haftalık süre ile farklı yöntemlerle sağlık eğitimi almış ve izlenmiştir. Sonuç olarak; çalışmada ilkokul çocuklarına el yıkama konusunda verilen bilgi ve beceri eğitimi el yıkama davranışının gelişmesini sağlamıştır.

Yumru ve Koç'un (2021) çalışmasında Rol Oynama (Rol-Play) yöntemi kullanılarak yapılan el hijyeni eğitimi sonrasında çocukların bilgi ve becerilerinde olumlu yönde artış saptanmıştır.

Bilgin ve arkadaşlarının (2016) el yıkama ve paraziter hastalıklar eğitiminin okul çocuklarının bilgi ve davranışları üzerine etkisini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada el yıkama ve paraziter hastalıklar eğitiminin öğrencilerin bilgi ve davranışları üzerine pozitif etki yaptığı belirlenmiştir.

## Sonuç:

El yıkama; enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde ve kontrol altına alınmasında basit, etkin ve en kabul edilebilir el hijyeni sağlama tekniğidir. El yıkama ile bulaşıcı hastalıklar, okul devamsızlığı, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem hastalıkları insidansında azalma sağlanmaktadır. Gün içerisinde özellikle fekal-oral yolla bulaşan hastalıkların önlenmesi için eller yemekten önce ve sonra yıkanmalıdır.

Literatür bilgisine göre okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda doğru el yıkama davranışı yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle okul çocukluğu döneminde el yıkama alışkanlıklarının kazandırılması önemli bir yaklaşımdır. Çocukta el yıkama alışkanlığının kalıcı bir davranış haline gelmesini sağlamak için çocuğa kendi yaş düzeyine uygun olarak verilen ve doğru şekilde aktarılan sağlık eğitiminin sağlanması konusunda yaklaşımlar sunulması oldukça önemli bir yere sahiptir. Sunulan bu yaklaşımlar ile okul çocuklarında doğru el yıkama davranışının önemine ilişkin farkındalık yaratmak ve sağlıklı yaşam davranışları kazandırmak mümkündür.

Doğru el yıkama, çocukların hayatı boyunca sergilemesi gereken bir davranış olduğundan okullarda farklı eğitim yöntemleri (posterler, simülasyonlar, senaryolar, videolar, rol oynama) kullanılarak yapılan eğitimlerle çocuklara doğru el yıkama bilgi ve becerisi kazandırılması mümkündür.

## Anahtar kelimeler:

El yıkama, hijyen, okul çocukluğu

## KAYNAKLAR

- Abay, Ş., & Özvarış, Ş. (2018). İlkokul öğrencilerinin genel hijyen konusundaki ihtiyaçlarının saptanması. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 27 (5), 352-357.
- Bilgin, İ., Evcili, F., Kaya, N., & Bekar, M. (2016). El yıkama ve paraziter hastalıklar eğitimi: okul çocuklarının bilgi ve davranışları üzerine etkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 4, 218-225.
- Çetin Doğan, M., & Koçer, H. (2020). Annelerin 60-66 aylık kız ve erkek çocuklardan öz bakım becerilerine ilişkin beklentileri. *Uluslararası Dil, Eğitim ve Sosyal Bilimlerde Güncel Yaklaşımlar Dergisi (CALESS)*. 2(1), 462-482.
- Engdaw, G.T., Gebrehiwot, M., & Andualem, Z. (2019). Handhygienecomplianceandassociatedfactorsamonghealthcareproviders in Central Gondarzonepublicprimaryhospitals, NorthwestEthiopia. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 8, 190.
- Gürel, M., & Taşçı, F. (2020). El hijyeni uygulamaları ve eldiven kullanımı arasındaki ilişki. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*. 10 (1), 43-51.
- Mbakaya, B.C., Lee, P.H., & Lee, R.L.T. (2017). Handhygieneinterventionstrategiestoreduceddiarrhoeaandrespiratoryinfectionsamongschoolchildren in developingcountries: A systematicreview. *Int J EnvironResPublicHealth*. 14 (4), 371.
- Oğuzöncül, A.F., Bulut, İ., Pirinççi, E., Yurt, N., & Deveci, S.E. (2020). Kırsalda yaşayan ilköğretim yaşındaki çocukların hijyen ve beslenme davranışlarının değerlendirilmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 5 (1), 73-83.
- Özdil, K., Özcan, A., Kaya, Ş.Ş., & Caner, N. (2016). Bir ilkokulda el yıkama eğitiminin el yıkama davranışı üzerine etkisinin belirlenmesi. 1. Uluslararası Kadın Çocuk Sağlığı ve Eğitimi Kongresi. 393-394.
- Öztürk, M., & Saraçoğlu V.G. (2017). Bir yüksekokul öğrencilerinin el yıkama hakkındaki bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2 (3), 136-46.
- Şahinöz, T., Şahinöz, S & Kıvanç, A. (2017). Sağlığı geliştirmenin en kolay yolu: okul sağlığı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 6 (4), 303-312.
- Uyanık, G., & Dağhan, Ş. (2022). Okul çocuğunda el hijyeni değerlendirme soru formunun Türkçe geçerlik ve güvenilirliği. *STED*. 31 (3), 201-208.
- Yumru, H., & Koç, Ş. (2021). İlköğretim öğrencilerine rol oynama (rol-play) yöntemi ile uygulanan el hijyeni eğitiminin öğrencilerin el yıkama bilgi ve becerilerine etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 14 (3), 188-198.

S-041

## Conservative Management of Dunning Class 3 IAAD without Sealing The Entry Tear with A Coronary Stent: A Case Report

Mehdi KARASU MD

Department of Cardiology, Elazig Fethi Sekin Sehir Hastanesi, Elazig,  
TURKEY

### Abstract:

**Introduction:** Iatrogenic acute aortic dissection (IAAD) is a rare but serious complication of percutaneous coronary interventions (PCI), occurring with varying frequency during coronary angiography and interventional procedures. Symptoms often include acute chest pain, and treatment strategies depend on the extent of aortic involvement. Successful sealing of entry tears with coronary stents has been reported in cases with limited aortic wall involvement, whereas more extensive dissections necessitate emergency surgical intervention.

**Case Presentation:** A 51-year-old male with no prior coronary history presented with inferior myocardial infarction. Coronary angiography revealed severe lesions in multiple vessels. Intervention was performed on the right coronary artery, during which a type C aortic dissection with a flap originating from the coronary lesion extended retrogradely toward the aorta. Despite the dissection, post-interventional blood flow remained satisfactory. Due to the high surgical risk and pandemic-related challenges, the patient was managed medically and transferred for surgical evaluation.

**Discussion:** Iatrogenic acute aortic dissections often result from aggressive catheter manipulation and contrast injections. This case demonstrated a unique mechanism involving catheter advancement and contrast injections during the intervention, leading to the dissection. The management approach differs based on the extent of aortic involvement, with stent placement and surgery being primary options. The patient's stable hemodynamics were maintained with intensive medical therapy despite the inability to perform immediate surgery or extended stent coverage.

**Conclusion:** When faced with stable patients exhibiting Dunning class 3 aortic dissections following PCI, intensive medical treatment can serve as an alternative to surgical intervention. This case underscores the significance of careful catheter handling to prevent such complications and highlights the challenges imposed by the pandemic in managing complex cardiovascular cases.

### SUPPLEMENTARY MATERIALS

İmage 1. Coronary angiography

İmage 2. Coronary angiography

İmage 3. A drug-eluting stent was implanted in the lesion area

İmage 4. During the RCA intervention while engaging the balloon through the coronary lesion , dissection at the level of sinüs valsalva was occurred

İmage 5. It is observed that the dissection progresses with the continuation of the contrast injection.

İmage 6. Dissection was not observed at the level of assending and dissending aorta

İmage 7. Dissection was not observed at the level of sinüs valsalva



İmage 1. Coronary angiography



İmage 2. Coronary angiography



İmage 3. A drug-eluting stent was implanted in the lesion area





İmage 4. During the RCA intervention while engaging the balloon through the coronary lesion , dissection at the level of sinüs valsalva was occurred



İmage 5. It is observed that the dissection progresses with the continuation of the contrast injection.



İmage 6. Dissection was not observed at the level of assending and dissending aorta

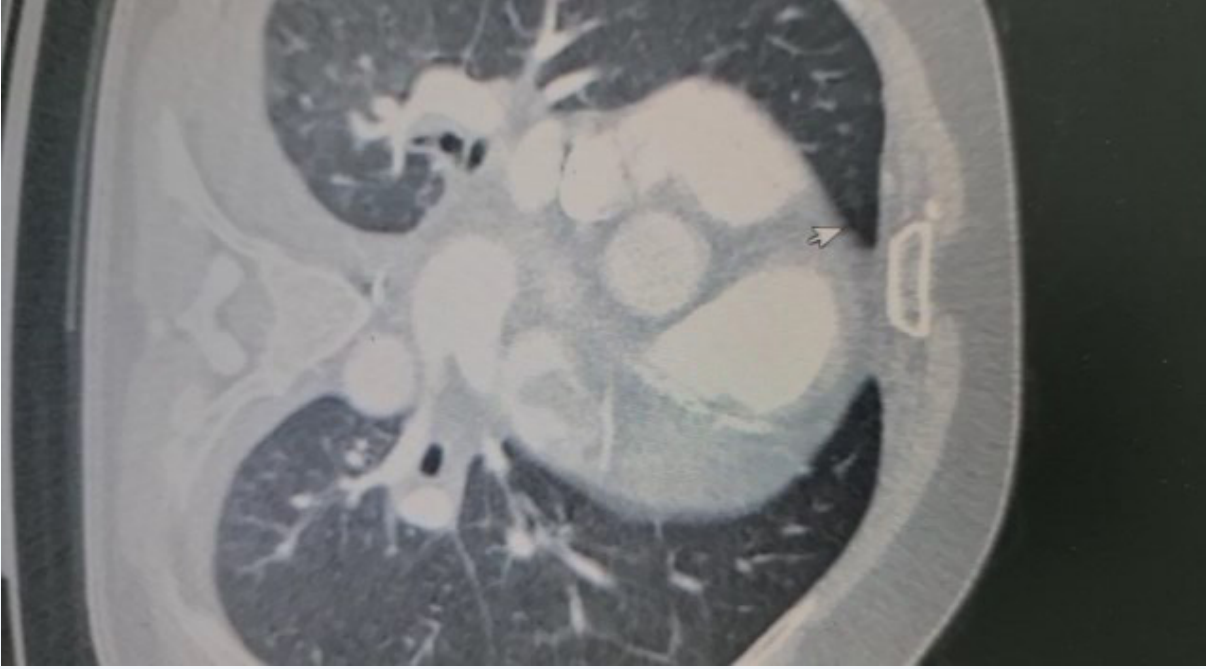


İmage 7. Dissection was not observed at the level of sinüs valsalvaFormun Üstü

S-042

**Case Report: Kadavra Böbrek Nakli, Graft Böbrekte Yaygın Glomerüller Fibrin Birikimi (GFT)****Hüseyin Çelik<sup>1</sup>, Mahmut Esat Danışoğlu<sup>1</sup>, Ferhat Oto<sup>1</sup>, A.Bülent Oktay<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Acıbadem Bursa Hastanesi Böbrek Nakli Merkezi

**GİRİŞ:** Glomerüller fibrin trombüsü olan böbrek greftlerinin nakil için uygun olup olmadıkları ile ilgili data kısıtlıdır. Bu yazımızda glomerüllerinde yaygın trombüsleri gözlenen böbrek greftinde nakil sonrası yapılan biopsilerde trombüslerin hızlıca çözüldüğünü gözlemledik. Transplantasyon için uygun böbrek azlığı moral bozucudur ve çabalarımız zaten az olan havuzdan maximum yararlanmaktır. Donör böbrek biopsileri organın kalitesini, kronik dönüşümsüz bir sorunun olup olmadığını, böbrek kütle kaybını, glomerülosklerosis varlığını, interstisyel fibrozis varlığını, tubuler atrofiyi, arteioskleroz ve arteriolosklerozis varlığını araştırmak için yapılır<sup>1</sup>. Donör kaynaklı glomerüller fibrin trombüsleri gibi ani değişimler gözlenebilir. Fokal ve sınırlı glomerüller fibrinler görülebilmektedir, fakat bizim vakamızda olduğu gibi yaygın trombüs gözlenmesi yaygın değildir<sup>2</sup>. Özellikle donör kaynaklı yaygın glomerüller fibrin içeren nakillerin sonuçları hakkında bilgiler kısıtlıdır. Bir çok merkez biopsi sonucu yaygın glomerüller fibrin içeren böbrekleri redetmektedirler, kötü survi olarak algılamaktadırlar. DIC nedenleri çeşitlidir; sepsis, malignite, travma, jinekolojik komplikasyonlar gibi<sup>3</sup>. Bizim vakamızda da olduğu gibi, özellikle kafa travması geçiren kişilerde DIC gelişimine eğilim vardır<sup>4</sup>. Bu retrospektive yazımızda, yaygın glomerüller trombüslü böbreği alan hastamızın tekrarlayan biopsilerle graft'ın durumunu bildirmekteyiz.

**ALICI VE DONÖR ÖZELLİKLERİ:** 11.12.2019 tarihinde Kadavra böbrek naklini gerçekleştirdik. Hastamız 35 yaşında, erkek. KRY etyolojisi bilinmiyor. İndüksiyon için ATG kullanıldı. İmmünsüpresyonun devamı için tacrolimus, mycophenolate ve steroid tedavileri başlandı, fibrinolitik ajan kullanılmadı. Rejeksiyon gözlenmedi. Antihipertansif ilaç kullanım öyküsü var. Kasım 2019'dan beri HD tedavisi görmekte. 10.12.2019 tarihli graft böbrek biopsisinde glomerüllerde yaygın trombüs gözlenmekteyken, 17.12.2019 ve 10.03.2022 tarihli graft böbrek biopsilerinde glomerüllerde trombüs tespit edilmedi. 28.12.2022 tarihli kreatinin değeri 1.16 mg/dL. Donör 54 yaşında, Erkek, 180 cm boyunda ve 90 kg ağırlığında. Ölüm nedeni subaraknoid kanama. Sigara ve alkol kullanım öyküsü yok. KOAH dışında bir komorbid anamnezi mevcut değil. 09.12.2019 tarihli kreatinin değeri 2.33 mg/dL. Uzamış PT (38.3), INR (3.45) ve APTT (49.9) değerleri mevcut.

**TARTIŞMA:** Bu yazı donör kaynaklı GFT (Glomerüller fibrin trombüsleri) içeren böbrek graft'ın survi'si için yazıldı. Bu vakalar nadir görülmektedir. Hasta takibimiz göstermiştir ki kısa ve orta dönem takiplerinde bir sorun söz konusu değildir. Bu konuda çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmaların bu konudaki raporları karışık, fakat bariz kötü bir sonuç raporlanmamıştır<sup>2</sup>. Bizim gözlemimizde bu yöndedir. Bir çok çalışma fokal GFT içermektedir. Asıl soru diffüz GFT'li greftlerin güvenli olup olmadığıdır. Batra ve arkadaşlarının çalışmaları bu vakalarda iyi bir sonuç gözlemlediklerini rapor etmişlerdir<sup>2</sup>. Bunun aksine bazı çalışmalar primer nonfonksiyone oranının yüksek olduğu yönünde raporlar yayınlamışlardır<sup>5</sup>. Yine yakın zamanlarda, bu vakalarda graft kaybının yüksek olduğu, yüksek oranda nonfonksiyone böbrek oranının fazla olduğu bir Danimarka çalışması yayınlanmıştır<sup>6</sup>. Bu çalışmalarda farklılıkların nedeni, GFT varlığının haricinde donörün ve alıcının özellikleri, çalışmaya alınan popülasyonun farklılıkları gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Önceki yayınların tutarlı yanı, her vakada trombüslerin hızlı çözülme göstermesidir<sup>7</sup>. Görünen o ki, alıcının fibrinolitik kapasitesi mevcut olan trombüsleri eritmektedir.

**SONUÇ:** Merkezimizde glomerüllerde fibrin trombüsü olması graft reddi için yeterli değildir, aynı zamanda, donörün hikayesi, organın görünüşü, perfüzyon parametreleri, kortikal nekroz olmaması gibi parametrelerde dikkate alınarak bir karar verilmektedir. Nakilden 7 gün sonra yapılan trans böbrek biopsisinde glomerüllerdeki fibrinlerin kaybolduğunu gözledik. 4 ay sonra yapılan ikinci biopside de glomerüllerde trombüs yoktu. GFT özelliği gösteren kadavra nakillerinin güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR:

- Liapis H., Gaut JP, Klein C, et al. Banff histopathological consensus criteria for preimplantation kidney biopsies. Am J Transplant. 2017; 17 (1): 140-150
- Batra RK, Heilman RL, Smith ML, et al. Rapid resolution of donor-derived glomerular fibrin thrombi after deceased donor kidney transplantation. Am J Transplant. 2016; 16(3):1015-1020
- Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematol. 2009;145(1):24-33
- Kleimowitz RM, Annis BL. Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. J Neurosurg. 1973;39(2); 178-180
- Meyers AM, Lewing J, Disler PB, et al. Donor disseminated intravascular coagulation (DIC), intraglomerular fibrin deposition, and subsequent graft function. Kidney Int. 1978;13:432
- Hansen D, Rorvig S, Andersen CB, et al. Fibrin Thrombi in deceased donor kidneys; prevalence and influence on graft function and graft survival in transplanted patients. APMIS, 2018;126(1):3-8
- Sood P, Randhawa PS, Mehta R, et al. Donor kidney microthrombi and outcomes of kidney transplant: a single-center experience. Clin Transplant. 2015;29(5):434-438

S-043

## Case Report: Kadavra Böbrek Nakli, Atnalı Böbrek Olgusu, 10 Yıllık Graft Sağ Kalım

Hüseyin Çelik<sup>1</sup>, Mahmut Esat Danişoğlu<sup>1</sup>, Ferhat Oto<sup>1</sup>, A.Bülent Oktay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Bursa Hastanesi Böbrek Nakli Merkezi,

**ÖZET:** Konjenital renal anomalili kadaverik donörler sıklıkla reddedilir. Bekleme listesindeki hasta sayısı giderek arttığı için, nakil merkezleri bunları da potansiyel donör olarak görmelidir. Bu yazıda amaç, atnalı böbrek anomalili grafitin nakil cerrahisini ve 10 yıl süren graft sağ kalım bilgisini paylaşmaktır. Böbrek nakli her hangi bir komplikasyon olmadan başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve graft böbrek sorunsuz fonksiyon görmeye başlamıştır. 10 yıllık takipte böbrek fonksiyonları açısından sorun yaşanmamıştır.

**GİRİŞ:** Böbrekte en sık görülen füzyon anomalisi At Nalı Böbrek'tir ve her iki böbreğin anormal yerleşmesini ifade eden bir füzyon anomalisidir<sup>1</sup>. Böbreklerin gelişim esnasında yukarıya doğru çıkamamaları ve orta çizgiyi geçememeleri sonucu tek tarafta toplanmalarını ifade eder<sup>2</sup>. Bildirilen insidans 400-600 doğumda 1'dir<sup>3</sup>. % 90 vakada füzyon alt poldedir ve 2 adet ureter söz konusudur. İsthmus ya orta çizgi üzerindedir (simetrik) ya da orta çizginin yanındadır (asimetrik). Füzyonun derecesine bağlı olarak isthmus renal parankim ya da fibröz band içerebilir. Füzyonun böbreğin pelvis'den normal yerine, dorsolumbar alana göçünden önce oluştuğu düşünülmektedir. Bu da genellikle 15. ve 16. haftalar arasındadır<sup>4</sup>. Füzyon böbreğin kanlanması çeşitlidir ve iliak arterlerden, aorta'dan, hipogastrik ve orta sacral arterlerden gelebilir<sup>5</sup>. Bu durum sıklıkla renal patoloji ile birlikte değildir ve asemptomatiktir.

**OLGU:** Kadavra donörü 54 yaşında, kadın, subarachnoidal kanama nedeni ile yoğun bakımda beyin ölümü gerçekleşmiştir. Organ donasyonu için gereken yasal işlemler yapılarak harvesting uygulanmıştır. Coumadin, antihipertansif ve bronkodilatatör ilaç kullanım öyküsü vardı. Harvesting öncesi serum kreatinin 1.2 mg/dL. Diğer parametrelerinde de organ donasyonuna engel bir durumu yoktu. Harvesting sonrası atnalı böbrekler bench masasında fibrotik isthmusu kesilerek ayrıldı. İsthmusu besleyen ince bir damar vardı. Bu ince arterden metilen mavisi verildi, beslediği alanın çok küçük olduğu görülen arter bağlandı. Ana renal arter ve ven birer adetti.

Alıcı 45 yaşında, kadın. KRY etyolojisi bilinmemekteydi. 1986 yılında renal kalkül nedeni ile sağ nefrektomi olmuştu. Ailesinde renal kalkül anamnezi bulunuyordu. 28.08.2012 tarihinde böbrek nakli gerçekleştirildi. Gelen böbrek sol yarı olduğu için, alıcının sağ fossa iliakası hazırlandı. Renal ven, externa iliak vene uç-yan olacak şekilde 5/0 prolen ile, renal arter ise externa iliak arterine yine uç-yan olacak şekilde 6/0 prolen ile devamlı sutur ile anastomoz edildi. Üreter mesaneye Lich-Gregoir yöntemi ile birleştirildi. Komplikasyonsuz gelişen nakil sonrası ATG, Tacrolimus, Mycophenolate ve methylprednisolone immünsupresif tedavi olarak başlandı. Cerrahi ve medikal bir sorunu gelişmeyen hastamız cerrahi işlemden 15 gün sonra taburcu edildi. Graft kaybı olarak değerlendirdiğimiz Ağustos 2022 tarihine kadar yaklaşık 10 yıl hastamızın takip ve tedavisi devam etti.

**TARTIŞMA:** İlk Atnalı böbrek nakli 1975'de Nelson ve Palmer tarafından bildirilmiştir<sup>6</sup>. Kadavradan Atnalı böbrek nakilleri blok olarak tek bir alıcıya veya bölünerek iki alıcıya nakledilebilmektedir. Atnalı böbrek nakli ile ilgili bir fikirbirliği bulunmamaktadır. Bazı yazarlar atnalı böbrek servisinin normal böbrek naklinden farklı olmadığını söylerken<sup>7</sup>, bazı yazarlar ise yüksek nonfonksiyone oranlarının yüksek olduğunu<sup>8</sup> ve servilerinin normal böbrek naklinden daha kötü olduğunu bildirmektedir<sup>9</sup>. Vasküler anatominin çeşitliliği ve değişkenliği transplantasyonun tekniğini zorlamakta ve kanama, trombotik komplikasyonlar, idrar kaçağı veya primer nonfonksiyone gibi postoperatif sorunlara yol açabilmektedir<sup>10</sup>. Avrupa transplant verilerine göre kadaverik at nalı böbreklerin üçte biri kabul edilmemektedir<sup>11</sup>. Geçmişte konjenital anomalili böbrekler, artmış cerrahi problemler ve komplikasyonları nedeni ile transplantasyon için kabul edilmemekteydi. Her ne kadar vasküler ve ureteral anomali riski çok olsa da, günümüzde, bu böbreklerin transplantasyonda kullanıldığına dair yayınlar mevcuttur<sup>12</sup>. Kısıtlı donör, uzun bekleme listeleri merkezlerin bu konjenital anomalili böbrekleri kullanmasını arttırmıştır<sup>13</sup>. At Nalı böbrekler, böbrek transplantasyonunda, artmış bir şekilde kullanılmaktadır. Transplant böbrekler bütün olarak ya da ayrılmış (split) olarak uygulanmaktadır<sup>14</sup>. 2021 yılında yayınlanan bir yayında, Tamara ve arkadaşları nakil sonrası 3 yıllık graft sağ kalımını bildirmişler<sup>15</sup>.

**SONUÇ:** Artmış talep ve uzamış bekleme listeleri nedeni ile anomalili böbrekler de potansiyel donör olarak değerlendirilmelidir. 10 yıllık bir serviyeye sahip bu olgu, zaten kısıtlı olan organ bekleme havuzunda, Atnalı böbrek anomalili böbreklerin organ naklinde kullanılmasının gerekli olduğunu gösterdiğine inanmaktayız.

#### KAYNAKLAR:

- Bauer SB. Anomalies of the kidney and ureteropelvic junction. Campbell's Urology, 7th, Vol 12. Philadelphia. 1998:1725
- Sallami S, Ben Nasr K, Belghith O, et al. An incidental findings of a crossed fused renal ectopia. TunisMed 2015;93(7):481
- Eisendrath DN, Phifer FM, Culver HB. Horseshoe kidney. Am Surg 1925;82:735-64
- Friendland GW, Vries P. Renal ectopia and fusion. Embryologic basis. Urology 1975; 5:698
- Boatman DL, Cornell SH, Kölln Cp. The arterial supply of horseshoe kidneys. Am J Roentgenol Radium The NucMed. 1971; 113:447
- R.P.Nelson and J.M.Palmer. "Use of horseshoe kidney in renal transplantation technical aspects". Urology, Vol.6, no.3, pp. 357-359, 1975
- O.B.Stroosma, G.W.H.Schurink, J.M.A. Smith, and G.Kootstra. "Transplantation horseshoe kidneys: a worldwide survey. The Journal of Urology. Vol.166, no.6, pp.2039-2042, 2001.
- T.Pontinen, K.Khanmoradi, A.Kumar et al. Horseshoe kidneys; an underutilized resource in kidney transplant. Experimental and Clinical Transplantation. Vol.8, no.1, pp.74-78, 2010
- A.Dinckan, A.Tekin, S.Turkyilmaz et al. Horseshoe kidney for transplant: report of 3 cases. Experimental and Clinical Transplantation. Vol.5, no.2, pp.716-719, 2007
- Stroosma OB, Schurink H, Kootstra G. Current opinions in horseshoe kidney transplantation. Transplant. Int. 2002; 15: 196-199
- Stroosma OB, Smits JM, Schurink GW, et al. Horseshoe kidney transplantation with in the Euro transplant region: a case control study. Transplantation. 2001; 72: 1930-1933
- Meekel KL, Daley SM, Andrews PE, et al. Successful transplantation of a crossed fused ectopic kidney in to a patient with end stage renal disease. J Transplant 2010;2010:383972
- Keitel E, Fasolo LR, D2Avila AR, et al. Results of en bloc renal transplants of pediatric deceased donors in to adult recipients. Transplant Proc 2007;39:441-442
- Salifu MO, Norin AJ, O2Mahony C, et al. Long term outcomes of dual kidney transplantation a single center experience. Clin Transplant 2009;23:400-406
- Tamara Osborni, Hailey Hardgrave, Richard Spencer, Garret Klutts, Joseph Nigh. "Horseshoe kidney transplantation". ANZ J Surg 92 (2002) 1919-1920
- 

01.03.2023

S-044

## Farklı Klinik Sunumlarla İle Tanı Alan 3 Creutzfeldt-Jakob Olgusu

**Dr. Caner Baydar**, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Kliniği

**Dr. Abdullah Yılmaz**, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Kliniği

**OLGU 1:** 2-3 aydır olan unutkanlık, dezoryante davranışlar, konuşma miktarında azalma çevresine kayıtsızlık, kıyafetlerini giymekte zorlanma sol elini az kullanma şikayetleri olan sağ elini kullanan 67 yaşında kadın hasta

Evli 4 çocuk annesi.

Bilinen ht , hiperlipidemi tanıları mevcut. coversyl 10 mg 1x1+ator 20 mg kullanıyor. Sigara öyküsü yok.

Bir defa evinden çıkıp kaybolmuş.sonra evin yolunu hatırlayınca geri dönmüş.

1-2 aydır kabızlık şikayetleri varmış.

Dış merkeze bu şikayetlerle başvuran hastaya inme sekeli olduğu söylenip ayaktan takip önerilmiş. İnme öyküsü yok

Dış merkezde çekilen mrg de yaşla uyumsuz atrofi bulguları mevcut.

Nm:bilinç açık oryante koopere pupiller izokoirk ır++ global göz küresi hareketleri heryöne olağan kraniyal sinir muayenesi normal. Konuşma akıcı 4 ekstremit motor kas kuvveti tam. Babinski- klonus- hoffmann negatif.pull testi pozitif+ Kas rijiditesi yok. el becerilerinde bozulma var. giyinme aprakisi bulguları mevcut.

Hızlı ilerleyen demans? Ön tanısıyla nöroloji servisine yatırıldı.

Etiyolojik araştırma amaçlı beyin diff mr, eeg, rutin kanlar, lp- protein 14.3.3, BOS biyokimya ve mikrobiyolojik inceleme planlandı.

Mini mental durum muayenesi (MMDM) yapıldı. Mms 23 MoCA: görsel -uzaysal işlevlerde bozulma, soyut düşünme yeteneğinde zayıflık, bellek ve dikkat alanlarında kısıtlılık tespit edilmiş olup 17 puan olarak değerlendirilmiştir.

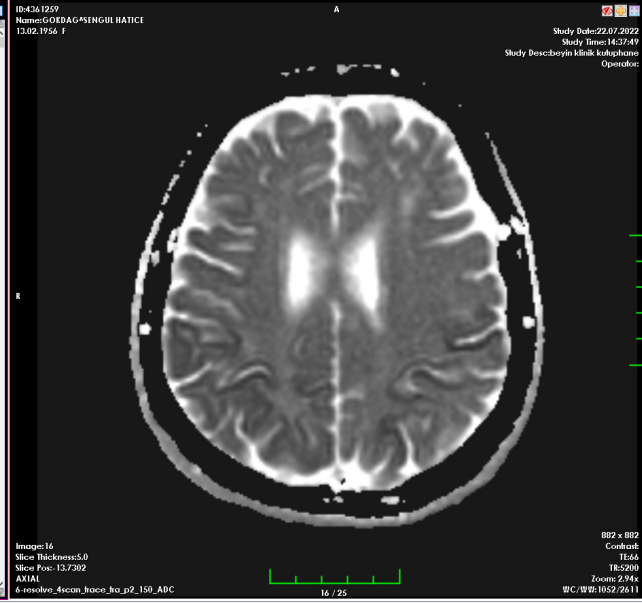
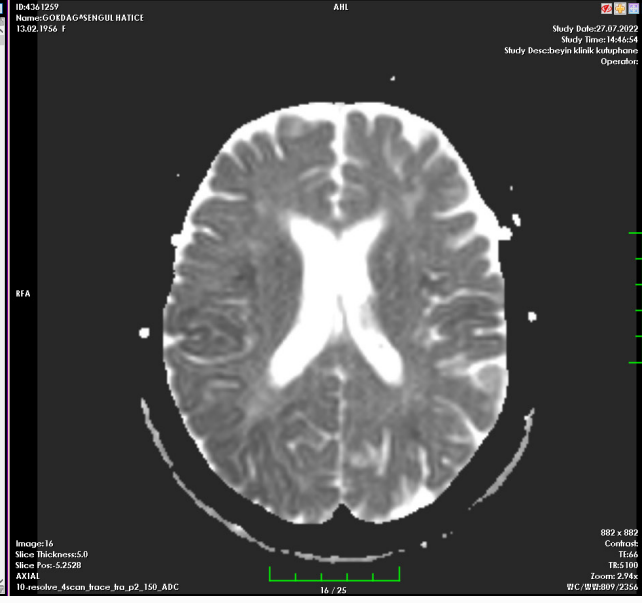
Rutin biyokimya ve hemogram incelemeleri normaldi. EEG'de Trase süresince zemin aktivitesi eş zamanlı yavaş dalga aktivitesi izlenmiştir.

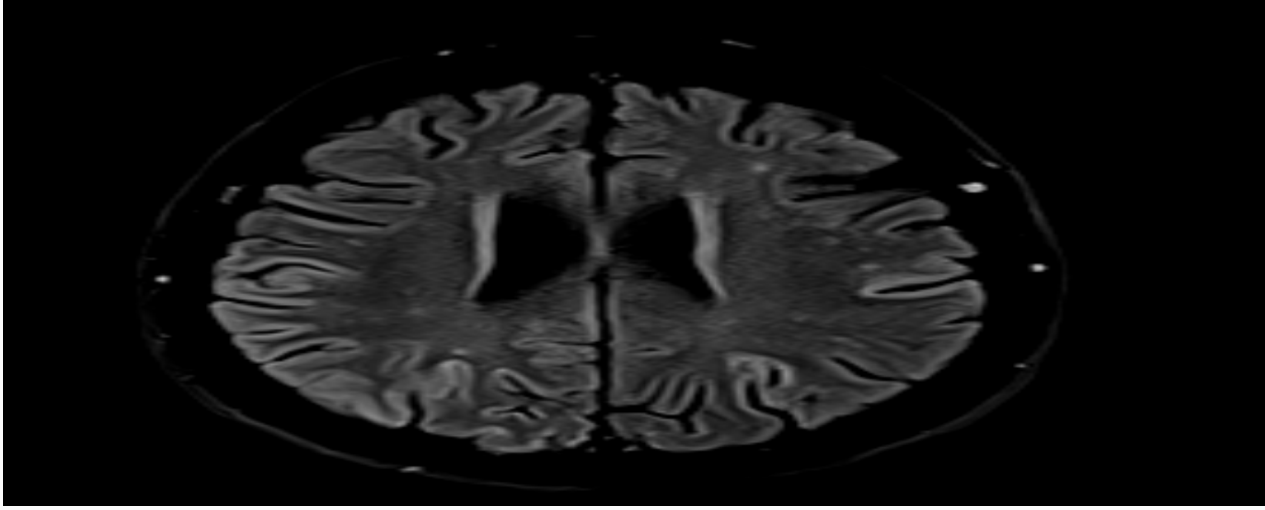
BOS protein yüksekliği dışında protein 14.3.3 pozitif

Beynin MR görüntülemesinde kortikal atrofi ve Bilateral serebral hemisferde sağda posteriora belirgin olmak üzere kortikal-subkortikal alanlarda ve bazal ganglionlarda yoğun diffüzyon kısıtlılığı ve T2 - FLAİR A kesitlerde de hiperintens sinyal artışı prion hastalığı lehine değerlendirildi.

Destekleyici tedavi ile taburcu edilen hasta tanı konulduktan 6 ay sonra 3. basamak ybü ye akinetik mutizm ve yaygın miyoklonik atımları nedeniyle tekrar yoğunbakım ünitesine yatırıldı. Tanı aldıktan 1 yıl sonra solunumsal arrest sonrası ex oldu.







Örnek Kayıt No	: [524958].[186].[5225287016].[2022]	Hekim	:
Dosya/TC/Pasaport No	: 31688451 / 59*****50 /	Kurum	: Verinette Özel Sağlık Danışmanlığı
İstek Tarihi	: 16.08.2022 15:06	Ruhsat Numarası	: 377-MRK
Örnek Alım Tarihi	: 16.08.2022 16:43	Örnek Türü	: BOS, Dondurulmuş
Örnek Kabul Tarihi	: 16.08.2022 16:43		
Rapor Onay Tarihi	: 05.09.2022 18:16		

### PARTNER LABORATUVAR SONUÇLARI

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değer
14623 Protein 14-3-3 (CJD) <sup>2</sup>	POZİTİF		

**OLGU 2:** 70 y kadın hasta ev hanımı sağ elini kullanıyor. 2 ay önce önce başlayan bilinç durumunda dalgalanma, olmayan şeyleri görme, iştihada azalma, yürümede zorlanma, unutkanlık, 30dk -1 saat saat süren ağlama ve gülmeatakalrı şeklinde tarif edilen davranış değişikliği gelişmesi üzerine dış merkeze başvurmuş. Deliryum ön tanısıyla haloperidol 30 damla/gün(3mg/gün) 5 gün ayaktan takip edilmiş. Hasta yürüme bozukluğunun ilerlemesi üzerine kliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenesinde göz teması kurulamayan ve kooperasyonu bozuk olan hastanın muayenesinde motor defisit saptanmadı. Babinski- hoffmann -klonus negatif. Dtr: bil. Normoaktif. pupiller izokoirk ır+/+ global göz hareketleri heryöne olağan kranial sinir muayenesi normal. Konuşma akıcı. Dismetri yok. Disdiadokinezi var. trunkal ataksi mevcut.

Ense sertliği meninks irritasyon bulguları yok, ateşi yok

Sfinkter kusuruyok, seviye veren duyu kusuru yok.

Muayne sırasında uygunsuz duygulanımı görüldü. Yersiz gülmeleri izlendi.

Mental durum muayenesi: affekti künt, sanrı tariflenmedi. Varsanılar elementer, ek özellik yok.

Minimental test: 11 p

özgeçmiş:ht+koah+

Hızlı başlangıçlı demansiyel durum etyoloji açısından hastaya beyin mr, beyin diff mr, rutin eeg, lp planlandı.

Hastanın ruin kan tetkikleri istendi.

Beyin difüzyon mr beyin mr istendi.

Beyin diff mr bilateral caudat nükleusta adc karşılığı net olmayan diff kısıtlılığ izlendi.

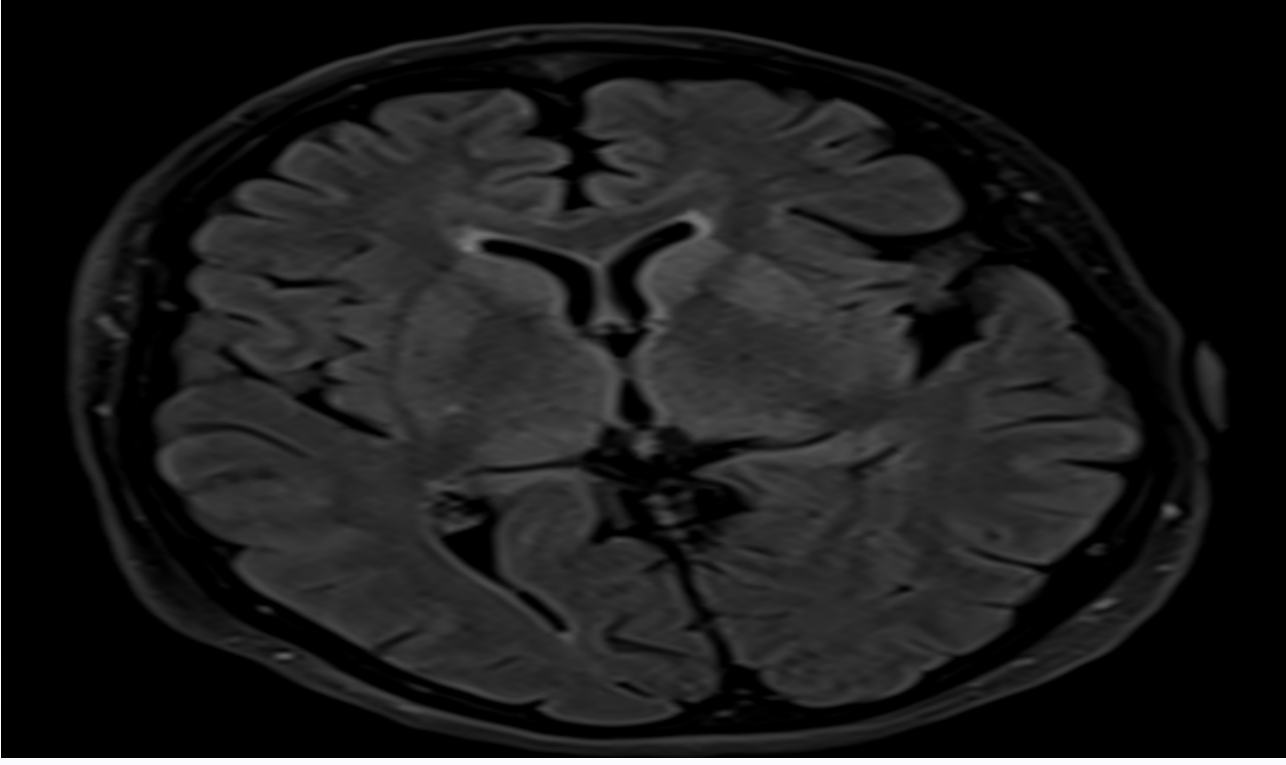
Biyokimya, hemogram, vitamin B12 ve folik asit değerleri normaldi. BOS biyokimya hafif protein yüksekliği dışında normal. Direkt mikroskopik bakıda hücre izlenmedi. BOS'ta protein 14.3.3 pozitif saptandı. EEG tetkiklerinde periyodik keskin yavaş dalgalar görüldü.

Progrese olan klinik durum ve destekleyici laboratuvar ve santral görüntüleme tetkikler ışığında hastaya prion hastalığı tanısı konulup destek tedavisi ile taburcu edildi.

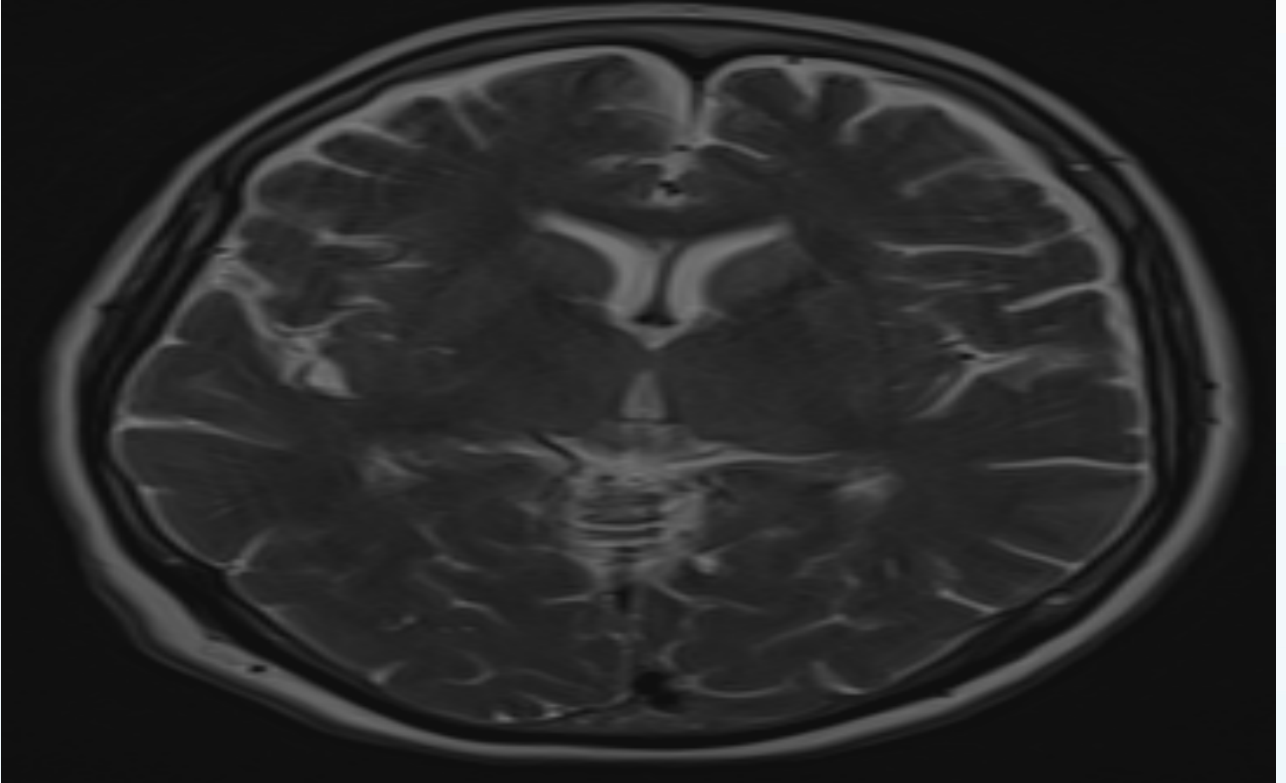
Taburculuktan 1 hafta sonra pulmoner emboli tanısıyla göğüs hastalıkları servisine yatırıldı.şifa ile taburcu edildi.

miyoklonileri artarak devam eden immobil olan hastanın yutma güçlüğü gelişmesi üzerine dış merkez yoğunbakım ünitesinde takipleri devam etmekte.

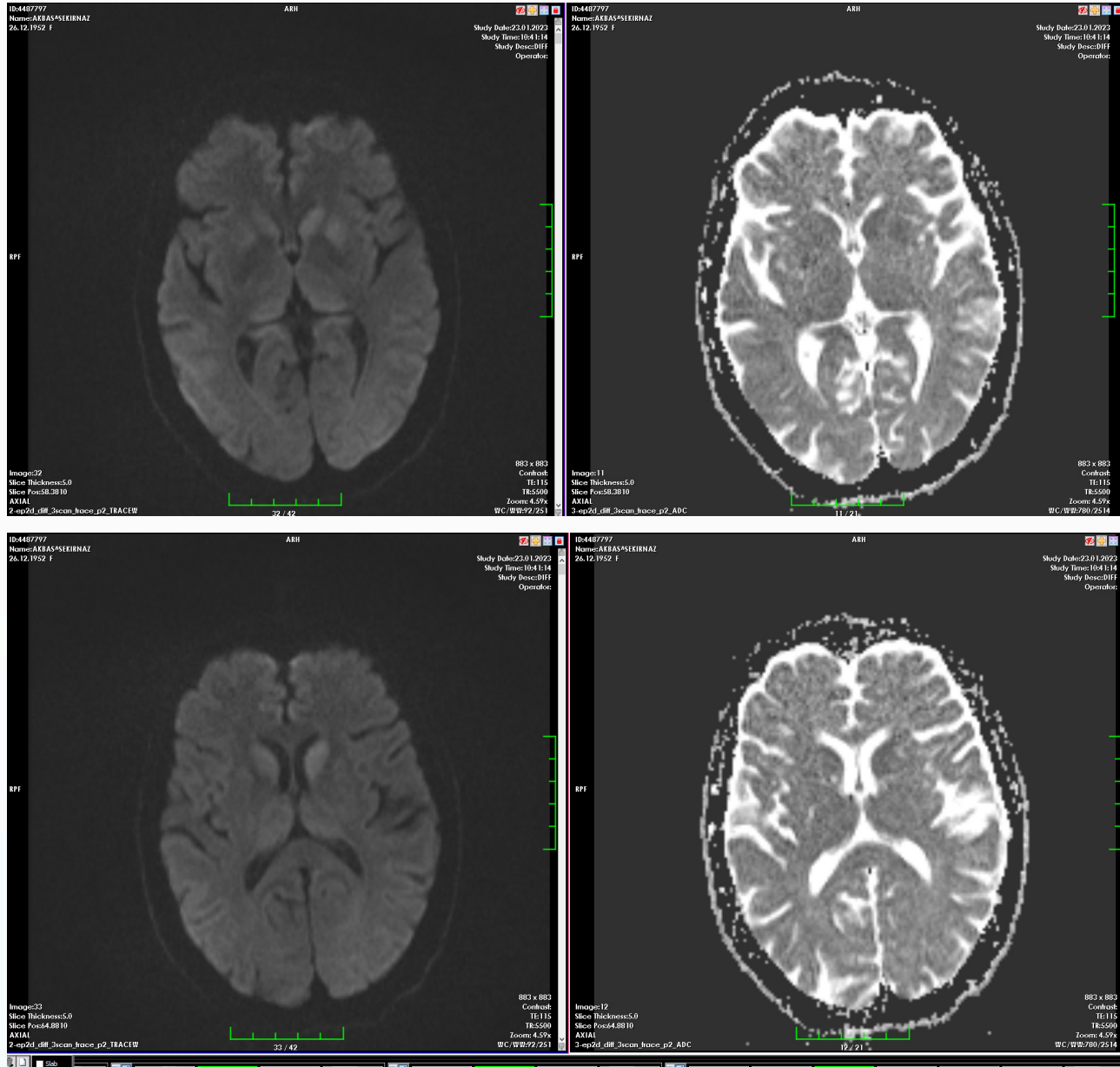
16.01.2023 flair



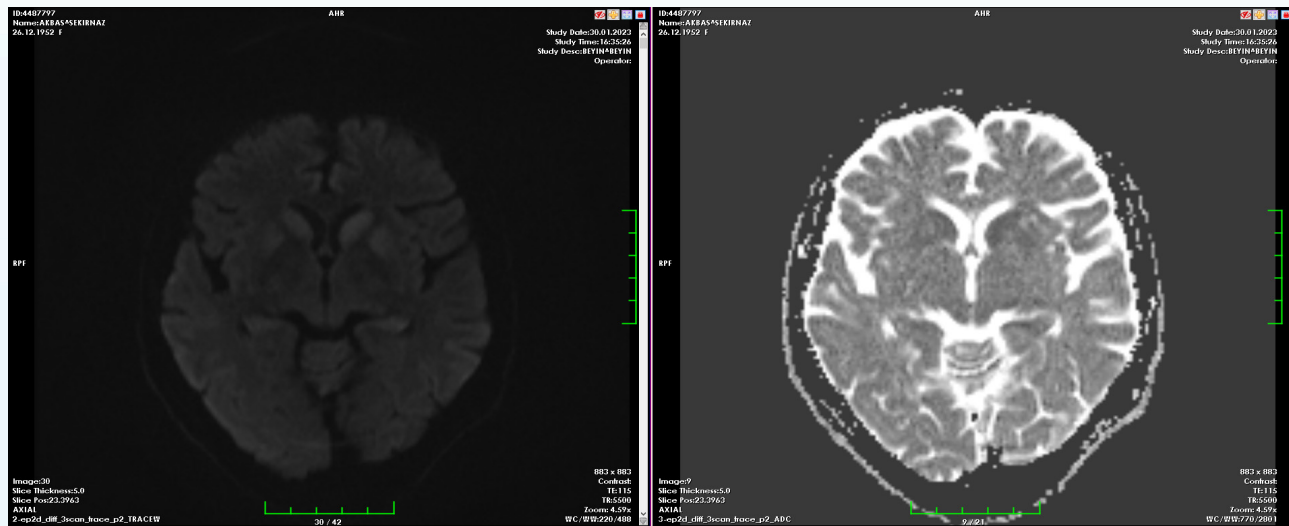
16.01.2023 t2

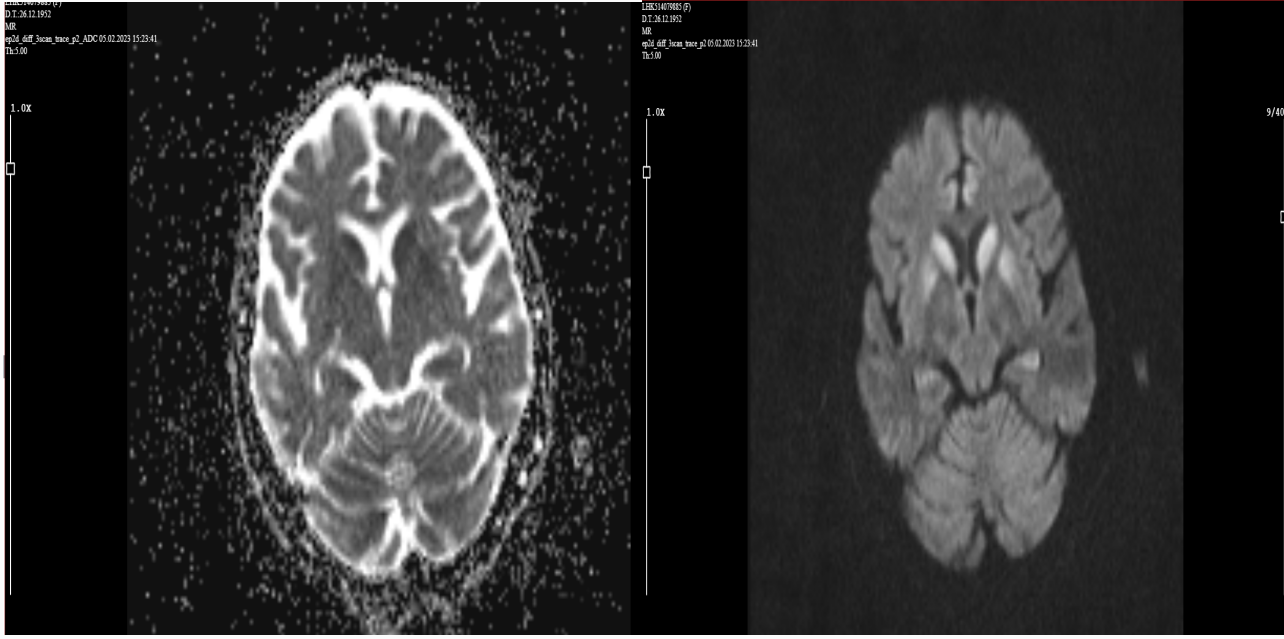


23.01.2023 diff mr



30.01.2023





05.02.2023 DIŞ MERKEZ DİFF MR

Örnek Kayıt No	: [524958].[186].[5226076834].[2023]	Hekim	:
Dosya/TC/Pasaport No	: 32016858 / 43*****98 /	Kurum	: Verinette Özel Sağlık Danışmanlığı
İstek Tarihi	: 24.01.2023 15:12	Ruhsat Numarası	: 377-MRK
Örnek Alım Tarihi	: 24.01.2023 16:42	Örnek Türü	: BOS, Dondurulmuş
Örnek Kabul Tarihi	: 24.01.2023 16:42		
Rapor Onay Tarihi	: 15.02.2023 15:03		

#### PARTNER LABORATUVAR SONUÇLARI

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değer
14623 Protein 14-3-3 (CJD) <sup>2</sup>	POZİTİF		

**OLGU 3:** 48 yaşında kadın hasta şuurunda bozulma, yakınlarını tanıyamama, konuşmada bozulma şikayetleri olması üzerine acil servise başvurmuş. Çekilen beyin difüzyon mrg' de sol kapsula internada hizasında adc haritasında karşılığı net olmayan hiperintens görüntü izlendi.

NM: genel durum orta bilinç açık kısmen oryante kısmen koopere, pupiller izokorik global göz küresi hareketleri heryöne olağan ır+/+ 4 ekstremitte motor kas kuvvetinde kayıp yok. Serebellar testler becerikli. Babinski- klonus- hoffman negatif. Rijidite saptanmadı. Miyokloni izlenmedi.

Hastaya orimmün ensefalit? Prion hastalıkları? Ön tanılarıyla beyin mrg, eeg, lomber ponksiyon planlandı. Rutin kan ve idrar tetkikleri istendi.

Bos biyokimya ve mikrobiyolojik testler normal. Protein 14.3.3 dış laboratuvara gönderildi.

Kniğimizide yatırılarak takip edilen hastanın 1 haftada nörolojik muayenede gerileme oldu.

Güncel nörolojik muayenede non oryante non koopere konuşma afazik. Bilateral üst ekstremitelerde yaygın rijidite+ dişli çark fenomeni mevcut.

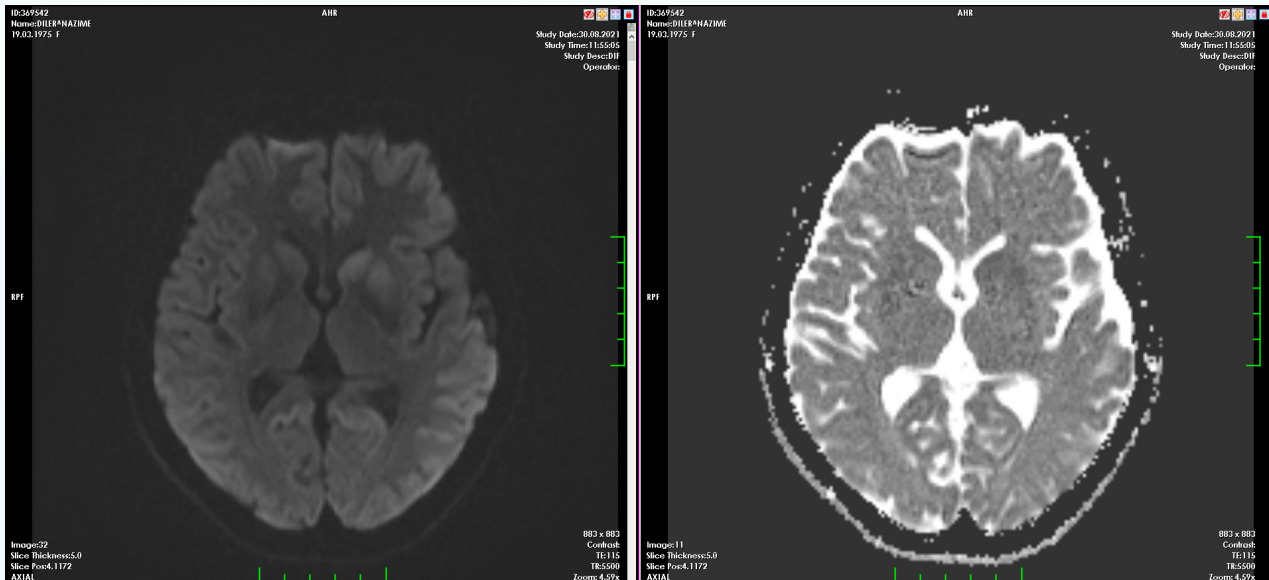
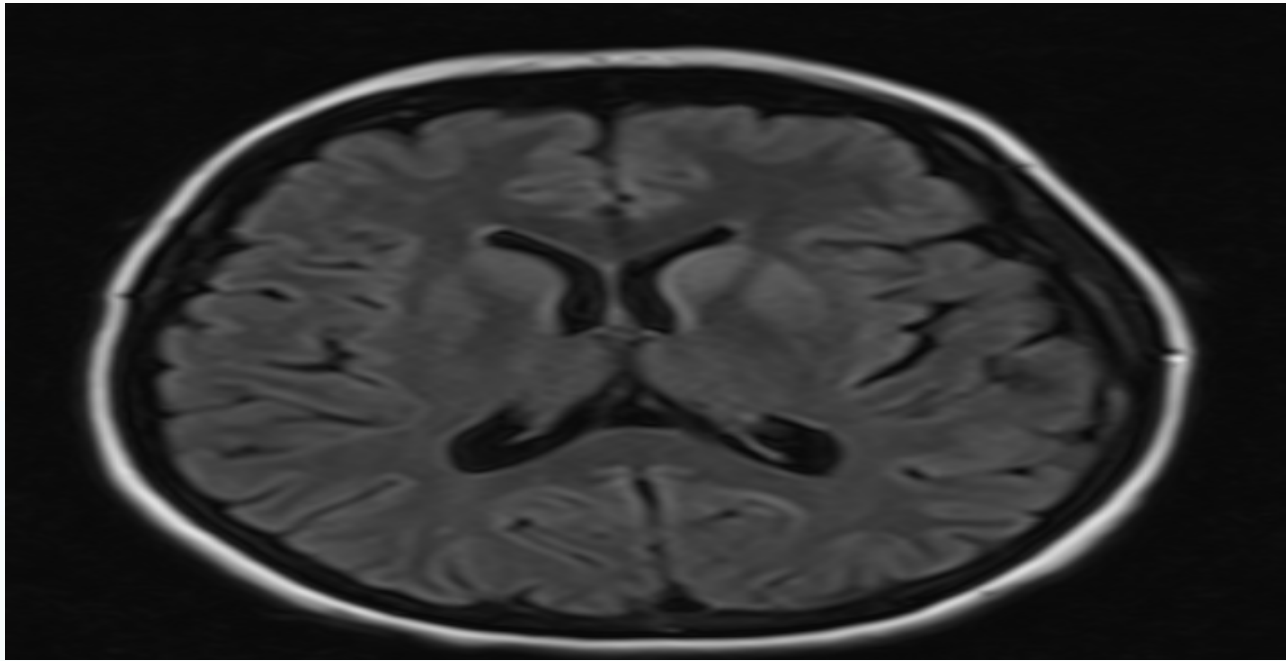
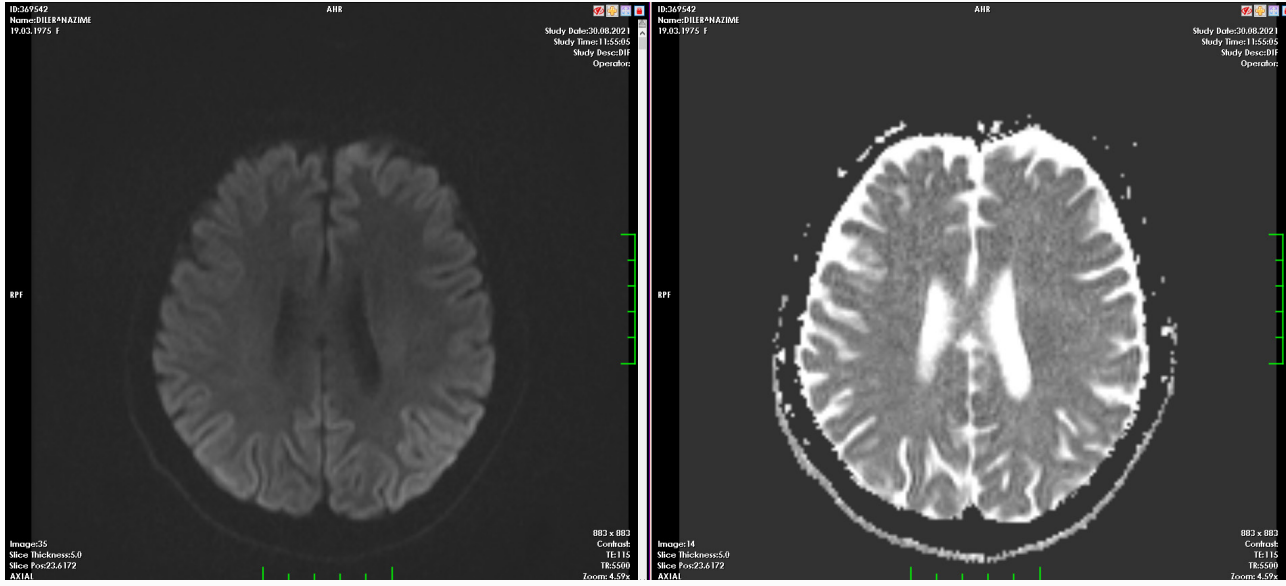
Eeg:serebral bioelektriki disfonksiyon lehine yorumlanmıştır.

Biyokimya, hemogram, vitamin B12 ve folik asit değerleri normaldi.

Beyin mr:Solda daha belirgin olmak üzere bilateral kaudat nukleus baş kısmında ve lentiform nukleus düzeyinde , sol parietal lob sentrum semiovale düzeyinde diffüzyon kısıtlanması izlenmektedir.

Hasta ve yakınları tedaviyi red ederek hastaneden ayrıldı.

Bos protein 14.3.3 sonucu çıkmadan hasta evde ex oldu.



S-045

## İzole Optik Nörit ile Prezente Olan Nörosifiliz Olgusu (A Case of Neurosyphilis with Isolated Optic Neuritis)

**Dr. Caner Baydar** Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği

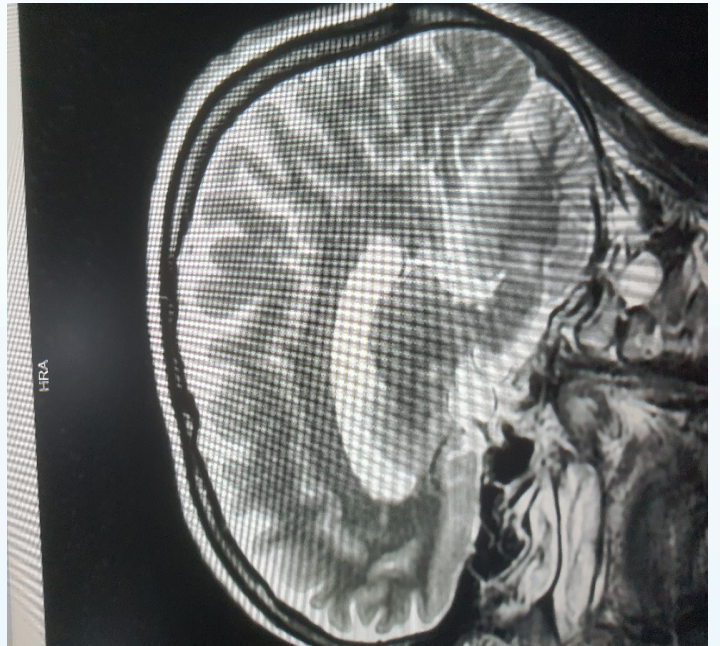
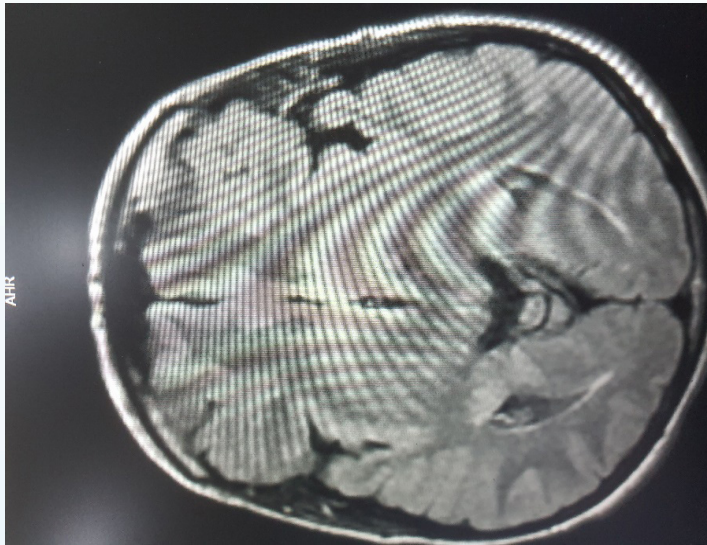
**Dr. Abdullah Yılğör** Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği

### Giriş :

Sifiliz *T. pallidum* etkenli birden fazla sistemi tutan kronik bir hastalıktır. Homoseksüel ilişkiye sekonder son yıllarda artan HIV enfeksiyonuna sekonder sifiliz insidansı da artış göstermektedir. Nörosifiliz, hastalığın her döneminde gözlenebilir. Nörosifilizde göz bulguları genellikle hastalığın üçüncü evresi olan tersiyer dönemde gözlenir ve bazen hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilmektedir. Göz tutulumu sıklıkla posterior üveit prezantasyonu şeklinde olmakla birlikte birçok göz patolojisi görülebilir. Bu olguda izole optik nörit ile prezente olan nörosifiliz olgusu sunulmuştur.

### Olgu :

44 yaş kadın hasta sol gözde 3 aydır olan bulanık görme ve renkli görmede azalma şikayetiyle yatırıldı. Yapılan muayenede solda retinülber nörit tespit edilen hastada ek nörolojik bulgu saptanmadı. Optik nörit etiyojisine yönelik yapılan laboratuvar ve radyolojik incelemelerde VDRL ve *T. Pallidum* hemaglutinasyon testi pozitif saptandı. Yapılan beyin manyetik rezonans (MR) ve spinal kord MR incelemesinde sol temporalde ve sol globus pallidusta (resim 1), sol serebellar pedinkülde (resim2) hiperintens spesifik olmayan yamasal tarzda ve kontrast tutmayan beyaz cevher değişiklikleri gözlemlendi. Mevcut bulgular Multiple Skleroz ile ilişkilendirilmese de olası demiyelinizan hastalık ayırıcı tanısı açısından yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde oligoklonal bant negatif saptandı. BOS VDRL tetkiki teknik sebepler dolayısıyla çalışılmadı. Diğer laboratuvar testleri normaldi. Cildiye ve kadın doğum konsültasyonları normal olarak sonuçlandı. Enfeksiyon hastalıkları ile görüşülerek hastaya sifilizin primer tedavisi olan antibiyoterapi başlandı. Hastanın retrobulber nörit tablosu kronik evrede tespit edildiği için kortizon tedavisi verilmedi. Antibiyotik tedavi sonunda hasta klinik olarak tama yakın düzelme gösterdi.



Resim-1-2. Flair ve T2 imajlarda hiperintens görünen yamasal lezyonlar.

**Tartışma :**

Nörosifilizin farklı klinik bulgularla seyretmesi ve hastalığın her döneminde ortaya çıkabilmesi nedeniyle ayırıcı tanısı zordur<sup>1</sup>. Zineb ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada 30 nörosifiliz olgusundan 13 (%43.3)'ünün epileptik nöbetle 7 (%23.3)'sinin demansla, 6 (%20)'sının bulanık görme şikayetiyle başvurduğu bildirilmiştir<sup>2</sup>. Aslan ve arkadaşları tarafından nörosifiliz tanısı konulan üç hastadan ikisi santral sinir sistemi semptomlarıyla başvurmuştur<sup>3</sup>. Timmermans ve Carr tarafından 161 nörosifilis olgusunun yaklaşık %51'inde nöropsikiyatrik belirtiler olduğu<sup>4</sup>; Danielsen ve arkadaşları tarafından 92 olgunun %36'sında nörolojik belirtilerin, %12'sinde ise psikiyatrik belirtilerin ilk başvuru nedeni olduğu bildirilmiştir<sup>5</sup>. Bizim olgumuzun da ilk şikayeti sol gözde olan bulanık görmeydi. Ayrıca hastamızın eski öyküsünde psikotik bozukluk olduğu ve uzun süredir amisülpirid tedavisi aldığı öğrenildi. Her ne kadar nörosifiliz tablolularında psikiyatrik bozuklukların sık olduğu bildirilse de bizim olgumuzdaki psikiyatrik tablonun daha eski bir dönemde saptandığı ve uzun süredir tedavi gördüğü gerekçesiyle nörosifilize ilişkilendirilmedi.

Nörosifiliz olgularının yaklaşık % 18'inde oftalmolojik bulgular gözlemlenebilir<sup>6</sup>. Sifilizin optik tutulumu genellikle tek taraflı ya da bilateral perinörit, anterior veya retrobulber nörit ya da papil ödem şeklinde olabilir. Sifilizde gözlenen optik nörit tablosunda sıklıkla beklenen asemptomatik gidiş olmakla birlikte bazen hızlı progresyon gösteren vizon kaybı olabilir<sup>6</sup>.

Retrobulber nöritlerde optik disk bakışı normal olabilir. Relatif afferent pupil defekti (RAPD) testi semptomatik tarafta pozitif saptanabilir. Nörosifilize ait retrobulber nörit prezentasyonunda da benzer oküler muayene bulguları saptanabilir. Bu olguda semptomatik, sifilizin primer tedavisine klinik yanıtı iyi olan ve tama yakın iyileşme gösteren izole optik nöritle prezente olan nörosifiliz olgusu sunulmuştur. Bu olguda olduğu gibi optik nörit tablosu ile prezente olan hastalarda sistemik inceleme ve geniş ayırıcı tanı analizinin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

**Kaynaklar:**

- 1- Demir N.A , Sümer Ş, Çimen G, Öztürk B , Ural O, Üveitle Başvuran Nörosifilis Olgusu, Klimik Derg. 2019; 32(3): 335-7
- 2- Zineb TI, Mariam M, Rajae H, et al. Biological diagnosis and monitoring of neurosyphilis: study of cerebrospinal fluid in 30 cases. MOJ Clin Med Case Rep. 2017; 7(4): 280-3.
- 3- Aslan K, Bozdemir H, Bıçakçı Ş, Demir T, Öztürk İ, Çelik T. Nörosifiliz: farklı prezentasyonları. Türk Nöroloji Dergisi. 2012; 18(4): 168-72.
- 4- Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psych
- 5- Danielsen AG, Weismann K, Jørgensen BB, Heidenheim M, Fugleholm AM. Incidence, clinical presentation, and treatment of neurosyphilis in Denmark, 1980-1997. Acta Derm Venereol. 2004; 84(6): 459-62
- 6- G T Smith, D Goldmeier, C Migdal , Neurosyphilis with optic neuritis: an update. Postgrad Med J 2006;82:36-39. doi: 10.1136/pgmj.2004.020875



S-046

## Tiroglobulin/Anti-Tiroglobulin ve Tiroglobulin/Anti Tiroid Peroksidaz Oranlarının Tiroid Nodüllerinin Benign-Malign Ayrımında Prediktif Rolünün Değerlendirilmesi

(Evaluation of The Predictive Role of Thyroglobulin/Anti-Thyroglobulin and Thyroglobulin/Anti-Thyroid Peroxidase Ratios in The Discrimination of Benign-Malign of Thyroid Nodules)

Doğu KARAHAN<sup>1</sup>, Lezan KESKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Malatya, Türkiye\*

<sup>2</sup>Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Malatya, Türkiye

### ABSTRACT

**Objective:** Thyroid nodules are a very common condition in adults. The main purpose in the evaluation of thyroid nodules is to differentiate benign from malignant nodules. In this study, it was aimed to determine the supportive role of thyroglobulin/anti-thyroglobulin (Tg/anti-Tg) and thyroglobulin/anti-thyroid peroxidase (Tg/anti-TPO) ratios in the differentiation of benign and malignant nodules.

**Methods:** By scanning the retrospective results of cases with thyroid nodular disease admitted to the clinic, surgical specimen pathology reports, pre-operative fine needle aspiration biopsy (FNAB) reports, Tg, anti-Tg and anti-TPO results were found. Thirty cases, 15 malignant and 15 benign, were included in the study. Tg/anti-Tg and Tg/anti-TPO ratios were calculated. Results were compared between benign and malignant patient groups.

**Results:** The mean Tg value was 147.08 ± 193.34 ng/dl in the malignant group and 65.69 ± 83 ng/dl in the benign group (p=0.015). The mean Tg/anti-Tg ratio was 9.2 ± 11 in the malignant group, 5.5 ± 9.25 (p=0.007) in the benign group, and the Tg/anti-TPO ratio was 9.05 ± 10.07 in the malignant group and 7.95 ± 15.98 (p= 0.002) in the benign group. Tg value, Tg/anti-Tg and Tg/anti-TPO rates were statistically significantly higher in the malignant group than in the benign group.

**Conclusion:** Significant results were obtained in the study in predicting thyroid cancers in thyroid nodular disease based on Tg/anti-Tg and Tg/anti-TPO ratios. Supporting these results with more organized studies with a higher number of cases will help in the evaluation of malignancy of thyroid nodules detected by imaging, making a decision for FNAB and surgery.

### ÖZET

**Amaç:** Tiroid nodülleri erişkin yaş grubunda oldukça sık görülen bir durumdur. Tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde temel amaç benign-malign nodül ayrımının yapılmasıdır. Bu çalışmada nodüllerin benign-malign ayrımında tiroglobulin/anti-tiroglobulin (Tg/anti-Tg) ve tiroglobulin/anti-tiroid peroksidaz (Tg/anti-TPO) oranlarının destekleyici olabilecek rolünü belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğe başvuran ve tiroid nodüler hastalığı olan vakaların retrospektif sonuçlarının taranması ile vakaların cerrahi numune patoloji raporları, pre-operatif ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) raporları, Tg, anti-Tg ve anti-TPO sonuçları bulundu. 15 malign, 15 benign olmak üzere 30 vaka çalışmaya dahil edildi. Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları hesaplandı. Sonuçlar benign ve malign hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tg değeri malign grupta ortalama 147.08 ± 193.34 ng/dl, benign grupta 65.69 ± 83 ng/dl olarak ölçüldü (p=0.015). Tg/anti-Tg oranı malign grupta ortalama 9.2 ± 11, benign grupta 5.5 ± 9.25 (p=0.007) ve Tg/anti-TPO oranı malign grupta 9.05 ± 10.07, benign grupta 7.95 ± 15.98 (p= 0.002) olarak bulundu. Tg değeri, Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları malign grupta benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmada Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları üzerinden tiroid nodüler hastalıkta tiroid kanserlerini öngörmede anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçların daha organize ve vaka sayısının fazla olduğu çalışmalar ile desteklenmesi görüntüleme ile tespit edilmiş tiroid nodüllerinin malignite değerlendirilmesi, İİAB kararı verilmesi ve cerrahi kararı verilmesinde yardımcı olacaktır.

**Keywords:** tiroglobulin, tiroid malignitesi, anti-Tg, anti-TPO

### Giriş:

Tiroid nodülleri erişkin yaş grubunda tüm toplumlarda oldukça sık görülen bir durumdur. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte tespit oranı son yıllarda hızla artmıştır ve yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde %19-68 oranlarında tiroid nodülü varlığı saptanmıştır (1). Tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde temel amaç benign-malign nodül ayrımının yapılmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok bu konuya odaklanmıştır. Tiroid kanserleri Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen sekizinci kanser, kadınlarda ise en sık beşinci kanserdir (2). Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) uygulamasının artması ile birlikte tespit oranları artmış ve insidans hızla bir yükseliş görülmektedir. Tüm dünyada insidansın artması ile birlikte 2030 yılında dünya genelinde görülen en sık 4. malignite olması beklenmektedir (3). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve benign-malign ayrımında başta ultrasonografi (USG) olmak üzere görüntüleme yöntemleri, tiroid İİAB, laboratuvar bulguları ve radyonüklid sintigrafik incelemeler birlikte kullanılmaktadır. Ultrasonografik olarak saptanan nodüllere yaklaşımda benign-malign ayrımı açısından ve İİAB kararı vermekte zaman zaman kararsızlıklar yaşanmaktadır (1).

İİAB son yıllarda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve tiroid kanserlerinin erken teşhisinde sıklıkla uygulanan girişimsel bir yöntemdir. Aslında tecrübeli ellerde zor bir işlem olmamakla birlikte tiroidin bulunduğu anatomik bölge itibarı ile komplikasyon potansiyeli mevcuttur (4,5,6). Yine sonuçların doğruluğunu etkileyebilen işlemi yapan kişi, doğru noktadan alınabilme, yeterli miktarda

örnekleme yapabilme, tiroid konusunda tecrübeli patoloğ değerlendirmesi gibi faktörler mevcuttur (4,5,6). Yapılan çalışmalarda tiroid biyopsilerine bağlı en sık lokal ağrı, hematoma, ödem gibi komplikasyonlar görülmekte daha nadir olmakla birlikte; trombo-emboli, hemoraji, kist rüptürü, enfeksiyon komplikasyonları da görülebilmektedir (4,7). Yine Tiroid İİAB sonuçları, yapılan çalışmalarda Bethesda tanı sınıflamasına göre % 10-42 arasında yetersiz örnekleme ve non-diagnostik örnekleme olarak yorumlanmakta, % 3-18'i önemi bilinmeyen atipi, önemi bilinmeyen foliküler lezyon (4) ve % 2.7 si malignite şüpheli (6) olarak yorumlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda tiroid biyopsilerinin yanlış pozitif malignite yorumlaması ve yanlış negatif malignite yorumlaması olduğu da belirtilmektedir (5). Yetersiz örnekleme, önemi bilinmeyen atipi ve şüpheli malignite durumlarında yeniden örnekleme ihtiyacı doğmaktadır. Yanlış malignite yorumları gereksiz cerrahi, yanlış benign yorumlamalar ise cerrahide ve tedavide gecikmelere neden olabilmektedir. Tiroglobulin (Tg) sadece tiroid bezinde üretilen tiroksin ve tiroiyodotironin yapımında kullanılan bir glikoproteindir. Tg iyi diferansiyasyonlu tiroid kanserlerinin postoperatif takibinde bir tümör belirteci olarak kullanılmaktadır (8). Bununla birlikte Tg preoperatif yüksekliği iyi diferansiyasyonlu tiroid kanserleri ile ilişkilendirilmiş, yapılan bazı çalışmalarda yükseklik-malignite ilişkisi saptanmış fakat yüksekliğinin bir tümör belirteci olmasındaki rolü netlik kazanmamıştır (9,10). Preoperatif anti-tiroglobulin (anti-Tg) yüksekliğinin diferansiyasyonlu tiroid kanser tanısında rolü, agresif tümör karakteristiği, lenf nodu metastazı ve prognoz tahmini üzerinde yapılmış çalışmalar mevcuttur fakat çıkan sonuçlar çelişkilidir (11). Tiroglobulin/anti-tiroglobulin (Tg/anti-Tg) ve tiroglobulin/anti-tiroid peroksidaz (Tg/anti-TPO) oranının tiroid nodüllerine yaklaşımda ve preoperatif benign malign ayırımında yardımcı olabilecek rolü üzerine çalışmalara literatürde saptanmadı.

Çalışmamızdaki amaç Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranının tiroid nodüllerine yaklaşımda benign-malign ayırımı yapılmasında rolünü belirlemektir. Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranının maligniteyi belirlemedeki pozitif korelasyonu ultrasonografi ile belirlenen nodüllere İİAB gereksinimi kararını vermeyi kolaylaştıracağıdır. Oranın düşüklüğü benign nodül lehine yorumlanabilecek ve biyopsi uygulama sıklığını azaltabilecektir. Yine oranın değerlendirmeye katılması yetersiz numune, önemi belirsiz atipi ve şüpheli malignite durumlarında tekrar biyopsi yapılması kararı ve cerrahiye yönlendirme kararını vermede ultrasonografik bulgulara ek olarak yol gösterici olabilir.

#### Gereç ve yöntem:

Bu çalışma 2022-2023 yılları arasında Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerinde tiroid nodüler hastalığı tanısı ile takip edilen ve polikliniğe başvuran vakaların retrospektif sonuçlarının taranması ve değerlendirilmesi sistemi ile yapılmıştır. Vakalardan bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır. Çalışmaya 15 malign, 15 benign olmak üzere 30 vaka dahil edilmiştir.

Kliniğimize başvuran vakalarla yüz yüze görüşme ile tiroid hastalık, tiroid cerrahisi ve ilaç kullanım öyküleri sorgulandı. Sistem taraması ile vakaların son 6 aydaki tiroid USG sonuçları ve yapılmış olan tiroid İİAB sonuçları bulundu. Tiroid cerrahisi uygulanmış olanların patoloji raporları değerlendirildi. Yine sistem kayıtlarından preoperatif Tg, anti-Tg ve anti-TPO sonuçları bulundu ve Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları hesaplandı. İİAB ve cerrahi numunelerin patoloji raporları değerlendirildi, vakalar benign ve malign olmak üzere gruplara ayrıldı. Bulunan Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları çıkan sonuçlara göre benign ve malign olarak ayrılan gruplar arasında karşılaştırıldı ve anlamlı istatistiksel farklılık açısından değerlendirildi.

18 yaşından büyük olan vakalar, tiroid fonksiyon testleri normal olan, 1 cm den büyük nodül sahibi olanlar, İİAB sonucu olan ve tiroid USG raporu olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş altı, 1 cm den küçük nodül olanlar, akut ve subakut tiroidit tablosu, Graves hastalığı, radyoaktif iyot kullanımı, tiroid stimulating hormon (TSH) anormallığı olan ve steroid kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Pre-operatif ve İİAB öncesindeki Tg, anti-Tg ve anti-TPO sonuçları değerlendirmeye alındı, postop sonuçlar dahil edilmedi. İİAB numunelerinin patoloji raporlandırılması 2017 Bethesda Thyroid Cytology Cytopathology Reporting System'e göre yapıldı ve benign ve malign hastalar bu raporlamaya göre belirlendi.

TSH, Tg, anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri Roche Diagnostics (Cobas E601, Tokyo, Japan) cihaz ile çalışıldı. Tg için birim ng/dl, TSH için mU/L, anti-Tg ve anti-TPO için IU/ml idi.

#### İstatistiksel Analiz:

Araştırmaya alınan verilerin analizleri SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 programı ile gerçekleştirildi. Araştırmaya alınan verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilks Testi ile kontrol edildi. Karşılaştırma testleri için anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak alındı. Değişkenlerde normal dağılım sağlanmadığı için (p>0.05) analize parametrik olmayan test yöntemleri ile devam edildi. Bağımsız iki gruplu değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney Testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturularak ki-kare analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanıldı.

#### Bulgular:

Katılımcılarda yaş değişkenine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0.05). Vakaların %80'i (n=24) kadın, %20'si (n=6) erkekti. Tüm malign vakaların patoloji sonuçları tiroid papiller karsinom ile uyumluydu. TSH, Anti-Tg, Anti TPO, Tg, Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0.05) (Tablo 1). Tg değeri,

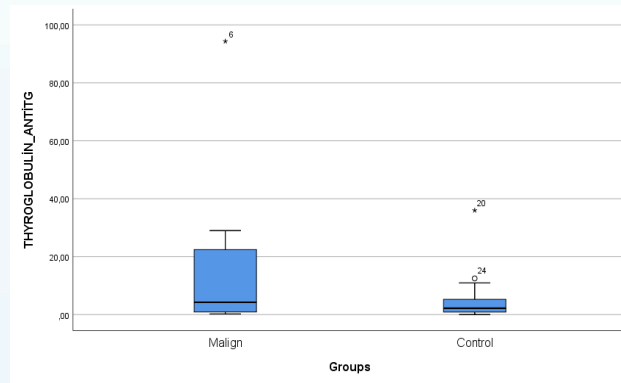
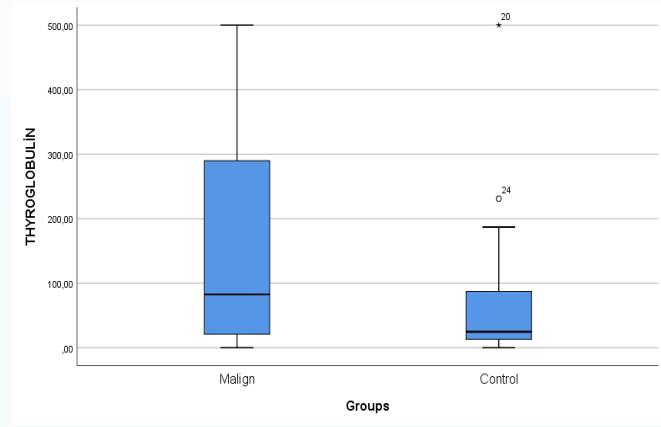
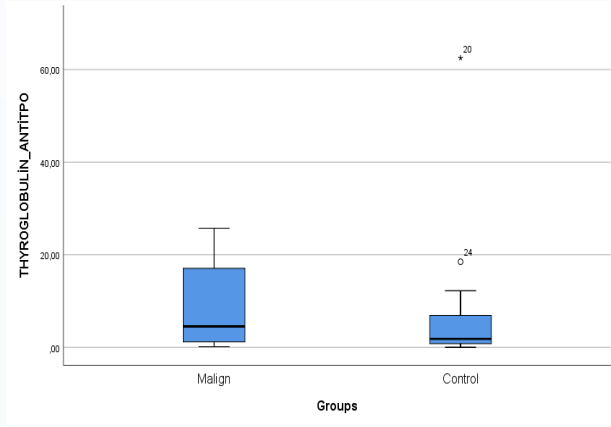
Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları malign grupta benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1: Sayısal Verilerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	Mean $\pm$ sd	M (Min - Max)	Mann Whitney P Value
YAŞ	Malign	57.4 $\pm$ 16.26	61(35-74)	0.126
	Benign	56.5 $\pm$ 15.97	55(25-89)	
TSH (mU/L)	Malign	1.15 $\pm$ 0.6	1.23(0.41-1.94)	<b>0.034*</b>
	Benign	1.5 $\pm$ 0.66	1.55(0.38-2.57)	
ANTI-TG (IU/ml)	Malign	16.26 $\pm$ 0.62	16.3(15.3-17)	<b>0.040*</b>
	Benign	18.59 $\pm$ 13.59	14.3(10.5-56.5)	
ANTI-TPO (IU/ml)	Malign	13.05 $\pm$ 6.33	11.2(8-24.03)	<b>0.005</b>
	Benign	17.38 $\pm$ 13.27	13(8-53.7)	
THYROGLOBULİN (ng/dl)	Malign	147.08 $\pm$ 193.34	21(5.99-443.6)	<b>0.015*</b>
	Benign	65.69 $\pm$ 83	25.25(2.61-231)	
TG/ANTI-TG	Malign	9.2 $\pm$ 11.1	2.18(0.22-28.99)	<b>0.007*</b>
	Benign	5.5 $\pm$ 9.25	2.18(0-35.97)	
TG/ANTI-TPO	Malign	9.05 $\pm$ 10.07	4.52(0.13-25.72)	<b>0.002*</b>
	Benign	7.95 $\pm$ 15.98	1.82(0-62.5)	

sd; standard deviation, \* $p < 0.05$ ; there is a statistically significant difference between the groups.

Grafik 1. Tg, Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO box blot grafikleri



Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları arasında malign hasta grubunda yüksek düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Tg ile Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları arasında malign hasta grubunda yüksek düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (Tablo 2).

Tablo 2: Malign grupta Korelasyon analizi

DEĞİŞKENLER	Değer	TSH	Anti-Tg	Anti-TPO	Tg	Tg/anti-Tg	Tg/anti-TPO
TSH	r		0.473	0.168	-0.242	-0.427	-0.536
	p		0.103	0.602	0.426	0.167	0.089
Anti-Tg	r			0.524	-0.011	-.629*	-0.364
	p			0.080	0.972	0.028	0.272
Anti-TPO	r				0,531	-0.055	-0.182
	p				0.075	0.873	0.593
Tg	r					.846**	.791**
	p					0.001	0.004
Tg/anti-TPO	r					.882**	1.000**
	p					0.000	0.000
Tg/anti-Tg	r						.882**
	p						0.000

r; Spearman korelasyon katsayısı, \*p<0,05; ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.

## Tartışma:

Tiroid nodüllerinin ultrasonografik görünüm özelliklerine göre İİAB ile malignite değerlendirilmesi temel yönetim şekli olarak uygulanmaktadır (12,13). Nodüllerin ultrasonografik görünümüne göre malignite riski taşıyanların belirlenmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına ve yaklaşım modelleri belirlenmiş olmasına rağmen tam konsensüs sağlanamamıştır, üzerine tartışma ve güncellemeler devam etmektedir. Yine ultrasonografik görüntüleme ile nodül tespit sıklığının artması ile birlikte İİAB işlem sayısında fazla-işlem ve düşük riskli tiroid kanser tanısında over-diagnoz handikapı ortaya çıkmıştır (14,15). Bu değerlendirmeler ışığında sadece radyolojik görüntüleme ile İİAB kararı verme ile malignite değerlendirmesinde aksaklıklar olduğu görülmektedir. Tg'nin tek başına malignite değerlendirmesindeki rolünün de netleşmemesinden yola çıkarak organize ettiğimiz çalışmada Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları maligniteyi öngörmeye başarılı bulunmuştur. Bu durumda radyolojik değerlendirme ile birlikte Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranlarının da değerlendirmeye alınması İİAB kararı vermede ve malignite değerlendirmesinde ek katkı sağlayabilir. Çalışmamızda bu açıdan yol gösterici sonuçlar elde edilmiştir.

Tg'nin tek başına differansiye tiroid kanserlerindeki rolü üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır fakat yüksekliğinin tümör belirteci olarak kullanılması ve maligniteyi öngörmesi konularında çelişkili sonuçlar vermiştir (16,17,18). Bu konuda yapılmış çalışmalardan Melik ve ark. prospektif olarak total tiroidektomiye giden 203 vakayı değerlendirmişler, benign ve malign vakaların pre-operatif Tg değerlerini karşılaştırdıklarında malign hastalarda Tg'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (19). Diğer bir çalışmada Chen ve ark. differansiye tiroid kanseri tespit edilen 319 vakayı değerlendirmişler ve Tg'nin malign vakalarda belirgin derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Özellikle foliküler tiroid kanser açısından dikkat çekmişlerdir. Yine bu çalışmada anti-Tg'nin de foliküler tiroid kanserli vakalarda anlamlı yüksek olduğunu belirtmişlerdir (20). Youn ve ark. ise retrospektif 374 vakayı değerlendirdikleri çalışmalarında Tg değerinin nodül size ve tiroid volümü ile korele arttığını belirtmişler, fakat benign ve malign vakalarda anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir (17). Kihara M ve ark. tiroid nodüler hastalık nedeniyle cerrahi uygulanmış 445 vakayı değerlendirdikleri çalışmalarında benign ve malign vakalar arasında pre-operatif Tg değeri açısından farklılık olmadığını belirtmişlerdir (21). Bizim çalışmamızda da Tg değeri malign hastalarda anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ve Tg'nin tiroid malignitesini pre-operatif predikte eden diğer çalışmalarla benzer olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte Tg yüksekliğinin tiroid malignitelerini öngörmesi konusu, yukarıda da tartışıldığı üzere karmaşıklığını korumaktadır ve yeni belirteçlerle değerlendirilmeye ihtiyaç doğmuştur. Buradan yola çıkarak bu çalışmada Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları üzerine yoğunlaşmıştır.

Anti-Tg ve anti-TPO'nun tiroid kanserinde rolü üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda bu tiroid antikorlarının malignite öngörmesindeki rolü net belirlenememiştir. Yapılan çalışmalar anti-Tg daha ön planda olmak üzere tiroid antikor düzeylerinde değişikliklerin iyi-differansiye tiroid kanserlerini ön görmede ve İİAB kararı vermede yardımcı olabileceğini belirtmektedir (22-25). Fakat bu sonuçlar henüz guidelinelerde öneri olarak yerini almamıştır. Literatürde Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları açısından yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu oranlar açısından iyi differansiye tiroid kanserini öngörmeye yüksek oranda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar daha geniş vaka serileri, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmelidir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları retrospektif değerlendirme olması ve vaka sayısının azlığı olarak belirtilebilir.

Sonuç olarak çalışmamız Tg/anti-Tg ve Tg/anti-TPO oranları üzerinden tiroid kanserlerini öngörmeye anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Bu sonuçların daha organize ve vaka sayısının fazla olduğu çalışmalar ile desteklenmesi tiroid nodüllerinin malignite değerlendirilmesi, İİAB kararı verilmesi ve cerrahi kararı verilmesinde yardımcı olacaktır.

## Referanslar:

1. Tiroid nodüllerinde tanısal yaklaşım: klinik laboratuvar, ss41-42, Narin Nasıroğlu İmga, Dilek Berger, Tiroid kanseri güncel yaklaşım editör Prof.Dr Bekir Çakır akademisyen kitabevi Ankara Türkiye 2020
2. Davies L, Welch HG, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 JAMA. 2006;295 (18):2164-2167
3. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in te United States 1999 through 2008. CA Cancer J Clin. 2012; 62(2) :118-128
4. Jeong EJ, Chung SR, Baek J, Choi YJ, Kim JK, Lee JH. A Comparison of Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration versus Core Needle Biopsy for Thyroid Nodules: Pain, Tolerability, and Complications Endocrinol Metab 2018;33:114-120
5. Erkinuresin T, Demirci H. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. Diagnosis (Berl). 2020 Jan 28;7(1):61-66.
6. Gill AS, Amdur R, Joshi AS. Importance of FNA Technique for Decreasing Non-diagnostic Rates in Thyroid Nodules. Head and Neck Pathol (2018) 12:160-165
7. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Rare potential complications of thyroid fine needle biopsy. Hippokratia. 2011 Apr-Jun; 15(2): 116-119.
8. Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer, Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 May;55(3):205-218.
9. Kim H, Park SY, Choe JH, et al. Preoperative Serum Thyroglobulin and Its Correlation with the Burden and Extent of Differentiated Thyroid Cancer. Cancers (Basel). 2020 Mar 8;12(3):625.
10. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. Horm Metab Res. 2015 Apr;47(4):247-252.
11. Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. Korean J Intern Med. 2018 Nov;33(6):1050-1057. .
12. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA. 2018 Mar 6;319(9):914-924.
13. Batawil N, Alkordy T. Ultrasonographic features associated with malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. Eur J Surg Oncol. 2014 Feb;40(2):182-186.
14. Shimura H, Matsumoto Y, Murakami T, Fukunari N, Kitaoka M, Suzuki S. Diagnostic Strategies for Thyroid Nodules Based on Ultrasonographic Findings in Japan. Cancers (Basel). 2021 Sep 15;13(18):4629.
15. Rahemi Karizaki S, Alamdaran SA, Bonakdaran S, Morovatdar N, Jafarain AH, Sharifi Hadad A, Hadadzade A. NEW PROPOSED FORMULA OF TI-RADS CLASSIFICATION BASED ON ULTRASOUND FINDINGS. Acta Endocrinol (Buchar). 2020 Apr-Jun;16(2):199-207.
16. Al-Bader A, Zawawi F, Singer Z, Mlynarek A, Hier M, Tamilia M, Payne R. Preoperative TSH and thyroglobulin levels: would it predict thyroid cancer? Otolaryngol Pol. 2015;69(3):21-25.
17. Youn I, Sung JM, Kim EK, Kwak JY. Serum thyroglobulin adds no additional value to ultrasonographic features in a thyroid malignancy. Ultrasound Q. 2014 Dec;30(4):287-290.
18. Hulikal N, Re A, Banoth M, Chowhan AK, Yutla M, Sachan A. Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2020 Feb;40(1):33-37.
19. Melik MA, Baskonus I, Yilmaz L. Assessment of preoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. J Cancer Res

Ther. 2022 Jul-Sep;18(4):1042-1044.

20. Chen Z, Lin Y, Lai S, Wang P, Li J, Wang L, Guan H, Kuang J. The utility of serum anti-thyroglobulin antibody and thyroglobulin in the preoperative differential diagnosis of thyroid follicular neoplasms. *Endocrine*. 2022 May;76(2):369-376.
21. Kihara M, Hirokawa M, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Final pathology findings after immediate or delayed surgery in patients with cytologically benign or follicular thyroid nodules. *World J Surg*. 2011 Mar;35(3):558-562.
22. Jia X, Pang P, Wang L, Zhao L, Jiang L, Song Y, Fan X, Wang Y, Zhao S, Ba J, Yang G, Wang X, Gu W, Zang L, Pei Y, Du J, Mu Y, Lyu Z. Clinical Analysis of Preoperative Anti-thyroglobulin Antibody in Papillary Thyroid Cancer Between 2011 and 2015 in Beijing, China: A Retrospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 15;11:452.
23. Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, Mlynarek A, Hier MP, Tamilia M, Forest VI. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 May 14;45(1):31.
24. Wong SL, Grodski S, Yeung MJ, Serpell JW. Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. *ANZ J Surg*. 2015 Nov;85(11):849-853.
25. Noel JE, Thatipamala P, Hung KS, Chen J, Shi RZ, Orloff LA. Pre-Operative Antithyroid Antibodies in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocr Pract*. 2021 Nov;27(11):1114-1118.

S-047

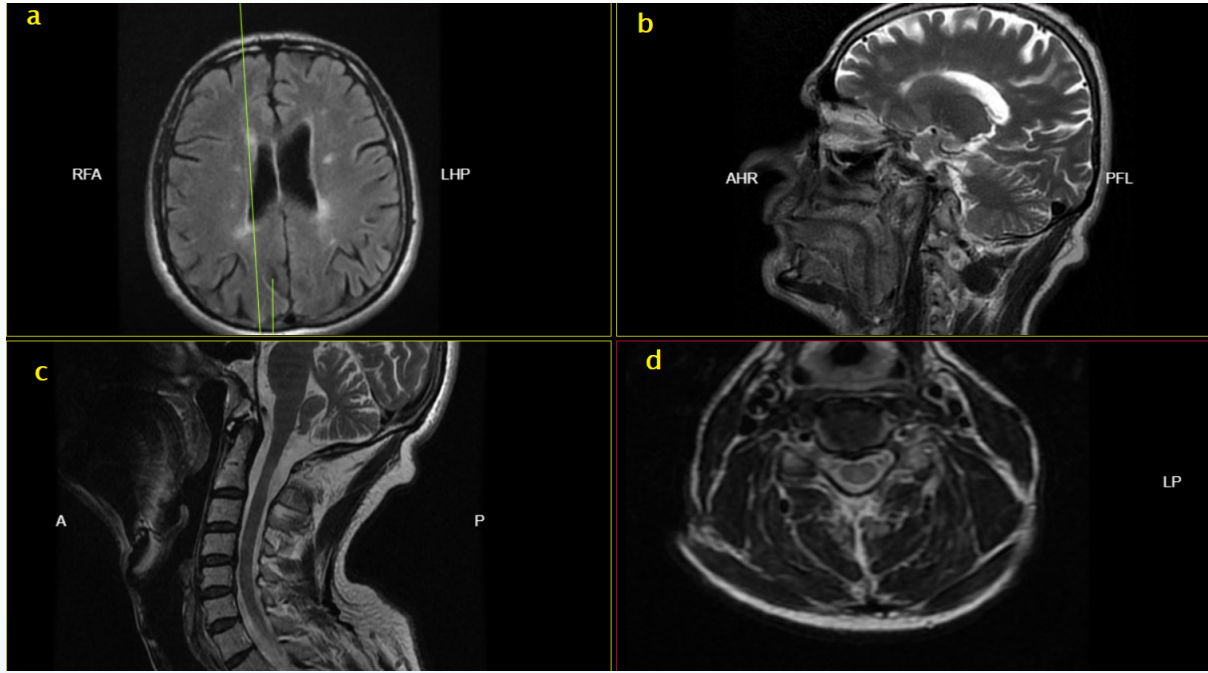
## Teriflunomid Tedavisi Altında Çok Nadir Bir Yan Etki Olan Diş Kaybı Olgusu

Uzm.Dr. Muhammet Okay ÖRÜN

TC SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

### Olgu

Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 49 yaşındaki hasta 14 yıl kadar önce sağ tarafta güçsüzlük yakınması ile değerlendirildiğinde beyinde MS ile uyumlu plaklar saptanmış, yapılan lomber ponksiyon sonrası çalışılan OKB negatif gelmiştir. Klinik ve MR bulguları MS ile uyumlu saptanınca interferon beta-1a i.m. haftalık tedavisi ile uzun dönem devam edilmiştir. Düzenli kontrolleri olmayan hastanın, hastanemiz MS polikliniğine 2020 yılı Şubat ayında başvurduğunda tedaviyi kesmek istediğini artık enjeksiyon tedavisine devam etmek istemediğini belirtmesi üzerine oral tedaviye geçişi planlandı. Hastanemize başvurduğunda çekilen beyin, servikal ve torakal MR'larında MS ile uyumlu plakları olduğu görüldü (Şekil.1). Nörolojik muayenesinde şuur açık, koopere, oryante. Solda üstte 4/5 altta 4/5 hemiparezisi vardı. EDSS:2 idi. VEP'de bilateral latans ve amplitüdüleri normaldi. Hastaya oral tedavi olarak teriflunomid tedavisi planlandı. PPD: 11 mm gelen, tüberküloz öyküsü olmayan hastaya göğüs hastalıkları uzmanı önerisi ile önce 2 ay INH profilaksisi başlanıp 3. ayda teriflunomid tedavisi başlandı. Tedavinin 3. ayında hasta, bu tedavi altında 4 dişinin enfeksiyon sonrası kaybettiğini ifade etmesi üzerine ilaçla ilgili olabileceği düşünülerek ilaç tedavisi kesildi. Hızlı eliminasyon yapıldı. Eliminasyon sonrası hastanın diş enfeksiyonu veya diş kaybı tekrarlamadı. Hasta bu yakınmasının olduğu dönemde ilaçla ilişkili olabileceğini düşünmediği için bizim kontrolümüz dışında özel bir diş kliniğine başvurduğu için detaylı ağız-diş muayenesi o dönemde yapılamadı. Hastanın tedavisine dimetil fumarat 240 mg 2\*1 ile devam edildi. Takiplerde klinik progresyonu olan hasta son olarak okrelizumab tedavisi altında 1 yıldır takip edilmektedir.



Şekil 1. Hastanın beyin aksiyal FLAIR (a) ve sagittal T2, spinal sagittal (c), aksiyal (d) T2 MR görüntüleri

### Tartışma

Teriflunomid günde bir kez alınan MS tedavisinde kullanılan oral immünmodulator ajandır. Mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı bloke ederek de novo primidin sentezini inhibe ederek otoreaktif lenfosit proliferasyonunu azaltır. 2011 yılında yayınlanan TEMSO (Teriflunomid Multiple Sclerosis Oral) çalışmasında yıllık atak oranında azalma, özürülük ilerlemesinde yavaşlama, MR'da beyin lezyon yükünde azalma ve beyin atrofisinde azalma üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde ve tüm dünyada kullanım kolaylığı ve yan etki profilinin görece azlığı sebebi ile en çok tercih edilen immünmodulator ilaçlar arasındadır. Karaciğer fonksiyon testlerinde artış, alopesi, diyare, bulantı, parestezi, enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkilerin yanı sıra daha nadir rastlanan hipertansiyon, nötropeni, lenfopeni, periferik nöropati, tüberküloz reaktivasyonu gibi yan etkileri de bildirilmiştir. Diş kaybı ile ilgili nadir birkaç vaka bildirimi yapılmıştır. Bu yan etkinin periodantal hastalık, pulpit, diş çürükleri gibi diş kaybının en sık nedenlerine sebebiyet vermesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle ağız hijyeni, diş bakımı kötü olan hastalarda bu yan etki açısından dikkatli olunması ve bu tedaviyi alan hastalarda diş, diş eti bakımının önemine vurgu yapılması, bu tedavi altında diş, diş eti enfeksiyonları, diş kayıpları gelişen hastalarda bu yan etkilerin teriflunomid ile ilişkili olabileceğine dikkat edilmelidir.

S-048

## The Validity and Reliability of The Turkish Version of The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (Rudas) for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment

Dr Gorkem TURAL GURSOY<sup>1</sup>, Dr Yildiz KAYA<sup>2</sup>

1-SB Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

2-Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Acıbadem Fulya Hastanesi Nöroloji Bölümü

### Introduction

Dementia is a neuropsychiatric disease that manifests with the gradual deterioration of cognitive functions. The prevalence of dementia varies according to geographical regions and socioeconomic levels of societies. Age, education, and gender are determinants in the formation of dementia. The incidence of dementia increases with advanced age and low education level. Screening tests are frequently used to detect cognitive impairment at an early stage and to evaluate cognitive disorders in epidemiological studies. The most commonly used screening test is the Mini-mental status exam (MMSE) which has been validated for the Turkish population and used in outpatient clinics. However, language and education level affect the results of this test. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) is a neuropsychological test developed in 2003 in Australia, mainly because of the high socio-cultural difference. Since Turkey has a very high demographic diversity, this test will be helpful for clinical diagnostic purposes in terms of intelligibility and applicability compared to other tests for Turkey.

Our main aim in this study is to perform the validity and reliability study of the Rudas test for the Turkish population and to evaluate the discrimination power in patients with mild cognitive impairment. (MCI)

### Method:

Patients who were diagnosed and treated at Neurology Department between 2009 and 2011 were included in the study. 95 patients diagnosed with Alzheimers disease (AD) according to the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRA) and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) criteria, and 88 patients diagnosed with MCI according to Petersen criteria were included in the study. A control group of 80 people without dementia, with similar age, education level, and gender distribution, was used for standardization tests. Patients with advanced disease, which would cause additional cognitive impairment, and who could not cooperate with the test were excluded from the study. The baseline demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

RUDAS test was translated into Turkish, three researchers with a good level of English translated independently from each other. Then they back-translated into English by three independent researcher. RUDAS and MMSE were applied to all study group and tests were re-administered seven days later for test-retest evaluation for reliability tests.

### Statistical Analysis:

Data were analyzed with IBM SPSS V23. Conformity to normal distribution was evaluated with the Kolmogorov Smirnov test. Mann Whitney U test was used to compare the data that were not normally distributed according to the paired groups and multiple comparisons examined with Dunn's test. The Wilcoxon test was used to compare the test and retest scores within the groups, and the intraclass correlation coefficient (ICC) was used to examine their agreement. Spearman's rho correlation coefficient was used to examine the relationship between non-normally distributed scores. Analysis results were presented as mean  $\pm$  standard deviation and median (minimum – maximum) for quantitative data, and frequency (percent) for categorical variables. Significance level  $p < 0.05$  was taken. The internal consistency coefficient was calculated. For validity tests, comparisons of Alzheimer's patients, and mild cognitive impairment patients were made. Compared with MMSE for parallel test validity. An evaluation was made using the ROC curve for discrimination. In addition, sensitivity and specificity assessments were performed.



## Results:

### Reliability:

The Cronbach alpha coefficient of the RUDAS scale is 0.8529. When the test-retest reliability was evaluated between the groups, a statistically significant, perfect level of agreement was obtained between the test and retest values in the AD group. ICC: 0,99 (0,985-0,994) ( $p<0,001$ ). A statistically significant agreement was obtained between test and retest values in the MCI group. ICC: 0,929 (0,894-0,953) ( $p<0,001$ ). A statistically significant, perfect agreement was obtained between the test and retest values in the control group. ICC: 0,899 (0,843- 0,935) ( $p<0,001$ ).

### Validity:

A statistically significant positive correlation was found between RUDAS and MMSE in the AD group in the evaluation made for parallel test validity. ( $r=0,938$ ;  $p<0,001$ ) A statistically significant positive high correlation was found between RUDAS and MMSE in the MCI group. ( $r=0,635$ ;  $p<0,001$ ) A statistically significant positive correlation was found between RUDAS and MMSE in the control group. ( $r=0,604$ ;  $p<0,001$ ). (Table 2)

When the first and second application results were evaluated, the significant and high correlation for all three groups was found to be significant in terms of time validity.

### Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV

ROC analysis was used to estimate the AD group. The AUC value under the curve of the RUDAS score was 0.998, which was statistically significant ( $p<0.001$ ). When the cut-off value is taken as 23, the sensitivity value is 98.85%, the specificity value is 100%, the PPV value is 100%, and the NPV value is 98.8%. (figure 1) In estimating the MCI patient group, the AUC value under the curve of the RUDAS score was obtained as 0.976 and was found to be statistically significant ( $p<0.001$ ). When the cut-off value is taken as 25, the sensitivity value is 93.7%, the specificity value is 90%, the PPV value is 91.8%, and NPV value is 92.3%. (figure 2)(Table 3)

### Discussion:

RUDAS was first developed in 2003 by Storey and Rowland in Australia. It was aimed by researchers to be a short-term test for multicultural societies that would not be affected by language, education and cultural differences. The original development study was conducted with a control group of 45 with dementia, with a mean age of 77.9 years and an average of 9 years of education. The ROC curve was used for diagnostic validity, the cut-off value was 23, and sensitivity specificity was detected in the diagnosis of dementia. 89% (95% CI 76%–96%) and 98% (95% CI 88%–97%). A validation study was conducted with MMSE in 2006, and similar sensitivity and specificity were found with MMSE. Similarly, in our study, the cut-off value was found to be 23. (95% CI 98.85% - 100%). The most critical limitations stated in the original study were that the dementia stages of the patients were more advanced than the average population and that they could not adequately evaluate MCI patients. As a result, they stated that they could distinguish between dementia at least as much as the MMSE and evaluate the frontal lobe functions better than the MMSE. In addition, they stated that the test could be translated into other languages without loss of meaning.

RUDAS has been validated with various cognitive tests translated into many languages since then. Turkish validation by Ayan et al. made in 2019. DSM 5 criteria were used in Turkish validation. Although adequate validity and reliability criteria for significant cognitive impairment were met in the Turkish validation study, it was emphasized that a cut-off value and validity study was needed for MCI patients. Since there is no definitive diagnostic test for mild cognitive impairment, we aimed to calculate a cut-off value for patients with MCI, whom we evaluated based on Petersen criteria. In our study, when the cut-off value was taken as 25, it was determined that the RUDAS test could be successful in distinguishing MCI. (95% IC 93,68%-90%). When we do a literature review only five of the 21 samples reported diagnostic performance of the RUDAS for the detection of MCI. The combined data from these samples gave a pooled estimate of .80 (95% CI, .58–.92) for sensitivity and .79 (95% CI, .63–.89) for specificity. In a study in Thailand MCI diagnosis was very good based on the AUC (0.82), and the optimal cutoff point was 25/30. However, the limitation of our study on this subject can be considered as the inadequacy of MMSE for MCI patients. MCI diagnosis was primarily on the clinical decision without the available laboratory test. In addition, the use of biomarkers as an additional diagnostic test could be more decisive.

In our study, when we compared the RUDAS subscale scores at all three education levels, we found that it was not affected by the education level. The fact that we classified the patient and control groups as similar in age and education level added strength to our study. In addition, we have contributed to the literature by evaluating MCI patients as a different group. However, we concluded that it would not be accurate to reach a definite conclusion since the patients were compared with the MMSE, and validation with additional tests is required.

Similar to the original study, there was no difference between gender in our study. Ten studies investigated the effect of gender, a cross-European study found a significant effect but with a very small effect size ( $R^2 = .01$ ) in literature.

## Conclusion

Since it is challenging to make a differential diagnosis of dementia in countries without a high level of education and culture, short assessment scales are beneficial, especially in intensive outpatient clinics, due to the necessity of making a diagnosis in a short time. RUDAS may be a good option for the differential diagnosis of dementia, as the MMSE is a test that has been used for a long time and is affected by various sociodemographic factors. More accurate results can be obtained by combining them with other tests to evaluate mild cognitive impairment.

## Acknowledgments

All authors contributed to writing this study and have approved the final version. Data sharing: corresponding author could provide underlying research materials related to the article.

## Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## References:

1. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry*. 2002; 13(4):273–281.
2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189–98.
3. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(9):922–935.
4. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*. 1993; 269(18):2386–2391.
5. Storey JE, Rowland JTJ, Basic D, Conforti DA, Dickson HG. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS): a multicultural cognitive assessment scale. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16(1):13–31.
6. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RCP, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and Validity of NINCDS-ADRDA Criteria for Alzheimer’s Disease: The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol*. 1994; 51(12):1198–1204.
7. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-194.
8. Rowland JT, Basic D, Storey JE, Conforti DA. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) and the Folstein MMSE in a multicultural cohort of elderly persons. *Int Psychogeriatr*. 2006; 18(1):111-120.
9. Manjavong M, Limpawattana P, Sawanyawisuth K. Can RUDAS Be an Alternate Test for Detecting Mild Cognitive Impairment in Older Adults, Thailand? *Geriatr Basel Switz*. 2021; 6(4):117.
10. Chen CW, Chu H, Tsai CF, Yang HL, Tsai JC, Chung MH, et al. The reliability, validity, sensitivity, specificity and predictive values of the Chinese version of the Rowland Universal Dementia Assessment Scale. *J Clin Nurs*. 2015; 24(21–22):3118–3128.
11. Basic D, Rowland JT, Conforti DA, Vratsidis F, Hill K, LoGiudice D, et al. The Validity of the Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) in a Multicultural Cohort of Community-dwelling Older Persons With Early Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23(2): 124–129.
12. Nepal GM, Shrestha A, Acharya R. Translation and cross-cultural adaptation of the Nepali version of the Rowland universal dementia assessment scale (RUDAS). *J Patient-Rep Outcomes*. 2019; 3(1):38.
13. Iype T, Ajitha BK, Antony P, Ajeeth NB, Job S, Shaji KS. Usefulness of the Rowland Universal Dementia Assessment Scale in South India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(4):513–514.

14. Daniel, B., Agenagnew, L., Workicho, A., & Abera, M. (2022). Validation of the Rowlands Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) to detect major neurocognitive disorder among elderly people in Ethiopia, 2020. PloS one, 17(1), e0262483. Erişim: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262483>.
15. Ayan G, Afacan C, Poyraz BC, Bilgic O, Avci S, Yavuzer H, et al. Reliability and Validity of Rowland Universal Dementia Assessment Scale in Turkish Population. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2019; 34(1):34–40.
16. Nielsen TR, Vogel A, Gade A, Waldemar G. Cognitive testing in non-demented Turkish immigrants - comparison of the RUDAS and the MMSE. Scand J Psychol. 2012; 53(6):455–460.
17. Nielsen TR, Jørgensen K. Cross-cultural dementia screening using the Rowland Universal Dementia Assessment Scale: a systematic review and meta-analysis. Int Psychogeriatr. 2020; 32(9):1031-1044.

## Tables:

Table 1. The Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.

	(n) / Mean ± SD
Group	
AD	87
MCI	95
Control	80
Age	69,81 ± 10,69
Education	
5 years	93
8-11 years	96
12 years	73
Gender	
Female	131
Male	131

AD (Alzheimer Disease) ,MCI (Mild Cognitive İmpairment)

Table 2: Relationship between RUDAS and MMSE

Group		MMSE	
		r	p
AD	RUDAS	0,938	<0,001
MCI	RUDAS	0,635	<0,001
Kontrol	RUDAS	0,604	<0,001

r: Spearman's rho correlation coefficient

Table 3. ROC analysis results of RUDAS and MMSE scores in predicting AD, MCI and patient groups

Sınıf		Kesme değeri	AUC (%95 CI)	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
AH	MMSE	≤23	1 (0,999 - 1)	<0,001	98,85%	100%	100%	98,77%
	RUDAS	≤23	0,998 (0,993 - 1)	<0,001	98,85%	100%	100%	98,77%
MCI	MMSE	≤26	0,971 (0,948 - 0,994)	<0,001	100,00%	90%	92%	100,00%
	RUDAS	≤25	0,976 (0,958 - 0,993)	<0,001	93,68%	90%	92%	92,31%

## Figures:

Figure 1. ROC curve for AD

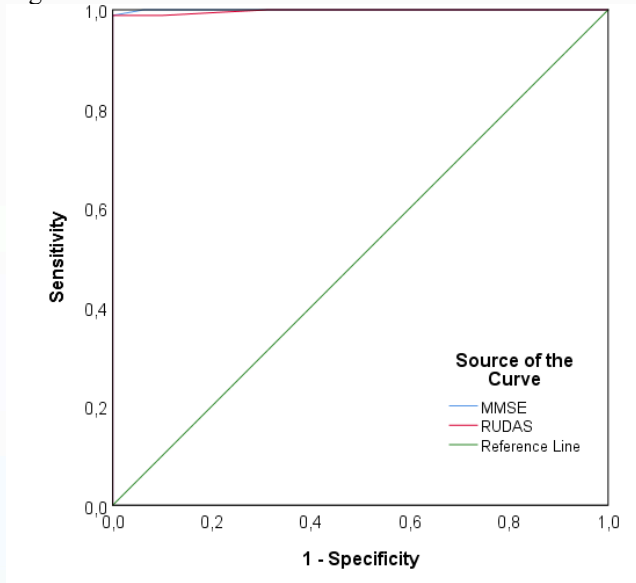
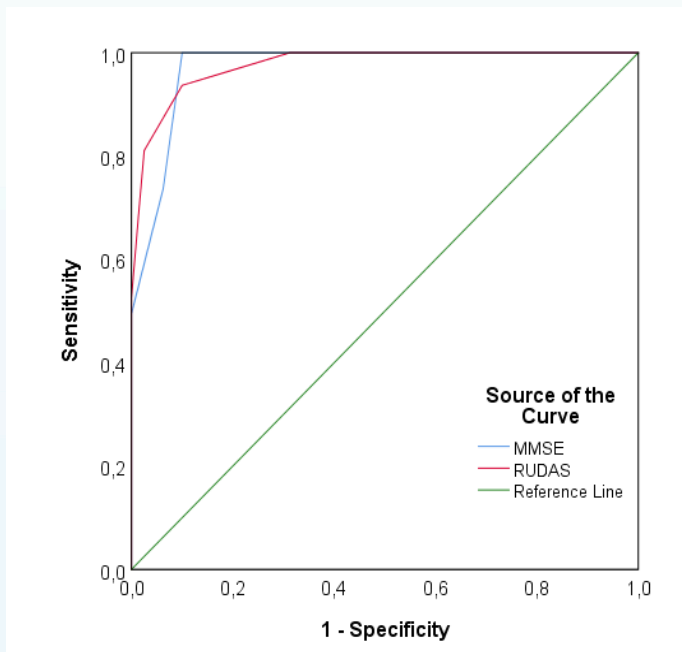


Figure 2: ROC curve for MCI



S-049

T.C. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Şehir Hastanesi Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği

## Kraniyosinostoz Hastalarında Kubbe Cerrahisinin, Cerrahi Öncesi ve Sonrası Parankimal Perfüzyon Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Dr. Süleyman Taha ASLAN

### KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ASL	: Arteriyel Spin Labeling
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>İKB</b>	: <b>İntrakraniyal Basınç</b>
PDP	: Posterior Deformasyonel Plagiosefali
FGFR	: Fibroblast Growth Faktör Reseptör
IGF	: <b>İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü</b>
ABÖS	: Ani Bebek Ölüm Sendromu
HMPAO	: Heksametilpropilen amine oksim
ECD	: Etilen Sistein Dimer
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
FDG	: Florodeoksi Glukoz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
CASL	: Continuous ASL
PASL	: Pulsed ASL
PCASL	: Pseudo-continuous ASL
T	: Tesla
ROI	: Range Of Interest (İlgi Alanı)
DLPF	: Dorsolateral Prefrontal
PM	: Premotor
SM	: Sensorimotor
PO	: Parietooksipital
OF	: Orbitofrontal
SG	: Subgenua

MT	: Midtemporal
IO	: <b>İnfraokspital</b>
CBF	: Cerebral Blood Flow
OP	: Operasyon

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 4.1** Araştırma grubunun yaşlarına (gün) göre dağılım özellikleri
- Tablo 4.2** Araştırma grubunun postoperatif radyolojik görüntüleme zamanlaması
- Tablo 4.3** Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer dorsolateral prefrontal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.4** Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer dorsolateral prefrontal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.5** Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer premotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.6** Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer premotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.7** Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer sensorimotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.8** Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer sensorimotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.9** Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer parietookspital korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.10** Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer parietookspital korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.11** Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer subgenual korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.12** Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer subgenual korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.13** Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer midtemporal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.14** Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer midtemporal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.15** Birinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.16** İkinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.17** Üçüncü katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.18** Dördüncü katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.19** Beşinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri
- Tablo 4.20** Altıncı katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

özellikleri ve ilişkileri

**Tablo 4.21** Yedinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

**Tablo 4.22** Sekizinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

**Tablo 4.23** Dokuzuncu katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

**Tablo 6.1** Sol hemisfer ortalama serebral kan akımı

**Tablo 6.2** Sağ hemisfer ortalama serebral kan akımı

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 2.1** Normal ve Sagittal Kraniosinostozlu Olguların Karşılaştırmalı 3 Boyutlu Görüntüsü (A,B: Normal / C,D: Sagittal Kraniosinostoz)

**Şekil 2.2** Trigonosefali hastasının BT görüntüleri

**Şekil 2.3** Skafoselafi BT ve MRG görüntüleri

**Şekil 2.4** Sağ koronal sinostoz BT görüntüleri

**Şekil 2.5** Mercedes-Benz tipi sinostoz 3 boyutlu BT görüntüsü

**Şekil 2.6** Pozisyonel deformasyonel plagiosefali BT görüntüleri

**Şekil 2.7** Argenta Sınıflandırması

**Şekil 2.8** Trigonosefali MRG görüntüsü

**Şekil 2.9** Sagittal sinostoz açık cerrahi rekonstrüksiyon

**Şekil 2.10** Sagittal sinostoz endoskopik cerrahi

**Şekil 2.11** Trigonosefalide açık cerrahi rekonstrüksiyon 1

**Şekil 2.12** Trigonosefalide açık cerrahi rekonstrüksiyon 2

**Şekil 2.13** Frontoorbital ilerletme

**Şekil 3.1** DLPF:dorsolateral prefrontal, PM:premotor, SM:sensorimotor, PO:parieto-oksipital, SG:subgenual,MT:midtemporal

**Şekil 3.2** Perfüzyon MRG çalışma istasyonunda serebral kan akımı ölçümü

## ÖZET

**Amaç:** Kraniosinostoz, kafatasının gelişimi sırasında kranial sütürlerin erken kapanması ile oluşan, yarık damaktan sonra en sık karşılaşılan kraniofasyal gelişim bozukluğudur. Kranial sütürlerdeki erken kapanma ile kraniumda büyüme ve gelişmenin bozulması sonucunda kafa şeklinde değişiklik olurken nörolojik fonksiyonların da etkilendiği düşünülmektedir. Hastalara uygulanan cerrahi tedavi ile kafatasında oluşturulan hacimsel genişleme ve serebral kan akımında iyileşme ile beyin dokusunun fizyolojik büyüme ve gelişmesine devam etmesi hedeflenmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen non-sendromik kraniosinostoz olgularında cerrahi öncesi ve cerrahiden 12 hafta sonra çekilen ASL sekans perfüzyon MRG ile cerrahinin beyin perfüzyonu üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 28.12.2021-16.09.2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi kliniğinde cerrahi tedavileri, preoperatif ve postoperatif tetkikleri gerçekleştirilen 10 hasta ile yapıldı. Hastalara cerrahi tedavi önerilmesini takiben preoperatif anestezi hazırlıkları ve perfüzyon MRG çekimleri yapıldı. Cerrahi tedavi ve taburculuğu takiben postoperatif 12. haftada Perfüzyon MRG çekimleri yapıldı. Preoperatif ve postoperatif elde edilen görüntüler çalışma istasyonunda karşılaştırmalı değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analiz IBM SPSS Statistics v23 yazılımı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerini karşılamayan hastaların çalışma dışında bırakılmasını takiben 9 hastanın sonuçları incelendi. Beş hastaya açık cerrahi rekonstrüksiyon dört hastaya endoskopik cerrahi uygulandı. Preoperatif ve postoperatif ortalama 87 gün sonra MRG çekimleri yapıldı. Cerrahi sonrası 7 hastada perfüzyon artışı ve 2 hastada perfüzyonda azalma oldu. Ortalama perfüzyon hızlarına bakıldığında artış saptanan yedi hastanın dördünde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p \leq 0,05$ ) azalma görülen hastaların birinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p \leq 0,05$ )

**Sonuç:** Non-sendromik kraniosinostoz hastalarında cerrahi tedavi beyin perfüzyonu üzerinde etkilidir. Perfüzyon değişikliği cerrahi teknik, cerrahi sırasında hasta yaşı ve kraniosinostoz çeşidine göre farklı olabilir. Cerrahi tedavi kozmetik düzelmenin yanında nörolojik fonksiyonların değişikliğinde de etkili olabilir. Kontrast gerektirmeyen ve non-invaziv olan ASL sekans perfüzyon MRG kraniosinostoz hastalarında cerrahinin kantatif etkinliğini göstermede başarılı bir yöntemdir.

**Anahtar kelimeler:** Kraniosinostoz, Non-sendromik, Preoperatif, Postoperatif, ASL, MRG, Perfüzyon, Serebral Kan Akımı



## ABSTRACT

**Objective:** Craniosynostosis is the most common craniofacial developmental disorder after cleft palate, which occurs with premature closure of cranial sutures during the development of the skull. As a result of premature closure of cranial sutures, the deterioration of growth and development in the cranium changes the shape of the head then affect neurological functions. With the surgical treatment applied to the patients, it is aimed to continue the physiological growth and development of the brain tissue with the volumetric expansion created in the skull and the improvement in cerebral blood flow. In our study, it is aimed to examine the effect of surgery on brain perfusion with ASL sequence perfusion MRI taken before surgery and 12 weeks after surgery in cases of non-syndromic craniosynostosis treated in our clinic.

**Materials and Methods:** The study was conducted between 28.12.2021-16.09.2022 with 10 patients who evaluated preoperatively and treated surgically at the Neurosurgery Clinic of Ankara City Hospital. After the recommendation of surgical treatment to the patients, preoperative anesthesia preparations and perfusion MRI scans were performed. After surgical treatment and discharge from hospital, perfusion MRI scans were performed 12 week after surgery. The preoperative and postoperative images obtained were evaluated comparatively at the workstation. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics v23 software. The statistical significance value was accepted as  $p \leq 0.05$ .

**Results:** After the exclusion of patients who did not appropriate the study criteria, the results of 9 patients were examined. Open surgical reconstruction performed for 5 patients and endoscopic surgery performed for 4 patients. MRI scans taken preoperatively and 87 days as avarege postoperatively. After surgery, there is perfusion enhacement in 7 patients and a perfusion impairment in 2 patients. About the average perfusion rates, the results were found to be statistically significant in four of the seven patients in whom an increase was detected ( $p \leq 0.05$ ), while the results were found to be statistically significant in one of the patients in whom a decrease was observed. ( $p \leq 0.05$ )

**Conclusion:** Surgical treatment is effective on brain perfusion in patients with non-syndromic craniosynostosis. Perfusion alteration may be different according to surgical technique, patient age at the time of surgery and type of craniosynostosis. In addition to cosmetic improvement, surgical treatment can also be effective in changing neurological functions. ASL sequence perfusion MRI, which does not require contrast and is non-invasive, is a successful method of demonstrating the quantitative effectiveness of surgery in patients with craniosynostosis.

**Keywords:** Craniosynostosis, Non-syndromic, Preoperative, Postoperative, ASL, MRI, Perfusion, Cerebral Blood Flow

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kraniyosinostoz, kalvaryumun gelişmesi sırasında kraniyal sütürlerin prematüre füzyonu ile oluşan kraniyofasyal gelişim bozukluğudur. Kraniyofasyal anomaliler içerisinde yarık damaktan sonra en sık karşılaşılan kraniyofasyal **anomalidir. Her 2000-2500 canlı doğumda 1 kişide görülmektedir** (1,2). Oluşum şekline göre basit (tek sütür) veya kompleks (birden çok sütür), primer veya sekonder, sendromik veya non-sendromik olarak sınıflandırılabilir (2).

Kraniyal sütürlerin bir veya birkaçının prematüre füzyonu anormal kafa şekil bozukluklarına neden olmaktadır. Kraniyum gelişimi sırasında kemik yapılarında gelişen bu anomalinin kraniyumun morfolojik değişimi sonrasında kozmetik olarak bozulmasının yanında fonksiyonel bozukluklara da neden olabileceği düşünülmektedir (3). Yapılan çalışmalarda kraniyosinostoz olgularında izlenen intrakraniyal basınç değişiklikleri ve serebral perfüzyon değişiklikleri kafa şekil bozukluğunun yanında fonksiyonel bozukluklar da olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak intrakraniyal basınç değişimi ve beyin parankim perfüzyon değişikliğinin kortikal fonksiyon bozuklukları ile ilişkisi tartışılmaya devam etmektedir (4,5).

Yapılan çalışmalarda kraniyosinostoz hastalarında konuşma, kognitif ve davranışsal fonksiyonlarda bozulma olduğu gözlenmiştir (6,7). Özellikle entelektüel kabiliyetlerde saptanan gerilik durumundaki sıklığın sendromik sinostozlarda normal popülasyona göre daha fazla olduğunu düşündürecek kuvvetli kanıtların olmasının yanında non-sendromik sinostozlarda da nörobilişsel fonksiyonlarda bozuklukla karşılaşılma sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir (3,8). **İntrakraniyal** basınç artışı, beyin parankiminin arteriyel beslenmesi, serebral embriyolojik oluşum sırasında sütürlere komşu beyin parankiminin yapısal bozuklukları gibi nedenlerin kraniyosinostoz hastalarında nörobilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olabileceği düşünüldüğünde sebebin sıkışmaya mı yapısal organizasyon bozukluklarına mı bağlı olduğunun tespit edilmesi uygulanan cerrahi tekniklerin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır (7,9,10).

Bizim çalışmamızda, cerrahi tedavi uygulanan 0-18 ay arası non-sendromik kraniyosinostoz hastalarında cerrahi öncesinde ve cerrahinin 12 hafta sonrasında arteriyel spin labeling (ASL) sekans perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilerek beyin parankiminin arteriyel beslenmesindeki değişikliğin gösterilmesi hedeflenmektedir. Prematür füzyone olmuş sütür komşuluğundan ve her iki hemisferden çoklu ölçümler yapılarak kraniyumun cerrahi rekonstrüksiyonu sonrasında intrakraniyal basınçtaki rahatlamının beyin dokusunun perfüzyonu üzerindeki etkisi tespit edilecektir. Saptanan sayısal değişiklikler ile cerrahinin etkinliğinin ilişkilendirilmesi planlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

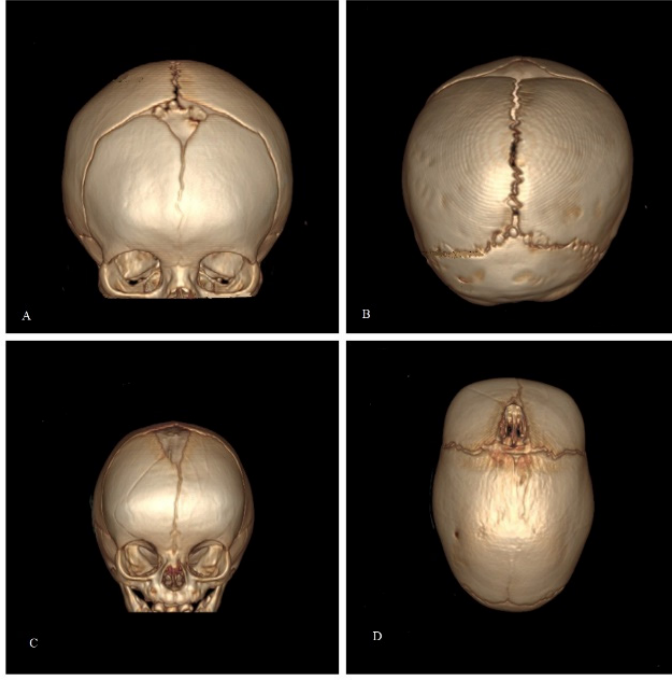
### 2.1. KRANİYOSİNOSTOZ

#### 2.1.1. Kraniyosinostoz Tanımı

Kraniyosinostoz kraniyal sütürlerin bir veya birkaçının gelişimi sırasında normal sürecinden erken kapanması olarak tanımlanabilir. Köken olarak Latince cranio (kraniyum), syn (birleşme/birlikte), ostosis (kemik ile ilgili) kelimelerinin bir araya gelmesi ile oluşur (11). Kraniyal sütürlerin erken füzyonu kafatasının ve kafa tabanının anormal büyümesine sebep olarak beyin parankiminin büyümesini ve gelişmesini etkileyebilir.

Kafatası deformiteleri ve kraniyal sütürler arasındaki ilişkinin tanımlanması ilk olarak Hipokrat ve Galen gibi hekimler tarafından yapılsa da birçok kraniyal sütürlerin erken kapanması ile ilişkili birçok deformite 16. **yüzyılda anatomist Andreas Vesalius** tarafından tanımlanmış ve De Humani Corporis Fabrica isimli eserinde resmedilmiştir (12). 1791'de ilk kez Von Sommering tarafından kafatasının büyümesinin primer olarak sütürler ile gerçekleştiği tanımlanmış ve anormal kafa şekillerinin kafatasının büyümesinin füzyone sütürlere paralel şekilde devam etmesiyle gerçekleştiğini ifade etmiştir. 1851'de ise Virchow **günlük pratikte kullandığımız, spesifik** kraniyosinostozlarda kafatasının karakteristik anormal büyüme şeklini tarif etmiş ve morfolojik olarak sınıflandırmıştır. Virchow yasasına göre, normal kafatası büyümesi sütüre **göre dik bir düzlemde olmakta iken anormal büyüme** füzyone sütüre paralel olarak gerçekleşir (13).

Kraniyosinostozun daha iyi anlaşılmasıyla ve teknolojiye ilerlemelerle kraniyosinostozu cerrahi yaklaşım yıllar içerisinde şekillenmiştir. 19. **yüzyıl ve 20. yüzyılın başlarında** sütürektomiden **kötü hasta seçimi ve yüksek mortalite nedeniyle uzaklaşılırken, 20. yüzyılın ortalarında** sütürektomi tekrar popülerleşmiştir. 20. **yüzyılın sonlarından itibaren kafatasının cerrahi rekonstrüksiyonunda doğru** kraniyosinostozu doğru cerrahi prosedür uygulanmasıyla cerrahi tedavinin popülaritesi devam etmektedir (14). Fakat günümüzde minimal invaziv tekniklerin gelişmesi ile yeni tedavi protokolleri de ortaya çıkmaktadır (13).



Şekil 2.1 Normal ve Sagittal Kraniosinostozlu Olguların Karşılaştırmalı 3 Boyutlu Görüntüsü (A,B: Normal / C,D: Sagittal Kraniosinostoz)

**Kafatası şekil bozuklukları çoğunlukla doğum eylemine bağlı geri dönüşümlü oluşumlardır. Bu nedenle yenidoğan sürecinde fizik muayene ile** kraniofasyal anomali tanısı koymak güç olabilir. Ancak gelişimsel süreçte zamanla prematür füzyone sütür nedeniyle ortaya çıkan spesifik büyüme paterni ve anormal kafa şekli sayesinde kraniosinostozdan **şüphelenilmektedir. Özellikle sendromik kraniosinostoz vakalarında aile öyküsü ve akrabalık ilişkisinin sorgulanmasının yanında diğer sistemik incelemelerin yapılması tanı ve tedavide yol gösterici olacaktır.** Kraniosinostoz tanısı koyulmasında fizik muayene ve direkt grafi yeterli olmakla birlikte tüm kafa yapısının değerlendirilmesi, eşzamanlı beyin parankim patolojilerinin saptanması ve uygun tedavi prosedürünün seçilmesinde yardımcı olması açısından olgulara bilgisayarlı beyin tomografisi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri uygulanabilir (13,15).

### 2.1.2. Kraniosinostoz Epidemiyolojisi

Kraniosinostoz her 2000-2500 canlı doğumda 1 olgu şeklinde görülür. Tek sütür etkilenimi daha sık görülür. Çoklu sütür etkilenimi vakaların %5-15'inde görülmektedir. Beyaz ırkta görülme sıklığı daha yüksektir (16). Kraniosinostoz daha çok non-sendromik olmasına rağmen, vakalarının %15-40'ı **bir sendrom ile ilişkilidir** (17). Sendromik kraniosinostozlar daha çok sporadik izlenmektedir. Ancak klinik olarak tanımlanmış Apert, Crouzon, Muenke, Pfeiffer vb. sendromlarda kraniosinostoz görülme sıklığı artmıştır (18). Sendromlarla birlikteliğinin olması, etiolojide genetik faktörlerin de bulunması, ailesel vakaların olmasını veya kardeşlerde görülme riskinin yüksek olmasını düşündürülebilir (1). Non-sendromik vakalarda morfolojik olarak %40-55 ile en sık sagittal sinostoz **görülür.** Bunun yanında koronal sinostoz %20-25, metopik sinostoz %5-15 sıklıkları ile görülmektedir. En az rastlanan lambdoid sinostoz ise %0-5 sıklığındadır (2,19).

### 2.1.3. Kraniosinostoz Histoloji ve Embriyolojisi

Kafatası embriyonun kranial **bölümünde mezoderm ve nöral krest kökenli hücrelerden** gelişir. Gestasyonel dönemde 3. haftanın ortalarında embriyonun kranial ucu gelişmeye başlar ve 5. hafta itibarıyla santral sinir sistemi, nöral tüp şeklinde tüm vücuda uzanır (20). Mezenkim **kökenli kıkırdak hacimsel olarak genişlemekte olan beyni çepeçevre sararak** kondrokraniumu oluşturur. Gestasyonel 9. hafta ile birlikte kondrokranium endokondral ossifikasyon ile kafa tabanı ve kafatası kemiklerini oluşturur (21). Kafatası kemikleri fibröz kranial sütürler ile birbirinden ayrılırlar. Metopik sütür her iki frontal kemiği birbirinden ayırırken, sagittal sütür her iki parietal kemiği birbirinden ayırır. Ayrıca frontal ve parietal kemiğin birleştiği noktada koronal sütür bulunurken, parietal ve oksipital kemiklerin birleştiği noktada lambdoid sütür bulunur (21,22). Kafatası kemiklerinde ossifikasyon **2 yaşına kadar devam eder.** Metopik sütür doğum sonrasında ortalama 3 ayda kapanırken diğer sütürlerin kapanması 2 ila 6 yaş bulur (13).

Kafatası kemiklerinin arasında sütürlerin genişlediği bazı özel bölgelerde, fontanel adı verilen esnek bağ dokusundan oluşmuş membranöz yapılar mevcuttur. Fontaneler **süt çocuğunda beyin dokusunun genişlediği ve geliştiği hızlı büyüme döneminde** kraniumun **büyümeye uyum sağlamasını sağlar.** Koronal sütürlerin metopik ve sagittal sütür ile orta hatta birleştiği bölgede dörtgen şeklinde anterior; lambdoid sütürlerin sagittal sütür ile orta hatta birleştiği bölgede posterior; kafatasının anterolateralinde her iki tarafta sfenoidal; kafatasının posterolateralinde, oksipital, temporal ve parietal kemiklerin birleşmesinde her iki tarafta mastoid olarak isimlendirilen toplamda 6 adet fontanel bulunmaktadır (21). Anterior fontanel postnatal yaklaşık 24 ay açık kalırken diğer fontaneler postnatal ilk 3 ay içerisinde kapanır.

Gelişimsel süreçte kafatasının büyüyerek son şekline ulaşması beyin parankiminin hacimsel artışına paralel olarak devam eder. Kondrokranyumun endokondral ossifikasyonu sonrasında oluşan kemik adacıkları, intramembranöz ossifikasyon ile gelişimine devam eder (20). **İntramembranöz ossifikasyon ile kraniyum içte ve dışta kompakt kısımlar ve kompakt kısımların arasında süngerimsi kısım olacak şekilde farklılaşır** (21,23).

#### 2.1.4. Kraniyosinostozların Patofizyolojisi

Kraniyosinostozun oluşumu ile alakalı tarihte çeşitli fikirler yürütülse de, modern tıp biliminde sütürlerin neden erken kapandığı net olarak anlaşılamamıştır. Eski çalışmalarda kafa tabanının anormal büyümesinin kraniyal sütürler üzerinde anormal çekim gücü oluşturması hipotezi öne sürülse de sendromik hastaların anormal kafa tabanı yapısına sahip olduğu halde, non-sendromik hastalarda normal kafa tabanı yapısı olması başka hipotezler üzerinde de düşünülmesini sağlamıştır (21). Bilim insanları tarafından sütür biyolojisi ile alakalı primer defektler veya intrauterin yaşamdaki anormal kontraksiyonlar sonrasında oluşan kompresyona sekonder kafa şekil bozukluğu oluşumu gibi teoriler öne sürülse de çevresel etkilerin yanı sıra non-sendromik ve sendromik kraniyosinostoz vakalarında birçok genetik bağlantının tanımlanması, yeni araştırmalar açısından yönlendirici olmuştur (24). Sonuç olarak normal kraniyal gelişimin beyin gelişimi ve beyni çevreleyen dokuların beyin ile senkronize büyümesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu senkronizasyon sırasında beyin, dura mater, sütür mezenkim dokusu, kemik adacıkları ve kompleks minör elemanlar arasındaki fiziksel ve biyokimyasal iletişim önemlidir (21). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmada sütürlerin kapanması veya açık kalmasında dura materin periosttan daha etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (19).

Kraniyal sütürlerin kapanması veya açık kalması sitokinlerin, büyüme faktörleri ve reseptörlerinin, ekstraselüler matriks moleküllerinin ve bir takım transkripsiyon faktörlerinin etkisine bağlı olarak düzenlenmektedir. Crouzon, Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen vb. sendromik sinostozların fibroblast growth factor receptor (FGFR) ailesini kodlayan gende mutasyon olması veya TWIST ve MSX2 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesi sonrasında oluşması araştırmacıları kraniyal sütürlerde apoptoz, farklılaşma ve proliferasyonu düzenleyen genler üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir (21,25,26). Sonuç olarak kraniyosinostoz kraniyal sütürlerdeki **bölünme ve matürasyonun regülasyonunda bozulma ile ortaya çıkan bir hastalıktır** (11,19).

Oluşum nedenleri göz önünde bulundurulduğunda kraniyosinostozlar primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir (1). **Primer vakalar ile daha sık karşılaşılmaması ve sporadik vakalar olmasına rağmen primer** kraniyosinostoz oluşum mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır (27). Sekonder kraniyosinostoz sebepleri olarak ise birçok neden üzerinde durulmuştur. Sekonder sebepler arasında valproik asit, retinoik asit gibi teratojenler, intrauterin **dönemde fetüse uygulanan dış kuvvetler**, maternal hipertiroidi, maternal sigara içimi vb. gibi hastanın kontrolü dışında gelişen durumlar olabileceği gibi metabolik hastalıklar (depo hastalıkları, raşitizm), hematolojik hastalıklar (talasemi, polisitemi), geçirilmiş **şant** cerrahisi gibi hastanın mevcut anomalileri de olabilir (13,27,28).

#### 2.1.5. Kraniyosinostozların Sınıflandırılması

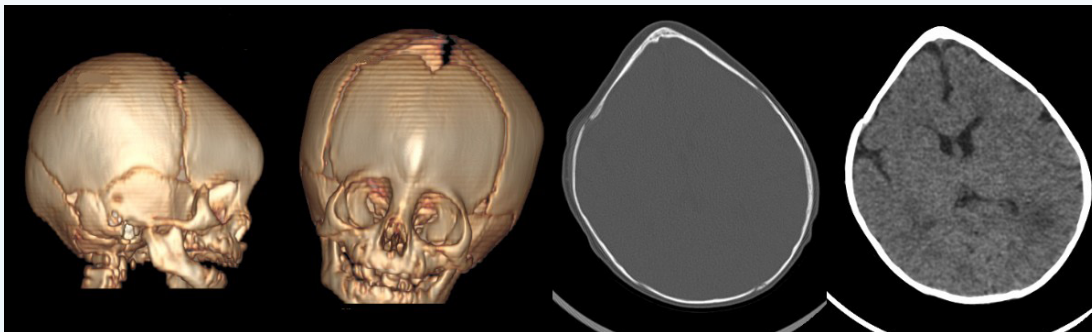
##### 2.1.5.1. Non-sendromik Kraniyosinostozlar

###### 2.1.5.1.1. Trigonosefali (Metopik Kraniyosinostoz)

Normalde insanlarda ilk kapanan sütür metopik sütürdür (29). Metopik sütürün erken kapanması ile oluşan frontotemporal **bölgenin daralıp parietal bölgenin genişlemesi sonrasında görülen** sinostoza trigonosefali adı verilir. Metopik kelimesi Yunanca alın manasına gelen metapon kelimesinden köken alırken trigonosefali kelimesi Yunanca trigonon (üçgen) ve sefale (kafa) kelimelerinin bir araya gelmesi ile oluşturulmuştur (1,30).

Geleneksel olarak skafosefali ve plagiosefali ardından tanı konulan en sık üçüncü sinostoz tipi olduğu söylenen trigonosefalinin insidansında günümüzde artış saptandığı Avrupa'da yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. 2008 yılında yayınlanan Avrupa'da 7 merkez ve 3240 vaka üzerinde yapılan çalışmada, en fazla 2000-2001 yıllarında olacak şekilde, 1997-2006 yılları arasında vaka sayılarında kayda değer artış gözlenmiştir (31). Metopik sütür sinostoz prevalansı 1975 yılında %3,7'den 2004 yılında %27,3'e yükselerek %420 artış göstermiştir (1,32).

Genelde metopik sütür nasiondan kapanmaya başlar ve 8 ayda süperiora uzanarak kapanması tamamlanır. Diğer sütürlerin tamamen kapanması 25 yaş bulabilir. İnsanların %10'unda metopik sütür tamamen kapanmayabilir (33,34). Metopik sinostozda bilateral frontal kemiklerin füzyonu sonrasında frontal lobun anterolateralde büyümesi kısıtlanır. Frontal lobun büyümeye devam etmesiyle orbita yeniden şekillenir ve hipotelorizm oluşur (1). Alında metopik sütürün kapanması sonrasında inspeksiyon ve palpasyon ile saptanan gemi omurgası (keel) şeklinde tariflenen patognomonik deformite tanı konulmasında klinik olarak yardımcıdır (35).



Şekil 2.2 Trigonosefali hastasının BT görüntüleri

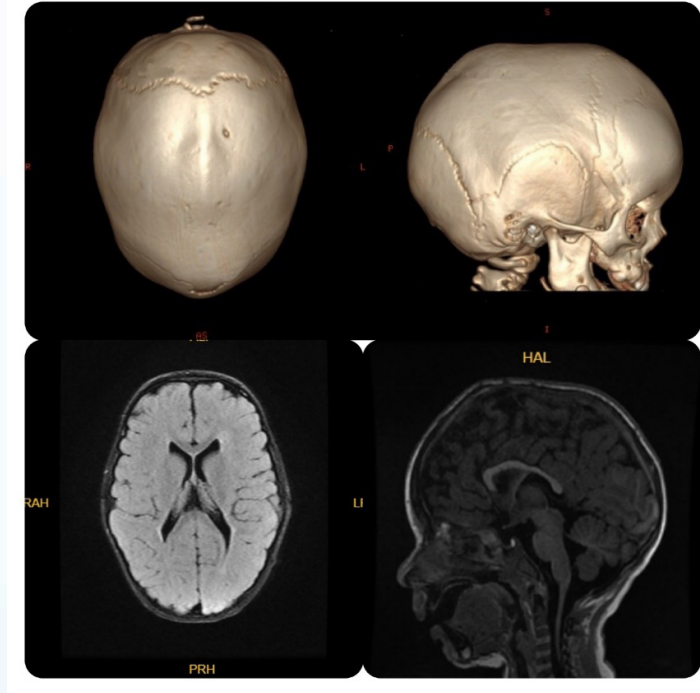
**İzole** trigonosefalik vakalarda yapılan mental ve psikolojik gelişim ile alakalı çalışmalar değerlendirme ve takip şekillerine bağlı olarak değişik sonuçlar vermiştir. Mental retardasyon, bilişsel ve davranışsal bozukluk sıklığı trigonosefalide diğer basit sinostozlardan daha yüksektir. Sidoti ve arkadaşlarının çalışmasına göre trigonosefalik çocukların yaklaşık üçte birinde bilişsel ve davranışsal bozukluk teşhis edilirken, diğer birkaç seride trigonosefalik çocuklarda nörolojik ve kozmetik gelişmenin normal sınırlarda olduğu söylenmiştir (36,37,38).

#### 2.1.5.1.2. Skafosefali (Sagittal Kraniosinostoz)

Skafosefali, kraniosinostozlar arasında en sık karşılaşılan tiptir (32). İzole sagittal sinostozların patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenle cerrahi endikasyon, cerrahi zamanı, cerrahi teknik ve cerrahi düzeltme hedefi tartışmalıdır. Sagittal sütürün erken kapanması ile kraniumun mediolateral planda büyümesi kısıtlanır. Biparietal çap azalır. Kraniumun **büyümeye devam etmesi ile kafa tabanı ve kafatası anteroposterior düzlemde uzayarak dolikosefalik görünüm oluşur**. Sagittal sütürün kapanması ile orta hatta palpabl kemik çıkıntı oluşur. Sonuç olarak “hafif bot” anlamına gelen Yunanca “scaphos” kelimesinden türetilen skafosefali oluşmuş olur (1).

Sagittal sütürün parsiyel erken kapanması sonucunda leptosefali, klinosefali, batrosefali, sfenosefali gibi farklı kafa şekillerinin olduğu sagittal sinostoz çeşitleri de tanımlanmıştır (39). Skafosefali deformitesi daha fazla kalvaryumu etkilemekle birlikte kalvaryumun transvers **düzlemde uzaması sonrasında yüz de etkilenebilir**. Skafosefalik çocuklarda sınıf 2 maloklüzyonun daha sık görülmesinin yanında nasofrontal **açıda da farklılıklar** izlenebilir (40). Hidrosefaliye ve Chiari malformasyonuna multisütürel sinostozlarda daha sık rastlanmakla birlikte bu durumlar izole skafosefalilerde genel popülasyona göre sık izlenmektedir. Bu durumun nedeni olarak superior sagittal sinüs üzerindeki kemik bası sonrasında venöz kompliyansın azalması ve patolojik venöz akım olması sonrasında BOS emilimindeki azalmadan şüphelenilmektedir. Superior sagittal sinüs çevresinde BOS birikmesi sonrasında sinüsü çevreleyen kemik yeniden şekillenerek “omega **işareti**” **oluşturur** (41).

Skafosefali her yaşta görülebilir. Diğer sinostozlardan farklı olarak yetişkin hastalara daha sık rastlanmaktadır. Skafosefali vakaları çoğunlukla sporadik olmakla birlikte %6-10 ailesel olabilir. Skafosefali görülme ihtimalinin ikizlerde yüksek olması ve monozygotik ikizlerde ihtimalin artması hem genetik hem **çevresel faktörlerin etkili olduğunu düşündürür** (1,42).



Şekil 2.3 Skafosefali BT ve MRG görüntüleri

Sagittal sütür füzyonu iki tipte sorun oluşturur. Birincisi kozmetik deformite oluşumudur ve kraniumda oluşan her deformitenin beyin parankiminde de şekil bozukluğu oluşturabileceği Aldridge ve arkadaşları tarafından düşünülmektedir (43). İkincisi ise görme bozukluğu, intrakraniyal basınç (İKB) artışı veya nörobilişsel gelişim etkilenmesi gibi fonksiyonel sorunlardır. Arnaud ve arkadaşlarının 142 hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre tedavi öncesi hastaların %13,4’ünde intrakraniyal basınç artışı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 12 aydan büyük çocukların %26,6’ında İKB 15 mmhg den büyükken 12 aydan küçük çocuklarda bu oran %7,2’dir (44). Skafosefalide görme problemleri diğer tek sütür sinostozlarından daha nadir görülmektedir. Fakat İKB yüksekliği saptanan skafosefali hastalarında görmede azalma ve papilödem izlenmiştir (1,45). Nörobilişsel değerlendirmelerde yapılan IQ testlerinde genelde sonuçların normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda IQ seviyeleri ortalamalarında artış olduğu söylenirken diğer çalışmalarda izole sagittal sinostoz hastalarında IQ ortalamasının normal sınırlar içerisinde kaldığı fakat normal popülasyonla karşılaştırıldığında performansın daha düşük olduğu ifade edilmiştir (46,47).

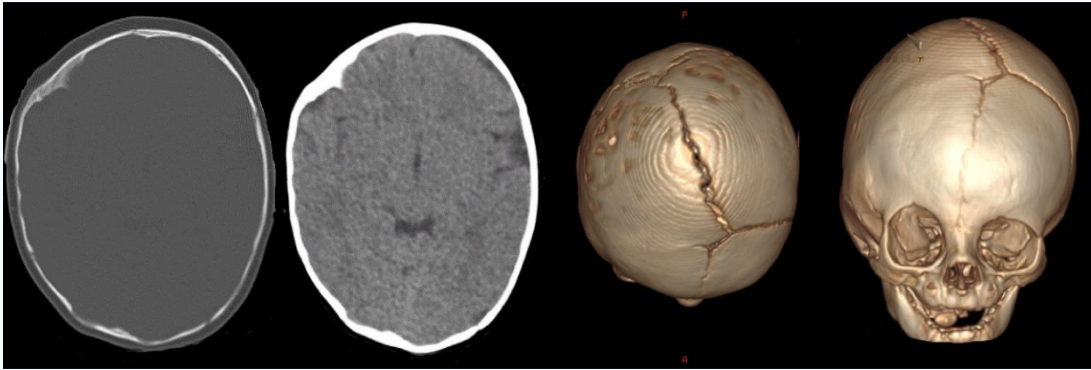
Sonuçta sagittal sütürün prematür füzyonu sonrasında bilişsel değişikliklere direkt veya dolaylı olarak neden olabilecek mekanizmalar tanımlanmıştır (1):

- İntrakraniyal basınç artışı (Renier ve ark, 1982) (48)
- Anormal kafa şekline sekonder beyin parankim bozukluğu (Speltz ve ark. 2004) (49)
- Primer beyin malformasyonu sonrasında sinostoz oluşumu ve nörolojik gelişim kusurları (Raybaud ve Di Rocco, 2007; Speltz ve ark, 2004) (49,50)
- Venöz sinüs basısı ve akımdaki değişiklik (Usami ve ark, 2016; Massimi ve ark, 2012) (41,51)

### 2.1.5.1.3. Anterior Plagiosefali (Tek taraflı Koronal Kraniosinostoz)

Plagiosefali terimi Yunanca plagio (oblik veya eğimli) ve sefale (kafa) kelimelerinin bir araya gelmesi ile oluşturulmuştur. İlk defa Virchow tarafından 1851'de tek taraflı frontal kemiğin düzleşmesi ve orbitanın etkilenmesi ile oluşan kafa şeklini tanımlamak için kullanılmakla birlikte plagiosefali terimi kraniosinostozun dışında sternokleidomastoid kası asimetrisi, uygunsuz yatış pozisyonu vb. diğer etyopatogenik faktörlerle de oluşan kafatası şekil bozukluklarının isimlendirilmesinde de kullanılmıştır. Bundan dolayı anterior plagiosefali günümüzde klinik pratikte tek taraflı koronal kraniosinostoz ile eşanlamlı olarak kabul edilmektedir (1). Diğer tek sütür kraniosinostozlardan farklı olarak patoloji kalvaryum ile kısıtlı olmayıp kafa tabanı ve yüz kemiklerinin çeşitli şekillerde etkilenmesi de söz konusudur (53). Koronal sütürün tek taraflı erken füzyonu ve kontralateral kompanzasyon sonrasında vomer, maksilla, mandibula vb. yüz kemiklerindeki asimetrik büyüme cerrahi düzeltmenin gecikmesi durumunda oksipital kemik ve kranioservikal bileşkeye kadar uzanıp tortikollise neden olabilir (52). Bu sebepten dolayı erken cerrahi müdahale hem kozmetik hem de fonksiyonel olarak daha etkilidir.

Sıklık olarak bir önceki dekata kadar sagittal sinostozun ardından ikinci sıklıkta olduğu bilinse de son yıllarda koronal sinostoz ve sagittal sinostoz sıklığının değişmeden kalması ve metopik sinostoz vakalarında artış gözlenmesi ile günümüzde metopik sinostoz sıklığının gerisinde kalmıştır (1,54). Tek taraflı koronal sinostoz, bilateral koronal sinostoz ile karşılaştırıldığında 4-7 kat daha fazla görülmekle birlikte sağ koronal sütür sola göre 2 kat daha sık etkilenmektedir (55,56). Vakaların %80-85'i sporadik olmakla birlikte vakaların %15-20'sinde sendromlarla ilişki söz konusudur (57).



Şekil 2.4 Sağ koronal sinostoz BT görüntüleri

Palpasyon ile anterior fontanelin dörtgen şeklinin bozulup asimetrik hale gelmesi ile anterior plagiosefaliden şüphelenilmesinin yanı sıra karakteristik bulguları da mevcuttur. Bunlar arasında, füzyone sütür ile aynı tarafta alında düzleşme ve orbitanın sığlaşması sonrasında vertikal çapın büyümesi; supraorbital çizginin geri ve yukarı hareketi; hipertelorizm; palpebral fissürün transvers düzlemde kısalması; şaşılık (orbita ve trochlear kasın yer değişikliğine bağlı); ekstraokuler kasların dezorganizasyonu sonrasında tortikollis; temporomandibular eklem dislokasyonu; çene ve burun ucunun füzyone sütürün tersinde yer değiştirmesidir (1). Tek taraflı koronal sinostoz ile ayırıcı tanı yapılırken sütür füzyonunun ve fenotipik özelliklerin doğumda mevcut olması ve büyümeyle ilerleyici olmasının yanında fizik tedavi ile düzelme olmaması tanıyı koronal sinostozla yaklaştıran durumlardır.

Orbita, kalvaryum ve kafa tabanının çeşitli oranlarda etkilenmesi semptomları da çeşitlendirmektedir. Orbitanın deformasyonu ile vakaların %60-90'ında şaşılık ve astigmatizm gözlenmektedir (58,59). Göz hareketleri ve görme alanı kusurları diğer tek sütür sinostozlara göre anterior plagiosefalide fazla görülmekle birlikte görme keskinliği sıklığında farklılık saptanmamıştır (60). Bunun yanında ekstraokuler kasların hipofonskiyonu ile tortikollis sık olarak izlenmektedir. Oküler anomaliler cerrahi sonrasında aylarca sebat etse de çoğunlukla düzelmektedir (61,62).

Tek taraflı koronal kraniosinostoz hastalarında nörokognitif gelişimin etkilenmesinin diğer kraniosinostozlardan daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bunun sebebi olarak görme keskinliği, görme alanı defektleri ve göz hareketlerindeki patolojiler sonrasında görme ve anlama yeteneklerinin etkilenmesi olabileceği düşünülmektedir (1,6). Anterior plagiosefalide tek taraflı etkilenme olduğu göz önünde bulundurulduğunda sol dominant beyinde sol tarafın etkilenmesi durumunda dil ilişkili öğrenme bozuklukları veya okuma ile ilgili bozukluklarla karşılaşılabilir düşünlürken sağ taraflı etkilenme olduğunda sosyal fonksiyonlar ve hayal kurma gibi bozuklukların oluşabileceği düşünülebilir (3,46,63). Özetle anterior plagiosefali hastaları çoğunlukla sınırda normal IQ ve sınırda normal psikomotor

gelişim özelliklerine sahip olsalar da vakaların %35-40'ında, normal popülasyondan 3-5 kat daha fazla dil ve öğrenme gibi kognitif fonksiyonların etkilenmesi söz konusudur (6,46).

#### 2.1.5.1.4. Posterior Sinostotik Plagiosefali (Lambdoid Kraniyosinostoz)

Lambdoid sütürün kraniyosinostozu klinik olarak posterior sinostotik plagiosefali olarak tanımlanır ve ayırıcı tanısı yapılması gereken en önemli klinik posterior pozisyonel plagiosefalidir. Posterior sinostotik plagiosefalide lambdoid sütür prematür füzyone izlenirken posterior pozisyonel plagiosefalide sütür ve kraniyum normal yapıdayken dış kuvvetlerin etkisi söz konusudur (64). İzole lambdoid sinostoz çalışmalarda ortalama 10000 canlı doğumda 0.3 sıklığında olup tüm kraniyosinostozların %1-5,5'ini oluşturur (1,65). Lambdoid kraniyosinostozların %15'inde bilateral prematür sütür füzyonu söz konusudur (66).

Pozisyonel ve sinostotik posterior plagiosefali ayırımında prenatal ve erken postnatal detaylı öykü alınmasıyla birlikte baş çevresi takipleri önemlidir. İkiz gebelik, makrozomi, zorlu doğum, prematür doğum vb. durumlarla pozisyonel plagiosefali hastalarının öykülerinde daha sık karşılaşılr. Doğumda yuvarlak kafa şekline sahip olup takip eden hafta veya aylarda kafa şeklinde düzleşmeye rastlanması pozisyonel plagiosefali tanısını daha çok akla getirir (1,67).

Kafa şeklinin değerlendirilmesi sırasında pozisyonel plagiosefalide tek taraflı oksipitoparietal düzleşme, aynı taraftaki kulağın anteriora yer değiştirmesi, aynı taraf alında kabarma ve belirginleşme, karşı taraf alında düzleşme ve karşı taraf oksipitoparietal kabarma ve belirginleşme mevcuttur. Lambdoid kraniyosinostozda ise aynı taraflı oksipitomastoid belirginleşme ve aynı taraf kulakta inferoposteriora doğru yer değişikliğinin yanında karşı frontal ve parietal kısımlarda kabarma ve belirginleşme mevcuttur. Lambdoid kraniyosinostozda pozisyonel plagiosefaliden farklı olarak, mastoid kemikte oluşan deformite sonucunda oksipital kafa tabanının eğik şekilde gelişmesi ile karakteristik "windswept" deformitesi gözlemlenebilir. Hem pozisyonel plagiosefalide hem de sinostotik plagiosefali mastoid kemik etkilenmesi olduğundan tortikollis görülebilir (1,67).

Bilateral lambdoid sinostozda oksipital bölgede düzleşme ve genişleme görülür. Bu durumda beyin gelişimini kompanse edilmesi için verteks süperiora uzar ve bilateral kulaklar anteroinferiora yer değiştirir. Çalışmalarda bilateral lambdoid kraniyosinostoz olgularının %86'sında intrakraniyal basınç artışı raporlanmıştır (68,69).

#### 2.1.5.2. Non-sendromik Plurisutural Kraniyosinostozlar

Multipl sütür füzyonu olup kraniyofasyal sendromlar ile ilişkilendirilmeyen kraniyosinostozlar için kompleks kraniyosinostoz terimi kullanılır. Kompleks kraniyosinostozlar günlük pratikte oldukça nadir rastlanılan durumlardır. Chumas ve arkadaşlarının 1997'de yayınladığı bir araştırmaya göre iki sütürden daha çok sütürün etkilendiği sinostozlar tüm non-sendromik kraniyosinostozların yaklaşık %1'ini oluşturur (1,70).

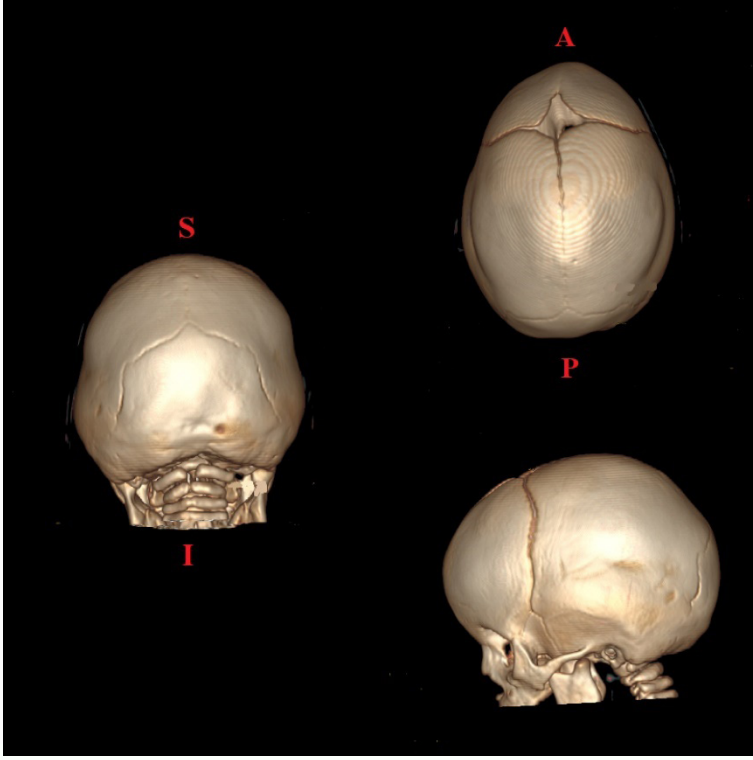
##### 2.1.5.2.1. Oksisefali

Yunanca oxis (ok ucu anlamında) ve cephalé (kafa anlamında) kelimelerinin bir araya gelmesi ile oluşturulan oksisefali, anterior fontanelin kenarlarının prematür füzyonuna sekonder anterior fontanelin büyük çoğunluğunun osifiye olarak fontanelin yerinde ok başı benzeri çıkıntı oluşturması ile oluşan ve palyaço şapkasına benzetilen kafa şeklidir (71). Oksisefalide bilateral koronal sütürün ve sagittal sütürün prematür füzyonu söz konusudur. Sagittal sütürde etkilenme olmaksızın sadece bilateral koronal sütürün prematür füzyonuna ise Yunanca kısa kafalılık anlamına gelen brakisefali ismi verilmiştir (1).

Oksisefalide baş çevresi küçülmekle birlikte sefalik indeks artmaktadır. Frontal kemiklerin anteriora doğru gelişmesinin azalıp kalvaryumun vertikal gelişmesinin devam etmesi ile kalvaryum gelişimi eksantrik şekilde devam eder. Viserokraniyumun horizontal ve vertikal büyümesinde asimetri olması ile maloklüzyona rastlanabilir (2,73). Renier ve arkadaşlarının 129 hasta üzerinde 1997'de yaptığı araştırmaya göre oksisefali hastalarının ilk mental değerlendirme sonuçlarına göre hastaların üçte birinin IQ değerleri 80'in altında olmakla birlikte, hastaların %17'sinde papilödeme rastlanmıştır. Aynı çalışmada hastaların intrakraniyal basınçlarına bakıldığında hastaların üçte ikisinde intrakraniyal basınç artışı tespit edilmiştir. İntrakraniyal basınç artışı olan hastaların %64'ünde fundoskopi normal olarak saptanmıştır (72).

##### 2.1.5.2.2. Mercedes Benz Tipi Kraniyosinostoz

Bilateral lambdoid sütürün ve sagittal sütürün prematür füzyonu ile oluşan kompleks sinostoz tipi 1998 yılında Moore ve arkadaşları tarafından bulunan Mercedes Benz tipi terimi ile tariflenmiştir (74). Mercedes Benz tipi sinostozda bilateral lambdoid sütür ve sagittal sütürün erken kapanması sonrasında posterior fossada 3 boyutlu büyüme kısıtlanması olur. Anterior fossanın kompensatuar büyümesi ile karakteristik kafa şekli oluşur. Bu hastalarda frontal genişleme ve belirginleşme, anterior fontanelin genişlik artışı, koronal sütürlerin posteriora doğru yönelimi, kulakların inferiora yönelimi söz konusudur (1,74).



Şekil 2.5 Mercedes-Benz tipi sinostoz 3 boyutlu BT görüntüsü

Serebellum ve beyin sapı gelişimi hayatın ilk iki yılında oldukça hızlıdır. Posterior fossadaki gelişim geriliği kronik tonsiller herniasyon, Chiari malformasyonu oluşumunun yanında dramatik vakalarda santral apne, vokal kord paralizisi, bulber palsi ile karşılaşılabilir (75,76,77).

### 2.1.5.3. Sendromik Kraniosinostoz

Kraniosinostozun meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülen faktörlerden bir tanesi de genetik anomalilerdir. Kraniofasyal sendromlarda temel olarak altı farklı gende mutasyon tanımlanmıştır. Bu genler FGFR1, FGFR2, FGFR3, MSX2, TWIST ve EFNB1 genleridir. Bu genlerin tanımlanmasının prematür füzyonun gelişim basamaklarının anlaşılması ve klasifikasyonların yapılmasında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Kraniosinostozun meydana gelmesinde söz konusu olan bu altı gen kranial sütürlerdeki hücreler arası iletişim, farklılaşma ve proliferasyon gibi histolojik özelliklerde belirleyici rolde. Bundan dolayı mutasyon varlığında kraniofasyal gelişimde çok odaklı etkilenmeden bahsedilebilir. Hastalarda kraniosinostoz ile birlikte intrakraniyal basınç artışı, hidrosefali, siringomyeli, Chiari malformasyonu vb. klinikler de mevcut olabilir. Bu nedenle sendromik kraniosinostozlar kompleks klinik tablolarıdır. Takip ve tedavi aşamalarında dikkatli ve altta yatan patofizyolojiye uygun modalitelerin seçilmesi önemlidir (1).

#### 2.1.5.3.1. Crouzon Sendromu

Crouzon sendromu otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren bir sendromdur. Kraniosinostozda sekonder yüz kemikleri ve yüz yapılarındaki değişimler ile karakterizedir. Kromozom 10q'da bulunan FGFR2 geni veya kromozom 4p'de bulunan FGFR3 geninde mutasyon söz konusudur. Temel özellikleri; hipertelorizm, ekzoftalmus, papağan gagası şeklinde burun, kısa üst dudak, hipoplastik maksilla ve mandibular prognatizmdir. 1912 yılında ilk kez Crouzon tarafından tanımlanmış ve 1959'da Shiller tarafından otozomal dominant kalıtımı gösterilmiştir (78,79). Prevalansı milyonda 16,5 vaka şeklindedir. Cinalli ve arkadaşlarının 68 hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre vakaların yaklaşık %73'ünde kronik tonsiller herniasyon mevcuttur (75).

#### 2.1.5.3.2. Apert Sendromu

Wheaton'un 1894'te kraniosinostoz ve sindaktili birlikteliğinden bahsetmesini takiben Apert'in 1906'da sendromu tam olarak tanımlaması ile Apert sendromu tanımlanmıştır (80,81). Kromozom 10q'da bulunan FGFR2 geninin heterozigot mutasyonu söz konusudur. Yaklaşık 65.000-165.000'de bir canlı doğumda karşılaşılır. Patogenezi ileri paternal yaşta bahsedilmektedir. Ellerde ve ayaklarda sindaktili, plurisutural sinostoz ve fasyal hipoplazi ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %10'unda hidrosefali mevcutken %2'sinde Chiari malformasyonu mevcuttur (1).

#### 2.1.5.3.3. Pfeiffer Sendromu

Otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren bu sendrom 1964'te Pfeiffer tarafından tanımlanmıştır. Kromozom 8'de FGFR1 geninde veya kromozom 10'da FGFR2 geninde heterozigot mutasyon mevcuttur. Karakteristik olarak kraniosinostozun yanında el ve ayaklarda deformiteler görülmektedir. Belirgin başparmaklar ve geniş ayak parmakları karakteristik olarak görülen hastalarda Apert sendromundan daha az sıklıkla sindaktili de görülebilir (1,82).



#### 2.1.5.3.4. Yonca Yaprağı (Cloverleaf) Kafatası (Kleeblattschadel sendromu)

Koronal, posterior sagittal ve lambdoid sütürlerin prematür füzyonu sonrasında kraniyumun büyümekte olan beyine adaptasyonu ile oluşan yonca şeklinde kafatası ile karakterize durumdur. Vakalarda frontal ve bitemporal büyüme ve belirginleşme mevcuttur. Kafatası deformitesinin yanında intrakraniyal basınç artışı ile hidrosefali, Chiari malformasyonu, venöz drenaj anomalileri mevcut olabilir (83).

#### 2.1.5.3.5. Saethre-Chotzen Sendromu

Otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Koronal sütürün çeşitli şekillerde erken füzyonunun yanında parmaklarda parsiyel sindaktili ve kısa parmak, kısa saç çizgisi, belirgin burun ve ptosis ile karakterizedir (84).

#### 2.1.5.3.6. Muenke Sendromu

Muenke sendromunda FGFR3 mutasyonu söz konusudur. Tek taraflı veya bilateral koronal sinostoz mevcuttur. Genellikle koronal sinostoz tanısı alan hastalarda FGFR3 mutasyonunun gösterilmesi tanı koyulur. Hastalarda supraorbital bölge geniş olarak izlenirken alın anteriora çıkıntı yapmış şekilde gözlenir. Komorbiditeleri diğer kraniyofasyal sendromlara göre daha azdır (13,85,86).

#### 2.1.5.3.7. Kraniofasyal Displazi

Kalıtımı X kromozomuyladır. Asimetrik şekilde olan bikoronal sinostoz ile birlikte hipertelorizm, dalgalı saç, ayrık ön dişler, bifid burun ile karakterizedir (87). Nörokognitif gelişim genellikle etkilenmemekle birlikte tedavisi genellikle kozmetik sebeplidir (88).

#### 2.1.5.3.8. Carpenter Sendromu

Nadir rastlanan bir sendromdur. Otozomal resesif kalıttır. Çeşitli şekillerde kraniyosinostozun yanında polisindaktili mevcuttur (89).

#### 2.1.5.4. Sekonder Kraniyosinostoz

Kraniyosinostozlar oluşum şekline göre sınıflandırıldığında primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Genellikle günlük pratikte primer sinostozlar ile karşılaşılırken, az sayıda da olsa, metabolik; hematolojik veya ilaç ilişkili sekonder kraniyosinostoz vakalarına da rastlanılabilir. Bunun yanında şant operasyonu yapılmış hastalarda fazla drenaj olması ile de kraniyosinostoz gelişimi söz konusu olabilir. Bu tip patolojik durumlara sekonder oluşan kraniyosinostozlar sekonder kraniyosinostoz olarak gruplanır (1).

##### 2.1.5.4.1. Metabolik Nedenli Kraniyosinostozlar

- Riketsiya:** Metabolik nedenli en sık kraniyosinostoz hipofosfatemik riketsiya hastalarında görülür. Çalışmalarda insidansı %12 ile %46 arasındadır (90). Primer sinostozlardan farklı olarak doğumda kraniyosinostozla rastlanmaz. Tipik olarak daha büyük yaşlarda görülür. X'e bağlı hipofosfatemik riketsiya hastalarında erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. En sık sagittal sütür etkilenimi olur (91,92). Cerrahi endikasyonları non-sendromik sinostozlar ile aynıdır. Ancak hasta yaşının büyüklüğü ve kemik yapısındaki displaziler nedeniyle cerrahisi daha zordur (93).
- Tiroit Alakali Hastalıklar:** Oluşum mekanizması net olarak ortaya konamasa da çalışmalarda tiroit hastalığı olan çocuklarda kraniyosinostoz gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur (94). Bunun yanında gebelik sırasında subklinik veya aşikar tiroit hastalığının olması kraniyum gelişiminin etkilenmesi veya kraniyosinostoz oluşumu açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir. Alttan yatan mekanizmanın tiroit hormonunun veya antikorların direkt olarak sütür üzerinde etkili olduğu ve sütürdeki IGF-1 ilişkili osteoblastik aktiviteyi artırdığı düşünülmektedir (95).
- Lizozomal Depo Hastalıkları:** Lizozomal depo hastalıklarında mukopolisakkaridoz ve mannozidoz hastalarında kraniyosinostoz görülebilir. Mukopolisakkaridoz hastalarında çeşitli kraniyal anomaliler görülebilir. Ancak çalışmalarda mukopolisakkaridoz tip 2 olgularında kraniyosinostoz görüldüğü bildirilmiştir. Daha çok sagittal ve metopik sütür etkilenmesi söz konusudur (96). Mannozidozda ise tekli veya çoklu sütür etkileniminden bahsedilmektedir. Lizozomal depo hastalıklarında semptomatik intrakraniyal basınç artışı olması durumunda cerrahi önerilmektedir (97).

##### 2.1.5.4.2. Osteopetrozis:

Mermer kemik hastalığı olarak da bilinen osteopetrozis osteoklast disfonksiyonu sonrasında kemiğin yeniden şekillenmesinde bozulma ve kemik dansitesinde artış ile seyreden bir hastalıktır. Nadir bir patoloji olmakla birlikte otozomal resesif kalıtıldığı formda insidansı 250.000 doğumda bir olarak görülürken otozomal dominant formda 100.000 doğumda beş olarak bulunmuştur (98). Klinik olarak asemptomatik hastalıktan fatal şekilde seyreden forma kadar çok çeşitlidir. Otozomal resesif kalıtılan şekli daha çok bebeklik çağında görülüp daha ağır seyrederken otozomal dominant formu adolesan çağda rastlanır ve daha hafif seyreder (99). Hastalarda kemik yapı-yıkım dinamiğinin değişimi kraniyofasyal morfolojik değişimlere de sebep olur. Kraniyum kemiklerinin yenilenmesindeki bozukluk prematür sütür füzyonuna sebep olabileceği gibi kraniyal sinir foraminalarında stenoz oluşturarak kraniyal sinir parezileri de oluşturabilir. Aynı zamanda beyin omurilik sıvısı dinamiğini bozarak hidrosefaliye de sebep olabilir (100). Ayrıca kemik kompozisyonundaki değişim ile meydana gelen kemik iliğindeki yer değişiklikleri kemik iliği fonksiyonunu etkileyerek hematolojik bozukluklara da zemin hazırlar. Bu kompleks durumlar nedeniyle vakalara dikkatli yaklaşılması gerekmektedir (101).

##### 2.1.5.4.3. Şant İlişkili Kraniyosinostoz:

Kraniyumun büyümesinde etkili olan kuvvetlerden biri de gelişmekte olan beynin kraniyuma uyguladığı basınçtır. Şant takılmış hastalarda beyin omurilik sıvısının sürekli drenajı beyin hacminde azalma ve intrakraniyal hipotansiyona sebep olabilir. Şant takılan hastaların %1-

5,4'ünde sekonder kraniyosinostoz geliştiği tahmin edilmektedir (102). Şant drenajının fazla olduğu ve slit ventrikül görülen hastalar kraniyosinostoz gelişimine daha açıktır. Araştırmalarda hidrosefali gelişimi ile sekonder kraniyosinostoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da prematüre hastalarda ve meningomyelose hastalarında riskin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Şant ilişkili sinostoz, şant operasyonunu takiben birkaç ay ile 2-3 yıl içerisinde gelişmektedir. Tek sütürde etkilenme olabileceği gibi çoklu sütür etkilenmesi de olabilir. Bundan dolayı tedavi modalitesi hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (103).

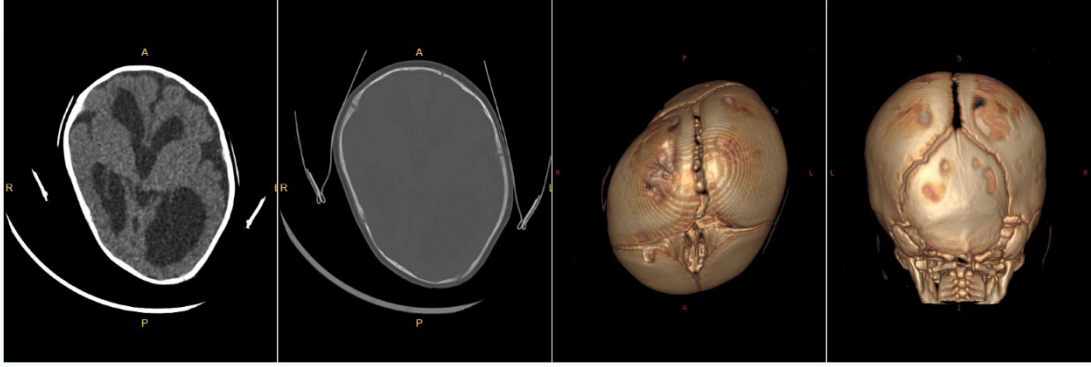
### 2.1.6. Kraniyosinostoz Hastalarının Tanısal Değerlendirilmesi

Kraniyosinostoz tanısı koyulurken öncelikli olarak ayrıntılı doğum öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş öğrenilmelidir. Doğum öyküsü alınırken doğum şekli, gebelik sırasında geçirilmiş enfeksiyonlar, maternal ilaç kullanımı vb. bilgiler primer veya sekonder kraniyosinostoz ayırımında önemlidir. Soygeçmişte kraniyosinostoz öyküsü veya tanıli sendrom bulunması sendromik veya non-sendromik kraniyosinostoz ayırımında önemlidir. Öykü alınmasını takiben detaylı fizik muayene yapılması tanı ve tedavide yol göstericidir. Örneğin baş çevresi takibi büyüme gelişme açısından fikir verirken, takiplerde hızlı artış hidrosefali vb. komorbiditelerin araştırılmasını gerektirebilir. Hali hazırda inspeksiyon ve sütür hattına yapılan palpasyonun tanı koymada büyük önemi olmakla birlikte ekstremiteelerde veya viserokraniyumda özellikli bir bulguya rastlanması sendromik sinostozlara yönlendirebilir.

## 2.2. POSTERİÖR DEFORMASYONEL PLAGİOSEFALİ (PDP)

### 2.2.1. PDP Tanımı

Primer olarak anormal sütür füzyonu olmaksızın prenatal veya postnatal kafatasına uygulanan kuvvetlere sekonder olarak kafatasında oluşan deformiteye posterior deformasyonel plagiosefali (PDP) adı verilir (104). Klinik olarak kafatasında asimetric bir deformasyon olabileceği gibi oksipital düzleşme şeklinde takip edilen simetric deformasyon da olabilir. Oksipital düzleşme ile oluşan simetric kafatası deformasyonu bazı kaynaklarda Posterior Deformasyonel Brakisefali şeklinde adlandırılır. Doğumu takiben yaşamın ilk aylarında kafatasında büyümeyle birlikte hızlı şekil değişikliklerinin olması nedeniyle kendiliğinden düzelen deformasyonlar görülebilir. PDP tanısı asıl olarak en az 4-6 hafta boyunca sebat eden deformiteler için kullanılan terimdir (105).



Şekil 2.6 Pozisyonel deformasyonel plagiosefali BT görüntüleri

### 2.2.2. PDP Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Kafatası deformasyonunun tarihi M.Ö 5. yüzyıla kadar dayanır. Hipokrat insanların kafa şekillerini kasten değiştirdiklerinden bahsetmiştir. Benzer uygulamaların tarih öncesi dönemlerde Peru, Mısır, Maya halkları gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde de olduğu ve altta yatan nedenin kültürel uygulamalar olabileceğinden bahsedilmiştir (106). Ancak son 20 yılda PDP olgularında ciddi bir artış olması ve rastlanmaya devam edilmesi üzerine PDP hakkında yayınların sayısı artmış, tanı ve tedavi yönergeleri ortaya çıkmıştır. Olgulardaki hızlı artış uluslararası literatürde de kabul edildiği üzere 1992'de Ani Bebek Ölüm Sendromu (ABÖS) sıklığını azaltmak adına Amerikan Pediatrik Akademisi'nin tavsiye ettiği sırtüstü yatış kampanyasına dayandırılmaktadır (107,108). Çünkü kampanya sonrası yeni uyku pozisyonu ile ABÖS sıklığı belirgin azalırken PDP sıklığı dramatik artmıştır. O'Broin ve arkadaşlarının çalışmasına göre 1990'larda PDP insidansı 1/300 olarak tahmin edilirken 2000'lerin başında prevalans %8 olarak rapor edilmiştir (109). Son 10 yıla bakıldığında Mawji ve arkadaşlarının 2013'te yayınladığı çalışmasında 7-12 haftalık çocuklara bakıldığında 205 olgu ile insidansın %46,6 olduğu bulunmuştur (110). Olguların çoğunun Argenta sınıflandırmasına göre hafif olgular olduğu ve etkilenen tarafın %63,2 ile sağ taraf olduğu belirtilmiştir (111).

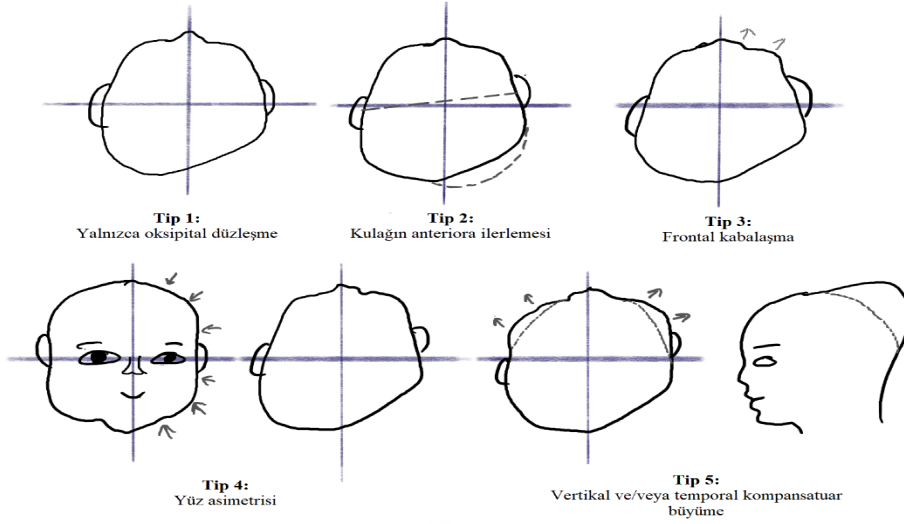
Sırtüstü yatış kampanyası PDP gelişimi artıran bir faktör olsa da tek etiyolojik faktör değildir. PDP gelişimi ile alakalı gözlemsel çalışmalar hakkında literatür taraması yapıldığında risk faktörleri prenatal, perinatal ve postnatal olarak gruplandırılabilir. Prenatal risk faktörlerine örnek olarak erkek cinsiyet, ilk çocuk, genç ebeveynlik, düşük sosyoekonomik düzey verilebilir (112). Perinatal en sık karşılaşılan risk faktörleri olarak obstetrik girişimler (forseps kullanımı vb.), makrozomi, makrosefali ve prematürüden bahsedilebilir (113). Postnatal risk faktörlerine örnek olarak az pozisyon değişikliği ile supin yatış, tortikollis, tek taraflı yatış, sadece biberon ile beslenme, kısa karın üstü aktivite zamanı, nörolojik defisit, gelişim geriliği, cerrahi girişim (v-p şant) verilebilir (114).

### 2.2.3. PDP Tanısal Değerlendirme ve Ayrırtıcı Tanısı

PDP'nin tanısında en önemli nokta kraniyosinostotik plagiosefaliden ayrırt edilmesidir. Tanısal çalışmalarda ilk olarak yapılması gereken öykü alınmasıdır. Öykü içerisinde gebelik veya doğumla alakalı bir anormal durumdan bahsedilmesi PDP'yi daha çok düşündürürken;

olmaması sinostotik plagiosefaliyi düşündürülebilir. Ardından geniş bir fizik muayene yapılması gereklidir. Postüral anomaliler, tortikollis, boyun hareket kısıtlılıkları, nörolojik defisitler ortaya konmalı ve sütürler palpe edilmelidir.

PDP olgularında sefalometrik ölçüm yapmak hastalığın derecesinin belirlenmesi ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından önemlidir. PDP'nin derecesini belirlemede günlük pratikte en sık kullanılan yöntem Argenta sınıflandırmasıdır. Argenta sınıflandırması ölçüm gereksizinspeksiyonda mevcut bulguların skorlanması ile elde edilen bir sınıflandırmadır (115). Subjektif bir skorlama olması farklı değerlendiricinin olguların ağırlığını farklı saptamasını ve farklı sınıflandırmasını sağlayabilir (116).



Şekil 2.7 Argenta Sınıflandırması

Nörolojik Cerrahlar Kongresi tarafından literatürde mevcut makalelerin incelenmesi ile 2016 yılında tanıya yardımcı bir yönerge oluşturulmuştur. Buna göre PDP tanısında altın standart tanı yöntemi fizik muayenedir (107). Tanıdan şüphelenilmesi durumunda birinci basamak tanı metodu olarak USG, radyografi, bilgisayar destekli topografik taramalar, stereofotogramometri önerilmektedir. Birinci basamak tanı metotlarının başarısız olması durumunda BT tanıda tercih edilmelidir (117).

Mevcut tüm tanı ve takip metotları değerlendirildiğinde, modern görüntüleme metotlarına rağmen, PDP olgularının tanı ve takibinde en değerli metot sefalometrik ölçümlerdir (118).

#### 2.2.4. PDP Olgularının Yönetimi

PDP olgularında risk faktörlerinden korunmak en etkili tedavi yaklaşımıdır. Doğum travması yoksa postnatal süreçte PDP yönetimi daha kolaydır. Postnatal dönemde bebeğin kafa pozisyonunun bakım veren kişi tarafından değiştirilmesi şeklinde tanımlanan pasif konumlandırma metodu veya bebeğin dikkatini çekerek kafasının pozisyonunu kendisinin değiştirmesini sağlama şeklinde aktif konumlandırma metodu kullanılarak PDP'den korunma sağlanabilir (1).

Tedavi seçenekleri incelendiğinde yeniden konumlandırma eğitimi, fizik tedavi, yeniden konumlandırma yastıkları ve kask tedavisi olarak dört farklı seçenek karşımıza çıkmaktadır (107). PDP'nin kendiliğinden düzelme ihtimali yüksek olsa da tedavinin hedefi olguların tedavisine tanıyı takiben en hızlı şekilde başlayıp sonuçta elde edilen kafa şeklinin daha tercihi olmasını sağlamaktır (119).

Yeniden konumlandırma eğitimi tek olarak kullanıldığında hafif vakalarda daha etkiliyken orta şiddette vakalarda etkinliğin artırılması amacıyla tedaviye fizik tedavi de eklenmelidir. Kask tedavisi ise orta şiddette veya ağır olgularda kullanılmaktadır. Olgulara kask tedavisi uygulanması günde birkaç saat şeklinde başlayıp günün 23 saatinde takılması planlanacak şekilde kademeli artırılmalıdır. Tedavi süresi ise olgunun şiddetine göre iki ile altı ay arasında olacak şekilde olguya özel olarak belirlenmelidir (106,120).

#### 2.3. PEDIATRİK KAFATASI VE BEYİN PATOLOJİLERİNDE GÖRÜNTÜLEME MODALİTELERİ

Pediyatrik yaş grubunda beyin ve kafatasının patolojilerinin tanısında görüntüleme hayati rol oynar. Özellikle yıllar boyunca tanık olduğumuz hızlı gelişmeler, pediyatrik yaş grubunun beyinde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin anlaşılması konusunda büyük katkı sağlamıştır. Görüntüleme tekniklerinin yardımı ile fizyolojik ve patolojik durumların birbirinden ayırt edilmesi tanının netleştirilmesine ve tedavi şekline karar verilmesine yardımcıdır.

### 2.3.2. Radyografi

Radyografi kafatasının değerlendirilmesinde kullanılan en eski görüntüleme tekniğidir. Düşük fiyatı ve kolay ulaşılabilirliği daha çok kullanılmasını sağlamıştır. Bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında radyasyon dozu daha düşüktür. Kullanılma endikasyonları olarak yaygın kemik hastalıklarının taranması, 2 yaşından küçük nörolojik olarak intakt kaza dışı travma taraması (örneğin istismar), yabancı cisim aranması, cerrahi implantların değerlendirilmesi, kraniyosinostoz taraması sayılabilir (121).

### 2.3.3. Ultrasonografi (USG)

Ses dalgalarının doku içerisindeki davranışı ile görüntü elde etme metodu olan ultrasonografinin kemik dokuda penetrasyonunun az olması nedeniyle kafatasında kullanımı kısıtlıdır. Henüz kapanmamış fontaneler aracılığı ile özellikle 2 yaşından küçük ve saç dokusu az çocuklarda beyin parankiminin USG ile görüntülenmesi sağlanabilir. Bunun yanında kafatasını çevreleyen skalp dokusunun lezyonlarında da USG ilk görüntüleme seçeneğidir (122).

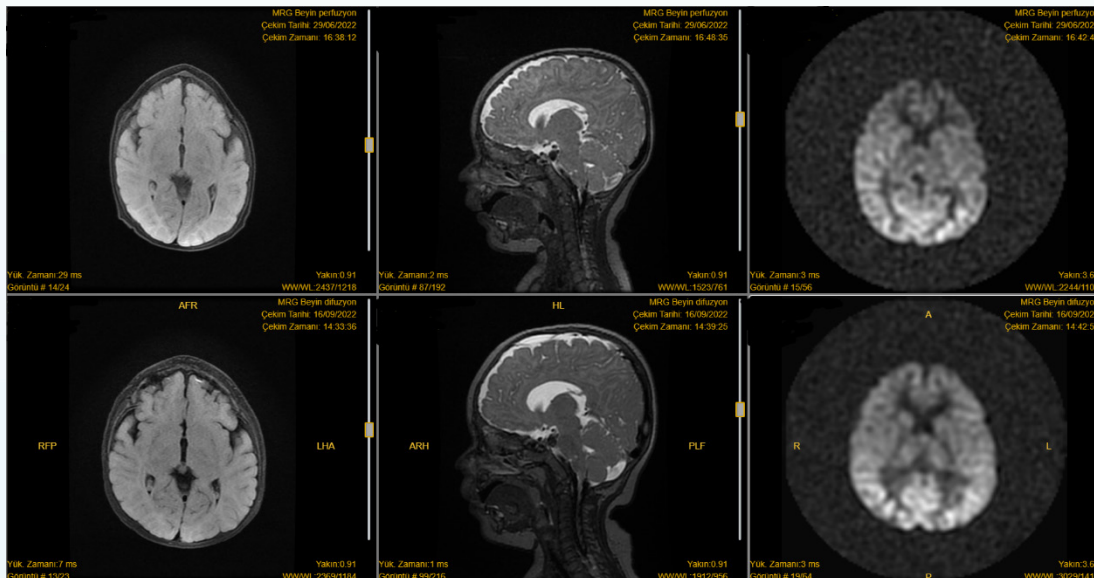
Gerçek zamanlı görüntü vermesi, kolay ulaşılabilir olması, çok eksenli görüntü elde edilebilmesi, tekrarlanabilir olması, takiplerinde stabil olmayan taşınması sağlanamayan hastalarda yatak başı uygulanacak şekilde taşınabilir yapıda olması ve radyasyon maruziyetinin olmaması görüntüleme tercihi olarak seçilmesinde etkili faktörlerdir. USG kafatası düzeyinde skalp lezyonlarının teşhisi, kafatası kırığı ve kraniyosinostoz tanısından kullanılabilirken intrakraniyal olarak parankimal hemoraji tanısında ve takibinde, hidrosefali ve ventriküler sistem kontrollerinde, intrakraniyal vasküler ve kitlesel lezyon taramasında kullanılmaktadır. Ayrıca doppler modunda kafa içi basınç artışının tanımlanmasında ve serebrovasküler hastalıklarda akımın ortaya konmasında USG kullanılmaktadır (123,124).

### 2.3.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı Tomografi (BT), geleneksel radyografi ile benzer şekilde X ışınının kullanıldığı bir görüntüleme tekniğidir. BT'de ışınlar çok sayıda ve farklı açılarla uygulanarak vücut içerisindeki alanın detaylı ve çok kesitli şekilde görüntüleri elde edilir. Günümüzde yaygın kullanılan ve kolay ulaşılabilen BT kemik yapıların detaylı ve net olarak incelenebildiği bir tetkik olmakla birlikte yumuşak doku görüntülemesinde dokular arasındaki kontrast farkını iyi göstermesi ile yüksek rezolüsyonlu görüntülerin hızlı şekilde elde edildiği bir görüntüleme modalitesidir. Kraniyosinostoz tanısında BT'nin radyografiye göre sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasının yanında 3 boyutlu görüntüler ile cerrahi şeklinin planlanmasında etkili olması kraniyosinostoz hastalarında temel görüntüleme seçeneği olmasını sağlamaktadır. Prematür füzyonun hangi sütürde ne kadar olduğunu, kraniyosinostozun nerelere uzandığını, viserokraniyum ve kafa tabanı gibi kemik yapıların yanında ventriküller ve beyin parankimini göstermesi ile kraniyosinostoz ile birlikte prezente olan beyin anomalileri hakkında fikir vermesi avantajlarından bazılarıdır. Ancak bilgisayarlı tomografinin radyasyon maruziyeti ve takip ve tedavide oluşabilecek kümülatif doz etabeynleri ve hekimleri endişelendirmektedir (125,126).

### 2.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dokulara manyetizma uygulanması ile görüntülerin elde edildiği bir görüntüleme tekniğidir. Her türlü yumuşak doku görüntülemesinde yüksek çözünürlüklü olmasının yanında kemik dokularını göstermekte BT'ye göre başarısızdır. Pediatrik hastaların beyin görüntülemelerinde acil durumlar dışında ilk tercih MRG'dir. Çekim sırasında iyonize radyasyon olmaması pediatrik hastalarda sık tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır. MRG ile fonksiyonel ve fizyolojik fonksiyonlar hakkında başka görüntüleme tekniklerinde elde edilemeyecek veriler elde edilebilir. Bundan dolayı pediatrik nöroradyolojide tanıya yönelik farklı protokoller oluşturulabilir. MRG ile çalışılması sırasında 2 adet büyük dezavantajdan bahsedilebilir. Bunlar çekim süresinin uzun olması ve çekim sırasında hastanın hareketlerine hassasiyettir. Bu dezavantajlar çekim sırasında anestezi veya sedasyon verilmesi gerekliliğine sebep olabilir (127).



Şekil 2.8 Trigonosefali MR görüntüsü

Tüm avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurularak noninvaziv teknik olması nedeniyle kraniyosinostoz gibi tanı veya takip aşamalarında BT'nin sıkça kullanıldığı pediatrik hastalarda sütürleri görüntüleyebilen alternatif MRG protokolleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. Çekim sırasında iyonize radyasyon kullanmamasının yanında kafatasının görüntülenmesi sırasında intrakraniyal anomalileri de yüksek rezolüsyon ile görüntülenmesi veya intraüterin tanı koyulmasında kullanılabilmesi MRG'nin önemli özelliklerindedir (128,129).

### 2.3.6. Nükleer Tıp Uygulamaları

Vücut içerisindeki yollarda bulunan moleküllerin radyoaktif izotoplarla işaretlenmiş olarak kullanıldığı metabolik ve fonksiyonel görüntüleme bilimi olarak bilinen nükleer tıp çeşitli şekillerde beyin ve kafatası görüntülemelerinde de kullanılabilir. Kafatası düzeyinde daha çok enfektif ve tümöral lezyonların tanısında kullanılsa da intrakraniyal olarak epileptojenik odak belirlenmesinde ve beyin tümörlerinin yönetiminde ağırlıklı olarak kullanılmaktadır. <sup>99m</sup>Teknesyum HMPAO (heksametilpropilen amine oksim) ve <sup>99m</sup>Teknesyum ECD (bisitat) işaretçilerinin dokuya alınma hızının beyin parankimal perfüzyonu ile aynı hızda olması, SPECT tekniği ile epileptojenik odakların saptanmasında ve beyin dokusu kanlanmasının ölçümünde kullanılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda pediatrik beyin tümörlerinde FDG-PET uygulaması ile tümör davranışı hakkında fikir vermektedir (130,131,132).

## 2.3. KRANIYOSİNOSTOZ TEDAVİSİ

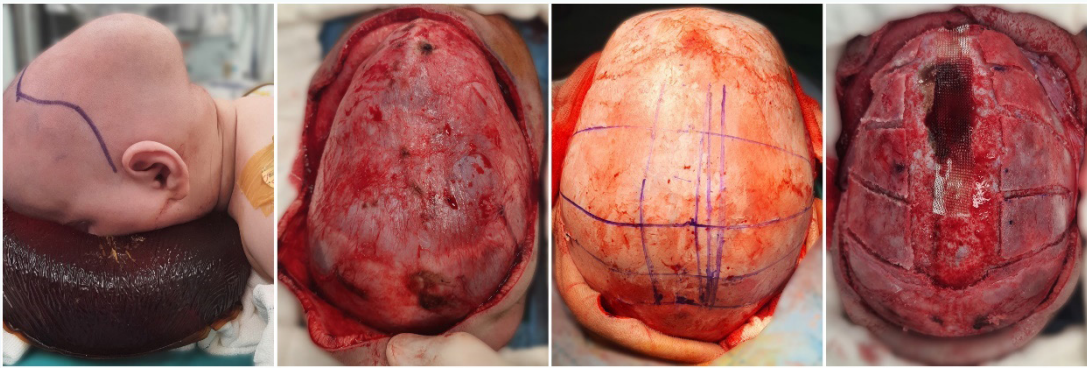
Kraniyosinostoz hastalarının yönetimi günümüzde çok çeşitlidir ve optimal cerrahi seçenek veya optimal cerrahi zamanlama kesin olarak tanımlanmamıştır. Çünkü tedavi hastanın tanı aldığı yaşa, patolojinin yerine veya etkilenen sütür sayısına, tedaviyi düzenleyen cerrahın tercihinine göre değişebilmektedir. Bundan ötürü tercih edilen tedavi seçeneği hastaya özgüdür.

Kraniyosinostozun tedavisinde iki temel hedef vardır. Birincisi sinostoz sonucunda oluşan beyin fizyolojik büyümesine karşı oluşan direnci ortadan kaldırarak normal beyin gelişimini sağlayarak oluşabilecek fonksiyonel riskleri ortadan kaldırmak. İkincisi ise kafatasının estetik olarak daha iyi bir form almasını sağlamak ve psikososyal açıdan yaşamı iyileştirmektir (132). Cerrahi tedavi metotları zamanla evrimleşmiş ve birçok metodun tedavi hedefleri açısından başarılı sonuca ulaştırdığı görülmüştür. Erken yaşlarda cerrahi uygulanması beyin büyüme hızının kullanılarak katasının yeniden şekillendirilmesinin kolaylaşmasının yanında yüzde ve kafa tabanında sekonder deformite oluşmasını engeller.

### 2.3.1. Cerrahi Tedavi Teknikleri

#### • Açık Kafa Kubbesi Rekonstrüksiyonu:

Kafatasında planlı olarak belirlenen bölgelerde büyük kemik dokularının rezeksiyonu, transpozisyonu ve sabitlenmesi şeklinde tarifleyebileceğimiz açık kafa kubbesi rekonstrüksiyonu 1970'lerde Tessier öncülüğünde geliştirilmiş ve günümüzde de olguya özgü şekilde uyarlanarak devam etmektedir. Teknik tüm olgularda bikoronal insizyon yapılmasını takiben kraniyuma ulaşılması ile başlar. Bikoronal insizyon kozmetik olarak daha tercihidir ve kafatasının tüm bölgelerine kolay ulaşılmasını sağlar. Kafatasına ulaşılmasını takiben geniş kemik adacıklarının yüksek hızlı kesici ile çıkarılıp anatomik olarak daha uygun bölgelere yerleştirilmesi ile devam eder. Olgunun gerektirdiği şekilde çıkarılan kemik adacıkları homotopik (benzer lokasyonda yer değişikliği) veya heterotopik (farklı bir kafatası bölgesine yerleştirilmesi) organizasyonda konumlandırılır. Kemik adacıklarının yerleştirildiği konumda sabit durması için ihtiyaç halinde emilebilen plak ve vidalar kullanılabilir. Titanyum plak ve vidaların kullanılması büyümeyle intrakraniyal migrasyona sebep olabileceğinden pediatrik olgularda önerilmez (133).



Şekil 2.9 Sagittal sinostoz açık cerrahi rekonstrüksiyon

Açık rekonstrüksiyonun avantajları arzu edilen kafa şekli ve boyutuna cerrahi sırasında ulaşılması ve postoperatif hızlı sonuç alınmasıdır. Dezavantajları ise kan kaybının fazla olması, cerrahi süresinin uzun olması, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı ve hastanede kalış süresinin uzun olmasıdır. Bu teknikte postoperatif morbiditenin azalmasını sağlamak için hastanın büyümesini beklemek hastalığın ağırlığını da artırabilir.

#### • Minimal İnvaziv ve Endoskopik Cerrahi:

Minimal invaziv cerrahi teknikler açık rekonstrüksiyonlara göre daha küçük kemik rezeksiyonunun planlandığı daha küçük insizyonlardan yapılan cerrahilerdir. Bu sebeple günümüzde hasta ve hasta yakınları arasında popüler yöntemlerdir. Aslında hedeflenen, patolojilerin erken saptanmasıyla fizyolojiye uygun kemik rezeksiyonu yapılmasını takiben büyüme ile kafatasını şekillendirmektir. Bu sebeple 6 aydan büyük çocuklarda minimal invaziv teknikler daha başarılıdır. Minimal invaziv teknikler daha küçük yaşlarda uygulandığı için, osteotomi bölgesinde erken füzyon olarak tanımlanan, başarısız cerrahi ihtimali daha yüksektir. Ancak erken füzyonu engellemek için eksternal ortezlerin veya dahili ayırıcı implantların kullanılmasının cerrahi etkinliği artırdığı görülmüştür. Postoperatif ortez kullanımı 1999 yılında Barone ve Jimenez'in yayınladığı tecrübeleri ile başlamış ve sonrasında diğer yayınlar tarafından da desteklenmiştir (134,135).



Şekil 2.10 Sagittal sinostoz endoskopik cerrahi

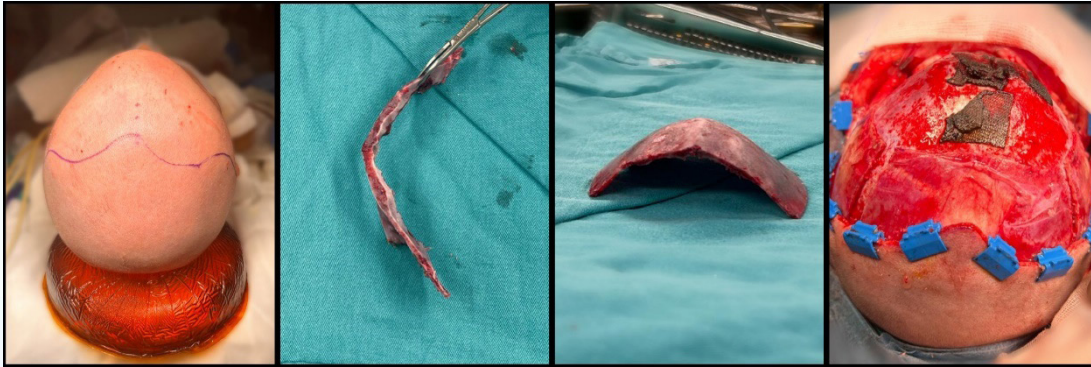
Postoperatif ortez olarak kask uygulanmasının avantajları ayarlanabilir olması ve 3 boyutlu olarak şekillendirilebilmesidir. Bu avantajlar günümüzde kask kullanım sıklığını artırmıştır. Günümüzde sık kullanılmayan dahili ayırıcı implantların çıkarılması için ek operasyona ihtiyaç duyulması ve tek düzlemde büyümeye yön vermesi dezavantajlarıdır.

Minimal invaziv ve endoskopik teknikler yardımı ile hastanede kalış süresi kısalmış, intraoperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı azalmış, insizyonlar küçülmüş ve hastanede kalış süresinin azalması ile tedavi maliyetleri azalmıştır (13).

### 2.3.2. Kraniyosinostoz Çeşitlerinde Cerrahi Tedavi

#### 2.3.2.1 Metopik Kraniyosinostozda Cerrahi Tedavi

Açık Kafa Kubbesi Rekonstrüksiyonu: Metopik sinostozda açık cerrahi olarak frontoorbital ilerletme yapılır (136). Hasta supin pozisyondayken bikoronal insizyon cerrahiye başlanır. Posteriorda koronal suture uzanacak şekilde bilateral frontal kraniyotomi yapılır. Bilateral superior orbital rimler orbital bar halinde tek parça çıkarılır.



Şekil 2.11 Trigonosefalide açık cerrahi rekonstrüksiyon 1

Orbital bar lüzum halinde ortasına osteotomi yapılarak gevşetilir ve ortasına kemik greft konularak konveks form alması sağlanır ve ilerletilmiş şekilde sabitlenir. Bu şekilde hipotelorizm de düzeltilmiş olur. Frontal kemiğe yapılan fiçi osteotomiler ile geniş bir form almasının sağlanması sonrası temporoparietal bölgeler lateralize edilir. Ardından frontal kemik yerine koyulur. Kemik mumu veya kanama durdurucuların yardımıyla hemostazı takiben katların usulüne uygun kapanması ile cerrahi sonlandırılır.



Şekil 2.12 Trigonosefalide açık cerrahi rekonstrüksiyon 2

- **Endoskopik Tedavi:** Endoskopik tedavi trigonosefalide 6 aydan küçük çocuklara uygulanır. Supin pozisyonda operasyona alınan hastanın saç çizgisinin posterioruna 1,5-2,5 cm genişliğinde metopik suture dik yerleşimli insizyon ile operasyona başlanır. Metopik suture normal anatomik yerleşkesinde frontal eğime uygun olarak nazofrontal bileşkeye kadar şerit osteotomi yapılır. Hemostazın ardından operasyona son verilir (137).

#### 2.3.2.2. Tek Taraflı Koronal Kraniosinostoz

- **Açık Kafa Kubbesi Rekonstrüksiyonu:** Anterior plagiosefalide açık cerrahi tedavi olarak ipsilateral orbital rimin ilerletilip karşı tarafla benzer hizaya getirildiği frontoorbital ilerletme yapılır. Cerrahi olarak simetrik bir düzeltme yapılsa da kemik dokunun büyümesindeki fark simetriyi bozan unsur olabilir (138).
- **Endoskopik Tedavi:** Anterior plagiosefalide endoskopik tedavi uygulanabilmesi için hastanın 3 aydan küçük yaşta olması gereklidir. İnsizyon etkilenen koronal suture ortasında olmalıdır. 1,5-2,5 cm uzunluğunda ve koronal suture dik şekilde insizyon koyulur. Anterior fontanelin lateral kenarı ve lateral kantus arasına şerit osteotomi yapılır. Operasyondan bir hafta sonra kask uygulamasına başlanır (139).

#### 2.3.2.3. Bilateral Koronal Kraniosinostoz

- **Açık Kafa Kubbesi Rekonstrüksiyonu:** Brakisefalide açık cerrahide etkilenmenin şiddetine göre cerrahi planlama yapılır. Orbital barın göz kürelerinden 1 cm ileride olması frontoorbital ilerletme cerrahisi açısından yeterlidir. Oksipital etkilenme söz konusu olduğunda servikal stabilite ve Chiari açısından değerlendirmenin ardından cerrahi planlama yapılması gereklidir (140).



Şekil 2.13 Frontoorbital ilerletme

- **Endoskopik Tedavi:** Brakisefalide endoskopik tedavi tek taraflı koronal kraniosinostozdaki cerrahinin iki taraflı uygulanması şeklindedir. Bilateral koronal suture ortasında suture dik şekilde ortalama 2 cm uzunluğunda insizyon yapılır. 2 tarafta da anterior fontanelin lateral kenarı ve lateral kantus arasına şerit osteotomi yapılır.

#### 2.3.2.3. Sagittal Kraniosinostoz

- **Açık Kafa Kubbesi Rekonstrüksiyonu:** Skafosefalide açık cerrahide hedef kalvaryumda yapılan osteotomiler ile hacimsel artış sağlanmasıdır. Bu hedefe yönelik olacak şekilde cerrahin tecrübesine göre çok sayıda varyasyon tanımlanabilir (141). En sık fiçi ve istiridye kabuğu osteotomileri kullanılır. Hasta supin pozisyonda cerrahiye alınır. Bikoronal insizyon yapılır ve lambdanın posterioru

ile bregmanın anterioruna hakim olacak şekilde kraniyum ortaya konur. Cerrahın tecrübesine göre kraniyumun genişliğini artıracak şekilde sagittal sütürün her iki tarafında kraniyum serbestleştirilir. Kemik mumu veya kanama durdurucuların yardımıyla hemostazı takiben katların usulüne uygun kapanması ile cerrahi sonlandırılır.

- **Endoskopik Tedavi:** Sagittal sinostozda endoskopik tedavide hasta prone pozisyonda operasyona alınır. Vücut altına yastıkların yerleştirilmesinin ardından orta hatta sagittal sütüre dik olacak şekilde koronal sütürün hemen arkasına ve lambdoid sütürün hemen önüne 1,5-2,5 cm genişliğinde iki adet insizyon konulur. İnsizyonlar arasında kalan sagittal sütür üzerindeki periosttan ve altındaki dura materden disseke edilir. Sagittal sütürün her iki tarafına simetrik olarak burr hole açılır ve anterior posterior düzlemde açılan burr holeler birleştirilerek sütür hattında şerit osteotomi yapılır. Kemik dokunun rezeksiyonunun ardından kemik mumu ve kanama durdurucular ile hemostazı takiben katlar usulüne uygun kapatılır. Postoperatif birinci haftanın ardından kask uygulamasına başlanır (142).

### 2.3.2.3. Lambdoid Kraniyosinostoz

- **Açık Kafa Kubbesi Rekonstrüksiyonu:** Lambdoid sinostozda açık cerrahi hastanın preoperatif değerlendirilmesi sırasında saptanan deformitesine özel olarak hastaya özgü şekilde planlanır (143). Hasta prone pozisyonda operasyona alınır ve bikoronal insizyon yapılır. Yeniden şekillendirme oksipital kemiğe yapılır. Ağır vakalarda osteotomiler frontal ve parietal alana uzatılabilir. Diğer sinostozlara göre rekonstrüksiyon daha zordur. Yeterli şekillenmeye ulaşıldığında kemik mumu veya kanama durdurucuların yardımıyla hemostazı takiben katların usulüne uygun kapanması ile cerrahi sonlandırılır.
- **Endoskopik Tedavi:** Lambdoid sinostozda endoskopik tedavide hasta prone pozisyonda operasyona alınır. Füzyone sütürün her iki ucunda sütüre dik konumlanacak şekilde iki adet insizyon yapılır. Sütür boyunca şerit osteotomi yapılmasını takiben kemik mumu ve kanama durdurucular ile hemostazı takiben katlar usulüne uygun kapatılır. Postoperatif birinci haftanın ardından kask uygulamasına başlanır.

### 2.3.3. Cerrahi Tedavide Komplikasyonlar

Olguların karmaşıklığının anlaşılması ve vakaların tedavi etkinliğini artırmak için tecrübeli ekip önemlidir. Kraniyosinostoz tedavileri düşük mortalite ve morbidite hızları nedeniyle genel olarak güvenli girişimler olarak değerlendirilebilir. En sık karşılaşılan komplikasyon kan kaybıdır. Küçük yaştaki hastaların kan volümlerinin düşük olması intraoperatif az miktarda fakat ısrarlı kanamalarda da tedavi ihtiyacı doğurabilir. Yapılan çalışmalarda intraoperatif traneksamik asit kullanımının kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını belirgin azalttığı söylenmektedir (144). Diğer bir kan kaybı sebebi venöz sinüs yaralanması olabilir. Kraniyosinostoz cerrahileri öncesinde kan hazırlığı önemlidir. Kemik dokuya müdahale çok olduğundan hava embolisinden komplikasyonlar arasında bahsedilmelidir ve girişimlerin doğası gereği hava embolisine rutinde dikkat edilmelidir.

Dura yaralanması ve BOS sızıntısı, yara yeri enfeksiyonu, beynin parankimal yaralanması, ensefalosel oluşumu, postoperatif hematoma, orbital ve nöral yaralanma, kemik defekt, nöbet gelişimi ve anestezi ilişkili her türlü komplikasyon kraniyosinostoz tedavisinde görülebilir (13).

### 2.3.4. Kraniyosinostoz Cerrahisinde Netice ve Postoperatif Takip

Uygulanan cerrahi teknikten bağımsız olarak non-sendromik hastalar kraniyosinostoz cerrahisi sonrası çoğunlukla normal yaşama dönerler. Literatüre bakıldığında şimdiye kadar basit kraniyosinostozların cerrahi düzeltilmesi ile nörobilişsel gelişimi arasında direkt ilişki gösterilememiştir.

Kozmetik anlamda ise cerrahi teknikten bağımsız olarak simetrik deformitelerde daha etkili sonuç alınırken anterior veya posterior plagiosefali gibi asimetrik etkilenmenin olduğu veya kafa tabanı ilişkili sinostozlarda sonuçlar daha az yüz güldürücüdür.

Sendromik kraniyosinostozlar cerrahi sonuç açısından ayrı olarak değerlendirilmelidir. Sendromik olgularda vakaların kompleks olmasının yanında intrakraniyal basınç artışı gibi komplikasyonların daha erken görülmesi takibi karmaşıktır. Bunun yanında sendromik olgularda görülen nörobilişsel bozuklukların primer beyin dokusu defektlerinden kaynaklanabileceği de düşünülmektedir (146).

Kraniyosinostoz tipinden bağımsız olarak hastalarda takipte kafa içi basınç artışı tedavi edilmeyen olgularda %7-33 hızında görülebileceği gibi cerrahi sonrası da görülebilir. Kafa içi basınç artışının arkasında yatan patoloji olarak venöz dönüş bozuklukları veya BOS dolaşım ve dinamiğindeki bozukluklar olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda intrakraniyal basınç artışı sonrasında hidrosefali ve tip 1 Chiari malformasyonu da görülebilir (145).

Özellikle orbita ve kafa tabanı etkilenmesi olan olgularda kraniyal sinir fonksiyonlarında da etkilenme söz konusu olabilmektedir. Kafa tabanında cerrahi düzeltmenin kısıtlı olmasından dolayı hastalarda takiplerde işitme, görmede kırma kusurları ve ekzoftalmus gözlenebilir (147).

Postoperatif takip süresi açısından farklı görüşler mevcut olmakla birlikte en az, beyin gelişimin tamamlandığı yaş olan, 6-7 yaşa kadar takip önerilmektedir. Macintosh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara göre ise komplike olmayan tek sütür sinostozlarda en az yılda bir kere olacak şekilde 10 yaşa kadar takip önerilmektedir. Komplike olgularda ise takip eden hekime göre bu süre uzatılabilir. Takiplerde kafa şekli, papilödem varlığı, nörobilişsel gelişim, oftalmolojik durum, ortodontik değerlendirme, işitme testi ve MRG yapılması önerilmiştir (1).



## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 0-18 ay yaş aralığında olması
- Non-sendromik kraniyosinostozu olması
- Kraniyosinostoz ameliyatı öncesi ve sonrası ASL sekans perfüzyon MRG ve diffüzyon MRG yapılmış olması

### 3.2. GENEL BİLGİLER

Kraniyosinostoz tanısı konulan tüm olguların cerrahi öncesi nörolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. Cerrahi tedavi önerilmesini takiben cerrahi teknikler ve cerrahi olası tüm komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verildi. Ameliyatı kabul eden hasta yakınlarının detaylı bilgilendirilmesini takiben yazılı onamları alındı. Olguların preoperatif hazırlık kapsamında akciğer grafileri çekildi, kan tetkikleri yapıldı ve anestezi onayları alındı. Hastaların 1.5 Tesla GE SIGNA EXPLORER model MR görüntüleme cihazıyla standart dozda uygulanan sedasyon altında ASL sekans perfüzyon MR çekimleri yapıldı. Tüm hastalardan 3 boyutlu ASL sekansının anatomik doğrulamasının sağlanması amacıyla 3 boyutlu T2 CUBE sekansında da görüntüler elde edildi. Sedasyon olarak tüm hastalarda görüntülemeler sırasında standart dozda intravenöz yolla 1 mg/kg ketamin ve 0.1 mg/kg midazolam kullanıldı. Elde edilen görüntüler GE Advantage Workstation READY View yazılımı ile işlendi. Preoperatif ve postoperatif görüntülerde elde edilen veriler ile kraniyosinostoz hastalarına uygulanan cerrahi tedavinin bölgesel ve genel beyin parankim perfüzyonu üzerindeki kantatif etkisi incelendi.

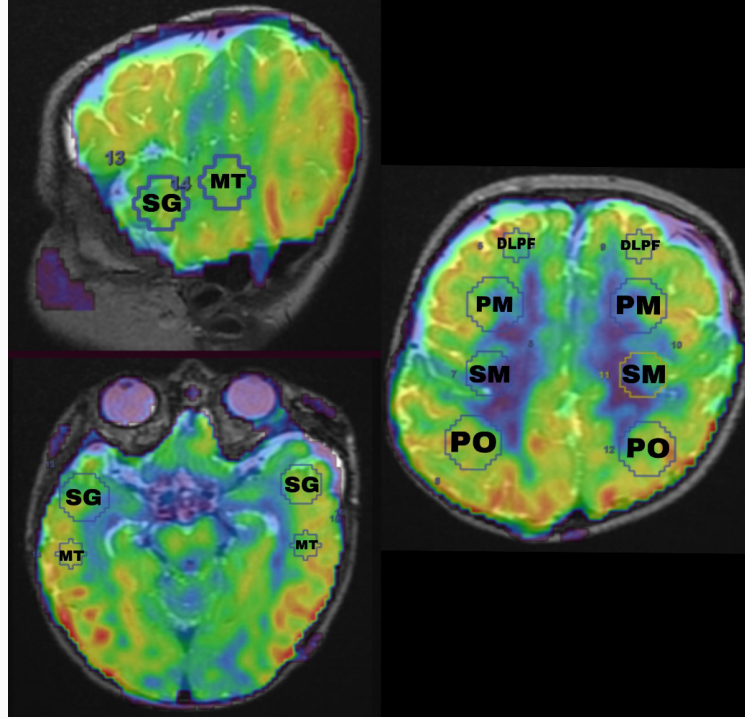
Araştırmaya sagittal sinostoz tanılı 7 hasta, koronal sinostoz tanılı 2 hasta ve metopik sinostoz tanılı 1 hasta olmak üzere toplamda 10 hasta dahil edildi. Her hastaya preoperatif ve postoperatif olmak üzere toplamda 20 seans MR görüntüleme yapıldı. Çekim standardına uygun olmaması ve çalışma istasyonundaki teknik problemler nedeniyle bir hastanın postoperatif görüntüleri işlenemedi ve hasta çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 5 hastaya açık cerrahi rekonstrüksiyon 4 hastaya ise endoskopik cerrahi uygulandı.

### 3.3. ASL SEKANS MRG

ASL sekans MRG beyin parankimine difüzyon ile serbestçe geçebilen kan içerisindeki su moleküllerinin, endojen kontrast olarak kullanılması ile parankimal kanlanmayı kantatif olarak değerlendirilmesini sağlayan görüntüleme metodudur. Arteriyel kandaki protonlar görüntüleme seviyesinin kaudalindeki boyun damarlarında radyofrekans inversiyon atışlarıyla manyetik olarak etiketlenir (148). Etiketleme yöntemi olarak, uzun süreli inversiyon atışının uygulandığı sürekli ASL (continuous ASL/CASL); kısa inversiyon atışlarının kullanıldığı darbe ASL (pulsed ASL/PASL) ve kısa inversiyon atışlarının hibrid metot ile uygulandığı yalancı sürekli ASL (pseudo-continuous ASL/pCASL) olmak üzere birkaç teknik mevcuttur (149). Beyin parankimal perfüzyonunun ölçüldüğü diğer görüntüleme tekniklerinden avantajı non-invaziv olması ve bölgesel serebral kan akımını kantatif olarak gösterebilmesidir. Bundan dolayı pediatrik yaş grubunda beyin kan akımının ölçülmesinde etkili ve öne çıkan bir yöntemdir.

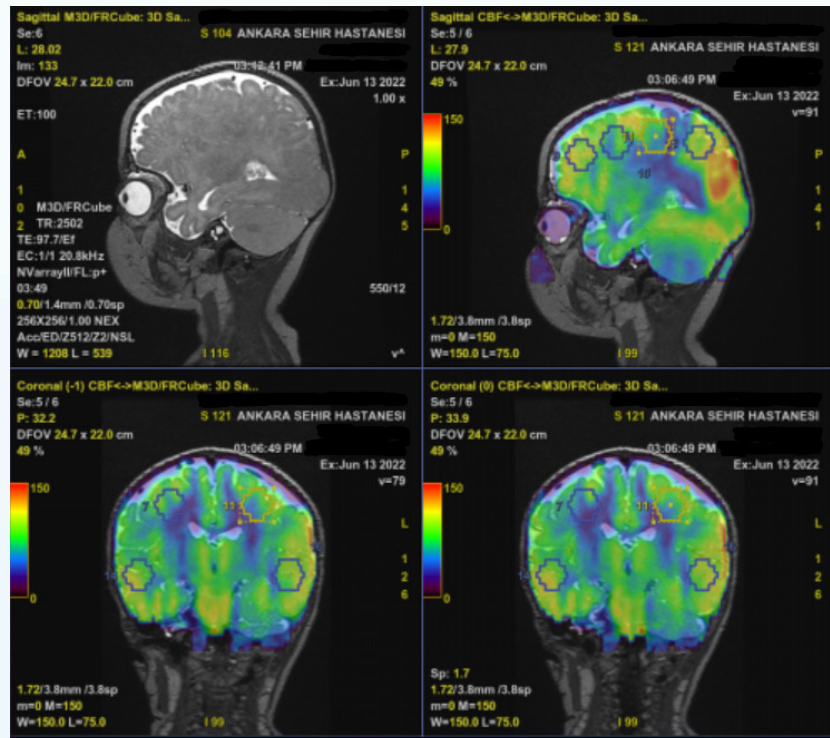
ASL sekans MRG'nin ana dezavantajı sinyal gürültü oranının düşük olmasıdır. Ancak erişkinlerle karşılaştırıldığında pediatrik yaş grubunda serebral kan akımının fazla olması, karotid arterlerdeki akım hızının yüksek olması ve beyindeki su içeriğinin oranca fazla olması sinyal gürültü oranını fizyolojik olarak iyileştiren faktörlerdir (150).

Literatürde beyin parankimi perfüzyonu hakkındaki mevcut çalışmalara bakıldığında ASL sekans MR görüntülemeye görüntülerin işlenmesi ile alakalı bir standart yöntem mevcut değildir. Bu tez çalışmasında 1.5T GE SIGNA Explorer model cihazda elde edilen 3 boyutlu ASL sekans MR görüntüleri GE Advantage Workstation READYview yazılımı yardımı ile 3 boyutlu T2 görüntüleri ile füzyon yapılarak anatomik doğrulama sağlandı. Limperopoulos ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve literatür taramasında başka çalışmalarda da kullanıldığı görülen beyin segmentasyonu kullanıldı. Limperopoulos ve arkadaşları beyin dokusunu ilk olarak sagittal planda anterior ve posterior komissürları bileştiren bir hat ile kranyokaudal düzlemde iki segmente ayırmıştır. Ardından koronal planda manuel çizilen 3 ayrı hat ile transvers planda 4 ayrı segment oluşturmuş ve bir hemisferin 8 ayrı bölgeye ayrılmasını sağlamıştır. Sonuçta beyin dokusunun tamamı, her iki hemisferde 8 bölge ve toplamda 16 farklı bölgeye ayrılmıştır. Bir hemisferdeki bölgeler dorsolateral prefrontal, premotor, sensorimotor, parieto-okspital, orbitofrontal, subgenual, midtemporal, inferior-okspital şeklinde isimlendirilmiştir (151).



Şekil 3.1 DLPF:dorsolateral prefrontal, PM:premotor, SM:sensorimotor, PO:parieto-okspital, SG:subgenual, MT:midtemporal

Ölçümlerde 3 boyutlu volümetrik ROI (Region Of Interest/ilgi alanı) kullanılmıştır. ROI hacimleri yapılan çekime özgü olarak belirlenmiştir. Segmentasyon sonrasında görüntüdeki en küçük segment hacmi göz önünde bulundurularak çalışılabilecek en büyük ROI hacmi belirlenmiştir. Ardından mevcut görüntüdeki tüm bölgelerden sabit hacimde ROI'lerle ölçüm yapılmıştır. Sonuç olarak çalışmada belirlenen en küçük ROI hacmi 3.2cm<sup>3</sup>, en büyük ROI hacmi 4cm<sup>3</sup>'tür. Orbitofrontal ve İnferior-okspital bölgeler kafa tabanı, tentorium serebelli ve serebellum gibi anatomik yapılarla komşulukları nedeniyle ölçümde artefakt oluşturduğu için kullanılmamıştır. 3 boyutlu volümetrik ROI'ler parankimal damarların yüksek serebral kan akımı (CBF) oluşturması ve ölçüm hatalarına sebep olması nedeniyle subkortikal olarak yerleştirilmiştir. Serebral kan akımının düşük olduğu ventrikül ve sisternler ölçüm hatasına sebep olabileceğinden ROI yerleştirilmesinde ventrikül ve sisternlere dikkat edildi. Tüm ROI'lerin Limperopoulos ve arkadaşlarının tanımladığı segmentasyona uygunluğunun sagittal, aksiyel ve koronal planda doğrulanmasını takiben ilgi alanlarında minimum, maksimum ve ortalama CBF değerleri ml/100gr/dk cinsinden ölçüldü. Ölçümler radyoloji kliniği tarafından aynı bilgisayarda yapıldı.



Şekil 3.2 Perfüzyon MRG çalışma istasyonunda serebral kan akımı ölçümü

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada hastaların preoperatif MRG çekimi sırasında ve postoperatif MRG çekimi sırasındaki yaşları ve postoperatif görüntüleme ile operasyon arasındaki zamanın gün cinsinden istatistik analizi (ortalama, standart sapma) yapıldı. Çalışma kapsamında belirlenen sağ ve sol hemisferlerdeki toplamda 12 bölgede örneklenen preoperatif ve postoperatif ortalama hacimler benzer olacak şekilde (preoperatif ROI hacmi 3,78cm<sup>3</sup> (SS: ±0,211cm<sup>3</sup>); postoperatif ROI hacmi 3,72cm<sup>3</sup> (SS: ±0,176cm<sup>3</sup>)) ölçümler alındı. Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın ayrı ayrı cerrahi öncesi ve sonrası her iki hemisferde yapılan ölçümleri ve 12 ayrı bölgede cerrahi öncesi ve sonrası yapılan ölçümler karşılaştırmalı olarak Wilcoxon analizi ile değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Tablo 4.1 Araştırma grubunun yaşlarına (gün) göre dağılım özellikleri

Ölçümün yapıldığı tarihte kaç yaşında (gün)	Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum
Op. Öncesi	160,56	±134,965	65,00	489,00
Op. Sonrası	250,89	±136,356	162,00	591,00

Tablo 4.2 Araştırma grubunun postoperatif radyolojik görüntüleme zamanlaması

PO Radyolojik Görüntüleme	Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum
Postoperatif gün	86,88	±6,35	74,00	94,00

Op. Sonrası olguların çalışma kapsamındaki radyolojik görüntülemeleri ortalama 87 gün sonra yapılmıştır.

Tablo 4.3 Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer dorsolateral prefrontal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	19,12	±13,327	3,00	41,00	0,779
	Op. Sonrası	23,11	±14,581	10,00	58,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	78,44	±33,095	47,00	129,00	0,050
	Op. Sonrası	102,11	±34,952	57,00	165,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	45,86	±24,712	23,14	91,75	0,110
	Op. Sonrası	64,59	±23,841	30,18	108,00	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer dorsolateral prefrontal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 19,12 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 23,11 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 78,44 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 102,11 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 45,86 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 64,59 cc/100gr/dk'dır. Op. Öncesi ile sonrasında ölçülen maksimum değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,050).

Tablo 4.4 Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer dorsolateral prefrontal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	20,44	±12,866	8,00	40,00	0,260
	Op. Sonrası	28,89	±20,907	14,00	80,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	77,44	±30,790	46,00	124,00	0,086
	Op. Sonrası	103,00	±29,542	71,00	163,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	47,03	±25,327	27,15	94,03	0,110
	Op. Sonrası	63,79	±29,167	34,94	116,90	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer dorsolateral prefrontal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 20,44 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 28,89 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 77,44 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 103,00 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 47,03 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 63,79 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.5 Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer premotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	20,00	±13,629	4,00	40,00	0,767
	Op. Sonrası	22,00	±11,576	11,00	49,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	54,22	±30,405	59,00	129,00	0,154
	Op. Sonrası	99,00	±22,237	66,00	133,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	48,89	±21,186	27,82	82,96	0,260
	Op. Sonrası	59,85	±16,198	38,14	82,59	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer premotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 20,00 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 22,00 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 54,22 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 99,00 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 48,89 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 59,85 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.6 Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer premotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	18,55	±11,833	4,00	39,00	0,373
	Op. Sonrası	29,67	±25,174	16,00	95,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	85,11	±26,031	55,00	125,00	0,374
	Op. Sonrası	98,78	±45,174	19,00	180,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	45,89	±19,265	27,47	75,93	0,110
	Op. Sonrası	63,29	±32,392	35,67	141,00	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer premotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 18,55 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 29,67 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 85,11 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 98,78 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 45,89 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 63,29 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.7 Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer sensorimotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	16,67	±9,874	6,00	38,00	0,906
	Op. Sonrası	17,33	±10,464	5,00	43,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	86,22	±13,084	71,00	114,00	0,677
	Op. Sonrası	95,89	±29,993	68,00	165,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	49,62	±13,543	36,40	74,83	0,767
	Op. Sonrası	52,23	±20,366	28,77	100,50	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer sensorimotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 16,67 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 17,33 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 86,22 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 95,89 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 49,62 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 52,23 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.8 Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer sensorimotor korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	17,22	±12,081	5,00	38,00	0,953
	Op. Sonrası	16,33	±12,728	3,00	46,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	90,56	±22,727	67,00	139,00	0,722
	Op. Sonrası	102,33	±45,230	62,00	218,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	48,05	±13,692	35,07	73,91	0,767
	Op. Sonrası	53,60	±22,193	35,22	107,20	

Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 17,22 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 16,33 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 90,56 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 102,33 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 48,05 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 53,60 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.9 Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer parietooksipital korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	17,89	±13,411	3,00	40,00	0,374
	Op. Sonrası	22,44	±17,155	4,00	57,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	77,22	±26,272	52,00	123,00	0,058
	Op. Sonrası	106,89	±36,815	69,00	186,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	45,80	±24,241	23,81	88,77	0,086
	Op. Sonrası	61,14	±27,376	27,32	106,60	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer parietooksipital korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 17,89 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 22,44 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 77,22 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 106,89 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 45,80 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 61,14 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.10 Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer parietooksipital korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	15,22	±11,421	7,00	38,00	0,722
	Op. Sonrası	20,89	±17,150	8,00	60,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	78,67	±33,083	49,00	144,00	0,058
	Op. Sonrası	105,11	±33,740	62,00	155,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	44,23	±21,890	23,83	75,04	0,086
	Op. Sonrası	62,56	±28,528	29,16	112,10	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer parietooksipital korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 15,22 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 20,89 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 78,67 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 105,11 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 44,23 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 62,56 cc/100gr/dk'dır.

Tablo 4.11 Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer subgenual korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	21,78	±8,983	13,00	40,00	0,038
	Op. Sonrası	32,22	±14,923	18,00	62,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	77,89	±31,359	49,00	154,00	0,093
	Op. Sonrası	99,44	±33,050	59,00	166,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	47,99	±18,232	30,14	77,23	0,038
	Op. Sonrası	61,85	±20,959	33,54	98,28	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer subgenual korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 21,78 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 32,22 cc/100gr/dk'dır (p=0,038). Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 77,89 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 99,44 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 47,99 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 61,85 cc/100gr/dk'dır (p=0,038).

Tablo 4.12 Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer subgenual korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	20,78	±9,744	9,00	37,00	0,068
	Op. Sonrası	35,89	±26,946	17,00	101,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	79,00	±34,609	49,00	152,00	0,110
	Op. Sonrası	100,00	±36,297	57,00	178,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	48,04	±19,887	30,37	79,88	0,028
	Op. Sonrası	67,59	±31,999	35,54	138,60	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer subgenual korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 20,78 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 35,89 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 79,00 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 100,00 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 48,04 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 67,59 cc/100gr/dk'dır. Op. Öncesi ile sonrasında ölçülen ortalama değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,028).

Tablo 4.13 Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer midtemporal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	26,33	±17,349	12,00	58,00	0,066
	Op. Sonrası	39,56	±17,777	18,00	75,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	79,00	±32,388	49,00	143,00	0,038
	Op. Sonrası	104,00	±29,933	68,00	169,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	50,31	±24,952	28,94	96,14	0,051
	Op. Sonrası	70,46	±25,776	37,89	120,50	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sağ hemisfer midtemporal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 26,33 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 39,56 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 79,00 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 104,00 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 50,31 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 70,46 cc/100gr/dk'dır. Op. Öncesi ile sonrasında ölçülen maksimum değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,038).



Tablo 4.14 Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer midtemporal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Ölçüm (n=9)		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Minimum değer	Op. Öncesi	22,44	±12,521	9,00	41,00	0,173
	Op. Sonrası	33,78	±17,873	14,00	74,00	
Maksimum değer	Op. Öncesi	76,78	±27,896	52,00	132,00	0,011
	Op. Sonrası	106,11	±31,613	64,00	166,00	
Ortalama değer	Op. Öncesi	47,83	±22,733	27,95	89,84	0,066
	Op. Sonrası	68,26	±26,699	29,74	118,90	

Operasyon öncesinde ve sonrasında sol hemisfer midtemporal korteks için kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) tüm değerler için operasyon sonrası dönemde arttığı görülmektedir. Ölçülen minimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 22,44 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 33,78 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen maksimum değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 76,78 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 106,11 cc/100gr/dk'dır. Ölçülen ortalama değerlerin ortalaması operasyon öncesi dönemde 47,83 cc/100gr/dk, operasyon sonrası dönemde 68,26 cc/100gr/dk'dır. Op. Öncesi ile sonrasında ölçülen minimum değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011).

Tablo 4.15 Birinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p	
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	37,67	±4,033	31,00	42,00	0,463
		Op. Sonrası	34,17	±13,586	19,00	52,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	120,33	±13,967	107,00	145,00	0,674
		Op. Sonrası	122,67	±10,727	111,00	138,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	74,32	±2,433	70,63	77,23	0,463
		Op. Sonrası	79,66	±13,135	62,06	96,77	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	37,00	±3,58	30,00	40,00	0,752
		Op. Sonrası	33,50	±15,553	8,00	52,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	120,60	±20,983	96,00	152,00	0,917
		Op. Sonrası	120,67	±13,441	99,00	140,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	71,96	±5,646	63,64	79,88	0,116
		Op. Sonrası	84,97	±16,103	62,64	99,95	

Her iki hemisferde de minimum değerde düşme, ortalama değerlerde artış görülmüştür.

Tablo 4.16 İkinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	12,00	±3,521	8,00	16,00	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	22,67	±7,580	15,00	34,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	65,17	±10,226	53,00	82,00	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	97,50	±10,426	84,00	111,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	33,78	±3,610	28,76	36,98	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	58,28	±6,703	51,47	69,19	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	9,67	±2,339	7,00	13,00	<b>0,027</b>
		Op. Sonrası	20,17	±5,193	16,00	29,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	61,50	±5,577	53,00	70,00	<b>0,027</b>
		Op. Sonrası	98,00	±9,612	86,00	113,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	31,90	±4,122	26,72	37,26	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	57,22	±8,435	48,60	69,41	

Tüm ölçümlerde operasyon sonrasında artış görülmüştür. Bu ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.17 Üçüncü katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	14,00	±2,280	11,00	16,00	0,172
		Op. Sonrası	17,00	±4,472	12,00	24,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	59,50	±11,415	51,00	81,00	0,075
		Op. Sonrası	73,33	±8,548	59,00	84,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	36,10	±5,513	31,21	46,42	0,116
		Op. Sonrası	42,91	±3,099	39,83	47,10	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	12,17	±1,169	11,00	14,00	0,074
		Op. Sonrası	17,17	±6,494	8,00	25,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	59,17	±15,829	49,00	89,00	<b>0,046</b>
		Op. Sonrası	74,83	±6,047	67,00	81,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	33,58	±4,893	27,79	40,34	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	41,01	±4,457	33,62	46,60	

Tüm değerlerde operasyon sonrasında artış görülmüştür. Sol hemisferde ölçülen maksimum değer ile ortalama değerinin operasyon öncesi ve sonrası ölçümleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.18 Dördüncü katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p	
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	13,17	±3,125	10,00	18,00	<b>0,027</b>	
		Op. Sonrası	24,00	±6,542	15,00	32,00		
	Maksimum değer	Op. Öncesi	64,67	±7,941	57,00	75,00		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	92,83	±8,256	83,00	105,00		
	Ortalama değer	Op. Öncesi	36,55	±4,526	31,75	43,77		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	56,74	±5,639	48,78	63,86		
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	13,33	±3,882	8,00	19,00	<b>0,026</b>	
		Op. Sonrası	24,83	±4,535	21,00	33,00		
	Maksimum değer	Op. Öncesi	67,67	±4,844	60,00	73,00		0,344
		Op. Sonrası	87,50	±15,703	19,00	115,00		
	Ortalama değer	Op. Öncesi	34,67	±1,927	32,35	37,64		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	58,40	±2,282	56,20	62,50		

Sol hemisferdeki maksimum değer dışında tüm ölçümlerde operasyon sonrasında artış görülmüştür. Bu ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.19 Beşinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p	
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	6,83	±4,535	3,00	13,00	<b>0,028</b>	
		Op. Sonrası	57,33	±11,039	43,00	75,00		
	Maksimum değer	Op. Öncesi	63,33	±11,162	54,00	85,00		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	161,83	±22,013	120,00	186,00		
	Ortalama değer	Op. Öncesi	28,55	±5,180	23,14	37,45		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	102,75	±12,561	82,59	120,50		
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	7,33	±2,422	4,00	10,00	<b>0,028</b>	
		Op. Sonrası	76,00	±20,794	46,00	101,00		
	Maksimum değer	Op. Öncesi	69,17	±12,172	58,00	90,00		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	176,67	±22,322	155,00	218,00		
	Ortalama değer	Op. Öncesi	31,74	±5,618	27,29	42,28		<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	122,45	±14,058	107,20	141,00		

Tüm ölçümlerde operasyon sonrasında düşüş görülmüştür.

Tablo 4.20 Altıncı katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	34,00	±8,602	24,00	46,00	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	17,17	±8,085	4,00	29,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	104,00	±10,119	93,00	120,00	0,080
		Op. Sonrası	87,00	±10,296	76,00	103,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	68,06	±4,951	60,30	73,83	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	47,35	±6,309	38,80	56,50	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	33,50	±3,937	30,00	41,00	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	16,17	±6,242	7,00	23,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	105,17	±9,765	91,00	120,00	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	82,00	±10,080	73,00	98,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	68,26	±5,802	58,54	75,75	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	42,84	±7,660	35,22	54,50	

Sağ hemisferdeki maksimum değer dışında tüm ölçümlerde operasyon sonrasında artış görülmüştür. Bu ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.21 Yedinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	36,33	±13,396	21,00	58,00	0,249
		Op. Sonrası	30,33	±17,061	5,00	54,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	120,83	±17,302	96,00	143,00	0,753
		Op. Sonrası	121,50	±12,739	99,00	133,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	82,24	±13,703	58,49	96,14	0,600
		Op. Sonrası	78,48	±14,426	45,97	90,54	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	29,50	±9,834	14,00	41,00	0,249
		Op. Sonrası	25,67	±15,655	3,00	40,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	124,33	±13,337	105,00	144,00	0,753
		Op. Sonrası	125,83	±13,242	102,00	140,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	78,36	±13,539	55,55	94,03	0,173
		Op. Sonrası	74,95	±15,816	44,17	87,63	

Minimum değerlerin ortalamasında düşüş görülmüştür. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.22 Sekizinci katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	12,50	±2,429	9,00	15,00	0,786
		Op. Sonrası	12,67	±4,273	8,00	18,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	55,83	±9,389	47,00	71,00	<b>0,046</b>
		Op. Sonrası	66,33	±4,760	57,00	70,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	31,18	±5,269	24,15	38,77	0,463
		Op. Sonrası	32,64	±4,646	27,32	38,14	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	13,67	±4,179	7,00	17,00	0,786
		Op. Sonrası	14,00	±2,449	10,00	17,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	53,33	±7,312	46,00	67,00	<b>0,045</b>
		Op. Sonrası	66,00	±8,22	57,00	80,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	30,90	±6,155	23,83	41,46	0,249
		Op. Sonrası	33,79	±3,508	29,16	37,80	

Tüm ölçümlerde operasyon sonrasında artış görülmüştür. Her iki hemisferdeki maksimum değer ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.23 Dokuzuncu katılımcı için operasyon öncesinde ve sonrasında her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) dağılım özellikleri ve ilişkileri

	Hemisferler için ölçüm		Ortalama	±SS	Minimum	Maksimum	p
Sağ hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	16,17	±4,535	11,00	24,00	0,458
		Op. Sonrası	19,67	±10,595	9,00	38,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	70,83	±7,359	62,00	79,00	<b>0,046</b>
		Op. Sonrası	88,00	±11,489	75,00	109,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	41,94	±5,035	33,32	47,55	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	53,24	±5,845	46,31	61,62	
Sol hemisfer	Minimum değer	Op. Öncesi	15,83	±6,645	8,00	25,00	<b>0,027</b>
		Op. Sonrası	20,67	±8,641	10,00	36,00	
	Maksimum değer	Op. Öncesi	70,50	±9,975	60,00	86,00	<b>0,027</b>
		Op. Sonrası	91,50	±8,216	81,00	101,00	
	Ortalama değer	Op. Öncesi	40,24	±4,207	32,08	44,10	<b>0,028</b>
		Op. Sonrası	53,04	±3,921	47,19	57,47	

Dokuzuncu katılımcı için her iki hemisferde kan akımı ölçümlerinin (cc/100gr/dk) ortalamaları değerlendirilmiştir. Sağ hemisferdeki minimum değerler dışında tüm ölçümlerde operasyon sonrasında artış görülmüştür. Bu ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Her 2000-2500 doğumda 1 sıklığında görülen kraniyosinostoz en sık karşılaşılan kraniyofasyal anomalilerden biridir (2). Hastalığın erken sütür füzyonunu takiben gelişen kozmetik etkilenmeyle yaşam kalitesi bozulmuştur. Aynı zamanda nörogelişimsel etkilenmelerle ortaya çıkan fonksiyonel problemler bireyin özel hayatında ve toplum içerisindeki rolünde belirleyici olabilir.

Kraniyosinostoz etiyojisine baktığımızda birçok faktör sayılabilir. Bu da oluşum mekanizmasında birçok etkenin olduğunu düşündürür. Olguların büyük çoğunluğu eşlik eden medikal problemleri olmayan, sabit bir mutasyonunun ve genetik faktörün tanımlanmadığı sporadik vakalardır (32,152).

Kraniyosinostoz geçmişte olduğu gibi günümüzde de tedavinin zamanlaması ve tedavi modalitesi açısından tartışmalı bir konudur. Hastalığın yönetimi olguya özeldir. Geçmişte önemli ve öncelikli olarak kraniyofasyal kozmetik düzelme hedeflenirken literatürdeki araştırmalar ve bilimsel gelişmeler sayesinde günümüzde nörolojik fonksiyonlarda bozulmanın önüne geçilmesinin de önemli olduğu görülmüştür. Bundan dolayı kraniyosinostoz hastalarının nörolojik gelişimi, çalışmalarda son yıllarda gündem olmuştur. Araştırmacılar cerrahi tedavinin zamanlamasının nörolojik gelişim ve intrakraniyal basınç artışı ile ilişkisini aydınlatmak istemektedir (44,52,145). Bu şekilde cerrahi tedavi etkinliğinin ve postoperatif faydanın artırılması için optimum cerrahi zamanı belirlenebilir.

Kraniyosinostoz hastalarında erken sütür füzyonu kafatasının gelişimini bozar. Kafa şeklindeki ve intrakraniyal volümdeki bu değişiklik beyin dokusunda da şekil değişikliğine yol açmaktadır (43). Şekil ve volüm değişikliklerinden bağımsız olarak beyindeki nöronal organizasyonun bozulması da söz konusudur. Cerrahi rekonstrüksiyonda teorik olarak beyin dokusunun büyümesi için yer açılması ve beyin dokusunun fizyolojik konumuna gelmesi hedeflenir. Cerrahiyle beyin dokusu anatomik pozisyonuna gelse de kraniyosinostotik olgular ve normal popülasyon arasında yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede dokular arasındaki bağlantı kraniyosinostotik olgularda farklıdır. Bunun yanında olgulara yapılan MRG çalışmalarının gösterdiği sonuçlara bakıldığında nörogelişimsel etkilenmenin yalnızca sütür komşuluğu ile kısıtlı kalmadığı da görülebilir (3).

Kraniyosinostoz olgularında nörogelişimsel bozukluklara sebep olabilecek iki mekanizma tanımlanmaktadır. Birinci sebep olarak, İKB artışı ve hipovaskülarite; ikinci sebep olarak serebral anormal gelişim düşünülmektedir (48). Tek sütür kraniyosinostozlarında %4-20 arasında İKB artışı gözlenmektedir. Ancak İKB ölçüm çeşitlerindeki farklılık ve çocuklarda normal İKB değerleri hakkında konsensus olmaması, İKB ve nörogelişim ilişkisinin kanıtı dayalı şekilde gösterilmesini engellemiştir (3).

Nörobilişsel etkilenmeler açısından literatüre bakıldığında çeşitli örnekler karşımıza çıkmaktadır. Örneğin Speltz ve arkadaşlarının 17 çalışmayı inceleyerek yaptığı derlemede 1972 ve 2003 yılları arasında takip edilen olguların %35-40'ında çoğunlukla IQ normal aralıkta olsa da, dil gelişimi, kavrama ve davranış gibi ileri fonksiyonlarda bozulma görülmüştür. Çalışma sonuçlarının incelenmesi sonucunda yapılan tahmine göre etkilenen sütür tipinden bağımsız olarak kraniyosinostoz olguları normal popülasyon ile karşılaştırıldığında nörolojik fonksiyon bozukluğu görülme riski 3-5 kat daha fazladır (49). Becker ve arkadaşlarının 214 hasta ile yaptığı çalışmada ise hastaların %23'ünde konuşma terapisi gerektiren konuşma bozukluğu, %45'inde ise psikolojik problemler saptanmıştır. Becker ve arkadaşları, geçmişte nörolojik fonksiyonlarla alakalı normal popülasyonda yapılan çalışmaları kendi hasta grubu ile karşılaştırdığında genel popülasyonda ortalama %5,5 olan konuşma bozukluğunun kraniyosinostoz olgularında ortalama % 23, genel popülasyonda ortalama %5 olan okul başarı problemlerinin kraniyosinostoz olgularında ortalama %16, genel popülasyonda ortalama %16 olan davranış bozukluklarının kraniyosinostoz olgularında ortalama %35 sıklıkla görüldüğünü göstererek Speltz ve arkadaşlarının çalışmasını doğrulamıştır. Ayrıca Becker ve arkadaşları opere edilmeyen hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştıramadıklarını belirtmiştir. Bununla birlikte cerrahinin nörolojik problemlerin ilerlemesini durdurduğu fakat beynin yapısal organizasyonun bozulması ile oluşan primer beyin deformasyonunun etkilerini düzeltemeyeceği yorumunda bulunmuştur (6). Kraniyosinostoz tanılı büyük çocuklarla yapılan çalışmalarda planlama, heceleme, okuma, dil gelişimi ve dikkat gibi nöropsikolojik fonksiyonlarda problemler ile alakalı kanıtlar da artmaktadır. Özetle yaştan bağımsız olarak kraniyosinostozun zeka geriliği ve nörolojik fonksiyon kaybı ile alakalı olabileceği hakkında kanıtlar mevcuttur (7). Ancak nöropsikolojik veriler ile görüntülemenin birlikte kullanıldığı, bilişsel fonksiyonlar ile anatomik değişiklikleri karşılaştıran çalışma sayısı yetersizdir.

Çalışmamızda dokuz hastada sağ ve sol hemisferlerden altışar bölge olacak şekilde toplamda 12 bölgeden yapılan ölçümlerin minimum, maksimum ve ortalama serebral kan akımı değerlerinin matematiksel ortalamasının alınıp preoperatif ve postoperatif serebral kan akımı ortalamaların karşılaştırılması sonucunda sol sensorimotor bölge minimum değeri dışında postoperatif süreçte tüm bölgelerde perfüzyon hızında artış saptanmıştır. Sağ hemisferde postoperatif dönemde minimum perfüzyon hızında ortalama %26,40, maksimum perfüzyon hızında %36,94, ortalama perfüzyon hızında %28,32 artış olduğu görülmüştür. Sol hemisferde postoperatif dönemde minimum perfüzyon hızında %42,76, maksimum perfüzyon hızında %26,73, ortalama perfüzyon hızında %34,98 artış olduğu görülmüştür. Serebral kan akımında görülen bu artış cerrahi rekonstrüksiyon sonucunda İKB azalması ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Literatürde de belirtildiği üzere serebral kan akımındaki artışla erken sütür füzyonundan etkilenen beyin parankiminde homeostazisin tesisıyla teorik olarak nörolojik fonksiyonlarda iyileşmenin önünün açılması planlanmaktadır (6,153). Aynı zamanda perfüzyon hızının ölçülmesiyle uygulanan cerrahi tekniğin etkinliği de kantatif olarak ortaya konmaktadır.

Beyin bölgelerinin fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda hafıza, dürtü kontrolü ve planlama gibi nörolojik yönetici işlemler dorsolateral frontal bölüm tarafından yönetilmektedir. Bunun yanında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı olan

çocuklarda dorsolateral prefrontal korteks üzerinde araştırmalar mevcuttur (154,155). Çalışmamızda tüm katılımcıların dorsolateral prefrontal (DLPF) bölgelerinden yapılan preoperatif ve postoperatif ölçümlere bakıldığında ortalama değerlerin karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasa da (her iki taraf için de  $p=0,11$ ) postoperatif süreçte serebral kan akımında sağ hemisferde %40,84, sol hemisferde %35,63 artış mevcuttur. Çalışmada elde edilen veriler literatür ile yorumlandığında kraniyosinostoz hastalarında cerrahi tedavinin hafıza, dürtü kontrolü, dikkat ve planlama gibi ileri nörolojik fonksiyonların gelişiminin önünü açtığını düşündürülebilir.

Pediyatrik otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni olgularında yapılan çalışmaların sonucunda sosyal dikkat problemlerinin ve görsel motor problemlerin prefrontal ve premotor korteksin yapısal ve fonksiyonel anomalileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Bu veriler ışığında kraniyosinostoz vakalarında beyin parankim deformasyonunun nöropsikolojik patolojilere yol açabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda prefrontal bölgenin yanında premotor bölge ölçümlerinde her iki hemisfer içinde istatistiksel anlamlı sonuç çıkmasa da (sağ hemisferde  $p=0,26$  / sol hemisferde  $p=0,11$ ) postoperatif dönemde sağ hemisferde ortalama %22,41, sol hemisferde ortalama %37,91 artış mevcuttur. Premotor ve prefrontal bölgelerdeki serebral kan akımı değişikliğine bakıldığında kraniyosinostoz tedavisinin, kraniyosinostoz hastalarında nöropsikolojik patolojilerin gelişiminde koruyucu olabileceği fikri öne sürülebilir.

Becker ve arkadaşlarının çalışmasında konuşma ve okul başarısındaki problemlerin kraniyosinostoz hastalarında normal popülasyona göre daha sık olduğundan bahsedilmiştir. Okul başarısındaki bu düşüklüğün görme ve okuma bozuklukları neticesinde olabileceği düşünülmektedir. (6). Broadmann bölgeleri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki parietooksipital (PO), subgenual (SG) ve midtemporal (MT) bölgelerindeki cerrahi sonrası serebral kan akımı artışı teorik olarak konuşma ve okul başarısı problemlerinin kraniyosinostoz hastalarındaki karşılaşımla sıklığını azaltabilir.

Kapp-simon ve arkadaşlarının basit kraniyosinostozlarda nörolojik gelişim ile ilgili derlemesinde mevcut sonuçlara bakıldığında, en fazla sagittal sinostoz ile ilgili çalışma olduğu ve kümülatif kanıtların sagittal sinostoz hastalarında, dil ve konuşma problemleri; dikkat; planlama ve hafıza problemlerinin olması sonucunda eğitim başarısında düşüşü gösterdiğini belirtmiştir. Bununla birlikte metopik sinostozda az sayıda çalışmalardan elde edilen veriler ile öğrenme ve davranış bozukluğu olabileceğinden bahsedilmektedir. Ayrıca tek taraflı koronal sinostozlarda nöropsikolojik testlerin kullanımının az olduğu ve çeşitli düzeylerde nörogelişimsel etkilenmelerden bahsedildiği vurgulanmaktadır. Teorik olarak sağ koronal sinostozlarda sosyal fonksiyonlarda; sol koronal sinostozlarda dil, öğrenme ve okuma bozukluklarının olabileceği düşünülmektedir. Lambdoid sinostozlarda ise nadir görülmesi nedeniyle yeterli vaka sayısına ulaşmış lambdoid sinostozla özgü çalışma olmadığı sonuçlarına ulaşılmıştır (3).

Bizim çalışmamızda yedi sagittal sinostoz, bir tek taraflı koronal sinostoz, bir metopik sinostoz olgusu mevcuttur. Serebral kan akımının sağ ve sol hemisferde simetrik olarak toplamda 12 bölgede 3 boyutlu ROI'lerle ölçülmesi sonucunda her bir ölçüm bölgesinde mevcut dokunun minimum, maksimum ve ortalama serebral kan akımı ölçümleri yapılmıştır. Takiben çalışmamız kapsamında elde edilen değerlerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması sonucunda tek taraflı koronal sinostoz olgusunda sağ ve sol hemisferden alınan ölçümlerde matematiksel artış mevcut olmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Metopik sinostoz olgusundan alınan ölçümlere bakıldığında ise sağ ve sol hemisferden alınan tüm ölçümlerde matematiksel artış mevcut olup sağ hemisfer minimum serebral kan akımındaki artış hariç tüm değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sagittal sinostoz olgularına bakıldığında beş olguda tüm ölçümlerde artış, bir olguda tüm ölçümlerde düşüş, bir olguda ise ölçümden ölçüme farklılık olmakla birlikte ağırlıklı olarak düşüş görülmüştür. Tüm ölçümlerde artış saptanan 5 hastanın 2 tanesinde tüm sonuçlar istatistik olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuşken 3 hastada kısmen istatistiksel açıdan anlamlıdır. Postoperatif serebral kan akımında azalma saptanan 2 hastanın birinde tüm ölçümler istatistik açıdan anlamlıken diğerinde tüm ölçümler istatistik açıdan anlamsızdır. Literatürdeki bu derleme çalışması verileri ile çalışmamız değerlendirildiğinde en sık karşılaşılan hasta grubunun sagittal kraniyosinostoz olduğu doğrulanmıştır. Lambdoid kraniyosinostozun nadir görülmesi nedeniyle çalışmamıza lambdoid sinostoz olgusu dahil edilememiştir. Sütür tipinden bağımsız dokuz hastanın ölçümlerine bakıldığında postoperatif süreçte serebral perfüzyon hızında sağ hemisferde ortalama %45,92, sol hemisferde ortalama %52,59 artış saptanmıştır. Yapılan ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hastaların yarısından fazlasında ölçümler çoğunlukla istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi tedavi planlanan yaşları göz önünde bulundurulduğunda hastaların cerrahiye alındığı yaşları 7 hastada 180 günden küçük 2 hastada 180 günden büyüktür. Postoperatif perfüzyon hızında en fazla artış en genç ikinci hastada saptanırken perfüzyon hızında azalma saptanan iki hasta yaşı en büyük iki hastadır. Postoperatif serebral kan akımında azalma saptanan iki hasta da 180 günden büyük yaşlarda cerrahi tedavi uygulanan hastalardır. Kraniyosinostoz hastalarında, deformitenin karmaşıklaşmasını engellemek ve nörolojik problem oluşma ihtimalini azaltmak için mümkün olan en erken zamanda cerrahi önerilmektedir. Cerrahinin gecikmesi durumunda postoperatif süreçte fonksiyonel ve kozmetik açıdan cerrahi etkinliğinin azalmasından endişe edilmektedir (3,6). Çalışmada 180 gün öncesindeki ve sonrasındaki yaşlarda cerrahi uygulanan hastaların sonuçlarının birbirinden farklı olması bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Özetle cerrahinin zamanlaması postoperatif cerrahi etkinlik açısından önemlidir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız 10 hasta üzerinde yapılacak şekilde dizayn edildi. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif ASL sekans kraniyal MRG çekimleri yapılmıştır. Bir hastanın elde edilen görüntülerinin çalışma kriterlerine uygun olmaması ve çalışma istasyonunda işlenememesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı.

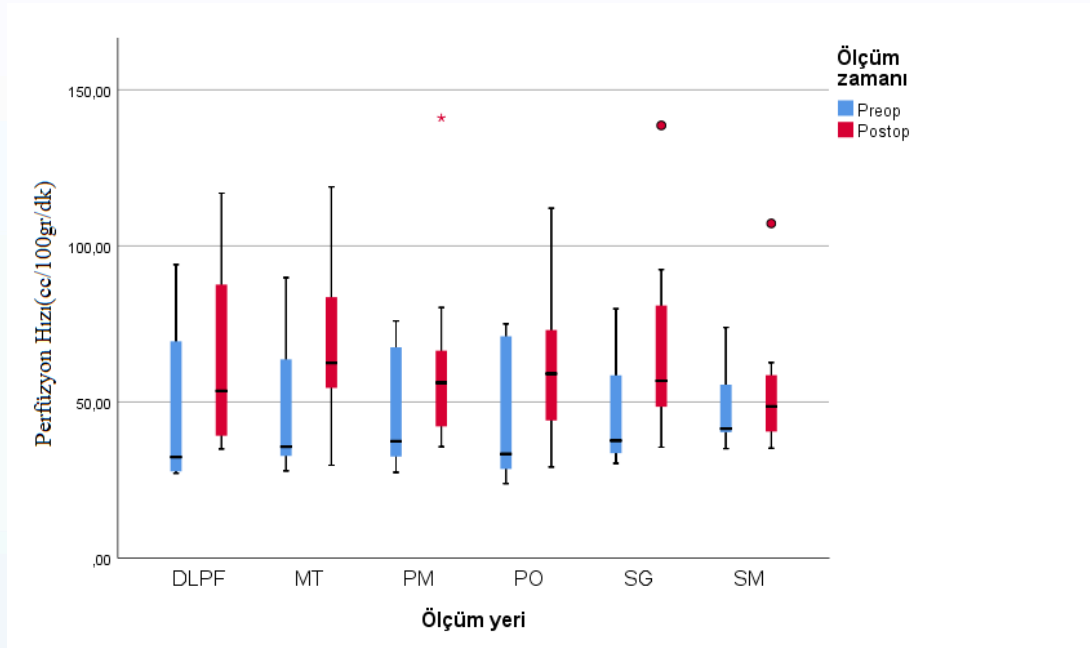
Çalışmaya dahil edilen 5 hastaya açık cerrahi rekonstrüksiyon, 4 hastaya ise endoskopik cerrahi uygulandı.

Hastaların preoperatif görüntülemelerinin yapıldığı gündeki yaşları gün cinsinden değerlendirildiğinde yaş ortalamaları 160 gündür. Postoperatif görüntülemelerin alındığı tarihler dikkate alınarak ameliyattan ortalama 87 gün sonra postoperatif çekimler yapılmıştır.

ASL sekans MRG görüntüleri çalışma istasyonunda işlenmesi sonucunda üç boyutlu olarak beyin dokusundaki serebral kan akımı değerlerinin haritalaması yapılmıştır. Cerrahi öncesi ve sonrası serebral kan akımı değişikliğinin beyin farklı bölgelerinde farklı oranda olacağı hesaba katılarak ölçüm bölgeleri literatür araştırması sonucunda, Limperopoulos ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde dorsolateral prefrontal (DLPF); premotor (PM); sensorimotor (SM); parietookspital (PO); subgenual (SG); midtemporal (MT) olarak isimlendirilen, sağ hemisferde 6 bölge ve sol hemisferde 6 bölge toplamda 12 farklı bölgede olacak şekilde standardize edilmiştir (151). ASL sekans MRG ile elde edilen görüntülerin çalışma istasyonu yardımıyla işlenmesiyle 3 boyutlu ilgi alanlarında (ROI) serebral kan akımı değerleri ölçülmüştür. Ölçümler neticesinde ROI içerisindeki en yüksek (maksimum), en düşük (minimum) ve ilgi alanı ortalaması (average) serebral kan akımı değerleri elde edilmiştir. Tüm ROI'lerin yerleşimi koronal, sagittal ve aksiyal planda kontrol edilmiştir.

DLPF bölgesinde her iki hemisferde serebral kan akımında artış görülmüş olup sağ hemisfer maksimum değeri istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0,05$ ) artmıştır. Nörobilişsel fonksiyonlar ile ilgili çalışmalara bakıldığında cerrahi yardımıyla elde edilen perfüzyon artışının hastalarda dikkat, dürtü kontrolü, planlama ve hafıza fonksiyonlarının korunması ve iyileşmesinde rol oynayacağı düşünülmektedir (3).

Tablo 6.1 Sol hemisfer ortalama serebral kan akımı



PM bölgesinde her iki hemisferde serebral kan akımında artış saptanmış olup değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). PM bölgesindeki perfüzyon artışının hastalarda nöropsikolojik fonksiyonların korunmasında ve iyileşmesinde etkili olacağı düşünülmektedir.

SM bölgesinde her iki hemisferde serebral kan akımında artış saptanmış olup değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ( $p > 0,05$ ) Çalışmamızda cerrahi sonrası serebral kan akımı değişikliğinin en az olduğu bölge SM bölgesi olarak bulunmuştur. SM bölgesinde otoregülasyonun daha aktif olduğu düşünülebilir.

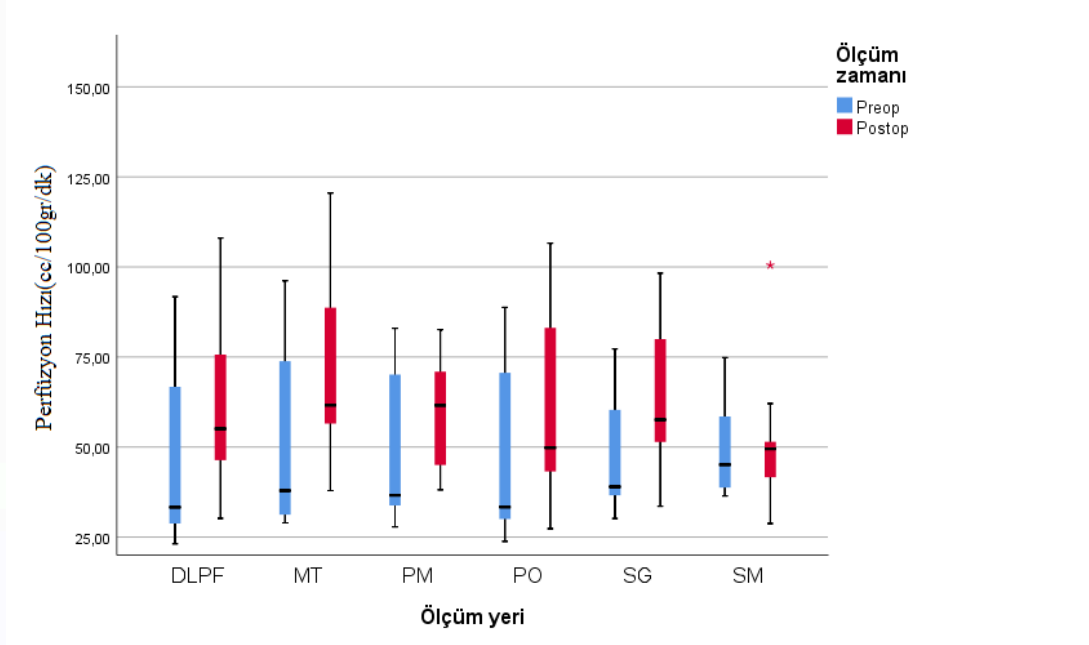
PO bölgesinde her iki hemisfer için de serebral kan akımında artış mevcut olup değerler istatistiksel olarak anlamsızdır. ( $p > 0,05$ )

SG bölgesinde her iki hemisferde serebral kan akımında artış mevcut olup ortalama değerler sağ ve sol hemisferde, minimum değerindeki artış yalnızca sağ hemisferde istatistiksel anlamlıdır. ( $p \leq 0,05$ ) Diğer ölçümler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p > 0,05$ )



MT bölgesinde her iki hemisferde serebral kan akımında artış mevcut olup maksimum değerler sağ ve sol hemisferde istatistiksel anlamlıdır. ( $p \leq 0,05$ ) Diğer ölçümler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p > 0,05$ )

**Tablo 6.2** Sağ hemisfer ortalama serebral kan akımı



SG ve MT bölgelerinde, anatomik komşuluk ilişkisi nedeniyle, daha çok koronal sütünün etkilendiği kraniyosinostozlarda perfüzyon değişikliği olması beklenmektedir. Bununla birlikte Broadmann bölgeleri dikkate alınarak nörolojik fonksiyonları açısından düşünüldüğünde SG ve MT bölgelerinin perfüzyon değişikliği ile sağ hemisferde sosyal fonksiyonların sol hemisferde ise dil, öğrenme ve okuma fonksiyonlarının etkilenimi söz konusu olabilir (3).

Koronal sinostozu olan hastanın serebral kan akımı ölçüm ortalamalarına bakıldığında her iki hemisferde de postoperatif artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p > 0,05$ )

Metopik sinostozu olan hastanın serebral kan akımı ölçümlerinin ortalama değerlerine bakıldığında her iki hemisferde postoperatif artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p > 0,05$ )

Sagittal sinostozu olan 7 hastanın serebral kan akımı ölçümü ortalamalarına bakıldığında 5 hastada postoperatif artış 2 hastada postoperatif azalma söz konusudur. Cerrahi sonrasında artış saptanan hastaların üçünde iki hemisferde de, birinde yalnızca sol hemisferde ölçümler istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p \leq 0,05$ ) Bir hastada ise artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p > 0,05$ ) Azalma saptanan hastalardan birinde değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p \leq 0,05$ ) Diğer hastada ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p > 0,05$ )

Postoperatif serebral kan akımı değişikliği ve cerrahinin uygulandığı yaş açısından sonuçlar değerlendirildiğinde ortalama perfüzyonda artış saptanan tüm hastalar 180 günden küçükken ortalama perfüzyonda azalma saptanan tüm hastalar 180 günden büyüktür.

Postoperatif perfüzyon ölçümleri ile cerrahi teknik ilişkisine bakıldığında uygulanan cerrahi teknik ile perfüzyon değişiklikleri arasında anlamlı ilişki kurulamadı.

Literatürde kraniyosinostoz hastalarında cerrahinin serebral kan akımını değiştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (153). Ancak çalışmamız sonucunda kontrast madde gerektirmeyen ve non-invaziv metot olan ASL sekans MRG kullanımının kraniyosinostozda cerrahi etkinliği kantatif olarak göstermede etkili ve daha güvenli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların standart sedasyon dozu uygulanmasına rağmen çekim esnasında kan basıncı takibinin yapılamaması nedeniyle serebral kan akımı ile kan basıncı ilişkisi ortaya konamamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının ve kraniyosinostoz çeşitlerinin artırılması ile cerrahi etkinliğin gösterilmesi sonucunda yaratılacak yeni fikirler, yeni tedavi algoritmaları ve yeni tedavi tekniklerinin oluşturulmasında yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda çalışılan hasta sayısının artırılması istatistiksel anlamlılık açısından tutarlılık oluşturacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Di Rocco C., Dachling P., Rutka J.T., “Textbook of Pediatric Neurosurgery”, Springer Nature Switzerland AG, Switzerland, 2020
2. Cohen M.M., “Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management”, Oxford University Press, New York, 2000
3. Kapp-Simon, K.A., Speltz, M.L., Cunningham, M.L. et al. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review., Childs Nerv Syst, 23, 269–281, 2007
4. Arnaud E, Renier D, Marchac D., Prognosis for mental function in scaphocephaly., J Neurosurg., Sep;83(3):476-9, 1995
5. Gewalli F., Da Silva G.F., José P., Sahlin P., Emanuelsson I., Horneman G., Stephensen H., Lauritzen Claes G.K., Mental Development After Modified  $\pi$  Procedure: Dynamic Cranioplasty for Sagittal Synostosis., Annals of Plastic Surgery, Volume 46 - Issue 4, p 415-420, April 2001
6. Becker DB, Petersen JD, Kane AA, Craddock MM, Pilgram TK, Marsh JL. Speech, cognitive, and behavioral outcomes in nonsyndromic craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 116(2):400-7, 2005 Aug
7. Da Costa AC, Walters I, Savarirayan R, Anderson VA, Wrennall JA, Meara JG. Intellectual outcomes in children and adolescents with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 2006 Jul;118(1):175-81; discussion 182-3
8. Noetzel, M., Marsh, J., Palkes, H., and Gado, M. Hydrocephalus and mental retardation in craniosynostosis. J. Pediatr. 107: 885, 1985
9. Munakata Y, Casey BJ, Diamond A, Developmental cognitive neuroscience: progress and potential. Trends Cogn Sci 8:122–128, 2004
10. Morton JB, Munakata Y, What’s the difference? Contrasting modular and neural network approaches to understanding developmental variability. J Dev Behav Pediatr 26:128–139, 2005
11. Çeltikçi E., Börçek A.Ö., Baykaner M.K., Kraniyosinostozlar, Türk Nöroşirürji Dergisi 2013, 23(2):132-137
12. Mehta VA, Bettgowda C, Jallo GI, Ahn ES. The evolution of surgical management for craniosynostosis. Neurosurg Focus 2010; 29: E5
13. Albright A.L., Pollack I.F., Adelson P.D., “Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery”, Thieme Medical Publishers Inc., New York, 2015
14. Proctor MR. Endoscopic cranial suture release for the treatment of craniosynostosis—is it the future? J Craniofac Surg 2012; 23: 225–228
15. Boop FA, Chaddock WM, Shewmake K, Teo C. Outcome analysis of 85 patients undergoing the  $\pi$  procedure for correction of sagittal synostosis. J Neurosurg 1996; 85: 50–55
16. Sanchez-Lara PA, Carmichael SL, Graham JM et al. National Birth Defects Prevention Study. Fetal constraint as a potential risk factor for craniosynostosis. Am J Med Genet A 2010; 152A: 394–400
17. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA: Genetics of craniosynostosis. Semin Pediatr Neurol 14(3): 150–161, 2007
18. Twigg SR, Wilkie AO (2015) A genetic-pathophysiological framework for craniosynostosis. Am J Hum Genet 97:359–377
19. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT. Cranial sutures: a brief review. Plast Reconstr Surg. 2008 Apr;121(4):170-178

20. Morriss-Kay GM, Wilkie AO. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat.* 2005 Nov;207(5):637-53
21. Levi B, Wan DC, Wong VW, Nelson E, Hyun J, Longaker MT. Cranial suture biology: from pathways to patient care. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan;23(1):13-9.
22. Ellenbogen RG, Gruss JS, Cunningham ML. Update on craniofacial surgery: the differential diagnosis of lambdoid synostosis/posterior plagiocephaly. *Clin Neurosurg.* 2000;47:303-18
23. Opperman LA. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Dev Dyn.* 2000 Dec;219(4):472-85
24. Cohen SR, Dauser RC, Gorski JL. Insidious onset of familial craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J.* 1993 Jul;30(4):401-5
25. Lenton KA, Nacamuli RP, Wan DC, Helms JA, Longaker MT. Cranial suture biology. *Curr Top Dev Biol.* 2005;66:287-328
26. Andrew O. M. Wilkie, Craniosynostosis: Genes and Mechanisms, *Human Molecular Genetics*, Volume 6, Issue 10, September 1997, Pages 1647–1656
27. Butzelaar L, Breugem CC, Hanlo P, Mink van der Molen AB. Is isolated sagittal synostosis an isolated condition? *J Craniofac Surg.* 2009 Mar;20(2):399-401
28. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011 Sep-Oct;17(5):589-604
29. Maltese G, Tarnow P, Lauritzen CG. Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Mar;119(3):977-84
30. van der Meulen J. Metopic synostosis. *Childs Nerv Syst.* 2012 Sep;28(9):1359-67
31. Oh DY, Byeon IH (2002) Right angled Z-osteotomy in total cranial vault remodeling in sagittal synostosis. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 29:348–351
32. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Jul;4(1):21-5
33. Furuya Y, Edwards MS, Alpers CE, Tress BM, Ousterhout DK, Norman D. Computerized tomography of cranial sutures. Part 1: Comparison of suture anatomy in children and adults. *J Neurosurg.* 1984 Jul;61(1):53-8
34. Furuya Y, Edwards MS, Alpers CE, Tress BM, Norman D, Ousterhout DK. Computerized tomography of cranial sutures. Part 2: Abnormalities of sutures and skull deformity in craniosynostosis. *J Neurosurg.* 1984 Jul;61(1):59-70
35. Warschausky S, Angobaldo I, Remnan D, Buchman S, Muraszko KM, Azengart A (2005) Early development of infants with untreated metopic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 115:1518–1523
36. Sidoti IE, Jeffrey LM, Marty-Grames L, Noetzel MI (1996) Long-term studies of metopic synostosis: frequency of cognitive impairment and behavioral disturbances. *Plast Reconstr Surg* 97:276–281
37. Azimi C, Kennedy SI, Chitayat D, Chakraborty P, Clarke IT, Forrest C, Teebi AS (2003) Clinical and genetic aspects of trigonocephaly: a study of 25 cases. *Am J Med Genet* 117A:127–135
38. Kapp-Simon KA (1998) Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 35:197–203
39. Heuzé Y, Boyadjiev SA, Marsh JL, Kane AA, Cherkez E, Boggan JE, Richtsmeier JT (2010) New insights into the relationship between suture closure and craniofacial dysmorphology in sagittal nonsyndromic craniosynostosis. *J Anat* 217(2):85–96

40. Nicolini F, Arnaud A, Usami K, Vecchione A, Brunelle F, Di Rocco F (2018) Impact of extraaxial cerebrospinal fluid collection in frontal morphology after surgical treatment of scaphocephaly Francesca. *Surg Neurol Int* 9:215
41. Usami K, Nicolini F, Arnaud E, Di Rocco F (2016) Cerebrospinal fluid collections in sagittal suture synostosis. *Childs Nerv Syst* 32(3):519–525
42. Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Renier D (2005) Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: a study of twins and their families. *J Neurosurg* 103(4 Suppl):353–356
43. Aldridge K, Kane AA, Marsh JL, Yan P, Govier D, Richtsmeier JT (2005) Relationship of brain and skull in pre- and postoperative sagittal synostosis. *J Anat* 206(4):373–385
44. Arnaud E, Renier D, Marchac D (1995) Prognosis for mental function in scaphocephaly. *J Neurosurg* 83(3):476–479
45. Florisson JM, van Veelen ML, Bannink N, van Adrichem LN, van der Meulen JJ, Bartels MC, Mathijssen IM (2010) Papilledema in isolated single-suture craniosynostosis: prevalence and predictive factors. *J Craniofac Surg* 21(1):20–24
46. Speltz ML, Collett BR, Wallace ER, Starr JR, Craddock MM, Buono L, Cunningham M, Kapp-Simon K (2015) Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics* 135(3):e615–e623
47. Da Costa AC, Anderson VA, Savarirayan R, Wrennall JA, Chong DK, Holmes AD, Greensmith AL, Meara JG (2012) Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy. *Childs Nerv Syst* 28(6):869–877
48. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF (1982) Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg* 57(3):370–377
49. Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, Marsh J, Dawson G (2004) Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory. *J Pediatr Psychol* 29(8):651–668
50. Raybaud C, Di Rocco C (2007) Brain malformation in syndromic craniosynostoses, a primary disorder of white matter: a review. *Childs Nerv Syst* 23(12): 1379–1388
51. Massimi L, Caldarelli M, Tamburrini G, Paternoster G, Di Rocco C (2012) Isolated sagittal synostosis: definition, classification and surgical indications. *Childs Nerv Syst* 28(9):1311–1317
52. Persing JA, management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 121(4 Suppl):1–11, 2008
53. Di Rocco C, Velardi F., Nosographic identification and classification of plagiocephaly. *Childs Nerv Syst* 4:9–15, 1988
54. Di Rocco C (2009) Nonsyndromic craniosynostosis. In: Sindou M (ed) *Practical handbook of neurosurgery: from leading neurosurgeons*, vol 3. Springer, Wien/New York, pp 561–585
55. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA (2008) A population based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *Am J Med Genet A* 146A:984–991
56. Wilkie AO, Byren JC, Hurst JA, Jayamohan J, Johnson D, Knight SJ, Lester T, Richards PG, Twigg SR, Wall SA (2010) Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics* 126:e391–e400
57. Heuzé Y, Martínez-Abadías N, Stella JM, Senders CW, Boyadjiev SA, Lo LJ, Richtsmeier JT (2012) Unilateral and bilateral expression of a quantitative trait: asymmetry and symmetry in coronal craniosynostosis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 318:109–122
58. Ricci D, Vasco G, Baranello G, Salerni A, Amante R, Tamburrini G, Dickmann A, Di Rocco C, Velardi F, Mercuri E (2007) Visual function in infants with non-syndromic craniosynostosis. *Dev Med Child Neurol* 49:574–576
59. Denis D, Genitori L, Bolufer A, Lena G, Saracco JB, Choux M (1994) Refractive error and ocular motility in plagiocephaly. *Childs*

Nerv Syst 10:210–216

60. Chieffo D, Massimi L (2015) Neurocognitive, neuropsychological, and neurovisual development in single suture craniosynostoses, Chapter 8. In: Cognitive and behavioural neurology in developmental age. John Libbey Eurotext, Montrouge, pp 59–68
61. Tan KP, Sargent MA, Poskitt KJ, Lyons CJ (2005) Ocular overelevation in adduction in craniosynostosis: is it the result of excyclo-rotation of the extraocular muscles? J AAPOS 9:550–557
62. Levy RL, Rogers GF, Mulliken JB, Proctor MR, Dagi LR (2007) Astigmatism in unilateral coronal synostosis: incidence and laterality. J AAPOS 11:367–372
63. Speltz ML, Kapp-Simon KA, Collett B, Keich Y, Gaither R, Craddock MM, Buono L, Cunningham ML (2007) Neurodevelopment of infants with single suture craniosynostosis: pre-surgery comparisons with case-matched controls. Plast Reconstr Surg 119: 1874–1881
64. Kane AA, Mitchell LE, Craven KP, Marsh JL (1996) Observations on recent increase in plagiocephaly without synostosis. Pediatrics 97:877–885
65. Matushita H, Alonso N, Cardeal DD, De Andrade FG (2014) Major clinical features of synostotic occipital plagiocephaly: mechanisms of cranial deformations. Childs Nerv Syst 30(7):1217–1224
66. Vander Kolk CA, Carson B Lambdoid synostosis. Clin Plast Surg 21(4):575–584, 1994
67. Rhodes JL, Tye GW, Fearon JA (2014) Craniosynostosis of the lambdoid suture. Semin Plast Surg 28(3):138–143
68. Leboucq N, Montoya P, Martinez Y, Castan P, Bourbotte G (1993) Lambdoid craniosynostosis. A 3D-computerized tomographic approach. J Neuroradiol 20(1):24–33
69. Zöllner JE, Mischkowski RA, Speder B Preliminary results of standardized occipital advancement in the treatment of lambdoid synostosis. J Craniomaxillofac Surg 30(6):343–348, 2002
70. Chumas PD, Cinalli G, Arnaud E et al (1997) Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis. J Neurosurg 86:177–181
71. Vinchon M, Pellerin P, Baroncini M et al (2012) Non-syndromic oxycephaly and brachycephaly: a review. Childs Nerv Syst 28:1439–1446
72. Renier D, Cinalli G, Lajeunie E et al (1997) Oxycephaly: a severe craniosynostosis. Analysis of 129 cases, Arch Pediatr 4:722–729
73. Kreiborg S, Pruzansky S (1981) Craniofacial growth in patients with premature craniosynostosis. Scand J Plast Reconstr Surg 15:171–186
74. Moore MH, Abbott AH, Netherway DJ et al (1998) Bilambdoid and posterior sagittal synostosis: the Mercedes Benz syndrome. J Craniofac Surg 9: 417–422
75. Cinalli G, Renier D, Sebag G et al (1995) Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. J Neurosurg 83:575–582
76. Cinalli G, Spennato P, Sainte-Rose C et al (2005) Chiari malformation in craniosynostosis. Childs Nerv Syst 21(10):889–901
77. Hopkins TE, Haines SJ (2003) Rapid development of Chiari I malformation in an infant with Seckel syndrome and craniosynostosis. Case report and review of the literature. J Neurosurg 98(5):1113
78. Shiller JG (1959) Craniofacial dysostosis of Crouzon: a case report and pedigree with emphasis on heredity. Pediatrics 23:107–112

79. Crouzon O (1912) Dysostose cranio-faciale hereditaire. Bull Mem Soc Med Hop Paris 33:545–555
80. Wheaton SW (1894) Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes. Trans Path Soc Lon 45:238–241
81. Apert ME (1906) De acrocephalosyndactyly. Bull Mem Soc Med Hop Paris 23:1310–1330
82. Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, de Die-Smulders C, Viskochil DH, Stewart JM, Wolff G, Ohashi H, Price RA, Cohen MM Jr, Muenke M (1995) Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. HumMol Genet 4:323–328
83. Thompson DN, Hayward RD, Harkness WJ, Bingham RM, Jones BM Lessons from a case of kleeblattschädel. Case report. J Neurosurg 82: 1071–1074, 1995
84. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Hayward RD, Jones BM. The hands in Saethre-Chotzen syndrome. J Craniofac Genet Dev Biol 1996; 16: 228–233
85. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. Am J Hum Genet 1997; 60: 555–564
86. Moloney DM, Wall SA, Ashworth GJ et al. Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. Lancet 1997; 349: 1059–1062
87. Pulleyn LJ, Winter RM, Reardon W et al. Further evidence from two families that craniofrontonasal dysplasia maps to Xp22. Clin Genet 1999; 55: 473–477
88. Kawamoto HK, Heller JB, Heller MM et al. Craniofrontonasal dysplasia: a surgical treatment algorithm. Plast Reconstr Surg 2007; 120: 1943–1956
89. Carpenter G. Acrocephaly, with other congenital malformations-autopsy. Proc R Soc Med 1909; 2 Sect Study Dis Child: 199–201
90. Willis FR, Beattie TJ (1997) Craniosynostosis in X-linked hypophosphataemic rickets. J Paediatr Child Health 33:78–79
91. Wang PI, Marcus JR, Fuchs HE et al (2015) Craniosynostosis secondary to rickets: manifestations on computed tomography. Radiol Case Rep 2:43
92. Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ et al (2016) Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. J Neurosurg Pediatr 17:694–700
93. Freudlsperger C, Hoffmann J, Castrillion-Oberndorfer G (2013) Bilateral coronal and sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets: a case report. J Craniomaxillofac Surg 41:842–844
94. Carmichael SL, Clarke CM, Cunningham ML (2015) Craniosynostosis: the potential contribution of thyroid-related mechanisms. Curr Epidemiol Rep 2:1–7
95. Stamper BD, Mecham B, Park SS et al (2012) Transcriptome correlation analysis identifies two unique craniosynostosis subtypes associated with IRS1 activation. Physiol Genomics 44:1154–1163
96. Manara R, Priante E, Grimaldi M et al (2011) Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. J Inher Metab Dis 34:763–780
97. Grabb PA, Albright L, Zitelli BJ (1995) Multiple suture synostosis, macrocephaly, and intracranial hypertension in a child with alpha-D-mannosidase deficiency. J Neurosurg 82:647–649
98. Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C (1977) Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. J Pediatr 91:43–47

99. Stark Z, Savarirayan R (2009) Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 4:5
100. Al-Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD et al (2008) Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatr* 1:103–106
101. Krimmel M, Niemann G, Reinert S (2004) Surgical correction of craniosynostosis in malignant osteopetrosis. *J Craniofac Surg* 15:218–220
102. Faulhauer K, Schmitz P (1978) Overdrainage phenomena in shunt treated hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 45:89–101
103. Shuster BA, Norbash AM, Schendel SA (1995) Correction of scaphocephaly secondary to ventricular shunting procedures. *Plast Reconstr Surg* 96:1012–1019
104. Kalra R, Walker ML (2012) Posterior plagiocephaly. *Childs Nerv Syst* 28:1389–1393
105. Linz C, Kunz F, Böhm H, Schweitzer T (2017) Positional skull deformities – etiology, prevention, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 114:535–542
106. Pogliani L, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV (2011) Positional plagiocephaly: what the pediatrician needs to know. A review. *Childs Nerv Syst* 27:1867–1876
107. Flannery AM, Tamber MS, Mazzola C, Klimo P Jr, Baird LC, Tyagi R, Bauer DF, Beier A, Durham S, Lin AY, McClung-Smith C, Mitchell L, Nikas D (2016) Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines for the management of patients with positional plagiocephaly: executive summary. *Neurosurgery* 79:623–624
108. Turk AE, McCarthy JG, Thorne CH, Wisoff JH (1996) The “back to sleep campaign” and deformational plagiocephaly: is there cause for concern? *J Craniofac Surg* 7:12–18
109. Boere-Boonekamp MM, van der Linden-Kuiper LL (2001) Positional preference: prevalence in infants and followup after two years. *Pediatrics* 107:339–343
110. Mawji A, Vollman AR, Hatfield J, McNeil DA, Sauv e R (2013) The incidence of positional plagiocephaly: a cohort study. *Pediatrics* 132:298–304
111. Ballardini E, Sisti M, Basaglia N, Benedetto M, Baldan A, Borgna-Pignatti C, Garani G (2018) Prevalence and characteristics of positional plagiocephaly in healthy full-term infants at 8–12 weeks of life. *Eur J Pediatr* 177:1547–1554
112. van Vlimmeren LA, van der Graaf Y, Boere-Boonekamp MM, L’Hoir MP, Helden PJ, Engelbert RH (2007) Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 119:e408–e418
113. Rubio AS, Griffet JR, Caci H, B erard E, El Hayek T, Boutt e P (2009) The moulded baby syndrome: incidence and risk factors regarding 1,001 neonates. *Eur J Pediatr* 168:605–611
114. Bialocerkowski AE, Vladusic SL, Wei Ng C (2008) Prevalence, risk factors, and natural history of positional plagiocephaly: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 50:577–586
115. Argenta L, David L, Thompson J (2004) Clinical classification of positional plagiocephaly. *J Craniofac Surg* 15:368–372
116. Spermon J, Spermon-Marijnen R, Scholten-Peters W (2008) Clinical classification of deformational plagiocephaly according to Argenta: a reliability study. *J Craniofac Surg* 19:664–668
117. Mazzola C, Baird LC, Bauer DF, Beier A, Durham S, Klimo P Jr, Lin AY, McClung-Smith C, Mitchell L, Nikas D, Tamber MS, Tyagi R, Flannery AM (2016) Guidelines: congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline for the diagnosis of patients with positional plagiocephaly: the role of imaging. *Neurosurgery* 79:E625–E626

118. Nahles S, Klein M, Yacoub A, Neyer J (2018) Evaluation of positional plagiocephaly: conventional anthropometric measurement versus laser scanning method. *J Craniomaxillofac Surg* 46:11–21
119. Saeed NR, Wall SA, Dhariwal DK (2008) Management of positional plagiocephaly. *Arch Dis Child* 93:82–84
120. Weissler EH, Sherif RD, Taub PJ (2016) An evidence based approach to nonsynostotic plagiocephaly. *Plast Reconstr Surg* 138:682e–689e
121. Lee E.Y., “Pediatric Radiology: Practical Imaging Evaluation of Infants and Children”, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2018
122. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol.* 1999;29(12):879–893.
123. Ramirez-Schrempp D, Vinci RJ, Liteplo AS. Bedside ultrasound in the diagnosis of skull fractures in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(4):312–314.
124. Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Hernandez-Andrade, E., Benavides-Serralde, A. and Gratacos, E. (2011), Normal reference ranges of fetal regional cerebral blood perfusion as measured by fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 196-201
125. Kotrikova B, Krempien R, Freier K, et al. Diagnostic imaging in the management of craniosynostoses. *Eur Radiol.* 2007;17(8):1968–1978.
126. Vannier MW, Hildebolt CF, Marsh JL, et al. Craniosynostosis: diagnostic value of three-dimensional CT reconstruction. *Radiology.* 1989;173(3):669–673.
127. Barkovich, M.J., Xu, D., Desikan, R.S. et al. Pediatric neuro MRI: tricks to minimize sedation. *Pediatr Radiol* 48, 50–55 (2018)
128. Eley, Karen A., et al. ““Black Bone” MRI: a potential alternative to CT with three-dimensional reconstruction of the craniofacial skeleton in the diagnosis of craniosynostosis.” *European radiology* 24.10 (2014): 2417-2426.
129. Tan, Ai Peng. “MRI Protocol for Craniosynostosis: Replacing Ionizing Radiation–Based CT.” *American Journal of Roentgenology* 213.6 (2019): 1374-1380
130. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2009;50(8):1237–1243.
131. Cistaro, A., Albano, D., Alongi, P., Laudicella, R., Pizzuto, D. A., Formica, G., ... & Quartuccio, N. (2021). The Role of PET in Supratentorial and Infratentorial Pediatric Brain Tumors. *Current Oncology*, 28(4), 2481-2495.
132. Patil, S., Biassoni, L., & Borgwardt, L. (2007, September). Nuclear medicine in pediatric neurology and neurosurgery: epilepsy and brain tumors. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 37, No. 5, pp. 357-381). WB Saunders.
133. Beck J, Parent A, Angel MF. Chronic headache as a sequela of rigid fixation for craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2002; 13: 327–330
134. Barone CM, Jimenez DF. Endoscopic craniectomy for early correction of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1965–1973, discussion 1974– 1975
135. Shah MN, Kane AA, Petersen JD, Woo AS, Naidoo SD, Smyth MD. Endoscopically assisted versus open repair of sagittal craniosynostosis: the St. Louis Children’s Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 165– 170
136. Wall SA, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Poole MD, Briggs M. Fronto-orbital re-operation in craniosynostosis. *Br J Plast Surg* 1994; 47: 180–184



137. Jimenez DF, Barone CM. Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 1411–1419
138. Breugem CC, van R Zeeman BJ. Retrospective study of nonsyndromic craniosynostosis treated over a 10-year period. *J Craniofac Surg* 1999; 10: 140–143
139. MacKinnon S, Rogers GF, Gregas M, Proctor MR, Mulliken JB, Dagi LR. Treatment of unilateral coronal synostosis by endoscopic strip craniectomy or fronto-orbital advancement: Ophthalmologic findings. *J AAPOS* 2009; 13: 155–160
140. Persing JA, Jane JA. Treatment of syndromic and nonsyndromic bilateral coronal synostosis in infancy and childhood. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 655–663
141. Albright AL, Towbin RB, Shultz BL. Long-term outcome after sagittal synostosis operations. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25: 78–82
142. Brown L, Proctor MR. Endoscopically assisted correction of sagittal craniosynostosis. *AORN J* 2011; 93: 566–579, quiz 580–581
143. McComb JG. Treatment of functional lambdoid synostosis. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 665–672
144. Goobie SM, Meier PM, Pereira LM et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniosynostosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2011; 114: 862–871
145. Gault DT, Renier D, Marchac D, Jones BM (1992) Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 90(3): 377–381
146. Raybaud C, Di Rocco C (2007) Brain malformation in syndromic craniosynostoses, a primary disorder of white matter: a review. *Childs Nerv Syst* 23(12): 1379–1388
147. Macintosh C, Wall S, Leach C (2007) Strabismus in unicoronal synostosis: ipsilateral or contralateral? *J Craniofac Surg* 18(3):465–469
148. Kitajima M, Uetani H. Arterial Spin Labeling for Pediatric Central Nervous System Diseases: Techniques and Clinical Applications. *Magn Reson Med Sci*. 2022
149. Proisy M., Bruneau B., Rozel C., Tréguier C., Chouklati K., Riffaud L., Darnault P., Ferré J.-C., Arterial spin labeling in clinical pediatric imaging, *Diagnostic and Interventional Imaging*, Volume 97, Issue 2, 2016, Pages 151-158
150. Biagi, L., Abbruzzese, A., Bianchi, M.C., Alsop, D.C., Del Guerra, A. and Tosetti, M. (2007), Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. *J. Magn. Reson. Imaging*, 25: 696-702.
151. Limperopoulos, C., Chilingaryan, G., Guizard, N. et al. Cerebellar Injury in the Premature Infant Is Associated With Impaired Growth of Specific Cerebral Regions. *Pediatr Res* 68, 145–150 (2010).
152. Boyadjiev SA, International Craniosynostosis Consortium (2007) Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthod Craniofac Res* 10:129–137
153. David L.R., Wilson J.A., Watson N.E., Argenta L.C. “Cerebral Perfusion Defects Secondary to Simple Craniosynostosis” *The Journal of Craniofacial Surgery* 1996 Vol. 7 Number 3
154. Mostofsky SH, Cooper K, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann W (2002) Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 52:785–794
155. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhus MP, Minderaa RB (2004) Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 43:332–340

S-050

## Yaşlı Demans Hastalarında Polifarmasinin Hemogram Parametreleriyle İlişkisinin Belirlenmesi

Abdulkadir Karışmaz<sup>1</sup>

1. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı ayaktan polikliniğe başvuran demans tanısı almış olan hastaların polifarmasi durumlarına göre hemogram parametrelerinin etkilenip etkilenmediğini araştırmaktır.

**Metod:** 139 yaşlı demans hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, hemogram parametreleri, geriatrik depresyon skalası (GDS), mini nutrisyonel değerlendirme testleri (MNA), mini mental durum değerlendirme testleri (MMSE) skorları not edildi. Temel (BADL) ve enstrümental (IADL) günlük yaşam aktiviteleri fonksiyonel kapasitelerini belirlemek üzere değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Hastaların yaş ortalaması 82.7±7.16 olarak belirlendi. 139 hastanın 95'inde (%68.3) polifarmasi olduğu saptandı. Demansı olan hastalarda polifarmasisi olanlar ve olmayanlar arasında hemogram parametrelerinden; beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım aralığı (RDW), trombosit sayısı (PLT) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu hasta grubunda polifarmasi ile ilişkili olabilecek diğer durumlar da analiz edildi. Polifarmasisi olan grupta diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı **görülme sıklığı polifarmasisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı** ( $p<0.05$ ). Ayrıca polifarmasisi olan grupta antikolinergik ilaç kullanım sıklığı, kullanılan ilaç sayısı ve günlük doz miktarı anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). İki grup arasında cinsiyet, diğer komorbid hastalıklar (pulmoner arter hipertansiyonu, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, osteoartrit, konjestif kalp yetmezliği), düşme sıklığı, baş dönmesi, MNA skoru, GDS skoru, BADL ve IADL açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tartışma:** 10 tane yaşlı demans hastasının 7'sinde polifarmasi vardır. Demanslı kişilerde polifarmasiyi en aza indirmeye yönelik klinik yaklaşımlar, kullanılan ilaçların düzenli olarak taranmasını ve endikasyon dışında ilaç kullanımından kaçınılmasını içermelidir. Demansı olan hastalarda polifarmasi ile hemogram parametreleri arasında anlamlı fark saptanmaması, klinisyenlerin bu konuya klinik pratiklerinde özel bir zaman ayırmalarının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

S-051

## Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Şüphesi Olan Hastalarda PNH Klonu Sıklığının Değerlendirilmesi

**Suna BÜRKÜK**

Uzman Doktor

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Musa BALI**

Prof. Dr.

Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Emekli)

\* Bu çalışma Gazi Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık tez çalışması olarak yapılmıştır.

### ÖZET

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. [1] Hastalık, yaşamı tehdit edici olup tanıdan sonraki 5 yıl içinde mortalite oranı yaklaşık %35'' dir. Çalışmamızda hastanemizdeki Çok nadir görülen ve hayati tehdit edici bir hastalık olan PNH düşünülerek istenen akım sitometri testi sonuçlarını inceledik. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hematoloji kliniğinde 2015-2016 yıllarında Aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom, açıklanamayan sitopeni, tromboz, coombs negatif hemolitik anemi, hemoglobinüri ve sık abortus nedeniyle paroksizmal nokturnal hemoglobinüriden şüphelenilen ve PNH klonu varlığı araştırılan hastaların akım sitometri testi sonuçlarını değerlendirdik. AA nedeniyle PNH yönünden araştırılanların %20 ''sinde, MDS olanların %33,3''ünde, açıklanamayan sitopeni nedeniyle istenenlerin %5''inde, tromboz nedeniyle istenenlerin ise %3,4''ünde PNH klonu bulunmuştur. İstem nedeni coombs testi negatif hemolitik anemi, hemoglobinüri ve tekrarlayan abortus olanlarda ise PNH klonu bulunmamıştır. Çalışmamızın sonucunda literatüre benzer olarak; Aplastik anemi ve myelodisplastik sendrom hastalarında, coombs negatif hemolitik anemilerde, açıklanamayan sitopenilerde, hemolizi bulunan hastalarda ve nedeni belirlenemeyen trombozlu hastalarda PNH klonu taranması gerektiğini düşündük. VII Anahtar Kelimeler: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Akım sitometri, Tromboz VIII

### ABSTRACT

#### EVALUATION OF PNH CLONE FREQUENCY IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA SUSPICION

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a clonal stem cell disease characterized by chronic intravascular haemolysis symptoms, bone marrow deficiency and thrombosis. [1] This is a life-threatening disease that has a mortality rate of 35% within the next 5 years after diagnosis. In this study, the flow cytometry test results were analysed in our hospital considering the PNH, a very rare and life threatening disease. The flow cytometry test results of the patients who applied to Gazi University Medical Faculty Haematology Clinic between the years of 2015-2016 with the suspicion of aplastic anaemia (AA), myelodysplastic syndrome, unexplained cytopenia, thrombosis, coombs negative haemolytic anaemia, hemoglobinuria and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria because of frequent abortus and whose PNH clone presences are researched were evaluated. The PNH clone was found in 20% of the patients who were examined for PNH because of AA, in 33.3% of those with MDS, in 5% of those requested for unexplained cytopenia in 3.4% of those requested because of thrombosis. No PNH clone was found in those whose request reasons are haemolytic anaemia with negative coombs test, hemoglobinuria and recurrent abortus. IX As a result of the study, it was considered that the PNH clone scanning was necessary in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome, coombs negative haemolytic anaemia, unexplained cytopenia, haemolysis and thrombosis similarly to the literature. Key Words: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Flow cytometry, Thrombosis

### 1. GİRİŞ

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren bir klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır.[1] Hastalık hematopoetik kök hücrenin edinsel veya somatik bir mutasyonu sonucu oluşur ve hematopoetik sistemin üç hücre dizisini de etkiler.[1] Glikozilfosfatidilinozitol (GPI) çapası yardımıyla hücre zarına bağlanan bazı proteinler PNH''lı mutant hematopoetik kök hücrelerin ürünü olan olgun hücrelerde eksik bulunur.[2] Hastalık, hemolitik ve hipoplastik tip olarak iki ana klinik tabloda kendini gösterir. Hemolitik tipte kronik intravasküler hemoliz bulguları, hipoplastik tipte ise pansitopeni ön plandadır. Bazen bu iki klinik durum birlikte bulunabilmektedir. [1, 2] PNH tek başına bulunabileceği gibi (klasik PNH), aplastik anemi veya miyelodisplastik sendroma eşlik edebilir. Hastalık yaşamı tehdit edici olup tanıdan sonraki 5 yıl içinde mortalite oranı yaklaşık %35'' dir.

### 2.GENEL BİLGİLER

#### 2.1.Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Tanımı ve Epidemiyolojisi

2.1.1. Etiyoloji Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) kronik intravasküler hemoliz ile karakterizedir. İlerleyici, yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır.[1] Klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösterir. PNH hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. [10] PNH son derece nadir bir hastalıktır. Prevalansın 5,5/1.000.000 olduğu düşünülmektedir. Sıklığının Güney Asya ve Uzak doğu ülkelerinde daha yüksek olduğu bilinmektedir.[1] Her iki cinste eşit sıklıkta görülür ve her yaşta ortaya çıkabilir. Ortalama görülme yaşı 42''dir. Hastalığın 5 yıllık mortalitesi %35, toplam sağ kalım 10 yıl iken

yeni tedavi yöntemleri ile mortalite ve morbidite belirgin derecede azalmaktadır.[11] X kromozomuna bağlı fosfatidilinositolglukan sınıf A (PIG-A) geninde gelişen mutasyonlar sonucunda bu gen tarafından kodlanan gliserolfosfatidilinositol-çapa proteinlerinin (GPI-AP) kan hücreleri üzerindeki eksikliği hastalığın temel patogenezinden sorumludur.[12]

### 2.1.2. Patofizyolojisi

PNH hastalığında hemolizin ortaya çıkmasının nedeni, doğal bağışık yanıtın bir bileşeni olan kompleman sisteminin alternatif yolağındaki patolojidir.[17] Bu sistem kişiyi patogenetik mikroorganizmalardan korur. Normal şartlarda sürekli aktif halde olan kompleman sisteminden, hücreleri korumak için görevli proteinler hücre zarına GPI çapası ile bağlıdır. (Şekil 1) Hücre yüzeyinde bulunan CD55, CD59 bu proteinlerden ilk tanımlanmış olanlarıdır ve bu proteinlerin yokluğu kan hücrelerinin kompleman sistemi karşısında savunmasız kalmasına neden olur. Bunun sonucunda kronik intravasküler hemoliz meydana gelir.[18] Eritroid serinin yanında miyeloid ve megakaryositer seri de etkilenir.[19] CD55 ve CD59 eksikliği olan hücreler komplemanın aktivasyonuna ve sitolitik etkilerine direnç gösteremediklerinden hemolize uğrarlar. Kompleman düzenleyici yüzey proteinleri olarak adlandırılan CD55 ve CD59'un temel görevi C3b, C4b ve Membran Atak Kompleksi (MAC, C5b, C6, C7, C8 ve C9'un çoklu molekülleri) başta olmak üzere kompleman proteinleri ile etkileşerek, konvertaz enzimini parçalamaktır. Bu düzenleyici proteinlerin olmadığı PNH hastalarında kompleman sistemi kontrolsüz şekilde aktive olarak hücre membran hasarı ve intravasküler hemoliz meydana gelir.[20]

### 2.1.3. Sınıflama

PNH başlangıç belirtileri, klinik bulgular ve doğal seyir yönünden 3 alt grupta sınıflandırılmıştır.[10] Bu alt gruplar şu şekilde tanımlanmıştır: 1. Klasik PNH: İnvasküler hemoliz bulguları (artmış retikülosit ve laktat dehidrogenaz düzeyleri, hemoglobinüri) ile seyreden, diğer kemik iliği anormalliklerinin eşlik etmediği hastalık durumudur. Kemik iliği incelemesinde normal selülarite, eritroid hiperplazi ve normal morfolojik özellikler görülür. 2. Diğer kemik iliği yetmezliklerinin eşlik ettiği PNH: Bu hastalarda da klinik ve laboratuvar olarak hemoliz bulguları olmakla birlikte altta yatan bir kemik iliği anormalliyi vardır. Bu grupta altta yatan kemik iliği hastalığı; aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom (MDS) veya daha az oranda myelofibrozistir. Tanıları için hastalıkların tanısal bulgularını içeren kemik iliği biyopsisi ya da sitogenetik ve moleküler anormalliklerin saptanması gerekmektedir. 3. Subklinik PNH: Diğer kemik iliği yetmezliklerinin eşlik ettiği, klinik ve laboratuvar olarak hemoliz bulunmayan, küçük boyutta klonu sahip PNH alt grubudur.

### 2.1.4. Klinik

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH) nadir görülen, kronik intravasküler hemoliz ile karakterize, ilerleyici, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Paroksizmal olduğu söylense de aslında hemoliz sürekli ve gündüz de devam eder. Akşamları hemolizin belirgin hale gelmesi ve idrar renginin genellikle sabahları koyu renk olması yüzünden adının başına "noktürnal" sözcüğü konulmuştur [23]. Ayrıca "hemoglobinüri" de tüm hastalarda görülmemekte ve ilk başvuru sırasında hastaların sadece %26'sında bulunmaktadır [10]. Bu nedenle, PNH'nin isminin kliniği tam olarak yansıtmadığı söylenebilir. PNH'nin bilinen tiradı aşağıdaki gibidir [24]:

1. Komplemana aşırı duyarlılık sonucu oluşan intrakorpuskuler hemoliz
2. Büyük venöz damarlarda ortaya çıkan trombozlar
3. Pansitopeni

### 2.1.5. Tanı

PNH tanısı intravasküler hemoliz bulguları içeren, çevresel kanda sferositoz bulunmayan, coombs testi negatif bulunan her hastada düşünülmelidir. Ayrıca aplastik anemi tanılı her hastada tanıda PNH klonu aranmalı ve aralıklı olarak (6 ayda bir) izlenmelidir. MDS hastalarında, tartışmalı olmakla birlikte, refrakter sitopenisi olanlarda klon taraması yapılması önerilmektedir[9].

### 2.1.6. Prognoz

Nadir görülmesi nedeniyle epidemiyolojik veriler çok net olmamakla birlikte tanıdan sonraki 5 yıllık mortalite %35, ortalama yaşam süresi yaklaşık 10 yıl olarak kabul edilmektedir[1]. On yıldan uzun süre sağ kalan hastalarda spontan remisyon görülme insidansı %34'dür. PNH klonu küçük olan hastalarda beklenen yaşam süresi 22 yıla kadar varmaktadır.[1]

### 2.1.7. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri ve Tromboz

PNH hastalığında tromboembolik olaylar en önemli mortalite nedenidir.[43] Daha çok klasik tipte gelişen bir komplikasyon olmakla birlikte de Latour ve ark. tarafından değerlendirilen hasta serisinde AA/MDS PNH hastalarında da anlamlı oranda ortaya çıktığı görülmüştür.[42] Trombozun altında yatan neden ile ilgili olarak çok sayıda farklı mekanizma sorumlu tutulmuştur. Ancak net olarak açıklanmış değildir

### 2.1.8. Tedavi

PNH tanısı konulan hastalarda hastalığın morbidite ve mortalitesinden sorumlu klinik bulgulardan herhangi birinin varlığı tedavi endikasyonu olarak kabul edilmelidir. Bu klinik bulgular; tromboz varlığı, transfüzyon bağımlı hemolitik anemi, ileri derecede güçsüzlük ve sık gelişen düz kas spazmı (yutma güçlüğü, karın ağrıları), böbrek yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi PNH'ya bağlı organ hasarlarının varlığı olarak sıralanabilir.[59]

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hematoloji kliniğinde 2015-2016 yıllarında 148 hastadan paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ön tanısıyla istenen akım sitometri tetkiki sonuçları ve istem yapılma nedenlerini retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların hepsi 18 yaş ve üstüdür. AA, MDS, açıklanamayan sitopeni, tromboz, coombs negatif hemolitik anemi, hemoglobinüri ve sık abortus nedeniyle PNH klonu bakılan hastaların sonuçlarını değerlendirdik

### 3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum/maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin akım sitometri sonuçları arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Akım sitometri sonuçları arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi (Student's T test), sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; %56,5'i kadın, %43,5'i erkektir. PNH klonuna, tüm hastaların %8,7'sinde saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 42 olup yaş aralığı 18-83 arası dağılım göstermektedir.

İstem nedeni ile PNH klonu arasındaki ilişki incelendiğinde; Aplastik anemi(AA) nedeniyle istenen 1 hastada, myelodisplastik sendrom(MDS) olan 2, açıklanamayan sitopeni nedeniyle istenen 1 hastada, tromboz nedeniyle istenen 2 hastada PNH klonu bulunmaktadır. Coombs testi negatif hemolitik anemi, hemoglobinüri ve tekrarlayan abortus olanlarda ise PNH klonu bulunmamıştır. (Tablo)

**Tablo: Akım Sitometri İstem Nedeni/ PNH Klonu Varlığı**

	PNH klonu var	PNH klonu yok
PNH	4	1
AA	1	4
MDS	2	4
AÇIKLANAMAYAN SİTOPENİ	1	17
TROMBOZ	2	57
COOMB NEGATİF HEMOLİTİK ANEMİ	0	19
HEMOGLOBİNÜRİ	0	1
DİĞER	0	2
TOPLAM	10	105

## 5. TARTIŞMA

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri(PNH), az rastlanan bir hematopoetik klonal kök hücre hastalığıdır. PNH; tromboz, uç organ hasarı ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ilerleyici, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır.[22] Hastaların %35'i tanıdan sonraki 5 yıl içinde hayatını kaybeder. Tromboz ve böbrek yetmezliği önde gelen ölüm nedenleridir.[1] PNH tanısı herhangi bir yaşta konabilir, en sık otuzlu yaşlarda görülür.[68] Hastalığın tanı ve izleminde akım sitometri önemlidir.[69] çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hematoloji kliniğinde 2015-2016 yıllarında paroksizmal nokturnal hemoglobinüri düşünülen 115 hastanın akım sitometri tetkiki sonuçlarını değerlendirdik. Hastalarımızı, aplastik anemi, MDS, tromboz, açıklanamayan sitopeni, hemoliz, hemoglobinüri ve tekrarlayan abortus nedeniyle PNH klonu istenenler olarak gruplara ayırdık. Bu gruplardaki PNH klonu görülme sıklıklarını bulduk. Akım sitometri sonuçları incelenen toplam 115 hastanın 10'unda (%8,7) PNH klonu saptadık. PNH klonu bulunma sıklığı, MDS'lilerde %33,3, aplastik anemili hastalarda %20, açıklanamayan sitopenilerde %5, trombozda %3,4 oranında tespit ettik. Hemolitik anemi, hemoglobinüri ve sık abortus nedeniyle akım sitometri çalışılan olgularda ise PNH klonu bulamadık. Tromboz, PNH'da önde gelen ölüm nedenidir. Ölümün çoğu venöz veya arteriyel tromboza bağlıdır. Açıklanamayan trombozu olan hastalar yüksek PNH riski altındadır. Hemoliz veya açıklanamayan sitopeninin eşlik ettiği trombozlarda PNH taranması gerektiği belirtilmektedir.

Çalışmamızın sonucu, literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Aplastik anemi ve myelodisplastik sendrom hastalarında, coombs negatif hemolitik anemilerde, açıklanamayan sitopenilerde, hemolizi bulunan hastalarda 38 ve nedeni belirlenemeyen trombozlu hastalarda PNH klonu taranmasının gerekli olduğunu gördük. Olgu sayımızın az olması nedeniyle bu konuyla ilgili daha kapsamlı, çok merkezli, çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Hillmen, P., et al., Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, 1995. 333(19): p. 1253-1259.
2. Nakakuma, H., et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood*, 1995. 85(5): p. 1371-1376.
3. BALÇIK, Ö.Ş. and D. PEHLİVAN, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri. *Yeni Tıp Dergisi*, 2013. 30(3): p. 142.
4. Lee, J., et al., High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica*, 2010. 95(Suppl 2): p. 205-6.
5. Rosse, W.F., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine*, 1997. 76(2): p. 63-93.
6. Griscelli-Bennaceur, A., et al., Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood*, 1995. 85(5): p. 1354-1363.
7. ÇETİNER, M., Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*, 2011. 4(1): p. 23-28.
8. Brodsky, R.A., How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2009. 113(26): p. 6522-6527.
9. Borowitz, M.J., et al., Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2010. 78(4): p. 211-230.
10. Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2005. 106(12): p. 3699-3709. 11. Kelly, R.J., et al., Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*, 2011. 117(25): p. 6786-6792.
12. Parker, C.J., Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *ASH Education Program Book*, 2011. 2011(1): p. 21-29.
13. Gull, W., A case of intermittent haematuria, with remarks. *Guys Hosp Rep*, 1866. 12(381): p. 92.
14. CROSBY, W.H., Historical Review: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*, 1951. 6(3): p. 270-284.
15. Marchiafava, E. and A. Nazari, Nuovo contributo allo studio degli itteri cronici emolitici. *Policlinico (Sezmed)*, 1911. 18: p. 241-4.
16. CROSBY, W.H., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 1953. 8(9): p. 769-812.
17. Parker, C., Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and the Glycosylphosphatidylinositol-Linked Proteins. 2000.
18. Holguin, M., et al., Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of Clinical Investigation*, 1989. 84(1): p. 7-40.
19. Parker, C.J., The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Experimental hematology*, 2007. 35(4): p. 523-533.
20. Jarva, H. and S. Meri, Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: the disease and a hypothesis for a new treatment. *Scandinavian journal of immunology*, 1999. 49: p. 119-125. 21. Rother, R.P., et al., The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*, 2005. 293(13): p. 1653-1662.
22. Hillmen, P., et al., Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2007. 110(12): p. 4123-4128.
23. Ahn, Y.S., et al., Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 1983. 308(23): p. 1396-1399.
24. Krauss, J.S., The Laboratory Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Update, 2010: p. 20-24.
25. Özdemir Kiran, F., et al., Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Olgularının Değerlendirilmesi: İki Merkezin Deneyimi, S. Solmaz Medeni. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014. 28(3): p. 139-143.
26. Bessler, M., et al., Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *The EMBO Journal*, 1994. 13(1): p. 110.
27. Micheli, F., Un caso di anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Accad Med (Torino)*, 1928. 7: p. 148.
28. Hillmen, P., et al., The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(12): p. 1233-1243.
29. Kaushansky, K., et al., Acute myelogenous leukemia In: *Williams Hematology*, 2010, New York: McGraw-Hill.
30. Hartmann, R.C. and D.E. Jenkins Jr, The sugar-water test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, 1966. 275(3): p. 155-157.
31. Rosti, V., The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*, 2000. 85(1): p. 82-87. 32. Araten, D.J. and L. Luzzatto, The mutation rate in PIG-A is normal in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*, 2006. 108(2): p. 734-736.
33. Ware, R.E., S.E. Hall, and W.F. Rosse, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *New England Journal of Medicine*, 1991. 325(14): p. 991-996.
34. Brodsky, R.A., et al., Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *American Journal of Clinical Pathology*, 2000. 114(3): p. 459-466.
35. Taneli, F., Flow sitometri tekniği ve klinik laboratuvarlarda kullanımı. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2007. 5(2): p. 75-82.
36. Stetler-Stevenson, M., et al., 2006 Bethesda International Consensus Conference on Flow Cytometric Immunophenotyping of Hematolymphoid Neoplasia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2007. 72(S1): p. S3-S3. 41
37. De Weck, A., et al., Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2008. 18(3): p. 143.
38. Ocmant, A., et al., Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *Journal of immunological methods*, 2007. 320(1): p. 40-48.
39. Johnson, K., M. Dooner, and P. Quesenberry, Fluorescence activated cell sorting: a window on the stem cell. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2007. 8(3): p. 133-139.
40. Sutherland, D.R., et al., Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2007. 72(3): p. 167-177.
41. Hill, A., et al., Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *haematologica*, 2010. 95(4): p. 567-573.
42. de Latour, R.P., et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*, 2008. 112(8): p. 3099-3106.
43. Moyo, V.M., et al., Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *British journal of haematology*, 2004. 126(1): p. 133-138.
44. Helley, D., et al., Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica*, 2010. 95(4): p. 574-581.
45. Ingram, D.A., N.M. Caplice, and M.C. Yoder, Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells. *Blood*, 2005. 106(5): p. 1525-1531.

46. van Bijnen, S.T., W.L. van Heerde, and P. Muus, Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012. 10(1): p. 1-10.
47. Mueller, R.J., et al., Persistence of recipient-type endothelium after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *haematologica*, 2010: p. haematol. 2010.030288.
48. Zhang, J., et al., Glycosyl phosphatidylinositol anchorage of tissue factor pathway inhibitor. *Circulation*, 2003. 108(5): p. 623-627.
49. Jankowska, A.M., et al., Loss of expression of neutrophil proteinase-3: a factor contributing to thrombotic risk in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *haematologica*, 2011. 96(7): p. 954-962.
50. Sloand, E.M., et al., Transfer of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins to deficient cells after erythrocyte transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2004. 104(12): p. 3782-3788.
51. Devine, D., R. Siegel, and W. Rosse, Interactions of the platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with complement. Relationship to defects in the regulation of complement and to platelet survival in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 1987. 79(1): p. 131-42.
52. Sims, P.J. and T. Wiedmer. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. in *Seminars in cell biology*. 1995. Elsevier.
53. Wiedmer, T., et al., Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 1993. 82(4): p. 1192-1196.
54. Ploug, M., et al., The receptor for urokinase-type plasminogen activator is deficient on peripheral blood leukocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 1992. 79(6): p. 1447-1455.
55. Gralnick, H., et al., Activated platelets in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology*, 1995. 91(3): p. 697-702.
56. Ziakas, P., et al., Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007. 5(3): p. 642-645.
57. Nishimura, J.-I., et al., Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine*, 2004. 83(3): p. 193-207.
58. Hall, C., S. Richards, and P. Hillmen, Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*, 2003. 102(10): p. 3587-3591.
59. Rosse, W.F., Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 1982. 60(1): p. 20-23.
60. Bourantas, K., High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta haematologica*, 1994. 91(2): p. 62-65.
61. HARTMANN, R.C., et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine*, 1966. 45(5): p. 331-363.
62. Socie, G., et al., Terminal Complement Inhibitor Eculizumab Improves Complement-Mediated Platelet Consumption and Thrombocytopenia in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*, 2009. 114(22): p. 4030-4030.
63. de Latour, R.P., et al., Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*, 2012. 97(11): p. 1666-1673.
64. Takahashi, Y., et al., In vitro and in vivo evidence of PNH cell sensitivity to immune attack after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2004. 103(4): p. 1383-1390.
65. Sašo, R., et al., Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology*, 1999. 104(2): p. 392-396.
66. Hegenbart, U., et al., Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2003. 9(11): p. 689-697.
67. Hillmen, P., et al., Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology*, 2010. 85(8): p. 553-559.
68. Socié, G., et al., Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*, 1996. 348(9027): p. 573-577.
69. Brodsky, R.A., et al., Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2008. 111(4): p. 1840-1847.
70. Morado, M., et al., Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2016. 71. Lazo-Langner, A., et al., Screening of Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones. *Thrombosis research*, 2015. 135(6): p. 1107-1109.
72. Movalia, M., et al. incidence and follow-up of pnh clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. in *cytometry part b-clinical cytometry*. 2012. wiley-blackwell 111 river st, hoboken 07030-5774, nj usa.
73. Movalia, M.K., et al., Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. *Blood*, 2011. 118(21): p. 1033-1033.

S-052

## Alzheimer Hastalığı'nda İnflamasyon ve Oksidatif Stres Göstergesi Olarak Galektin-3'ün Rolü

Gürkan Güner, Uzm Dr<sup>1</sup>, Burcu Balam Doğu, Prof Dr<sup>2</sup>, Mustafa Kemal Kılıç, Doç Dr<sup>2</sup>, Muhammet Cemal Kızıllarslanoğlu, Doç Dr<sup>2</sup>, Hacer Doğan Varan, Doç Dr<sup>2</sup>, Aykut Sağır, Psk<sup>2</sup>, Meltem Halil, Prof Dr<sup>2</sup>, Filiz Akbıyık, Prof Dr<sup>3</sup>, Mustafa Cankurtaran, Prof Dr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Galektin-3, fibrozis, anjiogenezis, apoptozis ve immün aktivasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir protein olup en önemli rolü akut ve kronik inflamasyondadır. Bu çalışmanın amacı galektin-3'ün Alzheimer Hastalığı (AH) patogeneziindeki inflamasyonun bir göstergesi olup olmadığını ve bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya 44 Alzheimer Hastası ve 44 normal kognitif fonksiyonlu olmak üzere toplam 88 hasta alınmıştır. Akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar, kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastalar, kanser hastaları, romatolojik hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

**Bulgular:** Analizler sonucunda Alzheimer Hastalığı grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (AH 7,52 [2,22-16,19], kontrol 7,02 [1,87-20]; (p=0,443)). Global Detoriasyon Skalası (GDS) evrelemesine göre orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeyleri erken evredeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (orta-şiddetli evre 10,42 [6,29-13,59], hafif-orta şiddette evre 7,09 [2,22-16,19]; p=0,032). Galektin-3 düzeyi ile Sayı Menzili İleri (r= -0,216 p=0,043) ve Geri (r= -0,233 p=0,029) testi arasında negatif, düşük kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma, AH'nin patogeneziinde önemli bir yeri olduğu düşünülen inflamasyon ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak galektin-3'ün rolünü desteklemektedir. Ayrıca galektin-3 hastaların serumundan kolayca çalışılması sayesinde AH'de kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ancak bu konunun prospektif kohort çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı; biyobelirteç; galektin-3; inflamasyon; oksidatif stres



## 1. GİRİŞ

Demans; öğrenme, bellek, yönelim, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. Alzheimer Hastalığı (AH) tüm demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır [1].

Alzheimer Hastalığı'nın patolojisi beyin atrofisi, beta amiloid peptid (A $\beta$ ) içeren nöritik plakların oluşumu, hiperfosforile tau protein içeren nörofibriler yumaklar (NFY) ile karakterizedir [2]. İnflamasyon ve oksidatif stres patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin birikimi belirli beyin bölgelerinde başta mitokondri olmak üzere majör hücre komponentlerine zarar vermektedir [3, 4].

Mevcut durumda Alzheimer Hastalığı'nın tanısı klinik ve kognitif değerlendirme, nöropsikiyatrik testler ve diğer demans nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır. Ancak kesin tanı otopside karakteristik patolojik beyin lezyonlarının, amiloid plakların (AP), NFY'lerin izlenmesi ile mümkün olmaktadır. Erken tedavi ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmesine rağmen hastalığı erken evrede yakalamak mevcut durumda güçtür. Bu klinik ihtiyaç Alzheimer Hastalığı'nın erken evrede tanı almasında, diğer demans nedenlerinden ayrılmasında kullanılanabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur [5].

Galektinler, hayvan lektin ailesinin beta-galaktozidaz afinitesi olan bir üyesidir. Galektinler, lektin-karbonhidrat etkileşimi sayesinde hücre yüzeyi ve ekstraselüler matriks glikoproteinleri ile etkileşime geçmektedir. Bu sayede hücre büyümesini kolaylaştırmakta, hücre sağ kalımını arttırmakta, hücre adezyonunu düzenlemekte ve hücre migrasyonunu indüklemektedir [6, 7].

Galektin-3 (Gal-3) galektin ailesinin bir üyesidir [8]. Galektin-3 birçok hücre ve dokuda bulunmaktadır. Makrofaj migrasyonu, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi gibi birçok görevde rol almaktadır [6]. Ancak galektin-3'ün en önemli rolü akut ve kronik inflamasyondadır [9-11]. İnflamasyon, ileri yaşta kognitif gerilemenin ve demansın gelişmesinde önemli bir role sahiptir [12].

Alzheimer Hastalığı demansın en sık nedeni olması ve yaşlanan populasyonda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olması nedeniyle önem arz etmektedir. Mevcut durumda elimizdeki tedavilerle hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmektedir, bu yüzden erken tanı çok önemlidir. Alzheimer Hastalığı'nın erken tanısı, Alzheimer dışı demansın dışlanması gibi amaçlarla biyobelirteçler araştırılmaktadır. Galektin-3'ün beyinde özellikle hipokampus bölgesinde olmak üzere regülatuar fonksiyonlara sahip olması, galektin-3'ün ayrıca kognitif fonksiyonlarda da rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar dikkatle incelendiğinde ilgili patofizyolojik sürecin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı 65 yaş ve üzeri Alzheimer hastalarının geriatrik değerlendirme testleri eşliğinde değerlendirilerek serum galektin-3 düzeyi ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek ortaya konulmasıdır.

## 2. MATERYEL ve METOT

### 2.1. Hastaların Seçimi

65 yaş ve üzeri 88 kişi (45 kadın ve 43 erkek) yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme ve bunun kapsamında kognitif değerlendirme yapılmıştır. Kognitif değerlendirme sonrası hasta grubuna DSM-IV [13], NINCDS-ADRDA [14] kriterlerine ve nörogörüntüleme yöntemlerine göre AH tanısı alan, dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan 44 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise normal kognitif fonksiyona sahip ve dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan 44 birey alınmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Akut veya kronik infeksiyonlar
- Kronik inflamatuvar hastalıklar
- Kanser
- Romatolojik hastalıklar

### 2.2. Geriatrik Değerlendirme ve Testler

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar hazırlanan forma kaydedildi. Hastaların yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerinin objektif olarak değerlendirilmesi için KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) [15], Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) [16] ve Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği (Disability As-

essment for Dementia) (DAD) [17] skalaları uygulanmıştır. Tüm hastalar unutkanlık şikayeti açısından sorgulanarak, kognitif durumun değerlendirilmesi için objektif tanı kriterleri, kognitif durum değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır. Tüm hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) [18], Saat Çizdirme Testi [19], Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) [20], İz Sürme Testi A ve İz Sürme Testi B [21], Sayı Menzili Testi, Kategorik Akıcılık Testi uygulanmıştır. MMSE skoru 24 ve altı anormal olarak kabul edilmiştir. Hastaların AH tanısı için NINCDS-ADRDA kriterlerine, DSM-IV demans kriterlerine uyması gerekmiştir. Tüm hastalar Global Detoriasyon Skalası (GDS) [22] ile değerlendirilmiştir. Alzheimer Hastalığı tanısı alanların GDS puanı 4 ve üzerindedir. Hastaların normal kognitif fonksiyonlu kontrol grubuna alınabilmeleri için DSM-IV, NINCDS-ARDRA kriterlerine uymaması, MMSE skorlarının 24'ün üzerinde olması ve saat çizme testi skorlarının 4'ün üzerinde olması şartları aranmıştır. Kontrol grubunun GDS skoru 0 veya 1 idi. Tüm hastalara Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) kısa formu [23] ve Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası kısa formu [24] uygulanmıştır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, crp, böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, HbA1c, tsh, B12 vitamin düzeyi, 25-OH-D vitamin düzeyi, lipid profili, galektin-3 düzeyi laboratuvar tetkiki olarak istenmiştir.

### 2.2.1. Serum Galektin-3 Düzeyinin Ölçülmesi

Galektin-3 düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ependorf tüplere alınarak daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Toplam 88 hastanın serumları alındıktan sonra ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile üretici firmanın (R&D Systems, USA) talimatlarına uyularak galektin-3 düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar ng/mL cinsinden belirlendi.

### 2.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle tanımlayıcı istatistikleri verilecek olan sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma (mean±SD) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılım durumuna ve grup sayısına göre t-testi, ANOVA, Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testleri ile, kategorik değişkenler için ki-kare testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile ölçüldü. P değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 3. BULGULAR

Çalışmaya katılanların 43'ü (%48,9) erkek, 45'i (%51,1) kadındı. Yaş ortancası 78 (66-85) idi. Çalışmaya alınanların 44'ü (%50) AH, 44'ü (%50) kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubuydu. Genel özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 1). İki grup arasında eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Laboratuvar sonuçları açısından iki grup arasında önemli bir farklılık saptanmadı (Tablo1).

**Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve genel karakteristikleri**

	AH (n = 44)	Kontrol (n = 44)	P
Yaş, medyan (min-max)	78 (68-86)	78 (66-85)	0.33
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	26 (59.1%)	19 (43.2%)	0.135
Eğitim düzeyi, n (%)			
Okula gitmemiş	15 (34.1%)	9 (20.5%)	
İlkokul-ortaokul	25 (56.8%)	17 (38.6%)	0.003
Lise ve üzeri	4 (9.1%)	18 (40.9%)	
Sigara*, n (%)	2 (4.5%)	1 (2.3%)	
Ailede AH hikayesi, n (%)	15 (34.1%)	1 (2.3%)	<0.001
Hipertansiyon, n (%)	25 (56.8%)	32 (72.7%)	0.12
Koroner arter hastalığı, n (%)	7 (15.9%)	13 (29.5%)	0.13
Diabetes mellitus, n (%)	17 (38.6%)	16 (36.4%)	0.83
Hipotiroidi, n (%)	6 (13.6%)	6 (13.6%)	1
Hipertiroidi, n (%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)	1
Dislipidemi, n (%)	26 (59.1%)	27 (61.4%)	0.83
Hb (g/dL), ortalama ± SS	13.4 ± 1.5	13.8 ± 1.5	0.17
Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), medyan (min-max)	7200 (4400-16000)	7200 (4400-10400)	0.65
ESR (mm/h), medyan (min-max)	12.5 (2-45)	10.5 (2-60)	0.37
CRP (mg/dL), medyan (min-max)	0.38 (0.1-3.1)	0.4 (0.2-2.9)	0.71
Kreatinin (mg/dL), ortalama ± SS	0.91 ± 0.25	0.95 ± 0.24	0.51
Albumin (g/dL), ortalama ± SS	4.2 ± 0.3	4.3 ± 0.3	0.23
ALT (U/L), medyan (min-max)	13 (5-39)	15.5 (8-50)	0.001
AST (U/L), ortalama ± SS	19.4 ± 4.9	23.1 ± 4.4	0.01
APG (mg/dL), medyan (min-max)	97 (97-214)	102 (77-212)	0.52
HbA1c (%), medyan (min-max)	6.4 (5.5-10.3)	6.4 (5.3-8.6)	0.57
TSH ( $\mu\text{IU/mL}$ ), medyan (min-max)	1.3 (0.08-9.07)	1.75 (0.16-55)	0.19
Vitamin B12 (pg/mL), medyan (min-max)	329 (67-1501)	282.5 (105-1160)	0.48
Vitamin D ( $\mu\text{g/L}$ ), medyan (min-max)	24.3 (5-92.5)	20.5 (5-65.8)	0.89
LDL (mg/dL), medyan (min-max)	160 (80-358)	143 (80-239)	0.18

AH: Alzheimer's Hastalığı, ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, CRP: C reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, APG: Açlık plazma glukozu, Hb: Hemoglobin, HbA1c: Hemoglobin A1c, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, SS: Standard sapma, TSH: Tiroid stimulan hormon

\*: gruplardaki hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Alzheimer Hastalığı grubunda GDS'ye göre 20 (%45,5) hasta hafif AH, 17 (%38,6) hasta orta-şiddette AH, 7 (%15,9) hasta orta-şiddetli AH tanısıyla izlenmektedir. Kognitif değerlendirme ve geriatrik değerlendirme sonuçları gruplara göre Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Nöropsikiyatrik Testlerinin Sonuçları**

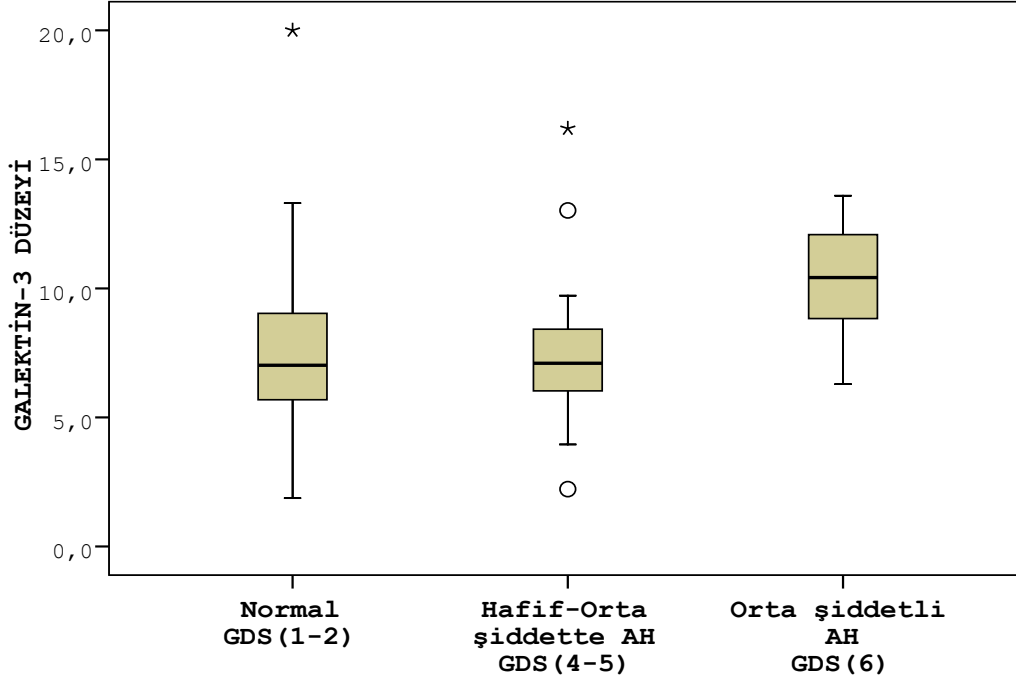
	AH (n = 44)	Kontrol (n = 44)	P
KATZ GYA, medyan (IQR)	5 (4 - 6)	6 (6 - 6)	< 0.001
Lawton-Brody EGYA, medyan (IQR)	5 (1 - 11)	17 (15 - 17)	< 0.001

MNA-kısa form, medyan (IQR)	11 (10 - 12)	14 (13 - 14)	< 0.001
Saat çizdirme testi, medyan (IQR)	0 (0 - 4)	6 (6 - 6)	< 0.001
MMSE, medyan (IQR)	18 (12 - 22)	29 (27 - 30)	< 0.001
3 kelime, medyan (IQR)	0 (0 - 1)	3 (3 - 3)	< 0.001
Dikkat hesaplama, medyan (IQR)	0 (0 - 1)	5 (5 - 5)	< 0.001
Yesavage geriatrik depresyon skalası-kısa form, medyan (IQR)	2 (0 - 5)	0 (0 - 2)	< 0.001
GDS, n (%)			
2 (Normal yaşlanma)	-	44 (100%)	
4 (Hafif AH)	20 (45.5%)	-	
5 (Orta şiddette AH)	17 (38.6%)	-	
6 (Orta Şiddetli AH)	7 (15.9%)	-	
DAD, medyan (IQR)	44 (23 - 70)	100 (100 -100)	< 0.001
MOCA, medyan (IQR)	6 (3 - 11)	19 (16 - 21)	< 0.001
İz sürme testi A, n (%)	4 (9.1%)	21 (47.7%)	< 0.001
Test skoru (sn), ortalama ± SS	71 ± 17.1	62.2 ± 13.95	0.27
Sayı menzili testi, medyan (IQR)			
İleri	2 (1 - 4)	4 (3 - 6)	< 0.001
Geri	2 (0 - 2)	3 (2 - 4)	< 0.001
Kategorik akıcılık testi, ortalama ± SS	8.3 ± 4.7	16.6 ± 4.5	< 0.001

AH: Alzheimer Hastalığı, DAD: Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği (Disability Assessment for Dementia), GDS: Global Detoriasyon Skalası, IQR: Çeyrekler arası aralık, KATZ GYA: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri, Lawton-Brody EGYA: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, MNA: Mini Nütrisyonel Değerlendirme, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, SS: Standart sapma

Alzheimer grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (AH 7,52 [2,22-16,19], kontrol 7,02 [1,87-20]). Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,443).

Galektin-3 seviyesi ile AH evresi arasındaki ilişki değerlendirildi (Şekil 1). Hastaları GDS evrelemesine göre gruplandırdığımızda, grup başına düşen hasta sayısı azdı. Bu nedenle istatistiksel analizleri gerçekleştirebilmek için hastaları normal (GDS 1-2), hafif-orta şiddette AH (GDS 4-5) ve orta şiddetli AH (GDS 6) olarak birleştirmemiz gerekti. Orta şiddetli AH (GDS evre 6) olan hastalardaki galektin-3 seviyeleri, hafif-orta şiddette evre (GDS evre 4-5) (P = 0,007) ve normal evre (GDS evre 1-2) (P = 0,017) seviyelerine kıyasla önemli ölçüde yüksek bulundu (orta şiddetli evre: 10,42 [6,29 - 13,59] ng/mL, hafif-orta şiddette evre: 7,09 [2,22 - 16,19] ng/mL, normal evre: 7,02 [1,87 - 20] ng/mL).



Şekil 4.3. GDS Evrelerine Göre Galektin-3 Düzeyi

#### Şekil 1 GDS (Global Detoriasyon Skalası) Evrelerine Göre Galektin-3 Düzeyi

Galektin-3 düzeyleri orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (GDS Evre 6: 10,42 [6,29-13,59], GDS Evre 4-5: 7,09 [2,22-16,19], GDS Evre 1-2: 7,02 [1,87-20];  $p=0,032$ ). Orta şiddetli AH ile normal GDS arasındaki karşılaştırmada **P değeri 0,017**, orta şiddetli AH ile hafif-orta şiddette AH arasındaki karşılaştırmada **P değeri ise 0,007 olarak bulunmuştur.**

Kognitif değerlendirme test skorları ile galektin-3 seviyeleri arasındaki korelasyon incelendi. Dikkati ölçen Sayı Menzili Testi ile galektin-3 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Galektin-3 seviyeleri, Sayı Menzili İleri ( $r = -0,216$ ,  $P = 0,043$ ) ve Sayı Menzili Geri ( $r = -0,233$ ,  $P = 0,029$ ) test skorları ile zayıf, negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona sahipti.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, galektin-3 düzeyi Alzheimer Hastalığı ve kontrol grubu arasında benzer saptandı. Alzheimer Hastalığı olan hastalardaki galektin-3 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla hafifçe daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alzheimer grubunda galektin-3 seviyeleri, GDS evre 6 (orta şiddetli AH) hastalarında diğer evrelerden önemli ölçüde yüksekti. Ayrıca, galektin-3 düzeyleri ile Sayı Dizisi Testi skorları arasında zayıf ancak anlamlı bir ilişki saptandı, bu da galektin-3'ün artışının dikkat ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Literatürde AH ile galektin-3 ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada galektin-3 düzeyinin AH, HKB (Hafif kognitif bozukluk) ve normal olmak üzere üç grup ile ilişkisi araştırılmıştır. AH grubunun galektin-3 düzeyi normal gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. AH-HKB, HKB-Normal grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada yazarlar Alzheimer Hastalığı grubundaki hastaların evresinden bahsetmemişlerdir [8]. Bizim çalışmamızın sonuçları, şiddetli evredeki hastaların galektin-3 seviyelerinin yükseldiğini ortaya koymuştur.

Erken tedavi ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmesine rağmen hastalığı erken evrede yakalamak mevcut durumda güçtür. Bu klinik ihtiyaç AH'nin erken evrede tanı almasında, diğer demans nedenlerinden ayrılmasında kullanılanabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur. Alzheimer Hastalığı tanısında henüz bu özelliklere sahip bir biyobelirteç bulunamamıştır. Ancak çalışmalar

devam etmektedir ve ümit vaat eden pek çok biyobelirteç adayı mevcuttur. Galektin-3 de bu adaylardan bir tanesi olabilir. AH patogenezinde inflamasyonun önemli bir yere sahip olması ve Galektin-3'ün de en önemli rolünün akut ve kronik inflamasyonda olması; testin noninvazif, tekrarlanabilir, ucuz, kolay uygulanabilir olması galektin-3'ün bu kriterlerden bazılarını sağladığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da AH evresi ilerledikçe galektin-3 düzeyinin arttığını gösterilmesi ümit vaat eden bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Daha çok hasta sayısı ile uzun dönem takipli çalışmaların yapılması bu ilişkiyi daha net gösterecektir.

Galektin-3 multifonksiyonel bir proteindir ve en önemli rolü akut, kronik inflamasyon ve fibrojenestizedir [9-11]. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı bağlantı, ileri yaşta kognitif gerilemenin ve demansın gelişmesinde önemli bir role sahiptir [9, 12]. İnflamasyon, yaşlılarda kognitif kaybın ve demansın gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır [12]. Doverhag ve ark.'larının yaptığı deneysel inme çalışmalarında galektin-3'ün mikroglial hücreler tarafından aşırı üretildiği, nöronal hasardan sonra upregüle olduğu saptanmıştır. Ayrıca galektin-3-yetersiz farelerin beyininin hipokampal ve striatum bölgelerinin iskemik hasardan korunduğu gözlenmiştir [25]. Galektin-3'ün özellikle hipokampal bölge dahil olmak üzere beyinde birçok regüle fonksiyona sahip olması galektin-3'ün kognitif fonksiyonlarda da rol olabileceğini düşündürmektedir [7]. Bizim çalışmamızda da orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0,032).

Alzheimer Hastalığı'nda görülen nörodejenerasyon ile inflamasyonun patofizyolojik ilişkisi birçok yoldan ortaya konulmaya çalışılmıştır. Alzheimer Hastalığı'nda beyinde gerçekleştiği açıklığa kavuşturulan mekanizmaların çoğu periferde de sitotoksik etki göstermektedir. Dolayısıyla bu mekanizmaların inflamasyona bu kadar hassas olan bir organa karşı sitotoksik olmaması şaşırtıcı olurdu [26]. AH'de görülen inflamasyonun önemli bir özelliği, inflamatuvar mekanizmaların hastaların beyinde özellikle hastalığa özgü patolojik bulguların görüldüğü yerlerde (frontal korteks, limbik korteks) gerçekleşmesidir [26]. Mikroskopik düzeyde inflamatuvar mediyatörler özellikle A $\beta$  plaklarının ve NFY'lerin civarında sentezlenir. Demans hikayesi olmayan ancak otopside AH tanısı almak için yeterli düzeyde limbik A $\beta$  plakların ve NFY'lerin saptandığı hastalarda, inflamatuvar belirteçler normal kognitif fonksiyonlu hastalardan fazla ancak AH olan hastalardan belirgin derecede düşük olacak şekilde, az miktarda saptanmıştır [27]. İnflamatuvar toksisitenin direkt etkileri AH olan hastaların beyinde gözlemlenebilir. Örneğin kompleman fiksasyonu ve aksonların lizisi gözlemlenebilir [28].

Oksidatif stresin AH patogenezinde önemli bir rol oynadığı gün geçtikçe artan kanıtlar ile desteklenen bir teoridir [29, 30]. Reaktif oksijen türlerinin birikimi spesifik beyin bölgelerinde başta mitokondri olmak üzere temel hücre bileşenlerine hasar vermektedir [3]. A $\beta$ , reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşmasında rol oynadığı için oksidatif stresin öncül moleküllerinden biri olarak kabul edilmektedir. Alzheimer Hastalığı olan hastaların beyinde oksidatif stres belirteçleri yüksek saptanmıştır [31, 32]. Ayrıca Alzheimer hastalarında serebral değişikliklerin yanında sistemik oksidatif belirteçlerde de yükselme olabilir. Oksidatif stresin erken ve duyarlı bir göstergesi olan GGT (Gama Glutamil Transferaz) Alzheimer hastalarında yüksek saptanmıştır [30]. Sistemik plazma antioksidanları olan ürik asit ve albumin Alzheimer hastalarında düşük saptanmışken, oksidatif stres belirteci olan homosistein ise yüksek saptanmıştır [3].

Patogeneze yatan bu mekanizmaların bir göstergesi olarak galektin-3'ün AH'de kullanılabilirliğinin test edilmesi önemlidir. Galektin-3 tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda gelecek vaat eden bir biyobelirteçtir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Her ne kadar ileri evrede galektin-3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş olsa da kesitsel çalışma olması sebebiyle sebep-sonuç ilişkisi yapılamamaktadır. Hastalık ilerledikçe inflamatuvar ve oksidatif stres yükü arttığı için mi galektin-3 düzeyi yükselmektedir, yoksa erken evrelerden itibaren bu yükün fazla olduğu dolayısıyla galektin-3 düzeylerinin baştan beri yüksek olduğu hastalar mı ileri evreye daha çok ilerlemektedir sorusunun cevabı bu çalışma ile açıklanamamaktadır. Alzheimer Hastalığı ve galektin-3 arasındaki ilişkinin daha net olarak anlaşılabilmesi için uzun dönem takipli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak galektin-3 ile AH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Biz yapmış olduğumuz çalışmada AH'de kontrol hastalarına göre serum galektin-3 düzeylerinin anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca, orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptadık (p=0,032). Bu bulgular literatürde AH'nin patogenezinde önemli bir yeri olduğu düşünülen galektin-3'ün varlığını desteklemektedir. Ayrıca galektin-3 düzeyinin hastaların serumundan kolayca çalışılması AH'de kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmesi ve de prospektif kohort çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmanın yürütülmesi için gerekli olan onay, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden alınmıştır (Tarih 26.12.2014 / Numara GO 14/649). Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'ndeki prensiplere uygun olarak hazırlanmıştır.

**Aydınlatılmış Onam:** Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Açıklama:** Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen bir hibe ile finanse edilmiştir (THD-2015-5092). Finansal destek sağlayan kuruluş, çalışmanın tasarımı ve yürütülmesi; verilerin toplanması, yönetimi, analizi ve yorumlanması; ile makalenin hazırlanması, gözden geçirilmesi veya onaylanmasında herhangi bir rol oynamamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Perkins, P., et al., *Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees*. Neurology, 1997. **49**(1): p. 44-50.
2. Mudher, A. and S. Lovestone, *Alzheimer's disease-do taoists and baptists finally shake hands?* Trends Neurosci, 2002. **25**(1): p. 22-6.
3. Cankurtaran, M., et al., *Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2013. **33**(4): p. 1051-8.
4. Querfurth, H.W. and F.M. LaFerla, *Alzheimer's disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(4): p. 329-44.
5. Khan, T.K. and D.L. Alkon, *Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2015. **44**(3): p. 729-44.
6. Dumić, J., S. Dabelić, and M. Flogel, *Galectin-3: an open-ended story*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1760**(4): p. 616-35.
7. Trompet, S., et al., *Genetic variation in galectin-3 gene associates with cognitive function at old age*. Neurobiol Aging, 2012. **33**(9): p. 2232.e1-2232.e9.
8. Wang, X., et al., *Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2013.
9. Henderson, N.C. and T. Sethi, *The regulation of inflammation by galectin-3*. Immunol Rev, 2009. **230**(1): p. 160-71.
10. Liu, F.T., *Regulatory roles of galectins in the immune response*. Int Arch Allergy Immunol, 2005. **136**(4): p. 385-400.
11. Liu, F.T. and D.K. Hsu, *The role of galectin-3 in promotion of the inflammatory response*. Drug News Perspect, 2007. **20**(7): p. 455-60.
12. Wilson, C.J., C.E. Finch, and H.J. Cohen, *Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(12): p. 2041-56.
13. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. 1994, Washington: American Psychiatric Association.
14. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-44.
15. Arik, G., et al., *Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults*. Arch Gerontol Geriatr, 2015. **61**(3): p. 344-50.
16. Graf, C., *The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale*. Medsurg Nurs, 2009. **18**(5): p. 315-6.
17. Tozlu, M., et al., *Functional disability in Alzheimer disease: a validation study of the Turkish version of the disability assessment for dementia scale*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2014. **27**(4): p. 237-46.
18. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
19. Stähelin, H.B., A.U. Monsch, and R. Spiegel, *Early Diagnosis of Dementia via a Two-Step Screening and Diagnostic Procedure*. International Psychogeriatrics, 2005. **9**(S1): p. 123-130.
20. Selekler, K., B. Cangoz, and S. Uluc, *Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. TURKISH JOURNAL OF GERIATRICS-TURK GERIATRİ DERGİSİ, 2010. **13**(3): p. 166-171.
21. Corrigan, J.D. and N.S. Hinkeldey, *Relationships between parts A and B of the Trail Making Test*. J Clin Psychol, 1987. **43**(4): p. 402-9.
22. Reisberg, B., et al., *The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia*. Am J Psychiatry, 1982. **139**(9): p. 1136-9.
23. Sarikaya, D., et al., *Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults*. Arch Gerontol Geriatr, 2015. **61**(1): p. 56-60.
24. Yesavage, J.A., *Geriatric Depression Scale*. Psychopharmacol Bull, 1988. **24**(4): p. 709-11.
25. Doverhag, C., et al., *Galectin-3 contributes to neonatal hypoxic-ischemic brain injury*. Neurobiol Dis, 2010. **38**(1): p. 36-46.
26. Akiyama, H., et al., *Inflammation and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2000. **21**(3): p. 383-421.
27. Lue, L.F., et al., *Inflammation, A beta deposition, and neurofibrillary tangle formation as correlates of Alzheimer's disease neurodegeneration*. J Neuropathol Exp Neurol, 1996. **55**(10): p. 1083-8.
28. Webster, S., et al., *Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 1997. **18**(4): p. 415-21.
29. Christen, Y., *Oxidative stress and Alzheimer disease*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(2): p. 621S-629S.
30. Yavuz, B.B., et al., *Serum elevated gamma glutamyltransferase levels may be a marker for oxidative stress in Alzheimer's disease*. Int Psychogeriatr, 2008. **20**(4): p. 815-23.
31. Rotkamp, C.A., et al., *Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2000. **14** Suppl 1: p. S62-6.
32. Zhu, X., et al., *Vascular oxidative stress in Alzheimer disease*. J Neurol Sci, 2007. **257**(1-2): p. 240-6.

S-053

**Fulminan Seyirli Anti Mog İlişkili Demiyelinizan Hastalık: Olgu Sunumu****Özlem Ethemoğlu<sup>1</sup>, Dilek Ağırca<sup>1</sup>, Tülin Gesoğlu Demir<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

29 yaşında erkek hasta kliniğimize 3 ay önce gelişen ve düzelen sol gözde görme şikayeti ile başvurdu. Hastadan alınan hikayeden ilk şikayetlerinin Mayıs 2017'de konuşurken kekeleyerek başladığı, 2-3 gün sonra bayılma ve ayaklarda uyuşma nedeni ile dış merkezde beyin MR çekildiği ve sol insular alandan flair ve T2 sekanslarda hiperintensite görüldüğü, Haziran 2017'de atonik mesane geliştiği ve TAK yapıldığı, 5 gün 1gr/gün steroid aldığı ve şikayetlerinin geçtiği öğrenildi. Ekim 2017'de de sağ elde uyuşma şikayeti ile beyin MR çekildiği ve sağ insular bölgede flair ve T2 sekanslarda hiperintensite saptandığı, 2018'de sağ gözde bulanık görmesi ile başka bir üniversite hastanesinde görüldüğü, bayılma şikayeti tekrar edince levetiracetam 500 mgr 2x1 başladığı ve 5 gün pulse steroid tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın IgG indeksi:0.52, OKB negatif (06.2017), 01.2018 de yapılan LP incelemesinde OKB Tip 2 (BOS'da zayıf bantlar görülmüş), paraneoplastik antikorlar: negatif, Anti GAD antikoru: negatif ve Otoimmün ensefaliti: negatif saptandığı öğrenildi.

Hastanın geliş nörolojik muayenesinde bilateral optik disk silik olması ve görmesinin sağ göz 0.9 , Sol göz 0,05 (sekel) olması ve vibrasyonun her iki alt ekstremitede azalmış olması dışında özellik yoktu. VEP incelemesinde P100 latansı sağ 142, sol 149 olarak saptandı. Hastaya antikor negatif NMO spektrum bozukluğu tanısı ile Azotioprin 50 mgr 3x1, prednisolone 1 mg/kg tedavisi başlandı. AntiHbc IgG pozitif olması nedeniyle tenoviral tedavisi gastroenteroloji tarafından başlandı. 19.07.2019 de Imuran 50 mgr 2x1 alırken hasta prednol tedavisini kendisinin kesmesi sonrasında sol gözde bulanık görme şikayeti ile başvurdu. 10 gün 1 gr /gün steroid tedavisi aldı. Steroid tedavisi sonrası kontrol göz muayenesi: sağ 0.9, sol 0.05 (sekel) idi. Hasta, Imuran 50 mg 3x1, tenoviral ve levetirecetam tedavisi ile taburcu edildi. Bu tedavi ile şikayetsiz takip edilirken bulanık görme şikayeti ile başvurması üzerine istenile göz değerlendirilmesinde (08.2020) göz basıncı sağ 18 mmHg, sol gözde 22 mmHg saptanması üzerine glokom tedavisi başlandı ve şikayetleri göz basıncının 10 mmHg düşmesi ile düzeldi. Hasta imuran 50 mgr 3x1 almaya devam ediyordu.

Hasta 21.10.2021 de biontech aşısının 2.dozunu aldıktan 20 gün sonra sağ gözde bulanık görme ile şikayeti ile başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 0.5, sol da 0.05(sekel) idi. Göz basıncı normal sınırlardaydı. 10 gün 1 gr/gün steroid tedavisi aldı. Şikayetlerinde düzelmeye oluncaya 5 kez plazmaferez tedavisi uygulandı. Tedavi bitiminde görme keskinliği sağ gözde 0.7, sol gözde 0.05 (sekel) idi. Imuran tedavisi kesildi. 1gr/gün oral steroid tedavisi başlandı. Endikasyon dışı rituximab tedavisi başlanması planlandı. Hasta 24.11.2021 de 1000 mg, 07.12.2021 tarihinde 2.doz 1000 mg rituximab tedavisini aldı.

03.02.2021 dengesizlik şikayeti ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde sağ üst ekstremitede dismetri ve disdiokinezi vardı ve adımlama yapamıyordu. Spinal MR görüntülemesinde servikal C2 den başlayıp T6 kadar devam eden heterojen kontrastlanan uzun segment miyelit tablosu ile uyumlu bulgular saptandı. Tenoviral tedavisini kestiği öğrenilen hastanın tedavisi gastroenteroloji değerlendirilmesi ile tekrar başlandı. 10 gün pulse steroid tedavisi ardından 7 kez plazmaferez tedavisi sonrasında şikayetleri düzeldi. Hastanın tekrar edilen NMO antikor testi negatif, Anti MOG antikor sonucu pozitif olarak saptandı. Hastanın oral steroid tedavisi kademeli olarak 2 ay içinde kesildi. Ayda 1 gr/gün steroid tedavisi alması planlandı. 3 doz steroid verildikten sonra tekrar steroid almak için hasta başvurmadı. 09.06.2022'de 1000 mgr rituximab tedavisi uygulandı. Tedaviden 15 gün sonra başlayan sağ gözde görme kaybı şikayeti ile başvuran hastanın geliş NM'de görme keskinliği sağ gözde 0.2, sol gözde 0.05 (sekel) idi. VEP incelemesinde p100 latansı sağda 165, solda 192.3 idi. Hasta 7 gün 1 gr/gün steroid tedavisi uygulandıktan sonra şikayetlerinde düzelmeye olmaması üzerine 10 kez plazmaferez tedavisi uygulandı. Tedavi sonrasında sağ gözde 0.2 olan görme keskinliğinde değişiklik olmadı. Endikasyon dışı onam ile hastaya 2 gr/kg IVIG tedavisi 5 gün uygulandı. IVIG tedavisinden fayda gören hastanın tedavi sonrasında görme keskinliği sağ gözde 0.6 idi. Oral steroid 1gr/kg tedavisinde başlandı. Hastanın devam tedavisi olarak ayda 0.4 gr/kg IVIG tedavisi için endikasyon dışı onam tedavisine başvuruldu.

**TARTIŞMA**

Miyelin oligodendrosit glikoprotein ilişkili hastalık (MOGAD), optik sinirleri, beyni ve omuriliği etkileyen demiyelinizan bozuklukların yakın zamanda tanımlanmış bir spektrumudur. Uzun süreli immünosupresyon ihtiyacı ve en iyi tedavi seçeneği belirsizdir. MOGAD da beş yıl içinde yaklaşık %61.8'lik bir nüks riski bildirmektedir. Bu nedenle, genel olarak düşük nüks oranı ve ataklar için akut tedaviden sonra iyi sonuç göz önüne alındığında, uzun süreli immünosupresyon ihtiyacı ve en iyi tedavi seçeneği belirsizdir. Rituximab bazı hastalarda etkilidir, ancak birkaç vakada bunu erken relapsların takip ettiği bildirilmiştir. Uzun süreli IVIG ile tedavi edilen yetişkin çok az MOGAD vakası vardır. MOGAD, yüksek nüks oranı ile agresif bir hastalık seyrine sahip olabilir. Bu hasta grubunun tedavisinde özellikle agresif seyrediyorsa IVIG tedavisinin etkinliği akıldaki tutulmalıdır.



S-054

## Vedolizumabın Etki ve Yan Etki Profilinin Değerlendirilmesi, Cerrahpaşa Verileri

**Süleyman YILDIRIM**

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

### GİRİŞ VE AMAÇ

Vedolizumab lenfosit ve monositlerin taşıdığı  $\alpha 4\beta 7$  integrini ihbibe ederek inflamatuvar hücrelerin bağırsak mukozasına yapışması ve migrasyonunu engelleyerek etki eden yeni nesil bir biyolojik ajandır. Çalışmamızda ülkemizde önemli bir tersiyer merkez olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde takip edilen ve vedolizumab alan ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalarının (CH) tedaviye yanıtını ve ilacın majör yan etkilerini sunmayı amaçladık.

### YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji bilim dalında Ocak 2017-Mayıs 2020 tarihleri arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, önceki kullanılan tedaviler, klinik-biyokimyasal yanıtları ve varsa yan etkileri kaydedildi. Klinik yanıt ve remisyon değerlendirilmesinde CH da Harvey-Bradshaw indeksi, ÜK’de parsiyel mayo skoru kullanıldı.

### SONUÇLAR

Belirtilen tarihler arasında toplam 34 hasta (20’si kadın) tarandı. Hastaların yaş ortalaması  $42,3 \pm 13,2$  olup 23’ü CH (%67,7), 11’i (%32,3) ÜK tanılıydı. Hastaların 33 ü (%97) en az bir Anti-TNF kullanmıştı.

ÜK hastalarında klinik yanıt oranı 3,6 ve 12. ayda sırasıyla %58, %59 ve %36 iken klinik remisyon oranları sırasıyla %27, %40 ve %34 saptandı. CH tanılı hastalarda klinik yanıt oranı 3,6 ve 12. ayda sırasıyla %65, %62 ve %40 iken klinik remisyon oranları %22, %34 ve %34 olarak bulundu.

Hastalarda majör yan etki gözlemlenmezken iki hastada infüzyona ara verilmek durumunda kalınan nefes darlığı ve çarpıntı şikayeti geliştiği gözlemlendi. Bu iki hastanın da aynı gün vedolizumab infüzyonu öncesinde anemi nedeniyle demir karboksimaltoz tedavisi aldığı saptandı.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda anti-TNF yanıtı olmayan ya da varolan yanıtı kaybeden hastalarda vedolizumab diğer gerçek yaşam datalarına paralel olarak etkin ve güvenli bulunmuştur. Gerek intravenöz demir tedavisi ve gerekse biyolojik ajan kullanımında alerjik reaksiyonlar nadir de olsa görülebilmektedir. Alerjik reaksiyon potansiyeline sahip iki ayrı ajanın aynı gün verilmesinin ‘hangisinden oldu?’ ikilemine düşüreceği için aynı gün verilmemesi gerektirdiği kanaatindeyiz.

S-055

## Tofasitinib ve Barisitinin ile Tedavi Edilen Romatoid Artrit Hastalarında Yan Etkilerin Karşılaştırılması

Uz.Dr.Mete Kara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), başta küçük eklemler olmak üzere, tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen, sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar için kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) kavramı genel olarak konvansiyonel DMARD, biyolojik DMARD (bDMARD) ve hedefe yönelik DMARD (tsDMARD) olarak ayrılmaktadır. Bu tedaviler ile RA hastalarının remisyona girmesi ya da en azından düşük hastalık aktivitesinin sağlanması amaçlanmaktadır. tsDMARD ilaçlar, diğer adıyla Janus kinaz (JAK) inhibitörleri içinde yer alan tofasitinib ve barisitinin ülkemizde RA tedavisinde kullanılmaktadır. JAK inhibitörleri RA dışında başka birçok inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmakta olup son zamanlarda bu gruba ait ciddi yan etkilerin görülebilmesi nedeni ile bu ilaçların üzerinde daha fazla durulmaya başlanmıştır. Bu çalışma ile RA tedavisinde kullanılan tofasitinib ve barisitinin yan etkilerin saptanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Üçüncü basamak hastanenin romatoloji kliniğinde tek hekim tarafından 2020 Ocak-2023 Haziran tarihleri arasında düzenli olarak izlenen, tofasitinib veya barisitinin kullanan 123 RA tanılı hasta değerlendirilmiştir. Bu tedaviyi en az 3 ay süre ile kullanan hastalar ile üç ay içerisinde yan etki nedeni ile ilaca devam edemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Tofasitinib kullanan 38 hasta ile barisitinin kullanan 85 hastanın demografik ve klinik özellikleri birbiri ile benzerdir. Her iki ilaçta benzer klinik etkinlik görülmektedir (tablo 1). Tofasitinib kullanan hastaların 5'i (%13.2), barisitinin kullananların da 18'i (%21.1) iki veya daha fazla bDMARD kullanımı sonrası tercih edilmiş olup istatistiki anlamlılık görülmemiştir (p=0.129).

Tofasitinib kullanan 7 hastada, barisitinin kullanan 19 hastada istenmeyen etki gözlenmiş olup birbirinden istatistiki farklı bulunmamıştır (tablo 2). Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon, tromboz, kardiyovasküler olay ve malignite gibi ciddi yan etkiler ise tofasitinib kullanan 3 hastada, barisitinin kullanan 5 hastada izlenmiş olup istatistiki anlamlılığı bulunmamaktadır (p=0.701). Her iki grubun yaşları 50 yaş ve üstü ile 50 yaş altı olarak kategorize edildiğinde de yan etki açısından farklılık bulunmamıştır (p=0.173).

Tofasitinib kullanırken tromboz gelişen hastada faktör V Leiden homozigot mutasyonu saptanmış olup tromboz gelişen diğer hastada ise tromboza yatkınlık yaratacak başka bir durum saptanmamıştır. Barisitinin kullanırken 6 hastada enfeksiyon gelişmiştir. Bunlardan üçünde sitomegalovirüs saptanmış olup bunların ikisi antiviral tedavisi almıştır. İki hastada SARS-CoV2 enfeksiyonu ve bir hastada klebsiella pneumoniae izlenmiştir. Bunun dışında herpes zoster gelişimi sadece barisitinin kullanan 1 hastada izlenmiştir. Tofasitinib kullanan bir hastada tedavinin 16. ayında kolon adenokarsinomu, barisitinin kullanan bir hastada ise tedavinin 12. ayında serviks skuamöz hücreli karsinom tespit edilmiştir. Miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm gibi majör kardiyovasküler olaylar hastaların hiçbirinde görülmemiştir.

**Sonuç:** RA tedavisinde oldukça önemli yeri olan JAK inhibitörlerinden ülkemizde kullanılan tofasitinib ve barisitinin klinik etkinlik ve yan etki gelişimi açısından birbirlerinden farklı bulunmamıştır.

**Tablo 1: Tofasitinib ve Barisitinin Kullanan Romatoid Artrit Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri**

Değişkenler	Tofasitinib (n=38)	Barisitinin (n=85)	p
Yaş, yıl, mean (SD)	48.4 (12.3)	50.9 (11.4)	0.310
Tanı yaşı, yıl, mean (SD)	44.5 (13.4)	46 (11.1)	0.575
Cinsiyet, kadın, n (%)	24 (63.2)	64 (75.2)	0.168
Takip süresi, ay, median (IQR)	36 (12)	30 (1.5)	0.025
Sigara kullanımı, n (%)	16 (42.1)	18 (21.2)	0.28
Komorbidite varlığı, n (%)	14 (36.8)	33 (38.8)	0.795
RF pozitifliği, n (%)	27 (71.1)	53 (62.4)	0.350
Anti-ccp pozitifliği, n (%)	22 (57.9)	45 (52.9)	0.610
Başlangıç prednizolon dozu, mg, mean (SD)	5 (0.63)	5 (0)	0.593
Son prednizolon dozu, mg, mean (SD)	1.25 (3.13)	1.25 (5)	0.842
Önceden bDMARD kullanımı varlığı, n (%)	10 (26.3)	22 (25.9)	0.910
Başlangıç DAS-28 CRP, mean (SD)	5.52 (0.27)	5.56 (0.36)	0.550
Başlangıç CDAI, median (IQR)	25.6 (3.45)	25.6 (2.08)	0.712
Başlangıç SDAI, median (IQR)	28.8 (1.88)	28.5 (2.30)	0.518
Başlangıç HAQ-DI, median (IQR)	2.74 (0.88)	2.79 (0.82)	0.780
Son DAS-28 CRP, mean (SD)	2.39 (0.75)	2.44 (0.77)	0.745
Son CDAI, median (IQR)	2.6 (1.27)	2.6 (3.10)	0.938
Son SDAI, median (IQR)	3.15 (2.39)	3.1 (2.87)	0.728
Son HAQ-DI, median (IQR)	0 (1)	1 (1)	0.865
Yan etki nedeni ile ilaç kesilmesi, n (%)	3 (7.9)	12 (15.3)	0.386
İlaç değişimi, n (%)	2 (5.3)	15 (17.6)	0.066
Tedaviye devam, n (%)	33 (86.8)	27 (68.2)	0.122

RF: Romatoid faktör, anti ccp: Anti siklik sitrülünize peptid, bDMARD: Biyolojik disease-modifying antirheumatic drugs, DAS-28 CRP: Disease Activity Score 28 C-Reactive Protein, CDAI: Clinical Disease Activity Index, SDAI: Simple Disease Activity Index, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

**Tablo 2. Tofasitinib ve Barisitinin Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Görülen Yan Etkiler**

Değişkenler	Tofasitinib (n=38)	Barisitinin (n=85)	p
Yan etki gelişimi, n (%)	7 (18.4)	19 (22.4)	0.622
Ciddi yan etki gelişimi, n (%)	3 (7.9)	5 (5.9)	0.701
Bulantı-kusma, mean (SD)	0	2 (2.4)	1
Hemoglobin düşüşü, mean (SD)	0	2 (2.4)	1
Lökopeni gelişimi, mean (SD)	2 (5.3)	2 (2.4)	0.587
Kreatinin artışı, mean (SD)	1 (2.6)	3 (1)	0.524
Hiperlipidemi gelişimi, mean (SD)	3 (7.8)	9 (10.5)	1
Kreatinin kinaz yüksekliği, mean (SD)	1 (2.6)	0	0.309
Tromboz gelişimi, mean (SD)	1 (2.6)	1 (1.2)	0.524
Enfeksiyon gelişimi, mean (SD)	0	6 (7.1)	0.176
Malignite gelişimi, mean (SD)	1 (2.6)	1 (1.2)	0.524
Herpes zoster gelişimi, mean (SD)	0	1 (1.2)	1
İlaç kesilmesi, mean (SD)	3 (7.9)	12 (15.3)	0.386
İlaç değişimi, mean (SD)	2 (5.3)	15 (17.6)	0.066

S-056

## Dapagliflozin Tedavisi Alan Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Nefropati ile İlişkili miRNA Değişikliklerinin İncelenmesi

**Doç.Dr. Hamit YILDIZ**, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı

**Dr. Deniz YILDIZ PEHLİVAN**, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

**Dr. Gökhan KAYA**, Sağlık Bakanlığı Pazarcık Devlet Hastanesi

**Amaç:** Kronik böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni olan diyabetik nefropati, prevalansı ve mortalitesi artan diabetes mellitusun en ciddi mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Son yıllarda böbrek hasarını erken tespit etmede yeni belirteçlerin arayışına girilmiştir. Erken teşhisinde kullanılabilecek biyobelirteçlerin tespiti geri dönüşümsüz olan kronik böbrek hastalığının progresyonunu önlemede ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yeni ufuklar açabilir. Moleküler incelemelerle polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle tespit edilen, çok sayıda kronik metabolik hastalık ile malignitelerde düzeyi değişebilen, hücre proliferasyonu ve apoptozisi gösteren yaklaşık 23 bp uzunluğundaki bu RNA'ların düzeylerinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu amaçla klinik çalışmalarda diyabetik nefropati üzerinde olumlu etkileri olan Dapagliflozin molekülünün renal protektif etkinliğinin olası mekanizmalarından birinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda tip 2 diabetes mellitus nedeniyle tedavi gören, daha önceki çalışmalarda alınan, -80 C'de dondurularak saklanan ve ek hastalığı olmayan hastalardan bir sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü olan Dapagliflozin kullanan, tedavi başlanmadan önce (0.gün) ve tedavi başladıktan sonraki 60.günlere denk gelen dönemde elimizde kan numuneleri olan 47 diyabetik nefropatili hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ek metabolik hastalığı, glisemik kontrolü bozabilecek herhangi bir ilaç kullanımı, renal albümin atılımını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmaktaydı. En az 3 ay süreyle albüminürisi olan diyabetik hastalar diyabetik nefropati olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 25'i erkek ve 22'si kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 54.09±8.48 olup medyan değeri 57 idi. Hastaların vücut kitle indeksi, sistolik ile diyastolik kan basıncı, homa indeksi ve diyabet süresi arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Diyabetik nefropati ile ilişkisi olduğu bilinen miRNA 21, miRNA 141 ve miRNA 377 düzeylerinin Dapagliflozin tedavisi öncesi (0.gün) ile sonrası (60.gün) arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı (p<0.01) (Tablo 1). Araştırılan mikroRNA'lar ile tedavi öncesi ve sonrasındaki glukoz ve hemoglobin A1c arasındaki korelasyon analizi tablo 2'de verilmiştir. İncelenen mikroRNA düzeyleri ile serum glukoz ve HbA1c değeri düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Diyabetik nefropatinin erken teşhisi, böbrek fonksiyonlarını korunması ve progresyonun önlenmesinde önemli bir role sahiptir. Renal yapısal hasarla ilişkili olan miRNA 21,141 ve 377 düzeylerinin Dapagliflozin tedavisi öncesine kıyasla sonrasında baskılanmış olması dapagliflozinin kronik böbrek hastalığında progresyonun önlenmesindeki olası mekanizmalardan birini aydınlatmaktadır.

**Tablo 1.** Dapagliflozin tedavisinin 0 ve 60.günlerinde tespit edilen miRNA düzeylerindeki değişiklikler

	0.gün		60.gün		p
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
<b>Mirna 21</b>	1.27±2.27	0.47(0.72- 9.60)	0.88±0.23	0.82(0.61-1.33)	<0.01
<b>Mirna 141</b>	1.09±0.6	0.83(0.61- 2.66)	0.31±0.30	0.25(0.01-0.99)	<0.01
<b>Mirna 377</b>	1.25±0.71	0.83(0.62- 2.66)	0.89±0.47	0.69(0.30-1.97)	<0.01

**Tablo 2.** Dapagliflozin tedavisinin 0 ve 60.günlerinde tespit edilen miRNAdüzeyleri ile glisemik parametreler arasındaki korelasyonlar

		<b>Glukoz (0.gün)</b>	<b>Glukoz (60.gün)</b>	<b>HbA1c (0.gün)</b>	<b>HbA1c (60.gün)</b>
<b>miRNA-21 (0.gün)</b>	<b>r</b>	0.030	-0.017	-0.017	-0.389
	<b>p</b>	0.842	0.912	0.912	0.007
<b>miRNA- 21 (60. gün)</b>	<b>r</b>	0.180	-0.001	0.052	-0.182
	<b>p</b>	0.225	0.993	0.729	0.222
<b>miRNA-141 (0.gün)</b>	<b>r</b>	-0.044	-0.058	-0.124	-0.109
	<b>p</b>	0.768	0.700	0.407	0.467
<b>miRNA-141 (60.gün)</b>	<b>r</b>	0.246	-0.004	-0.106	-0.078
	<b>p</b>	0.095	0.980	0.476	0.604
<b>miRNA-377 (0.gün)</b>	<b>r</b>	0.800	0.141	0.234	0.146
	<b>p</b>	0.001	0.346	0.113	0.327
<b>miRNA-377 (60.gün)</b>	<b>r</b>	0.167	0.097	0.231	0.115
	<b>p</b>	0.261	0.517	0.118	0.442

S-057

## Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri Düzeyi İle Mikro RNA İlişkisinin Elenmesi

**Doç.Dr. Hamit YILDIZ**, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı

**Dr. Deniz YILDIZ PEHLİVAN**, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

**Dr. Mirza YÜKSEL**, Sağlık Bakanlığı Saimbeyli Devlet Hastanesi

**Amaç:** Diyabetik nefropati kronik böbrek hastalığının en önemli nedenidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları tespit etmeye yönelik basit laboratuvar testlerinin yaygın olarak kullanılabilmesine rağmen hastalığın geç döneminde tanı konulabilmektedir. Sodyum glukoz kotransporter inhibitörlerinin kronik böbrek yetmezliğine ilerleyişi geciktirebildiği düşünülmektedir. Bu çalışma dapagliflozin kullanımının kronik böbrek hastalığı göstergesi olan mikroalbuminüri düzeyi ile nefropati ile ilişkili mikroRNA'lar arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda tip 2 diabetes mellitus nedeniyle tedavi gören, daha önceki çalışmalarda alınan, -80 C'de dondurularak saklanan ve ek hastalığı olmayan hastalardan bir sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü olan Dapagliflozin kullanan, tedavi tedavi başlanmadan önce (0.gün) ve tedavi başladıktan sonraki 60.günlere denk gelen dönemde elimizde kan numuneleri ve mikroalbuminüri düzeyleri ölçülmüş olan 52 diyabetik nefropatili hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ek metabolik hastalığı, glisemik kontrolü bozabilecek herhangi bir ilaç kullanımı, renal albümin atılımını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü kullanımı bulunmamaktaydı. Çalışmaya en az 3 aydır devam eden idrar/kreatinin oranı (UACR) >30 mg/gün hastalar diyabetik nefropati olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın %30'u erkek ve %69.2'si kadındı. Çalışmaya katılan 52 hastanın yaş ortalamaları 54.17±8.1 olup, medyan değeri 56 idi. Çalışma popülasyonunun HOMA indeks ortalaması 3.82±0.10 olarak saptanmış olup medyan değeri 3.8 idi. Hastaların diyabet süresi ortalaması 2.56±0.99 olup medyan değeri 2 yıl idi. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrasındaki biyokimyasal verileri tablo 1'de verilmiştir. Diyabetik nefropati ile ilişkili miRNA let 7A, 25 ve 130b değerleri dapagliflozin tedavi sonrasında istatistiksel anlamda farklılık gösterdi (Tablo 2).

**Sonuç:** Diyabetik nefropati zemininde gelişen kronik böbrek hastalığı yaşam kalitesinde bozulma ve azalmış yaşam beklentisi ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları tespit etmeye yönelik basit laboratuvar testlerinin yaygın olarak kullanılabilmesine rağmen, hastalar hastalığın geç dönemlerinde tanı alabilmektedir. Çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan hastalarda miRNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA130b'nin dapagliflozin tedavisi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerindeki düzeylerinin analizi yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında araştırılan miRNA'ların düzeylerinde anlamlı fark görülmesi halinde, diyabetik nefropatinin tedavisinde ve takibinde kullanılabilecek invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve tedavide bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

**Tablo 1.** Dapagliflozin Tedavisinin 0 ve 60. Günlerinde Tespit Edilen Laboratuvar Bulguları

	0.Gün		60.Gün	
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
<b>Glukoz</b> (mg/dL)	231.20±109.78	217(102-534)	153.75±42.73	146.50(91-248)
<b>Kreatinin</b> (mg/dL)	0.67±0.14	0.66 (0.46-1.14)	0.75±0.16	0.76(0.48-1.12)
<b>Sodyum</b> (mmol/L)	137.65±3.92	138(128-143)	138.54±2.49	139(132-143)
<b>Potasyum</b> (mmol/L)	4.47±0.35	4.50(3.7-5.1)	4.44±0.48	4.5(3.24-5.40)
<b>HbA1c</b> %	9.94±1.88	10.2 (6.8-13.20)	7.92±1.37	7.55(6-10,5)
<b>HDL</b> (mg/dL)	49.15±8.91	51.50(32-67)	49.56±7.4	51(31-71)
<b>Total kolesterol</b> (mg/dL)	212.54±42.35	219.50 (108-323)	201.56±39.11	197(100-285)
<b>LDL</b> (mg/dL)	142.11±32.66	146.50 (53-218)	129.79±26.66	130.50 (55-170)
<b>Trigliserit</b> (mg/dL)	204.97±97.42	189.50 (57-608)	189.21±79.84	173.50 (72-506)
<b>İdrar kreatinin</b> (mg/dL)	108±48.80	108(21-211)	86.62±40.07	81(18-196)
<b>İdrar MTP</b> (mg/dL)	23.51±28.14	18(3-139)	14.61±21.88	9 (1-141)
<b>İdrarda Mikroabümin</b> (mg/dL)	3.15±5.89	0.96(0.47-38)	1.72±2.77	0.49 (0.05-9.60)

**Tablo 2.** miRNA'ların Mikroalbuminüri ve Mikro Total Protein Düzeyi ile Arasındaki Korelasyonlar

		Mikro- albüminüri (0.gün)	Mikro- albuminüri (60.gün)	Mikro total protein (0.gün)	Mikro total protein (60.gün)
<b>miRNA-Let-7a (0.gün)</b>	r	0.087	0.009	-1.131	0.120
	p	0.542	0.947	0.356	0.398
<b>miRNA-Let-7a (60.gün)</b>	r	0.068	0.061	-0.083	0.200
	p	0.632	0.668	0.559	0.155
<b>miRNA-25 (0.gün)</b>	r	0.087	0.009	-0.131	0.120
	p	0.542	0.947	0.356	0.398
<b>miRNA-25 (60.gün)</b>	r	0.118	0.009	-0.048	0.126
	p	0.406	0.949	0.736	0.372
<b>miRNA-130b (0.gün)</b>	r	0.154	0.136	0.373	0.365
	p	0.275	0.336	0.007	0.008
<b>miRNA-130b (60.gün)</b>	r	0.163	0.143	0.414	0.389
	p	0.247	0.312	0.002	0.004

**Tablo 3.** Dapagliflozin Tedavisinin 0 ve 60.Günlerinde Tespit Edilen miRNA Düzeylerindeki Değişiklikler

	0.gün		60.gün		p
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
<b>miRNA let7A</b>	1.16±0.78	0.95 (0.53-3.86)	1.51±0.68	0.30 (0.01-0.98)	<0.01
<b>miRNA 25</b>	1.17±0.78	0.95 (0.53-3.86)	1.27±0.64	0.98 (0.65-3.29)	<0.05
<b>miRNA 130b</b>	1.02±0.55	0.96 (0.39-2.48)	1.23±.053	1.02 (10.49-2.78)	<0.01



S-058

## Parkinson Hastalığı'nın seyrinde inflamatuvar biyobelirteçlerin rolü var mıdır?

**Miray Erdem**

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana

**Giriş:** İdiopatik parkinson hastalığı; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ile prezente olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Literatürde serebrovasküler hastalık, multiple skleroz, koroner arter hastalığı, sepsis ve maligniteler ile inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin gösterilmiş olmasından yola çıkarak Parkinson hastalığının inflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları polikliniğine başvuran, idiyopatik parkinson hastalığı tanısı almış, ek sistemik hastalığı bulunmayan 21 parkinson hastası ile sağlıklı gönüllülerden oluşan 21 kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda Updrs motor skorları, HoehnŞYahr sınıflaması ve non-motor semptom skalaları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları ve oranı, fibrinojen, albümin düzeyleri ve oranı ve C reaktif protein değerleri bakılarak kaydedildi.

**Sonuç:** Çalışma kapsamında değerlendirmeye 21'i (%50) hasta ve 21'i (%50) kontrol grubu olmak üzere toplam 42 birey dahil edilmiştir. Katılımcıların yaşları 42 ila 74 arasında değişmekte olup ortalama yaşın 56 olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların %47.6'sı (n=20) kadın ve %52.4'ü ise (n=22) erkek bireylerden oluşmaktaydı. Hasta grubundaki bireylerin hastalık süreleri 3 ila 23 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresinin 12 yıl olduğu görülmüştür. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında demografik özellikler bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Hasta grubundaki bireylerin HoehnŞYahr, UPDRS motor ve non-motor skorları ile inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

**Tartışma:** Parkinson hastalığı progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın tanısı ve takibinde biyobelirteçlerin kullanımı konusu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu düşünce ile yola çıkarak klinik kullanımda uygulanması kolay, ucuz ve ulaşılabilirliğinin yüksek olması nedeni ile sık kullanılan inflamatuvar parametreler ile Parkinson hastalığının ilişkisini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte daha geniş hasta grupları ve farklı biyobelirteçler ile anlamlı sonuçların elde edilebileceği kanaatindeyiz.

S-059

## Yoğunbakım Hastalarında Basınç Yarası ve Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi İlişkisi

Dr Derya Özdoğru

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana

**Amaç:** Malnütrisyon yoğunbakım hastalarında çok sık görülmekte ve hastaların yoğunbakımda kalma sürelerinin uzamasına ve sonuç olarak morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Malnütrisyonun neden olduğu bir diğer sorun da basınç yarası oluşumunu kolaylaştırması ve yara iyileşmesini geciktirmesidir. Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI); boy, kilo ve serum albümin düzeyine göre hesaplanan basit, objektif bir değerlendirme sistemidir. Çalışmamızda nöroloji yoğunbakım ünitesinde yatan hastaların basınç yarası varlığı ile GNRI kullanılarak malnütrisyon arasındaki ilişki değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza hastanemiz nöroloji yoğunbakım kliniğinde 1 Mart-31 Mayıs 2023 tarihleri arasında serebrovasküler hastalık tanısı ile yatan 78 hasta alındı. Diğer nörolojik hastalık tanıları dahil edilmedi. Hastaların demografik verileri, nörolojik muayeneleri, albümin değerleri, basınç yaralarının varlığı retrospektif olarak incelendi. Hastalarda malnütrisyon varlığı GNRI hesaplanarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirmeye %42.3'ü (33 kişi) kadın ve %57.7'si (45 kişi) erkek olmak üzere toplam 78 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 30 ila 97 arasında değişmekte olup medyan yaş 70 idi. En sık görülen ek hastalık %93.6 (n=73) ile hipertansiyondu. Basıncı yaraları %28.2'sinde (n=22) vardı. Yoğun bakımda kalma süreleri 2 ila 64 gün arasında değişmekte olup medyan yoğun bakımda kalma süresi 7 gündü. Basınç yarası ve 3. ay mRS gruplarına göre GNRI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p<0.05). Basınç yarası olmayan hastaların ve 3. ay mRS 0-2 olan hastaların GNRI puanlarının basınç yaralı olan ve 3. ay mRS skoru 3-6 olan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalarda basınç yaralı gelişme durumuna göre GNRI değeri için hesaplanan sınır değerin 110.5 olduğu belirlenmiştir. Bu cut-off değeri alınarak yapılan karşılaştırmada BMI, basınç yaralı evresi, Braden bası skalası risk puanı, albümin değeri ve yoğun bakımda kalma sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p<0.05).

**Sonuç:** Yoğunbakımda takip edilen hastalarda malnütrisyon basınç yaralı oluşumunu arttırmaktadır. Bireyin yaşam kalitesini etkileyen ve önemli maddi kayıplara neden olan basınç yaralı önlemek amacı ile hastaların ilk yatışta beslenme izlemi başlatılmalı, malnütrisyon risk varlığı yönünden saptama yapılmalıdır ve uygun diyetler ile beslenme yönetimi sağlanmalıdır. GNRI malnütrisyon varlığını saptamada kullanılacak basit, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir.

S-060

## Role of Neutrophil High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Nondipper Hypertension Pattern

Tolga AYDIN\*, Bekir DEMİRTAŞ\*\*

\*Çankırı Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği

\*\*Ankara Etilik Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

**Objectives:** Cardiovascular diseases are the main cause of all death worldwide(1). Hypertension (HT) is an important risk factor for mortality from cardiovascular diseases and is in charge of 6% of adult deaths (2). Blood pressure (BP) levels show a circadian pattern. In healthy individuals, BP levels are expected to decrease by 10-20% during sleep hours and this is defined as the dipping hypertensive (DHT) pattern. A decrease of less than 10% is called a non-dipping hypertensive (NDHT) pattern and an increase is called a reverse-dipping hypertensive (RDHT) pattern (3). NDHT has been researched in many previous studies and has been associated with increased cardiovascular mortality, end-organ damage, and stroke. Neutrophils have an important role in the inflammatory pathogenesis of atherosclerosis (4). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) protects the endothelium against the effects of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). HDL-C protects endothelial functions and has an antioxidant effect. Neutrophil/HDL-C ratio (NHR) is an inflammatory marker (5). In our study, we aimed to show the relationship between NHR, a new marker of inflammation, and NDHT patients.

**Patients And Methods:** A total of 219 patients examined with 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) were included in the study. The patients were divided into 2 groups NDHT (n:97), DHT (n:122). Univariable and multivariable analyzes were performed to identify factors that could be used to predict NDHT pattern.

**Results:** The mean age of the NDHT group was  $54.9 \pm 12.5$  years and 41.2% were male. The users of beta blockers were observed to be more frequent in the DHT group (Table 1). HDL-C was higher in the DHT group, whereas white blood cell neutrophil count and NHR were higher in the NDHT group (Table 2). ABPM data were analyzed, nighttime systolic blood pressure (SBP) and nighttime diastolic blood pressure (DBP) were lower in the DHT group, whereas daytime DBP were lower in the NDHT group (Table 3). We detected high NHR ( $p < 0.001$ , OR: 0.000, CIs: 0.000 – 0.848), nighttime SBP ( $p < 0.001$ , OR: 0.954, CIs: 0.932 – 0.976) as independent predictors of NDHT (Table 4).

**Conclusions:** We showed that NHR, a new inflammatory marker, is an independent predictor of NDHT. This easily applicable and calculable marker can be used to predict NDHT in patients presenting.

**Key Words:** non dipper pattern, neutrophil, high-density lipoprotein cholesterol, hypertension.

**Table 1. Baseline characteristics of the study population**

Variables	NDHT group n: 97	DHT group n: 122	p value
Age, year	54,9 ± 12,5	51,7 ± 11,8	0,089
Gender (male), n (%)	49 (%41,2)	70 (%58,8)	0,311
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,8 ± 3,6	26,8 ± 3,0	0,098
Diabetes Mellitus, n (%)	19 (%19,6)	16 (%13,1)	0,194
Hypertension, n (%)	44 (%45,4)	50(%41,0)	0,516
CAD, n (%)	12 (%12,4)	6 (%4,9)	0,081
Regular Medication, n (%)			
<i>ACE inhibitor</i>	18 (%18,6)	16 (%13,1)	0,359
<i>Angiotensin receptor blockers</i>	10 (%10,3)	13 (%10,7)	0,934
<i>Calcium channel blockers</i>	22 (%22,7)	29 (%23,8)	0,850
<i>Beta blockers</i>	17 (%17,5)	8 (%6,6)	<b>0,011</b>

Normally distributed variables are presented as mean ± standard deviation, non-normally distributed variables as median (25th - 75th) and categorical variables as number (n) and %. ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease

**Table 2. Laboratory and ECHO parameters of the study population**

Variables	NDHT group n: 97	DHT group n: 122	p value
Serum Glucose, mg/dL	103,0 (89,0 – 116,7)	99,0 (92,5 – 118,0)	0,143
Urea, mg/dL	30,0 (24,5 – 36,5)	27,0 (21,0 – 35,0)	0,098
creatinine, mg/dL	0,79 (0,65 – 0,95)	0,74 (0,65 – 0,88)	0,878
Total cholesterol, mg/dL	206,4 ± 47,8	204,0 ± 42,0	0,719
Triglyceride, mg/dL	166,0 (104,0 – 234,0)	140,0 (101,5 – 199,2)	0,469
HDL-cholesterol, mg/dL	44,7 ± 10,2	49,2 ± 9,5	<b>0,049</b>
LDL-cholesterol, mg/dL	124,6 ± 38,0	123,0 ± 34,7	0,594
Sodium, mmol/L	140,0 (139,0 – 142,0)	140,0 (139,0 – 142,0)	0,241
Potassium, mmol/L	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,3	0,932
C-reactive protein, mg/L	5,0 (4,0 – 6,75)	5,0 (2,4 – 6,92)	0,610
WBC count, x10 <sup>3</sup> /uL	8,32 ± 1,97	7,61 ± 1,48	<b>0,001</b>
Haemoglobin, g/dL	14,2 ± 1,5	14,3 ± 1,4	0,167
RDW, %	13,2 (12,7 – 13,8)	13,2 (12,6 – 13,6)	0,083
Neutrophil sayısı, x10 <sup>3</sup> /uL	5,02 ± 1,64	4,42 ± 1,38	<b>0,002</b>
Lymphocyte count, x10 <sup>3</sup> /uL	2,46 ± 0,74	2,41 ± 0,67	0,115
Platelets count, x10 <sup>3</sup> /uL	284,4 ± 69,1	276,2 ± 59,1	0,876
NHR	0,11 ± 0,04	0,09 ± 0,03	<b>&lt;0,001</b>
LVEF, %	60,0 (55,0 – 62,0)	60,0 (55,0 – 63,5)	0,936
IVS thickness, mm	1,0 (1,0 – 1,15)	1,0 (1,0 – 1,10)	0,890

Normally distributed variables are presented as mean ± standard deviation, non-normally distributed variables as median (25th - 75th) and categorical variables as number (n) and %. HDL: High-density lipoprotein, IVS: interventricular septum, LDL: Low-density lipoprotein, LVEF: Left ventricular ejection fraction, NHR: Neutrophil -HDL-C ratio, RDW: Red cell distribution width, WBC: White Blood Cell,

**Table 3. ABPM parameters of the study population**

Variables	NDHT group n: 97	DHT group n: 122	p value
24-h SBP mean, mmHg	132,0 (124,0 – 140,0)	133,0 (126,0 – 143,2)	0,196
Daytime SBP, mmHg	136,0 (128,0 – 147,5)	139,0 (131,7 – 150,0)	0,055
Nighttime SBP, mmHg	129,0 (121,5 – 138,5)	120,0 (114,0 – 129,0)	<b>&lt;0,001</b>
24-h DBP mean, mmHg	82,0 (76,5 – 88,5)	84,0 (78,0 – 90,0)	0,185
Daytime DBP, mmHg	85,0 (79,0 – 92,5)	88,0 (83,0 – 94,2)	<b>0,015</b>
Nighttime DBP, mmHg	78,0 (73,0 – 85,0)	74,0 (71,0 – 82,0)	<b>0,006</b>
SBP decline mean, mmHg	5,0 (3,0 – 7,0)	13,0 (11,0 – 15,2)	<b>&lt;0,001</b>
SBP decline mean, mmHg	9,0 (4,0 – 12,0)	15,0 (12,0 – 18,0)	<b>&lt;0,001</b>

Normally distributed variables are presented as mean ± standard deviation, non-normally distributed variables as median (25th - 75th) and categorical variables as number (n) and %. 24-h: 24 hour, DBP: diastolic blood pressure, SBP: systolic blood pressure

**Table 4. Univariable and multivariable logistic regression analysis showing the independent predictors for the presence of non-dipper BP pattern**

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (%95 CI)	p value	OR (%95 CI)	p value
Serum Glucose	0,993 (0,986 – 1,000)	0,046	0,996 (0,989 – 1,004)	0,328
Beta Blockers	3,028 (1,246 – 7,356)	0,014	2,532 (0,969 – 6,619)	0,058
WBC count	0,770 (0,659 – 0,899)	0,001	0,947 (0,757 – 1,185)	0,633
Nighttime SBP	0,952 (0,932 – 0,973)	<0,001	0,954 (0,932 – 0,976)	<b>&lt;0,001</b>
NHR	0,000 (0,000 – 0,002)	<0,001	0,000 (0,000 – 0,848)	<b>0,046</b>

CI: Confidence Interval, NHR: Neutrophil -HDL-C ratio, OR:Odds Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure

## References

1. Roth, G. A., Johnson, C. O., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Ahmed, M., Alam, K., ...& Global Burden of Cardiovascular Diseases Collaboration. (2018). The burden of cardiovascular diseases among US states, 1990-2016. *JAMA cardiology*, 3(5), 375-389.
2. Fan, H. Q., Li, Y., Thijs, L., Hansen, T. W., Boggia, J., Kikuya, M., ... & International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. (2010). Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *Journal of hypertension*, 28(10), 2036-2045.
3. Vij, R., & Peixoto, A. J. (2009). Management of nocturnal hypertension. *Expert review of cardiovascular therapy*, 7(6), 607-618.
4. Murphy, A. J., Woollard, K. J., Suhartoyo, A., Stirzaker, R. A., Shaw, J., Sviridov, D., & Chin-Dusting, J. P. (2011). Neutrophil activation is attenuated by high-density lipoprotein and apolipoprotein AI in in vitro and in vivo models of inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(6), 1333-1341.
5. Hafiane, A., & Genest, J. (2015). High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA clinical*, 3, 175-188.

S-061

## Çoklu Primer Tümörlerde Primer ve İkincil Tümörlerin Özelliklerinin İncelenmesi

Yasemin Bakkal Temi<sup>1</sup>, Elif Şahin<sup>2</sup>, Kazım Uygun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Kocaeli Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji

**AMAÇ:** Çoklu primer tümörler nadirdir. Bu çalışmanın amacı, senkron ve metakron tümürlü hastalarımızın karakteristik özelliklerini araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kliniğimizdeki çoklu primeri olan hastaların kayıtları, retrospektif olarak incelendi. Ayrıca 43 senkron ve metakron çift primerli tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri de araştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın tamamı (%100) erkek idi. Medyan yaş 64 (52-78) idi. 34 hastanın (%79.1) komorbiditesi mevcuttu. Hastaların birincil kanserleri sıklık sırasına göre incelendiğinde en çok prostat kanseri (n:25, %58,1) olup 2. en sık kanser türü kolorektal kanserdi (n:6, %13,9). Birincil kanserler içinde sadece 4 hasta (%3) evre 4 olup diğerleri erken ve lokal ileri evrede idiler. İkincil kanserlerin sıklık sırası incelendiğinde en sık prostat kanseri (n:17, %39.5) ve 2. en sık akciğer kanseri (n:13, %30.3) idi. İkincil tümörlerde de sadece 4 hasta (%3) evre 4 idi. Primer ve ikincil tümör tipi aynı olan hasta mevcut değildi. Primer tümörlerin histolojileri incelendiğinde 42 hastanın (%97.7) karsinom olup 1 hastanın (%2.3) sarkom idi. İkincil kanserlerin tamamının histolojisi karsinom idi. Primer tümürlü hastaların tedavileri incelendiğinde 11 hastanın (%25.6) kemoterapi ve 16 hastanın (%37.2) radyoterapi aldığı görüldü. Medyan takip süresi 80 ay (16-175 ay) idi. Metakron ikinci kanser gelişme süresi median değeri 30 ay (0-159 ay) idi. İkincil kanser gelişme zamanları incelendiğinde hastaların % 41.9'u (n:18) ilk 2 yıl içinde, %25.6'sı (n:11) 2-5 yıl arasında ve %32.6'sı (n: 14) 5 yıldan sonra gelişti. Medyan takip süresi içinde sadece 2 hasta exitus olarak saptandı

**SONUÇ:** Çoklu primer tümörlerin görülme sıklıkları nadir olup onkolojik hastalıkların etyolojilerinde çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra kemoterapi ve radyoterapi gibi bazı tedavilerin de rol oynayabileceğini işaret etmektedir. İkincil kanser gelişme riski, takip eden ilk yıllarda daha yüksektir. Bu çalışma ile primer tümörü tedavi edilmiş hastaların tarama ve kontrollerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

S-062

## Stres Üriner İnkontinans Tedavisinde Uretral Poliakrilamid Hidrojel Enjeksiyonu: Klinik ilk Sonuçlarımız

Op.Dr.Necmi BAYRAKTAR<sup>1</sup>

Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Üroloji Departmanı, Lefkoşa-KKTC

**Amaç:** Stres üriner inkontinans (SÜİ), kadınların yaşam kalitesini ciddi derecede düşürebilen yaygın bir sağlık sorunudur. Orta üretra askı cerrahileri, SÜİ tedavisinde önemli bir atılım oluştursa da bu tekniklerin potansiyel ciddi komplikasyonları hala tartışmalıdır. Bu araştırmanın amacı, SÜİ'nin tedavisinde kullanılan poliakrilamid hidrojel enjeksiyonlarından sonra elde edilen sonuçlar ile tedavi öncesi fizyolojik ve hasta tarafından bildirilen ölçütler arasındaki bağlantıları incelemek ve klinik deneyimimizi paylaşmaktır.

**Yöntem:** Haziran 2022 ile Mart 2023 arasında SÜİ veya karışık inkontinans tedavisi için poliakrilamid hidrojel enjeksiyonu uygulanan 27 kadın hasta üzerinde retrospektif bir araştırma gerçekleştirilmiştir. İnkontinansın şiddeti 24 saatlik ped testi ile “hafif” (<50 g/gün), “orta” (50-200 g/gün) veya “şiddetli” (>200 g/gün) olarak kategorize edilmiştir. Tedavi sonrası sonuçları değerlendirmek için ICIQ SF ve Ped testi kullanılmıştır. Klinik başarı, “kuru” (ped kullanımına gerek kalmaması) durum olarak tanımlanmıştır; “kısmi iyileşme” (%50'den fazla azalma) ve “fayda sağlanamaması” (%50'den az azalma) klinik başarısızlık olarak kabul edilmiştir. İşlem sonrası komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 54.7 (46-76) olup, 8 hasta (%29,6) hafif, 13 hasta (%48,1) orta ve 6 hasta (%22,2) şiddetli SÜİ belirtileri göstermiştir. Tedavi öncesi ICIQ SF ortalama puanı 11 (aralık 4-17) bulunmuştur. Tüm hastaların Q-tip testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. 9 hasta 1 cc ve 18 hasta 2 cc üretral enjeksiyon yapılmıştır. Postoperatif dönemde hiçbir hastada idrar retansiyonu gözlemlenmemiştir. Yalnızca 2 hastaya profilaktik sistostomi kateteri uygulanmıştır. Klinik başarı (%78 ped kullanımına gerek kalmaması) sağlanırken, %22 hastada kısmi iyileşme görülmüştür. Postoperatif hospitalizasyon süresi 4-8 saat arasında değişmekteydi. Taburcu edilmeden önce tüm hastaların spontan miksiyonu gözlenmiştir. Hiçbir hastada idrar retansiyonu, hematüri ve dizüri gözlenmemiştir. Hastaların % 70.3(19)'ünde aşırı aktif mesane semptomları gözlendi (Clavien-Dindo 2). Postoperatif -üçüncü ayda ICIQ SF ortalama puanı 5 (aralık 0-7) olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Poliakrilamid hidrojel, hafif ve orta dereceli SÜİ tedavisinde etkin ve güvenli bir alternatif olabilir. Bu bulgular ışığında, poliakrilamid hidrojel kullanımının geniş çaplı ve randomize çalışmalarla daha ayrıntılı olarak incelenmesi, hastalar için en uygun tedavi protokolünün belirlenmesi ve daha güçlü kanıtların elde edilmesine ihtiyaç vardır.

S-063

T.C. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

## Metastatik Kolorektal Tümörlerde Kras ve Braf Mutasyonları ile Bevasizumab ve Setuksimab Tedavisine Yanıt Arasındaki İlişki

Dr. Sinem Koçak

### KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatöz polipozis koli
BRAF	: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CA19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
FOLFİRİ	: Irinotekan, infüzyonel florourasil, lökovorin
FOLFOX	: Oksaliptatin, infüzyonel florourasil, lökovorin
GTP	: Guanozin trifosfat
GSK	: Genel sağkalım
HNPCC	: Herediter nonpolipöz kolon kanser
KRAS	: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LV	: Lökovorin
MAC	: Modifiye Astler Coller
MEK	: Mitojen-aktive protein kinaz
MYH	: MutY Homolog
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PFS1	: 1.seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım
PFS2	: 2.seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım
PFS3	: 3.seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım
TP53	: Tümör protein 53
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
XELOX	: Kapesitabin, oksaliptatin
5-FU	: 5- flurourasil



## GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanserler tüm dünyada yaygın görülen ve sık karşılaşılan hastalıklardır. Bütün kanserler dikkate alındığında en yaygın 3. kanser türü olup kansere bağlı ölümler arasında 4. sırada yer alırlar (1,2).

Kolorektal kanserlerde hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör evredir (3). Erken evrede saptanan hastalarda prognoz iyi olmasına karşılık, tanı anında metastazlı olan Evre IV hastalarda beklenen 5 yıllık sağkalım oranı % 10'un altındadır (3,4).

Metastatik hastalıkta günümüzde kullanılan sistemik kemoterapi fluroprimidin türevi ilaçların oxaliplatin ve/veya irinotekan ile kombinasyonunu içermektedir (5). Kolorektal kanserde sistemik tedaviye eklenen hedefe yönelik tedavi molekülleri “bevasizumab” ve “cetuximab”ın sistemik kemoterapi etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (6).

Bu tez çalışmasında metastatik kolorektal kanserli olgularda KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) ve BRAF (V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutasyonları varlığı ile “bevasizumab” ve “cetuximab” tedavisinin etkinliği arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, tüm dünyada en sık görülen üçüncü kanser türü olup ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (1,2). Hastalık erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (7). Kolorektal kanser insidensi gelişmekte olan ülkelerde sürekli artış göstermekteyken gelişmiş ülkelerde daha durağan hatta gerileyen bir eğilim söz konusudur(8). Ülkemize ilişkin veriler ise kolorektal kanser insidensinin artmakta olduğunu (7 / 100000) göstermekte olup her yıl yaklaşık 5000 yeni vaka ve 3200 ölüm bildirilmektedir (9).

### Patogenez

Kolorektal kanser için bilinen risk faktörleri; yaş, herediter faktörler, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi önlenemeyecek faktörlerin yan sıra sigara, obezite, yağdan zengin, liften fakir diyet, fazla miktarda alkol tüketimi gibi önlenabilir bireysel risk faktörleridir (1). Genel anlamda epidemiyolojik, klinik ve patolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde bütüncolon kanserlerinin poliplerden gelişmiş olduğu sonucuna varmak mümkündür (10). Kolon poliplerinin doğal seyrini ve kolon kanseri riskini histopatolojik bulguları belirler. Kolon poliplerinin en sık görülen iki histolojik tipi hiperplastik polip ve adenomatöz poliplerdir. Neredeyse tüm kolon kanserleri adenomatöz poliplerden gelişirken, hiperplastik tip poliplerin kanser gelişimi için küçük de olsa bir risk oluşturabildiği düşünülmektedir (11,12). Bu anlamda familial polipozisli hastalar özel bir risk grubunu temsil etmektedirler (11).

Kolon kanseri çok basamaklı moleküler genetiğin söz konusu olduğu ve bu mekanizmanın en çok araştırıldığı tümör tiplerinden birisidir (10). Nadir görülen ailesel kolon kanser sendromları olan familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipoziskolon kanser (HNPCC) patogenezini, daha sık görülen sporadik kolon kanserinin moleküler temeline de ışık tutmaktadır (10).

Mutasyonların birikerek kolon kanserine yol açtığı düşünülen iki ayrı patogenetik yolak vardır. Adenomatöz polipozis koli (APC)/ $\beta$ -katenin yolu adı verilen birinci yolakta,

onkogen ve tümör supresör genlerin mutasyonlarına yol açan kromozomal instabilite söz konusudur (13). İlk olarak APC tümör supresör geninin mutasyonu, ardından tipik olarak K- RAS mutasyonu, 18q21'deki kanser supresör geninin delesyonu ve son olarak bir tümör supresör gen olan tümör protein 53 (TP53) geninin kaybı gelişir. Adenom-karsinom sekansında denilen bu yolak, sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'inden sorumludur (13). FAP'de de birçok genetik mutasyonun progresif birikiminin; normal kolon mukozasından hiperplastik epitel, benign adenom, ciddi displazi ve en sonunda da kanser dönüşümüne yol açtığı düşünülmektedir (14).

İkinci yolak ise deoksiribonükleik asit (DNA) mismatch onarım genlerinin genetik lezyonları ile karakterizedir. Bu yolakta da mutasyon birikimi söz konusudur, ancak morfolojik karşılığı her zaman yoktur. Sporadik vakaların % 10-15'inden sorumludur. DNA mismatch onarım genlerinin bozukluğu, basit DNA parçalarının tekrarı olan mikrosatelitlerin instabilitesine yol açmakta, hücre büyümesinde rol oynayan genlerde bulunan mikrosatelitlerin mutasyonu ise sonunda kanser gelişimine sebep olmaktadır. HNPCC'de de kalıtsal olarak DNA mismatch onarım genlerinde bozukluk vardır (15). Kolorektal kansere yatkınlık oluşturan başlıca hastalıklar ve sorumlu olan genler Tablo-1'de gösterilmiştir.

<b>Tablo-1: Kolorektal kansere yatkınlık oluşturan başlıca hastalıklar ve sorumlu genler</b>	
<b>Hastalık</b>	<b>Sorumlu gen</b>
FAP	APC ve MYH
HNPCC	hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1, PMS2, hMLH3, EXO1
Peutz-Jeghers sendromu	STK11 (LKB1)
Juvenil polipozis	SMAD4/MADH4 veya BMPR1A
Cowden hastalığı	PTEN/MMAC1
Bannayan-Ruvalcaba sendromu	PTEN
Li-Fraumeni sendromu	p53
Bloom sendromu	Blm
FAP: Familial Adenomatöz Polipozis, HNPCC: Hereditary Non-Polypsis Colon Cancer	

FAP, otozomal dominant geçişli, kolonda yüzler ve binlerle ifade edilebilecek sayıda adenomatöz poliplerin geliştiği herediter bir hastalıktır (14). Retinal lezyonlar, osteomlar, duodenum veya ampulla polipleri, desmoid tümörler veya beyin tümörleri gibi kolon dışı tutulumlar da yapabilir (14). Hastalıktan sorumlu gen 5q21 kromozomundaki APC lokusudur. APC, hücre proliferasyonunu aktive eden  $\beta$ -katenin'i fosforile ederek apoptozu indükler (14,16). APC'nin inaktive olduğu mutasyonlarda nükleer  $\beta$ -katenin seviyesi yüksek kalır ve adenom gelişir. Kolektomi yapılmazsa yaşam boyu kanser riski %100'dür (14). APC'nin mutant bulunmadığı %30 FAP'lı hastada oksidatif DNA hasarını onarıcı rolü olan mutY Homolog (MYH) geninde mutasyon bulunmuştur, bu tür hastalarda geçiş otozomal resesif olmaktadır (14).

HNPCC, diğer adıyla Lynch sendromu; otozomal dominant geçişli, daha çok sağ kolon tutulumu yapan herediter bir hastalıktır (15). DNA mismatch repair sistem genleri olan hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1, PMS2, hMLH3, EXO1 'in mutasyonları sonucu oluşan; kolorektal ve endometriyum, mide, ince barsak, pankreas, biliyer kanal, üst üriner sistem, merkezi sinir sistemi kanseri gibi maligniteler için artmış risk oluşturur (15). Bu sendromda kanser DNA'sında yüksek mikrosatelit instabilite görülür. FAP'ın tersine kolorektal kanser bir veya birkaç adenomdan gelişir (15).

Kolorektal tümörler genel bir yaklaşımla yerleşim yerlerine göre sağ kolon tümörleri, sol kolon tümörleri ve rektum tümörleri olarak isimlendirilebilir. Kolon kanserlerinin % 60'ı sol kolonda görülmektedir (17). Kanserinin görünümü saplı polip, sesil polip veya ülser lezyonlar şeklinde olabilir.

### **Kolon tümörlerinde evreleme:**

Kolon tümörleri ilk olarak 1932 yılında bir patolog olan Duke tarafından evrelenmiştir. Günümüzde dahi hala kullanılmaya devam eden bu evreleme yönteminde hastalık dört evreye ayrılmaktadır (18):

- Evre A: Kolon duvarının tamamını kapsamayan tümör
- Evre B: Kolon duvarını bütünüyle tutmuş tümör
- Evre C: Lenf düğümlerine yayılmış tümör
- Evre D: Metastazlı kolorektal tümör.

Diğer bir evreleme modeli Duker sınıflamasının uyarlanmış bir şekli olan ModifiyeAstler-Coller (MAC) evrelemesidir (19). Bu sınıflamada evreleme şu şekilde olmaktadır:

- A: mukozaya sınırlı
- B1: muskularis propriyayı invaze eden tümör
- B2: serozayı geçen ancak lenf nodlarını tutmayan tümör
- B3: yakın dokuları invaze eden tümör
- C1: B1 ve bölgesel nod metastazı
- C2: B2 ve bölgesel nod metastazı
- C3: B3 ve bölgesel nod metastazı.

Günümüzde daha geçerli olan evrelendirme American Joint Committee on Cancer(AJCC) TNM yöntemi (20). Bu yöntemde:

#### **T Evresi:**

- T0 : Tümör bulgusu yok
- Tis: Insitu adenokarsinom (yüksek dereceli hiperplazi, carcinoma in situ); tümör mukozaya sınırlıdır ve muskularis mukozayı invaze etmez
- T1 : Tümör submukozayı invaze eder ama muskularis propriyaya ulaşmaz
- T2 : Tümör muskularis propriyada sınırlıdır
- T3: Tümör muskularis propriyadan subseroza ya da peritonsuz ektramural dokulara invazidir
  - pT3a-minimal invazyon: muskularis propria sınırını 1 mm'den az geçmiştir
  - pT3b-hafif invazyon: muskularis propria sınırından 1-5 mm uzaklıkta
  - pT3c-orta dereceli invazyon: muskularis propria sınırından 5-15 mm uzaklıkta
  - pT3d-ileri invazyon: muskularis propria sınırını 15 mm'den daha çok geçmiştir
- T4a : Kanser doğrudan diğer organ ve yapılara invazidir
- T4b : Kanser viseral peritonu perforer eder.

## N evresi:

- Nx : Lenf nodları değerlendirilemiyor
- N0 : Lenf nodu tutulumu yok
- N1 : Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz mevcut
- N2 : 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz mevcut.

## M Evresi:

- MX : Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
- M0 : Uzak metastaz yok
- M1 : Uzak metastaz mevcut. Kommon iliak, eksternal iliak, paraaortik ve supraklavikular lenf nodlarını içine alan bölgesel olmayan lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz sayılmaktadır.

## R evresi:

Rezeke edilen piyes sınırlarında rezidü tümörü ifade eder:

- R0 : Mikroskopik tümör kanıtı olmayan tam cerrahi rezeksiyon
- R1: Mikroskopik olarak pozitif sınırlı tümör ve tam rezeksiyon
- R2: Makroskopik pozitif sınırlı tümör, inkomplet cerrahi rezeksiyon.

Değişik evreleme sistemlerinin karşılaştırılması Tablo-2 de görülmektedir. Evreyegöre 5 yıllık sağkalım; evre 1 için >%90, evre 2 için %60-85, evre 3 için %25-65, evre 4 için %5-7'dir (19).

**Tablo-2: Değişik evreleme sistemlerinin karşılaştırılması**

Evre	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2B	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2B	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T1-T4	N1-N2	M1a	-	-
IVB	T1-T4	N1-N2	M1b	-	-

### **KRAS ve BRAF mutasyonları**

KRAS, küçük bir hücre içi guanozin trifosfat (GTP)'ase olup EGFR ve diğer tirozin kinaz reseptör yollarında rol alır (21). KRAS mutasyonunda GTPase aktivitesi kaybolur ve KRAS-BRAF-MEK sinyali aktifleşir (21). KRAS mutasyonu kolorektal kanserlerin %30- 60'ında, pankreas kanserlerinin %60'ında, biliyer kanserlerin %33'ünde, over kanserlerinin %17'sinde, endometriyal kanserlerin %15'inde görülmektedir (21). Kolorektal kanserlerde KRAS mutasyonu çoğunlukla ekson 2'de olup genellikle kodon 12 ve 13'ü kapsar (22). Kodon61 ve 146'da da mutasyonları tanımlanmıştır ve KRAS pozitif kanserlerin %10 kadarında görülür (23). KRAS mutasyonlu olgularda kontrolsüz aktifleşen KRAS-BRAF-MEK yolu EGFR inhibisyonu ile durdurulamaz. Bu bilginin klinik karşılığı olarak, KRAS pozitif kolorektal tümörlerde anti-EGFR antikor tedavisinin yararlı olmadığı gösterilmiştir (24).

BRAF serin-treonin kinaz ailesinden bir onkogendir. BRAF mutasyonu kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde görülür (25). Kolorektal kanserdeki BRAF mutasyonu

çoğunlukla V600E mutasyonudur ve kinazın kontrolsüz aktivasyonuna sebep olur. Bu mutasyonun varlığının anti-EGFR tedavisine yanıtızlılıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (26-29).

### **Kolorektal Kanselerde kemoterapi seçenekleri:**

Metastatik hastalar, kemoterapiden önce cerrahi tedaviye uygunluk ve metastazektomi yapılabilirliği açısından değerlendirilmelidir. Cerrahi tedavi seçeneğine uygun olmayan hastalar için kullanılan kemoterapötik ajanların başlıcaları; fluroprimidinler, irinotekan, oksaliplatin, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) monoklonal antikorları olan cetuximab ve panitumumab, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) monoklonal antikor bevasizumab, VEGF-A, VEGF-B ve plasenta büyüme faktörünün reseptörlerine bağlanmasını engelleyen bir rekombinant füzyon proteini olan aflibersept, oral anjiyogenik tirozin kinaz inhibitörü olan regorafenibtir (5,30).

Rezeksiyon olanağı bulunmayan metastatik kolorektal kanserlerde birinci basamak palyatif kemoterapinin temelini fluroprimidinli rejimler oluşturur. Bu fluroprimidin grubu ilaç intravenöz olarak ve genelde lökovorin ile birlikte kullanılan 5- flurourasil (5-FU) veya oral olarak kullanılan kapesitabin veya urasil-tegafur olabilir. 5-flurourasil, lökovorin, oksaliplatinden oluşan FOLFOX veya 5- flurourasil, lökovorin (LV) ve irinotekandan oluşan FOLFİRİ kombinasyon tedavileri ile daha yüksek cevap oranı, daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda artış sağlanmıştır (31,32). Bu iki kombinasyon rejimi karşılaştırıldığında cevap oranları, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır (33).

İkinci basamak kemoterapide önceki basamakta fluroprimidin tek ilaç olarak kullanıldıysa, bir kombinasyon tedavisine geçilmeli; eğer oksaliplatinli kombinasyon tedavisi kullanılmışsa irinotekan tek ilaç olarak veya 5-flurourasil ile kullanılmalıdır. Benzer şekilde önceki basamakta irinotekanlı kombinasyon kullanılmışsa oksaliplatin bazlı bir rejime geçilmesi önerilmektedir (34).

Tümör büyümesi ve metastaz yollarını hüresel düzeyde inhibe etmeyi amaçlayan hedefe yönelik tedaviler içinde kolorektal kanser için EGFR antagonistleri ve anjiyogeniz inhibitörleri olmak üzere iki grup öne çıkmaktadır. C-225 olarak da bilinen cetuximab



EGFR'nin ekstrasellüler bağlanma noktasına karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur (35). Kemoterapiye cevapsız kolorektal kanserlerde cetuximabın sadece en iyi destek tedavisine göre progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı artırdığı, hayat kalitesini koruduğu gösterilmiştir (24). Cetuximabın bu etkinliği KRAS mutasyon durumuna bağlı olup, KRAS wild tip tümörlerde anlamlı progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım iyileşmesi sağlamaktadır (24).

Bevasizumab ise tümör anjiogenezini sağlayan VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş humanize monoklonal bir antikordur (30). İlk basamak tedavide FOLFİRİ, 5-FU/LV veya kapesitabinle kombinasyonunda progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve cevap oranlarını artırdığı gösterilmiştir (36,37). Bevasizumab için bilinen yanıt öngören moleküler belirteç yoktur.

### **Yanıtın Tanımlanması**

Kemoterapiye yanıtları en iyi yanıt (*best response*): Recist guideline version 1.1'egöre tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, progresif hastalık olarak değerlendirilmiştir (38).

**Tam yanıt:** Tüm hedef lezyonların kaybolması, tümör belirteçleri seviyelerinin normalleşmesidir, tüm lenf nodlarının patolojik olmayan boyutta (kısa aksı 10 mm'den küçük) olması gerekmektedir.

**Kısmi yanıt:** Hedef lezyonların çap toplamlarında bazale göre en azından %30 gerileme olmasıdır.

**Stabil hastalık:** Hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamlarında ne kısmi yanıt denecek kadar küçülmenin, ne de progresyon denecek kadar büyümenin olduğu durumdur.

**Progresif hastalık:** Hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamlarında en azından %20 büyüme olmasıdır. %20 rölatif büyümenin yanı sıra en azından 5 mm net büyüme olması gerekir (bir ya da daha çok yeni lezyonun ortaya çıkışı daprogresyon olarak kabul edilir).

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde metastatik kolorektal kanser tanısı ile izlenen hastaları kapsamakta olup retrospektif olarak yürütülmüştür. 13.11.2000 / 19.10.2012 tarihleri arasında metastatik kolorektal kanser tanısı almış olup biyopsi materyalinde KRAS/BRAF mutasyonu araştırılmış olan ve bevasizumab ve/veya cetuximab tedavisi alan 165 hasta incelemeye dahil edilmiştir.

Hastalar tümör lokalizasyonu bakımından sol kolon, sağ kolon ve rektum olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Kolonda splenik fleksuraya kadar olan bölge sağ kolon, splenik fleksuradan rektum başlangıcına kadar olan kısım sol kolon olarak tanımlanmış, rektosigmoid tümörü olan hastalar rektum tutulumu olan hastalarla birlikte değerlendirilmiştir.

İncelenen dosyalardan hastaların; yaşı, cinsiyeti, ameliyat olup olmadığı, cerrahisinde tümör varlığı, patolojik değerlendirme neticesi, hastalığın evresi, tanı anında metastaz olup olmadığı, tek veya çoklu metastaz olduğu, metastazektomi var ise yeri ve tarihi, başlangıç karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) seviyeleri, ilk kemoterapinin adjuvan, neoadjuvan ya da metastatik olduğu, kemoterapi rejimlerinin kapsamı, kür sayısı, başlangıç ve bitiş tarihleri kaydedilmiştir.

Hastalısız sağkalım; adjuvan tedavi başından nükse kadar geçen zaman olarak tanımlanmış olup, adjuvan olarak verilen bevasizumab veya cetuximablı kemoterapiler için değerlendirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım; tedaviyle birlikte ve tedavi sonrası kanserin progresyon göstermediği süre olarak tanımlanmış ve bevasizumab ve cetuximablı tedaviler için değerlendirilmiştir.

KRAS ve BRAF mutasyon analizleri üç hasta haricinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Parafin bloklardan DNA izolasyonu yapılmış, izole edilen DNA, kalite ve konsantrasyonunun tayini için LC480 gerçek-zamanlı (*Real-time*) polimeraz zincir reaksiyonu-*polymerase chain reaction* (PCR) cihazında, KRAS için hazırlanmış olan Therascreen kiti kullanılarak DNA kontrol analizi işlemine alınmıştır. Uygun bulunan DNA örneklerinde KRAS mutasyonu için, aynı cihaz ve kit ile GLY12ALA (GGT>GCT), GLY12ASP (GGT>GAT), GLY12ARG (GGT>CGT), GLY12CYS

(GGT>TGT), GLY12SER (GGT>AGT), GLY12VAL (GGT>GTT), GLY13ASP (GCC>GAC) mutasyon incelemesi yapılmıştır. BRAF mutasyonu için DNA örneğinde BRAF geninin 15. eksonunun ilgili bölgesi PCR yöntemiyle amplifiye edilip, MinElute pürifikasyon kitiyle purifiye edilerek suretiyle kodon 600'de 600E (GTG>GAG) nokta mutasyonu açısından *Touchdown* PCR işlemine tabi tutulmuştur.

Kategorik özellikteki hasta ve tümör karakteristikleri deskriptif olarak medyan veya yüzdeler şeklinde tanımlandı. Hasta veya tümöre ait devamlı değişkenler medyan ve standart sapmalar şeklinde tariflendi.

Metastatik kolorektal kanser için verilen her bir seri kemoterapiye ait medyan progresyonsuz sağkalım süreleri (PFS) ayrı ayrı olarak ve hastaların genel sağkalım (GS) süreleri hesaplandı. Her seri kemoterapinin medyan PFS süreleri Kaplan-Meier (K-M) yöntemiyle bulundu. Yine K-M yöntemiyle her seri kemoterapi için hastaların bevasizumab, setuksimab alıp almamasına göre ve tümörün KRAS ve BRAF mutasyon durumuna göre PFS'leri hesaplandı. Sağkalım (PFS veya OS) açısından alt grupların verileri log-rank testiyle karşılaştırıldı ve  $p<0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Bulguların sadece istatistiksel anlamlılığı değil, yorumlarda aynı zamanda klinik anlamlılık ve karşılaştırılan alt grupların hasta sayıları da göz önüne alındı. Genel sağkalım açısından tek değişken ve çok değişken analizleri sırasıyla K-M yöntemi ve Cox regresyon analizi ile yapıldı. Tek değişken analizinde anlamlı bulunan özellikler ile tek değişken analizinde anlamlı olmasa bile anlamlılık eğilimi olan veya literatür bilgisinden yola çıkarak genel sağ kalım açısından önemli olduğunu düşünülen faktörler çok değişken analizine dahil edildi. Planlanan tüm istatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS 16.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois) ile yapıldı.

Çalışma sonuçları alındıktan sonra, tedavisi devam eden hastalara, bugün için kolorektal kanser tedavi kılavuzlarının evrelerine göre önerdiği tedavi rejimleri dışına çıkılmadı, tedavisi bitmiş olanların izlemleri yine güncel takip önerileri doğrultusunda yapıldı.

## BULGULAR

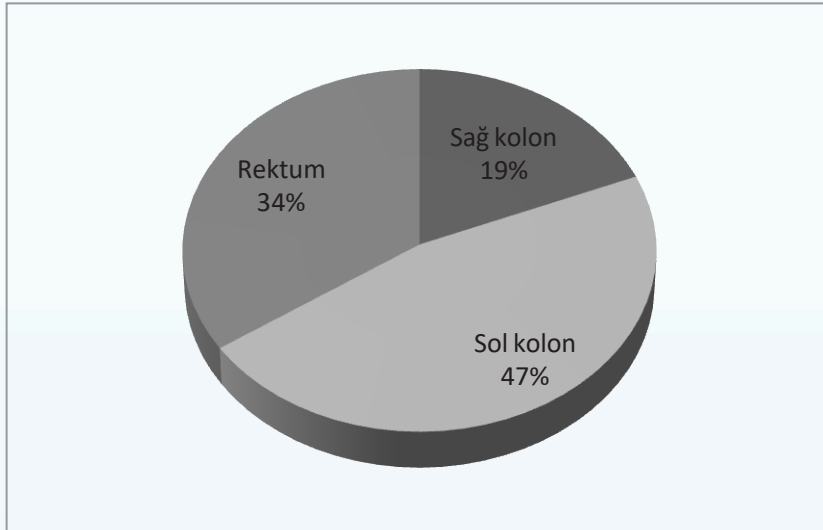
### Hastaların genel özellikleri

Hastaların 102'si erkek, 63'ü kadın olup yaşları 29-83 arasında değişmektedir (Ortalama  $57.7 \pm 11.7$ ). Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları Tablo-3 de görülmektedir.

	Yaş		
	En küçük	En büyük	Ortalama $\pm$ SS
Erkek (102)	33	83	$59.1 \pm 10.8$
Kadın (63)	29	79	$55.4 \pm 12.7$
Toplam (165)	29	83	$57.7 \pm 11.7$

### Tümörün lokalizasyonu

Sağ kolon tutulumu 31 hastada (% 18.8), sol kolon tutulumu 77 hastada (% 46.7), rektum tutulumu 57 hastada (% 34.5) saptanmıştır (Şekil-1).



Şekil 1: Tümörün lokalizasyonu

Hastalara ilişkin temel bilgiler Tablo-4 de görülmektedir.

Tanı anında hastaların yarısından fazlası (% 57.6) evre IV olup 56 hasta evre III(%33.9), 12 hasta evre II (% 7.3), 2 hasta evre I(% 1.2) olarak değerlendirilmiştir. 136 hastada (%82) cerrahi girişim yapılmış olup “Cerrahi sınırdaki tümör” 13 hastada (%7.8) pozitif bulunurken 118 hastada (% 71.6) negatif rapor edilmiştir.

26 hastada (%15.7) tek metastaz saptanırken 139 hastada (% 84.3) birden fazla metastaz mevcudiyeti gösterilmiştir. Belirlenen metastaz yerleri: Lokal: 15; Karaciğer: 56; Periton: 27; Akciğer: 50; Diğer: 33 şeklinde olmuştur. Hastaların 44’ünde (%26.7) metastazektomi yapılmış olup 121 hastada metastazlara yönelik cerrahi girişimde bulunulmamıştır.

<b>Tablo-4: Hastalara ilişkin temel bilgiler [n (%)]</b>		
Tümörün lokalizasyonu	Sağ Kolon	31 (18.8)
	Sol Kolon	77 (46.7)
	Rektum	57 (34.5)
Ameliyat Durumu	Var	136 (82)
	Yok	18 (18)
Cerrahi Sınırdaki Tümör	Pozitif	13 (7.8)
	Negatif	118 (71.6)
	Bilinmiyor	29 (18)
Tanı anında evre	Evre I	2 (1.2)
	Evre II	12 (7.3)
	Evre III	56 (33.9)
	Evre IV	95 (57.6)
Metastaz sayısı	Tek	26 (15.7)
	Çok	139 (84.3)
Metastaz yeri *	Lokal	15
	Karaciğer	56
	Periton	27
	Akciğer	50
	Diğer	33
Metastazektomi	Var	44(26.7)
	Yok	121 (73.3)
Başlangıç CEA düzeyi	Ort ± SS	174,1±531.3
	□ Hasta oranı	% 54
Başlangıç CA 19-9 düzeyi	Ort ± SS	378.2±1483.2
	□ Hasta oranı	% 33
İlk kemoterapinin türü	Neoadjuvan	6 (3.6)
	Adjuvan	56 (33.9)
	Metastatik	103 (62.5)
* Takip süresi boyunca 72 hastada birden fazla bölgede metastaz saptanmıştır		
Ort= ortalama, SS= standart sapma		

## Hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri

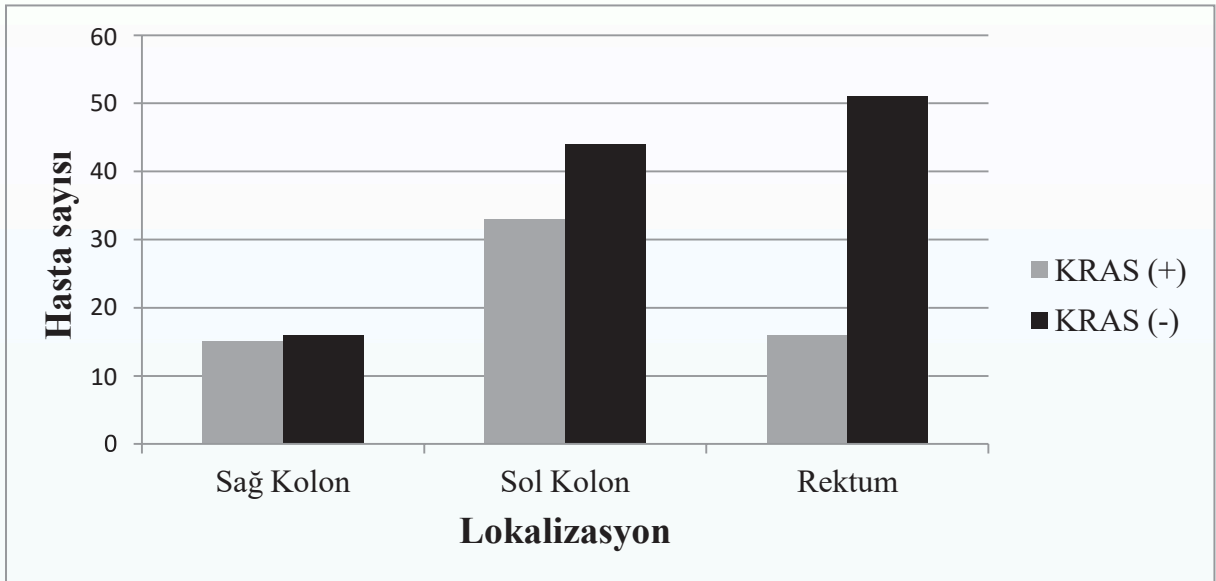
Tablo-5: Hastalara Uygulanan Kemoterapi Rejimleri		
Kombine rejim	Kullanıldığı seri	Hasta sayısı
FUFA	1	31
	2	1
FOLFOX	1	56
	2	24
	3	11
FOLFIRI	1	8
	2	5
	3	1
FOLFOX+Bevasizumab	1	1
	2	2
	3	1
FOLFOX+Cetuximab	2	9
	3	2
FOLFİRİ+Bevasizumab	1	47
	2	77
	3	19
FOLFİRİ+ Cetuximab	2	8
	3	9
İrinotekan+Cetuximab	2	2
	3	27
Xelox +Bevasizumab	1	1
	2	4
	3	1
Xelox +Cetuximab	3	1
Cetuximab	3	2

## Hastalarda saptanan mutasyonlar

### KRAS pozitifliği

165 hastanın 64'ünde (% 38.8) KRAS mutasyonu pozitif bulundu. 101 olguda (%61.2) mutasyon saptanmadı. KRAS mutasyonu erkek hastaların % 37.3'sinde kadın hastaların % 41.3 'ünde pozitif bulundu.

KRAS pozitifliği tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde 15 hastada sağ kolon (%23.4), 33 hastada sol kolon (%.51.6), 16 hastada rektum (%.25) tutulumu saptanmıştır. KRAS negatif bulunan 101 hastanın 16'sında sağ kolon (%15.9), 44'ünde sol kolon (% 43.6), 51'inde (%50.5) rektum tutulumu olduğu saptanmıştır (Şekil-2).



Şekil 2: Tümörün lokalizasyonuna göre KRAS Pozitifliği

KRAS pozitifliğine rektum tümürlü hastalarda diğer lokasyonlardan daha az rastlanılmıştır ( $p < 0.05$ ). KRAS pozitif ve negatif hastalar yaşları bakımından karşılaştırıldığında KRAS pozitif hastaların yaş ortalaması  $56.3 \pm 10.6$ , KRAS negatif olguların  $58.6 \pm 12.2$  bulunmuş olup aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

### BRAF pozitifliği

116 hastanın 11'inde BRAF pozitif, 105'inde negatif bulundu, 49 hastada BRAF mutasyon bilgisine ulaşamadı.

Hastaların KRAS ve BRAF mutasyon özellikleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

	<b>BRAF pozitif</b>	<b>BRAF negatif</b>	<b>BRAF bilinmiyor</b>	<b>Toplam</b>
KRAS pozitif	3	38	23	64
KRAS negatif	8	67	26	101
Toplam	11	105	49	165

### Bevasizumab ve/veya Cetuximab kullanımı

Hastaların bevasizumab ve/veya cetuximab kullanımına ilişkin bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo-7). Bevasizumab % 55.8 hastada 1. seride kullanılmış iken, bu seride cetuximab kullanan hasta oranı % 1,2 olmuştur. Hastaların yarıdan fazlasında (% 56.3) çalışmanın yapıldığı dönemde 3. seri kemoterapi verilmemiş durumdadır.

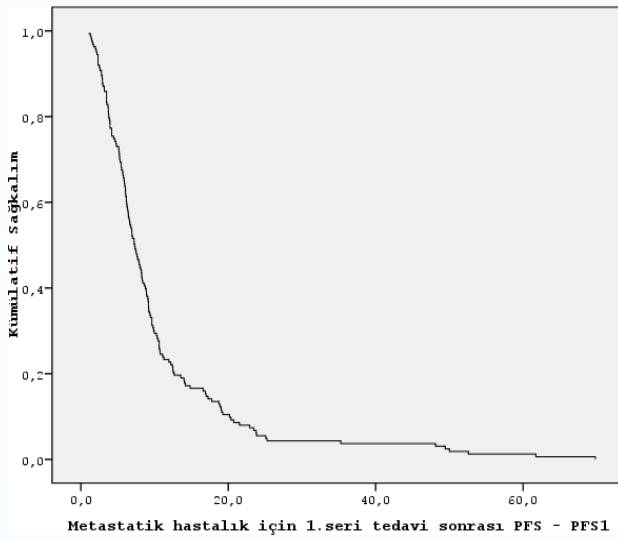
Kemoterapi serisi	Bevasizumab	Cetuximab	Her ikisi de yok
1. Seri	92(55.8)	2(1.2)	71(43)
2.Seri	58(35.1)	32(19.3)	46(27.8)
3.Seri *	11(6.6)	36(21.8)	25(15.1)

\* 93 hasta (%56.3) henüz 3.seri kemoterapi almamıştır.

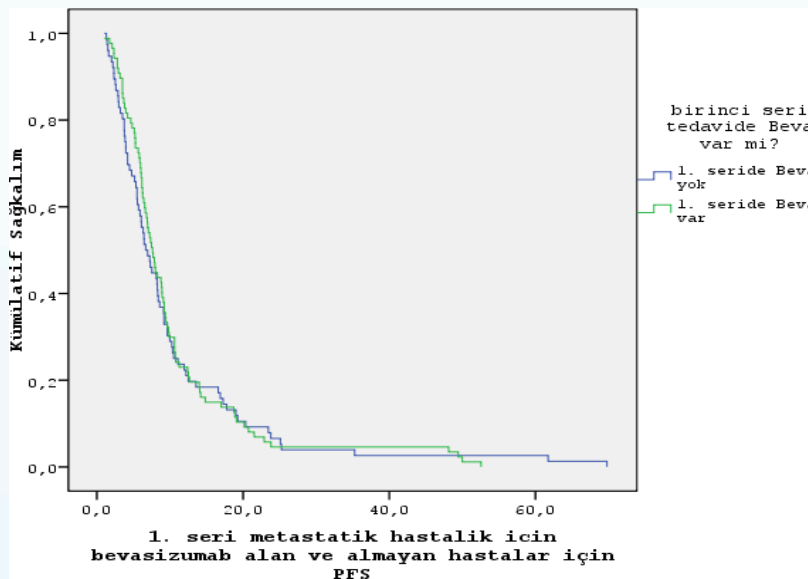


## I. Seri Kemoterapinin Değerlendirilmesi

1. seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım (PFS1) 7.3 ay (%95 CI, 6.29-8.30) bulunmuştur (Şekil-3). Birinci seride sadece 2 hasta cetuximab tedavisi aldığı için bu hastaların verileri PFS1 açısından incelenmedi. 1. seride bevasizumab alan ve almayan hastaların verilerine bakıldığında; bevasizumab alan 92 hastada PFS1; 7.6 ay (%95 CI, 6.55-8.71) iken bevasizumab almayan 73 hastada PFS1; 6.6 ay (%95 CI, 5.13-8.19) idi. 1. seride bevasizumab alan ve almayan hastaların PFS1 açısından fark yoktu ( $p=0.842$ ) (Şekil-4).



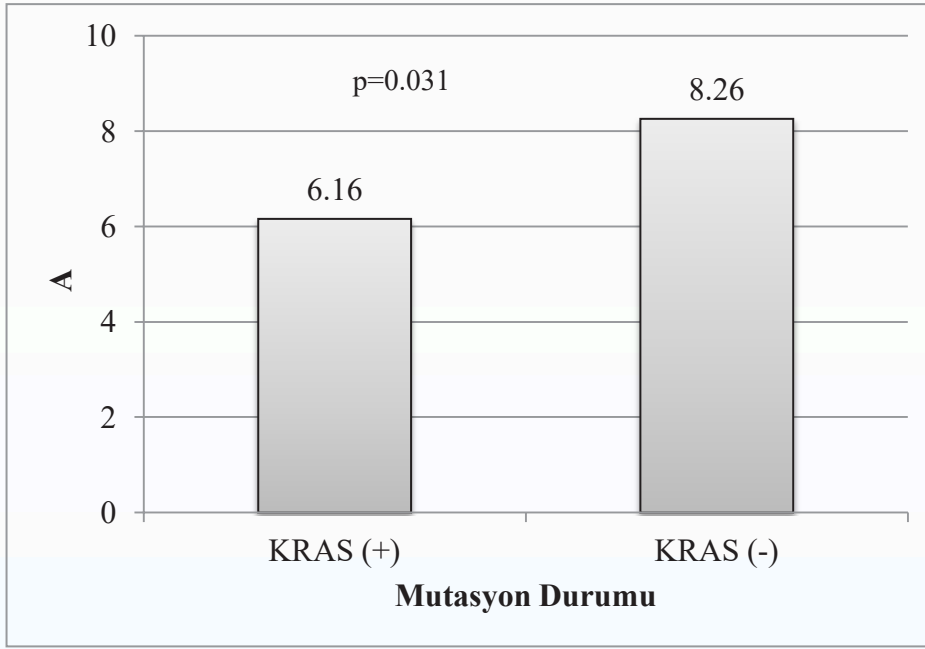
Şekil 3: 1. seri kemoterapi sonrası PFS (PFS1)



Şekil 4: Bevasizumab alan ve almayan hastalar için PFS1

## 1.seri tedavide KRAS durumuna göre PFS

Aldığı tedaviden bağımsız olarak tüm hastalara bakıldığında; KRAS negatif grupta PFS1 8.26 ay (%95 CI, 6.82-9.70) iken KRAS pozitif grupta PFS1 6.16 ay (%95 CI, 5.51- 6.82) olup, anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0.031) (Şekil-5).



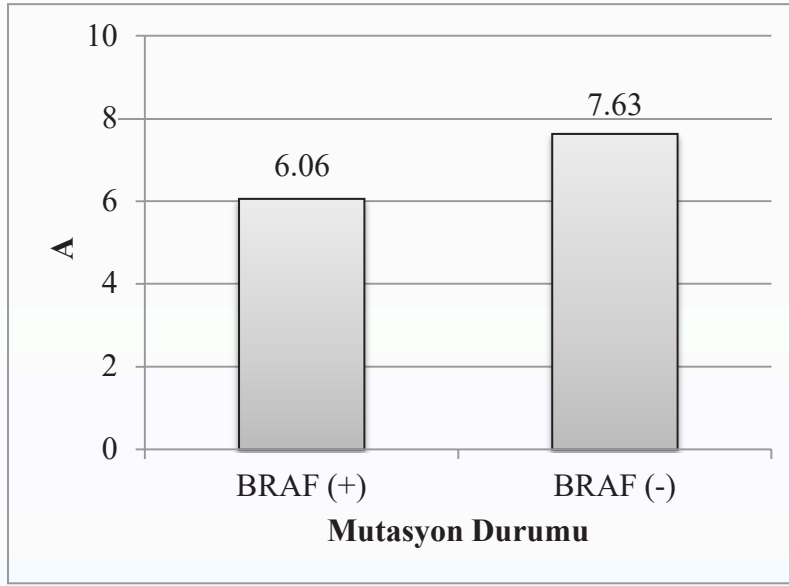
Şekil 5: KRAS pozitif ve negatif olgularda PFS1

KRAS negatif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayan grupta 9.13 ay (%95 CI, 7.92-10.34) iken bevasizumab alan grupta 7.93 ay (%95 CI, 6.83-9.03) bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.375).

KRAS pozitif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayan grupta 5.16 ay (%95 CI, 2.88-7.45) iken bevasizumab alan grupta 6.9 ay (%95 CI, 5.23-8.56) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.04).

## **1. seri tedavide BRAF durumuna göre PFS**

Aldığı tedaviden bağımsız olarak bütün hastalara bakıldığında; BRAF negatif grubun PFS1'i 7.63 ay (%95 CI, 6.44-8.82) iken BRAF pozitif grubun PFS1'i 6.06 ay (%95 CI, 3.65- 8.47) bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.665) (Şekil-6).



**Şekil 6: BRAF pozitif ve negatif Olgularda PFS1**

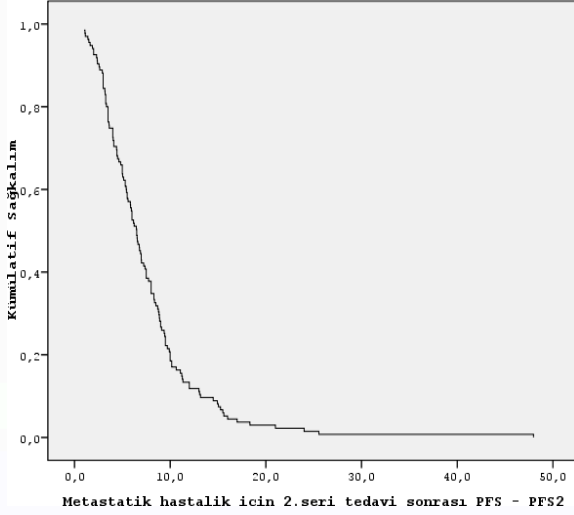
BRAF durumu bilinmeyen grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayan grupta 7.3 ay (%95 CI, 4.80-9.79) iken bevasizumab alan grupta 6.4 ay (%95 CI, 4.54-8.25) idi ( p=0.724).

BRAF mutasyonu olmayan grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayan grupta 6.93 ay (%95 CI, 4.56-9.29) iken bevasizumab alan grupta 7.86 ay (%95 CI, 6.06-9.67) bulunmuştur, aralarında anlamlı fark mevcut değildir (p=0.771).

BRAF mutasyonu saptanan grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayan grupta 3.86 ay (%95 CI, 1.31-6.41) iken bevasizumab alan grupta 6.06 ay (%95 CI, 0.67-11.45) olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.393).

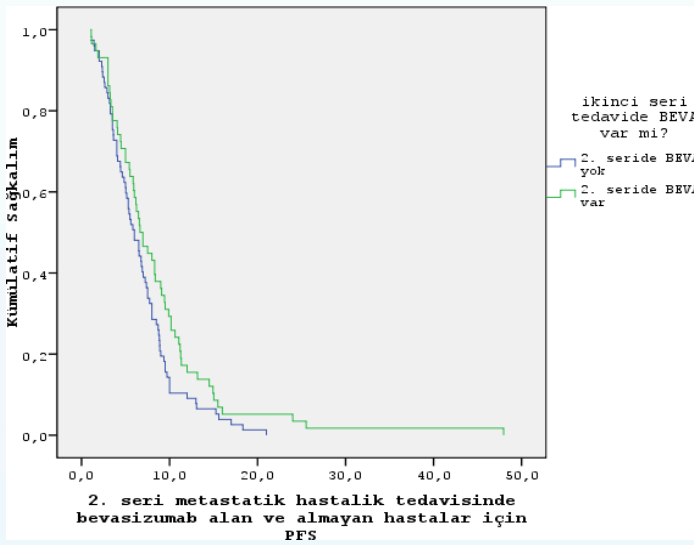
## II. Seri Kemoterapinin Değerlendirilmesi

2. seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım (PFS2) 6.5 ay (%95 CI, 5.7-7.2) bulunmuştur (Şekil-6).



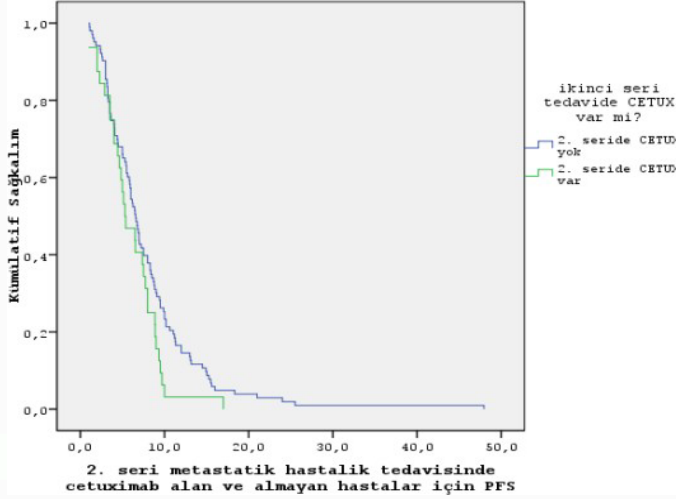
Şekil 7: 2. seri kemoterapi sonrası medyan progresyonsuz sağkalım (PFS2)

2. seride bevasizumab alan ve almayan hastaların verilerine bakıldığında; bevasizumab alanlarda PFS2 6.6 ay (%95 CI, 5.05-8.2) iken bevasizumab almayanlarda PFS2 6 ay (%95 CI, 4.8-7.1) olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.055) (Şekil-8).



Şekil-8: 2. seride bevasizumab alan ve almayan hastalarda PFS2

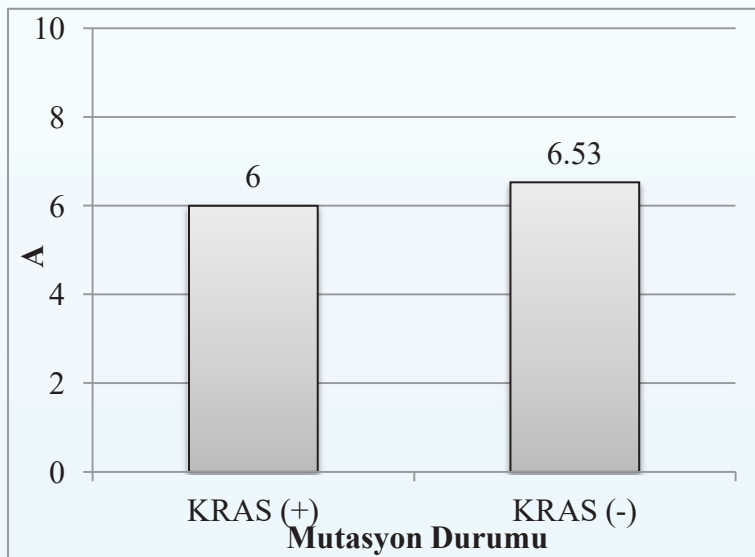
2. seride cetuximab alan ve almayan hastaların verilerine bakıldığında; cetuximab alanlarda PFS2 5.3 ay (%95 CI, 3.2-7.3) iken cetuximab almayanlarda PFS2 6.5 ay (%95 CI, 5.8-7.3) idi. 2. seride cetuximab alan ve almayan hastaların PFS2 açısından farkları yoktu ( $p=0.063$ ) (Şekil-9).



Şekil 9: 2. seride cetuximab alan ve almayan hastalarda PFS2

### 2. seri tedavide KRAS durumuna göre PFS

Aldığı tedaviden bağımsız olarak tüm hastalara bakıldığında; KRAS negatif grupta PFS2 6.53 ay (%95 CI, 5.67-7.39) iken, KRAS pozitif grupta PFS2 6.0 ay (%95 CI, 4.84- 7.15) idi. Log-rank testiyle karşılaştırmada  $p=0.57$  bulunmuş olup anlamlı farklılık mevcut değildir (Şekil-10).



Şekil 10: KRAS pozitif ve negatif olgularda PFS2

KRAS negatif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri bevasizumab almayan grupta 6.5 ay (%95 CI, 5.04-7.95) iken bevasizumab alan grupta 6.96 ay (%95 CI, 6.12-7.8) idi (  $p=0.074$ ).

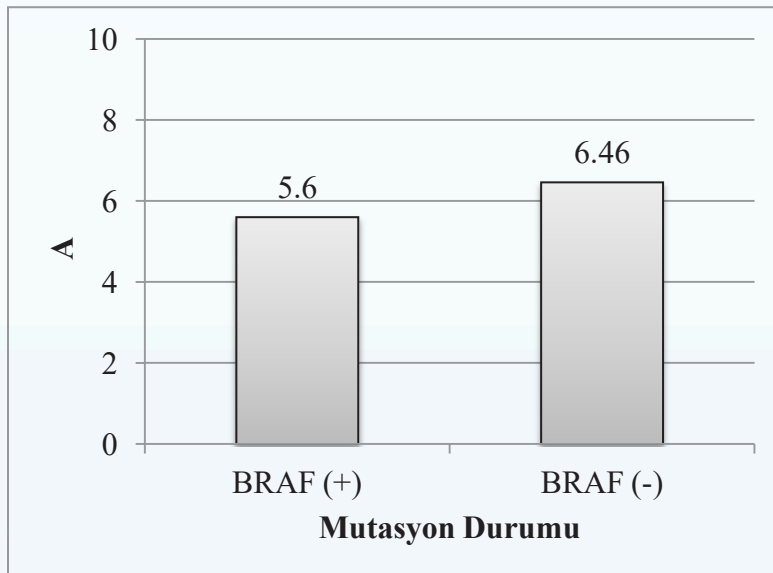
KRAS pozitif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların medyan PFS2 değerleri bevasizumab almayan grupta 5.03 ay (%95 CI, 3.65-6.41) iken bevasizumab alan grupta 6.63 ay (%95 CI, 4.48-7.15) idi (  $p=0.302$ ).

2. seride KRAS negatif grupta cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri cetuximab almayan grupta 6.8 ay (%95 CI, 6.05-7.54) iken cetuximab alan grupta 6.5 ay (%95 CI, 4.33-8.66) olup aralarında anlamlı fark yoktur (  $p=0.139$ ).

KRAS pozitif grupta cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; cetuximab almayan grupta 6.0 ay (%95 CI, 4.96-7.03) iken cetuximab alan grupta 4.00 ay (%95 CI, 1.27-6.7) bulunmuş olup aralarında anlamlı fark mevcuttur (  $p=0.015$ ).

## **2. seri tedavide BRAF durumuna göre PFS**

Aldığı tedaviden bağımsız olarak tüm hastalara bakıldığında; BRAF negatif gruptaki PFS2 6.46 ay (%95 CI, 5.42-7.50) iken BRAF pozitif grubun PFS2'si 5.6 ay (%95 CI, 5.01- 6.18) bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut değildir (  $p=0.56$ ) (Şekil-11).



**Şekil 11: BRAF pozitif ve negatif olgularda PFS2**

BRAF durumu bilinmeyen grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; bevasizumab almayan grupta 5.3 ay (%95 CI, 2.0-8.59) iken bevasizumab alan grupta 9.0 ay (%95 CI, 4.81-13.1) bulunmuştur (p=0.58).

BRAF negatif tümörlerde bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; bevasizumab almayan grupta 6.0 ay (%95 CI, 3.80-8.19) iken bevasizumab alan grupta 6.56 ay (%95 CI, 5.58-7.54) bulunmuştur (p=0.136).

BRAF pozitif tümörlerde bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; bevasizumab almayan grupta 5.6 ay (%95 CI, 4.24-6.96) iken bevasizumab alan grupta 4.03 ay (%95 CI, 2.80-5.26) bulunmuştur (p=0.885).

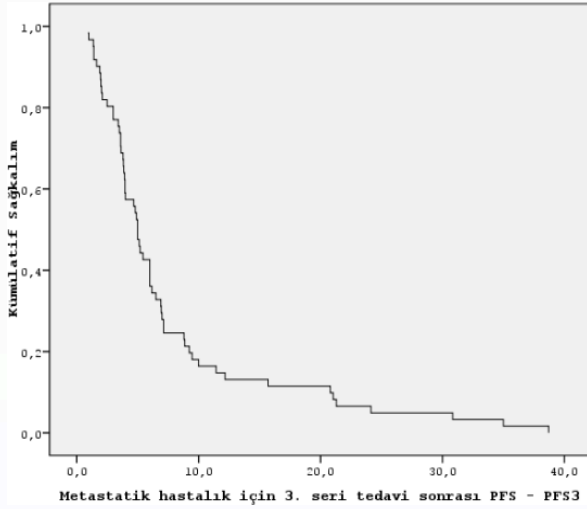
BRAF durumu bilinmeyen grupta cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; cetuximab almayan grupta 6.8 ay (%95 CI, 5.37-8.23) iken cetuximab alan grupta 3.5 ay (%95 CI, 0.0-7.5) bulunmuş olup arada anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.011).

BRAF negatif tümörlerde cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; cetuximab almayan grupta 6.46 ay (%95 CI, 5.33-7.59) iken cetuximab alan grupta 6.5 ay (%95 CI, 2.71-10.2) bulunmuştur (p=0.224).

BRAF mutant tümörlerde cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS2 değerleri; cetuximab almayan grupta 5.6 ay (%95 CI, 2.52-8.67) iken cetuximab alan grupta 5.4 ay bulunmuştur (p=0.667).

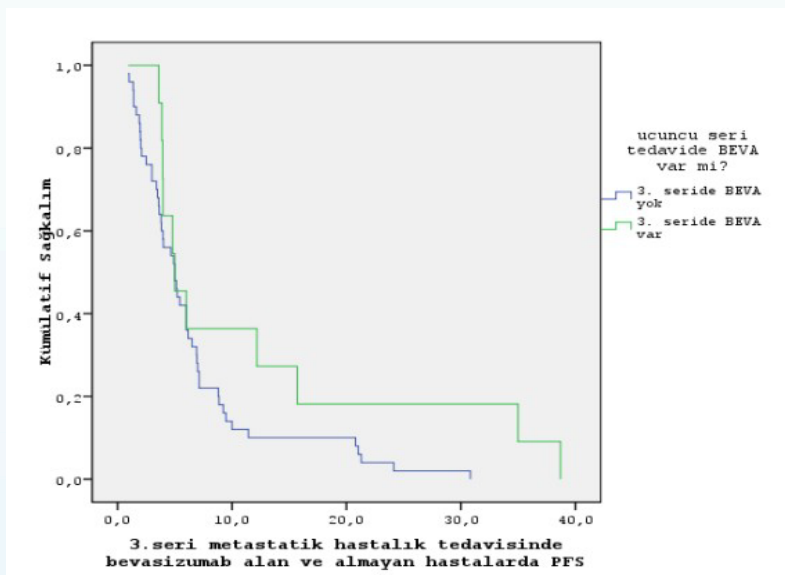
### III. seri Kemoterapinin Değerlendirilmesi

**3.** seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım (PFS3) 5.0 ay (%95 CI, 4.41-5.58) bulunmuştur (Şekil-12).



Şekil-12: 3. seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım (PFS3)

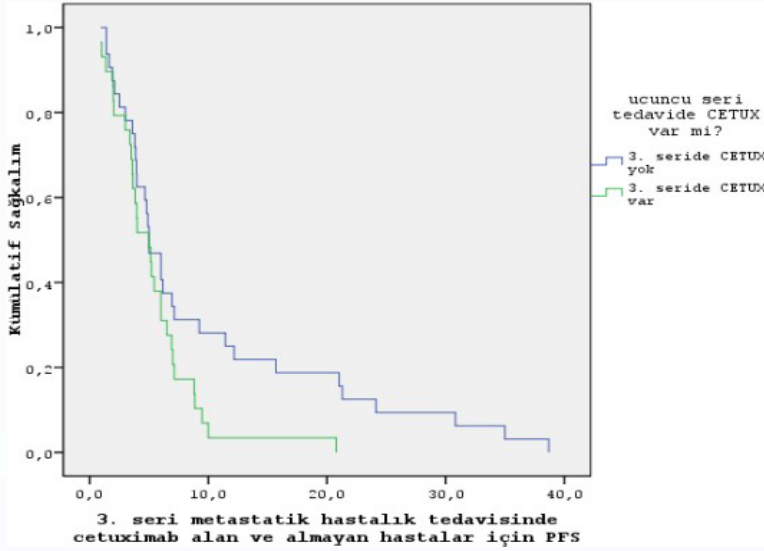
3. seride bevasizumab alan ve almayan hastaların verilerine bakıldığında; bevasizumab alan grupta PFS3 5.0 ay (%95 CI, 2.8-7.19) iken bevasizumab almayan grupta PFS3 5 ay (%95 CI, 3.61-6.38) idi. 3. seride bevasizumab alan ve almayan hastaların PFS3 açısından farkları yoktu (p=0.087) (Şekil-13).



Şekil-13: 3. seride bevasizumab alan ve almayan hastalarda PFS3



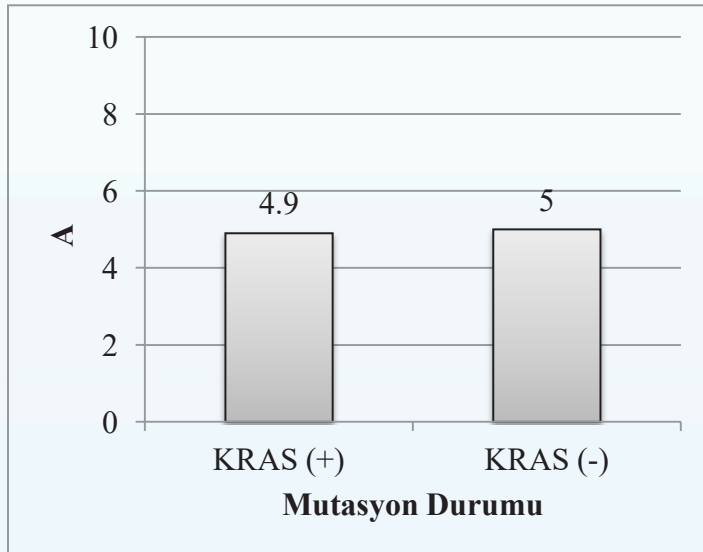
3. seride cetuximab alan ve almayan hastaların verilerine bakıldığında; cetuximab alan grupta PFS3 5.0 ay (%95 CI, 2.94-7.05) iken cetuximab almayan grupta PFS3 5.0 ay (%95 CI, 3.67-6.32) idi. 3. seride cetuximab alan ve almayan hastaların PFS3 açısından sınırdaki istatistiksel farkları mevcuttu ( $p=0.05$ ) (Şekil-14).



Şekil-14: 3. seride cetuximab alan ve almayan hastalarda PFS3

### 3. seri tedavide KRAS durumuna göre PFS3

Aldığı tedaviden bağımsız olarak tüm hastalara bakıldığında; KRAS negatif grupta PFS3 5.0 ay (%95 CI, 2.89-7.17) iken KRAS pozitif grupta PFS3 4.9 ay (%95 CI, 4.35-5.44) idi ( $p=0.429$ ) (Şekil-15).



Şekil 15: KRAS pozitif ve negatif olgularda PFS3

KRAS negatif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS3 değerleri; bevasizumab almayan grupta 5.0 ay (%95 CI, 2.96-7.03) iken bevasizumab alan grupta 5.0 ay (%95 CI, 0.0-35.4) idi ( $p=0.038$ ).

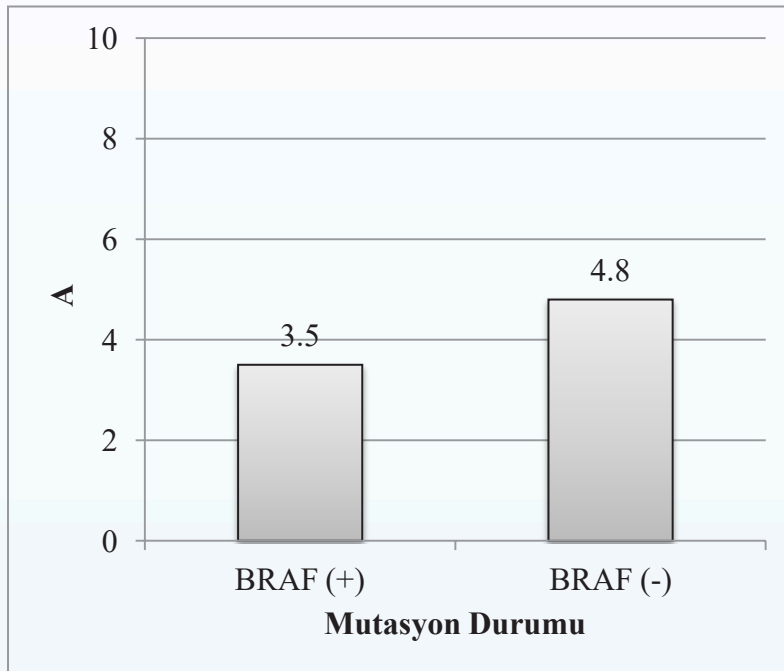
KRAS pozitif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS3 değerleri; bevasizumab almayan grupta 4.9 ay (%95 CI, 4.2-5.59) iken bevasizumab alan grupta 4.8 ay (%95 CI, 2.57-7.02) bulunmuştur ( $p=0.651$ ).

KRAS negatif grupta cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS3 değerleri; cetuximab almayan grupta 5.0 ay (%95 CI, 0.0-10.43) iken cetuximab alan grupta 5.0 ay (%95 CI, 3.31-6.68) bulunmuştur ( $p=0.039$ ).

KRAS pozitif grupta cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS3 değerleri; cetuximab almayan grupta 4.9 ay (%95 CI, 4.48-5.31) iken cetuximab alan grupta 3.83 ay (%95 CI, 3.23-4.43) bulunmuştur ( $p=0.250$ ).

### 3. seri tedavide BRAF durumuna göre PFS

Aldığı tedaviden bağımsız olarak tüm hastalara bakıldığında; BRAF negatif grubun PFS3 değeri 4.8 ay (%95 CI, 3.65-5.94) iken BRAF pozitif grubun PFS3'ü 3.5 ay (%95 CI, 0.0-8.49) bulunmuş olup arada anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.849$ ) (Şekil-16).



Şekil-16: BRAF mutasyonu varlığına göre PFS3

3. seri tedavi alan hastalar içinde BRAF durumu bilinmeyen 25 hastadan sadece 1'inde bevasizumab kullanılmıştır. Bu nedenle ilgili grupta bevasizumab kullanımına göre PFS3 analizi için değerlendirme yapılmamıştır.

BRAF wild-type tümörlerde bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS3 değerleri; bevasizumab almayan grupta 4.0 ay (%95 CI, 2.27-5.72) iken bevasizumab alan grupta 5.0 ay (%95 CI, 4.41-5.58) bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.092$ ).

3. seri tedavi alan hastalar içinde BRAF mutasyonu olan hasta sayısı 4'tür. Bu hastalardan 1'inde bevasizumab kullanılmıştır. Bu nedenle ilgili grupta bevasizumab kullanımına göre PFS3 analizi yapılamamıştır.

BRAF durumu bilinmeyen grupta cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS3 değerleri; cetuximab almayan grupta 6.16 ay (%95 CI, 1.78-10.54) iken cetuximab alan grupta 5.13 ay (%95 CI, 4.74-5.52) bulunmuş olup arada anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.101$ ).

BRAF negatif tümörlerde cetuximab kullanan ve kullanmayan hastaların medyan PFS3 değerleri; cetuximab almayan grupta 5.0 ay (%95 CI, 4.70-5.29) iken cetuximab alan grupta 3.96 ay (%95 CI, 3.31-4.61) bulunmuş olup arada anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.133$ ).

3. seri tedavi alan hastalar içinde BRAF mutasyonu olan hasta sayısı 4'tür. Bu hastalardan 2'sinde cetuximab kullanılmıştır. Bu nedenle ilgili grupta cetuximab kullanımına göre PFS3 verileri istatistiksel olarak değerlendirmeye dahil edilememiştir.

### **Genel sağkalım**

Hastalar, sağkalıma etkili olması muhtemel bütün klinik ve laboratuvar verileri bakımından Univariante Analiz ve Multivariate Cox Regresyon Analizi ile değerlendirilmiş olup sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo-8). Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde primer tümörün opere olması, tümörün erken evrede olması, tanı anında metastaz olmaması, metastazektomi yapılmış olması inisyel tümör belirteçlerinin yüksek olmaması

genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise hastalığın evresi ve tanı anında metastatik olup olmaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

<b>Tablo-8: Genel sağkalım</b>			
	<b>Univariate Analiz</b>	<b>Multivariate Cox</b>	<b>Regresyon Analizi</b>
	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>HR; (%95 CI)</b>
KRAS mutant vs değil	0.415	-	
BRAF mutant vs değil	0.484	-	
Yaş (Medyan: 59) ≤ 59 yaş > 59 yaş	0.678	-	
Cins	0.564	-	
Lokasyon <u>Analiz-1</u> Çekum + sağ + transvers vs Sol + sigmoid vs Rektum <u>Analiz-2</u> Kolon vs rektum	NS  0.823	-  -	
Primer opere	0.008	NS	
Gros total rezeksiyon olma durumu <i>Grup 1 (Primer R0 rezekte + Primer rezekte ve senkron R0 metastazektomili + primer R1 rezekte)</i> Vs <i>Grup 2 (inoperabl + Primer opere ve metastazi inop hastalar)</i>	0.000	NS	
Başvuru TNM evresi Evre 1+2 vs 3 Evre 1+2 vs 4 Evre 3 vs 4	0.034 0.001 0.003	0.039	1.99 (1.036-3.821)
İlk metastaz durumu	0.000	0.004	2.86 (1.410-5.818)
Metastazektomi var vs yok	0.000	NS	
İnisiyal CEA yüksek	0.000	Kompozit faktör alındı	
İnisiyal CA19-9 yüksek	0.010	Kompozit faktör alındı	
İnisiyal CEA veya CA-19-9 yüksek	0.000	NS	
Bevasizumab var vs yok	0.801	-	
Cetuximab var vs yok	0.050	-	
Hedef ajan sayısı; 1 vs 2	0.072	NS	

## TARTIŞMA

Kolorektal tümörlerde sağkalımı belirleyen en önemli faktörün hastalığın evresi olduğu gerçeği günümüzde geçerliliğini korumaya devam etmektedir. Bununla birlikte tüm çabalara rağmen ilk saptandığında ileri evre olan hastaların oranı az değildir. Bu hasta grubunda yaşam süresini uzatabilecek yeni tedavi arayışları devam etmekten hangi hastaların hangi tedavilere daha iyi yanıt vereceğini belirlemek önem kazanmaktadır. Bir vasküler endotel büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan bevasizumab ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan cetuximab gibi ilaçların tedavideki yeri bunlara cevapta etkili faktörlerin öğrenilmesi ile daha da açıklık kazanmış olacaktır.

Tedavi etkinliği ile ilişkisini araştırdığımız KRAS ve BRAF mutasyonları olgu serimiz içerisinde sırasıyla % 38.8 ve % 9.4 oranında pozitif bulunmuştur. Bu oranlar kolorektal tümörler için beklenen pozitiflik oranına uyumlu bir değeri yansıtmaktadır (39). Serimizde BRAF mutasyonu olguların %70.3'de belirlenebilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki BRAF mutasyon sonuçlarına bağlı tedaviye yanıt değerlendirmeleri KRAS mutasyonuna göre biraz daha yetersiz kalmaktadır.

Çalışmamızda bevasizumab ve cetuximabın etkinliğini araştırırken beraberinde kullanıldığı kemoterapi rejimlerinden bağımsız bir değerlendirme yapılabilmektedir. Tedaviye bağlı yanıt oranlarında sistemik kemoterapi daha ön planda olduğu ve grupların heterojenliği nedeniyle her sistemik tedavi ile kombine edilen hedefe yönelik tedavi molekülü olarak ayırıldığında gruplara çok az hasta sayısı düştüğü için tedaviye yanıt oranları belirlenememiş uygulanan tedavilerin PFS üzerindeki etkinliği değerlendirilebilmiştir.

Metastatik hasta grubunda bir seri tedavi sonrası hastalar çok değişken sayıda ve şekilde tedavi alabildikleri için genel sağkalım değerlendirmelerinin o seri tedavinin etkinliğini yansıtmaması zordur. Prospektif çalışmalarda dahi metastatik hastalıkta tedavi etkinliğini gösteren primer sonlanım noktası cevap oranları ve progresyonsuz sağkalım olmaktadır. Çalışmamızda genel sağkalım takibi yapılmış olsa da tedavi etkinliği PFS üzerinden değerlendirilebilmiştir.

Kemoterapi yanıtı tedavi serisine göre değerlendirildiğinde 1. seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalımın 7.3 ay olduğu görülmektedir. Bu seride bevasizumab alan hasta ve almayan hastalar için PFS anlamlı olarak farklılık göstermemiş ancak KRAS negatif gruptaki medyan PFS KRAS pozitif gruptan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (8.26 ay / 6.16 ay; p=0.031). KRAS mutasyonu olan olguların daha kötü prognoza sahip olması literatürdeki sonuçlarla uyumludur (40,41).

Daha önce tedavi almamış metastazlı kolorektal kanser hastalarında bevasizumabın etkisinin araştırıldığı bir Faz III çalışmada bevasizumabın faydalı etkisinin KRAS mutasyonundan bağımsız olarak mevcut olduğu bildirilmişse de daha sonra yapılmış başka bazı yayınlarda bu husus her zaman doğrulanabilmiş değildir (42-44). Bu anlamda çalışmamızda elde edilen veriler de yukarıda değinilen Faz III çalışmadan farklılık göstermektedir (42).

KRAS pozitif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayan grupta 5.16 ay (%95 CI, 2.88-7.45) iken bevasizumab alan grupta 6.9 (%95 CI, 5.23-8.56) ay olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.04). KRAS negatif grupta bevasizumabın birinci seri tedavide kullanılması PFS1 için anlamlı bir iyileşme sağlamaz iken KRAS pozitif grupta sınırlı da olsa (6.9 ay / 5.16 ay) sağkalıma etki göstermesi kötü prognoz beklenen bu hasta grubu için önemli olabilir.

Tedaviden bağımsız olarak değerlendirildiğinde BRAF mutasyonu medyan PFS1 için anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır (7.63 ay / 6.06). Mevcut bilgiler BRAF mutasyonu ile sağkalım arasında bir ilişki olmasını muhtemel kılmasına rağmen bu şekilde bir sonuç ortaya çıkması BRAF mutasyonunun tüm hastalarda belirlenmemiş olmasından (%70.3) ve BRAF mutasyonu pozitif saptanan hasta sayısının az olmasından (11 hasta) kaynaklanabilir (45). Benzer şekilde BRAF pozitif ve negatif hastalarda bevasizumab alan veya almayanlar için PFS 1 anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu sonucun da yukarıda değinilen nedenden kaynaklanmış olması muhtemeldir.

Cetuximabın birinci seri tedaviye eklenmesinin özellikle KRAS mutasyonu olmayan grupta fayda sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (46,47,48). Bizim çalışmamızın yapıldığı dönemde birinci seride cetuximab kullanımı henüz ülkemizde mümkün olmadığı için birinci seride cetuximabın tedaviye eklenmesinin etkinliği değerlendirilememiştir.

2. seri tedavi ile medyan progresyonsuz sağkalım 6.5 ay olarak saptanmıştır. Bu süre 1. seri kemoterapiye göre daha kısa olup 2. seriye geçilen hastaların tedaviye dirençli olguları kapsamı sonucunda oluştuğundan kaynaklanabilir. Birinci seride elde edilen sonuçlarda olduğu gibi bu aşamada da bevasizumab alan ve almayan hastalardaki sağkalım anlamlı farklılık göstermemiştir. Aynı netice cetuximab kullanan hastalar için de geçerlidir. Bu seri sonrasında uygulanan tedaviden bağımsız olarak progresyonsuz sağkalım dikkate alındığında birinci seriden farklı olarak KRAS mutasyonunun bulunup bulunmaması anlamlı bir farklılık oluşturmamış görünmektedir (6 ay / 6.3 ay). Sonucun bu şekilde ortaya çıkmış olmasında 29 hastanın çeşitli nedenlerle (takipten çıkma, henüz ilerleme olmayışı, ölüm gibi) değerlendirmede kalmış olması etkili olabilir. İkinci seri tedavi etkinliği BRAF mutasyonu açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılıklar saptanamamıştır.

İkinci seri tedavide cetuximab etkinliği değerlendirildiğinde KRAS pozitif grupta cetuximab kullanan hastalardaki PFS2 cetuximab kullanmayanlardan anlamlı olarak dahakötüdür (4 ay / 6 ay). Mevcut literatür bilgileri cetuximab'ın sadece KRAS negatif hastalarda faydalı olduğunu göstermektedir (24). Bu sonuç bu ilaçtan fayda görmesini beklemediğimiz KRAS pozitif hasta grubunda cetuximab kullanımının gerek etkisizliği, gerekse yan etkiler veya tümör ilerlemesi ile sonlanacak zaman kayıplarına neden olması ile açıklanabilir.

KRAS mutasyonunun olduğu kodondaki farklılıkların cetuximab tedavisine yanıtı etkileyebileceği gösterilmiştir. Kodon 12 de olan mutasyonlar cetuximab tedavisine yanıtızsızlığı gösterirken mutasyonun 13. kodonda olduğu olguların cetuximab tedavisinden fayda görebileceğini gösteren çalışmalar vardır (49,50). Bizim çalışmamızda mutasyonun yer aldığı kodona göre bir alt analiz yapılmamıştır.

İkinci seri tedavide BRAF mutasyonunun varlığının bilinmediği hasta grubunda (49 hasta) cetuximab kullanmayan hastalar grubunda PFS2 anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Ancak BRAF durumun bilinmeyişi nedeniyle bu sonuca etkili olan faktörlerin neler olduğu hakkında bir değerlendirme yapılamamıştır. Literatürde BRAF mutasyon pozitifliğinin Cetuximab yanıtını kötüleştirmediğini gösteren çalışmalar vardır (51). Bu sonuç bu grupta BRAF mutasyon pozitiflik oranının fazla düşürse de bu durum dökümente edilememiştir.

Üçüncü seri verileri dikkate alındığında medyan progresyonsuz sağkalım 5 ay bulunmuş olup beklenilebileceği şekilde birinci ve ikinci seriden daha kötüdür. Bu seride cetuximab almayan hastalarda medyan PFS alanlara göre daha iyi görünmektedir. Üçüncü seri sonuçlarını yorumlamak hastaların daha önce almış oldukları serilerin sıralamasının da farklı olması nedeniyle daha zordur. Heterojen bir grup olduğu için sonuçların sağlıklı yorumlanması mümkün değildir. Bu neticenin çalışmanın mevcut verileri içerisinde açıklanabilmesi olanaklı değildir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastaların hedefe yönelik tedavi moleküllerinin yanında kullanılan kemoterapi rejimleri homojen değildir. Bu durum tedavi etkinliğini optimal değerlendirmeyi mümkün kılmamaktadır. Gruplara düşen hastasayısının az olması nedeni ile farklı kemoterapi rejimlerine göre analiz yapılamamıştır. Bu durum istatistiksel olarak sınırda olan etkilerin saptanmasını engellemiş olabilir.

Çalışmamızda KRAS mutasyonu pozitif olguların birinci seri tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha kötü olduğu ve bu grupta bevasizumabın birinci seri kemoterapiye eklenmesinin yarar sağladığı görülmüştür. Birinci seride % 1.2 oranında kullanılan cetuximabın etkinliğinin değerlendirilmesi ise mümkün olmamıştır, BRAF mutasyonu ile böyle bir ilişki gösterilememiştir ama bu durum BRAF durumunun saptandığı hasta oranının % 70'lerde olması ve göreceli olarak daha az oranda da pozitiflik saptandığı için çalışmamızdaki hasta sayısı bu mutasyonun olası etkinliğini göstermede yetersiz kalmış olabilir.

Hasta sayılarının azlığı ve kemoterapilerin homojen olmaması 2. ve 3. seride uygulanan cetuximab ve bevasizumab etkinliğinin sağlıklı değerlendirilmesini mümkün kılmamaktadır. Birinci ve ikinci seride uygulanan kemoterapilerin standart olduğu ve her kemoterapi ile kullanılan hedefe yönelik tedavi molekülü koluna daha fazla sayıda olgunun düşebildiği bir prospektif çalışma ile optimal bir değerlendirme yapılabilir.



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda KRAS ve BRAF mutasyonları ile kemoterapiye eklenen hedefe yönelik tedavi molekülleri “bevasizumab” ve “cetuximab” tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında izlenen 102’si erkek 165 metastatik kolorektal kanserli hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek KRAS, BRAF mutasyonları, 1,2 ve 3. seri kemoterapi rejimleri, bunlara eklenen bevasizumab ve cetuximab tedavileri, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (GSK) süreleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. PSK ve GSK analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi; tek ve çok değişkenli analizlerde Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Olguların %38’inde KRAS pozitifliği saptanmıştır. BRAF %70.3 olguda değerlendirilmiş, %9.4 pozitif saptanmıştır. Medyan PFS; birinci, ikinci ve üçüncü seri tedavilerde 7.3ay, 6.5ay ve 5 ay saptanmıştır. Tedaviden bağımsız olarak tüm hastalara bakıldığında; PFS, KRAS negatiflerde 8.26 ay (%95 CI, 6.82-9.70), KRAS pozitiflerde 16 ay (%95 CI, 5.51-6.82) olup, anlamlı olarak farklıdır ( $p=0.031$ ). Bevasizumab % 55.8 hastada 1. seride kullanılmış, bu seride cetuximab kullanan hasta oranı % 1,2’dir Birinci seride bevasizumab alan ve almayanlarda PFS anlamlı olarak farklılık göstermemiş KRAS pozitif grupta bevasizumab kullanan ve kullanmayan hastaların PFS1 değerleri; bevasizumab almayanlarda 5.16 ay (%95 CI, 2.88-7.45) iken bevasizumab alanlarda 6.9 ay (%95 CI, 5.23- 8.56) olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.04$ ). İkinci ve üçüncü seri tedavilerde KRAS, BRAF mutasyonları ile PFS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Sonuç:** Metastatik kolon kanserinde KRAS pozitiflerde tedaviden bağımsız olarak birinci seri sonrası PFS, mutasyonsuz olgulardan daha kısadır. KRAS mutasyonu bulunanlarda bevasizumabın birinci seri tedaviye eklenmesinin PFS’yi artırıcı etkisi vardır. İkinci ve üçüncü seride KRAS ve BRAF mutasyonlarının etkisi saptanamamıştır.

## SUMMARY

**Objective:** In this research, it has been aimed to find out the relationship between KRAS and BRAF mutations; and the efficiency of the targeted therapy molecules ‘bevasizumab’ and ‘cetuximab’ in metastatic colorectal cancers.

**Patients and Methods:** Clinical files of 165 (male:102, female 63) metastatic colorectal cancer patients treated in Medical Oncology Department of Cerrahpaşa Medical Faculty, have been searched retrospectively; and KRAS and BRAF mutations, 1st, 2nd, 3th line chemotherapy regimens, cetuximab and bevasizumab therapies, progression free survival (PFS) and overall survival durations were studied. SPSS 16.0 software program was used for statistical analyses. PFS and overall survival analyses were made with Kaplan-Meier method; univariate and multivariate analyses were made with Cox regression analysis.

**Results:** KRAS positivity was found in 38% of the patients. BRAF was evaluated in 70.3% of the patients, and positivity was found 9.4% of them. Median PFS was found to be 7.3 months, 6.5 months, and 5 months in 1st, 2nd, and 3th line treatments, respectively. When evaluated independently from the treatment, PFS was 8.26 (95% CI, 6.82-9.70) months in KRAS negative group and 16 (95% CI, 5.51-6.82) months in KRAS positive group, which was statistically different ( $p=0.031$ ). In the 1st line therapy, bevasizumab use was 55.8%, and cetuximab use was 1.2%. For the 1st line therapy, PFS did not change significantly according to the bevasizumab use; in the KRAS positive group, PFS1 of bevasizumab users was 5.16 months and PFS1 of non-users was 6.9 months, which was significantly different ( $p=0.04$ ). For the 2nd and 3th line treatments, there was no statistically significant relationship between KRAS, BRAF mutations and PFS.

**Conclusion:** In KRAS positive metastatic colorectal cancers, PFS after the 1st line treatment was shorter than mutation-free ones independently from the treatment regime. For the KRAS positive patients, adding bevasizumab to the first line treatment had a beneficial effect on PFS duration. In the 2nd and 3th line treatments, there was no determined effect of KRAS and BRAF mutations.

## KAYNAKLAR

1. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009; 22(4): 191–197.
2. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
3. Monnet E, Faivre J, Raymond L, Garau I. Influence of stage at diagnosis on survival differences for rectal cancer in three European populations. Br J Cancer. 1999;81(3):463-8
4. Ponz de Leon M, Benatti P, DiGregorio C, Fante R, Rossi G, Losi L, Pedroni M, Percesepe A, Roncucci L. Staging and survival of colorectal cancer: are we making progress? The 14-year experience of a Specialized cancer Registry. Dig Liver Dis. 2000;32(4):312-7.
5. Soreide K, Berg M, Skudal BS, Nedreboe BS. Advances in the understanding and treatment of colorectal cancer. Discov Med. 2011;12(66):393-404.
6. Bartlett DL, Chu E. Can metastatic colorectal cancer be cured? Oncology (Williston Park). 2012; 26(3): 266-75.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10-29.
8. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin. 2009;59(6):366-78.
9. Tatar M, Tatar F: Colorectal cancer in Turkey: current situation and challenges for the future. The European journal of health economics. 2010; 10(1): 99-105.
10. Cappell MS: The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. Med Clin N Am 2005; 89: 1-42.
11. Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(10):1012-8.
12. Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, Nilsson B, Rubio C, Jaramillo E: Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. Gut. 2003;52(8):1140-7.
13. Fernhead NS, Britton MP, Bodmer WF: The ABC of APC. Human molecular genetics. 2001; 10(7):721-733

14. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR: Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Cancer*. 2005;104(10):2035-2047
15. Kastrinos F, Syngal S: Inherited colorectal cancer syndromes. *The Cancer Journal*. 2011;17(6):405-415
16. Müller HH, Heinimann K, Dobbie Z: Genetics of hereditary colon cancer. *European Journal of Cancer*. 2000;36:1215-1223
17. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is there a true “shift” to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1400.
18. Astler VB, Coller FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1954;139(6):846-52
19. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al., eds. *AJCC cancer staging handbook*. 6th ed. New York: Springer, 2002.
20. Compton CC, Greene FL. *The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond*. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295–308.
21. Wickia A, Herrmann R, Christoforic G. Kras in metastatic colorectal cancer *Swiss Med Wkly*. 2010;140: 13112
22. Saif MW, Shah M. K-ras mutations in colorectal cancer: a practice changing discovery *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(1):45-53, 64.
23. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. Kras codon 61, 146 and Braf mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in Kras codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(4):715–21.
24. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price, TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcborg JR. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
25. Hagan S, Orr MC, Doyle B. Targeted therapies in colorectal cancer-an integrative view by PPPM. *EPMA J*. 2013;4(1):3.
26. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, Silver J, Ogino S, Hooshmand S, Kwak E, Freed E, Meyerhardt JA, Saridaki Z, Georgoulas V, Finkelstein D, Fuchs CS, Kulke MH, Shivdasani RA: Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009, 101(3):465–472.
27. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B,

- Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Taberero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, et al: Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010, 11(8):753–762.
28. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, Rougier P, Lievre A, Landi B, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Bibeau F, Bouché O, Reid J Stone S, Penault-Llorca F: Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27(35):5924–5930
29. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26(35):5705–5712
30. Ferrarotto R, Hoff PM. Antiangiogenic Drugs for Colorectal Cancer: Exploring New Possibilities. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(1):1-7.
31. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-69
32. Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N, Alakl M, Gruia G, Awad L, Elfring GL, Locker PK, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist*. 2001;6(1):81-91.
33. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37
34. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5) 2010: v93–v97.
35. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476-87
36. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F.

- Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
39. Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, Hartleb D, Stoecklein NH, Gabbert HE. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):790-9.
40. Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Oberg A, Rutegård J, Palmqvist R. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013 May 9.
41. Smith JC, Brooks L, Hoff PM, McWalter G, Dearden S, Morgan SR, Wilson D, Robertson JD, Jürgensmeier JM. KRAS mutations are associated with inferior clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer, but are not predictive for benefit with cediranib. *Eur J Cancer.* 2013 Mar 16.
42. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2009;14(1):22-8.
43. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Reboredo M, Manzano JL, Rivera F, Safont MJ, Montagut C, González E, Benavides M, Marcuello E, Cervantes A, Martínez de Prado P, Fernández-Martos C, Arrivi A, Bando I, Aranda E. Role of Kras status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a TTD group cooperative study. *PLoS One.* 2012;7(10):e47345
44. Yoshida M, Goto M, Kii T, Nishitani H, Kawabe S, Kuwakado S, Asaishi K, Miyamoto T, Higuchi K. Retrospective study as first-line chemotherapy combined anti-VEGF antibody with fluoropyrimidine for frail patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Digestion.* 2013;87(1):59-64.

45. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47054
46. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, *et al*. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-1417.
47. Lyseng-Williamson KA. Cetuximab: a guide to its use in combination with FOLFIRI in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in the USA. *Mol Diagn Ther*. 2012;16(5):317-22.
48. Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, Vamvakas L, Kabouraki E, Kalbakis K, Hatzidaki D, Voutsina A, Mavroudis D, Georgoulas V, Souglakos J. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial. *Br J Cancer*. 2012 Dec 4;107(12):1932-7.
49. Messner I, Cadeddu G, Huckenbeck W, Knowles HJ, Gabbert HE, Baldus SE, Schaefer KL. KRAS p.G13D mutations are associated with sensitivity to anti-EGFR antibody treatment in colorectal cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(2):201-9.
50. Mao C, Huang YF, Yang ZY, Zheng DY, Chen JZ, Tang JL. KRAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2013 15;119(4):714-21.
51. Gao J, Wang TT, Yu JW, Li YY, Shen L. Wild-Type KRAS and BRAF Could Predict Response to Cetuximab in Chinese Colorectal Cancer Patients. *Chin J Cancer Res*. 2011;23(4):271-5.

S-064

## Artificial Intelligence for Prediction of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Using Electrocardiography

### SÖZEL SUNUM

Olgu Sunumu

**Fatma Özge Salkın<sup>1</sup>, Tarık Kıvrak<sup>2</sup>**

1. Adana Çukurova Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

2. Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

### Abstract:

**Background:** Screening and accurate diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are critical for managing the progression and preventing associated mortality; however, there are no tools for this purpose. We developed and validated an artificial intelligence (AI) algorithm for predicting CTEPH using electrocardiography (ECG).

**Methods:** ECG signals were obtained from 54 regular and 23 CTEPH patients to test the technique. A dataset was created by converting the ECG results to digital. The 12-channel ECG signal received from 77 individuals is 924x1300 in size. The end-point was the diagnosis of CTEPH. By applying the suggested Nigerian motif pattern method to this data set, we obtained a feature matrix of 924x15010. FSCmRMR algorithm determined the most influential 947 characteristics among 15010 features and obtained a matrix of 924x947. We used a decision tree, SVM (Support Vector Machine), and KNN (K-Nearest Neighbour) algorithms to classify the selected most weighted features.

**Results:** We achieved 98.05% success with the decision tree algorithm, 99.89% with the SVM algorithm, and 99.67% with the KNN algorithm. AI algorithm focused on each patient's S-wave, P-wave, and T-wave by QRS complex characteristics.

**Conclusion:** The AI algorithm demonstrated high accuracy for CTEPH prediction using 12-lead and single-lead ECGs.

**Keywords:** Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Artificial Intelligence, Machine Learning, Electrocardiography



S-065

## Sıkıntıya Dayanma ve Rahatsızlığa Dayanma Ölçeklerinin Multiple Sklerozlu Hastalarda Ek Psikiyatrik Komorbiditelerle İncelenmesi

Elif Banu Söker,

SBÜ. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Giriş:** Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde engelliliğin önde gelen nedenidir. Sıkıntıya dayanma olumsuz psikolojik durumları yaşantılama ve bunlara dayanma kapasitesi olarak tanımlanmış olup, sıkıntı bilişsel ya da fiziksel süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmekte ancak kendini emosyonel bir durum olarak göstermektedir. Sıkıntıya dayanma bütün emosyonel durumları kapsamakta ve bunların kontrol altına alınabilip alınamayacağını ifade etmektedir. Rahatsızlığa dayanma kavramı bireyin fiziksel huzursuzluğa veya rahatsız edici bedensel durumlara dayanma kapasitesini ifade eder. Rahatsızlığa dayanıksızlık ise bireyin rahatsız edici bedensel duymalara dayanma kapasitesinin azalması anlamına gelir. MS'li hastalar fiziksel ve psikososyal sorunlarından kaynaklanan sorunlar nedeniyle sıkıntıya ve rahatsızlığa dayanma bakımından toplumun diğer bireyelerine göre daha yüksek risk altında olabilir.

**Amaç:** MS hastalarında sıkıntı ve rahatsızlığa dayanma ölçekleri uygulanmış ve komorbid psikiyatrik hastalıklarla birlikte incelenmiştir.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu çalışma 75 MS hastası ve 40 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 115 birey ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılanlar Sıkıntıya Dayanma Ölçeği, Rahatsızlığa Dayanma Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ile incelenmiş aynı zamanda psikiyatrik hastalık öyküsü ve antidepresan kullanımı parametreleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Cinsiyet, eğitim durumu, ek hastalık ve yaş parametrelerinin hasta ve kontrol gruplarında gösterdikleri farklar istatistiksel anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Psikiyatrik tanı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Sıkıntı toplam skoru ( $p=0,017$ ), Sıkıntı tolerans skoru ( $p=0,011$ ) ve sıkıntı özyeterlilik skoru ( $p=0,042$ ) hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Beck depresyon skoru ile sıkıntı toplam skoru arasında negatif yönlü orta dereceli bir ilişki vardır ( $r=-0,527$ ,  $p<0,01$ ). Beck depresyon skoru yükseldikçe sıkıntı toplam skorları azalmaktadır. Beck anksiyete skoru ile sıkıntı toplam skoru arasında negatif yönlü orta dereceli bir ilişki vardır ( $r=-0,423$ ;  $p<0,01$ ). Beck Depresyon skorlarının EDSS skorlarına göre gösterdiği farklar istatistiksel anlamlı değildir. Sıkıntı Toplam, Sıkıntı Tolerans, Sıkıntı Regülasyon, Sıkıntı Özyeterlilik ve Rahatsızlık skorları tedavi şekline göre anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Sıkıntı tolerans skorları ile hastalık süresi arasında negatif yönlü ve zayıf dereceli bir ilişki vardır ( $r=-0,241$ ;  $p<0,05$ ). Rahatsızlığa dayanma skorları kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu araştırmanın sonuçları ile ilgili olarak, MS hastalarının normal popülasyona göre daha yüksek depresyon ve anksiyete bozukluklarına sahip olduğu doğrulanmıştır. Sıkıntıya dayanma sadece hastalıkların etyopatogenezinde değil aynı zamanda psikoterapide artırılması hedeflenen ve tedaviye yanıtı belirleyen etmenlerden birisi olarak da kabul edilmektedir. MS hastalarında sıkıntıya dayanma kapasitesinin azaldığı tespit edilmiştir fakat bunun kullanılan ilaçlarla ilgisi bulunmamış ve hastalığın süresi ile zayıf bir korelasyon göstermiştir.

S-066

## Wallenberg Sendromunda Yutma ve Solunum İşlevinin Elektrofizyolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Fatma Akkoyun Arıkan, İlay Hilal Kılıç, Sezin Alpaydın Baslo, Cenk Eraslan, İbrahim Aydoğdu, Cumhuriyet Ertekin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

### GİRİŞ-AMAÇ

Yutma, oral, faringiyal ve özofagiyal olmak üzere 3 ana döneme ayrılmaktadır. Oral dönem istemlidir, faringiyal dönem refleks motor bir patterndir, özofagiyal dönem ise başlıca otonomik sistemin kontrolü altındadır. Fonksiyonel olarak oral ve faringiyal dönemi birbirinden ayırabilmek mümkün değildir, bu nedenle 'orofaringiyal yutma' terimi kullanılmaktadır. Santral sinir sisteminde serebral kortikal ve subkortikal özelleşmiş merkezler, beyin sapı kraniyel sinirleri, santral pattern jeneratör (CPG) premotor nöronları, internöronal ağ, motor nöronlar, sinir-kas kavşağı, çizgili kaslar ve ekstrapiramidal sistem birlikte koordineli olarak orofaringiyal yutma işlevini yerine getirmektedirler. Afferent, efferent bağlantıları ile yutmaya longitudinal ve bilateral organize eden CPG premotor nöronları, bulbusta nükleus traktus solitarius (NTS), nükleus ambiguus (NA), perinükleer retiküler ağ ve ventrolateral medulla oblongata çevresinde yer almaktadır.

Solunum, yaşam için gerekli mutlak gaz değişimini sağlamaktadır. Respiratuvar kemoreseptörler, havayolu ve akciğer reseptörleri aracılığıyla gelen çeşitli periferik afferentlere duyarlı otomatik kontrol altındadır. Respiratuvar nöronlar, tıpkı yutma için özelleşmiş nöronlar gibi, pons ve medullada bilateral, simetrik, longitudinal dağılım gösteren özelleşmiş gruplar halinde bulunmaktadır. Bu nöronlar, solunumun CPG' unu oluşturmada ve ritim jenerasyonu, afferent girdilerin işlenmesi, premotor efferent yanıtların şekillenmesi ile sorumlu tutulmaktadır.

Disfaji, terminolojik olarak, gıdaların ağızdan mideye iletilmesinde zorluktur. Nörolojik nedene bağlı orofaringiyal disfaji tüm disfajiler içerisinde %75-80 oranında görülmektedir. Nörojenik orofaringiyal disfaji yutma fizyolojisine paralel olarak serebral korteksten kraniyel kaslara dek görevli nöromusküler sistemin herhangi bir seviyesindeki patoloji sonucu ortaya çıkabilmektedir.

Wallenberg Sendromu (WS) klinik olarak iyi tanımlanmış ve en sık sebebi lateral medullar infarkt (LMI) olan bir sendromdur. WS'lu hastaların %51-94 'ünde disfaji bildirilmiştir (Norrving B .ve ark.,1991, Sacco RL. Ve ark.,1993). Respiratuvar nöronların medullada yutma ile ilişkili nükleus ambiguus ve nükleus solitariusu yakın komşuluk göstermesi nedeniyle, WS'lu hastalarda disfaji ile birlikte solunum bozukluğu da sık görülmektedir (Oku Y ve ark. 2008).

Bu çalışmada, yaşamın en temel fonksiyonlarından yutma ve solunum nörofizyolojisini ve birbirleri ile olan ilişkisini incelemek, WS ve diğer beyinsapı infarktını tanımlı hastaların orofaringiyal yutmalarının, solunumlarının, yutma solunum ilişkisinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi, infarkt lokalizasyonuna göre ve zaman içinde nasıl değiştiğinin saptanması amaçlanmıştır.

### Yutmanın Anatomisi Ve Nörofizyolojisi

Yutma, özofagus, farinks, larinks, dil ve ağız çevresindeki kasların kontraksiyonu ve inhibisyonunun koordinasyonu ile ilgili kompleks sensorimotor bir olaydır. Yutma sırasında bolusun ağızdan mideye ilerlemesi için serebral korteksten medulla oblongataya kadar santral sinir sisteminin farklı seviyeleri ve kraniyel sinirler tarafından innerve olan birçok çizgili kas sırayla uyarılır ve/veya inhibe olur. (Miller 1982, Jean ve ark. 1984, 1986,2001, Donner ve ark. 1985, Broussard ve ark. 2000)

1982 yılında Miller yutmanın uyarılabilirliğinin tüm kortikal ve subkortikal sahalar ortadan kaldırıldıktan sonra bile korunduğunu göstermiş ve yutma nörofizyolojisine oldukça önemli bir katkıda bulunmuşlardır. Bu çalışma serebral korteksin faringiyal ve özofagiyal fazları için mutlak gerekli olmadığını, oral faz ve faringiyal faz başlatımını solunum ve yutma uygun zamanlaması ile fasilite ettiğini göstermiştir. Bu veri günümüzde bilinen patern jeneratör kavramını desteklemektedir.

### Solunumun Anatomisi Ve Nörofizyolojisi

Solunum, yaşam için mutlak gerekli gaz değişimini sağlayan kompleks sensorimotor bir fonksiyondur. Respiratuvar kemorefleksler, hava yolu reseptörleri ve akciğerler gibi çeşitli yapılardan gelen aferent geri bildirim verileri ışığında şekillenen özelleşmiş nöronal ağ düzeneği aracılığıyla otomatik kontrol altındadır.

Respiratuvar nöronlar solunumun 2 önemli aktivitesini koordine etmek üzere özelleşmişlerdir: 1-Hava alış-verişi, sorumlu pompa kasları; 2-Hava akımı regülasyonu, sorumlu valf kasları (Armand L ve ark. 2009). Ayrıca bu nöronlar organizmada öngörülen gereksinimlere göre hızlı rekonfigure olup farklı solunum patternlerine ya da öksürük, yutma, kusma gibi nonrespiratuvar davranışlara özgü gerekli adaptasyonu sergileyebilmektedir. Akciğer, havayolu ve solunum kaslarından feedback mekanizması ile gelen afferent uyarılar respiratuvar refleks yol üzerinde korteks, medulla ve motor nöronlar olmak üzere üç yere ulaşır.

## MATERYAL-YÖNTEM

Çalışmaya WS, bulbus dışı beyinsapı infarktı tanılı hasta ve sağlıklı gönüllüler alındı. Hastaların demografik verileri, anamnez, nörolojik semptomları nörolojik muayene, tanı süreci içinde yapılmış olan görüntülemeleri, yutma elektromiyografisi (EMG) verileri kliniğimiz arşivindeki dosyalarından elde edildi. Hastalar WS ve bulbus dışı beyinsapı infarktı olarak iki alt gruba ayrıldı. İzlemi yapılmış olan hastaların her kontroldeki verileri hastalık süresi de dikkate alınarak Wallenberg Sendromu Hasta Formuna kaydedildi, ilk bakıdaki verileri ile karşılaştırıldı. WS tanılı hastaların lezyon yeri tanı aşamasında çekilmiş olan KR MRG'lerinin difüzyon kesitleri kullanılarak J.S Kim tarafından tanımlanan sisteme göre klasifiye edildi.

Çalışmamızda olgular disfaji yönünden 1-4 arasında derecelendirildi (Ertekin ve ark 2000). Derecelendirildi:

DD: 1' de olgular yutma güçlüğü tanımlamamakta ve disfajiye yönelik sorgulama ve klinik bakı sonucunda hekim disfaji saptamamaktadır.

DD: 2' de ya olgular yutma güçlüğü tanımlamakta ya da hekim yutmaya yönelik sorgulama ve/veya klinik bakı sonucunda disfaji saptamaktadır.

DD: 3' de hem olgular yutma güçlüğü tanımlamakta hem de hekim yutmaya yönelik sorgulama ve/veya klinik bakı sonucunda disfaji saptamaktadır.

DD: 4' de ise olgular non-oral yolla beslenmektedir.

## Yutma ve Solunuma Yönelik EF Çalışmalar

Yutmanın orofaringiyal dönemini inceleyen elektrofizyolojik çalışmalar ilk kez 1995 yılında Ertekin ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Ertekin C ve ark. 1995). Bu EF yöntemi 1995 yılından bu yana rutin olarak EMG laboratuvarında uygulanmaktadır. Hastanın başı nötral pozisyonda olacak şekilde sandalyede dik oturur durumda iken farklı volümlerde su içirilerek yutma ve solunum kayıtlamaları yapılır. Temelde yutma sırasında laringiyal hareketin ve submental kasların aktivitesinin iki kanallı EMG cihazında kayıtlanmasına dayanmaktadır.

Yutma sırasında larinksin yukarı-aşağı vertikal devinimi tiroid ve krikoid kıkırdak arasındaki boşluğa orta hatta yerleştirilen piezoelektrik sensör (Pehlivan ve ark., 1996) aracılığı ile ölçüldü. Yutma sırasında submental kasların aktivasyonunu kayıtlamak için, submental bölgede orta hattın her iki yanına yaklaşık 2 cm aralıklarla 2 yüzeysel elektrod yerleştirildi. Solunum, nazal kanul ve bağlı olduğu solunum sensörü ile kayıtlandı.

Laringiyal sensör, SM-EMG, solunum sensör sinyallerinin eş zamanlı ikili kayıtlanması için 'delay-line' tekniği kullanıldı.

Tüm hastalarda;

3 ml su yutma sırasında tek bolus analizi (single bolus analysis-SBA)

Disfaji limiti

Bardaktan Su İçme (BSI)

İstirahatta Spontan Solunum

Yutma sırasında yutma solunum ilişkisi (sol BSI) incelendi.

## BULGULAR

### Demografik/Klinik Sonuçlar

Çalışmaya 32 WS, 10 bulbus dışı beyinsapı infarktı ve 26 sağlıklı gönüllü alındı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Tüm Gönüllülerin Sayıları

	Kadın (sayı)	Erkek (sayı)	Toplam Sayı	Yaş Ortalaması (aralık)
NK	13	13	26	54,1 (31-74)
WS	5	27	32	57 (31-77)
Bulbus Dışı Beyinsapı İnfarktı	3	7	10	61,7 (52-81)

WS olgu grubunda 23 (%76,7) olgunun disfaji yakınması vardı, 7(%23,3) olgu ise disfaji tanımlamadı. Disfaji derecelendirmesi ile 3 olgunun Disfaji Derecesi 1 (DD1), 4 olgunun Disfaji Derecesi 2 (DD2), 10 olgunun Disfaji Derecesi 3 (DD3), 13 olgunun Disfaji Derecesi 4 (DD4) olarak değerlendirildi.

Bulbus dışı beyinsapı infarktı grubundaki 10 olgunun 7'si (%70) disfaji tanımladı, 3 (%30) olgu ise disfaji tanımlamadı. Disfaji derecelendirmesi (DD) ile 4 olgunun Disfaji Derecesi 2 (DD2), 4 olgunun Disfaji Derecesi 3 (DD3), 2 olgunun Disfaji Derecesi 4 (DD4) olarak değerlendirildi.

WS olguları ile bulbus dışı beyinsapı infarktı olguları disfaji yakınması ve DD açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da olguların çoğunda disfaji yakınması olmasına karşılık WS grubundaki olgularda disfaji klinik olarak daha şiddetliydi. Olguların yaklaşık yarısında nazogastrik sonda mevcuttu.

### Klinik Veriler

Değerlendirilebilen 26 olgunun 16'sında (%61) hıçkırık vardı, 10 olgu hıçkırık tanımlamadı. 30 WS olgusundan sadece 3'ünün (%10) solunum yakınması vardı.

Hipofonisi olan olgu sayısı 15 (%57,7)'di.

26(%86,6) olgunun ilk başvuruda vertigo yakınması mevcuttu. Ataksi, bütün olgularda yürüyemiyor, destekli yürüyor ve desteksiz yürüyor ancak tandem yürümesi bozuk şeklinde 3 grupta incelendi. Buna göre yürüyemeyen 3 (%10) olgu, destekli yürüyen 13 (%43,3) olgu, desteksiz yürüyebilen ancak tandem yürümesi bozuk olan 14 (%46,6) olgu vardı.

Değerlendirilebilen 29 olgunun 26'sında (%89,7) serebellar bulgu saptandı. Horner Sendromu olguların 18'inde (%64,3) saptandı, Yüzeysel duyu kusuru 27 olguda saptandı.

WS'da diğer bulgulara göre daha nadir görülen fasiyal paralizi 10 (%35,7) olguda vardı. Hemiparezi ise sadece 8 (%26,6) olguda vardı ve früst parezi şeklindeydi.

### Radyolojik Sonuçlar

J.S Kim'in kalsifikasyonuna göre yapılan vertikal sınıflamada rostral tutuluşu olan 5 (%16,6) olgu, orta düzeyde tutuluşu olan 12 (%40) olgu, kaudal tutuluşu olan 6 (%20) olgu, rostral + orta düzeyde tutuluşu olan 4 (%13,3) olgu, orta + kaudal tutuluşu olan 1 (%3,3) olgu, rostral + orta + kaudal tutuluşu olan 2 (%6,6) olgu vardı.

Klinik ile Kr MRG karşılaştırıldığında, hıçkırığın daha çok rostral ve kaudal düzeyde tutuluşu olan olgularda olduğu görüldü. Hipofonisi olan olgularda NA ve/veya NTS tutuluşu hipofonisi olmayanlara göre daha fazlaydı. Ataksinin şiddetli olduğu grupta KrMRG'de infarkt alanı daha genişti ve çoğunda serebellum da tutulmuştu.

J.S.Kim'in figürlerinden yararlanılarak her hastanın nükleer düzeyde tutuluşu değerlendirildi. Nükleus ambiguus (NA) ve Nükleus Traktus Solitarius (NTS) tutuluşu olan 17'ser olgu vardı. 11 olguda ise hem NA hem de NTS tutuluşu vardı. 7 olgunun ise NA ya da NTS tutuluşu yoktu.

30 WS olgusundan KrMRG'de dorsal ve/veya ventral respiratuvar nükleus tutuluşu olan 23 (%76,7) olgu vardı. Bu olgular aynı zamanda NA/NTS tutuluşu olan olgulardı.

NA, NTS ya da ikisinin birlikte tutulduğu 23 olgunun 19'unda (%83) disfaji yakınması vardı. NA ya da NTS tutulmuş olmayan 7 olgunun 4'ünde (%57) disfaji yakınması vardı (Şekil 8.5). Ayrıca WS olgularında NA tutulmuş ile disfaji derecesi de karşılaştırıldı. NA tutulmuş olan olguların DD'leri daha yüksekti. ( $r=-0,56$ ,  $p=0,019$ ).

KrMRG'de dorsal ve/veya ventral respiratuvar nükleus tutulmuş olan 23 olgudan 18'inin (%90) solunum yakınması yoktu. 2 (%10) olgunun dispne şeklinde solunum yakınması vardı. Bu olgulardan birinin sigara kullanım öyküsü ve yıllardır olan dispnesi vardı, diğerinin ise hıçkırığın yoğun olduğu dönemde olan dispnesi vardı. Hıçkırık dışındaki olguların dispnesi mevcut WS tablosu içinde değerlendirilmedi. Yani KrMRG'de respiratuvar nükleus tutulmuş olan olguların 1'i dışında klinik olarak solunum yakınması yoktu.

Kr MRG ile klinik karşılaştırıldığında, respiratuvar nükleus ve NA/NTS tutulmuş ile hipofoni ve vertigo arasında iyi derecede bir korelasyon kurulmuştur. (hipofoni için  $r=0,37$   $p=0,06$ ; vertigo için  $r=0,48$   $p=0,007$ )

Serebellar bulgusu olan 26 olgunun 11'inde KrMRG'de serebellar tutulmuş varken, 15 olgunun Kr MRG'sinde serebellar tutulmuş yoktu. Bu olguların ise ya inferior serebellar pedinkül tutulmuşları vardı ya da vestibüler nükleus tutulmuşları vardı.

Vertigo yakınması olan 26 olgudan 14'ünün Kr MRG'de vestibüler nükleus tutulmuş, 12 olgunun ise serebellum tutulmuşları vardı.

## Elektrofizyolojik Sonuçlar

26 NK, 30 WS , 10 bulbus dışı beyinsapı infarktı olgusunda 3 ml tek bolus analizi (SBA), disfaji limiti (DL), bardaktan su içme (BSİ), BSİ-solunum eş zamanlı değerlendirme (SOLBSİ), spontan solunum kaydı testleri yapıldı.

Tablo 2. Tüm Gönüllü Olgularda SBA Parametrelerinin Karşılaştırılması

	<b>A-0 (msn)</b> <b>Ort±SEM±SD</b> <b>(aralık)</b>	<b>0-2 (msn)</b> <b>Ort ±SEM±SD</b> <b>(aralık)</b>	<b>A-C (msn)</b> <b>Ort ±SEM±SD</b> <b>(aralık)</b>
<b>NK (n:23)</b>	403,9±19,3±92,5 (280-556)	582,0±16,3±78,1 (438-700)	1074,1±26,0±124,7 (838-1270)
<b>WS (n:16)</b>	429,4±42,9±171,7 (152-780)	837,2±41,7±166,9 (545-1140)	1403,4±88,7±354,7 (885-2175)
<b>Bulbus Dışı Beyin sapı İnfarktı (n:8)</b>	543,8±79,8±225,8 (250-950)	660,6±45,5±128,8 (450-875)	1374,9±127,5±360,6 (1040-2000)
<b>T test, p değeri</b> <b>(NK-WS)</b>	0,552	0,000	0,002
<b>ANOVA, p değeri</b>	0,085	0,000	0,001

NK ile karşılaştırıldığında WS olgularında O-2 ve A-C değerlerinin anlamlı oranda uzadığı buna karşılık A-O değerinde anlamlı fark olmadığı saptandı.

NK ile bulbus dışı beyinsapı infarktı olguları karşılaştırıldığında sadece A-C intervalinde anlamlı fark vardı. ( $p=0,009$ )

WS ile bulbus dışı beyinsapı infarktı olguları karşılaştırıldığında ise WS'da O-2 intervalinin anlamlı uzun olduğu saptandı. ( $p=0,0019$ )

Üç grup karşılaştırmasında WS ve bulbus dışı beyinsapı infarktı olgularında O-2 ve A-C değerlerinin anlamlı oranda uzadığı buna karşılık A-O değerinde anlamlı fark olmadığı saptandı.

SBA verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, orofaringiyal yutmanın refleks fazının (0-2) yutma ile ilgili merkezlerin tutulduğu WS grubunda en belirgin patoloji olduğu; buna karşılık bu merkezlerin üzerindeki yapıların tutulduğu bulbus dışı beyin sapı infarktı olgularında ise yutmanın tetiklenmesinin (A-0) bozulduğu anlaşılmaktadır. Total yutma süresindeki uzama (A-C) ortak patoloji olarak gözükmektedir.

WS grubunda 0-2 intervalinin en sık bozulan parametre olduğu yani refleks yutma fazının bulbus dışı beyinsapı infarktı grubuna göre belirgin bozulduğu anlaşılmıştır.

## Disfaji Limiti (DL) Sonuçları

20 ml ve/veya azalan su volümlerini tek seferde yutamayan olguların disfaji limiti patolojik kabul edildi: DL 1-3 ml ise şiddetli disfaji, DL 5-10 ml ise orta disfaji, DL 15-20 ml ise hafif disfaji olarak değerlendirildi.

30 WS olgusunun DL ortalaması  $7,8 \pm 1,6 \pm 9,0$  (1-25) ml saptandı. Bu olguların 5'inde disfaji limiti normaldi. DL'i patolojik olan 25 olgunun 18'inin disfajisi şiddetli, 5'inin disfajisi orta, 2'sinin disfajisi hafifti.

10 bulbus dışı beyinsapı infarktı olgusunun ortalama DL  $14,1 \pm 2,4 \pm 7,5$  (3-25) ml saptandı. 1'inde disfaji limiti normaldi. DL'i patolojik olan 9 olgunun 2'sinin disfajisi şiddetli, 2'sinin disfajisi orta, 5'inin disfajisi hafifti.

30 WS olgusunda disfaji limiti ile disfaji derecesi karşılaştırıldığında aralarında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. DD'i arttıkça DL'i azalmaktaydı. ( $r=-0,78$ ,  $p=0,000$ )

WS olgularının DL'leri ile bulbus dışı beyinsapı infarktı olgularının DL'leri karşılaştırıldı. WS olgularında disfajinin yüksek oranda daha şiddetli olduğu görüldü.

KrMRG değerlendirmesine göre NA, NTS veya ikisinin birlikte tutulduğu 23 olgudan 20'sinin (%87) DL'i patolojikti. 16'sının disfajisi şiddetliydi (DL=1-3 ml). Bu olguların infarktları daha genişti ve dorsal bölgeyi de içine almaktaydı.

NA/NTS tutuluğu olan olgularda EF olarak disfaji saptanma sıklığı kısmen yüksek ve disfajileri daha şiddetliydi.

WS olgularında NA/NTS tutuluğu ile disfaji limiti arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Tutuluş olan olguların limitleri daha düşük yani disfaji şiddetleri daha belirgindi ( $r=-0,59$ ,  $p=0,013$ )

Şiddetli disfajisi olan olguların %89'unda KrMRG'de rostral ve/veya orta seviyede tutuluş vardı. %11 olgunun ise sadece kaudal düzeyde tutuluşu vardı.

## Bardaktan Su İçme (BSİ) Sonuçları

NK ile karşılaştırmada WS olgularının hız ve kapasiteleri düşük ve 100 ml suyu daha çok sayıda yutma yaparak, daha uzun sürede içiyorlardı. NK ile bulbus dışı infarktlar karşılaştırıldığında hasta grubunda sadece hızın anlamlı düşük olduğu saptandı. WS ile bulbus dışı infarkt grupları arasında BSİ parametreleri arasında fark saptanmadı.

### Solunum-Bardaktan Su İçme (SOL BSİ) Sonuçları

NK, WS ve Bulbus dışı beyinsapı infarktı olgularının 100 ml su ile yapılan sol-BSİ testindeki ortalama yutma sayısı ve apne süreleri karşılaştırıldı. Yutma sayıları arasında anlamlı bir fark yokken WS ve bulbus dışı beyinsapı infarktı olgularının apne süreleri NK'ya göre anlamlı olarak daha uzundu.

25-100 ml su ile SOL-BSİ yapılan 20 WS olgusunun 9'unda yutma solunum ilişkisi bozulmuştu. Aspirasyon riski nedeni ile sol BSİ yapılamayan olguların da yutma solunum ilişkilerinin bozulduğunu öngörürsek 30 WS olgusunun 19'unda (%63,3) yutma solunum ilişkisi bozulmuştu 11'inde (%36,7) yutma solunum ilişkisi korunmuştu.

SOL-BSİ yapılan 8 bulbus dışı beyinsapı infarktı olgusunun 2'sinde apne 3'ten fazla bölüktü, 6'sında apne tamdı. 10 bulbus dışı beyinsapı infarktı olgusunun 6'sında yutma solunum ilişkisi korunmuştu, 4'ünde ise yutma solunum ilişkisi bozulmuştu. 2 olgunun ikisinde infarkt alanı bulbusa taşma gösteriyordu. Bir olguda ise akut pontin infarkta ek olarak kronik bulber infarktı mevcuttu.

Yutma solunum ilişkisi NK, WS ve bulbus dışı beyinsapı infarktı olguları arasında karşılaştırıldı. NK grubunda olguların %100 'ünde yutma solunum ilişkisi korunmuş, WS olgularında %37 korunmuş, bulbus dışı beyinsapı infarktı olgularında ise %60 korunmuştu.

DL 1-3 ml olan yani şiddetli disfajisi olan 18 WS olgusunun 17'sinin (%94,4) yutma solunum ilişkisi bozulmuştu. Bulbus dışı beyinsapı infarktı grubunda ise disfajisi şiddetli olan 2 olgu vardı ve ikisinin de yutma solunum ilişkisi bozulmuştu.

DL 5-20 ml olan yani disfajisi orta, hafif düzeyde olan 6 WS olgusundan 5'inin (%83,3) yutma solunum ilişkisi korunmuş, 1'inin (%13,7) bozulmuştu. Bulbus dışı beyinsapı infarktı grubunda ise 7 olgudan 2'sinin yutma solunum ilişkisi bozulmuştu.

Bu sonuçlara göre disfaji şiddeti arttıkça yutma solunum ilişkisi anlamlı olarak bozulmaktadır (WS için  $r=0,56$ ,  $p=0,02$ ).

## Spontan Solunum

25 NK olgusunun 50-100 sn'lik süpürme zamanındaki spontan solunumları amplitüd ve frekanstaki değişkenlik %20-30 civarındaydı. Bu bulgudan yola çıkarak hasta gruplarında amplitüd ve frekansta %50'nin üzerinde değişkenlik gösterenler düzensiz solunum paterni olarak yorumlandı. Düzensiz solunum paterni kendi içinde hafif düzensiz ve şiddetli düzensiz olmak üzere ikiye ayrıldı. Apnelerin olmadığı düzensiz solunuma hafif düzensiz, apnelerin de eşlik ettiği düzensiz solunuma şiddetli düzensiz solunum paterni denildi. Cheyne Stokes solunum paterni olan hastalar ayrıca belirtildi.

Toplamda 30 WS olgusunun 10'unun (%33,3) solunum paterni normal, 20'sinin (%66,7) ise solunum paterni patolojikti.

10 bulbus dışı beyinsapı infarktı olgusundan 7'sinin solunumu düzenli, 3'ünün solunumu ise hafif düzensizdi.

Spontan solunum, WS ve bulbus dışı beyinsapı infarktı arasında karşılaştırıldığında WS grubunda diğer iki gruba göre solunumun belirgin derecede patolojik olduğu bulundu.

Disfajisi şiddetli olan 18 WS olgusundan 3'ünün solunum paterni düzenli, 6'sının solunum paterni hafif düzensiz, 7'sinin solunum paterni şiddetli düzensiz, 2'sinin solunum paterni CS idi. Şiddetli disfajisi olan olguların 3'ünün (%16,7) solunumu düzenli iken 15 (%83,3) olgunun solunumu patolojikti.

Disfajisi orta ya da hafif düzeyde olan 7 WS olgusunun 4'ünde (%57,2) solunum düzenli, 2'sinde (%28,6) solunum hafif düzensizdi. 1 (%14,2) olgunun ise solunumu şiddetli düzensizdi. Bu olgular arasında solunumu CS olan yoktu.

Bulbus dışı beyinsapı infarktında solunumu hafif düzensiz olan 3 olgunun 2'sinin ileri disfajisi, 1'inin hafif disfajisi mevcuttu. Diğer olguların solunumları düzenliydi.

Bu verilere göre WS grubunda disfaji şiddeti arttıkça spontan solunum paterni bozulmaktadır ( $r=-0,48$ ,  $p=0,008$ ).

WS olgularında disfaji şiddeti, yutma solunum ilişkisi ve spontan solunum paterni karşılaştırıldığında şiddetli disfajisi olan ve yutma solunum ilişkileri bozuk olguların çoğunluğunda solunum paternleri patolojikti.

Spontan solunumu bozuk olan olgularda KrMRG'de daha çok orta düzey tutuluğu görüldü.

KrMRG'de respiratuvar nükleus tutuluğu olan olguların %61'inin solunumu patolojikti. NA, NTS ya da ikisinin birlikte tutulduğu 23 olgudan 15'inin solunumu patolojik (%65), 8'inin spontan solunum paterni normaldi.

## WS'da İzlem

Erken dönemde klinik ve elektrofizyolojik olarak bakısı yapılmış olan 30 WS olgusundan 19'una izlem yapılmıştır. Ortalama izlem sayısı 3, ortalama izlem süresi 6 aydır.

İzlemi yapılan 19 olgunun 18'inin ilk bakıda DL'i patolojikti. Ortalama 3 ayda (10 gün-7 ay) 7 olgunun DL'i normale döndü. 8 olgunun DL'de düzelme oldu, 3 olgunun DL'i değişmedi. DL değişmeyen olgulardan birinin DL'i ilk bakıda da normaldi, diğer 2 olgunun ise son bakıları erken dönemdeydi (10 ve 27. Gün). Sonuç olarak DL'i patolojik olan 18 olgunun 15'inin DL'inde ortalama 3 ayda düzelme oldu.

İzlem yapılan WS olgularının ilk bakıda DL'i ortalaması 4,6 ml iken son bakıda 15,6 ml'ye yükselmiştir.

İlk ve son bakıda olguların DD'leri değerlendirildi. İlk bakıda %63 olgunun nazogastrik sondası mevcuttken, son bakıda hiçbir olguda nazogastrik sonda yoktu.

Disfaji limiti ve disfaji derecesi verilerine bakıldığında WS'da disfaji zaman içinde düzelmektedir.

İzlem grubunda spontan solunum paterni değerlendirildiğinde ilk bakıda solunumu düzensiz olan 15 olgudan 8'inin ortalama 5 ayda solunumu düzenli hale gelmişti (Şekil 8.44, 8.45). Solunumu düzenli hale gelmeyen olguların ise solunum paternleri hafif düzensiz olarak saptandı. WS'daki solunum bozukluğu zaman içinde düzelmektedir. Ancak solunumdaki düzelme (ortalama 5 ay) disfajideki düzelmeye (ortalama 3 ay) göre daha geç olmaktadır.

## SONUÇ

Elektrofizyolojik yöntemlerle yutma ve solunumun ayrı ayrı ve her ikisinin birlikteliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, Wallenberg Sendromunda yutma solunum ilişkisinin bozukluğunun sık bir bulgu olduğu ve disfaji şiddetinin bu bozuklukta önemli rolü olduğu saptanmıştır. Ayrıca radyolojik olarak rostral ve orta düzey bulber tutuluşlarda hem disfajinin hem de solunumla ilgili patolojilerin daha sık ve daha belirgin olduğu saptanmıştır. Elektrofizyolojik olarak, yutmanın refleks fazında uzama, yutma solunum ilişkisinin bozulması ve spontan solunum patolojileri bulber bölgedeki yutma ve respiratuvar pattern jeneratörlerin ayrı ayrı ya da birbirleri ile olan ilişkilerinin bozulmasını akla getirmektedir. Medüller tutuluşlu olgularda yutmanın yanında yutma-solunum ilişkisinin ve spontan solunum paterninin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi disfaji şiddetinin saptanması yanında yutma-solunum ilişkisi gibi beyin sapındaki ilgili yapıların integrasyonu hakkında değerli bilgiler vermektedir.

### Kaynaklar

- Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev* 1982;62:129–84.
- Jean A. Brainstem organization of the swallowing network. *Brain Behav Evol* 1984;25:109–16.
- Jean A. Control of the central swallowing program by inputs from the principal receptors. A review. *J Auton Nerv Syst* 1986;10:225–33.
- Jean A. Brainstem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001;81:929–69.
- Donner MW, Bosma JF, Robertson D:. Anatomy and physiology of the pharynx. *Gastrointest Radiol* 1985; 10:196-212..
- Broussard DL, Altschuler SM. Central integration of swallow and airwayprotective reflexes. *Am J Med* 2000a;108(4A):62S–7S.
- Armand L., Christian G; The brainstem respiratory Networks: An overview of half century of research; *Respiratory Physiology and Neurobiology*; 2009
- Ertekin C, Aydogdu I, Tarlaci S, Turman AB, Kiylioglu N.:Mechanisms of dysphagia in suprabulbar palsy with lacunar infarct: *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1370-6.
- Ertekin C, Pehlivan M, Aydogdu I, Ertas M, Uludag B, Celebi G, Yuceyar N. An electrophysiological investigation of deglutition in man. *Muscle Nerve* 1995; 18:1177-1186
- Pehlivan M, Yuceyar N, Ertekin C, Celebi G, Ertaş M, Kalayci T, Aydogdu I: An electronic technique measuring the frequency of spontaneous swallowing (digital phagometer). *Dysphagia* 1996, 11:259 264.



**S-067 Diyabetik Retinopati ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi****Pınar Karakaya, Dr Ali Turhan, Dr Vatan Barışık**

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı  
SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana bilim dalı

**Giriş ve Amaç:** Diyabetik Retinopati(DR) gelişimindeki major patogenetik hipotezler poliyol yolunun aktivasyonu,nonenzimatik glikolizasyondaki artış,vasküler disfonksiyon,lipid metabolizmasının hasarındır.Biz de bu çalışmamızda diyabetik retinopati oluşumunu etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmada hastanemiz endokrinoloji ve diyabet polikliniğinde takip edilen,5 yıldan fazla diyabet yaşı olan Tip2 DM'li,30 retinopatii olan 30 retinopatisi saptanmayan gönüllü 60 hasta incelendi. Hastaların demografik özellikleri,biyokimyasal parametreleri bakıldı.Hastaların tümü mikrovasküler komplikasyonlar açısından tarandı.Gözdibi muayenesi yapıldı. Nefropati açısından değerlendirildi.Nöropati tanısı EMG yapılarak konuldu.

**Bulgular:** Çalışmamızda30 retinopatisi olan 30 retinopatisi olmayan%67.5'i kadın toplam 60 hastayı inceledik.Hastaların ortalama(ort.) yaşı  $59,83 \pm 10,09$ ,ort.DM yaşı  $10,2 \pm 5,79$  idi.Tedavi olarak %57,5'i oral antidiyabetik(OAD),%42,5'i insülin kullanıyordu. Retinopati dışında diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde;tüm grubun kalan %33,8'inde nefropati,%36,3'ünden nöropati bulguları saptandı. DR olan ve olmayan hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Biyokimyasal parametrelerden AKŞ,lipidler,TSH,ürik asit,ile retinopati varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı( $p > 0.05$ ).Ancak TKŞ ,HbA1c,üre düzeyi ile retinopati varlığı arasında oldukça anlamlı ilişki saptandı( $p:0,012$ ).Bu durum nöropatisi olan hastalarda ayrıca nefropatisi olan hastalardada mevcuttur.Özellikle hasta yaşı ve diyabet yaşı retinopati varlığı ile istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişkili çıkarken cinsiyete göre anlamlı bir fark yoktu.Yine HbA1c düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı şekilde retinopatisi olan hastalarda daha yüksek bulundu.Tedaviye göre bakıldığında DR olan hastaların daha çok insülin kullanan hastalar olduğu görüldü.Bu farkın komplikasyonlu DM olduğu için insülin tedavisine geçilen hastalar olduğu kanatine varıldı.

**Sonuç:** Bu çalışmada ;diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerini ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığında ileri hasta yaşı,diyabet yaşı ve kötü kontrollü diyabetin, diyabetik retinopati ile ilişkili olduğunu,diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı. Buda göstermektedirki ; kan şekeri regülasyonu mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik retinopati gelişiminde oldukça önem taşımaktadır.

S-068

## Hipertansif Hastalarda Angiotensin Tip 1 Reseptör Blokörleri ile Tedavi Etkisinin Egzersiz Doku Doppler Ekokardiyografik Parametrelerle Değerlendirilmesi

**Caner Topaloğlu, Uzm. Dr.**

İzmir Ekonomi Üniversitesi, Medical Point Hastanesi, Kardiyoloji AD

**Fatih Yalçın, Prof. Dr.**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji AD

### 1. Amaç

Hipertansiyon (HT), dünyada ve ülkemizde sıklıkla giderek artan ve yarattığı komplikasyonlar nedeniyle toplum sağlığını tehdit eden oldukça önemli bir kronik hastalıktır. Antihipertansif ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle, küresel ortalama kan basıncı (KB) son kırk yılda sabit kalmıştır veya biraz düşmüştür. Buna karşılık, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde HT prevalansı artmıştır. Yetişkinler arasında HT prevalansı, düşük ve orta gelirli ülkelerde (%31,5; 1,04 milyar kişi) yüksek gelirli ülkelere göre (%28,5; 349 milyon kişi) daha yüksektir [1]. Diyetle yüksek miktarda sodyum alımı, yetersiz miktarda potasyum alımı, obezite, alkol tüketimi, diyabetes mellitus (DM), sedanter yaşam, sağlıksız beslenme ve genetik özellikler gibi HT için risk faktörlerinin düzeylerindeki farklılıklar, HT prevalansındaki bölgesel heterojeniteyi kısmen açıklayabilir. Artan prevalansa rağmen, HT farkındalığı, tedavisi ve KB kontrolü oranları halen istenen oranlara ulaşmamıştır [2].

HT ilişkili kalp hastalığı, kardiyovasküler sistemdeki anatomik ve fonksiyonel değişikliklerin bir sonucudur ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH), sol atriyal (LA) genişleme, sol ventrikül (LV) diyastolik işlev bozukluğu, hafif veya belirgin sistolik işlev bozukluğu ve nörohumonal hiperaktivite ile karakterizedir. Bunların hepsi atriyal fibrilasyon (AF), kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı (KAH) ve ani kardiyak ölüme zemin hazırlayan faktörlerdir [3].

HT'nin önlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisine ilişkin olarak, Ortak Ulusal Komite'nin Yedinci Raporu (JNC7-The Joint National Committee 7), HT'nu sistolik KB belli özel gruplar dışında  $SKB \geq 140$  mmHg ve/veya  $DKB \geq 90$  mmHg olarak tanımlamıştır. Bu değerler aynı zamanda JNC7'den sonra bildirilen European Society of Cardiology (ESC) ve JNC8 güncel kılavuzlarında da HT tanı eşik değerleri olarak kabul edilmiştir [4,5].

Konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) ile hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu (EF), subklinik LV sistolik disfonksiyonunu değerlendirmek için yeterince duyarlı değildir. Doku Doppler görüntüleme (TDI), açılı bağımlılığı ve tahmininin tek boyutlu yapısı dahil olmak üzere birçok sınırlamaya sahiptir. 2-D speckle-tracking EKO bu sınırlamaların bazılarının üstesinden gelmek için kullanılmaktadır. Sonomikrometri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karşılaştırmalı çalışmalarda doğruluğu ve klinik kullanılabilirliği gösterilmiştir [6].

Doppler EKO ile erken dönemde saptanan diyastolik disfonksiyon, asemptomatik hastalarda bile KY gelişimi ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür [5]. On yıldan fazla bir süre önce tanımlanan miyokardiyal performans indeksi (MPI) veya Tei indeksi, çeşitli kalp hastalıkları için bir prognoz ve progresyon belirteci olarak tanımlanmıştır [7]. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğunda, kombine sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda MPI kullanılmıştır.

Biz bu çalışmamızda literatürden yola çıkarak anjiyotensin II reseptör blokleri (ARB) olan telmisartan tedavisi alan HT tanılı hastalarda dinlenim ve egzersiz esnasında konvansiyonel EKO ve doku Doppler ultrason (US) yöntemleri kullanılarak miyokard doku hızı analizi ile miyokardiyal sirküler ve longitudinal fonksiyon tespiti, MPI'deki 6 aylık tedavi sonrası değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. Gereç ve Yöntem

**2.1 Çalışma dizaynı:** Çalışmaya Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve esansiyel HT tanısı konulan (JNC-8 kriterlerine göre) ve 18 yaş üstü 26 hasta alındı [4,5]. Hastaların tedavi başlangıcında (0. gün) ve tedavinin altıncı ayında klinik ve EKO karşılaştırıldı.

Tüm hastaların detaylı fizik muayenesi yapıldı. KB standardize bir sfingomanometre ile ölçüldü ve sırtüstü pozisyonda istirahatte 12 derivasyonlu bir elektrokardiyogram (EKG) kaydedildi. EKG, Minnesota kodlarına göre değerlendirildi. Kan şekeri ve kolesterol ölçümü için açlık venöz kan örnekleri kullanıldı. EKG ve Eforlu EKG testi sonrasında çalışmaya uygun olan hastaların dinlenme ile stres esnasında (bisiklet ergometrisi) konvansiyonel EKO ve doku Doppler US kayıtları alındı. HT tanısı konulan tüm hastalara birinci basamak tedavisi olarak ARB (Telmisartan 80 mg/gün) verilerek ayaktan düzenli HT takibine alındı ve 6 ay boyunca takip edilerek tansiyon ölçüm sonuçları, kombinasyon ihtiyacı, yan etki, ilaç uyumu, gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi ve not edildi.

**2.1.1 Dışlama kriterleri:** Yapısal kardiyak hastalık tanısı (konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler), duvar hareket bozukluğu, pozitif eforlu EKG testi, KAH öyküsü, AF, herhangi bir derecede mitral kapak veya aort kapağı darlığı, ikinci dereceden daha fazla mitral ve aort yetersizliği, leaflet hareketlerini kısıtlayan kalsifikasyon varlığı, daha önceden LVH tanısı, LV sistolik disfonksiyonu, kontrolsüz DM, anemi, kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar romatizmal hastalıklar, geçirilmiş kardiyak cerrahi, kollajen doku hastalığı, depo hastalıkları tanısı, ekokardiyografik değerlendirmeyi engelleyen ortopedik problem olan hastalar çalışmaya alınmadı.

**2.1.2 Etik Kurul Onayı:** Her bir deneğin, hastanemizin etik komitesi tarafından onaylı yazılı izinleri alınıp çalışma hakkında bilgilendirilmeleri sağlandı.

**2.2 Konvansiyonel Ekokardiyografi:** EKO incelemeleri 2.5 MHz, Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) kullanılarak 2 boyutlu, M-mod, doku Doppler EKO parametreler elde edildi. LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), duvar hareket skor indeksi temelinde iki bağımsız operatör tarafından yapılan veri toplama ve ortalama değerler gözlemciler arası değişkenlikten kaçınmak için birlikte yorumlandı.

EKG kayıtları ile birlikte LV boyutları, interventriküler septum (IVS) ve LV arka duvar ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle elde edilmiş, LV miyokard kitlesi Devereux ve ark. [8] tarafından tanımlanan şekilde hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI), anatomik kütle için vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı ve LV hipertrofisi LVMI >95 g/m<sup>2</sup> olarak tanımlandı [9]. Göreceli duvar kalınlığına ve LV hipertrofisi varlığına göre hastalar aşağıdaki alt gruplara ayrıldı: "Normal Geometri", "Eşmerkezli Remodelling", "Eksantrik Hipertrofi" ve "Konsantrik Hipertrofi".

Tepe mitral akış hızları, Doppler kullanılarak kaydedildi ve tepe doku hızları, her ikisi de apikal dört boşluk görünümünde renkli doku 2D Doppler görüntüleme kullanılarak izlendi. Doku hızları altı mitral anüler bölgeden ölçüldü ve ortalaması alındı. LV miyokardiyal komponenti, iki, üç ve dört boşluklu apikal görünümünden elde edildi. Kullanılan yöntem daha önceki çalışmalarda ayrıntılı olarak açıklanmıştır [10].

Tüm ölçümler  $\geq 3$  ardışık kalp döngüsünde yapıldı ve son analizler için ortalama değerler kullanıldı. Doppler'den türetilen trans mitral hız ve doku Doppler'den türetilen mitral anüler hızlar, apikal dört oda görüntüsünden elde edildi. Erken diyastolik dalga hızı (E), geç diyastolik atriyal kasılma dalga hızı (A) ve E-dalgası yavaşlama süresi, Doppler kaydı kullanılarak ölçüldü. Triküspid kapağa farklı pencerelerde (apikal dört boşluk, parasternal sağ ventrikül içeri akım görünümü ve parasternal kısa eksen görünümü) Doppler uygulandı. Mitral kapak E tepe/mitral kapak Em (E/e') ve E/A oranları hesaplandı ve hastalara Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) 2016 kılavuzuna dayalı olarak bir diyastolik disfonksiyon derecesi verildi [11].

**2.3 MPI hesaplanması:** Konvansiyonel MPI, Tei ve ark. tarafından tarif edildiği gibi Doppler (PWD-MPI) ile ölçülmüştür [12]. Mitral akışın kesilmesinden başlamasına kadar geçen "a" aralığı, izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), ejeksiyon süresinin (ET) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) toplamına karşılık gelir. Aralık "b", LV çıkış yolu hızının başlangıcından kesilmesine kadar ölçülen ET'ye karşılık gelir. MPI (a-b)/b olarak hesaplandı. Kaydedilen eş zamanlı EKG trase ile dolaylı olarak izole IVKZ ve IVGZ değerleri belirlendi. IVGZ, "d" aralığının (EKG R dalgası tepe noktası ile LV çıkış yolu hızının kesilmesi arasındaki süre) "c" aralığından (EKG R dalgası tepe noktası ile mitral akış hızının başlangıcı arasındaki süre) çıkarılarak ölçüldü.

**2.4 Stress Ekokardiyografi:** Stres esnasında (bisiklet ergometrisi) LV ve kapak fonksiyonları değerlendirilirken parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri kullanıldı. Hastalara dinlenme halinde ve bisiklet egzersizi esnasında EKO parametrelerinin ölçümü kayıt edilmiş egzersiz testi ikişer dakikalık intervallere bölündü. EKG ve tansiyon monitorizasyonu yapılarak KB, dinlenme ve testin her dakikasında ölçüldü, submaksimal egzersizde hastalar kalp hızı 100/dk ulaşıncaya kadar EKO verileri ile değerlendirildi.

**2.5 Çalışmada sonlanım noktası:** Birincil sonlanım noktası tansiyon regülasyonunun telmisartan ile sağlanması olarak planlandı. İkincil sonlanım noktası ise LV sistolik ve diyastolik fonksiyonunda 24. haftaya kadar izlenen değişim olarak alındı. Mitral kapak E/A  $\geq 0.8$ , E/e' < 10 için hastaların normal diyastolik fonksiyon gösterdiği kabul edildi. Ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi için ayrıntılı protokol daha önceki çalışmalarda açıklanmıştır [13].

**2.6 İstatistiksel Analiz:** Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0 programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0,05 (%5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

Çalışmamıza yaş ortalaması  $51.9 \pm 8.54$  yıl olan 26 hasta (16 kadın, 10 erkek) alındı. Tedavi öncesi ortalama sistolik KB (MSBP)  $147,88 \pm 8,38$  mmHg, ortalama diyastolik KB  $90,77 \pm 3,92$  mmHg ve ortalama kalp hızı  $75,81 \pm 9,34$  /dk saptandı. Hastaların 6 aylık Telmisartan tedavisi sonrasında yapılan tekrarlı ölçümleri sırasıyla  $123,27 \pm 9,26$  mmHg,  $76,73 \pm 5,82$  mmHg,  $80,85 \pm 11,20$  /dk saptandı ( $p < 0.05$ ). Hastaların ortalama kan basınçları (MAP) ise  $109,8 \pm 4,6$  mmHg'dan  $92,2 \pm 6,4$  mmHg'a geriledi. Hastalara uygulanan 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası egzersize başlamadan hemen önce alınan sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

3.1 Ekokardiyografik Parametreler: Hastaların ortalama EF ve fractional shortening (FS) ölçümleri sırasıyla  $\%70,04 \pm 6,05$ ,  $\%39,81 \pm 4,83$  saptandı. Septum ve posterior duvar ölçümleri telmisartan tedavisi öncesi sırasıyla  $1,10 \pm 0,16$  cm,  $1,01 \pm 0,13$  cm iken tedavi sonrasında sırasıyla  $0,95 \pm 0,11$  cm,  $0,92 \pm 0,10$  cm saptandı ( $p < 0.05$ ). Hesaplanan LV kitle, LV kitle indeksi ve relatif duvar kalınlıklarındaki tedaviyle olan değişim Tablo 1'de özetlendi.

Tedavi öncesi mitral E dalgası  $0,61 \pm 0,13$  cm/s, mitral A dalgası  $0,76 \pm 0,13$  cm/s ve E deselerasyon süresi (EDEC) değeri  $260,31 \pm 50,72$  olan hastaların telmisartan tedavisi sonrası ölçümler ise sırasıyla  $0,62 \pm 0,08$  cm/s,  $0,69 \pm 0,11$  cm/s,  $206,58 \pm 35,15$  saptandı. Mitral kapak üzerinden ölçülen A dalgası velositesi ve E deselerasyon zamanındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Hesaplanan MPI değerleri ise tedavi öncesi ve sonrasında sırasıyla  $0,55 \pm 0,14$  ve  $0,41 \pm 0,08$  ( $\%25,4$  azalma) saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik bulguları.

	Tedavi Öncesi (Ort $\pm$ SS.)	Tedavi Sonrası (Ort $\pm$ SS.)	p
<b>SVK (g)</b>			
Erkek	212.51 $\pm$ 27.62	174.10 $\pm$ 29.94	<b>0.026</b>
Kadın	164.52 $\pm$ 25.18	145.48 $\pm$ 21.10	<b>0.034</b>
<b>SVKİ (g/m<sup>2</sup>)</b>			
Erkek	104.89 $\pm$ 12.10	85.66 $\pm$ 11.85	<b>0.039</b>
Kadın	88.09 $\pm$ 16.61	77.41 $\pm$ 11.02	<b>0.045</b>
<b>Mitral E (cm/sn)</b>	0.61 $\pm$ 0.13	0.62 $\pm$ 0.08	0.828
<b>Mitral A (cm/sn)</b>	0.76 $\pm$ 0.13	0.69 $\pm$ 0.11	0.041
<b>EDEC</b>	260.31 $\pm$ 50.72	206.58 $\pm$ 35.15	<b>0.017</b>
<b>RDK</b>	0.42 $\pm$ 0.07	0.39 $\pm$ 0.06	<b>0.043</b>

Paired Samples T Test (Bootstrap)

SVK: Sol ventrikül kitle; SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi; EDEC: E deselerasyon süresi; RDK: Relatif Duvar Kalınlığı, cm: santimetre, g: gram; sn: saniye; Ort: Ortalama; SS.: Standart sapma

**3.2 Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreler:** Telmisartan tedavisi sonrası S dalga velositesindeki artış, A dalga velositesindeki azalma, IVKZ ve IVGZ de anlamlı azalma sağlandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası istirahat doku Doppler bulguları.

	<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>Tedavi Sonrası</b>	<b>p</b>
	<b>(Ort±SS.)</b>	<b>(Ort±SS.)</b>	
<b>Septal</b>			
<b>Sm</b>	0.07±0.008	0.08±0.010	<b>0.046</b>
<b>Em</b>	0.07±0.016	0.07±0.018	0.831
<b>Am</b>	0.10±0.014	0.09±0.014	<b>0.044</b>
<b>IVKZ</b>	62.69±15.76	50.54±11.20	<b>0.027</b>
<b>KZ</b>	88.09±16.61	283.88±31.31	<b>0.01</b>
<b>IVGZ</b>	100.46±16.43	78.81±16.78	<b>0.023</b>
<b>MPI</b>	0.57±0.11	0.45±0.09	<b>0.045</b>
<b>Lateral</b>			
<b>Sm</b>	0.08±0.015	0.09±0.020	<b>0.046</b>
<b>Em</b>	0.09±0.028	0.11±0.029	<b>0.032</b>
<b>Am</b>	0.11±0.026	0.11±0.029	0.633
<b>IVKZ</b>	67.58±17.93	50.62±10.73	<b>0.036</b>
<b>KZ</b>	284.62±28.02	286.88±35.40	0.914
<b>IVGZ</b>	78.69±15.48	59.38±16.99	<b>0.028</b>
<b>MPI</b>	0.51±0.09	0.37±0.06	<b>0.03</b>

Paired Samples T Test (Bootstrap)

Sm: ortalama LV myokardiyal tepe sistolik velosite; Em: ortalama SV miokardiyal erken diyastolik velosite; Am: mean LV myokardiyal geç diyastolik velosite; IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı; KZ: Kontraksiyon zamanı; MPI: Miyokard performans indeksi; IVKZ: izovolümetrik kontraksiyon zamanı; Ort: Ortalama; SS.: Standart sapma

**3.3 Stres Egzersiz Sonrası Ölçümler:** 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası lateral bölge S ve E dalgaları velositesindeki artış, IVKZ, KZ ve IVGZ'daki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). A dalga velositesindeki değişimde anlamlı farklılık bulunmadı. Telmisartan tedavisi sonrası septal ve lateral bölgeden ölçülen MPI değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası septal bölge ölçülen IVKZ ve IVGZ'daki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte stress egzersizi sırasında ölçülen S, E ve A dalga velositesindeki ve KZ'daki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası egzersiz doku Doppler bulguları.

	Tedavi Öncesi (Ort±SS.)	Tedavi Sonrası (Ort±SS.)	p
<b>Septal</b>			
Sm	0.09±0.013	0.09±0.012	0.678
Em	0.11±0.026	0.12±0.025	0.714
Am	0.09±0.025	0.08±0.023	0.636
IVKZ	43.62±12.32	39.04±9.16	<b>0.021</b>
KZ	264.19±21.56	264.58±20.79	0.896
IVGZ	61.73±14.55	47.50±10.14	<b>0.034</b>
MPI	0.39±0.07	0.32±0.05	<b>0.037</b>
<b>Lateral</b>			
Sm	0.10±0.017	0.12±0.016	<b>0.035</b>
Em	0.14±0.028	0.16±0.031	<b>0.03</b>
Am	0.10±0.020	0.11±0.026	0.752
IVKZ	49.88±13.36	38.77±8.0	<b>0.025</b>
KZ	268.92±28.15	255.77±23.4	<b>0.041</b>
IVGZ	54.62±13.57	40.77±9.74	<b>0.039</b>
MPI	0.38±0.08	0.30±0.04	<b>0.027</b>

#### Paired Samples T Test (Boostrap)

Sm: ortalama LV miyokardiyal tepe sistolik velosite; Em: ortalama SV miyokardiyal erken diyastolik velosite; Am: mean LV miyokardiyal geç diyastolik velosite; IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı; KZ: Kontraksiyon zamanı; IVKZ: izovolümetrik kontraksiyon zamanı; MPI: Miyokard performans indeksi; Ort: Ortalama; SS.: Standart sapma

#### 4. Tartışma ve Sonuç

HT tedavisinde önemli bir ilaç olan ARB blokeri Telmisartan KB'nı istikrarlı şekilde düzeltmeye yardımcı olur iken LVH'yi de geriletmektedir. Çalışmamızda telmisartanla tedavi edilen HT hastalarında hastalarımızda LVH ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme istirahat ve stres sonrası miyokardiyal fonksiyonlar üzerine de gösterildi. HT'da LVH'ye bağlı diyastolik disfonksiyon geliştiği ve sistolik tepe velositesi (Sm) değerlerinde düşüklük tespit edildiği bilinmektedir [14]. Çalışmamızda telmisartan tedavisi ile hipertansif hastalarda gözlenen azalmış Sm değerlerinde ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme saptadık.

HT'nun neden olduğu hedef organ hasarı toplumda en önemli sağlık sorunlarından biridir. AT-II reseptörleri kardiyomyositler, kardiyak fibroblastlar ve koroner arterler içinde karakterizedir. AT-II'nin vasküler düz kas hücrelerini ve miyosit hücrelerinde hipertrofiye neden olduğu, aldosteronun ise kollajen içeriğinde artışa ve miyokard fibrozisi gelişimini artırdığı, sonuçta sol ventrikül disfonksiyonu gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkilerini yüksek oranda AT1 reseptörleri ile meydana getirmektedir. HT, artmış AT-II düzeyi ile ilişkili olup afterloada artışa ek olarak LVH'da progresyona neden olmaktadır. KAH ve LVH'inde egzersiz esnasında LV dolmuş basıncının arttığı gösterilmiştir ve her iki durum şiddetli LV disfonksiyonla ilişkilidir [15].

HT'nun tedavisinin toplum sağlığı açısından hedefi, kardiyovasküler ve renal nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır ve antihipertansif tedavi ile KB düşürüldüğünde LVH önemli ölçüde engellenebilmektedir [16]. Klinik çalışmalarda antihipertansif tedavi, inme, KAH ve KY insidansında sırasıyla %35-40, %20-25, %50'nin üzerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur. Framingham Kalp Çalışmasının 2604 bireyinin 4 yıllık takibinde yapılan bir analizde, zaman içinde LV geometrik paternindeki dinamik değişikliklerin toplumda yaygın olduğunu ileri sürüldü. Normal geometriye sahip kişilerin %19.45'inde konsantrik remodelling ve %12'sinde LVH geliştiği saptandı. Ayrıca, LVH'li hastalar vakaların %41.85'inde normal yapısına gerilerken, %43.9'unda bir dereceye kadar LVH ile kalmıştır. Daha yüksek KB, daha yüksek vücut kitle indeksi, ileri yaş ve erkek cinsiyet, LV geometrisindeki olumsuz bir değişikliğin ana klinik öngördürücüsü olarak bulundu [17]. Hipertansif hastalarla angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ile tedavinin LVH, plazma atrial natriüretik peptid (ANP) seviyelerini, sol atrial volümünde anlamlı azalma sağladığı ve LV dolmuş Doppler parametrelerini düzelttiği bilinmektedir [18,19]. 109 tedavi çalışmasının meta analizinde hipertansif hastalarda LV kitlesinin gerilemesinde ACE inhibitörlerinin  $\beta$ -blokerler, kalsiyum antagonistleri ve diüretiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir [20].

Günümüzde farklı kullanım oranları olmakla birlikte bildiğimiz sekiz ARB vardır: azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan ve valsartan. Moleküler farklılıkları nedeniyle bu ajanlar, klinik etkinliği etkilemesi muhtemel olan farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde önemli farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar lipofilisite, dağılım hacmi, biyoyararlanım, biyotransformasyon, plazma yarı ömrü, reseptör afinitesi ve eliminasyon ile ilgilidir [21]. ARB'lerin en lipofilik olanı olarak telmisartanın diğer ARB'lerle karşılaştırıldığında uzun süreli antihipertansif etkileri, muhtemelen bu ajanın yaklaşık 24 saatlik en uzun plazma eliminasyon yarı ömrüne ve ayrıca AT1 reseptörüne en yüksek afiniteye sahip olmasına bağlıdır. Telmisartan ayrıca doku/organ penetrasyonunu kolaylaştıran en yüksek dağılım hacmine sahiptir. Ayrıca, peroksizom proliferatörünün aktive ettiği reseptör-gammanın kısmi bir agonisti olarak telmisartan, hipertansiyonun yanı sıra insülin direnci ve glukoz intoleransı olan hastalarda avantajlar sunabilir. Telmisartanın bu benzersiz özellikleri, uzun süreli tansiyon kontrolü ve kardiyovasküler koruma gibi bir dizi klinik avantajla kendini gösterir [18]. Çalışmamızda bu nedenle telmisartan altın standart bir tedavi seçeneği olarak değerlendirildi ve tercih ettik.

Wienen ve ark'ları [22] telmisartanın; sistolik KB 13.3 mmHg, diyastolik KB 9.8 mmHg'lık azalma sağladığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda telmisartan alan hastalarımızda, sistolik KB 24,61 mmHg (%16,6), diyastolik KB 14,03 mmHg (%15,4), ortalama KB ise, 17,56 mmHg (%15,9)'lık bir azalma izledik.

LVH, HT'lu hastalarda önemli bir durumdur. KAH'ı da içeren non-fatal kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde anlamlı mortalite artışı ile ilişkilidir. ARB'lerin LVH'ni geriletmediği, KB düşürücü etkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hipertansif hastalarda ARB'lerin kullanımı ile AT-II reseptörlerin blokajı sağlanarak miyokardiyal doku üzerindeki yararlı etkileri ekokardiyografide doku Doppleri ile objektif şekilde gösterilmektedir. Esansiyel HT'lu hastalarda kandesartan ile yapılan kısa süreli tedavi ile sol ventrikül kitlesinde gerileme olduğu gözlenmiştir [18].

AT-II'nin sempatik sinir sistemini aktive ederek katekolamin salınımını arttırdığı bilinmektedir. HT hastalarında vücut ve renal norepinefrin seviyelerinde artış olduğu, kardiyak norepinefrin seviyesinin sol ventrikül kitle indeksi ile pozitif korele olduğu görülmüştür [23]. ARB'ler ile AT-II AT1 reseptörleri bloke edildiğinde norepinefrin ve epinefrin salınımında azalma olmaktadır. Bununla birlikte telmisartan 80 mg/ HCTZ 12.5 mg kombinasyon tedavisinin nifedipin GITS 60 mg tedavisine göre sempatik aktivasyon olmaksızın KB kontrolü sağladığı gösterilmiştir [24]. Nifedipinin egzersiz esnasında kalp hızını anlamlı olarak azalttığı fakat kardiyak outputta hem dinlenme hem de egzersiz esnasında hafif artış yaptığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda da bu bilgilere paralel şekilde ATII inhibitörü olan telmisartanın anlamlı olarak sol ventrikülün kitlesini geriletmediği, dinlenme ve egzersiz esnasında sistolik KB'daki düşüşün daha anlamlı olduğu görülmüştür. Ayrıca egzersiz esnasında kalp hızı ve kardiyak outputta değişiklik yapmadığı ve egzersiz esnasında plazma norepinefrin salgısını anlamlı olarak baskıladığı bilinmektedir.

Telmisartanın, LVH'ı geriletmediği bilinmektedir. Galzerano ve ark. [25] telmisartan ve karvedilolü benzer oranda KB düşmesi sağlamasına rağmen telmisartan, karvedilolden daha etkin LVH'ı geriletmediğini, LV kitle indeksi daha fazla gerileme sağladığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak telmisartanla tedavi edilen hastalarımızda LVH ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme sadece istirahatte değil stres sonrası miyokardiyal fonksiyonlar üzerine de gösterilmiştir. HT'da LVH'a bağlı diyastolik disfonksiyon geliştiği ve Sm değerlerinde düşüklük tespit edildiği bilinmektedir [14]. Çalışmamızda telmisartan tedavisi ile hipertansif hastalarda gözlenen azalmış Sm değerlerinde ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme tespit ettik.

Bununla birlikte öksürük, anjiyoödem, ortostatik hipotansiyon, diyare, uykusuzluk, kramp, döküntü, anksiyete, üre ve kreatinin yükselmesi gibi yan etkileri telmisartanın beklenen olası yan etkileridir. Biz çalışmamızda telmisartan kullanan hastalarımızda yan etki izlemedik.

Sonuç olarak; HT tanılı hastalarda 6 aylık telmisartan tedavisi sonrasında ortalama arteriyel KB'nı dengelemeye ek olarak prognoz üzerine bağımsız bir parametre olduğu bilinen LVH'ında gerileme ve miyokardiyal fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri istirahate ve stres sonrası da gösterilmiştir. Bu konuda daha farklı yaş ve özelliklere sahip geniş gruplardan gelen verilere ihtiyaç vardır.

## 5. Kısıtlılıklar:

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın doğası gereği yeni tanı almış ve dahil edilme kriterleri nedeni ile az sayıda hasta çalışmamıza uygun özelliklere sahipti. Bu nedenle örneklem boyutumuz bulduğumuz önemli klinik bulguları genellemek için yeterli düzeye ulaşamadı. Bununla birlikte hastaların HT tanı ve tedavileri sürecinde tansiyon ölçümlerine ek olarak telmisartan tedavisinin kardiyak yapı ve fonksiyonu üzerindeki etkilerinin de yorumlanması bakımından önemli bir özelliğe sahip olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. Referanslar

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020 Apr 5,16(4):223–37.
2. Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2020 Apr,38(4):579–87.
3. Okwuosa TM, Soliman EZ, Lopez F, Williams KA, Alonso A, Ferdinand KC. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular disease risk prediction and reclassification in blacks and whites: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Heart Journal*. 2015 Jan,169(1):155–161.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018 Oct,36(10):1953–2041.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014 Feb 5,311(5):507.
6. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jul,28(7):727–54.
7. Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. Tei Index in Fabry Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 Sep,24(9):1026–32.
8. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *American Journal of Cardiology*. 1986 Feb,57(6):450–8.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan,28(1):1-39.
10. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017 Mar,10(3).
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Apr,29(4):277–314.
12. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 1995 Dec,26(6):357–66.
13. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Apr,41(8):1380–6.
14. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DWM. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *American Heart Journal*. 1996 Oct,132(4):721–5.
15. Elton TS, Martin MM. Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Regulation. *Hypertension*. 2007 May,49(5):953–61.
16. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of Systolic Blood Pressure in Older Americans. *Hypertension*. 2000 May,35(5):1021–4.
17. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. The Natural History of Left Ventricular Geometry in the Community. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Sep,7(9):870–8.
18. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Beneficial effects of telmisartan on left ventricular structure and function in patients with hypertension determined by two-dimensional strain imaging. *Journal of Hypertension*. 2009 Sep,27(9):1892–9.
19. Futai R, Ito T, Kawanishi Y, Terasaki F, Kitaura Y. Olmesartan ameliorates myocardial function independent of blood pressure control in patients with mild-to-moderate hypertension. *Heart Vessels*. 2009 Jul 22,24(4):294–300.
20. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. 1992 Jan,5(2):95–110.
21. Burnier M. Telmisartan: A Different Angiotensin II Receptor Blocker Protecting a Different Population? *Journal of International Medical Research*. 2009 Dec 1,37(6):1662–79.
22. Wienen W, Entzeroth M, Meel JCA, et al. A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. *Cardiovascular Drug Reviews*. 2006 Jun 7,18(2):127–54.
23. Krum H, Lambert E, Windebank E, Campbell DJ, Esler M. Effect of angiotensin II receptor blockade on autonomic nervous system function in patients with essential hypertension. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2006 Apr,290(4):H1706–12.
24. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effect of Telmisartan/Hydrochlorothiazide Combination Versus Nifedipine GITS on Ambulatory Blood Pressure and Sympathetic Activation. *American Journal of Hypertension*. 2005 May,18(5):577–83.
25. Galzerano D. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vascular Health Risk Management*. 2010 Mar,113.



## S-069 Tinnitus ve Uyku Bozuklukları İlişkisi

**Op.DR.Berzan HAZNEDAR**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi KBB**

**Kliniği Diyarbakır**

### Giriş

Uyku bozuklukları ve tinnitus (kulak çınlaması), dünya genelinde önemli bir kesimi etkileyen iki yaygın sağlık sorunudur. Uyku bozuklukları, uyku kalitesini ve süresini etkileyen çeşitli rahatsızlıkları kapsar ve genel sağlık durumu ve günlük işlevselliği olumsuz yönde etkiler. Diğer yandan, tinnitus, dışarıdan gelen herhangi bir işitsel uyaran olmadan algılanan seslerle karakterize edilir ve zil sesi, vızıltı veya hışırtı gibi hayali sesler olarak ortaya çıkar. Tinnitus ve uyku bozuklukları, fiziksel, duygusal ve bilişsel sağlık üzerinde derin etkilere sahip olabilir, bu nedenle yaşam kalitesine ciddi zorluklar getirebilir. Yapılan çalışmalar insomnia'sı olan kişilerde 1,7 kat fazla tinnitus tanısı saptamıştır. Yüksek veya çok gürültülü kulak çınlaması olanlarda bu risk 3.3 kata kadar çıkmaktadır (1). Bir başka çalışmada ise tinnitüsü olan kişilere bir uyku bozukluğu anketi yapılmış ve katılımcıların %76'sı bir uyku bozukluğu tariflemişlerdir (2).

Bu çalışmamızda literatürde oldukça az araştırılmış bir konu olan tinnitus ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceledik.

### Materyal ve Metod

Bu retrospektif vaka kontrol çalışması 01 Ocak 2018 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma hastanesi KBB polikliniğine başvuran ve tinnitus tanısı alan, 18-55 yaş arası ve bilinen kronik hastalığı olmayan bireyleri değerlendirmektedir. Poliklinik kayıtlarında insomnia tarifleyen veya bu dönemde uyku bozukluklarının herhangi bir alt tipi ile tanı almış hastalar (ICD kodları tarandı, hastalara herhangi bir anket uygulanmadı) tanımlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, BMI, sigara içiciliği, meslekleri gibi klinik özellikleri not alındı.

### İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi için SPSS Version 15.0 for Windows kullanıldı. Tanımlayıcı İstatistikler: Yaş ve BMI ortalama  $\pm$  Standart sapma ile gösterildi. Kategorik veriler basit matematiksel ortalamalar ve yüzdeler ile gösterildi. Kategorik değişkenler Fisher Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki

ilişkiyi incelemek ve bir değişkenin diğer değişkenleri nasıl etkilediğini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri kullanıldı. İki grup karşılaştırması Bağımsız T örneklem testi ile yapıldı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Toplam 112 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 23'ünde (%20.5) (insomnia, hipersomnia, uykuya dalamama) vardı. Hastaların ortalama yaşı  $38.12 \pm 11.35$  idi ve %48,21'i kadındı. Uyku bozukluğu tanısının %60.8'i KBB polikliniğindeki hasta ifadelerine göre kalamı da o dönem psikiyatriden alınmış tanılara göre konuldu. Hastaların demografik verileri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri

Yaş, yıl	$38.12 \pm 11.35$
Cinsiyet, kadın/erkek, %	42.21/57.79
BMI, $\text{kg/m}^2$	$27.16 \pm 3.29$
Sigara içiciliği, evet/hayır, n	44/68
Uyku bozukluğu, evet/hayır, n (İnsomnia, hipersomnia, uykuya dalamam, uyku terörü, uyurgezerlik...)	23/89
Psikiyatrik/KBB uyku bozukluğu tanısı	8/15
Ortalama tinnitus süresi, hafta	27,3 hafta
Ortalama uyku bozukluğu süresi	20,6 hafta

Tinnitus ile BMI arasında zayıf bir korelasyon vardı ( $p=0.059$ ,  $r=0.199$ ). Sigara içiciliğinin tinnitus üzerinde etkisi regresyon analizinde görülmedi ( $p=0.125$ ,  $r^2=0.09$ ). Uyku bozukluğu tanısı alan hastaların 8'i psikiyatride de uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete dahil tanıları vardı.

Uyku bozukluğu ve tinnitus tanısı olan hastalar sadece tinnitus tanısı olan hastalara göre daha fazla sigara içen ( $p=0.042$ ), daha yaşlı ( $p=0.019$ ), kadın üstünlüğü ( $p=0.006$ ) ve BMI indeksi yüksek ( $0.010$ ) olan bir grubu temsil ediyordu (Tablo 2). İnsomniası olan kadınların %57.1'i ev hanımları idi.

**Tablo 2.** Uyku bozukluğu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	Tinnitus, n=89	Tinnitus + Uyku Bozukluğu, n=23	P değeri
Yaş, yıl	$42.15 \pm 13.24$	$34.26 \pm 9.12$	<b>0.019</b>
Cinsiyet, kadın/erkek, n	34/55	14/9	<b>0.006</b>
BMI, $\text{kg/m}^2$	$25.18 \pm 2.44$	$28.66 \pm 3.87$	<b>0.010</b>
Sigara içiciliği, evet/hayır, n	33/56	11/12	<b>0.042</b>
Ev hanımı, evet/hayır, n	14/20	8/6	<b>0.035</b>

Yaş, cinsiyet, BMI, Sigara içiciliği, ev hanımı olma durumlarının tinnitus ve uyku bozukluğu üzerine olan etkileri tek ve çok değişkenli analizler ile değerlendirildi (Tablo 3). Sonuçta uyku bozukluğu ve tinnitus ilişkisi üzerinde en önemli etken yaş olarak gösterildi ( $p=0.038$ , CI %95 [0.635 – 0.978])

		Univariate		Multivariate	
		p	CI%95	p	CI95%
<b>Tinni tus</b>	Yaş, yıl	<b>0.045</b>	0.135 - 1.237	0.069	0.455 – 0.912
	Cinsiyet, kadın/erkek, n	<b>0.032</b>	0.655 – 0.978	0.086	0.598 – 0.994
	BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.078	1.145 - 1.698		
	Sigara içiciliği, evet/hayır, n	0.125	0.612 – 0.933		
	Ev hanımı, evet/hayır, n	0.086	0.235 – 0.912		
<b>Uyku Bozu kluğu + Tinni tus</b>	Yaş, yıl	<b>0.032</b>	0.578 - 0.916	<b>0.038</b>	0.635 – 0.978
	Cinsiyet, kadın/erkek, n	<b>0.049</b>	0.436 – 0.963	0.092	0.521 – 0.960
	BMI, kg/m <sup>2</sup>	<b>0.055</b>	1.054 – 1.972	0.086	1.232 – 1.866
	Sigara içiciliği, evet/hayır, n	0.105	0.455 – 0.875		
	Ev hanımı, evet/hayır, n	0.112	0.505 – 0.906		

## Tartışma

Tinnitus ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Uyku bozuklukları tinnitüsü tetikleyebilir veya şiddetlendirebilirken, tinnitus da uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu iki sağlık sorununun bir arada ele alınması ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol oynayacaktır. Çalışmamızda tinnitus tanısı alan hastaların %20.5'inde bir uyku bozukluğu komponenti saptanmıştır. Çok değişkenli analizler uyku bozukluğu ve tinnitüsü olan kişilerde en önemli risk faktörünün artan yaş olduğunu göstermiştir.

Tinnitus şikayeti olan kişiler uyku kalitelerini kötü olarak değerlendirirler. Pek çok çalışma bu veriyi destekler (3,4). Yaşla birlikte tinnitus görülme sıklığında ki artış ile uyku kalitesinde ki azalma bir korelasyon gösterir (5). Yine diyabet, hipertansiyon, OSAS, kalp yetersizliği, diüretik kullanımı ve depresyon ile tinnitus arasında ilişki gösterilmiştir. Biz çalışmamızda kronik hastalıkları olmayan nispeten genç bir hasta grubunu (38.12±11.35) değerlendirdik. Sonuçta ev hanımı olmak, artan yaş, kadın cinsiyet, yüksek BMI ve sigara içiciliği tinnitüsü ve uyku bozukluğu olan grupta daha yüksek

olmasına rağmen daha ileri regresyon analizleri bu iki bozukluğun birlikteliği için en yüksek riskin yaşı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak uyku bozuklukları tinnitus ve tinnitus da uyku bozuklukları için bir risk faktörüdür. Bu bozukluklarla gelen hastalarda iki durumun birlikte olabileceği gerçeği göz önüne alınarak tedavi yaklaşımları göstermek yararlı olacaktır.

**Limitasyonlar:** Ancak, bu çalışmanın sınırlamaları da göz önünde bulundurulmalıdır. Kesitsel bir tasarım kullanıldığı için neden-sonuç ilişkileri doğrulanamamıştır. Ayrıca, örneklemin küçük olması ve çalışmanın tek bir merkezde yapılmış olması genellemeleri kısıtlayabilir. Gelecekte daha büyük örneklerle ve uzun vadeli takip çalışmalarıyla bu ilişkilerin mekanizması daha iyi anlaşılabilir.

## REFERANSLAR

1. Izuhara K, Wada K, Nakamura K, et al. Association between tinnitus and sleep disorders in the general Japanese population. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122(11):701-706. doi:10.1177/000348941312201107
2. Schecklmann M, Pregler M, Kreuzer PM, et al. Psychophysiological Associations between Chronic Tinnitus and Sleep: A Cross Validation of Tinnitus and Insomnia Questionnaires. *Biomed Res Int.* 2015;2015:461090. doi:10.1155/2015/461090
3. Gallo KEB, Corrêa CC, Gonçaves CGO, et al. Effect of Tinnitus on Sleep Quality and Insomnia. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2023;27(2):e197-e202. Published 2023 Mar 22. doi:10.1055/s-0041-1735455
4. Fioretti AB, Fusetti M, Eibenstein A. Association between sleep disorders, hyperacusis and tinnitus: evaluation with tinnitus questionnaires. *Noise Health.* 2013;15(63):91-95. doi:10.4103/1463-1741.110287
5. Hébert S, Carrier J. Sleep complaints in elderly tinnitus patients: a controlled study. *Ear Hear.* 2007;28(5):649-655. doi:10.1097/AUD.0b013e31812f71cc

S-070

## The Effect of Hot Pepper, Sumac, and Chewing on Incretin and Cholecystokinin Hormone Secretion

### Acı Biber, Sumak ve Çiğnemenin İnkretin ve Kolesistokinin Hormonların Salgısı üzerindeki Etkisi

Mahmud İslam<sup>1</sup>, Goncağül Haklar<sup>2</sup>, Jens F. Rehfeld<sup>3</sup>, Jens Juul Holst<sup>4</sup>, Fatma Esra Güneş<sup>5</sup>, Neşe İmeryüz<sup>6</sup>

#### Affiliations of authors:

1 Sakarya University, Faculty of Medicine, Division of Nephrology, Türkiye

2 Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Türkiye

3 Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark

4 The NNF Center for Basic Metabolic Research and Department of Biomedical Sciences, the Panum Institute, University of Copenhagen, Denmark.

5 Istanbul Medeniyet University Faculty of Health Sciences Department of Nutrition and Dietetics, Türkiye

6 Marmara University, Faculty of Medicine, Division of gastroenterology, Türkiye

#### Information (ORCID, E-mail)

	E-mail	ORCID
Mahmud islam	drisleem@gmail.com	0000-0003-1284-916X
Goncağül Haklar	goncahaklar@marmara.edu.tr	0000-0003-4037-283X
Jens F. Rehfeld	jens.f.rehfeld@sund.ku.dk	0000-0002-4718-9571
Jens Juul Holst	jjholst@sund.ku.dk	0000-0001-6853-3805
Fatma Esra Güneş	fatmaesra.gunes@medeniyet.edu.tr	0000-0002-1348-6033
Neşe İmeryüz	nimeryuz@yahoo.com	0000-0003-1495-7009

Corresponding Author:

Mahmud İSLAM

Tel: 00905556551458

E-mail: [drisleem@gmail.com](mailto:drisleem@gmail.com), [mislam@sakarya.edu.tr](mailto:mislam@sakarya.edu.tr)

## INTRODUCTION

Nutrition is essential for maintaining a healthy lifestyle. The central centers regulating feeding behavior are located in the brain, particularly in the hypothalamus and its surroundings (1). Signals from adipose tissue, the gastrointestinal system, and other organs involved in metabolic events reach the central nervous system through neural and humoral mediators. Necessary adjustments are made, and then these signals are transmitted to the periphery through neural, endocrine, and paracrine mediators (2).

Several hormones play a role in appetite regulation, including cholecystokinin (CCK), gastrin, ghrelin, gastric inhibitor peptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), GLP-2, motilin, oxyntomodulin, postprandial insulin and hyperglycemia (PHI/PHV), pancreatic polypeptide (PP), peptide YY3-36 (PPY3-36), secretin, somatostatin, leptin, bombesin, gastrin-releasing peptide (GRP), and apolipoprotein A/V (APO-A/V) (3-6). Among these hormones, GIP is closely related to fat metabolism (7). Although the mechanisms of GIP secretion are not fully understood, various studies have observed that it is influenced by the type of meal and the composition of consumed fats (7, 8). It is thought that sensory afferent nerves of the intestine and enteroendocrine cells play a role in this secretion (9).

The fact that GIP secretion starts to increase immediately after a meal (5-15 minutes) suggests that central mechanisms may also play a role in the control of hormone secretion (10). GIP is also present in saliva, and the amount of GIP in saliva decreases after meals (10). Chewing is probably decreasing GIP levels (11). Postprandial plasma levels of CCK can vary depending on the content of the food consumed. While both CCK and GLP-1 are involved in appetite regulation and satiety, their interactions and potential effects on each other are still being studied, and the precise relationship between postprandial CCK levels and GLP-1 remains unclear (12).

Capsaicin is one of the main components of chili pepper (13). Thousands of transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1; capsaicin receptor) receptors are found on sensory nerves. Capsaicin activates the TRPV1 channel, which is predominantly expressed in sensory neurons. Activation of the TRPV1 channel leads to the influx of calcium ions (Ca<sup>2+</sup>) into the sensory nerve cells, resulting in depolarization and the generation of action potentials. However, the exact action of capsaicin on gastrointestinal motility is unclear (14, 15).

Capsaicin increases blood flow in the gastrointestinal system. Its effects on fat absorption and energy are believed to occur through sympathetic activity. It has been shown that it has a positive effect on appetite and fat metabolism (16, 17). It is thought that dietary chili pepper supplementation or using it as a food additive, with an ideal dosage, maybe a tentative method for capsaicin to play its protective roles in metabolic health (18). Smeets et al. reported that an acute lunch containing capsaicin had no effect on satiety, energy expenditure, and peptide YY but increased GLP-1 and tended to decrease ghrelin (18). GIP, which is highly likely to undergo changes in its blood levels due to capsaicin administration, was not studied in these experiments.

Another spice that is expected to alter peptide hormones secreted from the intestine is sumac. It has been shown that sumac extracts lower blood sugar levels in humans and inhibit carbohydrate digestion enzymes such as amylase and alpha-glucosidase in vitro environments (19,20). It has been demonstrated that inhibitors of amylase and alpha-glucosidase when given with or before a meal, increase GLP-1 levels and decrease GIP levels (21,22). Whether sumac has a similar effect is not yet known.

This study is to investigate the effects of capsaicin, chewing, and sumac on metabolic parameters and gastrointestinal function in healthy volunteers by examining the influence of these dietary factors on various metabolic parameters such as glucose, insulin, GLP-1, GIP, and CCK levels. We also aim to assess the impact of capsaicin, chewing, and sumac on gastrointestinal function, including bowel movements, stool consistency, and appetite levels.

## MATERIAL AND METHODS

### *Participants and Study Design*

A total of 35 volunteers enrolled in the study. Twenty-five individuals were involved in peptide measurements, while 10 individuals were involved in stool characterization. Volunteers were recruited by posting advertisements explaining the experiment and its purpose at the Marmara University Faculty of Medicine Hospital. Those who responded to the advertisements were interviewed face-to-face, provided with detailed information, and enrolled in the study after giving written consent. The study received approval from the Marmara University Ethics Committee in June 2009 (Ethics Committee decision no. MAR-Y4-2009-0226, dated June 5, 2009). One participant who was involved in the chewing experiments was excluded from the study because they were diagnosed with type 2 diabetes. Another participant did not attend the experiments in the second week, so their data were not used. The total number of completed participants in the study is 33.

All participants' height and weight were measured, and their body mass index (BMI) was calculated ( $BMI = \text{Body Weight (kg)} / \text{Height (m)}^2$ ). Individuals with a BMI between 20-25  $\text{kg/m}^2$  were considered to have a normal weight, those with a BMI between 25-30  $\text{kg/m}^2$  were considered overweight, and those with a BMI above 30  $\text{kg/m}^2$  were considered obese.

Inclusion criteria: Healthy male volunteers between the ages of 18-40 without any known illnesses were included in the study.

**Exclusion criteria:** Individuals who have consumed water within the past 2 hours or have chewed gum, individuals who have smoked within the past 12 hours, individuals who have taken any medication within the past week, individuals who have had a febrile illness within the past week, individuals who have attempted to follow any diet program within the past month, individuals who have experienced a weight change of more than 5% in the past 3 months, individuals with a BMI over 30 for meal-based studies, individuals who have consumed more than 210 grams of alcohol per week, and individuals with systemic illnesses.

### **Experimental Groups**

**Capsaicin group (n=10):** A meal containing a total of 467 kcal was given. The meal consisted of 100 g of eggs, 10 g of butter, 30 g of low-fat cheese, and 70 g of white bread, with a composition of 22% protein, 46% fat, and 32% carbohydrates. The participants were given the meal with or without the addition of 1 g of capsaicin, with at least a one-week interval between the two conditions. Blood samples were taken at 0-5-10-25-45-60-120 and 180 minutes after the meal. Four hours after the meal, all participants were allowed to eat until they were full at a buffet, and the amount and type of food consumed were recorded. The participants' hunger and satiety levels were recorded using a visual scale before and after each meal.

The Capsaicin content of the red pepper ingested with the meal was determined by a High-Performance Thin Layer Chromatography (E Yeşilada) using methanolic extracts at Yeditepe University Faculty of Pharmacy.

**Chewing group (n=11):** Participants chewed sugar-free and non-sweetened FALIM gum for 5 minutes. Blood samples were taken at 0-5-10-25-45 and 60 minutes after chewing. One participant was excluded from the study due to a new diagnosis of diabetes.

**Sumac group (n=7):** A meal containing a total of 328 kcal was given. The meal consisted of 350 g of potatoes, 10 g of olive oil, and unsweetened tea, with a composition of 28% fat, 63% carbohydrates, and 9% protein. The participants were given the meal with or without the addition of 2 g of sumac, with a one-week interval between the two conditions. Blood samples were taken at 0,10,30,60,90,120, and 150 minutes after the meal. Three hours after the meal, all participants were asked to eat until they were full at a buffet, and the participants' hunger and satiety levels were evaluated using a visual scale before and after both meals.

**Sumac and defecation groups (n=10):** Participants were monitored for 15 days regarding their daily number of bowel movements, the type of stool according to the Bristol scale, and their hunger level before the evening meal and their satiety level after the evening meal. During one week, participants were given 2 g of sumac along with a desired meal. The participants' diet was not intervened during this study.

### ***Determination of Hunger and Satiety Levels***

Before starting each meal and immediately after finishing, participants were asked to indicate their level of hunger or satiety on a visual scale ranging from 1 to 10, where 0 represented very hungry and 10 represented very full.

### ***Measurement of Energy Intake***

In the capsaicin experiments, 4 hours after the initial meal, and in the sumac experiments, 3 hours after the initial meal, participants were provided with food and beverages in a pizzeria in the desired amounts, and all consumed items were recorded. The calorie content and distribution of macronutrients in the consumed meal were calculated using specialized software (Ebispro for Windows, Stuttgart, Germany; Turkish version: BeBiS, Version 6.1) with the assistance of a dietitian. The nutritional content of the food items in the software is derived from the German Food Code and Nutrient Database (Bundeslebensmittelschlüssel; BLS) at a 97% rate, with the remaining data obtained from the USDA database.

### ***Blood Sampling and Storage Conditions***

In the capsaicin, sumac, and chewing groups, venous blood samples were collected at the previously specified times using a catheter inserted into the forearm. For peptide analysis, 5 mL of blood was collected in tubes pre-filled with 0.7 mL of aprotinin (sigma, A2132) and 1 mg/mL EDTA (Merck). The samples were then centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes at 4°C. The supernatant was transferred to Eppendorf tubes and stored at -20°C until further analysis. For glucose and insulin measurements, 2 mL of blood was collected in dry tubes containing separation gel. The tubes were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes to separate the serum, which was then stored at -20°C and analyzed on the same day.

### ***Peptide Determinations***

CCK, GIP, and GLP-1 measurements were conducted at the University of Copenhagen using the radioimmunoassay (RIA) method. CCK was determined using antibody 92128 in the biochemistry laboratory of the University of Copenhagen (23). GIP and GLP-1 were determined using antibodies R65 and 89390, respectively, in the clinical physiology laboratory of the University of Copenhagen (24).

### ***Insulin and Glucose Determinations***

Insulin and glucose levels in the separated serum samples were analyzed on the same day at the Marmara Biochemistry Center laboratory. Glucose levels were measured spectrophotometrically using the Roche-Hitachi 917 kit and the Roche Hitachi Modular Analytics device. Insulin was determined using the electrochemiluminescence immunoassay method with the Modular Analytics E170 device and the COBAS kit.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

The continuous data were expressed as mean and standard deviation, while categorical data were presented as median and range. Parametric tests were used for normally distributed continuous data, nonparametric tests were used for non-normally distributed continuous data and categorical data.

In the experiments investigating the effects of sumac, chili pepper, and chewing, the area under the curve (AUC) of insulin, glucose, and peptide levels, obtained by plotting them against time, was calculated using the trapezoidal method. Differences between experimental days were analyzed using paired t-tests. The effect of time on changes in glucose, insulin, and peptide levels was evaluated using one-way ANOVA, while the combined effect of time and treatment was analyzed using two-way ANOVA. Additionally, the values obtained from experiments with and without chili pepper/sumac at each sampling time were compared using paired t-tests. In the sumac and defecation experiments, the daily number of stools and stool patterns for each participant were averaged for weeks with and without sumac, and the means were compared using paired t-tests. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.



## RESULTS

The number of participants in each experiment and the demographic and anthropometric characteristics of the participants are presented in **Table 1**.

**Table 1.** Demographic and anthropometric characteristics of the participants.

Groups	Age, years	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Body Fat (%)
Capcaicin, n=10	26 ± 3.5	24.83 ± 1.67	22.52 ± 7.8
Chewing, n=11*	27,55 ± 5.96	25.55 ± 4.4	21.92 ± 3.9
Sumac, n=7	21,86 ± 0.38	24.39 ± 2.48	
Sumac ve defecation, n=10	22,29 ± 1.7	21.98 ± 2.2	

BMI; body mass index. The data is presented as mean ± standard deviation.

\*Five participants who took part in the chewing experiment also participated in the chili pepper experiment.

### The Effect of Chili Pepper

#### *a. Effect on Serum Glucose and Insulin Levels*

The changes in serum glucose and insulin levels before breakfast and during the following 180 minutes in the chili pepper experiments are summarized in. In the chili pepper experiments, serum glucose was significantly higher at 45 minutes compared to the baseline ( $p<0.05$ ), while no significant increase in serum glucose was observed in the experiments without chili pepper. Consumption of chili pepper did not cause any significant differences in serum glucose levels at the time points of blood sampling, and the total area under the glucose curve was similar in both the chili pepper and non-chili pepper experiments. When considering the combined effect of time and treatment (two-way ANOVA), it was observed that the changes in glucose levels were time-dependent ( $p<0.001$  for time,  $p=0.90$  for treatment, and  $p=0.99$  for time and treatment) (**Figure 1**).

Serum insulin levels were significantly higher than the baseline at 25 and 45 minutes in the experiments without chili pepper ( $p<0.05$ ), and at 25, 45, and 60 minutes in the chili pepper experiments ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ , and  $p<0.01$ , respectively). There were no significant differences in insulin values at the time points of blood sampling between the experiments, and the area under the insulin curve did not differ between the two experiments (**Table 2**). When evaluating the combined effect of time and chili pepper (two-way ANOVA), it was found that the changes in insulin levels were only influenced by time ( $p<0.0001$  for time,  $p=0.55$  for chili pepper, and  $p=1$  for time and chili pepper).

**Table 2.** Serum Glucose and Insulin Levels in the Chili Pepper Experiments

Time, minute	0	5	10	25	45	60	120	180	AUC† (0-180)	AUC† (0-120)
Glucose mg/dl									mg/dl/min	
Capcaicine free	89,60±18,6 5	88,50±20,17	91±17,8	106,7 ±20,29	105,6±23,9	100±30,5	93,2±22,9	93,8±17,4	96,92±21,89	98,62±23,12
Capcaicine	89,3 ±10,53	87,9 ±9,34	91,8±10,8	105,6±12,36	108,7±19,10	104,2±21,2	89,1±12,8	92,0±8,40	96,35±12,4	99,2±14,6
Insulin mIU/ml									mIU/ml/min	
Capcaicine free	6,98± 4,86	11,55± 9,2	16,78± 9,8	46,65± 63,3	45,69±42,18	43,63±34,46	19,3±14,23	9,1±5,0	26,79± 2,17	
Capcaicine	5,9±2,86	7,0± 4,0	13,76±11,76	42,9±36,15	35,96± 30,1	44,53± 5,98	14,85±11,2	7,96±4,08	24,17±12,93	
The data, presented as mean ± standard deviation, was analyzed using nonparametric paired t-test. The area under the curve (AUC) was calculated for each participant. † Significant difference compared to baseline (p <0.05)										

#### b. Effect on Plasma Peptides (GIP, GLP-1, and CCK)

**CCK:** In the control experiments, plasma CCK levels increased above baseline at 45-180 minutes ( $p < 0.01$ ). In the chili pepper experiments, plasma CCK levels increased at 25-180 minutes ( $p < 0.01$ ) and remained elevated at 180 minutes ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in plasma CCK levels between the time points of blood collection. The area under the CCK curve was similar in both experimental groups. Plasma CCK levels showed a significant time-dependent change, while they were not affected by chili pepper ingestion (Two-way ANOVA, time:  $p < 0.001$ , chili pepper:  $p = 0.75$ , time\*chili pepper:  $p = 0.90$ ) (**Figure 1**).

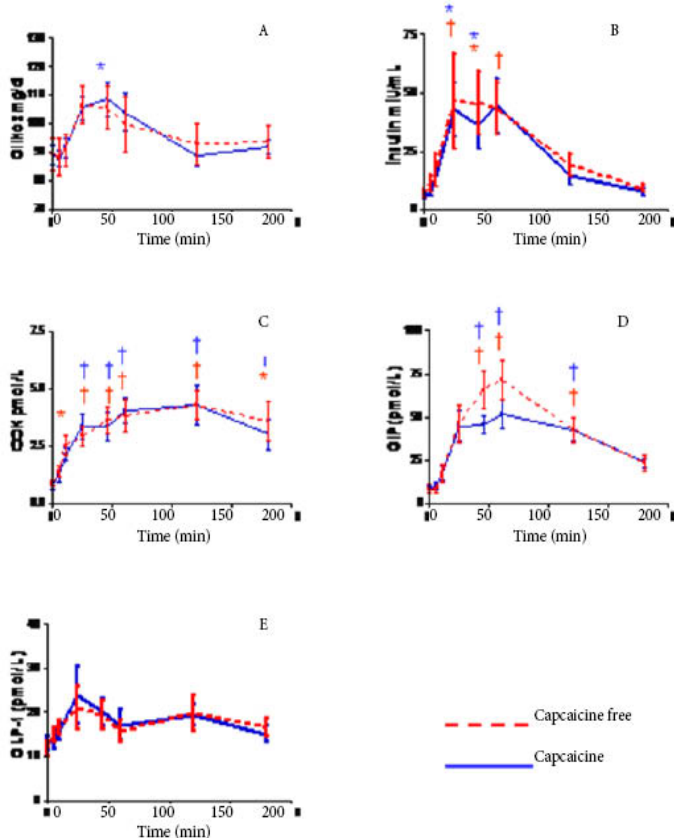
**GIP:** In both the control and chili pepper experiments, plasma GIP levels increased above baseline at 25, 45, 60, and 120 minutes. There was no significant difference between the total integrative GIP response and the plasma GIP levels at the examined time points between the two experiments. Plasma GIP levels showed a significant time-dependent change, while they were not affected by chili pepper ingestion (Two-way ANOVA, time:  $p < 0.0001$ , chili pepper:  $p = 0.128$ , time\*chili pepper:  $p = 0.40$ ) (**Figure 1**).

**GLP-1:** There was no significant increase in plasma GLP-1 levels compared to the baseline in all experiments. There was no significant difference in GLP-1 levels between the examined time points in the experiments, and the area under the curve was similar. The two-way ANOVA test did not show any significant difference related to time or chili pepper ingestion (Two-way ANOVA, time:  $p = 0.22$ , chili pepper:  $p = 0.30$ , time\*chili pepper:  $p = 0.90$ ) (**Table 3**).

**Table 3.** Plasma levels of CCK, GIP, and GLP-1 in chili pepper experiments

Time, minute	0	5	10	25	45	60	120	180	AUC† (0-180)	AUC (0-120)	AUC (0-75)
CCK pmol/L									pmol/L/min		
Capcaicine free	0,90 ±0,41	1,37 ±0,76	2,51 ±1,39	2,93 ±1,32	3,60 ±1,83	3,83 ±2,26	4,27 ±1,92	3,59 ±2,75	3,14 ±1,92		
Capcaicine	0,83 ±0,55	1,21 ±0,88	2,13 ±0,93	3,35 ±1,67	3,33 ±1,92	4,05 ±1,68	4,27 ±2,75	3,01 ±2,01	3,37 ±1,90		
GIP pmol/L									pmol/L/min		
Capcaicine free	4,50 ±4,51	7,88 ±4,83	17,25 ±14,35	50,00 ±26,29	69,20 ±29,47	71,55 ±34,88	46,00 ±19,30	25,16 ±10,72	43,91 ±21,50	47,29 ±23,23	55,33 ±27,80
Capcaicine	6,55 ±5,01	8,22 ±4,71	19,12 ±11,19	51,33 ±25,03	48,87 ±9,59	53,88 ±21,90	44,10 ±19,77	23,55 ±8,06	43,85 ±19,84	41,02 ±16,08	48,29 ±16,63
GLP-1 pmol/L									pmol/L/min		
Capcaicine free	12,38 ±3,95	14,88 ±4,62	16,71 ±4,68	18,16 ±9,21	15,90 ±4,30	15,77 ±7,17	16,25 ±4,30	14,83 ±3,81	16,07 ±5,94	14,76 ±5,57	
Capcaicine	14,10 ±5,49	16,11 ±5,66	17,50 ±4,75	17,55 ±4,90	17,42 ±4,11	16,00 ±4,92	18,22 ±6,03	15,11 ±5,23	15,96 ±7,24	15,75 ±3,69	

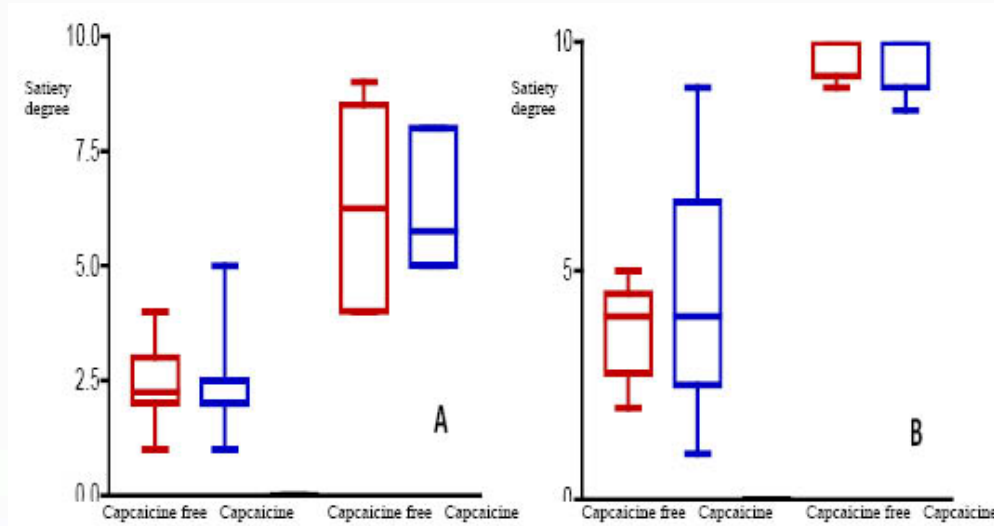
N=10, the data were expressed as mean±standard deviation and compared using nonparametric paired t-tests. The area under the curve (AUC) was calculated. †



**Figure 1.** Response of glucose (A), insulin (B), CCK (C), GIP (D), and GLP-1 (E) during a 180-minute period in experiments with spicy pepper (blue solid line) and without spicy pepper (red dashed line), following the consumption of a mixed meal containing 467 kcal (22% protein, 46% fat, 32% carbohydrates). Glucose was significantly higher at 45 minutes in the spicy pepper experiment, while insulin was higher at 25 and 45 minutes in the non-spicy pepper experiment and at 25, 45, and 60 minutes in the spicy pepper experiment compared to baseline. CCK levels were higher at 45-180 minutes in the non-spicy pepper experiments and at 25-180 minutes in the spicy pepper experiments, while GIP response was higher at 45-120 minutes in all experiments compared to baseline. GLP-1 levels did not exceed the baseline. The consumption of spicy pepper did not result in significant changes in the examined parameters. †p<0.01, \*p<0.05 compared to baseline.

c. Effects on appetite and total energy intake

There were no significant differences in the degree of hunger before breakfast or before lunch between the non-spicy pepper and spicy pepper experiments (Figure 2). Similarly, there were no differences in hunger ratings before and after the buffet meal between the experiments. There were no significant differences in total energy intake or the distribution of energy intake according to food groups during the buffet meal.



**Figure 2.** Degree of fullness perceptions before and after (A) breakfast and (B) lunch in the non-spicy pepper (red) and spicy pepper (blue) experiments. Consuming spicy pepper did not significantly alter the feeling of fullness.

### Effect of Chewing

#### a. Impact on serum glucose and insulin levels

Chewing sugar-free gum for five minutes did not significantly alter glucose and insulin values at 0, 5, 10, 25, 45, and 60 minutes compared to baseline levels.

#### b. Influence on plasma peptides (GIP, GLP-1, and CCK)

Chewing sugar-free gum for five minutes did not result in a significant change in plasma peptide levels at 0, 5, 10, 25, 45, and 60 minutes.

### Sumac's Effect

#### a. Impact on serum glucose and insulin levels

**Glucose:** Fasting plasma glucose levels were similar between the experiments with and without sumac. The mixed meal significantly increased plasma glucose levels compared to baseline at 30 minutes on both sumac and non-sumac experiment days ( $p < 0.01$ ). There was no significant difference in glucose values between the two experimental groups at the time points of blood collection. Similarly, the area under the curves obtained by plotting glucose values over time was similar for both sumac and non-sumac experiment days. In two-way analyses, time significantly influenced glucose levels ( $p < 0.0001$ ), while sumac consumption did not have a significant effect ( $p = 0.35$ ). When both variables were evaluated together, there was no significant difference between the experiment days ( $p = 0.66$ ).

**Insulin:** Fasting serum insulin levels were similar between the experiments with and without sumac. The mixed meal, whether consumed alone or with sumac, significantly increased serum insulin levels at 30 and 60 minutes compared to baseline ( $p < 0.01$ ). There was no significant difference in insulin measurements between the experiments at the time points of blood collection.

The area under the curve obtained by plotting insulin values over time did not differ between the experiments with and without sumac. When time and sumac consumption were evaluated together, it was observed that time significantly influenced insulin levels ( $p < 0.0001$ ), while sumac consumption did not have a significant effect ( $p = 0.60$ ), and there was no interaction between time and sumac ( $p = 0.99$ ).

**CCK:** Fasting plasma CCK levels were similar between the experiments with and without sumac. The mixed meal significantly increased plasma CCK levels at 30 and 60 minutes in the experiments without sumac ( $p<0.01$ ), and at 60 and 90 minutes in the experiments with sumac ( $p<0.05$ ) compared to baseline. The plasma CCK level in the experiments with sumac showed a slightly delayed and prolonged elevation compared to the control experiments, but there was no significant difference between the two experiment days at the time points of blood collection. The area under the curve was similar in both experiments. Two-way analyses showed that only time had a significant effect on plasma CCK levels ( $p=0.02$ ), sumac did not have a significant effect ( $p=0.67$ ), and there was no significant interaction between the two factors ( $p=0.43$ ).

**GIP:** The mixed meal, whether consumed with or without sumac, significantly increased plasma GIP levels at 30, 60, 90, and 120 minutes compared to baseline ( $p<0.01$  at 30, 60, and 90 minutes, and  $p<0.05$  at 120 minutes for both experiments). There was no significant difference between the experiment days in terms of the total GIP response or the time points of blood collection. Time had a significant effect on plasma GIP levels ( $p<0.001$ ), while sumac consumption did not have a significant effect, either alone ( $p=0.43$ ) or in combination with time ( $p=0.96$ ).

**GLP-1:** Plasma GLP-1 levels did not increase above baseline levels in both the experiments with and without sumac. There was no significant difference between the experiment days in terms of the total integrative GLP-1 response or the GLP-1 levels at the time points of blood collection. Two-way analyses showed that time ( $p=0.15$ ), sumac ( $p=0.59$ ), and the interaction between time and sumac ( $p=0.88$ ) did not significantly affect plasma GLP-1 levels.

#### **The effect of sumac on appetite and total energy intake**

There was no significant difference in terms of hunger levels before breakfast or before lunch between the control experiments and the experiments with sumac. Similarly, there was no difference in hunger levels before and after the buffet meal between the experiments. There was no significant difference in total energy intake or the distribution of energy intake according to food groups during the buffet meal.

#### **The effect of sumac on defecation**

The stool consistency, as assessed by the Bristol Stool Scale, had a median score of 3 during the control week. However, during the week when 2 grams of sumac were consumed daily, the stool consistency had a median score of 4, and the difference between the weeks was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The average number of daily bowel movements was 0.59 during the week without sumac consumption, while it was 0.53 during the week with sumac consumption. However, this difference was not statistically significant ( $p = 0.17$ ).

There was no significant difference in the subjective feeling of fullness evaluated before and after dinner between the control week and the week with sumac consumption.

## **DISCUSSION**

This study investigated the potential effects of chili peppers and sumac on various physiological processes, including blood sugar levels, intestinal peptides, appetite, and bowel habits. However, the results did not show significant changes in these parameters compared to the control experiments. These findings suggest that the dosage or duration of use may play a role in eliciting the desired effects. Further research is needed to explore the optimal dosage, duration, and specific components of these spices to fully understand their potential health benefits.

Spices have been used for centuries in various geographical regions, both to enhance the flavor of dishes and to treat various illnesses. Recent studies conducted in various disciplines have begun to shed light on the biological/physiological basis of the healing or digestive effects of spices, demonstrating that they may possess certain properties that could potentially be used as medicine (25,26).

Some of the mechanisms that regulate the secretion of intestinal peptides involved in appetite and gastrointestinal function depend on the perception of luminal nutrients (27,28). Structures involved in this perception include enteroendocrine cells, interneurons and extrinsic nerves, the central nervous system, and taste receptors located in enterocytes. Numerous studies have shown the role of sensory afferent nerves in the secretion of GLP-1, GIP, and CCK, which have been shown to have an impact on appetite and metabolism (29,30). However, it should be noted that there are likely other known and unknown mechanisms involved in the secretion of these peptides.

Animal studies have suggested that the presence of GIP is a prerequisite for the development of adipose tissue and obesity (31,32). To date, no human study has been conducted to investigate whether chili peppers affect GIP secretion. In our study, we investigated the effect of a single meal with added chili peppers on peptides that are secreted from the intestines and have an impact on appetite and metabolism, over a period of 2 hours following the meal, in healthy volunteers. We used a mixed meal that was richer in fat compared to a regular meal in order to stimulate GIP secretion further. According to our results, the administration of 1 g of chili pepper with a relatively fat-rich mixed meal did not cause a significant change in glucose, insulin, CCK, and GLP-1 levels. It flattened the GIP curve, but there was no significant difference in the integrated GIP response between with and without chili pepper. The perceived satiety level determined by a visual scale and the energy content of the meal consumed freely in the buffet did not differ between the experimental days, two hours after this meal. Our findings are not consistent with the results of previous studies. The reason for this discrepancy may be that the amount of capsaicin in the chili pepper used was insufficient to produce an effect. Although we provided a standardized amount of chili pepper by weighing it, we were unable to determine the capsaicin content in the chili pepper used, so we could not compare our study results with other studies. Our findings do not provide insights into the effects of long-term continuous use. The observed flattening in the GIP curve suggests that investigating the effects of larger amounts and longer durations of use would be necessary.

We investigated also whether mechanical stimuli originating from the mouth have any effects on the secretion of intestinal peptides. Various studies have suggested that visual perception of food, odor perception of food, and sham feeding can alter the secretion of intestinal peptides through central mechanisms (33-35). Although the presence of GIP in saliva and its increase with sham feeding have been previously demonstrated, the effect of mechanical stimulation without food contact on plasma GIP secretion is unknown. In our study, we did not observe any changes in plasma peptide levels due to mechanical stimulation without food contact. We did not investigate GIP levels in saliva or total protein content in saliva. Our study is the first to investigate the effect of mechanical stimulation on plasma peptides, and there is no comparable data for comparison.

For the secretion of intestinal peptides that affect appetite and metabolism, nutrients in the lumen need to be present in their broken-down form, absorbed, or bound to a receptor. The secretion of GLP-1 requires glucose binding to the glucose transporter in enterocytes in addition to central reflex mechanisms. The breakdown of carbohydrates and their binding to the transporter is sufficient for secretion; they do not need to be absorbed. The secretion of GIP is primarily stimulated by fats, and both the breakdown and absorption of fats are required for its stimulation (29,36). CCK secretion is associated with both carbohydrates and fats (37). In order for its secretion to occur, in addition to central reflex mechanisms, the absorption of fatty acids containing more than 10 carbon atoms is necessary.

Sumac is a commonly used spice and it is a plant with approximately 250 species (38). Various species of sumac have been extracted and their contents have been determined in Turkey (39). There are numerous experimental studies showing the anti-fibrinogen antiapoptotic, anti-inflammatory, antioxidant, leukopenic, cytotoxic, and hypoglycemic effects of extracts obtained from Sumac (38,40). It is known that sumac extracts exhibit antioxidant effects in diabetics (40-42). The mechanism of action on blood sugar is known to involve the inhibition of alpha-glucosidase and amylase, thereby preventing the breakdown and absorption of carbohydrates (21,43). Since other alpha-glucosidase inhibitors have been used in the treatment of diabetes and it has been shown that they increase the secretion of intestinal peptides with incretin-like properties, which are stimulated by carbohydrates in the lumen, it is possible for sumac to have a similar effect.

Based on this possibility, we investigated the effects of consuming 2 grams of sumac with a carbohydrate-rich mixed meal in terms of blood sugar, intestinal peptides, appetite, and total energy consumption in the next meal. There was no difference in glucose, insulin, GIP, GLP-1, CCK responses, appetite, and energy consumption between the sumac and control experiments. The CCK response appeared slightly later and was slightly lower in the Sumac experiment, but the difference was not statistically significant. In this experiment as well, the analysis of the components of the sumac we used was not performed, and the species of the sumac plant was not determined.

To date, no study has been conducted investigating the effects of single-dose sumac consumption on blood sugar. Previous studies have demonstrated hypoglycemic effects using sumac extracts in humans or in vitro environments. However, hypoglycemic effects only occur with long-term use in diabetic patients. The lack of hypoglycemic effect of sumac in this study may be due to the dosage used, single-dose administration, or a small number of subjects. Another possibility is that some species

of sumac may have stronger enzyme inhibition properties. It may be more appropriate to evaluate the sumac species used in Turkey and test those that are effective in vitro in humans. The effects of sumac on appetite and the amount of food consumed in the next meal have not been investigated so far. The lack of changes in this study does not provide insights into the effects of continuous and higher doses of sumac use.

Sumac is also known to have potential effects on altering carbohydrate digestion in the lumen and exhibiting antibacterial properties (44-46). Therefore, we investigated its effects on bowel habits. Continuous use of 2 grams of sumac for one week did not change the frequency of bowel movements but softened the stool consistency. The observed effect in our experimental setup does not provide information on whether it is related to intestinal flora, carbohydrate digestion, direct mucosal irritation, or any other effect of sumac. This study did not investigate intestinal flora, stool osmolarity, carbohydrate digestion, and antioxidant capacity.

### Limitations of the Study

- **Dosage and duration:** The study used a single dose of chili pepper and sumac, and the effects were measured over a relatively short period of time (2 hours). The study does not provide insights into the effects of long-term or higher doses of spice consumption.
- **Lack of human GIP study:** While animal studies have suggested the role of GIP in adipose tissue development, no human study has been conducted to investigate the effect of chili peppers on GIP secretion. This limits the understanding of the potential impact of chili peppers on GIP levels.
- **Mechanical stimulation:** The study investigated the effect of mechanical stimulation on plasma peptide levels without food contact. However, it did not measure GIP levels in saliva or total protein content in saliva, making it challenging to compare the findings with other studies.
- **Lack of analysis and identification:** The study did not analyze the specific components or species of the sumac used, limiting the understanding of its potential effects. Different species of sumac may have varying properties, and further investigation is needed to determine their efficacy.
- **Limited sample size:** This may limit the statistical power and generalizability of the results.
- **Lack of comprehensive analysis:** The study did not investigate several factors related to the effects of spices, such as intestinal flora, stool osmolarity, carbohydrate digestion, and antioxidant capacity. These additional analyses could provide a more comprehensive understanding of the mechanisms and effects of spices on physiological processes.
- **Lack of comparison data:** The study mentions the absence of comparable data for certain measurements, making it difficult to contextualize and compare the findings with previous studies.

### Conclusion

The spices used in the doses we administered did not alter the secretion of intestinal peptides with single-dose use, but one week of sumac consumption softened stool consistency. Our findings suggest that evaluating the effects of long-term and high-dose use may lead to the discovery of a potential treatment for diabetes and/or constipation.

### DECLARATIONS

**Ethical approval:** This is a Specialization Thesis, and was approved by Marmara University ethical committee (Decision No: MAR-Y4-2009-0226, Date: 5 June 2009)

**Conflict of interests:** The authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments:** We are thankful to Marmara University clinical research committee for their financial support (Project no.: SAG-C-TUP-171209-0336). Warm thanks to Marmara University gastroenterology institute Zeki Yollu vakfi for support of the shipping price. Peptide determinations were made free of charge at Copenhagen University Biochemistry and Clinical Physiology Laboratories. SO warm thanks are presented to both Jens Rehfeld and Jens juul holst for their support.

We are also thankful for Prof. Dr. Erdem Yeşilada from Yeditepe universit, facult of farmacy for measurement of Capciasin levels.

**Funding:** This thesis Project was supported by the “Marmara University clinical research committee” for their financial support (Project no.: SAG-C-TUP-171209-0336).

This manuscript is the revised and developed version of the yet unpublished conference presentation entitled “*The effect of hot pepper and sham feeding on the secretion of incretin hormones*”, orally delivered at the 27<sup>th</sup> Gastroenterology week (24-28 October 2010) Congress in Antalya.

## REFERENCES

1. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(6):367-378. doi:10.1038/nrn3745
2. Tschöp MH, Speakman JR, Arch JR, et al. A guide to analysis of mouse energy metabolism. *Nat Methods.* 2011;9(1):57-63. Published 2011 Dec 28. doi:10.1038/nmeth.1806Moris JM, Heinold C, Blades A, Koh Y. Nutrient-Based Appetite Regulation. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(2):161-168. doi:10.7570/jomes22031
3. Crooks B, Stamataki NS, McLaughlin JT. Appetite, the enteroendocrine system, gastrointestinal disease, and obesity. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(1):50-58. doi:10.1017/S0029665120006965
4. Bouhhal S, Ellefsen KN, Sheskier MB, et al. Acute effects of intravenous cocaine administration on serum concentrations of ghrelin, amylin, glucagon-like peptide-1, insulin, leptin, and peptide YY and relationships with cardiorespiratory and subjective responses. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:68-75. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.07.033
5. Moris JM, Heinold C, Blades A, Koh Y. Nutrient-Based Appetite Regulation. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(2):161-168. doi:10.7570/jomes22031
6. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1(3):e62. doi:10.1371/journal.pmed.0010062
7. Seino Y, Yamazaki Y. Roles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in diet-induced obesity. *J Diabetes Investig.* 2022;13(7):1122-1128. doi:10.1111/jdi.13816
8. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):91-117. doi:10.1002/dmrr.538
9. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):91-117. doi:10.1002/dmrr.538
10. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB [published correction appears in *Physiol Rev.* 2017 Jul 1;97(3):1229]. *Physiol Rev.* 2017;97(1):411-463. doi:10.1152/physrev.00031.2014
11. Xu J, Xiao X, Li Y, et al. The effect of gum chewing on blood GLP-1 concentration in fasted, healthy, non-obese men. *Endocrine.* 2015;50(1):93-98. doi:10.1007/s12020-015-0566-1
12. Pilichiewicz AN, Chaikomin R, Brennan IM, et al. Load-dependent effects of duodenal glucose on glycemia, gastrointestinal hormones, antropyloroduodenal motility, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(3):E743-E753. doi:10.1152/ajpendo.00159.2007
13. Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. Capsicum--production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1991;29(6):435-474. doi:10.1080/10408399109527536
14. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997;389(6653):816-824. doi:10.1038/39807
15. Mózsik G, Past T, Abdel Salam OM, Kuzma M, Perjési P. Interdisciplinary review for correlation between the plant origin capsaicinoids, non-steroidal antiinflammatory drugs, gastrointestinal mucosal damage and prevention in animals and human beings. *Inflammopharmacology.* 2009;17(3):113-150. doi:10.1007/s10787-009-0002-3
16. Leung FW, Golub M, Tuck M, Yip I, Leung JW, Go VL. Stimulation of intestinal mucosal afferent nerves increases superior mesenteric artery and decreases mesenteric adipose tissue blood flow. *Dig Dis Sci.* 2001;46(6):1217-1222. doi:10.1023/a:1010655010983
17. Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep.* 2017;37(3):BSR20170286. Published 2017 May 11. doi:10.1042/BSR20170286
18. Smeets AJ, Westertep-Plantenga MS. The acute effects of a lunch containing capsaicin on energy and substrate utilisation, hormones, and satiety. *Eur J Nutr.* 2009;48(4):229-234. doi:10.1007/s00394-009-0006-1
19. Morshedloo M.R., Maggi F., Neko H.T., Aghdam M.S. Sumac (*Rhus coriaria* L.) fruit: Essential oil variability in Iranian populations. *Ind. Crop. Prod.* 2018;111:1-7. doi: 10.1016/j.indcrop.2017.10.002.
20. Mohammadi S, Montasser Kouhsari S, Monavar Feshani A. Antidiabetic properties of the ethanolic extract of *Rhus coriaria* fruits in rats. *Daru.* 2010;18(4):270-275.
21. Gong L, Feng D, Wang T, Ren Y, Liu Y, Wang J. Inhibitors of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase: Potential linkage for whole cereal foods on prevention of hyperglycemia. *Food Sci Nutr.* 2020;8(12):6320-6337. Published 2020 Nov 4. doi:10.1002/fsn3.1987
22. Nauck MA, Holst JJ, Willms B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105(4):187-195. doi:10.1055/s-0029-1211750
23. Rehfeld JF. Accurate measurement of cholecystokinin in plasma. *Clin Chem.* 1998;44(5):991-1001.
24. Mendieta-Zerón H, López M, Diéguez C. Gastrointestinal peptides controlling body weight homeostasis. *Gen Comp Endocrinol.* 2008;155(3):481-495. doi:10.1016/j.ygcen.2007.11.009
25. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. Spices as functional foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011;51(1):13-28. doi:10.1080/10408390903044271
26. Xie, J., Liao, B., Tang, R. (2020). Functional Application Of Sulfur-containing Spice Compounds. *J. Agric. Food Chem.*, 45(68), 12505-12526. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05002>
27. Lu VB, Gribble FM, Reimann F. Nutrient-Induced Cellular Mechanisms of Gut Hormone Secretion. *Nutrients.* 2021;13(3):883. Published 2021 Mar 9. doi:10.3390/nu13030883
28. Raybould HE. Nutrient sensing in the gastrointestinal tract: possible role for nutrient transporters. *J Physiol Biochem.* 2008;64(4):349-356. doi:10.1007/BF03174091
29. Reimann F, Gribble FM. Mechanisms underlying glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 secretion. *J Diabetes Investig.* 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):13-19. doi:10.1111/jdi.12478



30. Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol.* 2014;592(14):2927-2941. doi:10.1113/jphysiol.2014.270850
31. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med.* 2002;8(7):738-742. doi:10.1038/nm727
32. Song DH, Getty-Kaushik L, Tseng E, Simon J, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide enhances adipocyte development and glucose uptake in part through Akt activation. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1796-1805. doi:10.1053/j.gastro.2007.09.005
33. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):946-961. doi:10.1093/ajcn/79.6.946
34. Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. Review article: The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 2:241-250. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03550.x
35. Wøjdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2513-2517. doi:10.1210/jcem.84.7.5840
36. Kokrashvili Z, Mosinger B, Margolskee RF. Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):822S-825S. doi:10.3945/ajcn.2009.27462T
37. Liddle RA, Green GM, Conrad CK, Williams JA. Proteins but not amino acids, carbohydrates, or fats stimulate cholecystokinin secretion in the rat. *Am J Physiol.* 1986;251(2 Pt 1):G243-G248. doi:10.1152/ajpgi.1986.251.2.G243
38. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from sumac (*Rhus spp.*): a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2007;62(4):165-175. doi:10.1007/s11130-007-0058-4
39. Kizil S, Turk M. Microelement contents and fatty acid compositions of *Rhus coriaria L.* and *Pistacia terebinthus L.* fruits spread commonly in the south eastern Anatolia region of Turkey. *Nat Prod Res.* 2010;24(1):92-98. doi:10.1080/14786410903132555
40. Shidfar F, Rahideh ST, Rajab A, et al. The Effect of Sumac (*Rhus coriaria L.*) Powder on Serum Glycemic Status, ApoB, ApoA-I and Total Antioxidant Capacity in Type 2 Diabetic Patients. *Iran J Pharm Res.* 2014;13(4):1249-1255.
41. McCune LM, Johns T. Antioxidant activity in medicinal plants associated with the symptoms of diabetes mellitus used by the indigenous peoples of the North American boreal forest. *J Ethnopharmacol.* 2002;82(2-3):197-205. doi:10.1016/s0378-8741(02)00180-0
42. Mohit M, Nouri M, Samadi M, et al. The effect of sumac (*Rhus coriaria L.*) supplementation on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2021;61:102766. doi:10.1016/j.ctim.2021.102766
43. Hargrove JL, Greenspan P, Hartle DK, Dowd C. Inhibition of aromatase and  $\alpha$ -amylase by flavonoids and proanthocyanidins from *Sorghum bicolor* bran extracts. *J Med Food.* 2011;14(7-8):799-807. doi:10.1089/jmf.2010.0143
44. Martinelli G, Angarano M, Piazza S, et al. The Nutraceutical Properties of Sumac (*Rhus coriaria L.*) against Gastritis: Antibacterial and Anti-Inflammatory Activities in Gastric Epithelial Cells Infected with *H. pylori*. *Nutrients.* 2022;14(9):1757. Published 2022 Apr 22. doi:10.3390/nu14091757
45. Farag MA, Abdelwareth A, Sallam IE, et al. Metabolomics reveals impact of seven functional foods on metabolic pathways in a gut microbiota model. *J Adv Res.* 2020;23:47-59. Published 2020 Jan 3. doi:10.1016/j.jare.2020.01.001
46. Mahernia S, Bagherzadeh K, Mojab F, Amanlou M. Urease Inhibitory Activities of some Commonly Consumed Herbal Medicines. *Iran J Pharm Res.* 2015;14(3):943-947.

S-071

## Zonguldak'ta Diyaliz Tedavisi Gören Hastalarda Fabry Hastalığının Araştırılması

### Survey of Fabry disease in Hemodialysis patients in Zonguldak-Turkiye

Dr.Öğr. Üyesi Mahmud ISLAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya University, Faculty of Medicine, Division of Nephrology

#### ÖZ:

#### Amaç:

Fabry hastalığı, alfa-galaktosidaz A enzimin eksikliğine bağlı olarak çeşitli klinik semptomları olan X'e bağlı bir lizozomal depo hastalığıdır. Nefropati, podosit hasarı olarak ortaya çıkar ve proteinüri yaşla birlikte artar. Fabry hastalığının kesin insidansı ve prevalansı iyi tanımlanmamıştır. Son dönem böbrek hastalığı olanlar gibi risk gruplarında prevalans artmaktadır. Teşhis kolayca doğrulanabilse de tanı için şüphelenmek gerekir. Çalışmamızda kronik hemodiyaliz hastalarının taranmasını amaçladık.

#### Tasarım, katılımcılar ve ölçümler:

Haziran 2021'den Aralık 2021'e kadar Zonguldak'ta bulunan 10 diyaliz merkezinde takip edilen 18 yaş üstü hastalarda GLA gen mutasyonları incelendi. Kan örnekleri (EDTA'lı tüplerde 2 ml kan) diyaliz başlangıcında alındı. Sanofi-Türkiye'nin desteği ile kan örnekleri Ankara Düzen laboratuvarına gönderildi.

#### Bulgular:

Zonguldak'ta toplam 10 diyaliz merkezi (621 hasta) çalışmaya gönüllü olarak katılmıştır. 8 merkezden (376) veri analiz edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 63±13.9 yıl idi. Ortalama HD başlanma süresi 6.24±13.9 yıl idi. %40,7'si (n= 137) diyabet hastasıydı ve 153'ü (%36,4) Hhipertansiyonu mevcuttu. Fabry hastalığı veri tabanında (<http://fabry-database.org/mutants/>) kayıtlı mutasyonları olan 4 Hasta (%1.1) saptandı. Bu hastaların ikisi erkek, diğer ikisi ise kadın idi. Kadınlardan biri 19 yaşındaydı, spina bifida ve buna bağlı olan ürolojik komplikasyonlar nedeni ile son dönem böbrek yetmezliği geliştiği anlaşıldı. Aile üyelerinden 3'ünde benzer mutasyon vardı (Tablo 2).

Table 1: Çalışmaya katılanların bazal özellikleri

Yaş, mean±SD (year)	63±13.9
Cinsiyet Erkek (no, %)	227 (60.4)
Hipertansiyon, no, %	153 (36)
Diyabet, no, %	137 (40.7)
Mutasyon, no, %	4* (1.1)
*klinik öemi olabilecek 1 tane saptanmış; İndeks vakanın ailesinde 3 kişi saptandı	

Table 2: GLA dizi analiz sonuçları

	Cinsiyet	Doğum yılı	Mutasyon	Patern
Hasta 1	Erkek	1967	c.937G>T (rs28935490) (p.D313Y) *	Hemizigot
Hasta 2	Erkek	1946	c.937G>T (rs28935490) (p.D313Y) *	Hemizigot
Hasta 3	Kadın	1969	c.937G>T (rs28935490) (p.D313Y) *	Heterozigot
Hasta 4*	Kadın	1997	c.376A>G (rs149391489) p.S126G	Heterozigot
Hasta 4(Baba) Male		1974	c.376A>G (rs149391489) (p.S126G)	Hemizigot
Patient 4(Kardeş)	Erkek	1981	c.376A>G (rs149391489) (p.S126G)	Hemizigot
Patient4 (kız kardeş)	Kadın	2001	c.376A>G (rs149391489) (p.S126G)	Heterozigot
*Bu mutasyon genellikle klinik bulgulara yapmadığı rapor edilmiştir † Metod: Genomik DNA dizi Analizi, Araştırılan bölgeler: GLA Gene Exon 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Reference Sequence: NCBI Genomic Reference Sequence: NG_007119.1, NM_000169.2				

### Tartışma:

Fabry hastalığı çoğu zaman asemptomatik veya spesifik olmayan yakınmalarla kendini gösterdiğinden gözden kaçabilir. Genç yaşta Serebrovasküler olay geçiren veya kardiyomiyopatisi olan hastalarda Fabry hastalığı olabilir. Sıklığı (1:8.454 ila 1:117.000)'e varan geniş bir değişkenle rapor edilmiştir1. Japonya'dan yapılan bir araştırma, erken evre böbrek hastalığında daha yüksek bir prevalans gösterdi (evre 5 te: %0,06 (1/1703), evre 1-5 ise %0,48 (2/419)2. Türkiye'den DiaFABRY çalışmasında, Türk HD'de toplam 17 mutasyon tespit edildi3. Daha yüksek riskli potansiyel popülasyonları taradığımız için çalışmamızda sdaha yüksek oran saptanmış olabilir. Nakil ve diyaliz hastalarında tarama yapıldığında birçok çalışma benzer sonuçlar göstermiştir.

### Sonuç:

Çalışmamız, Fabry hastalığı açısından yüksek risk taşıyan kronik böbrek hastalarının taranması tanı ve tedavideki gecikmeleri önlemek için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bir indeks vaka genellikle 4-6 hasta keşfedilmesine yol açar.

**Anahtar Kelimeler:** alfa-galaktosidaz, Fabry hastalığı, Hemodiyaliz

### Referanslar:

Klingelhöfer D, Braun M, Seeger-Zybok RK, Quarcio D, Brüggmann D, Groneberg DA. Global research on Fabry's disease: Demands for a rare disease. Mol Genet Genomic Med. 2020 Sep;8(9):e1163. doi: 10.1002/mgg3.1163. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031327; PMCID: PMC7507033.

Nagata, A., Nasu, M., Kaida, Y., Nakayama, Y., Kurokawa, Y., Nakamura, N., ... & Fukami, K. (2022). Screening of Fabry disease in patients with chronic kidney disease in Japan. Nephrology Dialysis Transplantation, 37(1), 115-125.

Yalın, S. F., Eren, N., Sinangil, A., Yılmaz, V. T., Tatar, E., Ucar, A. R., ... & Seyahi, N. (2019). Fabry disease prevalence in renal replacement therapy in Turkey. Nephron, 142(1), 26-33.

## Abstract

### Aim:

Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease with various clinical symptoms due to a deficiency of an enzyme called alpha-galactosidase A. Nephropathy presented as podocyte injury, and proteinuria increases with age. The exact incidence and prevalence of Fabry disease are not well defined. Prevalence in risk groups like those with end-stage kidney disease is increasing. Although diagnosis can be confirmed easily, suspicion is the key to diagnosis. In our study, we aimed to screen patients on maintenance hemodialysis.

### Design, setting, participants, and measurements.

GLA gene mutations were examined in patients over the age of 18 who were followed up in 10 dialysis centers in Zonguldak from June 2021 to December 2021. Blood samples (2 ml of blood in tubes with EDTA) were collected at the start of dialysis and then sent to the Düzen laboratory (Ankara) with the financial support of Sanofi-Türkiye.

### Results

A total of 10 dialysis centers (621 patients) in Zonguldak volunteered to participate in the study. Data from 8 centers (376) were analyzed. The mean age of the participants was 63±13.9 years. The mean duration of being HD was 6.24±13.9 (years). 40.7 % (n= 137) were diabetics, and 153 (36.4%) had HT. We found 4 Patients (1.1%) with mutations recorded in the database of Fabry disease (<http://fabry-database.org/mutants/>). 2 were males and the others were females. One of the females was 19 years old and had spina bifida and related urologic complications leading to end-stage renal disease. 3 of the family members had a similar mutation (Table 2).

Table 1: Characteristics of the study population

Age, mean±SD (year)	63±13.9
Gender	
Male (no, %)	227 (60.4)
Hypertension, no, %	153 (36)
Diabetes, no, %	137 (40.7)
Mutation, no, %	4* (1.1)
*One only is clinically relevant; index case had 3	

Table 2: GLA sequence analysis results

	Gender	Year of Birth	Mutation	Patern
Patient 1	Male	1967	c.937G>T (rs28935490) (p.D313Y) *	Hemizygot
Patient 2	Male	1946	c.937G>T (rs28935490) (p.D313Y) *	Hemizygot
Patient 3	Female	1969	c.937G>T (rs28935490) (p.D313Y) *	Heterozygot
Patient 4*	Female	1997	c.376A>G (rs149391489) p.S126G	Heterozygot
Patient4(Father) Male		1974	c.376A>G (rs149391489) (p.S126G)	Hemizygot
Patient4(Brother)	Male	1981	c.376A>G (rs149391489) (p.S126G)	Hemizygot
Patient4 (sister)	Female	2001	c.376A>G (rs149391489) (p.S126G)	Heterozigot
*This mutation Known with benign scenario † Method: Genomic DNA Sequence Analysis, Regions Investigated: GLA Gene Exon 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Reference Sequence: NCBI Genomic Reference Sequence: NG_007119.1, NM_000169.2				

## Discussion:

Fabry disease is usually symptomatic and may be diagnosed late and can be missed. Patients with cerebrovascular accident or cardiomyopathy may have subtle Fabry disease. Fabry disease affects an estimated 1 in 1,000 to 9,000 people with a wide variance up to (1:8,454 to 1:117,000)<sup>1</sup>. A study from Japan showed a higher prevalence in those early-stage kidney disease (0.06% (1/1703) and 0.48% (2/419)<sup>2</sup>. In the DiaFABRY study from Turkey, A total of 17 mutations were identified in Turkish HD patients<sup>3</sup>.

Our study's results are higher as we screened potential populations with higher risk. Many studies showed similar results when screening was done in transplant and dialysis patients.

## Conclusion:

Our study suggests that screening chronic renal patients at high risk for Fabry disease is necessary to prevent delays in diagnosis and treatment. 1 index case usually leads to the exploration of a range of 4-6 patients.

**Keywords:** alpha-galactosidase, Fabry disease, Hemodialysis

## References:

Klingelhöfer D, Braun M, Seeger-Zybok RK, Quarcoo D, Brüggmann D, Groneberg DA. Global research on Fabry's disease: Demands for a rare disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Sep;8(9):e1163. doi: 10.1002/mgg3.1163. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031327; PMCID: PMC7507033.

Nagata, A., Nasu, M., Kaida, Y., Nakayama, Y., Kurokawa, Y., Nakamura, N., ... & Fukami, K. (2022). Screening of Fabry disease in patients with chronic kidney disease in Japan. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(1), 115-125.

Yalın, S. F., Eren, N., Sinangil, A., Yılmaz, V. T., Tatar, E., Ucar, A. R., ... & Seyahi, N. (2019). Fabry disease prevalence in renal replacement therapy in Turkey. *Nephron*, 142(1), 26-33.

S-072

## Yaşlılarda Obezite, Beden Kütle İndeksi ile Metabolik Durumlar Arasındaki İlişki

**Bülent Yaprak**

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıklar Bölümü

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, yaşlı bireylerde vücut kitle indeksi (BMI) ile belirlenen obezite ile metabolik durum arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Materyal-Yöntem:** Çalışma, beden kütle indeksi (BMI) kategorileri (normal kilo, <23,0; fazla kilolu, 23,0 ila 24,9; obez, > veya =25,0 kg/m<sup>2</sup>) ile metabolik durum (metabolik olarak sağlıklı, 0) arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Metabolik durum; metabolik normallik '0-1' arasında ve metabolik anormallik  $\geq 2$  olarak belirlendi. Çalışmada 60 yaş ve üzeri 239 kişiden oluşan bir örneklem incelendi. Bu analiz kesitsel tasarım kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada gözlemlenen metabolik anormallikler arasında abdominal obezite, artan trigliserit seviyeleri ve açlık glikozu, yüksek kan basıncı ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri yer almıştır.

**Bulgular:** Çalışmanın sonuçları, özellikle hem metabolik olarak sağlıklı hem de anormal kişiler arasında, abdominal obezite ile fazla kilolu ve obez fenotipler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. İstatistiksel analiz, metabolik olarak sağlıklı veya metabolik olarak anormal olan bireylerin davranış özellikleri ile normal kilolu veya obez bireylerin, vücut ağırlıkları arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

**Sonuçlar:** İncelenen metabolik anormallikler arasında, yaşlı katılımcılarımızda yalnızca abdominal obezitenin, vücut kitle indeksi (BMI) ile tanımlanan obezite ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Bu farklı fenotiplerin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları ve bunların yaşlı bireylerin sağlığı üzerindeki etkilerini araştırmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma yaşlı popülasyonda vücut kitle indeksi (BMI) ile metabolik durum arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır. Özellikle bu demografide obezite prevalansını ve bunun metabolik sağlık üzerindeki etkisinin incelenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı, Beden Kütle indeksi, Obezite, Metabolik durum

### Obesity in older people is defined by their body mass index and metabolic status

**Bülent Yaprak**

Malatya Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine

**Aim:** The objective of this study is to examine the correlation between obesity, as determined by body mass index (BMI), and metabolic status among older individuals.

**Materyal-Method:** The study examined the relationship between the combined body mass index (BMI) categories (normal weight, <23.0; overweight, 23.0 to 24.9; obese, > or =25.0 kg/m<sup>2</sup>) and metabolic status (metabolically healthy, 0 or 1 metabolic abnormality; metabolically abnormal, > or =2 metabolic abnormalities) in a sample of 239 individuals aged 60 years and older. This analysis was conducted using a cross-sectional design. The metabolic abnormalities observed in the study encompassed abdominal obesity, increased levels of triglycerides and fasting glucose, elevated blood pressure, and reduced levels of high-density lipoprotein cholesterol.

**Results:** The results of the study indicate that there was a significant association between abdominal obesity and overweight and obese phenotypes, specifically among both metabolically healthy and abnormal subjects. The statistical analysis did not reveal any significant correlations between the behavioral characteristics of individuals who were metabolically healthy or metabolically abnormal, and their weight status, whether normal-weight or obese.

**Conclusion:** Among the metabolic abnormalities examined, it was found that only abdominal obesity demonstrated a significant association with obesity as defined by the body mass index (BMI) in our elderly participants. Additional research is required to investigate the pathophysiologic mechanisms that underlie these distinct phenotypes and their implications for the health of older individuals.

The present study aims to investigate the relationship between body mass index (BMI) and metabolic status in the elderly population. Specifically, we will examine the prevalence of obesity and its impact on metabolic health in this demographic. By analyzing relevant data, we hope to gain a better understanding of the association between BMI and metabolic status in older individuals.

**Key Words:** Elderly, Body mass index, Obesity, Metabolic status

S-073

## Yaşlılarda Aşırı Sodyum Alımı ve Enerji Alımıyla İlişkili Faktörler: Kesitsel Bir Çalışma

### Factors Associated with Excess Sodium Intake and Energy Intake in the Elderly: A Cross-sectional Study

**Nurgül Arslan, Hacer Alataş**

**Nurgül ARSLAN**, Nutrition and Dietetic Department, Atatürk Faculty Of Health Sciences,  
Dicle University, Diyarbakır, Turkey

**Hacer ALATAS**, Turgut Ozal University, Faculty Of Health Sciences , Nutrition and Dietetic Department  
Malatya, Turkey

**Nurgül ARSLAN**, Atatürk Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

**Hacer ALATAŞ**, Turgut Özal Üniversitesi, Sağlık bilimleri Fakültesi, Beslenme  
ve Diyetetik Bölümü, Malatya, Türkiye

**Amaç:** Az sayıda çalışma yaşlılarda sodyum alımını ve ilişkili faktörleri incelemiştir. Bu çalışmada yaşlılarda enerji alımına göre aşırı sodyum alımını ve ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma Malatya ilinde yaşayan evde bakım hizmeti almış bireyler ile kesitsel olarak yürütülmüş bir çalışmadır. Çalışmaya 149 birey dahil edilmiştir. 24 saatlik diyet hatırlatma verileri ile sodyum alımı analiz edilmiştir. Beslenme bilgi sistemi kullanılarak günlük alınan sodyum ve enerji miktarı saptanmıştır. Enerji alımına göre bireyler yetersiz, normal ve aşırı olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Sosyodemografik faktörler ile 4 g veya daha fazla sodyum alımı arasındaki ilişki, çok değişkenli lojistik regresyon modeliyle incelenmiştir.

**Bulgular:** Ortalama sodyum alımı erkeklerde 4,66 g/gün, kadınlarda ise 3,39 g/gün'dür. Aşırı enerji alan erkeklerde ([OR], 2,41; %95[CI], 1,25-5,18) ve kadınlarda (OR, 3,88; %95 GA, 4 g veya daha fazla sodyum tüketme riski daha yüksekti) 2.22-6.86) uygun miktarda enerji tüketen bireylerle karşılaştırıldığında. Erkeklerde, yetersiz enerji alımı olan grupta düşük gelir düzeyi (OR, 2,35; %95 GA, 1,09-5,18), aşırı enerji alımı olan grupta ise yalnız yaşama (OR; 6,34; %95 GA, 2,25-17,55)faktörlerinin aşırı sodyum alımıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu görüldü. Kadınlarda aşırı enerji alımı olan grupta şeker kullanma (OR, 4,45; %95 GA, 1,28-15,45) ve düzenli yürüyüşün olmaması (OR, 3,25; %95 GA, 1,16-9,04) aşırı sodyum alımıyla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

**Sonuç:** Erkeklerde aşırı sodyum alımı ile düşük gelir ve yalnız yaşama arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik. Bulgularımız yaşlılarda sodyum alımını azaltmak için sağlıklı beslenme desteğinin gerekli olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı, Diyet, Sodyum, Enerji

## S-074 A Case of Daratumumab-Associated Hyperbilirubinemia

### Full text

Assoc Prof Rafiye Ciftçiler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Konya, Turkey

**ABSTRACT:** Daratumumab is a human IgG monoclonal antibody specifically targeting CD38 and has a direct on-tumor and immunomodulatory mode of action. It causes more multiple myeloma cell cytotoxicity *ex vivo* than analogs of other CD38 antibodies. The most common drug-related adverse reactions are anemia, thrombocytopenia, neutropenia, and lymphocytopenia. Daratumumab has no significant side effects on the liver published to date. The aim of this study is to present a case of hyperbilirubinemia due to daratumumab treatment, which has not been reported before in the literature. There is only one case of liver toxicity reported in the literature before. Our case is the 2nd known case. A 44-year-old male patient was diagnosed with relapsed refractory MM. The patient had previously undergone two autologous stem cell transplants. However, daratumumab treatment was added to the patient who relapsed in the follow-up, which was not in the treatment schedule before. After taking daratumumab, the patient's bilirubin level increased to 24 g/dL. The patient's daratumumab treatment was discontinued and therapeutic plasmapheresis was performed. Bilirubin level decreased progressively.

**Keywords:** Daratumumab, multiple myeloma, hyperbilirubinemia, therapeutic plasmapheresis

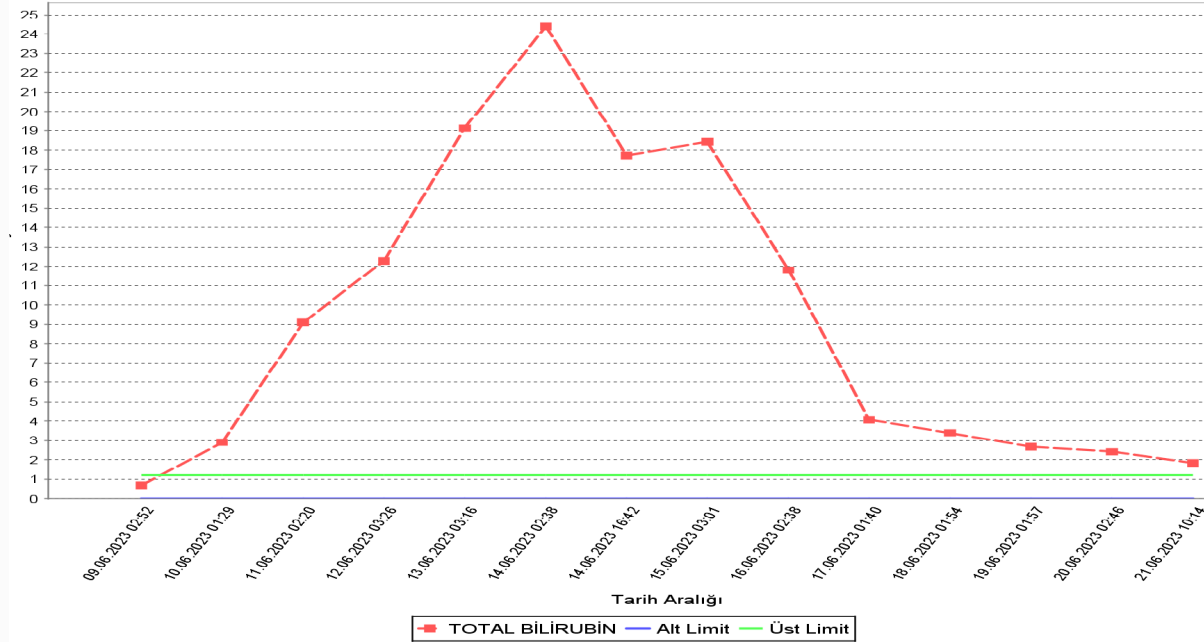
**INTRODUCTION:** Multiple myeloma (MM) is typically characterized by the neoplastic proliferation of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin. The plasma cells proliferate in the bone marrow and can result in extensive skeletal destruction with osteolytic lesions, osteopenia, and/or pathologic fractures. Additional disease-related complications include hypercalcemia, kidney impairment, anemia, and infections. Conventional therapy does not provide a cure for MM patients (1). Treatment seeks to establish a sustained response, enhance quality of life, and lengthen overall survival (OS) by reducing symptoms, reversing cytopenias, and reducing end-organ damage. Various agents are used in the treatment of MM. Induction chemotherapy is administered for three to six months (cycles) prior to stem cell collection to reduce the number of tumor cells in the bone marrow and peripheral blood, lessen symptoms, and reverse end-organ damage. The regimen used depends on risk stratification, comorbid conditions, and resources available, and limits exposure to agents that may impair stem cell collection or damage stem cells. Daratumumab is one of the preferred agents in the treatment of MM. Daratumumab is a human IgG monoclonal antibody specifically targeting CD38 and has a direct on-tumor and immunomodulatory mode of action (2). It causes more multiple myeloma cell cytotoxicity *ex vivo* than analogs of other CD38 antibodies. The most common drug-related adverse reactions are anemia, thrombocytopenia, neutropenia, and lymphocytopenia (3). Daratumumab has no significant side effects on the liver published to date. We presented this case because it is very rare in the literature.

**MATERIALS AND METHODS:** To describe a case report of hyperbilirubinemia caused by daratumumab. In the literature, there is a case report that was shared as a poster only once before. The case we present is the second case we know in the literature. Informed consent was obtained from the patient.

**RESULTS:** A 44-year-old male patient was admitted to the hematology outpatient clinic in 2019 with widespread bone pain. The diagnosis of MM was made due to the examinations performed on the patient. The patient was started on bortezomib cyclophosphamide and dexamethasone treatment. The patient, who had autologous stem cell transplantation after 4 cycles of chemotherapy, relapsed in the follow-up. After the patient was given 4 cycles of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone treatment, the patient underwent a second autologous stem cell transplant. The patient relapsed again about 1 year later. The patient was started on daratumumab lenalidomide and dexamethasone as third-line therapy. One day after the start of daratumumab treatment, an increase in total bilirubin was observed in the patient's progressive direct bilirubin dominance. Total bilirubin level increased up to 24.41 mg/dL as depicted Figure 1. AST and ALT levels of the patient were expected at this time, while a slight increase was observed in ALP and GGT levels. No pathology was detected in the liver and biliary tract in the abdominal ultrasonography of the patient. The patient's daratumumab treatment was discontinued, and symptomatic follow-up and therapeutic plasmapheresis were performed. In the follow-up, the patient's bilirubin level decreased to normal. The patient was not given daratumumab treatment again. Changes were made to the chemotherapy protocol.



Figure 1. Total bilirubin level after initiation of daratumumab therapy



**DISCUSSION:** Daratumumab has significantly impacted the management of multiple myeloma since its first clearance in 2015. It is a monoclonal antibody that specifically targets the antigen CD38, which is highly expressed on the surface of multiple myeloma cells. Although it was initially approved as a monotherapy for multiple myeloma that had relapsed, its benign toxicity profile enabled combinations with other innovative myeloma medicines, leading to a wide range of applications as a component of triplet and quadruplet regimens (4). These indications now cover patients with newly diagnosed myeloma who are transplant-eligible as well as transplant-ineligible and relapsed/refractory populations. Cold-like symptoms, diarrhea, constipation, low red blood cell counts, nerve damage that causes tingling, numbness, or pain, fatigue, swollen hands, ankles, or feet, nausea, coughing up blood, fever, shortness of breath, and a weak feeling are among the most frequent side effects of Daratumumab. Reactions to infusions are frequent and can be harmful. One of the most important side effects of daratumumab is the infusion reaction. 48% of patients reported experiencing injection-related side effects from daratumumab. The first infusion was when the majority of these events (96%) occurred, while the second infusion was when the incidence was lowest (7.0%) (5). There is no information on the liver toxicity of daratumumab in particular. In our case, the bilirubin value increased up to 24.41 mg/dL. The bilirubin level returned to normal with discontinuation of the drug and therapeutic apheresis. In conclusion, although rare, patients should be followed closely in terms of side effects in the use of all chemotherapeutic agents.

#### References:

1. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. Ann N Y Acad Sci. 2016 Jan;1364(1):32-51.
2. Sanchez, Larysa, et al. "Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma." Journal of hematology & oncology 9.1 (2016): 1-8.
3. Al Hadidi, Samer, et al. "Safety analysis of five randomized controlled studies of daratumumab in patients with multiple myeloma." Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 20.9 (2020): e579-e589.
4. Goldsmith SR, Foley N, Schroeder MA. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. Drugs Today (Barc). 2021 Oct;57(10):591-605
5. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA, Sullivan HC, Neish AS, Dhodapkar MV, Lonial S. Daratumumab in multiple myeloma. Cancer. 2019 Jul 15;125(14):2364-2382. doi: 10.1002/cncr.32065.

## S-075 Methemoglobinami Occuring in A Patient Using Dapson

### Full text

*Dr. Hüseyin Cem ÖZKAN<sup>1</sup>, Dr Ali Erdinc Ciftçiler,<sup>2</sup> Assoc Prof. Rafiye CİFTÇİLER<sup>3</sup>*

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

<sup>2</sup>Konya Numune Hastanesi, General Surgery, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Konya, Turkey

**ABSTRACT:** Methemoglobin forms due to the conversion of iron from the reduced ferrous (Fe<sup>2+</sup>) state to the oxidized ferric (Fe<sup>3+</sup>) state. The oxygen dissociation curve is shifted to the left by the existence of the ferric state (Fe<sup>3+</sup>), which does not bind oxygen. Due to the increase in ferrous iron's (Fe<sup>2+</sup>) affinity for oxygen caused by this change, the tissues' oxygen release is reduced. In addition to treating leprosy, dermatitis herpetiformis, autoimmune bullous dermatoses, malaria, and Pneumocystis jirovecii infections, dapsone also possesses anti-inflammatory, antibacterial, and immunosuppressive characteristics. Because of the hydroxylamine derivatives in dapsone, the hemoglobin inside erythrocytes experiences significant oxidative stress. Dapsone, along with nitrite and nitrate derivatives, is one of the harmful medications that results in acquired methemoglobinemia. In this case report, we aimed to present a case of linear IgA dermatosis who developed methemoglobinemia in a patient using Dapsone.

**Keywords:** Cyanosis, Dapsone, Dermatitis, Methemoglobinemia

**INTRODUCTION:** Methemoglobinemia refers to the oxidation of ferrous iron (Fe<sup>2+</sup>) to ferric iron (Fe<sup>3+</sup>) in the hemoglobin molecule (1). This reaction impairs hemoglobin's ability to transport oxygen and carbon dioxide, leading to tissue hypoxemia and, in severe cases, death. Its etiology includes hereditary causes, drugs (dapsone, antimalarial drugs, rasburicase, primaquine, sulfonamides), foods and beverages (mushrooms, rock water), chemical and environmental substances (antifreeze, naphthalene, nitrogen-based fertilizers) (2). Dapsone is a sulfonated antibiotic with potent anti-inflammatory and antibacterial effects, used in leprosy and non-infectious inflammatory dermatoses. Dapsone reduces oxidation by inhibiting cytochrome b5 reductase enzyme in erythrocytes and may lead to methemoglobinemia (3).

**MATERIALS AND METHODS:** In this case report, we aimed to present a case of linear IgA dermatosis who developed methemoglobinemia in a patient using Dapsone 50 mg 3x1. Informed consent was obtained from the patient.

**RESULTS:** A 24-year-old male patient with a diagnosis of linear IgA dermatosis for 6 years and using dapsone 3x1 applied to the dermatology outpatient clinic for rituximab treatment. We were consulted because of the presence of methemoglobinemia in the examinations. He has no known disease other than known IgA dermatosis in his history and no medication other than dapsone. There was no active complaint at the time of application. On physical examination, the general condition is moderate, oriented and cooperative. There is no pathological sound on lung auscultation. No pathology was detected in the remaining examinations. There was no pathological finding related to cyanosis. Hemogram and biochemistry tests were found to be normal in their blood. In arterial blood gas; The pH was determined as 7.37 pCO<sub>2</sub>:44 MetHb:8. Chest X-ray was found to be normal, ECG was normal sinus rhythm. Methemoglobinemia due to dapsone, which the patient had used in the foreground, was considered. Dapsone, which he used on behalf of the patient, was stopped and Ascorbic acid was recommended. In the blood gas taken 3 days later, pH:7.36 Methb:6%, in the blood gas taken 2 weeks later, it was determined as pH:7.37 MetHb: 4.1%.

**DISCUSSION:** Dapsone was first used in the treatment of leprosy in 1940 and in the treatment of dermatitis herpetiformis in 1950. It has been shown that dapsone can interfere with the production and response of neutrophil chemoattractants and impair the ability of neutrophils to settle at sites of inflammation and produce toxic oxygen intermediates (4). N-hydroxylation of dapsone occurs in the liver, mediated by various cytochrome P-450 enzymes, including CYP2E1, CYP2C9, and CYP3A4. The hydroxylamine metabolite is thought to cause dapsone-related haematological side effects, including methemoglobinemia and haemolytic anaemia. Dapsone and its metabolites are conjugated to glucuronides, which are water-soluble in the liver and rapidly excreted by the kidneys (5). Dapsone causes hemolytic anemia, leukopenia, peripheral neuropathy, impaired liver function tests, and methemoglobinemia. Methemoglobinemia is a form of hemoglobin that has been oxidized by changing the heme iron configuration from the ferrous (Fe<sup>2+</sup>) to the ferric (Fe<sup>3+</sup>) state. Unlike normal hemoglobin, methemoglobin does not bind oxygen and, as a result, cannot deliver oxygen to the tissues. Methemoglobinemia may be of congenital or acquired etiology. Hereditary methemoglobinemia is a rare genetic condition caused by NADH cytochrome b5 reductase deficiency (also known as NADH diaphorase deficiency) due to biallelic mutations in the CYB5R3 gene encoding the cytochrome b5 reductase enzyme (CYB5R). Acquired methemoglobinemia is the result of drug intake or toxic exposure. The most common drugs are sulfamethoxazole, dapsone, aniline, nitrate, nitroglycerin, benzocaine, prilocaine. Toxic exposure to nitrates, water sources, fungi, rock water, antifreeze, naphthalene can be counted. Clinical cyanosis, hypoxemia, syncope. Symptoms vary according to the methemoglobin level (6). 3-12% asymptomatic or minimally cyanosis, 13-20% asymptomatic unless there is additional cardiac disease, asthma and anemia, 20-50% moderate symptoms of hypoxemia (dizziness, fatigue, tachycardia, shortness of breath and lethar-

gy). Between 50 and 70% life-threatening symptoms of hypoxemia (respiratory depression, changes in sensory organs, coma, shock and seizures) are usually fatal in over 70%. Diagnosis is made by looking at the methemoglobin level in the blood gas. If the methemoglobin level is above 5%, the diagnosis of methemoglobinemia is made. Treatment includes discontinuation of the exposed agent, oxygen support, severe symptoms and/or methemoglobin levels > 30% are treated with ascorbic acid. Observation is recommended for asymptomatic methemoglobin levels <30%.

## References:

1. Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021. Methemoglobinemia.
2. Drugs may be induced methemoglobinemia. Alanazi MQ. *J Hematol Thromb Dis.* 2017;5:3.
3. Dapsone-induced methemoglobinemia: blue cures blue. Jose B, Jose JV, Paul M. *J Pharmacol Pharmacother.* 2018;9:117–120.
4. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res.* 2014 Mar;306(2):103-24. doi: 10.1007/s00403-013-1409-7. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24310318; PMCID: PMC3927068.
5. Gill HJ, Tingle MD, Park BK. N-Hydroxylation of dapsone by multiple enzymes of cytochrome P450: implications for inhibition of haemotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 1995 Dec;40(6):531-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb05797.x. PMID: 8703658; PMCID: PMC1365207.
6. Biggs, Danielle, and David C. Castillo. "Warm & Blue: A case of methemoglobinemia." *Journal of Education and Teaching in Emergency Medicine* 4.1 (2019).

**S-076 Kardiyak Sefalji Olgu Sunumu****Cansu Eğilmez Sarıkaya<sup>1</sup>, Fatma Özge Salkın<sup>2</sup>, Nilgün Çınar<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı<sup>2</sup> Adana Çukurova Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı**Giriş**

Kardiyak sefalji literatürde az rastlanılan migren benzeri, miyokard enfarktı sırasında ortaya çıkan baş ağrısı tipidir. Literatürde az izlenmesinin bir diğer nedeni de miyokard enfarktı hastalarında baş ağrısı sorgulamasının yapılmamasıdır. Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda baş ağrısının gerilemesi kardiyak sefaljinin tanı kriterleri arasındadır.

Biz de burada göğüs ağrısı olmadan sadece baş ağrısı ve öksürük şikayeti ile acil servise başvuran ve akut miyokard infarktüsü saptanan olgumuzu sunmayı amaçladık.

**Olgu sunumu**

52 yaşında erkek hasta bir gündür olan baş ağrısı ve kuru öksürük şikayetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde bilinen bir hastalığı olmadığı ancak baş ağrıları nedeniyle ara ara acil servis başvurularının olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesi ve nörolojik muayenesi doğal olarak izlendi. Acil serviste yapılan rutin hemogram, biyokimya tetkiklerinde patoloji izlenmedi. Çekilen kranial bilgisayarlı tomografi ve akciğer grafi incelemeleri normal sınırlarda görüldü. Hastanın çekilen elektrokardiyografi incelemesinin akut inferior miyokard enfarktüsü ile uyumlu değerlendirilmesi üzerine hasta acil koroner anjiyografiye alındı. Selektif koroner anjiyografisinde circumflex arter distalinde %100 tromboze lezyon izlenen hastaya 1.5x15 invader perkütan koroner girişim ile predilatasyon yapılarak 2.75x16 mm ilaçlı stent implante edildi. Hastanın işlem sonrası tüm şikayetlerinin gerilediği gözlemlendi.

**Tartışma**

Baş ağrısı, miyokard enfarktı olan hastalarının %6'sında izlenebilmektedir. Ancak göğüs ağrısının ön planda olması çoğu zaman baş ağrısı şikayetini gölgeleyerek, baş ağrısı sorgulamasının yapılamamasına neden olmaktadır. Kardiyak sefaljinin prevalansının literatürde tanımlanandan daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Vakamızda göğüs ağrısının olmaması, baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda kardiyak sefaljinin de akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

S-077

## Madde Kullanımının Tetiklediği Lateralizan Periyodik Deşarjlar ile Karakterize Atipik Bir Epilepsi ve Dekompresyon Hastalığı Olgusu

DR. ÖZGE ÖCEK

SBÜ İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

### Giriş:

Önceden periyodik lateralizan epileptiform deşarj ismi ile tanımlanan ancak günümüzde epileptik nöbetlerin eşlik etmediği olguların da olması nedeniyle lateralizan periyodik deşarj (LPD) olarak ismi güncellenen bu kavram, 1-2 saniyede bir tekrarlayan, orta veya yüksek amplitüdü diken veya keskin dalga aktivitesi ve bunları izleyen yavaş dalga komplekslerinden oluşan elektroensefalografi (EEG) dalgalarıdır. Çoğunlukla akut, destrüktif, fokal bir beyin lezyonu ile birlikte olmakla beraber etiyojisi değişkendir. Dekompresyon hastalığı (DKH) ise, derin su altı dalışlarından sonra yüze çıkarken, dış basıncın hızlı düşmesi sonucunda gelişir. Kan ve dokularda bulunan nitrojen gazının çözünürlüğünü azalır ve ortaya çıkan gaz baloncukları arteriyel ve venöz embolizasyonlara neden olur. Etkilenen sistemlere göre başlıca iki tiptir: Tip 1 (hafif tip) kas-iskelet, cilt, lenfatik, periferik sinir sistemi tutulumu ile seyrederken, Tip 2 (ciddi tip)'de ise kardiyopulmoner, odiovestibuler ve santral sinir sistemi tutulumu izlenir. Madde kullanımına bağlı semptomatik epileptik nöbet kliniği ile başvuran, izleminde dekompresyon hastalığı tanısı da alan ve görüntülemelerinde bilateral lezyonu olmasına karşın, EEG'sinde tek taraflı LPD'lerinin varlığı izlenen olgumuzu sunmaya değer bulduk.

### Olgu

Özgeçmişinde bilinen bir hastalığı olmayan 42 yaşındaki erkek hasta, hastanemiz acil servisine, 4 gün önce tüm vücudunda kasılma, titreme, diş sıkma şeklinde epileptik nöbet geçirme ve daha sonra aralıklı olarak sol tarafında bilinç kaybının eşlik etmediği fokal kasılmalarının da devam etmesi nedeniyle başvurdu. Anamnezinde, 4 gün önce amfetamin ile birlikte alkol kullanımı olduğu ve epileptik nöbetlerinin de bundan sonra başladığı öğrenildi. Ek olarak, dalgıç olan hasta, 15 gün önce 35 metreye daldığını, son 1 aydır da hemen her gün, günde 2 kez dalış yaptığını ve son dalışları sonrasında halsizlik, güçsüzlük, baş dönmesi, denge kaybı şikayetlerinin olduğunu ancak kısa sürede geçtiğini belirtti. Bu nedenle 1 kez farklı bir merkeze başvurduğu ve yakın zamanda 1-1,5 saat kadar hiperbarik tedavi aldığı öğrenildi. Hastanın geliş kan basıncı ve diğer vital bulguları normaldi. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu ve oryantasyonu tam, konuşması olağan, oturma dengesi yok, IR +/+, bakış paralizisi yok, bilateral uç bakışlarda birkaç atımlık nistagmusu var, kas gücü sağ tarafta tam sol üstte früst parezi, sol altta 4/5 düzeyinde, yüzeysel duyu kusuru yok, plantar refleksleri bilateral fleksör ve serebellar testleri solda hafif bozulmuştu. Rutin hemogram, biyokimyasal, koagülasyon testleri normaldi, hepatit markerları, HIV, sfiliz, CMV testleri negatifti. Beyin tomografisi normaldi. Kranial MR'da orta hatta bilateral singulat gyrus lokalizasyonunda, T2 sinyal artışı ile birlikte ılımlı kısıtlanmış diffüzyon alanı varlığı izlendi. Lezyonlarda kontrast tutulumu saptanmadı. MR venografi tetkikinde sol transvers sinüs ve sigmoid sinüs varyatif olarak ince kalibrasyonda görüldü. MR anjiyografi tetkikinde vasküler yapılar normal trase ve kalibrasyonunda izlendi. Lomber ponksiyon yapıldığı sırada hastanın nöbet geçirmesi nedeniyle işlem tamamlanamadı. Tekrar lomber ponksiyon yapılmasını hasta kabul etmedi. Elektroensefalografi (EEG) tetkikinde sağ hemisferde lateralizan periyodik deşarjların varlığı saptandı. Hastaya 1500 mg IV fenitoin yüklemesi yapıldı ve 3×100cc idame tedaviye geçildi. Takibinde nöbetleri devam eden hastaya IV levtrasetam da yüklenerek, 2×500 mg dozunda idame tedaviye geçildi. Levtrasetam tedavisi sonrası hastanın nöbetleri kontrol altına alındı. 2 gün sonra çekilen kontrol EEG'de, önceki EEG'ye göre LPD'lerin amplitüdünde düşme ve frekansında azalma olmakla birlikte halen bu bulgunun devam ettiği görüldü. Dalış öyküsü olan hasta sualtı hekimliği ve hiperbarik tıp bölümüne konsülte edildi. Dekompresyon hastalığı, akciğer barotrauması veya arteriyel gaz embolisi ön tanılarının araştırılması için hastaya HRCT (High Resolution Computerized Tomography) çekilmesi önerildi. Akciğerlerde hava hapsi içeren lezyon saptanmadı. Dalış anamnezi net olmayan hasta, şüpheli dekompresyon hastalığı kabul edilerek 6 seans hiperbarik oksijen tedavisine alındı. Bu tedaviye ile kısa sürede oturma dengesi düzeldi ve hasta tek kanedyen desteği ile mobilize olmaya başladı. Dokuz gün sonra çekilen kontrol EEG'nin tamamen normal olduğu izlendi. Kontrol diffüzyon MRG'de ilk görüntülemelerde izlenen lezyonun gerilediği görülerek hasta taburcu edildi. Poliklinik takibinde nörolojik muayenesi tamamen normale dönen hastanın nöbeti olmaması üzerine fenitoin tedavisi azaltılarak kesildi.

### Tartışma

Mortalitesi yüksek bir klinik tablo olması nedeniyle, lateralizan periyodik deşarjların altında yatan etiyojistik faktörün tanınması ve tedavisi kritik önem taşır. Hastamızda ise LPD'nin oldukça nadir nedenleri arasında sayılabilecek madde kullanımı ve dekompresyon hastalığının santral tutuluşu mevcuttur. Dekompresyon hastalığı gelişimi açısından risk faktörleri içinde düşük sıcaklıklardaki sulara dalış yapmak, dalış sonrası egzersiz yapmak ve uçağa binmek, dehidratasyon, obezite, ileri yaş, uzun ve derin dalışlar yapmak, yüze hızlı çıkış, sağ sol kalp şantları, alkol ve madde kullanımı sayılabilir. Hastamızın dalış sonrası alkol ve amfetamin kullanımının olması,

hem dekompresyon hastalığının, hem de epileptik nöbetlerin gelişimini tetiklemiştir. Hastanın hiperbarik tedaviye oldukça hızlı yanıt vermesi tanımızı desteklemektedir. Klinik bir tanı olan dekompresyon hastalığının erken tanısı ve tedavisi nöron kaybının en aza indirilmesi açısından önem taşır.

#### Kaynaklar

- Fatima S, et al. Association Between Lateralized Periodic Discharge Amplitude and Seizure on Continuous EEG Monitoring in Patients With Structural Brain Abnormality in Critical Illness. *Front Neurol.* 2022 Mar 16;13:840247.
- Andraus ME, et al. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Feb;70(2):145-51.
- Orta DS, et al. Prognostic implications of periodic epileptiform discharges. *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):985-91.
- Çelikkaş E, Genç G. Dekompresyon hastalığı, nörolojik anlamı, tedavisi, nörolojik görünümü. Toğrol RE, editör. *Hiperbarik Tıp ve Nöroloji Pratiğinde Kullanımı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.20-6.
- Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 2011;377:153-164.

S-078

## Obezite Veya Kilo Fazlalığı Olan Etabolik Sendromlu Kadınlarda Yağ Dokusu Disfonksiyonu Demir Metabolizma ile İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

**Naile Gökkaya, MD<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

**Amaç:** Artmış yağ dokusu ve eşlik eden metabolik bozukluklar, yağ dokusu disfonksiyonu ve vücutta kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Hücrelere oksijen taşınmasında rol alan demirin homeostazisi, esas olarak inflamatuvar uyarı ve vücuttaki demir durumu ile dengelenir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, obezite veya kilo fazlalığı olan metabolik sendromlu kadınların metabolik özellikleri, yağ dokusu disfonksiyonu ve demir metabolizması ile ilişkili parametrelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma retrospektif, vaka-kontrol çalışmasıdır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m<sup>2</sup>' den büyük, NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom (MS) tanısı konulan 21 kadın, benzer yaş ve VKİ'ne sahip metabolik sendrom olmayan 21 kadın ve sağlıklı normal kilolu 15 kadın olmak üzere toplam 57 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; daha önce bilinen diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi tanılarının olması ve bu sebeple ilaç kullanımı, akut veya kronik inflamasyona sebep olan herhangi bir hastalığa sahip olunması, demir metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı, bilinen veya tespit edilmiş demir eksikliği anemisi varlığı ve akut inflamatuvar belirteçlerin (sedimentasyon, C reaktif protein (CRP)) yüksek olmasıdır. Hastaların 12 saat açlık sonrası yapılan, sabah vücut ağırlıkları, boy, antropometrik ve tansiyon ölçümleri, biyoelektrik impedans analizler ile vücut kompozisyonları ve kan tetkikleri sonuçları incelenmiştir. Yağ dokusu disfonksiyonu belirteçleri Visseral Adipozite İndeksi (VAI) ve Lipid Birikim Ürünü (LAP) ile Homeostasis Model Değerlendirme İnsülin Direnci (HOMA-IR) indeksleri hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Özellikle metabolik sendromlu grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında olmak üzere, beklendiği üzere, metabolik parametreler, vücut kompozisyonları, insülin direnci ve yağ dokusu belirteçleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü. Demir metabolizması ile ilgili parametreler (demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu (TSAT) ve ferritin) çalışmaya alınan üç grupta da benzer idi. Obezite hastalarında metabolik parametreler ile demir metabolizması arasında ilişki saptanmadı. Korelasyon analizlerinde özellik görülmedi. Hasta grubunda aşırı yüksek serum ferritin düzeyi (>250 µg/L) ve MS komponentleri ile ilişkili bir durum olan dismetabolik aşırı demir yükü sendromu (DIOS) tespit edilmedi.

**Sonuç:** Metabolik sendromu olan ve olmayan obezite hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması sonucunda, demir metabolizması parametreleri ile metabolik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması ve sadece kadın hastaların çalışmaya dahil edilmesi bu sonuca yol açmış olabilir. Daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Metabolik Sendrom, Yağ Dokusu Disfonksiyonu, Demir Metabolizması, Ferritin.

**Tablo 1.**Fazla kilolu ve obezitesi olan kadınlar ile normal kilolu kadınların demografik, antropometrik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Obezite veya Kilo Fazlalığı Olan Kadınlar		3 Sağlıklı Normal Kilolu Kadınlar	P	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	1 Metabolik Send (+) n=21	2 Metabolik Send (-) n=21	n=15				
Yaş (yıl)	33 (26-45)	30 (28-36.5)	33 (25-40)	0.936	0.724	0.825	0.910
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33.79 ± 2.54	31.97 ± 3.94	22.16 ± 2.32	<b>0.001*</b>	0.234	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>
Bel çevresi (cm)	101.86 ± 8.7	95.35 ± 11.18	75.86 ± 7.98	<b>0.001*</b>	0.100	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>
Bel Kalça oranı	0.87 ± 0.07	0.83 ± 0.08	0.78 ± 0.06	<b>0.001*</b>	0.402	<b>0.001**</b>	0.074
Sistolik TA (mmHg)	120 (110-129.5)	113.5 (105-120)	102.5 (99.25-113.75)	<b>0.002*</b>	<b>0.032*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.046*</b>
Diastolik TA (mmHg)	80 (72.5-89.5)	77.5 (70-80)	71 (62-78.75)	0.061	0.153	<b>0.024*</b>	0.291
AKŞ (mg/dl)	100.62 ± 9.63	93.38 ± 10.14	84.73 ± 9.85	<b>0.001*</b>	0.063	<b>0.001**</b>	0.037
Total Kol (mg/dl)	186 (163-234)	210 (189-220)	187 (157-204)	0.306	0.597	0.505	0.080
LDL Kol (mg/dl)	124.62 ± 41.58	133.62 ± 27.74	114.53 ± 35.97	0.289	1.0	1.0	0.353
HDL Kol (mg/dl)	46.05 ± 10.84	52.81 ± 7.84	58.53 ± 8.64	<b>0.001*</b>	0.065	<b>0.001**</b>	0.219
Trigliserit (mg/dl)	118 (86.5-193)	77 (67.5-104)	73 (50-96)	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	0.352
TSH (mIU/L)	1.55 (0.94-3.26)	1.63 (0.98-2.24)	1.33 (0.86-3.91)	0.926	0.715	0.800	0.860
HbA1c (%)	5.52 ± 0.35	5.34 ± 0.34	5.16 ± 0.34	<b>0.016*</b>	0.317	<b>0.013**</b>	0.437
İnsülin bazal (mIU/L)	17.76 ± 6.16	12.42 ± 5.97	7.13 ± 4.19	<b>0.001*</b>	<b>0.010**</b>	<b>0.001**</b>	0.023
C-peptit (ug/L)	3.48 (2.81-4.27)	2.62 (2.04-3.11)	1.39 (1.14-1.75)	<b>0.001*</b>	<b>0.029*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.006*</b>

\*P < 0.05

\*\*P < 0.0166 (Bonferroni düzeltilmesi)

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının vücut kompozisyonları, demir metabolizması parametreleri ve adipoz doku fonksiyon bozukluğu ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması

	Obezite veya Kilo Fazlalığı Olan Kadınlar		3 Sağlıklı Normal Kilolu Kadınlar	P	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	1 Metabolik Sendrom (+) n=21	2 Metabolik Sendrom (-) n=21	n=15				
BMR/kilo	14.5 (14.16-15.23)	16.45 (15.07-16.99)	19.92 (18.52-20.98)	<b>0.001*</b>	<b>0.028*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Yağ yüzdesi	40.15 (37.73-41.08)	37.4 (34.6-42)	27 (21.13-31.4)	<b>0.001*</b>	<b>0.028*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
LBM	53.07 ± 4.42	50.33 ± 6.1	43.63 ± 3.4	<b>0.001*</b>	0.342	<b>0.001**</b>	<b>0.010**</b>
SLM	48.14 ± 4.1	45.74 ± 5.42	40.15 ± 3.09	<b>0.001*</b>	0.369	<b>0.001**</b>	0.018
Trunk MBF	18.13 ± 2.53	16.17 ± 4.1	8.09 ± 2.58	<b>0.001*</b>	0.217	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>
Trunk SLM	23.99 ± 2.38	22.55 ± 2.66	21.86 ± 5.94	0.259	0.660	0.394	1.0
Hb (g/dl)	12.93 ± 1.02	12.53 ± 1.11	12.27 ± 1.07	0.193	0.737	<b>0.028</b>	1.0
Fe (ug/dl)	73.62 ± 32.63	62.8 ± 26.35	60.73 ± 31.11	0.370	0.766	0.633	1.0
TDBK	382.24 ± 53.26	366.85 ± 38.56	378.87 ± 46.66	0.553	0.888	1.0	1.0
TSAT	20.13 ± 10.23	17.44 ± 7.71	16.48 ± 8.91	0.445	1.0	0.712	1.0
Ferritin (ug/L)	18.9 (10.25-44.55)	15.3 (8.05-24.2)	11.3 (5.1-22.4)	0.186	0.320	0.067	0.395
HOMA-IR	4.27 (2.83-6.02)	2.54 (1.98-3.26)	1.33 (0.88-1.57)	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
MS kriter sayısı	3 (3-4)	2 (1-2)	0 (0-1)	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
VAI	4.46 (3.33-10.43)	2.9 (2.03-3.88)	2.23 (1.4-3.04)	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	0.097
LAP	56.83 (44.01-95.96)	35.26 (23.16-45.74)	15.5 (5.2-21.16)	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>

BMR/ kilo, her bir vücut ağırlığı için bazal metabolik hız; LBM, yağsız vücut kütlesi; SLM, yumuşak kas dokusu; Trunk MBF, gövde vücut yağı kütlesi; Trunk SLM, gövde yumuşak kas dokusu; Hb, hemoglobin; Fe, demir; TDBK, total demir bağlama kapasitesi; TSAT, transferrin satürasyonu; HOMA-IR, homeostasis model assesment indeksi (insülin direnci indeksi); VAI, visseral adipozite indeksi; LAP, lipid birikim ürünü.

\*p < 0.05

\*\*p < 0.0166 (Bonferroni düzeltilmesi)



S-079

## Botulinum Toksin Sonrası Kollarda Güçsüzlük Gelişen Hiperhidroz Olgusu

1. **Mustafa Çam** (Çanakkale Onsekiz Mart Ünv. Nöroloji AD) mustafacam20@hotmail.com
2. **Hatice Betül Altınışık** (Çanakkale Onsekiz Mart Ünv Anestezi) drhaticebetul@gmail.com

Hiperhidroz, fokal yada generalize olabilen aşırı terleme durumudur. Primer fokal hiperhidroz tipik olarak palmar, plantar, aksillar ve yüz yerleşimlidir. Hastalar çoğunlukla emosyonel ve termal stimulusla aşırı terleme gösterirler. Bilateral dağılım, günlük aktivitelerin bozulması, en azından haftada bir tekrarlama, erken yaşta başlangıç, aile anamnezi ve diurnal terleme primer fokal hiperhidroz için tanı koydurucu kriterlerdir. Olgumuzda hiperhidroz nedeniyle her iki koltuk altına uygulanan Botulinum enjeksiyonu sonrası kollarda gelişen güçsüzlük olgusu incelenmiştir.

22 yaşında kadın hasta botulinum sonrası yorgunluk, kollarını kaldıramama şikayetleri nedeniyle kliniğimize başvurdu. Nörolojik Muayenesinde kas gücü bilateral üst proksimal ve distal 4/5 idi. Her iki üst ekstremitede sübjektif duyuşal yakınmaları mevcuttu. EMG incelemesinde her iki median ve ulnar sinirde duyuşal ve motor etkilenim saptandı.

Hiperhidroz, termoregülasyon ihtiyaçlarının ötesinde aşırı terleme ile tanımlanan ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olan dermatolojik bir durumdur. birincil hiperhidroz çoğunlukla fokal ve idiyopattiktir, ikincil hiperhidroz ise genellikle genelleşir ve alta yatan bir tıbbi durumdan veya ilaç kullanımından kaynaklanır. Primer hiperhidroz için çeşitli cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler mevcuttur. Botulinum toksini enjeksiyonları, topikal tedavi stratejileri başarısız olduğunda ikinci basamak birincil hiperhidroz tedavisi seçeneği olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Dermal-subkutanöz bileşkedeki intradermal enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır. Derin uygulanan enjeksiyonlar istenmeyen denervasyona neden olabilir. yan etkiler arasında ağrı, hematomlar, morluklar, baş ağrıları, kas ağrıları, hafif lokal kaşıntı ve ürtiker yer alır. Hastamızda terleme şikayeti azalmakla birlikte pleksopati gelişmesi nedeniyle sunulmuştur. Takibi devam etmektedir.

S-080

## Pediyatrik ve Erişkin Hemofagositik Sendromların Tanı ve Tedavi Uygulamalarının Gözden Geçirilmesi

Uzm. Dr Güner Koyuncu<sup>1</sup>, Prof. Dr Banu Anlar<sup>2</sup>, Prof. Dr Aslı Tuncer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Ankara

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji ABD, Ankara

**AMAÇ:** Hemofagositik lenfositosis (HLH); sitotoksik T-lenfositleri ve natural killer (NK) hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma, T-lenfositlerinin ve makrofajların kontrol edilemeyen aşırı aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz ile karakterize olan ölüme yol açabilen bir klinik sendromdur. Çeşitli nedenleri, klinik bulguları ve sonuçları vardır. Primer ve sekonder olmak üzere iki farklı form tanımlanmıştır. Primer form sıklıkla çocukluk ve gençlikte, sekonder form ise sıklıkla erişkin yaşta görüldüğünden primer HLH (pHLH) için genellikle “pediyatrik HLH”, sekonder HLH (sHLH) için de genellikle “erişkin HLH” terminolojisi kullanılmaktadır. Ancak her iki form da her yaş grubunda görülebilmektedir.

Erişkin HLH’ye özgü tanı kriterleri yoktur ve tanı büyük ölçüde Histiyosit Derneği tarafından pediyatrik HLH’ye yönelik geliştirilen kriterlere dayanmaktadır. Erişkinler için tedavi protokolleri de genellikle pediyatrik HLH tedavi protokollerden alınmaktadır. Hem tanı kriterlerinin hem de tedavi protokollerinin yetişkinlere ne kadar uygun olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bundan dolayı pediyatrik ve erişkin HLH tanı kriterleri ve tedavi protokollerinin literatür eşliğinde yeniden gözden geçirilmesi ve böylece erişkin HLH tanısı ve tedavisi için oluşmuş farklılıklar, yenilikler ve son güncellemelerin araştırılması planlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ovid Medline ve PubMed veritabanları kullanılarak hemofagositik sendromlar ve bunların erişkin ve pediyatrik formlarını ifade eden tüm terimler tek tek kullanılarak 1971-2023 yılları arasında yayınlanan tüm yayınları bulmaya yönelik aramalar yapılmıştır. Bulunan makalelerden; 1. hakemli dergilerde yayınlananlar, 2. özellikle son yıllarda yayınlanan ve güncel olanlar, 3. alıntılama sayısı yüksek olanlar, 4. İngilizce olanlar ve tam metin olarak ulaşılanlar, 5. çalışma amacına uygun içeriği olanlar, 6. yetişkin olarak yaşı 18 üzerinde kabul eden yayınlar çalışmaya dahil edilmiştir.

**SONUÇLAR:** Çalışma 1 Ocak 2022 - 1 Temmuz 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Bulunan toplam makale sayısı 6946, 2023 yılına ait yayın sayısı 376’dır. 6946 makaleden 2.882 tanesi ağırlıklı olarak erişkin HLH’den, 2.016’sı pediyatrik HLH’den bahsetmektedir. Epidemiyoloji ile ilgili 693, patofizyoloji ile ilgili 505, tanıyla ilgili 4.854 ve tedaviyle ilgili 4.307 makale bulunmuştur. Yıllar geçtikçe erişkin HLH ile ilgili yayın sayısının belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Seçilen yayınların incelenmesi ve sentezi neticesinde aşağıdaki bilgi ve sonuçlara ulaşılmıştır.

**TARTIŞMA:** HLH, akut başlayan ve çok hızlı ilerleyen bir tablodur. Sendromun tanısı için tipik klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların olması gereklidir. Bunlar; ateş, sitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, hiperferritinemi, splenomegali, çözünebilir interlökin-2 reseptör (CD25) düzeyinde artma, NK hücre aktivitesinde azalma ya da yokluğu, kemik iliği, dalak veya lenf nodlarından alınan örnekte hemofagositoz saptanmasıdır. Bu kriterler pediyatrik HLH için geliştirilmiş olup erişkinlerde HLH tanısı halen bu kriterlere göre konulmaktadır. Bu kriterlerden ateş, sitopeni ve splenomegali her iki grupta da sıklıkla görülür. Hipofibrinojenemi ve/veya hipertrigliseridemi ve ferritin yüksekliği de her iki grupta sıklıkla görülür, ancak kan trigliserit ve ferritin seviyeleri erişkinlerde çocuklara göre çok daha yüksek oranlardadırlar. T hücre aktivasyonunda düzensizlik göstergesi olan ve pediyatrik grup için önerilen CD25 düzeyi, erişkin HLH’si için de düşük maliyetli iyi bir tanı testi olarak tanımlanmıştır. Pediyatrik HLH’de görülen NK hücre aktivitesinin azalığı ya da yokluğu yerine erişkin HLH de diğer hiperinflamatuvar durumlardakine benzer şekilde “aktive edilmiş NK fenotip profili” görülmektedir. Diğer teşhis araçları: hiperbilirubinemi, hepatomegali, transaminaz, laktik dehidrojenaz (LDH) ve d-dimer yüksekliğidir. Diğer klinik ve laboratuvar bulguları ise; serebromeningeal semptomlar, sarılık, ödem, deri döküntüsü, lenfadenopati, hipoproteinemi, hiponatremi, VLDL yüksekliği ve HDL düşüklüğüdür. Özellikle erişkin HLH’de görülen transaminaz, LDH ve CRP yüksekliği, koagülopati, döküntü, hiponatremi ve nörolojik tutulum gibi bazı bulgular pediyatrik grup için tanımlanan bu kriterlerde yoktur. Beyin omurilik sıvısında pleositoz, protein artışı saptanması ve karaciğer biyopsisi tanıda güçlü ek kanıtlar sağlayabilmektedir. HSCORE, HLH olasılığını hesaplayan risk sınıflandırma şemasıdır. HLH’yi doğru bir şekilde belirlemede HLH-2004 kriterlerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir. MH puanlaması (MH), primer HLH’yi makroaj aktivasyon sendromundan (MAS) ayırmak için geliştirilmiş ve geçerliliği görülmüştür. Genetik tarama testlerinin ilerlemesiyle HLH’ye neden olan tipik mutasyonlar dışında “atipik” mutasyonların da olduğu saptanmıştır. Böylece yalnızca bebekler ve küçük çocuklarda görüldüğü düşünülen primer HLH’nin her yaşta görülebileceği ortaya çıkmıştır. Bundan dolayı erişkinlerde de primer HLH olma olasılığını unutmamak gerekir.

Erişkin HLH Sendromları Tedavisi: Pediatrik HLH'den farklı olarak tetikleyicilerin farklı olması tek tip bir tedavi protokolünün uygulanmasına izin vermeyebilir, bunun yerine altta yatan tetikleyiciye göre tedavi stratejisi oluşturmak daha uygun olacaktır. Pediatrik grup için kullanılan; kortikosteroid, intravenöz immünoglobulin (IVIg), siklosporin A (SSA), etoposid, intratekal metotreksat ve kemik iliği transplastasyonunu (KİT) içeren rejimler, erişkinler için de halen standart tedavi rejimlerini oluşturmaktadır. Başlangıç tedavisi olarak steroidlerin verilmesi erişkin HLH tedavisi için de neredeyse standart olmuştur. Bazı yazarlar ilk basamak olarak 3-5 gün boyunca 1g/gün İV metilprednizolon ile birlikte 2 gün boyunca 1g/kg/gün IVIg, ardından iki haftada bir IVIg tekrarı önermiştir. Steroide dirençli vakalarda tedaviye 2-7 mg/kg/gün dozlarında SSA eklenmesi ya da etoposid de düşünülebilir. Ancak yetişkin ve özellikle yaşlı hastalarda yaşa ve komorbid durumlara göre tedavi dozları ayarlanmalıdır. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda deksametazon ve etoposid tedavisini takiben SSA ve intratekal (IT) metotreksat verilmesi, ardından KİT 5 yıllık sağkalımı arttırmaktadır. Refrakter sHLH/MAS olgularında tavşan anti-timosit globulin (ATG) veya doksorubisin + etoposid + metilprednizolon (DEP) rejimi ile tam, alemtuzumab ile kısmi yanıtlar bildirilmiştir. Lenfomayla ve EBV ile ilişkili HLH'lerde sıklıkla siklofosamid, doksorubisin/adriamisin, vinkristin, etoposid, prednizon (SAVEP) tedavisi önerilmektedir. Yetişkin HLH'li hastalarda emapalumabın (anti-INF- $\gamma$ ) etkililiği, güvenliği ve farmakokinetiğini değerlendiren faz 2 ve faz 3 çalışması yapılmış olup dirençli, tekrarlayan veya ilerleyici olan HLH vakalarında veya geleneksel tedaviyi kullanamayan vakalarda kullanım için onay almıştır. Ayrıca rituxumabın (anti-CD20) lenfoma ve EBV ile ilişkili HLH'lerin klasik tedavi protokolünde, anakinranın (IL-1 blokeri) HLH ilişkili olan ağır vaka serilerinde (anakinra, ort. 5-10 vakayı içeren seriler) veya infliximab (anti-TNF) ve daklizumabın (anti-CD25) bir ya da bir kaç olguyu içeren sunumlarda, etkili oldukları bildirilmiştir. Tosilizumab (anti-IL-6), HLH tedavisinde etkili ancak MAS gelişimini tetikleyebilen bir ajandır. Ruksolitinib (JAK1/2 inhibitörü) tedavisine yanıt alınan bazı ağır vakalar ile alemtuzumab (anti-CD52) kullanımını içeren az sayıda vaka sonuçları mevcuttur. Pediatrik HLH tedavisinin bir parçası olan KİT, erişkin form ve MAS'ta daha az uygulanmaktadır.

**SONUÇ VE ÖNERİLER:** Erişkin HLH'nin tanısına özgü yeni kriterler ve belirteçlere ihtiyaç vardır. Tedaviye ise her zaman altta yatan duruma yönelik tedavi ile başlanmalıdır. Başlangıç tedavisi olarak steroidler, gerekirse IVIg, ekleme tedavisinde ise SSA ve etoposid standart olmaya devam etmektedir; ancak doz ve protokol hastaya göre düzenlenmelidir. KİT erişkinler için her zaman gerekli değildir. Yeni tedavi ajanlarının kullanımı açısından daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Erişkin HLH'nin erken tanısı, başlangıç ve idame tedavisi için daha fazla klinik araştırma gerekmektedir.

S-081

## Hipertansif Hastalarda Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerlerinin Minimal Test Üzerine Etkisi

**Ayşe Çolak**

**Dr. Öğretim Üyesi**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Didem Öz**

**Dr. Öğretim Üyesi**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı**

### AMAÇ:

Hipertansiyon (HT), bilişsel gerileme ve demans için önemli, modifiye edilebilen risk faktörlerinden biridir ve antihipertansif ilaçlarla kan basıncının düşürülmesinin kötü bilişsel sonuç riskini azalttığı gösterilmiştir. Sadece renin-anjiotensin-aldosteron (RAAS) sistemi üzerine etkili olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) bilişsel gerilemeyi önlemede ve hatta bilişsel işlevi iyileştirmede etkili olduğu görülmektedir. Ancak kognitif fonksiyon üzerine hangi ilaç grubunun daha etkili olduğu konusunda yapılan çalışmalar çelişkilidir. Bu çalışmada HT nedeniyle ACEİ ve ARB kullanan hastaların ilk başvuru minimal test sonuçları arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya 55-90 yaş arası, HT nedeni ile antihipertansif ilaç kullanan ve unutkanlık nedeni ile nöroloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Eşlik eden koroner arter hastalığı, diyabet, geçirilmiş iskemik inme, atriyal fibrillasyon, kalp yetersizliği olan ve RAAS blokeri dışındaki antihipertansif ilaçları kullanan HT hastaları dışlandı. ACEİ ve ARB kullanan hastaların ihtiyaçları varsa antikolinergik tedavileri başlanmadan önceki ilk başvuru minimal test sonuçları karşılaştırıldı.

### BULGULAR:

ACEİ tedavi grubuna 31 ve ARB tedavi grubuna 44 hasta dahil edildi. Gruplar arasında bazal klinik özellikler, kullanılan ilaçlar ve yeni antikolinergik tedavi başlanma oranı arasında fark saptanmadı (Tablo 1). Laboratuvar değerlerinden açlık kan glikoz değeri ACEİ grubunda anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen ( $p=0.01$ ) HbA1c değeri arasında iki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0.1$ ). İki grup arasında başvuru minimal test sonuçları arasında fark saptanmadı ( $p=0.1$ ). İlginç olarak, ACEİ alan grupta eşlik eden dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (KKB) alan hastalarda minimal test sonuçları daha yüksek iken, ( $18.9 \pm 7.9$  vs.  $24 \pm 3.4$ ,  $p=0.02$ ), bu etki ARB alan hastalarda görülmemiştir ( $22.7 \pm 5.4$  vs.  $22.9 \pm 5.2$ ,  $p=0.9$ ).

### SONUÇ:

Eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörleri olmayan, unutkanlık şikayeti olan hipertansif hastalarda minimal test sonuçları yönünden ACEİ ve ARB kullanımı arasında fark saptanmamıştır. ACEİ kullanan grupta eşlik eden KKB kullanımının daha iyi minimal test sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür. İzole HT ile izlenen hastalarda yapılacak geniş ölçekli çalışmalar hangi ilaç grubunun kognitif gerilemeyi önlemede daha etkili olduğu konusunun aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

**Tablo 1.** Bazal klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri

	ACEI Grubu (n=31)	ARB Grubu (n=16)	P değeri
Yaş (yıl)	74.2 ± 9.1	75.2 ± 7.1	0.6
Kadın, n (%)	15 (48.4)	29 (65.9)	0.13
Hiperlipidemi, n (%)	8 (25.8)	9 (20.5)	0.58
Antiagregan kullanımı, n (%)	12 (38.7)	17 (38.6)	0.99
Betabloker kullanımı, n (%)	7 (22.6)	7 (15.9)	0.46
Kalsiyum kanal blokleri kullanımı, n (%)	9 (29)	10 (13.3)	0.53
Diüretik kullanımı (%)	17 (54.8)	20 (45.5)	0.42
SSRI kullanımı, n (%)	10 (32.3)	19 (25.3)	0.34
Yeni antikolinergik ilaç başlanması (%)	14 (45.2)	20 (45.5)	0.98
Hemoglobin (g/dL)	12.9 ± 1.5	12.5 ± 1.5	0.27
Kreatinin (mg/dL)	0.86 ± 0.21	0.86 ± 0.25	0.99
Glikoz (mg/dL)	98.2 ± 14.4	90.3 ± 11.1	<b>0.01</b>
HbA1c (%)	5.9 ± 0.1	5.7 ± 0.2	0.1
AST (U/L)	22.6 ± 10.5	21.6 ± 10.2	0.71
ALT (U/L)	17.3 ± 13.2	17.4 ± 8.6	0.95
TSH (m[IU]/L)	2.7 ± 3.6	1.8 ± 1.6	0.17
Total kolesterol (mg/dL)	226 ± 38	225 ± 53	0.89
LDL kolesterol (mg/dL)	143 ± 32	135 ± 44	0.43
HDL kolesterol (mg/dL)	55 ± 13	60 ± 12	0.14
Trigliserid (mg/dL)	156 ± 125	156 ± 73	0.98
Mini mental test	20.4 ± 7.2	22.8 ± 5.2	0.1

S-082

## E-Sağlık Okuryazarlık Ölçeği: Kronik Hastalığı Olan Yetişkin Bireylerde Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması

**Enescan Özmen<sup>1</sup>, Seyla Esra Akdeniz<sup>1</sup>, Duygu Ayhan Başer<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

### Amaç

Bu çalışma, kronik hastalığı olan hastalarda Norman ve Skinner'in "e-Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği"nin (e-Health Literacy) Türkçe'ye uyarlanması ve geçerlik ve güvenirliğinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekteştirilmiştir.

### Gereç ve Yöntem

Metodolojik tıpteki pilot çalışma 05/07/2023 – 26/08/2023 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin aile hekimliği anabilim dalı polikliniklerine başvuran, en az 1 tane tanımlı kronik hastalığı olan bireylere bir hafta ara ile yüz yüze uygulanan anket yöntemi ile uygulanmıştır.

Ulaşılan toplam katılımcı sayısı 127' dir. Katılımcılara 18 tane sosyodemografik ve internet kullanımı ile ilgili bilgileri içeren soru ve e-Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği'nden oluşan anket formu uygulanmıştır. Beşli Likert tipindeki ölçek on sorudan oluşmaktadır. İki internet kullanımını değerlendirmeye ilgili, sekizi internet tutumunu ölçen maddelerden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 8, en yüksek puan 40'tır. Alınan puanın yüksekliği e-sağlık okuryazarlığının yüksek düzeyde olduğu anlamında yorumlanmaktadır.

### Bulgular

Katılımcıların %62,2'si kadın, %54,3'ü lisans mezunu, %33,1'i öğretmendi. Katılımcıların %61,4'ünün son 1 yıl içinde 1-4 arası hastane başvurusu olup, %96,1'i sosyal medya kullanmaktaydı, %45,7'si günde 1-3 saatini internet kullanarak geçirmekteydi. Ölçeğin iç güvenirlik analizi kapsamında hesaplanan Cronbach alfa değeri 0,956 olarak bulundu. Madde toplam korelasyon katsayıları 0,724 ile 0,903 arasındaydı. Ölçeğin yapı geçerliliği kapsamında hesaplanan KMO değerinin 0,893 ve Bartlett Sphericity testinin  $\chi^2=1275,121$ ,  $p<0,001$  olduğu ve anlamlı olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin öz değer grafiği sonucunda ölçme aracının tek faktörlü bir yapıya sahip olduğu görüldü. Ölçekte tanımlanmış alt boyutlar üzerinde yapılan doğrulamalı faktör analizinde GFI=1,000, AGFI=1,000, CFI=1,000, RMSEA=0,321 olduğu ve genel uyum katsayıları değerlendirildiğinde model uyumunun yeterli düzeyde olduğu görüldü.

### Sonuç

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda kronik hastalığı olan yetişkin bireylerde E-Sağlık Okuryazarlık Ölçeğinin Türkçe formunun ülkemizde geçerli ve güvenilir olduğu belirlenmiştir.

S-083

## Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Tek Merkez Deneyimi: 186 Hastanın Retrospektif Analizi

Ayşe Nilgün Kul

Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

### Amaç:

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lar içinde en sık görülen histolojik alt tiptir. Her sene tanı konulan olguların %30'unu oluşturmaktadır. Hastaların tanı anında; yaş, cinsiyet, performans durumu, evre, nodal, ektranodal tutulum varlığı oldukça farklılık göstermektedir. Bu faktörleri göz önüne alarak oluşturulan skorlama sistemlerinden biri olan enternasyonal prognostik endeks (IPI), bireysel tedavi planı, tedaviye yanıt, tedavi etkinliği ve nüksü öngörmeye kullanılmaktadır. Çalışmamızda, DLBCL hastalarının tanı anındaki demografik özellikleri, prognostik skorları, tedavi rejimleri, yanıtları ve nüks hastalık durumlarının verilerini araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya kayıtlı verilerine ulaşılan 186 hasta dahil edildi. Demografik özellikler, evre, IPI skorları, hastalık tutulum özellikleri, tedavi rejimleri, yanıtlar ve nüks hastalık verileri, hasta dosyaları ve hastane sistem kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

### Bulgular:

Hastaların 91 (%48,9)'i kadın, 95 (%51,1)'i erkekti. Tanı anında medyan yaş 57 (18-87) idi. Hastaların tanı anında 69 (%37,1)'u erken evre (I-II), 117 (%62,9)'si ileri evre (III-IV) hastalık idi. NCCN-IPI skoruna göre; 22 (%11,9)'si düşük, 83 (%44,6)'ü orta-düşük, 63 (%33,8)'ü orta-yüksek ve 18 (%9,7)'i yüksek riskli idi. Ektranodal tutulum, 134 (%72,04) hastada mevcuttu. %31,7 ile en sık gastrointestinal sistem tutulumu gözlemlendi. Birinci basamak tedavide 159 (%85,5) hastaya R-CHOP rejimi uygulanmıştı. Hastaların %10,2'si radyoterapi, %4,8'i intratekal metotreksat tedavisi aldı. 149 (%80,11) hastada tam yanıt elde edilirken 21 (%11,29) hastada refrakter hastalık saptandı. Ortalama takip süresi 66,5 (1-149) ay olan hastaların 123 (%66,13)'ü hayatta iken, 63 (%33,9) hasta ex olmuştu. Takip süresi sonunda 29 (%15,59) hastada nüks gelişti. Nüks ve refrakter hastalık nedeniyle 42 (%22,58) hastaya YDK-OKHN tedavisi verildi. Olguların %5,4'üne idame tedavi olarak lenalidomid verildi.

### Sonuç:

Çoğu NHL da erkek predominansı vardır, hastaların %55'i erkektir ve ortanca tanı yaşı 64'tür. Hastaların %25-30 u erken evre hastalık ile prezente olmaktadır (Zhang, Collins, Cutter, & Eyre, 2021). Tanı anında ektranodal tutulum %40'a varan oranlarda tespit edilmektedir. Hastalarımızın yaş, cinsiyet özellikleri, erken ve ileri evre hastalık, NCCN-IPI skorları literatür ile uyumluydu. Ektranodal tutulum sıklığı, beklenilenden daha yüksekti. Gastrointestinal tutulum beklenildiği üzere en sık görülen ektranodal tutulumdu (Das, Ray, Sen, & Chandy, 2014). Standart tedaviyi oluşturan anti-CD20 antikoru R (rituksimab) ile CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) tedavisi ile %75 in üzerinde tam remisyon (CR) elde edilmektedir (Jakobsen et al., 2022). İlk sıra tedavide en sık R-CHOP rejimi tercih edilmişti. %80 tam yanıt oranı ve takip süresi sonunda %15,59 hastada nüks gelişmesi, R-CHOP rejiminin halen ilk sıra tedavide etkin bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1. Olguların yaş, cinsiyet, evre, hastalık tutulum ve NCCN-IPI özellikleri

Değişkenler	Ort ± SS	Median (min - max)
Yaş (yıl)	56,53 ± 15,07	57 (18 - 87)
	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	95	51,08
Kadın	91	48,92
<b>Evre</b>		
Erken evre (I-II)	69	37,1
İleri evre (III-IV)	117	62,9
<b>Ekstranodal tutulum</b>		
Var	134	72,04
Yok	52	27,96
<b>Ekstranodal tutulum yeri</b>		
Gastrointestinal sistem	59	31,70
Tiroid	24	12,90
Dalak	24	12,90
Akciğer	23	12,40
Kemik	21	11,30
Nazofarenks	17	9,10
Palatin tonsil	14	7,50
Kemik iliği	12	6,50
Plevra	12	6,50
Karaciğer	12	6,50
Kas	9	4,80
Meme	6	3,20
Merkezi sinir sistemi	4	2,15
Testis	1	0,54
<b>NCCN-IPI</b>		
Düşük risk (0-1)	22	11,9
Orta-düşük risk (2-3)	83	44,6
Orta-yüksek risk (4-5)	63	33,8
Yüksek risk (6-7)	18	9,7



**Tablo 2.** Olguların tedavi, yanıt ve nüks özellikleri

Değişkenler	n	%
<b>İlk sıra tedavi</b>		
R-CHOP	159	85,48
DAR-EPOCH	14	7,53
R-MiniCHOP	6	3,23
R-CVP	4	2,15
R-CHOP + HD MTX-ARA C	3	1,61
<b>Diğer tedaviler</b>		
Radyoterapi	19	10,22
YDK-OKHN	42	22,58
İntratekal metotreksat	9	4,84
<b>Yanıt</b>		
Komplet remisyon	149	80,11
Parsiyel remisyon	9	4,84
Çok iyi parsiyel yanıt	7	3,76
Refrakter hastalık	21	11,29
<b>İdame tedavi</b>		
Yok	176	94,62
Var (Lenalidomid)	10	5,38
<b>Nüks</b>		
Var	29	15,59
Yok	136	73,12
<b>Takip sonucu</b>		
Exitus	63	33,87
Hayatta	123	66,13
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Median (min - max)</b>
<b>Takip süresi (ay)</b>	62,87 ± 37,64	66,5 (1 - 149)

DA: Doz Ayarlanmış, R: rituksimab, E: etoposid, P: prednizolon, O/V: vinkristin, C:siklofosfamid,H:doksorubisin, HD MTX: Yüksek doz metotreksat, ARA C: sitozin arabinosid

### Bildiri Yazarı / Sunum Yapacak Yazar

**Ad/Soyad:** Ayşe Nilgün Kul

**Akademik Ünvan:** Uzman Dr.

**Kurum:** Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Adres:** Altayçeşme Mah. İstiklal Caddesi Ağaçeşven Konakları No:62 E blok Daire:5 Maltepe/İstanbul

**Telefon:**0 533 541 61 13

**E-mail:** dr.a.n.dursun@hotmail.com

S-084

## Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde İç Hastalıkları Polikliniğine Halsizlik, İştahsızlık, Kilo Kaybı ile Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi

**Muhammed Fuad USLU**

Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Uzm. Dr. İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada amaç; polikliniğe en sık başvuru sebeplerinden olan halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı ile gelmiş hastalar geriye dönük taranarak tanı almış hastalıkları üzerinde durulmuştur.

**YÖNTEM:** Haziran 2022 ile aralık 2022 tarihleri arasında bir iç hastalıkları polikliniğine halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı (son 6 ayda % 10 üzerinde kilo kaybı) şikayeti ile başvuran ve yaşları 26 ile 89 yaşları arasında değişen 45 hasta alındı.

**BULGULAR:** Hastaların yaş ortalaması 61,89±15,57/yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların 30'u kadın olup kadınların yaş ortalaması 58.9 (26-89), erkek hastaların sayısı ise 15 olup yaş ortalaması 67,87 (44-89) yıl olup kadın ve erkeklerin yaş ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,064).

Bu çalışmada hastaların 29'unda (%64,4) anemi, 20'sinde (% 44,4) gastrit, 5'inde (% 11,1) intestinal metaplazi, 3'ünde (% 6,7) subklinik hipertiroidi, 1'inde (% 11,1) subklinik hipotiroidi, 3'ünde (% 6,7) irritabl barsak sendromu, 3'ünde (% 6,7) yeni tanı diyabetes mellitus, 3'ünde (% 6,7) kolonda polip, 2'sinde (% 4,4) koledokolitiazis ve 1'er (2,2) hastada sırayla karaciğer kist hidatik, kolonda anjiodisplazi, özefagial spazm, pansitopeni ve kr. Pelvik inflamatuvar hastalık teşhisi almıştır.

Ayrıca yapılan çalışmada hastaların 9'unda (%20) yeni tanı malignite saptandı. Bunların 3'ü (% 33,3) akciğer, 2'si (% 22,3) meme, 1'i (% 11,1) pankreas, 1'i (% 11,1) Multipl myelom, 1'i (% 11,1) mide, 1'i (% 11,1) sürrenal kanser tanısıydı.

Ayrıca malignite saptanan hastaların 7 (% 77,7)'sinde anemi olduğu, 2 (%22,3)'sinde anemi olmadığı tespit edildi. Bu hastaların 4 (%57,14)'ünde demir eksikliği, 3 (%42,86)'ünde vitamin B12 eksikliğine bağlı anemisi olduğu tespit edildi.

**SONUÇ:** İstemsiz kilo kaybı eşlik eden şikayetle beraber hemen her zaman bir patolojiye bağlıdır. Hastalarda anemi varlığı tanıda maligniteyi düşündürmeli, yapılacak tetkiklerde hastanın öyküsü, özgeçmişi ve semptomları iyi sorgulanarak tanıya gidilmelidir.

S-085

## Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde Dahiliye Hekimleri Tarafından İstenilen Psikiyatri Konsültasyonların Değerlendirilmesi

Aykut BULU<sup>1</sup>, Ayşe Rümeyza YAMAN BARAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Uzm Dr, İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ,

<sup>2</sup>Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Uzm Dr, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Elazığ,

### ÖZET

**GİRİŞ:** Kronik sistemik hastalıkları olan kişilerin sıklıkla ruhsal yakınmalarının bulunduğu bilinmektedir. Bu yakınmalarından dolayı psikiyatrik destek alan hastaların bedensel şikayetlerinin gerilediği ve yaşam kalitelerinin arttığı gözlenmektedir. Bu çalışmada bir şehir hastanesinde verilen psikiyatrik konsültasyon hizmetlerinin hastaların sosyodemografik özelliklerine, konsültasyon isteyen iç hastalıkları kliniklere, konsültasyon istem nedenlerine, hastaların psikiyatrik tanı ve tedavilerinin dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** Çalışmaya Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi iç hastalıkları kliniğinde yatarak ya da ayaktan tedavi gören ve psikiyatri hekimlerine konsülte edilen, çalışma ölçütlerine uyan 76 hasta alındı. Tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu uygulandı.

**BULGULAR:** Konsülte edilen hastaların tanıları incelendiğinde %55,3'ü kanser, %14,5'i diyabet, %3,9'u hipertansiyon, %1,3'ü anemi olduğu görüldü. Bu hastaların %73,7'si psikiyatrik açıdan yeni tanı almış olup psikiyatrik tanıları incelendiğinde bu tanıların %56,6'sının anksiyete bozukluğu, %15,8'inin uyku bozukluğu, %13,2'sinin depresif bozukluk olduğu görülmüştür. Genel dahiliye bölümünden %53,1'i anksiyete bozukluğu, %15,6'sı depresif bozukluk, %9,4'ü uyku bozukluğu; onkoloji bölümündeki hastaların %52,6'sı anksiyete bozukluğu, %23,7'si uyku bozukluğu, %13,2'si depresif bozukluk ve diğer dahiliye bölümündeki hastaların ise tamamı anksiyete bozukluğu tanısına sahiptir. İstenen dahiliye yandalları arasında psikiyatrik tanıları açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,300)

**SONUÇ:** Dahiliye ve yan dalları tarafından takip ve tedavi edilen hastalarda psikiyatrik belirtilerinin göz ardı edilmemesi gerektiği, verilecek psikososyal destek ve medikal tedavinin hastaların prognozuna katkısı bulunacağını düşünmekteyiz.

S-086

**A case of Polymyositis whose findings were masked by pulmonary fibrosis disease.****Pulmonary Fibrosis Hastalığıyla Bulguları Maskelenmiş Olan Bir Polymyositis Vakası****Uzm. Dr Gülten Özdemir**

Özel Beykent Üniversite Hastanesi

**Özet :** Polimiyozit, Çizgili kasları simetrik etkileyen, ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğüne neden olan, boyun kasları ve farengial kaslarda zayıflık ile ortaya çıkan etiyojisi bilinmeyen idiyopatik inflamatuvar bir miyopatidir. İnterstisyel pnömonit ve fibrozis (IPF) ile parankimal pulmoner tutulum, diğer ilişkili kollajen hastalıkları olmayan polimiyozit veya dermatomiyozit hastalarında nadiren tanımlanmıştır. (1,2) Pulmoner tutulum, solunum kas güçsüzlüğü, aspirasyon pnömonisi, interstisyel akciğer hastalığı, enfeksiyon ve ilaca bağlı pnömoni sık karşılaşılr. (2) Polimiyozit ve dermatomiyozit özellikle interstisyel akciğer hastalığı ile birliktelik gösterebildiği gibi Romatoid artrit , SLE, skleroderma gibi diğer kollogen doku hastalıkları ya da akciğer , Gastrointestinal sistem , meme ve over kanseri olmak üzere malignitelerle de birlikte olabilir. (3) Bu çalışmada 73 yaşında, nefes darlığı, solunum güçlüğü, ateş, terleme, öksürük, halsizlik, bitkinlik şikayetleri ile göğüs hastalıkları servisine yatırılan , akciğer filminde her iki akciğer alt ve orta zonlarında infiltrasyon saptanan ve kas biyopsisi ile “polimiyozit” tanısı konulan bir erkek hasta literatür ışığı altında sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Polimiyozit, interstisyel akciğer hastalığı , steroid tedavisi

**Giriş:** Polimiyozit, nedeni tam olarak bilinmeyen, çizgili kasların inflamasyonu ile karakterize, edinsel, kronik ve nadir görülen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülürler. Klinik olarak ekstremitelerin proksimalinde, boyun ve farengial kaslarda zayıflık olup ana yakınmaları kas güçsüzlüğüdür. Polimiyozitte en sık görülen pulmoner komplikasyon aspirasyon pnömonisi olmakla birlikte, interstisyel akciğer hastalığı solunum kaslarında zayıflık ve diyafragma tutulumu da olabilir. (4, 5) Bu hastada ve daha önce bazı literatürlerle de rapor edilen nadir görülen bir durum olan daha etkileyici pulmoner hastalık semptomları ile maskelenmiş ; ‘‘Primer Polimiyozit ‘‘ hastalığının varlığı ‘‘akciğer tutulumu’’ birlikteliği ile sunulmaktadır.

**OLGU:**

73 yaşında erkek hasta , nefes darlığı, solunum güçlüğü, terleme, ateş öksürük, halsizlik, bitkinlik şikayetiyle göğüs hastalıkları uzmanı tarafından göğüs hastalıkları servisine yatırılarak tedavi edilmiştir. Tedavi sırasında giderek artan yürüme güçlüğü , kollarda güçsüzlük gelişmesi üzerine nöroloji polikliniğine gönderilen olguda nörolojik değerlendirmede ; boyun kaslarında fleksiyon kısıtlılığı , üst ekstremitelerde ve alt ekstremitelerde proximalerde belirgin kas güçsüzlüğü ve atrofi nedeni ile destekle yatağından kalktığı ve iki kişi desteği ile yürüyebildiği , yanı sıra üst ekstremitelerde ellerde belirgin tenar kaslarda atrofisinin olduğu ve fleksiyon da belirgin güçsüzlük saptandı. El bileğinde iki yanlı Tinel testi ++ ve iki yanlı phalan testi ++ idi. Derin tendon reflexleri üst ekstremitelerde ++, alt ekstremitelerde iki yanlı abolik saptandı, duyu kusuru yoktu , taban derisi reflexi iki yanlı flexör idi. Dinlemekle her iki akciğer alt zonlarda , önde ve arkada yaygın ince raller mevcuttu. PA akciğer grafisinde infiltrasyonlar mevcuttu. Hastaya göğüs hastalıkları polikliniği tarafından seftreakson flakon tedavisi verildiği ; Kollagen doku hastalıkları ve vaskülitlerin tanısına yönelik olarak; serumda ANA, Anti DNA, LE hücreleri, ANCA, SS-A, SS-B, RNP/Sm, Sm, SCL-70 antikorları ile anti Jo-1 testi sonucu bakılıp , negatif bulunduğu saptandı. Mikrobiyolojik ve serolojik testler normaldi. Serum ck düzeyi 4360 saptandı, AST, ALT , LDH suboptimal yüksek saptandı. Wbc 13. 6000 hafif yüksek, ANA (-), RF (-), CRP 65 , sedim : 49/ saatte , Aldolaz yüksek , kanser markerleri negatif, Yapılan nörogörüntüleme: Normal saptandı , Torax CT: Normaldi . Olgunun EMG incelemesinde; Alt ve üst ekstremitelerde miyopatik – nöropatik motor ünitler , fibrilasyon ve psödomyotoni gibi myopatik ve nörojenik bulgularıyla birlikte iki yanlı ağır düzeyde Karpal tünel sendromu bulguları saptandı. Karpal tünel sendromu ve Polimiyozit tanısı ile hastaya alt ekstremitelerde proximal kasından biyopsi alınarak SF ile ıslatılmış gazlı bez içinde İstanbul Tıp Fakültesi ; nöropatoloji Ana bilimdalına gönderildi. Biopsi ile eş zamanlı olarak hastaya 2x 500 mg prednol tedavisi + haftada bir kez 5 tablet metatoksat tedavisi başlandı. 10 günlük yüksek düzeyde pulse kortizon tedavisinin ardından 60 mg/ kg dozuyla steroid tedavisine devam edildi, yavaş ve tedrici olarak dozu azaltılarak idame dozu ile uzun süreli devam edildi. Bu arada önce sağ Karpal Tünel Sendromu için operasyon yapıldı ve ardından yoğun solunum terapisi ve fizyoterapi ile tedaviye devam edildi. Kas biopsi sonucu polimiyozit ile uyumlu değerlendirildi. Steroid tedavisi ile solunum sıkıntısı, nefes darlığı tama yakın geriledi, serum CK düzeyleri belirgin gerileme saptandı , destekli olarak yürümeye başladı ve hasta idame ilaç tedavisi ile bir ay sonra poliklinik takibi önerildi. Bir ay sonra yapılan kontrolünde hastanın kas güçsüzlüğü ve solunum sıkıntısı tama yakın düzeldiği, sağ elinin kas gücünün daha iyi , elde atrofilerin gerilediği saptandı ve sol Karpal Tünel Sendromu için 2. Operasyonunu oldu. 6 ay ve

1 yıl sonraki kontrolünde tam salah olduğu saptanan hastanın immünsüprassan tedavisi tedrici azaltılarak kesildi.

**Tartışma :** Polimiyozit ve dermatomiyozit özellikle interstisyel akciğer hastalığı ile birlikte olabilir. Hastaların rutin kan tahlilleri ile birlikte , göğüs filmi, mamografi, pelvik ve rektal muayeneyle takip edilmeleri uygundur . 50 Yaş üzerindeki hastalarda kanser geliştirme riski yüksek olduğu için uzun dönem takip edilmeleri gerekmektedir. Tanı için EMG bulguları hastanın evresine göre değişse de çoğu hastada fibrilasyon ve pozitif keskin dalga potansiyelleri izlenir ( paraspinal kaslarda dahil ) . Kas enzimi CPK yüksekliği yanı sıra Kas biopsisinde ışık mikroskopuyla perivasküler , endomisyal ve perimisyal inflamatuvar miyopati bulguları kesin tanıyı koyduran major patolojik değişikliklerdir. (6, 7) polimiyozit dermatomiyozit bazen solunum sıkıntısı nedeni ile göğüs hastalıkları gibi başka branşlarda yatırılıp akciğer enfeksiyonu gibi tedavi edilebilir, dikkat edilmezse güçsüzlük ve diğer nörolojik bulguları gözden kaçabilir. Webb, D.ve Arkadaşları Pulmoner fibrozisli polimiyozit vakalarının, kortikosteroidlerle yüksek dozda tedavi uygulandıktan sonra çarpıcı bir gerileme gösterdiğini ve kas hastalığı varlığı olan hastalarda , daha etkileyici olan pulmoner hastalık semptomları ile Polimiyozit varlığının maskelenmesinin mümkün olacağına dikkat çekmişlerdir. ( 6 ) . Bizim olgumuzda pulmoner tutulumun semptom ve bulguları ile önce Göğüs Hastalıkları servisinde takip ve tedavi edilmiştir. Pulmoner fibrozlu hastalarda inflamatuvar kas hastalığının varlığında, terapötik yanıt için yüksek doz kortikosteroid tedavisinin (günlük 80 ila 100 mg prednizon) gerekli olabileceği savunularak; ve hatta Pulmoner fibrozlu hastalarda gizli kas hastalığı araştırması önerilmektedir . Dinçer ve arkadaşları Polimiyozit te en belirgin bulgunun, çizgili kas kitlesinde azalmayla birlikte zayıflık olduğu ; tipik olan bir diğer noktanın da hastalığın düzelme ve alevlenmeler şeklinde seyir gösterdiği; akut seyirli hastalıkta tutulan kasın şiş, hamur kıvamında, duyarlı ve üstteki derinin ödemli olduğu ; kronik gidişli hastalıkta ise sadece zayıflama ve kilo kaybının görülebildiği; Bu tabloya primer 2. motor nöron bulguları ve akciğer rahatsızlığı bulgularının eklendiğini belirtmişlerdir.(7)

## SONUÇ

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı ile tedavi olan bizim olgumuzun literatür ile uyumlu olduğu ve histopatolojik olarak tanı konulduktan sonra gecikmeden tedaviye başlanması ile Pulmoner fibrozisli polimiyozit vakalarında morbidite ve mortalite gelişmeden iyileşebileceği saptanmıştır. İnterstisyel akciğer hastalıkları olgularında tanı konulmasında geç kalınabileceği ve bu vakamızda olduğu gibi terapötik yanıt için kortikosteroid ile yüksek dozda tedavisinin mümkün olduğu , ayrıca olgumuzun literatürü desteklediği yanı Pulmoner fibrozisli hastalarda eğer dikkatli olunmazsa akciğer hastalığı bulgularının kas hastalığı bulgularını maskeleyeceği ve gizli kas hastalığı araştırmasının uygun olduğu anlaşılmıştır.

## Kaynaklar:

1. Frazier, Arnold R., and R. Drew Miller. "Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis." Chest 65.4 (1974): 403-407.
2. Enache, A., et al. "A CASE OF POLYMYOSITIS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE ONSET." Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi 119.4 (2015): 1055-1059.
3. SARI, Refik Ali. "Kollajen Doku Hastalıklarında İnterstisyel Akciğer Hastalığı." Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Trabzon
4. 'Nevin TACİ, and Ahmet Selim Yurdakul. "Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu." Tüberküloz ve Toraks Dergisi 52.2 (2004): 189-198.
5. Dayal, Nimesh A., and David A. Isenberg. "Assessment of inflammatory myositis." Current Opinion in Rheumatology 13.6 (2001): 488-492.
6. Webb, D. Robert, and Gordon D. Currie. "Pulmonary fibrosis masking polymyositis: remission with corticosteroid therapy." JAMA 222.9 (1972): 1146-1149.
7. DİNÇER, Kemai, et al. "Göğüs Hastalıkları Kollagen doku hastalıklarında Pulmoner Bulgular.

S-087

## Romatoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Önceki Tanıları, Romatolojik Tanıları ve Tanı Süreleri: Vaka Serisi Üzerinden Değerlendirilmesi

Reyhan Köse Çobanoğlu

Doktor Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları AD/Romatoloji BD

**Amaç:** Romatizmal hastalıklar toplumda sık görülen hastalıklar olmakla beraber halen ayırıcı tanıda akla gelmesinde 1. basamak veya farklı uzmanlık branş hekimlerince günlük yaşanabilmektedir. Özellikle seronegatif hastalık olduğunda veya akut faz reaktanlarının belirgin yükselmediği durumlarda iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılamazsa yanlış ve/veya gecikmiş tanı söz konusu olabilmektedir. Bu vaka serisinde romatoloji polikliniğine başvuran hastaların en çok hangi hastalıklarla karışabileceğini örneklerle sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2023- 31 Temmuz 2023 arasında romatoloji polikliniğine başvuran hastalardan kriterlere uyan 12 hasta dahil edildi. Araştırma verileri hasta dosyalarının dijital ortamda retrospektif taranması ile elde edildi. Tüm hastaların demografik verileri, romatolojik tanıları, önceden mevcut olan tanıları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Verilen n (%) olarak sunuldu.

**Bulgular:** 4 romatoid artrit (RA) ve 2 primer sjogren sendromu (pSS) tanısı alan hasta mevcuttu, 3 hasta seronegatif RA, 1 erkek hastada seropozitif RA mevcuttu. Seronegatif RA ve pSS tanısı alan hastalar fibromyalji tanısı almıştı, bu hastaların tümü kadındı ve ılımlı akut faz yüksekliği mevcuttu. 2 kadın hasta aksiyal spondiloartropati tanısı aldı, bu hastalar skolyoz ve fibromyalji ile izlenmekteydi, 1 hastada c-reaktif protein (CRP) yüksekliği mevcuttu. 2 hasta sarkoidoz tanısı aldı ve bu hastalar sellülit nedeniyle takip edilmişti. Ürik asit ve CRP yüksekliği olan ve gut tanısıyla takip edilen iki hastada ise polimyaljia romatika ve hemartroz saptandı. 12 hastanın 6'sında (%50) fibromyalji, 3'ünde (%25) osteoartrit romatolojik değerlendirmeden önceki en sık tanılardı. Hastaların 6'sında (%50) romatolojik tanıya ulaşma süresi 1 yılın üzerinde saptandı.

**Sonuç:** Romatolojik hastalıkların farkındalığında halen yetersizlik yaşanmaktadır. Klinik pratikte en sık fibromyalji, osteoartrit düşünülmemekte ve inflamatuvar romatizmal hastalıklar, özellikle ılımlı akut faz yükseklikleri ve seronegatif olan hastalarda atlanabilmektedir. İleri yaş hastalarda ise ürik asit yüksekliğinin olması gut hastalığı olarak yanlış değerlendirilebilmektedir. Kas-iskelet sistemi hastalıkları ile ilgilenen tüm branşlarda da mezuniyet sonrası eğitimlerle romatolojik açıdan farkındalık artırılmalıdır.

## S-088 Omalizumab ve Başağrısı İlişkisi

**Uzm. Dr. Emiş Cansu Yaka**

S.B.Ü. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

**Amaç:** Bu alışmada Kronik spontan ürtiker (KSÜ) tanısı olup omalizumab tedavisi alan hastaların başağrılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Giris:** Kronik ürtiker, 6 haftadan uzun süren tekrarlayıcı kabarıklıklar ve/veya anjiyoödem ile karakterize bir hastalıktır. (1) Tanımlanabilir spesifik tetikleyiciler olmadan meydana gelen ve en sık görülen tipi KSÜ olarak adlandırılır. (2)

Tedavisinde üç basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir. Öncelikle ikinci kuşak antihistaminik ilaçlar kullanılır, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda doz dört katına kadar artırılabilir. Semptomların devam etmesi halinde ise üçüncü basamak tedavi olarak siklosporin, omalizumab, veya lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) kullanımı önerilir.(3)

Omalizumab, immünoglobulin E'ye (IgE) bağlanan rekombinant humanize monoklonal antikordur. İlaç IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonunu dolayısıyla da selüler medyatörlerin salınımını inhibe ederek etki göstermektedir.(2,4) Omalizumab şiddetli allerjik astım tedavisinin yanı sıra tedaviye dirençli KSÜ tedavisi için onay almıştır (2,5)

Omalizumab, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından KSÜ için geri ödeme kapsamında 4 haftada bir subkutan olarak 300 mg uygulanmaktadır. En az 12 hafta tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Hastanın klinik yanıtına göre tedavi süresi belirlenmektedir. Literatürde Omalizumabın en sık yan etkisinin %8,1 tahmini prevalans oranlarıyla başağrısı olduğunu bildirmiştir. (6)

Literatürde Omalizumab kullanımının tetiklediği başağrısı olgusu (7) bildirilmiştir. Omalizumab kullanan 13 KSÜ'lü hastanın alındığı prospektif bir çalışmada hafif şiddette başağrısı ve anjiyoödem olan 2 olgu bildirilmiştir.(8) Omalizumab kullanan 53 astım hastasının takip edildiği bir çalışmada 2 hasta şiddetli başağrısı ve anafaksi nedeniyle ilacı bırakmıştır. (9) Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda az sayıda kişide tolere edilebilir başağrısı gözlenmiştir. (10)

**Gereç ve Yöntem:** Bu alışmada, Nisan 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında 50 yaş ve altında omalizumab tedavisi alan KSÜ tanısıyla takip edilen 24 hasta ile omalizumab tedavisi almayan 58 KSÜ hastası çalışmaya dahil edildi. Omalizumab kullanan hastalar en az 4 doz omalizumab almıştı. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, başağrısı sıklığı kaydedildi. Ayrıca Omalizumab tedavisi alan hastaların enjeksiyon sonrasında başağrısı olup olmadığı, tedavi öncesinde ve sonrasında başağrısı kliniğinde değişiklik olup olmadığı sorgulandı.

İstatistik analiz SPSS 24.0 paket programı ile yapıldı. Sıklık gösteren veriler sayı (n) ve yüzde olarak ifade edildi. Devamlı değerler alan veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. Sıklık belirten verilerin analizinde ki-kare ve Fisher's kesinlik testi kullanıldı. Devamlı değerler alan verilerin analizinde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya toplam 82 KSÜ hastası dahil edildi. Bu hastaların 58'i (%70,7) kadın, 24'ü (%29,3) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 36,9 erkeklerin 38,7 idi. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında istatistiki bir fark yoktu. (p=0,369)

KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisi uygulanan 24 hastanın 18'i kadın (% 75), 6'sı (% 25) erkek idi. KSÜ tanısı olup omalizumab tedavisi uygulanmayan 58 hastanın 40'ı kadın (% 69), 18'i erkek (% 31) idi. Gruplar arasında istatistiki bir fark yoktu. (p=0,585) Tedavi alanların yaş ortalaması 38,5 almayanları 37 idi. (p=0,438)

KSÜ'yi olan 58 kadın hastanın 56'sında (%96,6) 24 erkek hastanın 17'sinde (%70,8) başağrısı vardı. Kadınlarda başağrısı görülme oranı istatistik olarak daha fazlaydı (p=0,002) Başağrısı sıklığı açısında gruplara bakıldığında kadınlarda istatistiki olarak anlamlı olarak daha sık olduğu saptandı (p=0,007)

KSÜ tanısı almış 82 hastadaki migren tanılı hastalara bakıldığında, 58 kadın hastanın 13'ünde (%22,4) 24 erkek hastanın 2'sinde (%8,3) migren tanısı olduğu görülmektedir. Gruplar arasında istatistiki anlamlılık yoktu ( p=0,210)

İlk dozlardaki başağrısına bakıldığında gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktu. 57 kadın hastanın 2'sinde (%3,5) 24 erkek hastanın 1'inde (4,2) başağrısı vardı (p=0.657).

Omalizumab tedavisi alan 24 hastanın 20'sinde (%83,3), tedavi almayan 58 hastanın 53'ünde (%91,4) başağrısı vardı. Gruplar arasında istatistiki bir fark yoktu (p=0,437)

Omalizumab tedavisi alan ve almayan KSÜ hastaları başağrısı sıklıkları açısından değerlendirildiklerinde, her iki grup arasında istatistiki bir fark yoktu (p=0,792) Omalizumab sonrası ; 1 hasta her dozdan sonra değil de bazı dozlardan sonra hafif şiddette başağrısı olduğunu bildirdi. 2 hasta yapılan ilk 3 dozda başağrısı olduğunu bildirdi. Bu 2 hastanın birinde devam eden dozlarda başağrısı olmamış, diğer hastada 2-3 saat süren hafif-orta şiddette başağrısı oluyormuş, başağrısı için analjezik kullanmasına gerek kalmadan geçiyormuş.

Omalizumab kullanan hastalar Omalizumab tedavisi öncesinde ve sonrasında başağrısı sıklığı, şiddeti ve karakterinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

**Sonuç:** Sonuçlarımız, omalizumab tedavisini kullanan kronik spontan ürtikerli hastalarda başağrısının sık görülen bir yan etki olmadığı yönündedir. Çalışmanın daha geniş çaplı gönüllü gruplarında yapılması faydalı olacaktır.

## Kaynaklar

- 1- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–66.
- 2-Zuberbier, T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/ WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
- 3- Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *Turkderm*. 2016;50(3):82- 98.
4. Chang T.W, Chen C, Lin C.J, Metz M, Church M.K, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337-42.
5. Lai T, Wang S, Xu Z et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 8191
- 6 .Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S at al. [Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review](#). *Am J Otolaryngol*. 2022 Nov-Dec;43(6):103615. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103615. Epub 2022 Aug 28.PMID: 36057193 Review.
- 7- Hall J, Legg J. [Prevention of omalizumab-induced headache](#). *J Paediatr Child Health*. 2017 Mar;53(3):318. doi: 10.1111/jpc.13431. PMID: 2825173
- 8- Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalo M [Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab](#). *Clin Exp Dermatol*. 2017 Oct;42(7):735-742. doi: 10.1111/ced.13173. Epub 2017 Jun 25.PMID: 28649751
- 9- López Tiro JJ, Contreras EA, del Pozo ME, Gómez Vera J, Larenas Linnemann D [Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma](#). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Mar-Apr;43(2):120-6. doi: 10.1016/j.aller.2013.11.008. Epub 2014 Apr 26.PMID: 24780091
- 10- Türkmen M, Çoban M, Doğan S. Kronik spontan ürtikerde omalizumab tedavisinin etkinliği: Retrospektif değerlendirme *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*. 2019;53:65-67



S-089

## Huzursuz Bacaklar Sendromunda Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

**Dr. Esen Çiçekli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Akyazı Devlet Hastanesi, Nöroloji

### AMAÇ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), merkezi sinir sisteminin uykuya ilişkili en yaygın sensorimotor bozukluklarından biridir. Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen HBS, ilk kez 1672 yılında Sir Thomas Willis tarafından tanımlandı (1).

Hastalar tarafından iğnelenme, batma, yanma, tarif edilemeyen bir huzursuzluk gibi değişik ifadelerle tanımlanabilir. Özellikle istirahat sırasında, uykuya dalarken ya da sessiz dinlenme sırasında semptomlar daha yoğundur. Sıklıkla alt ekstremitelerde bazen tek, bazen iki taraflı olabilir (2).

Tarif edilen semptomlar genellikle dayanılmazdır ve hastaları rahatsızlık semptomlarını hafifletmek için uzuvlarını hareket ettirmeye veya masaj yapmaya zorlar. HBS prevalansı değişik kaynaklarda yaklaşık %0,1–15'tir. HBS herhangi bir yaşta görülebilir. Yaşla beraber sıklığının arttığı belirtilmektedir (3,4).

Kadınlarda prevalansı erkeklerden daha sıktır (5,6).

HBS, primer (idiyopatik) HBS veya sekonder HBS olarak kategorize edilmiştir. Primer HBS'nin güçlü bir genetik bileşene sahip olduğu bilinmektedir (7). Sekonder HBS, kronik böbrek hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyabet, gebelik, Parkinson Hastalığı, bazı kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, migren vb. hastalıklarda karşımıza çıkabilir (8).

HBS, genetik bir zeminde çevresel ya da metabolik bir kolaylaştırıcı faktörle semptom veren bir hastalık olarak ele alınabilir.

HBS tanısı öncelikle hastanın öyküsüne ve ayırıcı tanıları dışlamak için nörolojik muayeneye dayanır.

Aşağıdaki beş kriterin tümü karşılanırsa teşhis konulabilir (9):

- 1- Genellikle bacaklarda rahatsız edici, nahoş hislerin eşlik ettiği veya neden olduğu bacakları hareket ettirme ihtiyacı.
- 2- Semptomlar özellikle hareketsizlik/dinlenme zamanlarında mevcuttur veya kötüleşir.
- 3- En azından aktivite devam ettiği sürece, yürüme veya esneme gibi hareketlerle semptomların kısmen veya tamamen ortadan kalkması.
- 4- Semptomlar özellikle akşamları veya geceleri ortaya çıkar ya da kötüleşir.
- 5- İlk dört temel kriterin ortaya çıkışı, başka bir tıbbi veya davranışsal duruma birincil semptomlar olarak açıklanmamalıdır.

HBS tanısı çoğunlukla benzer semptom gösteren hastalıkların dışlanması ile konulabilmektedir. Tanı için kesin bir laboratuvar parametresi yoktur.

Serum örneklerinde HBS ile ilişkili olabilecek birçok hormon, elektrolit, protein gibi maddeler daha önceki çalışmalarda sıklıkla araştırılmıştır. Serum B12 düzeyleri ile de yapılmış yayınlar literatürde bulunmaktadır.

Normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon için yeterli B12 kaynağı gereklidir. B12 eksikliğinde çeşitli nörolojik bulgular görülür. Alt ekstremitelerde daha kötü olan ekstremitelerdeki duyu bozuklukları, vibrasyon ve pozisyon duyularında kayıp, motor bozukluklar, bilişsel değişiklikler, görme bozuklukları, uykusuzluk, bağırsak ve mesane kontrolünde bozulma gibi çok çeşitli semptomlar gelişebilir. Tedaviden sonra nörolojik komplikasyonların geri dönüşümlü olup olmadığı sürelerine bağlıdır.

Serum B12 düşüklüğünün HBS ile ilişkisinin bulunmadığı ve HBS tedavisinde B12 takviyesinin gerekli olmadığını söyleyen yayınlarla beraber, düşük B12 düzeylerinin HBS gelişiminde etkili olabileceği, semptomları arttırabileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır (10,11). Mevcut verilere bakıldığında HBS ve B12 arasındaki ilişki netleştirilebilmiş değildir.

Çalışmamızda HBS hastalarında yüksek ve düşük serum B12 düzeyleri olan hastalar sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olup olmadığını incelemeyi ve kendi serimiz ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza son 1 yıl içinde hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran ve HBS tanısı almış olan 18 yaş üzeri 80 hasta dahil edildi. Hastalardan son 3 ay içinde B12 replasmanı almış olanlar, B12 düzeylerini etkileyecek olan hastalığı olanlar (gastrointestinal, hematolojik vb.) ve gebeler, çalışma dışı bırakıldı.

Başka nedenlerle nöroloji polikliniğine başvurmuş, HBS semptomu olmayan ve son 3 ay içinde B12 replasmanı almamış olan 70 kontrol bireyi çalışmaya alındı.

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, serum b12 düzeyleri, ek olarak demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, magnezyum değerleri kaydedildi. Hastaların ilk başvuru sırasında alınan kan testi sonuçları değerlendirmeye alındı. İki grup arasında bahsedilen değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

B12 referans aralığı çeşitli çalışmalarda 152-1029 pg/ml arasında gösterilmiştir (12,13). Biz çalışmamızda hastane laboratuvar referans aralığı olan 200-800 pg/ml 'yi kullandık. 200 pg/mL altında ve 800 pg/mL üstünde olan bireyleri belirleyip bunların hasta ve kontrol grubundaki dağılımını değerlendirdik.

İstatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 versiyon yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için medyan ve çeyreklikler arası aralıklar (kategorik değişkenler için frekans tabloları) kullanılarak verildi. Kategorik değişkenlerin istenen gruplara göre sıklıkları çapraz tablolar ile gösterildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Pearson Ki Kare ve Fisher Exact testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin ki kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak verildi. Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırmasında Student T testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0,05 in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR:

Çalışmamızda toplam 80 HBS hastası ve 70 kontrol bireyi vardı. Hastaların 17 (%21.3) si erkek, 63'ü (%78.8) kadın; kontrollerin 20'si (%28.3) erkek, 50'si (%71.4) kadın bireylerden oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzerdi ( $p=0.299$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları benzerdi ( $p=0.665$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında Vitamin B12, Ferritin ve Demir değişkenlerinin medyanları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0.725$ ,  $p=0.102$ ,  $p=0.335$ ). Gruplar arası demir bağlama değeri ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Hasta grubunun magnezyum medyanı, kontrol grubunun magnezyum medyanından daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, vitamin b12, ferritin, magnezyum, demir, demir bağlama kapasitesi değerleri

	grup	N	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	çeyreklikler arası aralık	t	z	p
Yaş	Hasta	80	49,80	16,08	51,50	21,0	88,0	25,0	0,434		0,665
	Kontrol	70	48,70	14,75	50,00	18,0	79,0	23,0			
	Toplam	150	49,29	15,43	51,00	18,0	88,0	24,0			
Vitamin B 12	Hasta	80	410,14	302,65	352,00	92,0	2000,0	160,5		-0,352	0,725
	Kontrol	70	373,63	127,31	339,00	205,0	941,0	138,8			
	Toplam	150	393,10	237,50	346,50	92,0	2000,0	148,0			
Ferritin	Hasta	76	30,42	42,55	15,95	1,7	299,1	33,0		-1,637	0,102
	Kontrol	70	37,89	54,35	20,35	1,6	411,2	37,1			
	Toplam	146	34,00	48,54	19,10	1,6	411,2	34,7			
Demir	Hasta	75	71,52	40,09	65,00	15,0	209,0	51,0		-0,964	0,335
	Kontrol	70	75,81	34,95	69,00	21,0	171,0	45,5			
	Toplam	145	73,59	37,63	67,00	15,0	209,0	48,0			
Demir Bağlama	Hasta	75	292,00	80,92	283,00	145,0	482,0	129,0	0,186		0,853
	Kontrol	70	289,61	72,91	286,50	105,0	472,0	100,0			
	Toplam	145	290,85	76,90	285,00	105,0	482,0	114,0			
Magnezyum	Hasta	80	1,98	0,14	2,00	1,65	2,30	0,19		-4,539	0,000
	Kontrol	69	1,77	0,29	1,80	1,10	2,30	0,40			
	Toplam	149	1,89	0,25	1,96	1,10	2,30	0,30			

Çalışmadaki toplam 150 bireyin 9 unun B12 değerinin <200 pg/ml olduğu, B12<200 pg/ml olan bireylerin %100 (9)'unun hasta grubunda olduğu görüldü. B12<200 pg/ml ve B12≥200 pg/ml olan hastaların gruplardaki oranlarının farklı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür(p=0,004) (Tablo 2).

Tablo 2. B12<200 pg/ml ve B12≥200 pg/ml olan bireylerin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

		Grup(n,%)		p
		Hasta	Kontrol	
B12	B12<200	%100(9)	0	0,004
	B12≥200	%50,4(71)	%49,6(70)	
Toplam		%53,3(80)	%46,7(70)	

Toplam 150 bireyin 6'sının B12 değerinin >800 pg/ml olduğu, bulardan %66,7(4)'ünün hasta grubunda, %33,3(2)'ünün kontrol grubunda olduğu görülmektedir. B12>800 pg/ml ve B12≤800 olan pg/ml hastaların, kontrol ve hasta gruplarındaki oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,685)Tablo 3).

Tablo 3. B12<800 pg/ml ve B12≥800 pg/ml olan bireylerin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

		Grup(n,%)		p
		Hasta	Kontrol	
B12	B12>800	%66,7(4)	%33,3(2)	0,685
	B12≤800	%52,8(76)	%47,2(68)	
Toplam		%53,3(80)	%46,7(70)	

## TARTIŞMA:

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde HBS hasta grubunda kadınlar çoğunluğu oluşturuyordu. Bu cinsiyet farkı çoğunlukla cinsiyet hormonları, gebelik ve demir durumu ile açıklanmıştır (14).

Demir eksikliği, HBS ile birlikte görülen en sık komorbiditelerden biridir. Gebelikte de HBS sık görülmesinin nedenini, hormonal değişikliklerin yanısıra gebelik süresince oluşan anemik duruma bağlayan yayınlar çoktur (15,16). Çalışmamızda gebeliğin kendisi anemi nedeni olabileceği için gebeleri çalışma dışı bıraktık. Hasta grubunda ortalama ferritin ve demir değerlerinin kontrol grubuna göre düşük, demir bağlama kapasitesinin ise kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gördük. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucu da hastaların bir kısmına nöroloji uzmanına gelene kadar aile hekimi tarafından demir takviyesinin başlanmış olabileceği şeklinde yorumladık.

Yine magnezyum değerlerine bakıldığında, hastaların magnezyum değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Magnezyum takviyesi sıklıkla HBS için semptomları hafiflettiğine dair anektodal kanıtlara dayanarak ve aynı zamanda bacak krampları için de yaygın olarak başlanmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların da semptomlarını hafifletmek için magnezyum takviyesi alıyor olması bu farkı açıklayabilir.

B12 200 pg/ml'nin altında olan bireylere baktığımızda B12 si düşük olan bireylerin (n=9) hepsinin hasta grubunda olduğunu gördük. Kontrol grubunda B12 200 pg/ml'nin altında olan birey yoktu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışma sonucunda B12 düşüklüğünün HBS hastalığı ile ilişkili olabileceğini söyleyebiliriz. Hastaların B12 değerlerini referans aralıklar içinde tutmak hastalık yönetiminde faydalı olabilir.

B12 vitamininin yüksek serum seviyeleri sıklıkla hafife alınan bir biyolojik anormalliktir. Bu durum çoğunlukla egzogen B12 preparatlarının alımı sonucu görülür. Endojen nedenli B12 yüksekliği ise solid neoplazmlar, hematolojik maligniteler ve karaciğer hastalıkları kaynaklı olabilir(17,18). Çalışmamızda B12 düzeyi 800 pg/ml üzerinde olan hastaları değerlendirdiğimizde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızın sonucunda HBS ile yüksek serum B12 düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Tibbin birçok alanında olduğu gibi, yüksek serum kobalaminine ilişkin klinik verilerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya her zamankinden daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

B12 düşüklüğü- HBS ilişkisini doğrulamak ve B12 vitamininin HBS hastalarına yönelik bir tedavi olarak etkinliğini değerlendirmek için ileriye dönük, çok merkezli B12 vitamini tedavisi çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bazıları; tek merkezli ve küçük bir popülasyonda yapıyor olması, retrospektif olduğu için tedavi etkinliğini değerlendirememiş olmasıdır.

HBS'de, patofizyolojik mekanizmalar ve eşlik eden komorbiditeler daha net anlaşıldıkça daha rasyonel tedaviler geliştirilebilecektir.

## KAYNAKLAR:

- 1- Willis T, Crooke W, Bassett T, Real Colegio de Cirugía de San C. The London practice of physick, or The whole practical part of physick. London: printed for Thomas Basset... and William Crooke... 1685; 10(6)672
- 2- Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. J Intern Med. 2009 Nov;266(5):419-31. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02159.x. PMID: 19817966.
- 3- Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. Sleep Med Rev. 2012;16(4):283-295
- 4- Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):140-155. doi: 10.1007/s13311-021-01019-4
- 5- DeFerio JJ, Govindarajulu U, Brar A, Cukor D, Lee KG, Salifu MO. Association of restless legs syndrome and mortality in end-stage renal disease: an analysis of the United States Renal Data System (USRDS). BMC Nephrol. (2017) 18:258-65. 10.1186/s12882-017-0660-0
- 6- Tachibana N. Living with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. Sleep Med Clin. (2015) 10:359-67. 10.1016/j.jsmc.2015.05.019
- 7- Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, Barhdadi A, Turecki G, Levchenko A, et al. Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. Arch Neurol. 2010;67(5):617-622.
- 8- Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):140-155. doi: 10.1007/s13311-021-01019-4.
- 9- International Restless Leg Syndrome Study Group Revised IRLSSG diagnostic criteria for RLS. Rochester, USA:: IRLSSG; 2012. 2012. Available online at <http://irlssg.org/diagnostic-criteria>
- 10- Bachmann CG, Guth N, Helmschmied K, Armstrong VW, Paulus W, Happe S. Homocysteine in restless legs syndrome. Sleep Med. 2008 May;9(4):388-92. doi: 10.1016/j.sleep.2007.06.016
- 11- Geng C, Yang Z, Xu P, Zhang H. Possible association between vitamin B12 deficiency and restless legs syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 2022 Dec;223:107477. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107477
- 12- Galukande M, Jombwe J, Fualal J, Baingana R, Gakwaya A. Reference values for serum levels of folic acid and vitamin B12 in a young adult Ugandan population. Afr Health Sci. 2011 Jun;11(2):240-3.
- 13- Tanyalçın T, Aslan D, Kurtulmuş Y, Gökalp N, Kumanlıoğlu K. Reference Intervals of Serum Folate and Vitamin B12 Developed from Data of Healthy Subjects. Accred Qual Assur. 2000;5: 383-7.
- 14- Theorell-Haglöw J, Miller CB, Bartlett DJ, Yee BJ, Openshaw HD, Grunstein RR. Gender differences in obstructive sleep apnoea, insomnia and restless legs syndrome in adults - What do we know? A clinical update. Sleep Med Rev. 2018 Apr;38:28-38. doi: 10.1016/j.smr.2017.03.003
- 15- Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, Shah DR, Koo BB. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. J Neurol. 2017 Aug;264(8):1634-1641
- 16- Grover A, Clark-Bilodeau C, D'Ambrosio CM. Restless leg syndrome in pregnancy. Obstet Med. 2015;8(3):121-125
- 17- E. Andrès and others, The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice, QJM: An International Journal of Medicine, Volume 106, Issue 6, June 2013, Pages 505-515, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct051>
- 18- Zulfiqar AA, Andres E, Lorenzo Villalba N. [Hypervitaminosis B12. Our experience and a review. Medicina. 2019 ;79(5):391-396

S-090

## Urgent Hemodialysis in The Emergency Department: Comparative Analysis for Patients Who had Pure Acute Kidney Injury or Worsening Chronic Kidney Disease

**Dr. Gökhan Burul (1), Dr. Ahmet Murt (2), Prof Numan Gorgulu (1,2)**

SBU Bagcilar Training and Research Hospital, Internal Medicine Department

Bagcilar Training and Research Hospital, Nephrology Clinic

### Introduction

Hemodialysis may be life saving for patients who are admitted to the emergency department with an urgent dialysis indication. However, as these patients have multiple co-morbidities and poor general health status, urgent dialysis may be related to bad prognosis in emergency departments. This study aimed to analyze patients who were admitted to the emergency department with an urgent dialysis indication. Epidemiologic data, baseline renal functions, etiologies for dialysis indications, renal survival and overall mortality of these patients were investigated.

### Methods

The study included 114 patients who were admitted to the emergency department with an urgent dialysis indication. Patients who were already maintenance dialysis patients were excluded from the study. Patient related data, physical examination findings and laboratory values were extracted from patient files and electronic medical records. Acute Kidney Injury criteria and staging of Chronic Kidney Disease were done according to the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guidelines. Patient were compared as two groups: those who had pure acute kidney injury and others who had worsening chronic kidney disease.

### Results

Among 114 patients who had urgent dialysis indications in the emergency department, there were 67 (58,8%) male and, 47 (41,2%) female patients. They were 61,8±18 years old in average. While 24 (21%) had pure acute kidney injury, 90 of them (79%) had worsening chronic kidney disease (CKD). The most frequent etiology for urgent dialysis was uremic syndrome seen in 50 patients (43,9%) who had stage 5 CKD. Second most frequent reason that necessitated urgent dialysis was septicemia seen in 31 patients (27,2%). While 48 patients (42,2%) remained dependent on renal replacement therapy upon discharge, 41 patients (35,9%) could be discharged without needing renal replacement therapy. Twenty-five patients (21,9%) of our cohort died. Oliguria was found as related to mortality ( $p=0,03$ ). Mortality was also related to the etiology of urgent hemodialysis indication ( $p<0,05$ ). Ten of the patients who died (40%) had septicemia while just two of them were stage 5 CKD patients (8%). On the other hand, 53,9% of the patients who survived were stage 5 CKD patients. Mortality was not related to sex or co-morbidities such as hypertension, diabetes, ischemic heart disease and heart failure. Additionally, pure acute kidney injury and having a history of CKD were also similar for mortality.

### Conclusion

Urgent hemodialysis has high overall mortality. Oliguria and septicemia are factors that increase mortality. Urgent hemodialysis in patients who already have stage 5 CKD was not related to increased mortality when compared to pure acute kidney injury.

S-091

## Okrelizumab Tedavisi Gören Multipl Skleroz Hastalarının Güvenlik Endişeleri ve Risk Yönetimine İlişkin Gerçek Yaşam Klinik Uygulama Çalışması: Çok Merkezli Bir Deneyim

**Ciğdem Deniz**, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Tekirdağ, Dr Öğretim Üyesi

**Aysun Ünal**, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Tekirdağ, Prof Dr

**Bengü Altunan**, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Tekirdağ, Doç Dr

**Mesrure Köseoğlu**, Bakırköy Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Eği. Ve Araş. Hast, Nöroloji AD, İstanbul, Doç Dr

**Burcu Altunrende**, Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji AD, İstanbul, Prof Dr

**Belgin Petek Balcı**, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji AD, İstanbul, Prof Dr

**Esra Gürsoy**, İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji AD, İstanbul, Prof Dr

**Sibel Canbaz Kabay**, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniv., Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Kütahya, Prof Dr

**Ufuk Emre Toprak**, İstanbul Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Nöroloji AD, İstanbul, Prof Dr

**Nazan Tuna**, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon AD, Tekirdağ, Doç Dr

**Ciğdem Deniz**, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Tekirdağ

**Amaç:** Bu çok merkezli çalışma ile klinik pratikte multiple skleroz (MS) hastalarında okrelizumab tedavisi öncesi hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonuna yönelik hazırlık durumunu değerlendirmeyi amaçladık. Profilaksi ve tedavi yönetimi yaklaşımlarına ek olarak etkinlik ve güvenlik verileri de analiz edildi.

**Gereç ve yöntem:** Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonla ilişkili yan etkilerin risk yönetimini gerçek yaşam verilerini kullanarak değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif, girişimsel olmayan, klinik ve laboratuvar tabanlı, çok merkezli bir çalışmadır.

**Bulgular:** En az bir yıldır okrelizumab tedavisi gören 352 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $46.6 \pm 11.2$  (21-77) yıl, 232'si (%65.9) kadın ve 120'si (%34.1) erkekti. Hastaların 291'i (%82.6) tekrarlayan MS, 61'i (17.3%) primer progresif MS olarak izlendi. Okrelizumab takip süresi  $31.3 \pm 13.5$  (12-72) ay olarak bulundu.

Okrelizumab başlamadan önce Hepatit B yüzey antijeni, antikor yanıtı ve kor antijeni (HBsAg, Anti HBs, Anti HBcIgG) bakıldı. İzole Anti-HBs (+) olan 71 hasta (%20.1); HBsAg(-) ve Anti-HBs(-) olan 227 (%58,8) hasta vardı. 65 (%28.6) hastaya 0, 1 ve 6. aylarda (3 doz) okrelizumab tedavisiyle beraber hepatit aşısı yapıldı. HBsAg(+), Anti-HBs(-) ve AntiHbc IgG(+) olan 8 hasta (%2,3) tespit edildi. Bunların 4'üne (%50) HBV deoksiribonükleik asit (DNA) analizi yapılmasına rağmen hepsine (%100) antiviral tedavi başlanmıştı. Anti Hbc IgG(+) olan 31 (%8,8) hasta vardı. Bunların 10'unda (%32,2) HBV DNA analizi yapıldı ve antiviral tedavi başlandı. HBsAg(-), Anti-HBs(+), Anti-Hbc IgG(+) 15 (%4,3) hasta saptandı. Bunların 10'una (%66,7) HBV DNA analizi yapıldı ve antiviral tedavi başlandı. HBV DNA'sı incelenen hastaların hiçbirinde HBV DNA(+)'liği ve hiçbir hastada aktif hepatit B reaktivasyonu gözlenmedi.

Okrelizumab öncesi Anti-HBs pozitif 86 (%24,4) hastanın 36'sında (%41,9) Anti-HBs titresi incelenmiştir. 17 (%4,8) hastada 10 mIU/mL ile 100 mIU/mL arasında ve 19 (%5,4) hastada  $\geq 100$  mIU/mL idi. Bu hastalar takiplerinin birinci yılında da incelenmiş ve Anti-HBs titresinin bir hastada  $< 10$  mIU/mL, 19 hastada (%5,4) 10 mIU/mL ile 100 mIU/mL arasında ve 16 hastada (%4,5)  $\geq 100$  olduğu görülmüştür.

Tedavi öncesinde profilaksi amacıyla aşılanan 65 hastanın 54'ünde (%83) Anti-HBs titresi mevcuttu. Birinci yılın sonunda 11 (%16,9) hastada antikor düzeyleri ölçülmemiştir. Altıncı aydaki rapel uygulamasından sonra antikor titresi on hastada (%2,8) 10 mIU/mL ile 100 mIU/mL arasında, dokuz hastada (%2,6)  $\geq 100$  mIU/mL ve 35 hastada (%9,9)  $< 10$  mIU/mL idi. Birinci yılda sadece bir hastada ( $>100$  mIU/mL) antikor titresinde artış görülmüştür.



Tedavi planlaması sırasında 198 hastaya (%56,3) saflaştırılmış protein türevi (PPD) testi, 100 hastaya (%28,4) Quantiferon testi ve 47 hastaya (%13,4) her iki test yapılmıştır. Yedi (%2) hastaya test yapılmamıştır. PPD 44/245 hastada (%18) ve Quantiferon 41/147 hastada (%27,9) pozitif bulunmuştur. 12 hastanın 12/47'sinde (%25,5) PPD ve Quantiferon birlikte pozitif bulunmuştur. İsoniazid ile Tüberküloz profilaksisi 73 (%20,7) hastaya verilmiştir.

**Sonuç:** MS hastalarında okrelizumab tedavisine başlamadan önce HBsAg ve/veya Anti Hbc IgG(+) olan, yüksek ve orta risk hastalara antiviral tedavi vermek, düşük riskli hastaları ise tarama testleriyle takip etmenin uygun olacağını, Tbc içinse okrelizumab tedavisinin risk oluşturmadığını düşünmekteyiz.



## S-092 Seronegatiflik Nedeniyle Geç Tanı Alan Brusellozis Olgusu

**Kültürel Güngör<sup>1</sup>, Alper Eker<sup>1</sup>, Bahar Yenigün<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi

Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları

Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Merkez-Edirne.

**Giriş:** Brusellozis; dünyada yaygın olarak görülen, birçok organı tutabilen, geniş bir klinik yelpazeye sahip olan zoonotik bir hastalıktır. Burada, seronegatiflik nedeniyle geç dönemde ancak kan kültürü üremesiyle tanı alan *Brucella melitensis* enfeksiyonu olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 19 yaşında üniversite öğrencisi kadın hasta; üç aydır var olan halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve son iki ay içinde dört atak şeklinde aralıklı ateş yüksekliği şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Daha önceki hastane başvurusunda hastaya moksifloksasin reçete edildiği ancak şikayetlerinde gerileme olmadığı öğrenildi. Ateş dışında diğer vital bulguları normaldi. Fizik muayenesinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Başvuru laboratuvar değerleri; AST: 67 U/L, LDH: 504 U/L, CK: 955 U/L, CRP: 135 mg/L, WBC: 2310 /mm<sup>3</sup>, NE: 1240 /mm<sup>3</sup>, HGB: 8,2 g/dL, PLT: 135000 /mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimantasyon hızı: 59 mm/saat, Rose Bengal testi negatif olarak tespit edildi. Tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Postero-anterior akciğer grafisinde patolojik bulgu yoktu. Hasta ateş etyolojisi tetkik amacıyla servisimize yatırıldı. İki şişe kan kültürü ve idrar kültürü alındıktan sonra empirik ampisilin-sulbaktam 4x1,5 gr iv ve doksisisiklin 2x100 mg p.o tedavileri başlandı. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle doksisisiklini tolere edemediği için tedavi kesilip levofloksasin 1x750 mg iv başlandı. Tüp aglütinasyon testi (Wright) ve Coombs'lu Wright aglütinasyon testi negatif saptandı. HBsAg -, Anti HCV -, Anti HIV -, Anti-Toxo IgG ve IgM -, CMV IgM ve IgG -, RF -, beta hCG -, Free T3-T4 ve TSH normal sınırlarda bulundu. Periferik yayma ile değerlendirilen hastada hematolojik patoloji düşünülmüdü. Sıtma açısından alınan kalın ve ince damla yaymalarda sıtma ve elemanları görülmedi. Göz dibi muayenesinde patolojik bulgu yoktu. İnfektif endokardit açısından yapılan ekokardiyografide vejetasyon yoktu. Toraks ve batin bilgisayarlı tomografisinde hafif hepatosplenomegali saptandı. Yatışının dördüncü gününde ateş yükseklikleri devam eden, klinik yanıt alınamayan ve laboratuvar bulgularında düzelme olmayan hastanın; AST: 85 U/L, LDH: 550 U/L, CK: 207 U/L, WBC: 1730 /mm<sup>3</sup>, NE: 1390 /mm<sup>3</sup>, HGB: 7,7 g/dL PLT: 146000 /mm<sup>3</sup>, CRP: 64 mg/L olarak sonuçlandı. Tanı koyulamaması üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı, yaymaları ile değerlendirilip hematolojik patolojiler dışlandı. Sonrasında hastanın kan kültüründe *Brucella melitensis* izole edildi. Hastanın antibiyoterapisi trimetoprim-sulfametoksazol 800/160 mg 2x1 p.o + rifampisin 1x600 mg p.o + gentamisin 1x240 mg iv olarak düzenlendi. Rose Bengal testi, Wright ve Coombs'lu Wright aglütinasyon testi tekrar istendi ve negatif olarak tespit edildi. Takiplerinde 48-72 saat içinde ateş yanıtı alındı. 7 gün içinde klinik yanıt alındı ve iv gentamisin tedavisi kesildi. Laboratuvar değerleri kısmen düzelen hasta oral ardışık tedavi ile taburcu edildi. İki hafta sonraki poliklinik vizitinde Rose Bengal testi pozitif, Wright ve Coombs'lu Wright aglütinasyon testi 1/160 pozitif olarak sonuçlandı. Tüm laboratuvar testleri normale gelen hastanın aktif şikayeti olmaması üzerine tedavisi 6 haftaya tamamlanarak kesildi. Hastanın üçüncü ve altıncı ay kontrolünde aktif şikayeti yoktu, laboratuvar değerlerinde patoloji saptanmadı.

**Sonuç:** Özellikle seronegatif brusellozis olgularında tanı konulması güç olduğu gibi tanı alma süresi de uzamaktadır. Öykü, klinik özellikler ve laboratuvar bulguları brusellozis ile uyumlu olmayan olgularda kan kültürünün doğru tanıya ulaşmada çok önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

S-093

## Yaşlıların Diyet Kalitesinin Sarkopeni, Kırılgnlık ve Malnütrisyon İlişkisinin Değerlendirilmesi

**Uz. Dyt. Sezin Şenkal** Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Diyet Bölümü.

**Dr.Dyt. A. Evrim Güngör** Ankara Güven Hastanesi Diyet Bölümü

**Amaç:** Bu araştırma 65 yaş ve üzeri yaşlıların diyet kalitesi, sarkopeni, kırılgnlık ve malnütrisyon oranı ile diyet kalitesinin sarkopeni, kırılgnlık ve malnütrisyonu olan etkisinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma bir üniversite hastanesinin İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'nde yürütülmüştür. Araştırmaya polikliniğe başvuran, gönüllü, 35 erkek ve 67 kadın toplam 102 oral alabilen yaşlı dahil edilmiştir. Türkçe bilmeyen, bilişsel gelişimi iyi olmayan bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırma verileri yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak anket formu ile toplanmıştır. Anket formunda genel bilgiler, beslenme alışkanlıkları, ağız sağlığı bilgileri, beslenme durumunun belirlenmesi için Mini Nütrisyonel Değerlendirme Testi-Kısa Form (MNA-SF), kırılgnlık durumunun belirlenmesi için Modifiye Fried 2001 Kırılgnlık Kriterleri, sarkopeni riskini saptamak için Sarkopeniyi Hızla Teşhis Etmek İçin Basit Bir Anket (SARC-F) ile besin tüketim sıklık formu ve 24 saatlik hatırlama yöntemiyle geriye dönük besin kayıt formu bulunmaktadır. Yaşlıların diyet kalitesi Sağlıklı Yeme İndeksi (SYİ) puan hesabı ile tespit edilmiştir.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması 73,9±6,7 yıldır. Sarkopeni durumlarına göre incelendiğinde erkek ve kadın yaşlıların sarkopeni riski olanların oranı sırasıyla %18,9 ve %40,0'dir ( $p<0,05$ ). Sarkopeni riski olan yaşlıların SYİ puanı 54,9±12,4'dür. Sarkopeni riski olmayan yaşlıların SYİ puanı ise 58,2±11,24 olup her iki grup arasında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yaşlıların kırılgnlık durumları incelendiğinde ise erkek ve kadınların sırasıyla kırılgn olanların oranı %21,6 ve %40,0; kırılgnlık başlangıcında olanların oranı ise %32,4 ve %35,4'dür. Kırılgn yaşlıların SYİ puanı 55,13±11,42 ve kırılgn olmayan yaşlıların SYİ puanı 58,46±12,49'dir ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte yaşlıların malnütrisyon durumları incelendiğinde erkek ve kadınların malnütrisyonu olanların oranı sırasıyla %16,2 ve %21,5; malnütrisyon riski altında olanların oranı ise %16,2 ve %27,7'dir. Malnütrisyonlu olan yaşlıların SYİ puanı 50,20±10,85 ve normal nütrisyonel durumda olan yaşlıların SYİ puanı 58,24±11,25'dir ( $p<0,05$ ). Yaşlıların ölçek puanlarının korelasyonları incelendiğinde MNA-SF puanı ile Kırılgnlık Skoru ve SARC-F puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon saptanırken, Kırılgnlık Skoru ile SARC-F puanı arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte ölçek puanları ile SYİ puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

**Sonuç:** Çalışmaya katılan sarkopeni riski, kırılgn ve malnütrisyonlu olan veya olmayan tüm yaşlıların SYİ puanlarına göre diyet kalitelerinin geliştirilmesi gerektiği saptanmıştır. Bu çalışmada sarkopeni riski, kırılgn ve malnütrisyonu olan yaşlıların olmayan yaşlılara göre diyet kalitelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. geriatrik yaş grubunda görülebilen olumsuz semptomların azaltılabilmesi için diyet kalitesinin iyileştirilmesi gerekmektedir.

S-094

## Therapeutic Plasma Exchange Before Thyroid Surgery in Patients of Graves' - Dual Center Experience

Salih CIRIK<sup>1</sup>, Ömercan TOPALOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inönü University Faculty of Medicine, Department of Hematology

<sup>2</sup>Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases

### ABSTRACT

**Objective:** TPE can be used to achieve preoperative euthyroidism in patients with thyrotoxicosis when antithyroid drugs cannot be used for treatment due to side effects or clinical control cannot be achieved despite their use. We aimed to examine the results in our patients with Graves' in whom we performed preoperative TPE.

**Method:** We retrospectively analyzed our patients with Graves' diagnosis who received TPE to achieve euthyroidism before thyroidectomy. We analyzed our patients' demographic data (age, sex), preoperative diagnoses and treatments, baseline Anti-TSH, AntiTPO and thyroid receptor blocking antibody (TRAB) levels, TPE indications, number of TPE sessions, clinical symptoms before and after TPE, and thyroid function tests (TSH, sT3, sT4).

**Results:** The patients' median age (n=5) was 42(26-68) and the female/male ratio was 3/2. The median number of TPE sessions performed was 5 (3-10). Plasma sT4 and sT3 levels after TPE were significantly lower compared to plasma sT3 and sT4 values before TPE (p<0.001). There were no significant changes in TSH and TPI levels (p>0.05). With TPE, the thyrotoxic symptoms of all patients disappeared.

**Conclusion:** TPE should be considered an effective alternative treatment option for thyrotoxicosis patients to provide preoperative euthyroidism and rapid clinical recovery.

**Keywords:** Therapeutic Plasma Exchange, Graves', Hyperthyroidism, Plasma, Exchange, Thyrotoxicosis.

### INTRODUCTION

In thyrotoxic patients, antithyroid drugs, potassium iodide, beta-blockers, and corticosteroids that block thyroid hormone synthesis, secretion, and peripheral effects usually ensure euthyroidism for the patient (1). However, in patients who are unable to use antithyroid drugs due to side effects or whose clinical control cannot be achieved despite their use, therapeutic plasma exchange (TPE) plays an important role before permanent treatment in ensuring the euthyroid status and regressing clinical findings (2).

Various studies have reported different results regarding the effectiveness of TPE in reducing hormone levels (3–8). Simşir et al. reported that they found a significant decrease in both fT3 and fT4 after TPE in 46 patients, 40 of whom had Graves' (4). Başer et al. reported a 57% and 73% decrease in the average sT4 and sT3 levels with TPE, respectively (5). In their retrospective study of 22 patients, Keklik et al. found that TPE decreased fT4 and fT3 levels while increasing TSH levels (9). Saie et al. retrospectively evaluated 22 patients who had TPE for refractory thyrotoxicosis and found a 48% (p=0.001) decrease in fT4 and a 52% (p=0.001) decrease in fT3 levels (10). This study aimed to evaluate the results of TPE application before thyroidectomy in patients with Graves diagnosis.

### MATERIAL AND METHOD

#### Patient Population

Adults with Graves' diagnosis who were followed up in Inönü University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases and Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, in whom antithyroid drugs could not be used due to side effects or clinical control could not be achieved despite their use, and TPE was used for preoperative preparation, were included in our study. Patients under the age of 18, with thyrotoxicosis from a cause other than Graves' disease, or with missing data were excluded from the study.

The Inonu University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approved this observational, retrospective cohort study with approval number 2022/4320, and the study was carried out in accordance with the ethical standards outlined in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. Written informed consent was obtained from all participants.

#### Data Collection Tools

Demographic information and laboratory (TSH, sT4, sT3, Anti-TPO, Anti-TSH) findings were recorded from written and electronic files. Laboratory parameters were measured before and after TPE.

#### Thyroid Function Tests

We measured all patients' TSH (mIU/l), fT4 (ng/dl) and fT3 (pg/ml) values using the chemiluminescence method with DxI 800 model device (Beckman Coulter, Inc. 4300N, Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835 USA). The reference ranges were as follows: 0.93-1.70 ng/dL for fT4, 2.0-4.4 ng/L for ST3, 0.27-4.20 mU/L for TSH, 3600-10200/mm<sup>3</sup>, for white blood cells (WBC) 1700-7600/mm<sup>3</sup> for neutrophil (NE) 13.6-17.2 g/dL for hemoglobin (HGB), and 150000-450000/mm<sup>3</sup> for platelet (PLT).

We diagnosed our patients with Graves' following the definition of the previously published American Thyroid Association Guideline (11).

### **Therapeutic Plasma Exchange Procedure**

TPE procedure was performed using Plasmart 400 filter with SWS-5000 A (SWS Medical Group, in China) device. Plasma exchange is a therapeutic procedure in which the patient's plasma is extracted from blood components and replaced with a colloid replacement solution (albumin and/or plasma) (12). The TPE procedure was performed through a central venous catheter in all of our cases. At each session, the plasma volume was changed, and the plasma volume was calculated using the patients' sex, height, weight, and hematocrit. Fresh frozen plasma was used as a replacement fluid in all cases. The blood flow rate was 60-80 ml/min. During the procedure, unfractionated heparin was used as an anticoagulant for the extracorporeal circuit. The frequency and number of TPE sessions were determined based on sT4 and sT3 levels, mainly based on the patients' clinical course. Each TPE session lasted 110-120 min.

### **Statistical Analysis**

SPSS software (ver. 22.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for all analyses. This study includes a specific small group of cases. The patients' distribution and their descriptive data were reported. In order to compare laboratory parameters measured before and after TPE, we used the Wilcoxon test. In the tables, quantitative variables were specified as median (minimum-maximum) values, while categorical variables were specified as number (n) and percentage (%).

### **RESULTS**

The median age was 42 years (26-68), while the female/male ratio was 3/2. All patients received varying doses of methimazole or propylthiouracil (PTU),  $\beta$ -receptor antagonist, propranolol and 0.5-1 mg/kg methylprednisolone and 2 cases received cholestyramine. The median value of the number of TPEs performed on the patients was 5 (3-10). Patients' characteristics, and values of biochemical parameters before and after TPE were shown in Tables 1 and 2.

Table 1. Clinical characteristics and treatments of patients receiving TPE for hyperthyroidism

	Age	Sex	Diagnosis and Duration (years)	Other Tx before TPE	Number of TPE Sessions	Normalization of free thyroid hormone levels with TPE
Case 1	26	Female	Graves', 2	Methimazole, PTU, Propranolol, Methylprednisolone	3	Yes
Case 2	37	Female	Graves', 3	Methimazole, Propranolol, Methylpredn	5	Yes
Case 3	42	Female	Graves', 15	Methimazole, Propranolol, Methylprednisolone, Cholestyramine	6	Yes
Case 4	50	Male	Graves', 8	Methimazole, PTU, Propranolol, Methylprednisolone, Cholestyramine, Lithium	10	Yes
Case 5	68	Male	Graves', 4	Methimazole, PTU, Methylprednisolone	4	Yes

Table 2. The evaluation of the effect of therapeutic plasma exchange on hormones

	Before TPE	After TPE	p
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
TSH (mIU/L)	0,01 (0,00- 0,09)	0,01 (0,00- 0,09)	>0.05 <sup>a</sup>
st4(ng/dL)	6.3 (3.14- 10.04)	1.44 (1.26- 1.9)	<0.001 <sup>a</sup>
st3 (pg/mL)	19.25 (13,53- 32.2)	3.1 (1.48- 4.1)	<0.001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Wilcoxon test

### **Case 1**

A 26-year-old female patient, who had been using methimazole 2x5 mg and propranolol 2x20 mg for 2 years due to the diagnosis of Graves', applied to our clinic with complaints of fatigue and palpitation. On physical examination, the patient's temperature was measured as 36°C, heart rate as 78 beats/min, and blood pressure as 120/70 mmHg. Her skin was moist and she had exophthalmos. Values found in the patient's laboratory measurements were evaluated as methimazole side effects: TSH <0.01 mIU/L, st4: 6.3 ng/dL, st3: 19.25 pg/mL, Anti-TSH: 17.25 IU/L, Anti-TPO: 426.4 U/MI, WBC: 4300/mm<sup>3</sup>, NE: 1300/mm<sup>3</sup>, HGB: 11.4 g/dL and PL: 215000/mm<sup>3</sup>. Thyroid sonography was supportive of Graves' disease, and thyroid gland sizes were significantly increased, as was heterogeneity in

the gland parenchyma and gland blood supply, with no nodules observed. Methimazole was discontinued, PTU started at 3x100 mg/day, leukopenia persisted, and methylprednisolone 2x16 mg/day was started. It was decided to apply TPE preoperatively to the patient who was scheduled for thyroid surgery. Since the measurements were as fT4:7.7 ng/dL, fT3:20.09 pg/mL after the first TPE session, 1 more TPE session was performed 1 day later. Since it was found that T4: 6.6 ng/dL and fT3: 14.8 pg/mL in laboratory measurement, 1 more sessions of TPE was applied and fT4: 1.9 ng/dL fT3: 4.1 pg/mL decreased. A total thyroidectomy was performed 1 day later. Pathological examination showed changes consistent with Graves' disease. Levothyroxine (LT4) 50 mcg/day was initiated for postoperative hypothyroidism.

## Case 2

Preoperative thyrotoxicosis was detected in a 37-year-old female patient who was diagnosed with type 1 diabetes mellitus (DM) and Graves' disease 3 years ago and was followed up in the cardiology clinic due to the fatigue and palpitation complaints for 3 months and decided to be performed coronary artery bypass graft surgery (CABG) on. The patient was using insulin aspart and glargine, acetylsalicylic acid, isosorbide mononitrate, atorvastatin, methimazole and propranolol. After the values stated in the following were measured in laboratory measurements, therapeutic plasmapheresis was performed on the patient: TSH <0.09 mIU/L, st4: 3.14 ng/dL, st3: 13.53 pg/mL, Anti-TSH: >40 IU/L, Anti-TPO: 426.2 U/MI, WBC: 8900/mm<sup>3</sup>, NE: 5460/mm<sup>3</sup>, HGB:11.4 g/dL, PLT: 330000/mm<sup>3</sup>. After the first TPE session, fT4 was measured as 2.91 ng/dL, fT3 as 6.2 pg/mL, and 2 more TPE sessions were performed. After the third TPE session, sT4 was measured as 2.02 ng/dL and sT3 as 4.26 pg/mL. After 2 more sessions of TPE, the patient's thyroid hormone levels normalized (st4: 1.3 ng/dL, st3: 2.78 pg/mL), and was referred to the cardiovascular surgery department for CABG.

## Case 3

A 42-year-old female patient who had surgery for a thyroid mass and Graves' disease 15 years ago and was diagnosed with papillary thyroid carcinoma after surgery received postoperative radioactive iodine treatment. While the patient was in remission until last year, she had surgery about 8 months ago due to a mass in the thyroid lodge. The patient, who was diagnosed with recurrent papillary carcinoma, had been receiving methimazole 100 mg, cholestyramine 1x4 gr, dideral 3x1, and methylprednisolone 2x16 mg treatment in an external center for the previous four months due to hyperthyroidism, but the hyperthyroidism could not be suppressed. Therefore, the laboratory measurements of the patient who was referred to our center were as follows: TSH <0.00 mIU/L, st4: 10.04 ng/dL, st3 >20 pg/mL, Anti-TSH: 18.8 IU/L, Anti-TPO: 52.2 U/MI, WBC: 5.15 1000/mm<sup>3</sup>, NE: 2.30 1000/mm<sup>3</sup>, HGB:12.6 g/dL, PLT:176 1000/mm<sup>3</sup>. In thyroid sonography, residual tissue with a size of 42x40 mm in thyroid lodges was observed. Thyroid recurrence tissue with a high SUVmax was observed in the neck in PET-CT imaging with the prediagnosis of papillary carcinoma (SUVmax: (7,8). Thyroid scintigraphy showed that the residual thyroid tissue was hyperactive. Thereupon, preoperative TPE was applied to the patient. Since fT4 was detected as 5.54 ng/dL, and fT3 as 17.71 pg/mL in the patient's laboratory measurements after the first plasmapheresis, 3 more sessions of TPE were performed on the patient. After the 4th session of TPE, since the patient's fT4 was measured as 4.15 ng/dL and fT3 as 4.05 pg/mL, 2 more sessions of TPE were performed every other day. After the 6th TPE session, fT4 was measured as 1.44 ng/dL, fT3 as 1.48 pg/mL and the patient was referred for thyroidectomy.

## Case 4

A 50-year-old male patient was diagnosed with Graves' disease 8 years ago, and he was being followed with euthyroidism under methimazole treatment. The patient's treatment was revised to PTU 3x1 due to the development of thyrotoxicosis. After 1 week, maculopapular rash and petechiae occurred on her legs. In laboratory measurements, TSH was found to be <0.001 mIU/L, st4 to be 5.54 ng/dL, st3 to be 18.32 pg/mL, Anti-TSH to be 19.27 IU/L, Anti-TPO to be 759.4 U/ml, WBC to be 2750/mm<sup>3</sup>, NE to be 1060/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (HGB) to be 9.4 g/dL, and PLT to be 8,000/mm<sup>3</sup> PTU treatment was discontinued and propranolol 4x40 mg, lithium 3x300 mg, colestyramine 3x4 g and methylprednisolone 1x80 mg were initiated. There were no abnormal findings in the bone marrow aspiration biopsy examination. In the thyroid sonography, findings supporting Graves' (hypoechoic heterogeneous appearance in the parenchyma structure, thin septations in places and increased vascularity) were observed. As fT4 was measured as 2.38 ng/dL and fT3 as 6.35 pg/mL after 3 days, 4 TPE sessions were applied and then fT4 was measured as 1.26 ng/dL and fT3 as 3.1 pg/mL. After 2 days, fT4 was measured as 3.75 ng/dL and fT3 as 10.42 pg/mL. After 9 intermittent TPE sessions, fT4 was measured as 1.75 ng/dL and fT3 as 4.05 pg/mL, and total thyroidectomy was performed. The pathological analysis found changes compatible with Graves' disease (diffuse colloid hyperplasia). LT4 50 mcg/day was initiated for postoperative hypothyroidism.

## Case 5

A 68-year-old male patient applied to our clinic with complaints of weakness, fatigue, anorexia, weight loss and palpitation that had been continuing for 1 month. According to the patient's history, the patient was diagnosed with Graves', Type 2 DM, benign prostatic hyperplasia, and had a history of CABG (4 years ago) and the use of acetylsalicylic acid, atorvastatin, clopidogrel, metformin, methimazole, and alfuzosin. The thyroid treatment of the patient who was hospitalized for atrial fibrillation with a high ventricular rate was stopped about 1 week ago when the enzyme values of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase increased by 5 times compared to normal. Despite the treatment with methylprednisolone 1x80 mg for 1 week, no significant response was present. The patient's laboratory measurements results were as follows: TSH <0.01 mIU/L, fT4: 7.52 ng/dL, fT3: 32.2 pg/mL, Anti-TSH: 10.20 IU/L, Anti-TPO: 42 .50 U/MI, WBC: 10.9 1000/mm<sup>3</sup>, NE: 8.2 1000/mm<sup>3</sup>, HGB: 12.9 g/dL, PLT: 254 1000/mm<sup>3</sup>. Thyroid sonography revealed heterogeneous echogenicity and increased vascularity in the thyroid lobes, while thyroid scintigraphy revealed increased bilateral uptake and heterogeneous distribution. After the first TPE session, fT4 was measured as 4.53 ng/dL and fT3 as 13.15 pg/m. After the second session, fT4 was measured as 2.78 ng/dL and fT3 as 6.36 pg/mL. However, because st4 was measured as 2.99 ng/dL and st3 as 9.41 pg/mL after 1 day, the 3rd TPE session was performed. After the 3rd TPE session, fT4 was measured as 2.28 ng/dL and fT3 as 3.17 pg/mL. Since fT4 was measured as 2.38 ng/dL and fT3 was 6.35 pg/mL 3 days later, the 4th TPE session was applied and then fT4 was measured as 1.26 ng/dL and fT3 as 3.1 pg/mL. A total thyroidectomy was performed on the patient.

## Discussion

Euthyroidism was achieved in all of our 5 patients diagnosed with Graves' hyperthyroidism after TPE sessions. The clinical findings related to thyrotoxicosis improved and no complications related to TPE were found.

A thyrotoxic crisis typically occurs during surgery or within the first 18 hours after surgery and causes extreme hypermetabolism, hyperthermia, tachycardia, hypertension, coma, or even death (13,14). In order to minimize the risk of perioperative mortality, euthyroidism should be ensured before surgery (1,15). If euthyroidism cannot be achieved with conventional medical treatment, TPE can be considered. TPE has been used in patients with thyrotoxicosis, ATI toxicity, contraindications, or who are unable to achieve euthyroidism despite medical treatment since the 1970s (16). TPE removes thyroid hormones from circulation by replacing carrier proteins such as thyroxine-binding globulin, transthyretin, and albumin, to which more than 99% of T3 and T4 are bound, and decreases their concentration by providing new binding sites for free thyroid hormones in the circulation. It also contributes to the reduction of T3 production by removing 5' mono-deiodinase, which converts T4 to T3 (2, 3).

Various studies have reported different results regarding the effectiveness of TPE in reducing hormone levels (3–8). Simşir et al. reported a significant decrease in both fT3 and fT4 after TPE in 46 patients, 40 of whom had Graves' (4). Başer et al. reported a 57% and 73% decrease in the average sT4 and sT3 levels after TPE, respectively (5). Keklik et al. discovered that T4 and fT3 levels decreased while TSH levels increased in 22 patients who received TPE (9). Saie et al. studied 22 patients with refractory thyrotoxicosis who underwent TPE and found a 48% ( $p = 0.001$ ) and 52% ( $p = 0.001$ ) decrease in fT4 and fT3 levels after TPE, respectively (10). High thyroid hormones in the periphery were gone following TPE sessions in all of our patients, and euthyroid status was achieved. In our study, a statistically significant decrease was observed in fT4 and fT3 levels with TPE ( $p < 0.001$ ), but no significant change in TSH levels ( $p > 0.05$ ). None of our cases experienced complications during or after TPE. In addition, no complications were observed during the perioperative period. However, in contrast to these studies and ours, Ezer et al. found no significant decrease in fT3 and fT4 levels after TPE in a study in which they used TPE on 11 patients to achieve euthyroidism before thyroid or non-thyroid surgery (3). This may be due to technical differences in TPE and the heterogeneous sample group.

Achieving euthyroidism with TPE may be difficult in some patients with severe hyperthyroidism and may require more TPE sessions. Şimşir et al. reported that the median number of apheresis sessions was 4 (3-7) for 40 Graves' patients and 3 (1-7) for 6 non-Graves' patients ( $p > 0.05$ ) (4). Başer et al. found the mean number of plasmapheresis sessions required to be 4 in patients with toxic diffuse goiter and toxic diffuse multinodular goiter, while this value was 6.5 in patients with toxic adenoma and toxic diffuse multinodular goiter ( $p > 0.05$ ) (5). A recent study on the number of TPE sessions found that the average number of sessions per patient was 4, and patients who received one or more TPE sessions were compared (10). In the case of fewer than 4 TPE sessions, the authors could not identify any predictive factor that would determine the number of TPE sessions required (10). Similar to the literature, we found the median number of TPE sessions to be 5 (3-10).

Durmuş et al. found that a high fT3 level before TPE was an independent factor in predicting the need for additional TPE sessions in their retrospective study of 21 patients with hyperthyroidism who underwent TPE in the preoperative period (17). However, as far as we know, there are no predictive factors that have been used before to determine the number of TPE sessions required in severe cases. We could not perform a correlation analysis due to the limited patient number.

## Strength and Limitations

The limitations of our study are its retrospective nature and small sample size. Furthermore, since fresh frozen plasma was used as the replacement solution in all of the TPE applications in our study, it could not be compared to cases where albumin was used. More studies with larger samples will provide more reliable results, but conducting randomized and controlled studies for such serious and life-threatening clinical conditions is extremely difficult, and efforts in this direction may raise ethical causes.

## Conclusion

TPE's role in preoperative preparation in patients with severe hyperthyroidism is unclear in the literature, and the ASFA guidelines do not recommend TPE for any indication associated with thyrotoxicosis other than a thyroid storm. We concluded that TPE may be an alternative treatment option for achieving preoperative euthyroidism in selected cases where antithyroid drugs cannot be used due to side effects or clinical control is not achieved despite their use.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* [Internet]. 2003 [cited 2022 Dec 28];362:459–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12927435/>
2. Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2011 [cited 2022 Dec 28];15:522–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22107688/>
3. Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoglu I, Yildirim S. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Apher* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 28];24:111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484727/>
4. Simşir IY, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen AG. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 28];62:144-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29968224/>
5. Ozdemir Baser O, Cetin Z, Catak M, Koseoglu D, Berker D. The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthy-

- roidism. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 28];59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201205/>
6. Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S. Plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis: A case report. *J Clin Apher* [Internet]. 2004 [cited 2022 Dec 28];19:148–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15493048/>
7. Miljić D, Stojanović M, Ješić R, Bogadnović G, Popović V. Role of plasma exchange in autoimmune hyperthyroidism complicated by severe tiamazol-induced cholestatic jaundice. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 28];49:354–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756266/>
8. Jha S, Waghdhare S, Reddi R, Bhattacharya P. Thyroid storm due to inappropriate administration of a compounded thyroid hormone preparation successfully treated with plasmapheresis. *Thyroid* [Internet]. 2012 [cited 2022 Dec 28];22:1283–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23067331/>
9. Keklik M, Kaynar L, Yilmaz M, Sivgin S, Solmaz M, Pala C, Aribas S, Akyol G, Unluhizarci K, Cetin M, Eser B, Unal A. The results of therapeutic plasma exchange in patients with severe hyperthyroidism: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 28];48:327–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611685/>
10. Saïe C, Ghander C, Saheb S, Jublanc C, Lemesle D, Lussey-Lepoutre C, Leenhardt L, Menegaux F, Tresallet C, Buffet C. Therapeutic Plasma Exchange in Refractory Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 28];10:86–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777824/>
11. ATA Guidelines Tools - Hyperthyroidism [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: <http://eguideline.guidelinecentral.com/i/751899-hyperthyroidism/0?>
12. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz J. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 28];34:171–354. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180581/>
13. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2006 [cited 2022 Dec 28];35:663–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17127140/>
14. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* [Internet]. 2011 [cited 2022 Dec 28];21:593–646. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21510801/>
15. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* [Internet]. 2004 [cited 2022 Dec 28];28:1083–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15490061/>
16. Carter JN, Eastman CJ, Kilham HA, Lazarus L. Rational Therapy for Thyroid Storm. *Aust N Z J Med*. 1975;5:458–61.
17. Durmuş ET, Atmaca A, Özatlı D, Çolak R, Durmuş B. Efficacy of preoperative therapeutic plasma exchange in patients with hyperthyroidism and factors affecting the number of sessions. *Endocrine* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 28];76:101–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094312/>

\*\*Uzm. Dr. Salih CIRIK

\*\*Doç. Dr. Ömercan TOPALOĞLU

S-095

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## Operabl Akciğer Karsinomlarının Genel Özellikleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Dr. Salih CIRIK

### ÖZET

#### Operabl Akciğer Karsinomlarının Genel Özellikleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

**Giriş:** Çalışmamızda opere olan akciğer karsinomu tanılı hastaların genel özellikleri ve sağkalıma etki eden faktörler incelenmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda tanı anında evre 1, evre 2 ve evre 3A olup opere olan 202 akciğer karsinomu tanılı hastayı retrospektif olarak inceledik. İkinci primer malignitesi olan ve ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

**Bulgular:** Hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tümör boyutu, çıkarılan ve pozitif olan lenf nodu sayısı, tümörün histopatolojik alt tipi, tümörün gradesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı, tanı için kullanılan görüntüleme yönteminin çeşidi, sigara kullanım süresi, yapılan operasyon türü ve tümörün anatomik yerleşimi, tedavi başlangıcındaki toplam lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), nötrofil (NE), lenfosit (LY), monosit (MO) platelet (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, glukoz (GLU), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, C- reaktif protein (CRP) düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerin hastaların genel sağkalımı ve hastaliksiz sağkalımı üzerine etkileri araştırıldı

Genel sağkalım analizinde tanı anındaki yaş ve LVİ varlığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Patolojik tümör boyutu, LVİ ve PNİ parametreleri ise istatistiksel olarak hastaliksiz sağkalım için anlamlı bulundu.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaşlarının, patolojik tümör boyutunun, histopatolojik alt tipin, LVİ ve PNİ parametrelerinin; belirli cut-off değerleri kullanıldığında hastanın sağkalımını ve prognozunu öngörmede yararlı olabileceği bulundu.

**Anahtar kelime:** Operabl Akciğer Karsinomu, Prognoz, NLO, LVİ, PNİ



## ABSTRACT

### General Characteristics of Operable Lung Carcinoma and Factors Affecting Survival

**Introduction:** In this study, the general characteristics of operable lung carcinoma and the factors affecting survival were investigated.

**Material and Method:** In this study, we retrospectively reviewed 202 patients with stage 1, stage 2 and stage 3A lung carcinoma who were operated on at the time of diagnosis. Patients with second primary malignancy and severe heart failure were not included in the study.

**Results:** Age, sex, pathologic tumor size, number of removed and positive lymph nodes, histopathological subtype of tumor, tumor grade, presence of lymphovascular invasion (LVI) and perineural invasion (PNI), type of imaging method used for diagnosis, presence or absence of smoking and smoking duration, operation type and the anatomical location of the tumor, total leukocyte (WBC), hemoglobin (HGB), neutrophil (NE), lymphocyte (LY), monocyte (MO) platelet (PLT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total protein, albumin, glucose (GLU), creatinine, sodium, potassium, calcium, C-reactive protein (CRP) levels at the beginning of treatment were evaluated. The effects of these parameters on overall survival and disease-free survival of patients were investigated.

In the overall survival analysis, age at diagnosis and presence of LVI were found to be statistically significant. Pathologic tumor size, LVI and PNI parameters were statistically significant for disease-free survival.

**Conclusion:** In the present study, the age of the patients at the time of diagnosis, pathologic tumor size, histopathological subtype, LVI and PNI parameters; when certain cut-off values were used, were found to be useful in predicting patient survival and prognosis.

**Keywords:** Operable Lung Carcinoma, Prognosis, NLO, LVI, PNI

### SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee of Cancer
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ATBC</b>	: Alfa-Tokoferol, Beta Karoten Kanseri Önleme Çalışması
<b>CARET</b>	: Beta-Karoten ve Retinol Etkinlik Denemesi
<b>CRP</b>	: C- reaktif Protein
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T-lenfosit Antijeni 4
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECOG</b>	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
<b>ETS</b>	: Çevresel Tütün Dumanı
<b>EGFR</b>	: Epitelyal growth faktör
<b>EGFR-TKI</b>	: Epitelyal growth faktör –tirozin kinaz inhibitörü
<b>FDA</b>	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
<b>FDG</b>	: Fluoro-deoksi-D-glukoz
<b>GLU</b>	: Glukoz
<b>GST</b>	: Glutatyon S-transferaz
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>HLA</b>	: Hedef Hücrelerdeki İnsan Lökosit Antijeni
<b>IARC</b>	: Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı
<b>IASLC</b>	: Akciğer Kanseri Çalışması Uluslararası Birliği
<b>KHAK</b>	: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
<b>KHDAK</b>	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LCC</b>	: Büyük Hücreli Karsinom

<b>LVİ</b>	: Lenfovasküler İnvazyon
<b>LY</b>	: Lenfosit
<b>MDM2</b>	: Mouse Double Minute 2
<b>MERNİS</b>	: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
<b>MO</b>	: Monosit
<b>NLO</b>	: Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>PAH</b>	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
<b>PD1</b>	: Programlanmış ölüm proteini 1
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PNİ</b>	: Perinöral İnvazyon
<b>RFA</b>	: Radyofrekans Ablasyonu
<b>RT</b>	: Radyasyon Tedavisi
<b>SBRT</b>	: Stereotaktik Gövde Radyasyon Tedavisi
<b>SEER</b>	: Gözetleme, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
<b>SIADH</b>	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu
<b>SSC</b>	: Skuamöz Hücreli Karsinom
<b>TCR</b>	: T hücre reseptörlerinin
<b>TKI</b>	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
<b>TSNA</b>	: Tütüne Özgü N-nitrozamin
<b>VATS</b>	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
<b>WBC</b>	: Lökosit
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1** Kanser Türlerine Göre Ölüm Sayıları  
**Şekil 2.2** DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması  
**Şekil 4.1** Cinsiyete Göre Hasta Sayısının Dağılımı  
**Şekil 4.2** Tümör Yerleşimine Göre Hasta Sayısı  
**Şekil 4.3** Operasyon Türüne Göre Hasta Sayısı  
**Şekil 4.4** Görüntüleme Türüne Göre Hasta Sayısı

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1** AJCC 7. Baskı TNM Evrelemesi  
**Tablo 4.1** Yaşın Hastalısız ve Total Sağlık Üzerine Etkisi  
**Tablo 4.2** Patolojik Tümör Boyutları

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir, kadın popülasyonunda ise ikinci sırada yer almaktadır. Aynı zamanda, tüm kanser türleri arasında önde gelen ölüm nedenidir (1). Her yıl dünyada yaklaşık 2.1 milyon yeni akciğer kanseri vakası kaydedilmektedir ve yıllık ölüm yaklaşık olarak 1.8 milyon kişidir (2). Teşhis anında, hastaların sadece %15'i hastalığın ilk aşamasındadır. Cerrahideki ilerlemelere ve yeni kemoterapötik ajanlara rağmen, son 20 yılda hastalığın prognozunda ve sağkalımında çok fazla ilerleme sağlanamamıştır (3). Hastaların toplam sağkalım yüzdesi, tüm evreler ve histolojik tipler için % 12 olarak tespit edilmiştir (4). Günümüzde sigara içmenin, akciğer kanserinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir (5). Akciğer kanseri vakalarında yapılan araştırmada, uzun süreli sigara kullanımı erkeklerde yaklaşık % 90, kadınlarda ise % 78 oranında tespit edilmiştir (6). Akciğer kanseri riski, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile birlikte artmaktadır. Ancak sigara içen bireylerin birçoğunda akciğer kanseri görülmez iken, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 10-15'ini sigara içmeyen bireyler oluşturmaktadır (7). Bu nedenle, akciğer kanseri etiolojisinde sigara dumanına, farklı tipte profesyonel kanserojenlere veya hâlihazırda var olan malign olmayan akciğer hastalıklarına maruz kalma gibi diğer nedenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (8).

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız opere olup akciğer kanseri tanısı alan 202 vakamızda yaş, cinsiyet, evre, patolojik alt tip, tümörün grade sınıfı, tanı koymada kullanılan görüntüleme çeşidi, nüks durumu, bazı laboratuvar parametreleri, operasyon türü, tümörün anatomik konumu, tedavide kullanılan kemoterapi çeşidi ile genel ve hastalıklı sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Bulaşıcı olmayan hastalıklar günümüzde küresel ölümlerin çoğundan sorumludur. Bu grupta yer alan kanserin, 21. yüzyılda dünyanın her ülkesinde yaşam süresinin azalmasının en büyük sebebi olması beklenmektedir. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre, kanser 172 ülkenin 91'inde 70 yaşından önce ilk veya ikinci ölüm nedeni iken, 22 ülkede üçüncü veya dördüncü sıradadır (9).

Kanser insidansı ve mortalite dünya çapında hızla artmaktadır. Dünya genelinde hızlı nüfus artışı ve yaşlanmanın da etkisi ile kanserin önde gelen ölüm sebebi olarak öne çıkmasının bir sonucu olarak, birçok ülkede kansere kıyasla inme ve koroner kalp hastalığının ölüm oranlarında belirgin düşüş izlenmektedir (10,11).

Akciğer kanseri, akciğer parankiminden veya solunum yolundan köken alır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu ayrım evreleme, tedavi ve prognoz için önem arz etmektedir. Diğer hücre tipleri ise akciğerde ortaya çıkan malignitelerin yaklaşık olarak %5'lik bir kısmını oluştururlar (12).

Tüm dünyada akciğer kanseri, 2018’de tahmin edilen 2.1 milyon yeni tanı akciğer kanseri vakası ve 1.8 milyon ölüm sayısı ile kanser insidansı ve kansere bağlı ölümünün en sık nedeni olmaya devam etmekte olup, %18.4 ile kansere bağlı ölümlerin yaklaşık olarak 5’te 1’ini temsil etmektedir (13).

Akciğer kanseri, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın bakıldığında en sık teşhis edilen kanser (toplam vakaların %11.6’sı) türü olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanseri, erkekler arasında en sık görülen kanser ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenidir. Kadınlar arasında meme kanseri en sık tanı alan kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümün en sık nedenidir, bunu insidans için kolorektal ve akciğer kanseri izlerken, mortalite için akciğer kanserleri ikinci sırada yer almaktadır (13).

Son 100 yılda akciğer kanseri nadir bir hastalık olmaktan çıkıp küresel bir soruna dönüşmüştür (14). Akciğer kanserinin bilimsel literatüre girmesi 1400’lü yılların başında, Almanya ve Çek Cumhuriyeti sınırında çalışan madencilerin % 50’sinin dağ hastalığı adı verilen bir akciğer hastalığından ölmesine dayanmaktadır (15). 1879’da Harting ve Hesse madencilerin 20 tanesine otopsi yaptılar ve dağ hastalığı tanısı alan bu hastaların % 75’inde pulmoner sarkomu tarif ettiler. Toz inhalasyonunun, bu hastalığın nedensel bir faktörü olduğu ve sonrasında da bu hastalığın akciğerin skuamöz hücreli karsinomu olduğu tanımlanmıştır (16). 1920’lerde ve 1930’lardaki araştırmacılar akciğer kanserinin potansiyel etiyolojik ajanları olarak radyasyon ve radon gazını tanımladılar. 1930’larda akciğer kanseri görülme sıklığı arttıkça, Ochsner ve DeBakey hastaları arasında artan akciğer kanseri sayısını gözden geçirdiler ve sigara dumanı solunmasının olası sorumlu bir faktör olduğu sonucuna vardılar (17).

Sir Richard Doll ve Austin Hill 1950’deki bir makalesinde, akciğer kanserinin sigara içiciliği ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya koydular (18). Şu anda da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olan akciğer kanserinden ölümlerin çoğunun (% 80 ila 85) sigara içmeye doğrudan atfedildiği bilinmektedir (19).

## 2.2. Etiyoloji

### 2.2.1. Sigara

Tütün, Columbus’un zamanından bu yana ABD’nin kültürel ve ekonomik yapısının bir parçası olmuştur. İlk zamanlarda borularda çiğnenen veya tütsülen tütün, 1800’lerin ortalarında sigara sarma makinelerinin geliştirilmesinden sonra sigara formunda yaygın olarak kullanılmaya başlandı. I. Dünya Savaşı’ndan önce ABD’de sigara kullanımı mütevazı olarak nitelendirilebilecek bir oranda idi. 1900’de Wynder ve Graham, bir yetişkinin yılda ortalama 100 adetten daha az sigara içtiğini tahmin ediyorlardı (20). 1960’lı yılların ortalarında kişi başına yılda yaklaşık 4300 sigara daha artarak bu sayı kişi başına yılda yaklaşık 4400 sigaraya ulaştı (21).

1964 yılında, ABD Halk Sağlığı Servisi, sigara içmeye ve sağlığa etkileri üzerine bir dönüm noktası raporu yayımladı (22).

Raporda, “Sigara içmek, düzeltici önlemlerin alınması için ABD’de yeterli öneme sahip bir sağlık tehlikesidir.” sonucuna varıldı. Raporun yayımlanmasından bu yana, ABD’de yıllık kişi başına düşen sigara tüketimi azaldı (21). Dube ve meslektaşlarının son raporuna dayanarak, 18 yaşından büyük tüm Amerikan yetişkinlerin % 20.6’sının sigara içmeye devam ettiği tahmin edilmektedir. Sigara içenlerin % 80.1’i her gün, % 19.9’u ise bazı günlerde sigara içtiği belirtilmektedir. Kadınların % 17.9’u sigara kullanırken bu oran erkeklerde % 23.5’dir (23).

1938'de Pear'in sigara kullanımıyla ilgili yaptığı çalışma, sigara içmenin erken ölüm riskinde artışa neden olduğundan bahseden ilk bilimsel çalışmadır (24). Hastalardaki gözlemler ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, tütünün yanması sonucu oluşan katranın kanserojen bir ajan olduğunu göstermiştir (25). 1941'de Ochsner ve DeBakey, akciğer karsinoması incelemelerinde, “akciğer kanseri oranındaki artışın, büyük ölçüde sigara içimindeki artıştan kaynaklandığına dair kesin bir inancımız var.” dediler (26).

1950'de iki büyük dönemli epidemiyolojik çalışma, tütün içiminin bronkojenik karsinomda nedensel bir faktör olarak rol oynadığını ortaya koydu (18,27). Birleşik Krallık'ta yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, Doll ve Hill, akciğer kanseri ile sigara kullanım miktarının akciğer kanseri gelişimine etkisi arasındaki ilişkiyi tanımladı (18). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir başka vaka kontrol çalışmasında, Wynder ve Graham erkeklerde 605 akciğer kanseri vakasını kanserli genel erkek hastane popülasyonuna kıyasla inceledi. Araştırmacılar, akciğer kanserlerinin % 96.5'inin uzun yıllar boyunca orta ila yoğun sigara içen erkeklerde olduğunu buldular. Yazarlar, aşırı ve uzun süreli tütün kullanımının, akciğer kanserinin indüklenmesinde önemli bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır; sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin nadir olduğunu belirtmişlerdi (ancak, şu anda durum böyle değil) (27).

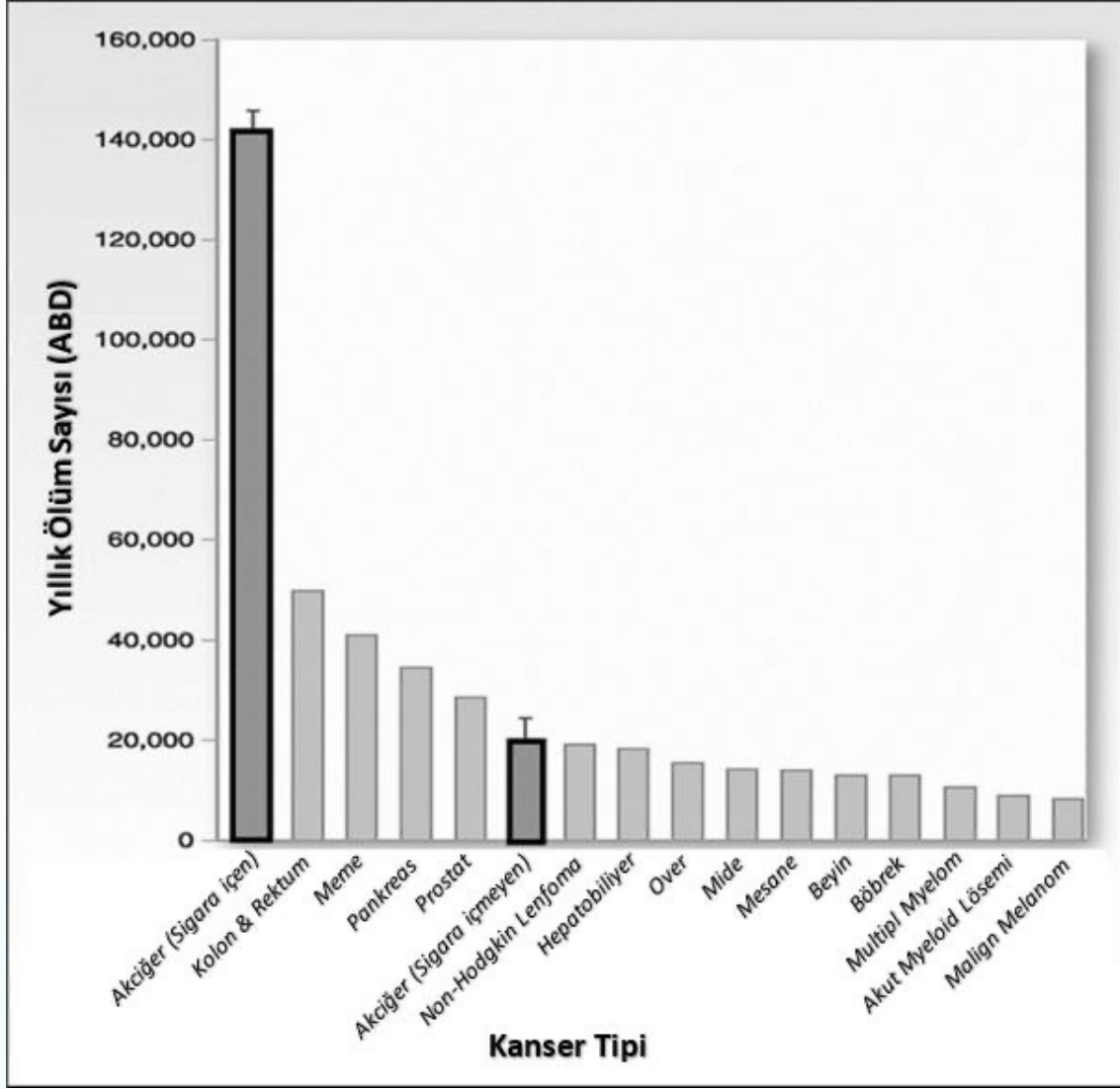
Sigara dumanı, gaz halindeki ve parçacık halindeki bileşiklerden oluşan kompleks bir aerosoldür. Duman, ana duman ve yan duman bileşenlerinden oluşur. Ana duman, havanın sigaradan solunması yoluyla üretilir ve sigara içen için esas maruziyet kaynağıdır. Yan duman, sigaranın nefesler arasında yayılmasından oluşur ve çevresel tütün dumanının başlıca kaynağıdır. Tütün bağımlılığının temel belirleyicisi nikotindir. Katran ise nikotin ve su alındıktan sonra sigara dumanının toplam parçacık maddesidir. Katran maruziyeti, akciğer kanseri riskinin önemli bir bileşeni olarak görünmektedir. Sigara dumanının 4000'den fazla kimyasal bileşeni vardır: ana dumanın ağırlığının % 95'i 400 ila 500 gaz bileşigidir; ağırlığın geri kalanı ise 3500'den fazla partikül bileşeninden oluşur (28).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), tütün dumanında en az 50 kanserojen tanımlamıştır (29,30). Akciğer karsinomunda özellikle endişe verici görünen ajanlar, tütün işleme sırasında ve sigara içme sırasında nikotinin nitrozasyonu ile oluşan tütüne özgü N-nitrozaminlerdir (TSNA'lar). Ana duman, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozaminler ve benzen, vinil klorür, arsenik ve krom gibi diğer organik ve inorganik bileşikler dâhil olmak üzere birçok potansiyel kanserojen içerir. PAH'lar ve N-nitrosaminlerin kanserojen hale gelmesi için metabolik aktivasyonu gerekir. Bu bileşiklerin metabolik detoksifikasyonu da oluşabilir ve aktivasyon-detoksifikasyon arasındaki denge muhtemelen bireysel kanser riskini etkiler. Ayrıca radon ve çürüme ürünleri, bizmut ve polonyum gibi radyoaktif maddeler de tütün dumanında bulunurlar. TSNA'lardan, akciğer kanserinin en önemli indükleyicisi olarak görünen NNK, hem topikal hem de sistemik uygulamada kanserojen etki gösterir. TSNA'lar doğrudan tütün dumanının solunmasıyla akciğere iletilir. TSNA'lar aynı zamanda sistemik olarak da emilir ve akciğere pulmoner dolaşım yoluyla ulaşırlar. Alınan duman bileşenlerinin dozu, sadece sigaranın kendisine değil, aynı zamanda soluma süresine ve yoğunluğuna, bir filtrenin varlığına, yeterliliğine ve solumadan önce dumanın soğuma süresine de bağlıdır. Sigara kullanımının yoğunluğunu belirleyen birincil faktör sigara içen kişinin nikotin bağımlılığıdır ve sigaralar artık geçmişte olduğundan daha az nikotin ve katran içermesine rağmen, sigara içenler dakika başına daha yüksek nefesler ile daha yoğun bir şekilde sigara içmeye ve nikotin ihtiyaçlarını karşılamak için daha derin bir solumaya meyillidirler (31). Nikotin bağımlısı sigara tiryakileri düşük yoğunluklu sigara içerken, filtrenmemiş daha yüksek yoğunluklu sigaralara nazaran çok daha yoğun bir şekilde sigara içmektedir ve dumanın periferik akciğere daha derine solunması halinde, periferik akciğerde yüksek dereceli bronşlar ana bronşların aksine kanserojen içeren dumana maruz kalmaktadır. Periferik bronşlar

koruyucu epitel içermezler TSNA'lar da dâhil olmak üzere kanserojenlere maruz kalırlar ve böylece adenokarsinomun indüklenmesine sebep olurlar. NNN gibi tütün kanserojenleri, DNA'ya bağlanabilir ve sigara dumanındaki PAH gibi kansere neden olan bir kimyasal maddeye kovalent olarak bağlanan DNA parçaları olan DNA eklentileri oluşturabilir. Onarım işlemleri bu DNA eklentilerini kaldırabilir ve normal DNA'yı geri yükleyebilir veya hasar görmüş DNA içeren hücreler apoptoz yapabilir. NNN'ler, sonuçta kontrolsüz hücresel proliferasyon ve tümörizasyonu ile sonuçlanabilecek kritik onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin modülasyonunu içeren bir dizi sinyal yolu aktivasyonuna aracılık edebilir (32). NNN, K-ras onkogenlerinin aktivasyonu ile sonuçlanan DNA mutasyonları ile ilişkilidir. K-ras onkogen aktivasyonu, insan akciğer adenokarsinomlarının % 24'ünde saptanmıştır ve eski sigara içicilerindeki akciğer adenokarsinomunda bulunur ve bu tür mutasyonlar, tütün içimi bırakılsa bile geri dönüşümsüzdür (33-36). Ek olarak, tütün dumanının spesifik bir kimyasal bileşeni olan benzo [a] piren metaboliti, primer akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 60'ında anormal olduğu bilinen çeşitli p53 tümör baskılayıcı gen lokuslarına zarar verebilir. Tütün dumanında bulunan ilgili PAH'lar ayrıca diğer akciğer kanseri mutasyon noktalarını da hedefleyebilir (37,38). Uzun süreli sigara içenlerde akciğer kanseri göreceli riski, sigara içmeyenlere kıyasla 10 kat ile 30 kat arasında olduğu tahmin edilmektedir (39). Kümülatif akciğer kanseri riski sigara içmeyenlerde %1'den az iken bu oran ağır içicilerde %30'lara kadar yükselmektedir (40,41). Akciğer kanseri için tütün kullanımının en önemli değiştirilebilir risk faktörü olmaya devam ettiği konusunda soru işareti yoktur. Dünyadaki tüm kanser ölümlerinin % 20'sinin tütün içiminin ortadan kaldırılmasıyla önlenileceği tahmin edilmektedir. Bireysel duyarlılığın kanserojenizde bir faktör olduğu da açıktır.

Bununla birlikte, mevcut durumdan, genel küresel istatistikler, erkeklerde akciğer kanserlerinin % 15'inin ve kadınlarda % 53'ünün sigara içmeye atfedilemediğini ve dünyadaki tüm akciğer kanseri vakalarının % 25'ini sigara içmeyenlerin oluşturduğunu tahmin etmektedir (42). Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ayrı olarak değerlendirildiğinde, rahim ağzı, pankreas ve prostat kanserinden önce dünya çapında yedinci en yaygın kansere bağlı ölüm nedeni olarak yer alacaktır (43) (Şekil 2.1).





Şekil 2.1 Kanser Türlerine Göre Ölüm Sayıları

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kadınlarda akciğer kanserinin % 19'unun ve erkeklerde akciğer kanserinin % 9'unun hiç sigara içmeyenlerde olduğu tespit edilmiştir. Hiç sigara içmeyenlerde (40-79 yaş) akciğer kanseri için yaşa göre görülme oranı, erkekler için 100.000'de 11.2 ila 13.7 iken kadınlar için bu oran 100.000'de 15.2 ila 20.8 arasında değişmektedir. Aynı yaş grubundaki sigara içenlerde oranlar 12 ila 30 kat daha yüksektir (44). Yapılan çalışmalarda hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinde iki ana epidemiyolojik eğilim ortaya çıkmaktadır:

- 1- Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir.
- 2- Asya gibi dünyanın bazı bölgelerinde daha yaygındır (45).

Her ne kadar tüm histolojik akciğer kanseri tipleri sigara içimi ile ilişkili olsa da, sigara içenlerde, KHAK ve skuamöz hücreli karsinom için daha güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna karşılık, akciğer adenokarsinomu sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre daha yaygındır (46,47).

Hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserini tam olarak açıklayabilecek hiçbir baskın nedensel faktör olmamasına rağmen, önemli olduğu düşünülen risk faktörleri arasında; çevresel sigara dumanı, radon maruziyeti, iç mekan hava kirliliği, asbest ve arsenik gibi çevresel riskler ayrıca akciğer hastalığı öyküsü ve genetik faktörler yer almaktadır (48). Kanada'da yapılan bir popülasyon temelli vaka kontrol çalışmasında, mesleki maruziyetlerin, akciğer hastalığı öyküsünün ve ailede erken başlangıçlı kanser öyküsünün, sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri için önemli risk faktörlerinden olduğu bildirilmiştir (49). Hiç sigara içmeyen ve sigara içenlerde akciğer kanserleri arasında epidemiyolojik, klinikopatolojik ve moleküler farklılıklar vardır. Bazı araştırmacıların hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin farklı bir hastalık olabileceğini göstermesine neden olan farklılıklar bulunmaktadır. Mikroarray gen profili oluşturma çalışmalarında, akciğer adenokarsinomlarının heterojen olduğunu ve sigara içen ve hiç sigara içmeyenlerde kanser profillerinin farklı olduğunu bulunmuştur (50,51).

### 2.2.2. Yaş

Gelişmiş ülkelerde, nüfusun yaş ortalaması artmaktadır ve kanser yaşlıların hastalığı haline gelmektedir. Her ne kadar sigara içme sıklığı 65 yaş ve üstü kişilerde (% 9.3), 18 ila 24 yaşları arasında (% 21.4), 25 ila 44 yaşları (% 23.7) ve 45 ila 64 yaşları (% 22.6) olsa bile akciğer kanserli hastaların % 65'ten fazlası 65 yaşından daha yaşlıdır (52). Spesifik olarak, akciğer kanserli hastaların % 31.1'i 65-74 yaş arasında, % 29'u 75-84 yaş arasında ve % 8.3'ü ise 85 yaş ve üstüdür (53). Tanı sırasındaki ortalama yaş 70'in üzerindedir. Düşük sigara içme prevalansı ve yaşlı popülasyondaki yüksek kanser oranı arasındaki bu fark, muhtemelen mevcut yaşlı popülasyondaki sigara içme geçmişini yansıtmaktadır. Son on yılda, akciğer kanserinden insidans ve ölüm oranı 50 yaş ve altındaki kişiler arasında azalmış, ancak 70 yaş ve üstü kişiler arasında artmıştır (54). Akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı her iki cinsiyet için yaşla birlikte artımlı olarak azalır. “Yaşlı hastalar” genellikle 70 yaş ve üstü, “çok yaşlı” olanlar ise 80 yaşından büyükler olarak kabul edilir. 80 yaşından büyük hastalar, ABD’de akciğer kanseri olan tüm hastaların %14’ünü oluşturuyor, ancak tüm akciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturuyor. 85 yaş ve üstü akciğer kanseri hastalarının sayısının 2050'ye kadar dört katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Birkaç çalışma, yaşlı popülasyonda akciğer kanseri tedavisini incelemiştir. Son gözden geçirmeler, özellikle fonksiyonel olarak yaşlı olan ve akciğer kanserli yaşlı hastaların, erken dönem hastalıkları için cerrahi tedavi ve ileri hastalıklar için tek ajan kemoterapisi dâhil olmak üzere, genç hastalar için kullanılan birçok tedaviden yararlanabileceği sonucuna varmıştır (55,56).

### 2.2.3. Diyet ve Obezite

Diyetin tüm kanserlerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (57). Birçok rapor, diyet faktörlerinin akciğer kanseri riskinde rol oynadığını göstermektedir (58). A, C ve E vitaminleri gibi antioksidan vitaminlerin serumdaki düşük konsantrasyonları, akciğer kanserinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. A Vitamini hem hayvansal (retinol) hem de bitkisel (karotenoid) kaynağa sahiptir; sadece sebze bileşeninin akciğer kanserine karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle, belirgin bir karotenoid olan  $\beta$ -karoten'in akciğer kanserine karşı en büyük koruyucu etkiye sahip olan karotenoid çeşidi olduğu gösterilmiştir (59–61). C ve E vitaminlerinin (a-tokoferol) de koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (62,63).

Diyetin kanser gelişimi üzerindeki etkisine dair en çok alıntı yapılan raporlardan biri, 1957'de Western Electric Company tarafından istihdam edilen 40 ila 55 yaşları arasındaki yaklaşık 2000 erkeğin ayrıntılı diyet geçmişlerinin 19 yıldan fazla bir süredir takip edilip kaydedildiği prospektif bir araştırmaydı (64). Bu çalışmada,  $\beta$ -karoten alımı, akciğer kanseri insidansı ile ters ilişkiliydi, bu da  $\beta$ -karoten vitamininin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini ortaya koydu. Byers ve meslektaşları 1994'ten önce yayımlanan bu türdeki 27 çalışmayı değerlendirdiler ve karoten alımının en düşük çeyreğinde bulunan kişilerin, karoten alımının en yüksek çeyreğinde bulunan kişilere kıyasla akciğer kanseri riskinde yaklaşık % 50 ila %

100 artışa sahip oldukları sonucuna vardılar (65). Bu pozitif gözlemlere cevap olarak, vitamin takviyeleri ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmak için üç tane büyük çapta çalışma yapılmıştır. Ne yazık ki, bu çalışmalar vitamin takviyesinin akciğer kanseri riskini azaltmadığını hatta bazı durumlarda akciğer kanseri insidansını artırdığını gösterdi. Alfa-Tokoferol, Beta Karoten Kanser Önleme (ATBC) Çalışması, günlük  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten takviyesinin veya her ikisinin de dâhil olmak üzere kanser insidansını azaltıp azaltmayacağını belirlemek için tasarlanmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır (66). Çalışmaya Finlandiya'da 50-60 yaş arası 29.133 erkek sigara içicisi katılmış. Beklenmedik bir şekilde,  $\beta$ -karoten alan grupta, başlıca akciğer kanseri ve kalp hastalığına bağlı olarak beklenenden daha yüksek bir ölüm oranı tespit edilmiş. Omenn ve arkadaşları daha sonra, aynı zamanda randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma olan Beta-Karoten ve Retinol Etkinlik Denemesi (CARET) sonuçlarını bildirdi (67,68). Çalışma,  $\beta$ -karoten, A vitamini veya her ikisiyle de diyet desteğinin akciğer kanseri insidansını azaltıp azaltmayacağını belirlemek amacıyla yapıldı. Akciğer kanseri riskinin arttığı düşünülen 18.314 kadın ve erkek bu çalışmaya katıldı. CARET çalışması, özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere  $\beta$ -karoten ve retinol palmitat alan grupta “yararı olmadığı ve önemli oranda zararının olduğu konusunda açık deliller” nedeniyle 21 ay daha erken durduruldu (67,69). Hem A vitamini hem de  $\beta$ -karoten alan grupta, plaseboya göre mortalitede % 17, akciğer kanserleri insidansında ise % 28 artış gösterdi (70).

ATBC ve CARET denemelerinin bulguları nedeniyle, ek  $\beta$ -karoten ve A vitamini kullanımı önerilmemektedir. Magnezyum, çinko, bakır ve demir gibi bazı minerallerin diyetle yetersiz alınımının, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu yönünde iddiada bulunulmuştur; bununla birlikte ileriye dönük kohort çalışmalarında, toplam mineral alımı ile akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Diyet takviyesinin kanser kemoprevensiyonundaki rolü şu anda belirsizdir. Bununla birlikte, bu çalışmalar, yetersiz veya aşırı vitamin ya da diğer kimyasalların alınmasının potansiyel olarak zararlı olabileceğinin bir hatırlatıcısıdır (71,72).

Hollanda'daki büyük bir kohort çalışmasında meyve ve sebze yönünden zengin bir diyetin, halen sigara içenlerde eski sigara içicilerden daha güçlü bir şekilde kanser insidansını azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir (73). Bu çalışmada, etkiden özellikle sorumlu olan belirli bir sebze veya meyve türü tespit edilmemiştir. Ancak izotiyosiyanatlarla zengin, brokoli ve lahanaya gibi sebzelerin tüketilmesinin, akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (74). Çalışmaya katılanlar, izotiyosiyanatların eliminasyonunda önemli olan genler olan GSTM1 ve GSTT1 gen durumlarına göre sınıflandırıldıklarında, null geni olan bireylerde turpgillerden olan sebze tüketiminin koruyucu etkisi en iyi görülmüştür (74). Genel olarak, düşük meyve veya sebze alımının akciğer kanseri için 3 kat riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca, pişmiş meyve yerine çiğ meyve veya sebze tüketmenin, akciğer kanseri riskindeki bir azalmayla ilişkili olduğu, çünkü faydalı karotenoidlerin pişirmeyle imha edilebileceği ileri sürülmüştür (76). Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağlar ve lipitler dâhil olmak üzere bazı diyetle alınan besinlerin akciğer kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür (77-80). Akciğer kanseri üzerinde olumsuz etkisi olduğu bulunan diğer yiyecekler arasında, nitrosodimetilamin ve nitrit içeren, salam ve tuzlanmış-tütsülenmiş et ürünleri bulunur (81,82). Mevcut obezite salgını nedeniyle, diyet faktörlerinin tartışılması, aşırı kiloların akciğer kanserindeki rolünden bahsetmeden tamamlanamaz. 2005 yılında, dünyadaki yetişkin nüfusunun % 23.25'i (937 milyon kişi) fazla kilolu ve % 9.8'i (396 milyon) ise vücut ağırlığı endeksi (BKİ) 30 kg / m<sup>2</sup>'den büyük olan obezdi (83). Aşırı vücut ağırlığı, endometrial, meme ve kolorektal kanser için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir, fakat akciğer kanseri için artmış bir risk faktörü değildir. Renehan ve meslektaşları tarafından yapılan bir meta-analiz BMI ile akciğer kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu ve obezitenin koruyucu bir rolü

olabileceğini bildirmiştir (84). Ancak sigara içilmemesi durumunda BKİ ile akciğer kanseri arasındaki ilişki anlamlı değildi (85). Farklı bir çalışma, bel çevresinin sigara içenlerde akciğer kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (86).

#### 2.2.4. Genetik

Akciğer kanserinin patogenezinde; akciğer kanserine karşı duyarlılık, sigara dumanına maruz kalma veya maruz kalma olmadan belirli akciğer kanseri tiplerinin gelişimi ve bireyin biyolojik tedavilere karşı duyarlılığı ilgili genetik bir bileşen varlığı mevcuttur. Spitz ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir akciğer kanseri risk tahmin analizi, sigara içme öyküsü, çevresel tütün dumanına maruz kalma, mesleki olarak tozlara ve asbeste maruz kalma ve ailede kanser geçmişi gibi çok sayıda değişken parametreler içeriyordu (87,88). Hiç sigara içmeyenlerde, eskiden sigara içip bırakmış olanlarda ve halen sigara içenlerde ailede bir kanser öyküsü olmasının akciğer kanseri riski üzerindeki etkisini gösterdiler. Cassidy ve meslektaşları ayrıca, ailede erken başlangıçlı akciğer kanseri öyküsü olan (<60 yaş) kişiler için akciğer kanseri riskinin önemli derecede arttığını vurguladı (89). Son zamanlarda, Schwartz ve arkadaşları, akciğer kanserojenlerine karşı duyarlılık genetik belirteçlerine odaklanarak, akciğer kanserinin moleküler epidemiyolojisini incelediler (90). Duyarlılık genetik faktörleri arasında yüksek penetrasyonlu düşük frekanslı genler; düşük penetrasyonlu yüksek frekanslı genler ve edinilmiş epigenetik polimorfizmler vardır. Ailesel agregasyon üzerine yapılan çalışmalar, akciğer kanseri riskinde kalıtsal bir bileşen olduğu hipotezini desteklemiştir (91,92). 32 çalışmayı içeren bir meta-analiz, aile içinde akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde sigara içmeyenlerde bile akciğer kanseri riskinin 2 kat arttığını göstermiştir (93). Bailey-Wilson ve arkadaşları, aile bağlantı yaklaşımlarını kullanarak, ilk defa ailesel akciğer kanserinin 6q23-25 (146cM - 164cM) kromozomunda bölgeyle ilişkisini bildirmişlerdir. Bu kalıtımın etkisine sigara öyküsü ilavesi, akciğer kanseri için 3 kat artış riskiyle ilişkiliydi (94). CYP1A1'deki polimorfizmler ve bunların akciğer kanseri riskleriyle ilişkisi çelişkilidir. Le Marchand ve meslektaşlarının 16 çalışmasını içeren bir meta-analizde, CYP1A1 Ile462Val alleli ek olarak havuzda yapılan analizlerde, özellikle kadınlarda ve sigara içmeyen beyazlarda skuamöz hücreli karsinom riski açısından % 55 oranında önemli bir artış gözlenmiştir (95).

Glutasyon S-transferaz (GST) gen ürünleri elektrofilik bileşiklerin antioksidan glutation'a konjuge olmasına yardımcı olur. GSTM1 sıfır formunda nüfusun % 50'sinde ortaya çıkar ve Benhamou ve meslektaşları tarafından yapılan çalışmalar GSTM1 sıfır olan kişilerde % 17 oranında artmış akciğer kanseri riski gösterdi (96). Ye ve meslektaşlarının 53.000'den fazla vaka kontrolünü içeren daha yeni ve daha büyük bir meta analiz, GSTM1'nin sıfır olduğu kişiler arasında akciğer kanseri için % 18 artış riski gösterdi (97).

Amos ve arkadaşları, akciğer kanseri riskini etkileyen yaygın düşük penetrasyonlu alelleri tanımlamak için histolojik olarak doğrulanmış KHDAK'de etiketli tek nükleotid polimorfizmlerinin GWAS taramasını yaptı. Nikotinik asetilkolin reseptörü genlerini içeren bir bölge olan 15q25.1 kromozomunda akciğer kanseri için duyarlılık odağı belirlendiler (98).

Kanserojen ajanlara duyarlılık, mutajen duyarlılığındaki bireysel farklılıklardan da etkilenebilir. Spitz ve arkadaşları, DNA onarım kapasitesi ve akciğer kanseri risklerinin fenotipik çalışmalarını inceledi. Tekrarlayan tütün maruziyetine cevap olarak kronik enflamasyonun, akciğer tümörjenezisinde rol oynadığı teorize edilmiştir. İnterlökinleri kodlayan genler (IL-1, IL-6 ve IL-8), enflamasyonda rol oynayan siklooksijenaz enzimleri veya inflamasyon sırasında onarımda rol oynayan metaloproteazlar (MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-12) akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Tümör baskılayıcı genleri p53 ve p73, fare çift dakika 2 (MDM2) ve FAS ve FASL kodlayan apoptoz genleri de dâhil olmak üzere, akciğer kanseri duyarlılığına çeşitli hücre döngüsü ile ilişkili genler dâhil edilmiştir (99).

Birçok genetik ilişki çalışmasına rağmen, akciğer kanseri için yüksek riskten sorumlu olan spesifik genler yeterince anlaşılmamıştır. Çevresel Kanserojenlere Karşı Genetik Duyarlılık ve Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu gibi işbirlikçi çalışmalarda daha büyük çalışma örnek büyüklükleri elde etmek için bulgular bir araya getirilmekte olup teknoloji ilerledikçe, sigara bırakma, tarama ve önleme programlarında yoğun çabalar da dâhil olmak üzere, spesifik müdahalelerde, akciğer kanseri için genetik olarak yüksek risk olarak tanımlanan alt grupları hedeflemek mümkün olabilir (100).

### 2.2.5. Diğer Akciğer Hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kortikosteroidlere yanıt veren kronik enflamasyonla karakterizedir ve kronik enflamasyonun, akciğer kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bazı malign olmayan hastalıklar, akciğer kanseri gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. En güçlü ilişki KOAH ile olan ilişkidir. Sigara içmek hem akciğer kanseri hem de KOAH'ın temel nedenidir. Akciğer kanserli hiç sigara içmeyen kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hava akımı obstrüksiyonu varlığı ile akciğer kanseri gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (101).

Hava akımı tıkanıklıklarının akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğuna dair başka çalışma ve kanıtlar da mevcuttur (102,103). Büyük kohortlarda yeni yapılan çalışmalar, KOAH'ın, özellikle erkeklerde, akciğer kanseri riskinin artmasıyla önemli derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (104,105). KOAH, akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 40 ila % 70'ini etkilediği için, bir arada bulunan akciğer kanseri ve KOAH, yaygın olarak sigara içmeye maruz kalmayı yansıtır. Yeni tanı almış akciğer kanseri hastalarında KOAH prevalansı, eşleşen sigara içicilerinden 6 kat daha yüksekti, bu durum da KOAH'ın kendisinin, akciğer kanserinin patogenezi ile potansiyel ilişkisi olan önemli bir bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (106).

KOAH hastaları ile ilgili geniş bir retrospektif çalışmada, düşük doz inhaler kortikosteroid alan ya da hiç inhaler kortikosteroid almayan hastalarla, yüksek dozda inhaler kortikosteroid kullanan hastalar karşılaştırılmış. Yüksek dozda inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda akciğer kanseri riskinin anlamlı bir düzeyde daha düşük olduğunu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar inhaler kortikosteroidlerin, KOAH'lı hastalarda akciğer kanserinde kemoproventif bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (107).

Yang ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tütün dumanına maruz kalma ve KOAH'ın etkileri standardize edildikten sonra  $\alpha 1$ -antitripsin eksikliği taşıyıcılarının akciğer kanseri için daha yüksek bir risk olup olmadığı test edildi. Çoklu bir lojistik regresyon analizi kullanarak, iki paralel vaka kontrol grubundan  $\alpha 1$ -antitripsin eksikliği taşıyıcıları arasında önemli ölçüde artmış bir akciğer kanseri riski (yaklaşık 2 kat artan risk) buldular (108).

İnterstisyel fibrozis, akciğer kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Hubbard ve arkadaşları, idiyopatik pulmoner fibrozis hastaları ve 5884 kontrol hastası dâhil edilerek yaptıkları çalışmada fibrozisli hastalarda akciğer kanseri insidansının belirgin şekilde arttığını gösterdiler (109).

### 2.2.6. Enfeksiyonlar

Akciğer kanserinde etiyolojik bir faktör olarak bazı enfeksiyonlar suçlanmaktadır, ancak bu konu hâlen tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Onkogenik virüslerin, akciğer kanserinin bir nedeni olduğu iddia edilmektedir. Jaagsiekte koyun retro virüsünün neden olduğu koyun pulmoner adenomatozisi üzerine yaptığı çalışmalarda, insan bronşiyoloalveoler karsinomuna patolojik

benzerlikler tespit etmiş ancak bu iki hastalığı birbiri ile ilişkisini ve virüslerin insan bronşiyoloalveoler karsinom gelişimine dâhil olduğunu kanıtlamamıştır (110).

Bazı hipotezler, diğer dokularda karsinoma neden olduğu bilinen insan papilloma virüsü (HPV) için potansiyel bir rol öne sürdü. HPV'nin bronşiyal skuamöz hücreli lezyonlara olası etkisini ilk olarak, kadın genital kanalında yerleşik HPV kondilomatoz lezyonlarına benzeyen bronşiyal karsinomlardaki epitelyal değişiklikleri tanımlayan Syrjänen öne sürmüştür. Skuamöz hücreli karsinomlu akciğer kanseri dokularında HPV DNA tespit etmiştir (111). HPV 16 ve 18 serotipleri, akciğer kanseri ile diğer serotiplerden daha fazla ilişkilidir. Bu HPV serotiplerinden elde edilen E6 ve E7 onkogenlerinin, genetik hasara oldukça eğilimli olan insan trakeal epitel hücrelerini malignleştirildiği gösterilmiştir (112).

Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinomu ile ilişkili Epstein-Barr virüsü, Asya hastalarında nadir görülen bir akciğer kanseri şekli olan lenfoepitelyoma benzeri karsinom ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişki Batı popülasyonunda gözlenmemiştir (113).

Akciğer kanseri etiyojisinde rol oynadığı iddia edilen diğer virüsler arasında BK virüs, JC virüs, insan sitomegalovirüs, simian virüsü 40 ve kızamık virüsü vardır; ancak, çalışma sonuçları yetersizdir (114–117).

Daha yakın bir zamanda, yeni bir virüs olan Torque teno virüs DNA'sı, akciğer kanserli idiyatik pulmoner fibroz hastalarında yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Bu durum Torque teno virüs enfeksiyonunun, idiyatik pulmoner fibroziste akciğer kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürse de, bulguları doğrulamak ve klinik önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (118). Ayrıca, özellikle sigara dumanına maruz kalan bireylerde, akut solunum yolu enfeksiyonunun yaygın bir nedeni olan Chlamydia pnömonisinin, akciğer kanseri karsinogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (119).

Bazı çalışmalar, akciğer tüberkülozu ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Tayvan'dan yapılan bir kohort çalışmasında, tüberküloz hastalarında akciğer kanseri riski, KOAH ve akciğer kanseri dışındaki sigaraya bağlı kanserler gibi kafa karıştırıcı faktörleri ayarladıktan sonra risk oranı 3.3 olarak görülmüştür. Tüberkülozun etkisi, KOAH veya diğer sigara ile ilişkili kanserler ile kombine edildiğinde daha da fazla tespit edilmiştir (120). Diğer araştırmacılar, tüberküloza bağlı inflamasyon ve skarlaşmanın akciğer kanseri patogenezine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (121).

### 2.2.7. Çevresel Tütün Dumanı ve Pasif İçicilik

Çevresel tütün dumanına (ETS) maruz kalma derecesi ile akciğer kanseri gelişiminin göreceli riski arasında doza bağlı bir ilişki ile risk artışına katkıda bulunabildiği gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışma, erişkinlikten önceki 25 yıl veya daha fazla sürede sigara içen hane halkının maruz kalınmasının akciğer kanseri riskini iki katına çıkardığını; 25 yıldan az maruz kalmanın ise riski arttırmadığı gösterilmiştir.

Araştırmacılar, sigara içmeyen bireylerde gelişen akciğer kanserlerinin en az % 17'sinin, çocukluk ve ergenlik döneminde yüksek düzeyde ETS'ye maruz kalmaya bağlı olduğunu tahmin etmişlerdir (122).

Diğer bir çalışmada sigara içen erkeklerle evlenen sigara içmeyen kadınlarda akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (123).

Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri riski üzerine yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın özet bir incelemesinde, sigara içenlerle yaşayan sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri için % 24'lük bir aşırı risk tespit edilmiş (124). Sigara içmeyen kadınlarda yapılan bir başka çalışmada, eş tarafından tütün kullanımının, tüm akciğer kanseri türleri için % 30 oranında fazladan risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (125).

ETS, hem ana (solunan) dumandan hem de yandaki dumandan oluşur. ETS'de benzen, benzo [a] piren ve NNK dâhil olmak üzere çeşitli kanserojenler tanımlanmıştır (126).

İstemsiz sigaraya bağlı akciğer kanseri vakalarının tam sayısını tespit etmek zordur. Ancak Beckett, ABD'de ETS'ye atfedilebilir akciğer kanseri ölümlerinin sayısının asbest veya radonun neden olduğu yıllık sayı ile karşılaştırılabilir olduğunu tahmin etmektedir (127).

ETS'nin varlığı yaygın ve zararlıdır. Bu nedenle, halka açık olan alanlarda sigara içme kısıtlamaları üzerindeki çabalar bu açıdan büyük yarar sağlayacaktır (128).

### 2.2.8. Çevresel Hava Kirliliği

Hava kirliliği, küreselleşme ve sanayileşmenin mevcut şaşırtıcı oranı göz önüne alındığında dünya çapında bir sorun haline almıştır. Hava kirliliğine maruz kalmanın uzun süredeki etkilerinin, özellikle akciğer kanseri riski üzerindeki uzun vadeli ve birikimli etkisini ölçmek zordur. Gelişmekte olan ülkelerde hava kirliliği kötüleşmekte olup; bu ülkelerin özellikle büyük şehirlerinde şüpheli partikül, sülfür dioksit ve dumanın en yüksek konsantrasyonları kaydedilmiştir. Çevresel hava kirliliğinin, akciğer kanseri riskini arttırdığı uzun süredir düşünülmektedir (129). Pershagen'in kentsel-kırsal karşılaştırmaları içeren ilk çalışmalarında, "kentsel faktörün" akciğer kanseri ölümlerinde % 10 ila % 40 artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (130). İsveç'te Nyberg ve meslektaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 21 ila 30 yıl boyunca 29.3 g / m<sup>3</sup>'ten fazla nitrik okside maruz kalan kişilerin, 12.8 µg / m<sup>3</sup>'ten daha az nitrik okside maruz kalan kişilere göre akciğer kanseri gelişme riskinin 1.44 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir (131). Pope ve arkadaşları, Kanseri Önleme Çalışması II'nin bir parçası olarak yaptıkları çalışmada, ince partikül ve kükürt okside bağlı kirliliğin, 2.5 µm çapından ince parçacıkların uzun süreli ortalama ortam konsantrasyonundaki her 10 µg / m<sup>3</sup> artışı için akciğer kanserine bağlı ölüm riskinin % 8 artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalara rağmen, hava kirliliğinin tekil bileşenlerinin oynadığı kanserojen rolünü belirlemek hala güçtür (132). Fosil yakıt yanma ürünlerinin farklı kaynaklarından çeşitli potansiyel kanserojen bileşenlerin yayıldığı düşünülmektedir. Karmaşık bir gaz ve ince parçacık karışımından oluşan dizel egzoz, hava kirliliğinin önemli bir bileşenini temsil eder. Benzen, formaldehit ve 1,3-butadien gibi gaz halindeki bileşenleri içeren dizel egzozun bu komponentlerinin bazılarının insanlarda kansere neden olduğundan şüphelenmekte veya bazılarının ise kansere neden olduğu bilinmektedir (133,134).

### 2.2.9. Mesleksel Kanserojenler

Birkaç mesleksel etkenin akciğerde kanserojen olduğu öne sürülmektedir. IARC; arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, klorometil eterler, krom, nikel, radon, silika ve vinil klorürü kanserojen olarak tanımlamıştır. 2000 yılında, dünya genelinde erkeklerde akciğer kanseri ölümlerinin % 10'unun (88.000 ölüm) ve kadınlar arasında % 5'inin (14.300 ölüm) dünya genelinde 8 mesleki akciğer kanserojenine, yani asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika ve dizel buharlarına maruz kalması ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (135,136). Steeland ve arkadaşları, yaklaşık 6800 ila 17.000 akciğer kanserinin işyerindeki kimyasallara maruz kalmanın bir sonucu olduğunu tahmin ediyorlar (137,138).

Asbest, akciğer kanserinin bilinen en yaygın mesleki nedenidir. Asbest, doğal olarak oluşan lifli minerallerin bir sınıfı olup başlıca 2 tipi mevcuttur: (1) serpantin (krizotil) ve (2) amfibol (amosit, krosidolit ve tremolitler). Asbest 1800'lerin sonlarından beri ticari olarak kullanılmakta olup yangın geciktirici nitelikleri ve dayanıklılığı sayesinde inşaat ve yalıtım malzemelerinde yararlı olmuştur. Almanya'da 1940'lı yılların başlarında, asbest akciğerler için kanserojen bir sebep olarak kaydedildi (139). Asbeste maruz kalma plevral ve pulmoner bulgular ile de sonuçlanabilir. Asbeste bağlı plevral hastalık effüzyon, plörezi veya her ikisini de gösterebilir. Kronik plevral tutulum sonucunda genellikle parietal plevrayı tutan ve sıklıkla kalsifiye olan plevral kalınlaşma alanları (plevral plaklar) oluşur. Plevral plakların varlığı, mezotelyomanın gelişimini habercisi değildir ve akciğer kanseri için risk artışının bir işareti olduğu da kanıtlanmamıştır. Asbest liflerinin solunması parankimal akciğer hastalığına, özellikle asbestozis olarak da bilinen interstisyel akciğer hastalığına neden olabilir. Tüm ana asbest tipleri interstisyel akciğer hastalığına neden olabilir, ancak amfibol grubundan krizotil liflerinin daha fazla fibrojenik olduğu bilinmektedir. Asbestozis, her yıl ml başına yaklaşık 25 ila 105 fiber olan bir eşik lif dozuna maruziyet üzerinde gelişir; bu eşik dozuna genellikle sadece asbest izolatörleri, madenciler, değirmenciler ve ağır mesleki maruziyeti olan tekstil işçileri dâhil olmak üzere işçiler maruz kalır (140). Son araştırmalar, asbest maruziyetinin yaş, sigara ve vitamin alımı gibi faktörler ayarladıktan sonra akciğer kanseri için 3.5'lük göreceli bir risk ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Asbest maruziyeti ile ilişkili akciğer kanseri için bu risk bağımlıdır fakat asbest lifine maruz kalma türüne göre değişir. Akciğer kanseri riski, benzer maruziyet seviyesine ayarlandıktan sonra, amfibol liflerine maruz kalan işçiler için, krizotil liflerine maruz kalanlara göre daha yüksek görünmektedir (141).

Madencilik, akciğer kanseri ile ilgili en eski meslektir. Madencilerin ve metal eriticilerinin pulmoner hastalığı olarak tanımlanan bir hastalık, erken ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Orta Avrupa madenlerinde cevherlere maruz kalan madenciler üzerinde yapılan erken otopsi çalışması, sürecin gerçekte neoplastik olduğunu belgelemiştir. Artan akciğer kanseri riskine neden olan etiyolojik faktörler başlangıçta tozla ilişkili pnömokonyozlar, arsenik veya kobalt olarak varsayılsa da, gerçek kanserojenlerin öncelikle radon ve çürüme ürünleri olan radyoaktif materyaller olduğu tanımlanmıştır (142). Radon (radon 222), radyum 226'nın doğal olarak oluşan bir bozunum ürünüdür, kendisi de bir uranyum 238 bozunma ürünüdür. Uranyum ve radyum, çok değişken olsa da, toprakta ve kayada her yerde bulunur. Radona maruz kalan yeraltı madencilerinden oluşan 11 kohort çalışmasından elde edilen orijinal veriler, tüm akciğer kanseri ölümlerinin neredeyse % 40'ının, hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ölümlerinin % 70'i ve sigara içenlerde ise % 39'unun radon maruziyetine bağlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, bu rapor tüm akciğer kanseri ölümlerinin % 10'unun, sigara içenlerde akciğer kanseri ölümlerinin % 11'inin ve hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserleri ölümlerinin % 30'unun iç mekan radonuna bağlı olabileceği sonucuna varmıştır (143). Radon, evlerde her yerde bulunan bir iç hava kirleticidir ve radonun sigara içmeden sonra akciğer kanserinin ikinci önde gelen nedeni olduğu tahmin edilmektedir.

Bu nedenle, bazı bölgelerin yüksek bir radon konsantrasyonuna sahip olma olasılığı daha yüksektir, prototipik durum ise iyi havalandırılmamış geçitlere sahip yeraltı madenleridir (144). Tek bir alfa partikülü tarafından çevrilen hücrelerin çoğunun bu tür radon maruziyetinde hayatta kaldığını buldular. Az sayıdaki bronş epitel hücreleri, çevresel radon seviyesine bağlı radyasyon sonucundaki mutasyon için ciddi risk altında olabileceği gösterildi. Genetik mutasyonun kanser indüksiyonunda erken bir adım olabileceğini varsayarsak, bu veriler çevresel ve iç mekan radonuna maruz kalmanın gerçekten akciğer kanseri gelişimine potansiyel katkısında önemli bir halk sağlığı problemi teşkil ettiğini göstermektedir (145).



### 2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı

Akciğer kanseri biyolojisinin anlaşılmasında, büyük ölçüde tümör biyolojisi ve patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeden dolayı önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu nedenle, histolojik tip akciğer kanserinin karakterizasyonu, akciğer kanserinin tanı ve yönetiminde multidisipliner yaklaşımda giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Akciğer kanserinin biyolojik çeşitliliğini kabul ederek, tedavi ve prognoz için önemli olan kapsamlı ve doğru bir tümör sınıflandırması geliştirilmiştir. Akciğer kanseri patolojisi, hem doku teşhisini hem de daha ileri moleküler testler için spesifik akciğer kanseri alt tiplerinin seçimini kapsayacak şekilde genişlemiştir. Doğrulayıcı histolojik tanı, erken evre hastalığının cerrahi rezeksiyonunu yönlendirirken, patolojik sınıflandırma ve moleküler test, ileri evre hastaların sağkalımlarını iyileştirmek için tümör tipine göre uyarlanmış tedavi ve genotip bazlı tedavi rejiminin seçimini mümkün kılar (146).

İlk olarak 1967'de başlayan akciğer kanseri sınıflandırması; 1981, 1999 ve 2004 yıllarında değişik isimlerle yenilenerek yayınlanmıştır. 2015 DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflandırması önemli yenilikler getirmiş, patoloji uzmanları tarafından hızla kullanılmaya başlanmıştır. Küçük biyopsiler ve sitolojik örneklerde histopatolojik tanı algoritmasında immünohistokimyasal incelemenin de yer aldığı yeni bir yaklaşım benimsenmiştir (147).

Akciğer kanserleri geleneksel olarak KHDAK (%80) ve KHAK (%20) olarak iki ana gruba ayrılırlar. KHDAK'ın çeşitliliğinin tanınması, 2004 ve 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarındaki alt sınıflandırmalara yol açmıştır. (Şekil 2.2)

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
<b>Epitelyal tümörler</b>	
Adenokarsinom	8140/3
Lepidik adenokarsinom*	8250/3
Asiner adenokarsinom	8551/3
Papiller adenokarsinom	8260/3
Mikropapiller adenokarsinom*	8265/3
Solid adenokarsinom	8230/3
İnvaziv müsinöz adenokarsinom*	8253/3
Kolloid adenokarsinom	8480/3
Fetal adenokarsinom	8333/3
Enterik adenokarsinom*	8144/3
Minimal invaziv adenokarsinom*	
Nonmüsinöz	8256/3
Müsinöz	8257/3
Preinvaziv lezyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	8250/0
Adenokarsinoma in situ*	
Nonmüsinöz	8250/2
Müsinöz	8253/2
Yassı epitel hücreli karsinom	8070/3
Keratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8071/3
Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8072/3
Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom*	8083/3
In situ yassı epitel hücreli karsinoma	8070/2
<b>Nöroendokrin tümörler</b>	
Küçük hücreli karsinom	8041/3
Kombine küçük hücreli karsinom	8045/3
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
<b>Karsinoid tümörler</b>	
Tipik karsinoid tümör	8240/3
Atipik karsinoid tümör	8249/3
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/0
<b>Büyük hücreli karsinom</b>	8012/3
<b>Adenoskuamöz karsinom</b>	8560/3
<b>Sarkomatoid karsinomlar</b>	
Pleomorfik karsinom	8022/3
İgisi hücreli karsinom	8032/3
Dev hücreli karsinom	8031/3
Karsinosarkom	8980/3
Pulmoner blastom	8972/3
<b>Diğer ve sınıflandınlamayan karsinomlar</b>	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	8082/3
NUT karsinom*	8023/3

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
<b>Tükrük bezi tipi tümörler</b>	
Mukoepidermoid karsinom	8430/3
Adenoid kistik karsinom	8200/3
Epitelial-miyoeptelyal karsinom	8562/3
Pleomorfik adenom	8940/0
<b>Papillom</b>	
Yassı epitel hücreli papillom	8052/0
Glandüler papillom	8260/0
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	8560/0
<b>Adenomlar</b>	
Sklerozan pnömositom*	8832/0
Alveoler adenom	8251/0
Papiller adenom	8260/0
Müsinöz kistadenom	8470/0
Müköz gland adenomu	8480/0
<b>Mezenkimal tümörler</b>	
Pulmoner hamartoma	8992/0
Kondroma	9220/0
<b>PEComatöz tümörler*</b>	
Lenfangiomyomatosis	9174/0
PEComa, benign*	8714/0
Berrak hücreli tümör	8005/0
PEComa, malign*	8714/3
Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör	8827/1
Diffüz pulmoner lenfanjiomatosis	
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör	8825/1
Epiteloid hemanjiyoendoteloma	9133/3
Plevropulmoner blastom	8973/3
Sinovyal sarkom	9040/3
Pulmoner arter intimal sarkom	9137/3
Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu*	8842/3
<b>Miyoeptelyal tümörler*</b>	
Miyoeptelyoma	8942/0
Miyoeptelyal karsinoma	8982/3
<b>Lenfohistiositik tümörler</b>	8005/0
MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli	9699/3
Diffüz büyük hücreli lenfoma	9680/3
Lenfomatoid granülomatosis	9766/1
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma*	9712/3
Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz	9751/1
Erdheim-Chester hastalığı*	9750/1
<b>Ektopik kökenli tümörler</b>	
<b>Germ hücreli tümörler</b>	
Teratom, matür	9080/0

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Teratom, immatür	9080/1
Intrapulmoner timoma	8580/3
Melanom	8270/3
Meningiom, NOS	9530/0
Metastatik tümörler	
* Sınıflandırmaya yeni eklenen başlıklar	

Şekil 2.2 DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması

Ana KHDAK tipleri arasında adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SSC) ve büyük hücreli karsinom (LCC) bulunur (148,149).

Adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin % 40'ından, KHDAK'ın % 60'ından ve cerrahi olarak rezeke edilen vakaların % 70'inden sorumlu olan en yaygın akciğer kanseri türüdür (149,150). Adenokarsinom insidansı son yıllarda istikrarlı bir şekilde artmıştır. Akciğer adenokarsinomu genellikle santral fibroz ve plevral büzülme ile birliktelik gösteren periferik olarak yerleştirilmiş bir kitle oluşturur. Tanım olarak, akciğer adenokarsinomu, glandüler farklılaşma veya mütin üretimi gösteren malign bir epitelyal neoplazmdir. Bu gibi morfolojik özellikler tanındığında, tümörün küçük biyopsi örneklerinde bile adenokarsinom olarak tanımlanabilir. Akciğer adenokarsinom hücreleri genellikle pnömositik belirteçleri ekspres eder. Tiroit transkripsiyon faktörü-1 ve NapsinA, akciğer adenokarsinomu vakalarının % 85'inden fazlasında ekspres edilir ve bu nedenle, az farklılaşmış tümörde ve sınırlı biyopsi örnekleme materyalinde bile adenokarsinom veya adenokarsinom farklılaşmasının belirleyicileri olarak görev yapabilir (151–153).

SCC'ler, akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (154). SCC görülme sıklığı, son yıllarda, muhtemelen sigara içme davranışındaki değişiklikler nedeniyle azalmıştır. SCC genellikle akciğerin santral (orta) kısmında, ana hava yollarında meydana gelir ve büyük bir boyuta ulaştığında kavitasyon oluşturabilir. Mikroskopik incelemede, SCC karakteristik olarak keratinizasyon ve hücreler arası köprüler gösterir ve sağlam bir iç içe büyüme deseni sergiler. SCC için sağkalım oranı adenokarsinomdan anlamlı olarak daha iyidir (155,156).

LCC'ler, akciğer kanserlerinin % 3'ünden daha azını temsil eder. LCC'ler soylara özgü farklılaşmadan yoksun ve adenokarsinom, SCC veya nöroendokrin karsinomun morfolojik ve immünohistokimyasal kanıtlarından yoksun bir KHDAK alt tipini temsil etmektedir. LCC'ler, genellikle periferik yerleşimli, geniş hacimli ve nekrotik görünümündedir (156).

KHAK'ler tüm akciğer kanserlerinin % 10'undan biraz daha fazlasını içerir (156). Hemen hemen tüm KHAK vakalarında sigara içme öyküsü mevcuttur. KHAK oldukça agresif bir malignitedir. Hastalar genellikle başvuru sırasında metastatik hastalık gösterir. Hastaların çoğu tedaviden sonraki ilk 2 ay içinde nüks eder ve 2 yıllık sağkalım oranı metastatik hastalarda % 10'dan azdır (157). KHDAK, genellikle ana hava yolunda merkezi bir konumda bulunur. SCLC'nin belirgin morfolojik özellikleri vardır ve rutin hematoksilen ve eozin ile kaplanmış kısımlar üzerinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi yüksek bir teşhis doğruluğu sağlar. Çok yüksek oranda mitotik hızları vardır. Ayrıca yüksek bir apoptotik orana sahip olup, genellikle tümör nekrozu varlığı gösteriler (158,159).

Akciğer kanseri genetik değişikliklerinin moleküler analizi, hem karsinogenezin anlaşılmasını hem de terapötik hedefleme ve izlemede bir paradigma değişikliği sağladı. Spesifik genetik değişikliklerin saptanmasının, tedavi yanıtını öngörmede ve prognoz üzerinde etkili olduğu ve akciğer kanserinin erken teşhisinde potansiyel olarak uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır (160,161). Mutasyona bağlı genetik değişiklikleri engellemek için özel olarak tasarlanmış ilaçların kullanıldığı hedefe yönelik tedavi, jenerik kemoterapötik ajanlardan daha fazla etkinlik ve daha az toksisite sağlar ve bu nedenle KHDAK tedavisinde standart kemoterapiyle karşılaştırıldığında sonuçların önemli ölçüde iyileştirilmesini sağlar. Yaygın olarak kullanılan karsinogenez mekanizmalarından biri, reseptör tirozin kinazlarının aktivitesinin inhibisyonudur ve bu kanser tedavisi için etkili bir yöntem oluşturur. Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavilerinin ortaya çıkmasıyla, akciğer kanserli hastaları gen mutasyonları açısından taramak önemli bir hal almıştır. Epitelyal growth faktör (EGFR), ROS-1 mutasyonu ve ALK translokasyonu, KHDAK'da en etkili şekilde hedeflenen onkogenlerdir ve tedavide standart olarak kabul edilmektedirler (162).

EGFR, bir transmembran glikoprotein reseptörüdür. Ligand bağlanması üzerine, sitoplazmik tirozin kinaz bölgesinin dimerizasyon ve fosforilasyon ile aktivasyonu, DNA sentezine ve hücre çoğalmasına yol açan sinyal yollarını ortaya çıkarır (163,164). EGFR mutasyonları KHDAK hastalarının % 10 ilâ % 30'unda tespit edilebilir. Tirozin fosforilasyon inhibitörleri veya TKI'ler, EGFR fosforilasyonunu inhibe eder ve böylece EGFR mutasyonlarının etkisini baskılayabilir. Bu nedenle, EGFR mutasyonlarının tespiti, TKI'ler kullanılarak hedefe yönelik tedaviye yanıtı öngörmektedir. Birinci basamak tedavi olarak, TKI'lerin EGFR mutasyonları taşıyan tümörlerde % 75'e yakın genel tepki oranları ürettiği gösterilmiştir (165). EGFR mutasyonları çoğunlukla adenokarsinomlarda tespit edilmektedir (162). Gefitinib, erlotinib ve afatinib, şu anda EGFR mutasyonlarının olduğu akciğer kanserlerinde birinci basamak tedavide kullanılan TKI'lerdir (156).

ALK başka bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK, KHDAK'ların özellikle adenokarsinomların % 4 ilâ % 7'sinde görülen, echinoderm mikrotubule bağlı proteinlike-4 (EML4-ALK) ile onkogenik bir füzyon genidir (166). Bu nedenle, ALK'ın araştırılması, adenokarsinomlar ve adenokarsinom bileşenine sahip mix akciğer kanserleri için benzer şekilde önerilmektedir (162). ALK rekabetçi bağlanma inhibitörü crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib ve lorlatinib ALK mutasyonu tespit edilenler için onaylanmıştır (167).

EGFR ve ALK'nın yanı sıra, birçok diğer biyolojik belirteç aktif olarak değerlendirilmekte veya terapötik hedefler olarak kullanılmaktadır (168). ROS1, akciğer adenokarsinomlarının % 1 ilâ % 2'sinde tespit edilen tirozin kinaz reseptörüdür. ROS1, nadiren EGFR ve ALK değişiklikleri ile birlikte bulunur (169). Crizotinib'in, ROS1 tespit edilen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir ve tedavi için onaylanmıştır (170).

#### 2.4. Klinik bulgular

Akciğer kanseri ile ilgili semptomlar, bulgular ve anormallikler şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Primer lezyon ile ilgili olanlar,
- İntratorasik yayılma ile ilgili olanlar,
- Uzak metastaz ile ilgili olanlar,
- Paraneoplastik sendromlarla ilgili olanlar.

## 2.4.1. Primer tümör ile ilgili bulgular

### 2.4.1.1. Öksürük

Öksürük akciğer kanserinde en sık görülen semptomdur. Birçok akciğer kanseri, merkezi hava yollarında ortaya çıkar ve postobstrüktif pnömoniye neden olabilir veya öksürüğe neden olabilecek lenf nodu genişlemesine neden olabilir.

### 2.4.1.2. Hemoptizi

Hemoptizi sık görülen bir semptomdur. Nadiren şiddetlidir ve genellikle yalnızca öksürükle gelen balgamda kan çizgileri ile kendini gösterir. En yaygın açıklama, art arda birkaç gün boyunca öksürüğe eşlik eden kan tükürülmesidir. Akciğer kanserinden kaynaklanan hemoptizi hastalarında akciğer grafisi bulguları genellikle anormal olsa da, hastaların küçük bir bölümünde akciğer grafisi ya normal olabilir ya da lokalize anormallik gözlenebilir (171).

### 2.4.1.3. Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısı akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde görülür. Ağrı genellikle aralıklı, tam lokalize edilemeyen ve rahatsız edici niteliktedir. Tümörün plevral yüzeye doğrudan yayılmasının bir sonucu olarak iyi lokalize edilen bir plöretik ağrı ortaya çıkabilir.

### 2.4.1.4. Nefes Darlığı

Dispne, hastaların % 60 kadarında erken bir semptom olarak gelişebilir. Genellikle artan öksürük ve balgamla ilişkilidir. Tümör bir ana hava yolunu tıkarsa, buna bağlı olarak gelişen tek taraflı bir hırıltı ile kendini gösterebilir.

## 2.4.2. İntratorasik Yayılma Bağlı Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılmasına bağlı bulgular, ya direkt bası yolu ile ya da lenfatik yayılma yoluyla, çeşitli semptom ve belirtiler ortaya çıkarır.

### 2.4.2.1. Recurrent Laringeal Sinir Hasarı

Recurrent laringeal sinir felci vakaların % 2 ilâ 18'inde bildirilmiştir ve sol taraftaki tümörlerde sol recurrent laringeal sinirin dolaşım yolundaki aortik ark çevresindeki sirkülasyonlu seyri nedeniyle solda daha sık görülür ve ses kısıklığına neden olur.

### 2.4.2.2. Frenik Sinir Hasarı

Frenik sinir disfonksiyonu, akciğer grafisinde, yüksek hemidiafram varlığının varlığı ile izlenebilir ve klinikte hastalar solunum güçlüğü, nefes alamama ile semptom verebilirler.

### 2.4.2.3. Disfaji

Hiler ve mediastinal lenf düğümlerinin büyümesi genellikle metastatik yayılmaya bağlıdır. Lezyon masif boyutta olmadıkça özefagusa bası yapıp, yutmayı sınırlayabilmesi nadiren ortaya çıkar.

### 2.4.2.4. Plevra Tutulumu

Plevral tutulum, akciğer kanserli hastaların %8 ilâ %15'inde görülür. Plöretik göğüs ağrısı, neoplastik plevral invazyonun erken evresi ile ortaya çıkabilir ve plevral efüzyonun başlangıcı ile birlikte kaybolabilir. Dispneye yol açabilen plevral efüzyon, genellikle doğrudan plevral yayılmadan kaynaklanır, ancak aynı zamanda mediastinal nod tutulumu ve lenfatik

tıkanıklığa sekonder de olabilir. Plevral efüzyonun belirtileri perküsyona matite alınması ve nefes seslerinin azalmasını olarak kendini gösterir.

#### 2.4.2.5. Vena Kava Süperior Sendromu

Akciğer kanseri, tüm vena kava süperior tıkanıklığı vakalarının %46 ilâ %75'ini oluşturur. Vena kava süperior sendromu ile ilişkili en yaygın histolojik alt tip, küçük hücreli karsinomdur ve bu durum primer tümör tarafından veya genişlemiş sağ paratrakeal metastatik lenf nodları tarafından doğrudan basıya uğraması nedeniyle görülür (172–174). Hasta, üst gövde, omuzlar ve kollar üzerinde gözlenen dilate damarlarla birlikte boyun ve göz kapakları da dâhil olmak üzere yüzün şişmesinden şikayet eder. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, öksürük ve disfaji gibi eşlik eden semptomlar da görülebilir (173,175).

#### 2.4.2.6. Pancoast Tümörü

Pancoast tümörüne süperior sulkus tümörü de denir. Brakiyal plexusun yakınındaki üst lobun tepesinde, genellikle sekizinci servikal, birinci ve ikinci torasik sinir köklerine infiltrasyon sonucu ortaya çıkar. Ağrı, deride sıcaklık değişikliği ve ilgili sinir kökünün trasesi boyunca kas kaybına neden olur. Doğru tanı konmadan önce çoğu zaman aylarca gecikme olabilir.

Pancoast tümörü sonucunda sempatik zincir ve stellat ganglionun tutulmasına bağlı olarak tek taraflı enoftalmi, ptozis, miyozis ve ipsilateral tarafta yüzün terlemesi eksikliği ile klinik bulgu gösteren Horner Sendromu görülebilir.

#### 2.4.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Bulgular

Hastaların yaklaşık üçte biri uzak metastazların bir sonucu olarak semptomlar gösterir. Akciğer kanserinden uzak metastazın en sık görülen bölgeleri kemik, karaciğer, adrenal bezler, intraabdominal lenf düğümleri, beyin, omurilik; ve cilttir.

##### 2.4.3.1. Karaciğer- Sürrenal Bez ve İntraabdominal Lenf Nodları

Akciğer kanserinde, karaciğer metastazı sıklıkla görülür. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyon testi sonuçları metastazlar çok ve büyük olana kadar nadiren anormaldir. Hepatik metastazlar en sık zayıflama ve kilo kaybı semptomlarına neden olur. Hepatik metastazlar kötü bir prognoz gösterirler. Adrenal lezyonlar ve para-aortik lenf nodu metastazı oluşabilir ve bu durum en sık olarak küçük hücreli akciğer kanserlerinde görülür. Bu durum sıklıkla evreleme veya kontrol sırasında tespit edilir.

##### 2.4.3.2. Kemik

Akciğer kanseri, en sık axial iskelet ve proksimal uzun kemiklere olmak üzere hemen hemen her türlü kemiğe metastaz yapabilir. Kemik tutulumundan kaynaklanan birincil semptom, kaburgalar dâhil olduğunda plöretik bir bileşene sahip olabilen ağrıdır.

##### 2.4.3.3. Beyin ve Omurilik

İntrakranial metastazlar, bu hastaların % 10'unda ortaya çıkar. Spinal kord metastazı daha az görülür ve serebral metastazı olan hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir. Beyin metastazı baş ağrısı, bulantı ve kusma, fokal nörolojik semptomlar, nöbetler, konfüzyon ve kişilik değişiklikleri gibi semptomlar verebilir. Akciğer, başlangıçta semptomatik beyin metastazı ile ortaya çıkan kanserlerin yaklaşık % 70'inin birincil bölgesidir (176).

#### 2.4.3.4. Diğer metastaz bölgeleri

Hastalık seyri sırasında en sık karşılaşılan palpe edilebilir lenfadenopati bölgesi, olguların %15 ilâ %20'sinde yer alabilen supraklaviküler fossadır. Metastatik akciğer kanseri nedeniyle genişlemiş bir lenf nodu veya subkutan nodül tanımlanması hem tanı hem de evrelemede kolaylık sağlar (177).

#### 2.4.4. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, primer veya metastatik tümörlerin fiziksel etkileri ile doğrudan ilişkili olmayan malign hastalıklar ile ilişkili bir grup klinik bozukluktur. Paraneoplastik sendromların meydana geldiği mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Paraneoplastik sendromlar bronkojenik karsinomlu hastaların en az % 10'unda görülür (178,179).

##### 2.4.4.1. Uygunsuz Antidiüretik Hormonu (ADH) Sendromu

Antidiüretik hormon (ADH) hipotalamusta üretilir ve hipofiz bezinin arka lobundan salgılanır. Bu hormon, serbest su klirensini azaltarak hücre dışı akışkan ortamın korunmasında rol oynar. Akciğer kanserinde uygunsuz ADH sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatremili tüm hastalarda serum ADH düzeyi yükselmiştir. Atriyal natriüretik peptid, renal tuzu ve su kullanımını etkileyen, akciğer kanseri hücreleri tarafından ektoptik olarak üretilen başka bir hormondur. SIADH temel olarak küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir, buna rağmen akciğerin diğer malign tümörleri de nadiren bu sendromla ilişkili olabilir (180–182). Biyokimyasal olarak sendrom, sürekli idrar sodyum atılımı varlığında düşük serum sodyum, daha yüksek veya "uygun olmayan" idrar ozmolalitesi olan seyreltik bir plazma ozmolalitesi olarak tanımlanır. Sendrom, küçük hücreli akciğer kanserli hastaların % 80'inde kombinasyon sitotoksik kemoterapinin başlamasıyla kısa sürede (3 hafta) düzelir, ancak genellikle tümörün ilerlemesi ile tekrarlar (183).

##### 2.4.4.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi sıklıkla kemik metastazlarına sekonderdir. Bununla birlikte, paratiroid hormonu ile ilişkili peptid üretimi nedeniyle de olabilir (184). En sık skuamöz hücreli karsinom ile birliktelik gösterirken; hastaların yaklaşık % 15'inde ölümden önce hiperkalsemi gelişir. Hastalar mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, poliüri, susuzluk, dehidrasyon, konfüzyon ve sinirlilik gibi belirti ve semptom gösterebilirler.

##### 2.4.4.3. Nörolojik Sendromlar

Akciğer kanserinde yaklaşık %4 oranında nörolojik sendromlar ortaya çıkabilir (185). Küçük hücreli karsinom, paraneoplastik otoimmün nörolojik sendromlarla ilişkili en sık görülen akciğer kanseri türüdür. İlgili sendromlar Lambert-Eaton, myastenik sendrom, periferik nöropati, kortikal serebellar dejenerasyon ve diğer birkaç nörolojik sendromunu içerir. Bu sendromların bazıları, serumda veya beyin omurilik sıvısında bulunan antikorların varlığı ile tanımlanabilir (186). Küçük hücreli akciğer kanserli ve nörolojik paraneoplastik sendromlu hastalarda etkili bir kemoterapi nörolojik semptomlarda iyileşmelere neden olabilir (187).

##### 2.4.4.4. Cushing Sendromu

Adrenokortikotrofik hormon (ACTH), akciğer kanserinde en sık üretilen ektoptik hormondur. Ana hormon olan pro-opiomelanocortin polipeptidinden elde edilir. Akciğer kanserli hastalarda artmış serum ACTH seviyesi hastaların yaklaşık % 50'sinde tespit edilebilir (188). Ancak, ACTH seviyelerinin artmasına rağmen, Cushing sendromu nadir görülür. Cushing sendromunun belirti ve semptomları küçük hücreli akciğer kanserli hastaların sadece % 1 ila 5'inde gelişir (189,190). En yaygın klinik özellikler zayıflık, kas kaybı, uyuşukluk, konfüzyon ve psikoz, ödem, hipokalemik alkaloz ve hiperglisemidir.



#### 2.4.4.5. Dijital Clubbing ve Hipertrofik Osteoartropati

Bu bozukluklar, en sık skuamöz ve adenokarsinom ile ilişkilidir. Clubbing ve hipertrofik osteoartropati için kesin mekanizma bilinmemektedir (191). Clubbing, hipertrofik osteoartropatiden çok daha yaygındır. Patolojik olarak kanıtlanmış akciğer kanserli 111 hastanın katıldığı bir çalışmada, clubbing % 29 oranında tespit edilmiştir. Bu fenomen küçük hücreli dışı akciğer kanserinde küçük hücreli akciğer kanserinden (% 35 ve % 4) daha yaygındır (192). Hipertrofik osteoartropati, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların % 5'inde görülür ve ağrılı simetrik artropati ve uzuvların distal uzun kemiklerinde periosteal yeni kemik oluşumu ile karakterizedir (193).

### 2.5. Akciğer Karsinomunda Tanının Koyulması

#### 2.5.1. Tanı

Akciğer kanserinin tanısında anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve rutin biyokimya testlerine bakıldıktan sonra tanıda;

- Noninvaziv (akciğer filmi, toraks BT, PET-BT, balgam sitolojisi),
- İnvaziv (bronkoskopi, transtorasik iğne biyopsisi (TTİA), lenf bezi biyopsileri, endobronşial ultrasonografi, mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi) gibi çeşitli yöntemler mevcuttur.

Ayrıca semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları metastatik hastalığı düşündürüyor ise, üst abdominal USG, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı beyin tomografi tetkikleri de yapılabilir.

#### 2.5.2. Akciğer Grafisi

İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabilen yaygın bir tetkiktir.

- Direkt bulguları: Kenarları belirsiz, anatomik yapılarla süperpoze lezyon, hiler büyüme ve infiltratif lezyonlar,
- İndirekt bulgular: Tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya ateletazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon ve diyafram felci gibi bulgulardır.

Tek taraflı hiler büyüme veya mediastinal genişleme santral bronş kanserlerinin direkt grafideki önde gelen bulgusudur.

#### 2.5.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastanın hem tanısı hem de evrelendirilmesinde toraks BT önemli ve vazgeçilmez bir yöntemdir. Bilinen ya da şüpheli akciğer kanseri olan hastalarda spiral BT çekilmelidir

- Kontrastlı çekilmesi önerilir.
- Toraks kesitleri ile birlikte rutin olarak üst abdomen de görüntülenmelidir.
- Primer tümörün boyutu ve yayılımı, mediastinal ve üst abdomene (karaciğer ve sürrenal) metastazını gösterir.
- Hastaya yapılacak olan girişimler için rehberlik sağlar ve ileri tetkikler için yol gösterici olabilir.
- Kısa aksı 1 cm veya daha büyük olan mediastinal lenf bezi bulunması patolojik olarak kabul edilmektedir.
- Kısa aksı > 1 cm lenf nodları olan hastalarda cerrahi öncesi mediastenin ileri incelemesi yapılmalıdır.
- Akciğer kanserini saptamak için duyarlılığı %50-80 arasındadır.

#### 2.5.4. Manyetik Rezonans (MR)

Akciğer kanseri tanısında rutin olarak uygulanması önerilmez. Süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksus ve vertebra invazyonunun değerlendirilmesi dışında akciğer kanseri tanısında ya da evrelemesinde toraks MRG'nin toraks BT'ye üstünlüğü bulunmamaktadır, ancak beyinde metastaz araştırmasında MRG, BT'ye göre daha duyarlıdır.

### 2.5.5. Pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi (PET- BT)

Tümörün anatomik değerlendirmesinden ziyade biyolojik değerlendirmeyi esas alan bir görüntüleme yöntemidir. Standart uptake degeri olarak 2.5'in üzeri patolojik olarak kabul edilmektedir. Tanı, evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Akciğer kanserinin tanısında ve özellikle uzak metastaz odaklarında yüksek duyarlılığa %79-95 sahiptir fakat spesifitesi düşüktür. Histopatolojik evreleme ile karşılaştırıldığında %98 oranında doğru tümör evrelemesi sağlar. Uzak metastazların tespit edilmesinde BT ve kemik sintigrafisinden üstündür. Beyin dışındaki metastazlar aynı seansta saptanabilir. Cerrahi düşünülen hastalarda sadece PET-BT pozitifliğine bakarak cerrahi dışlanmamalı, biyopsi yapılmalıdır. PET-BT negatifse mediastinoskopiden uzaklaşılmalıdır. PET-BT, günümüzde mediastinoskopinin yerini almaktan ziyade yardımcı ve yol gösterici olarak kullanılmaktadır.

PET-BT; tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz ve diğer bazı infeksiyonlarda yanlış pozitif sonuç gösterirken, düşük metabolik aktiviteli tümörler (bronkoalveoler karsinom ve karsinoid tümörler), 1 cm'den küçük lezyonlarda, hiperglisemi durumunda yanlış negatiflik gösterebilmektedir. Ayrıca PET-BT'de tümör büyüklüğü ve komşu dokulara invazyonu, beyin metastazları iyi değerlendirilemez. Mediyastinal LAP, göğüs duvarı invazyonu, mediyasten invazyonu ve plevral efüzyonların malignitesini saptama yeteneği de sınırlıdır.

### 2.5.6. Balgam sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında sensitivitesi % 20-90 arasında değişmektedir. Santral ve periferik lezyonlarda ilk adım 3 kez balgam sitolojisi alınmasıdır.

### 2.5.7. İnvaziv torasik işlemler

Periferik lezyonlarda; transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanıda bronkoskopiye göre daha etkili olması nedeniyle bronkoskopiye nazaran daha çok tercih edilebilir. Soliter metastaz ile uyumlu lezyonu olan olgularda ince iğne aspirasyonu ya da doku biyopsisi ile metastaz kanıtlanmalıdır.

Plevral efüzyonu olan olgularda ilk tanı girişimi plevral ponksiyon olmalıdır. Eksuda vasfında sıvılarda sitoloji negatif ise 2. girişimde ponksiyon ile birlikte kapalı plevra biyopsisi uygulanması düşünülebilir. Sitoloji 3 kez tekrarlanmalı, üçünde de sitoloji negatif gelirse ve operasyona engel başka bir neden yoksa torakoskopi yapılmalıdır.

Mediyastinoskopi; akciğer kanserinin evrelemesi için altın standarttır. PET-BT ile mediasten değerlendirildikten sonra şüpheli durumlarda hasta mediastinoskopi ile tekrar değerlendirilir. Mediyastinoskopi ile yapılan mediasten evrelemesi yerine noninvaziv teknikler kullanıldığında, kullanılan noninvaziv tekniğe bakılmaksızın sonuçlarda %10 hata görülmektedir. Servikal mediastinoskopi (7) nolu subkarinal nodlara ek olarak, paratrakeal düzeylerdeki (2R, 2L, 4R, 4L, 10R, 10L) nodlara ulaşım için kullanılır. Anterior (parasternal) mediastinoskopi (5) ve (6) nolu lenf nodlarına ulaşım için kullanılır. Genel anestezi gerektirmesi ve cerrahi rezeksiyonu geciktirmesi rezeksiyon öncesi mediastinoskopi ile evrelemenin yapılmasının handikaplarındandır (194).

## 2.6. Akciğer Karsinomunda Evreleme

Akciğer kanseri evrelemesinde uluslararası TNM (primer tümör yayılımı-bölgesel lenf nodu tutulumu-intratorasik veya uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sistemi prognozun belirlenmesini, tedavinin planlanmasını, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve farklı merkezler arasında standart bilgi alışverişini sağlayan bir evreleme sistemidir. Uluslararası akciğer kanser evreleme komitesi bu amaçla, 2005 yılında yayınlanan TNM evrelemesi 6. sürümünü 2009 yılında güncelleyerek 2010 yılının temmuz ayında 7. sürüm olarak yayımladı (195).

TNM evrelemesi 7. sürümüne göre:

### Primer tümör (T)

T1: Tümör çapının 3 cm'den küçük olması, invazyon olmadan lobar bronştan proksimali tutması

T1a: Tümör çapının 2 cm'den küçük olması

T1b: Tümör çapının 2-3 cm arasında olması

T2: Tümör çapının 3-7 cm arasında olması ya da aşağıdakilerden herhangi biri olması:

- Distal karinaya 2 cm uzaklıktaki ana bronş invazyonu olması
- Visseral plevra invazyonu
- Tüm akciğeri içermeyen atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: Tümör çapının 5 cm'den küçük olması

T2b: Tümör çapının 5-7 cm arasında olması

T3: Tümörün 7 cm'den büyük olması ya da aşağıdaki özelliklerden birinin olması:

- Göğüs duvarının, diyaframın veya frenik sinir invazyonunun olması
- Mediastinal plevranın veya parietal perikardın direkt invazyonu
- Tüm akciğerle ilişkili atelektazi veya obstrüktif pnömoni olması
- Karina invazyonu olmadan karinaya 2 cm'den yakın ana bronş tümörü
- Aynı akciğer lobundaki satellit tümör nodül varlığı

T4: Tümör çapından bağımsız aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- Mediasten invazyonu
- Kalbin veya büyük damarların invazyonu
- Trakeanın, özefagusun veya rekürren laringeal sinirin invazyonu
- Karina ya da vertebra korpus invazyonu
- Farklı bir ipsilateral lobda ayrı tümör nodülü varlığı

### Bölgesel lenf nodları (N)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral hiler veya peribronşiyal nodal tutulum

N2: İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodların tutulumu

N3: Kontralateral mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu veya ipsilateral / kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu

## Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Kontralateral bir lobda ayrı bir tümör nodülü veya plevral nodüller ya da malign plevral / perikardiyal efüzyon varlığı

M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 2.1 AJCC 7. Baskı TNM Evrelemesi

KHDAK Evreleme			
Evre	Tümör (T)	Nod (N)	Metastaz (M)
0	<i>T in situ</i>	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

## 2.7. Akciğer Karsinomunda Tedavi

KHDAK'li hastalar için tedavinin hedefleri hastalığın evresine bağlıdır: evre 1- 3 hastalığı olan hastalarda amaç küratif tedavi iken, evre 4 hastalığı olanlarda hedef semptomların hafiflemesi ve yaşamın uzatılmasıdır.

### 2.8.1. Evre 1, Evre 2 ve Evre 3A Hastalarda Tedavi

#### Cerrahi Tedavi

KHDAK'li hastaların yaklaşık

% 25'ine evre 1 veya 2 düzeyinde tanı konulur. Birincil küratif yöntem, mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu ile birlikte hastalığın derecesine bağlı olarak lobektomi veya pnömonektomi ile cerrahi rezeksiyondur. Yapılan randomize bir çalışmada, kama rezeksiyonu veya segmentektomi gibi sublobar rezeksiyonların lobektomiye göre lokal / bölgesel nüks oranı fazla iken 5 yıllık sağkalım oranının düşük olduğu tespit edilmiştir (196). Prospektif, randomize olmayan çalışmalar, küçük tümörleri olan hastalar için sınırlı rezeksiyonların, özellikle yaşlı hastalarda ve sınırlı akciğer fonksiyonuna sahip hastalarda lobektomi ile aynı sonuçları sağlayabileceğini öne sürmektedir (197).

Toraks cerrahisinin ilk yıllarında hastaların ameliyatı kabul etmemeleri nedeniyle mediastinal kitlelerin büyük çoğunluğuna radyoterapi uygulanmıştır. 1897 yılından önce mediastinal hastalıklarla ilgili sadece iki operasyon kaydı bulunmaktadır. Toraks cerrahisindeki gelişmelerle birlikte median sternotomi ve torakotomi işleminin güvenli olduğu anlaşıldı. Bundan sonra cerrahi rezeksiyon çoğunlukla küratif olduğundan akciğer ve mediastinal kitlelerin tedavisinde önemli bir seçenek olarak kabul edildi. Lateral ve posterolateral torakotomi genel toraks cerrahisinde en yaygın kullanılan insizyonlardır. Pulmoner rezeksiyonlara ilave olarak mediastinal lezyonların biyopsi ve rezeksiyonlarında da torakotomi önemli rol oynamaktadır (198).

Torasik cerrahi teknikler son on yılda belirgin bir şekilde gelişti, ana ilerleme VATS'ta oldu. VATS lobektomi, akut postoperatif ağrı, pulmoner fonksiyonda daha az bozulma ve daha kısa hastanede kalış ile ilişkilidir. VATS ile daha düşük pulmoner morbidite oranı olması, açık torakotomi için uygun kabul edilmeyen hastalar için cerrahi şansı tanımıştır (199).

#### Cerrahi Dışı Tedavi

##### Geleneksel radyoterapi

Evre 1/ 2 KHDAK'li

bazı hastalar, özellikle bozulmuş akciğer fonksiyonu nedeniyle cerrahi rezeksiyon için aday değildir. Bu gibi durumlarda, bakım standardı primer tümöre ve ilgili lenf bezlerine radyasyon tedavisidir (RT). İnoperabl KHDAK'lı hastaların çeşitli RT dozlarında randomize edilerek yapılan bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca 2 Gy günlük fraksiyonlarda uygulanan toplam 60 Gy radyasyon dozunun, lokal kontrol ve 2 yıllık hayatta kalma oranlarında en iyi sonucuna ulaşıldığı sonucuna varılmıştır (200).

RT'nin büyük bir sınırlılığı, yüksek radyasyon dozları ile normal akciğer dokusunda hasarının meydana gelmesidir. Özel BT tarayıcılarına, tümörün ve bitişik normal yapıların üç boyutlu tanımlanmasına izin veren yazılımların dâhil edilmesi, torasik RT güvenliğini büyük ölçüde artırdı. Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi, solunum yolu kontrolü ve hedef hacme kilavuzluk etmek için PET kullanımı dâhil olmak üzere diğer ilerlemeler, radyasyon onkolojistlerinin tümöre radyasyon iletimini en üst düzeye çıkarmasına ve normal çevre dokulardaki hasarı en aza indirmesine izin vermiştir.

##### Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT)

SBRT, az sayıda fraksiyonda

yüksek hassasiyet düzeyinde, tanımlanmış bir tümör hacmine yüksek dozda radyasyon vermek için çoklu foton ışınları içerir. Daha yüksek doz tedavisinin neden olduğu gelişmiş tümör öldürme potansiyeline ek olarak SBRT, normal çevre doku tarafından alınan dozda da önemli bir düşüşe izin verir. SBRT, küçük (<5 cm) tümörler için daha çok tercih edilmekte ve solunum

döngüsünün belirli noktalarında radyasyon iletimi ile tümör hareketinin en aza indirilmesini ve / veya izlenmesini sağlar. SBRT için toplam doz ve fraksiyonlama, 1 fraksiyonda 30 Gy ile 3 ila 5 fraksiyonda 60 Gy arasında değişir. Bu tedavilerin biyolojik etkili dozu, 3 fraksiyonda 60 Gy ile geleneksel 2 Gy günlük fraksiyonlarda verilen 150 Gy'ye kabaca eşdeğer olduğu dozun mutlak değerinden daha yüksektir. Medikal olarak inoperabl evre 1 KHDAK olan hastalar için SBRT % 85-96 arasında mükemmel lokal kontrol oranları ve % 50'den fazla 5 yıllık sağkalım oranları elde etmiştir. Ek olarak, hastaların SBRT'ye girmek için minimum bir solunum fonksiyon eşliğini karşılamaları gerekmez (201). SBRT ile ilişkili toksisite, genellikle hastaların % 5'inden azında bildirilen olaylar ile sınırlıdır. Başlıca yan etkileri akciğer hasarı, göğüs duvarı ağrısı ve kaburga kırığıdır (202).

### Radyofrekans Ablasyonu

Radyofrekans ablasyonu

(RFA), yüksek frekanslı alternatif akım yayan bir probdan üretilen elektromanyetik enerji yoluyla termal yaralanmayı içerir. Prob, genellikle sedasyon altında BT rehberliği ile yerleştirilir. Patolojik çalışmalar, RFA probu çevresinde iyi sınırlı bir koagülatif nekroz bölgesi geliştiğini göstermiştir. RFA ile tümör ablasyonunun yeterliliği için önemli bir sınırlayıcı faktör, yakındaki kan dolaşımının, ısı emici etkisiyle konveksiyon yoluyla ısı kaybına sebep olmasıdır. Bu etki özellikle hedef tümörün çapı 3 mm'den büyük kan damarlarına yakın oturduğunda sorunludur. RFA'nın ana komplikasyonları hastaların % 11'inde göğüs tüpü yerleştirilmesi gerektiren, plevral efüzyon ve intrapulmoner kanama sonucu gelişen pnömotoraks ve/veya hemotorakstır. RFA sonrası akciğer fonksiyonunda önemli bir düşüş bildirilmemiştir. RFA, cerrahi aday olmayan hastalarda evre 1 KHDAK'nin birincil tedavisi olarak veya tekrarlayan akciğer tümörlerinde kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Primer akciğer kanseri veya diğer primer bölgelerden akciğer metastazları olan hastalarda RFA'nın yakın tarihli bir çalışması, görüntüleme ile yapılan tam ablasyon oranının 3.5 cm'den küçük veya eşit tümörler için % 80 olduğunu, KHDAK'li hastalarda 1 yıl ve 2 yıllık sağkalımın sırasıyla % 70 ve % 48 oranlarında olduğu bildirildi (203). RFA ile ilgili tüm raporlar, sonuçların tümör boyutuna göre değiştiğini ve 3 cm'den büyük çaptaki tümörlerde tam yanıt oranlarının azaldığını göstermiştir (204).

### Adjuvan Terapi

Uzak nüks, tam bir cerrahi

rezeksiyon sonrası 5 yıl içinde ölen KHDAK hastalarında birincil ölüm nedenidir. Bu nedenle, kanser akciğer ile sınırlı gibi görünse de, saptanamayan mikrometastazlar ortak bir problem olmaya devam etmektedir. Randomize klinik çalışmalar yakın zamanda, tam cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan platin bazlı kemoterapi alan evre 2 ve 3 KHDAK hastaları için 5 yıllık sağkalım oranında % 5 ila % 15 oranında kesin bir iyileşme göstermiştir (205). Ancak, evre 1 hastalığı olan hastalarda adjuvan kemoterapinin yararı açık değildir. Sekonder analizler, 4 cm'den eşit veya büyük tümörlere sahip olan evre 1B KHDAK hastalarının adjuvan kemoterapiden sağkalım yararı sağlayabileceğini göstermiştir (206,207).

Halen ileri KHDAK'lı hastalarda kullanılan platin bazlı kombine kemoterapi rejimlerinin herhangi biri, adjuvan ortamda tedavi için makul seçenek olarak kabul edilir. Adjuvan kemoterapi, cerrahi rezeksiyonun 2 ilâ 3 ayı içerisinde başlatılmalıdır, bu nedenle sadece o zaman aralığında komplike olmayan bir cerrahi iyileşme gösteren iyi performans durumuna sahip hastalar adjuvan tedavi için düşünülmelidir. Her ne kadar standart adjuvan tedavi 4 siklus uygun bir rejimden oluşsa da, akciğer rezeksiyonu sonrası kemoterapinin toleransı zor olabilir ve hastaların sadece % 60 ila % 70'i 4 tedavinin tümünü tamamlayabilir. Toksikite, kullanılan ajanlara bağlı olarak değişir, ancak yaygın toksisiteler arasında nötropeni, anemi, bulantı, kusma, yorgunluk ve nöropati bulunur (208).

## 2.8.2. Evre 3B Hastalarda Tedavi

KHDAK'lı hastaların % 35'inde hastalık evre 3B düzeyinde tespit edilir. Bu lokal olarak ilerlemiş tümörler genellikle primer cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Ek olarak, genellikle nüks ile sonuçlanan sistemik mikrometastazlarla ilişkilidirler. Geçmişte, lokal olarak gelişmiş KHDAK'lı hastaları tedavi etmek için RT veya cerrahi rezeksiyon kullanıldı ve sık sistemik rekürrens nedeniyle 5 yıllık sağkalım oranları % 5'ten azdı. Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalar, şimdi en yaygın olarak, hem lokal hem de uzak hastalıkları kontrol altına almak için kemoterapi ve RT içeren kombine modalite tedavisi ile tedavi edilmektedirler. Ardışık kemoterapi ile yapılan ilk çalışmaların ardından RT, 5 yıllık sağkalım oranlarını % 10 ilâ % 15 oranında iyileştirdiğini bildirildi (209). Eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi uygulaması, uzun süreli sağkalım oranlarını % 20 ilâ % 30 oranında yükselterek ortanca sağkalım sürelerini 18 ilâ 24 ay civarına yükseltmiştir (210,211).

Kemoradyoterapi sırasında kullanılan standart kemoterapi rejimleri, sisplatin veya karboplatin artı etoposid, paklitaksel veya daha yakın zamanda pemetrekset içerir. Definitif RT, 60 ilâ 70 Gy toplam dozda 6 ilâ 7 hafta boyunca 5 gün/ hafta olarak verilir (212–214). Eş zamanlı tedavi ile sağkalımdaki artış olmasına rağmen artan toksisite sebebiyle başta özofajit ve pnömonit olmak üzere bir çok komplikasyonla karşılaşılabilir. Klinik evre 1 veya 2 KHDAK nedeniyle ameliyat geçiren bazı hastalar, belirgin tam rezeksiyon sonrası patolojik incelemede mediastinal lenf nodlarının mikroskopik tutulumuna sahiptir. Bu hastalar yüksek sistemik nüks riskine sahiptir ve adjuvan kemoterapi almalıdır. Her ne kadar adjuvan RT, lokal kontrol oranlarını arttırsa da, tamamen rezeke edilen KHDAK hastalarında açık bir sağkalım avantajı sağlamamıştır. Bununla birlikte, mikroskobik mediastinal lenf nodu tutulumlu hastalarda (N2) adjuvan RT ile genel sağkalımda bir iyileşme olduğunu gösteren retrospektif analizlere dayanarak, bu hastalarda adjuvan kemoterapinin tamamlanmasından sonra verilen mediastinal RT, makul bir seçenektir (208).

## 2.8.3. Evre 4 Hastalarda Tedavi

KHDAK, ileri bir aşamada hastaların % 40'ından fazlasında teşhis edilir. PET'in yaygın kullanımı, ileri veya metastatik hastalık tanısı alan hastaların oranındaki son artışa katkıda bulunmuştur (215). En sık metastaz görülen bölgeler kontralateral akciğer, beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlerdir. İleri hastalığı olan hastalarda, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasındaki klinik ve moleküler farklılıklar, terapötik karar vermede giderek daha fazla kullanılmaktadır. İleri evre KHDAK'lı hastaların yaşam süresi, özellikle son yıllarda daha etkin tedavi seçenekleri, gelişmiş destekleyici bakım önlemleri ve ileri görüntüleme teknolojisi gibi etkenlerin bir sonucu olarak istikrarlı bir şekilde iyileşmiştir (216).

### Birinci Basamak Kemoterapi

Platin bazlı kemoterapi, ileri KHDAK'lı hastaların tedavisinin temel taşıdır (217). Platin temelli kemoterapinin, en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında üstünlüğü, hem genel sağkalımda hem de yaşam kalitesindeki artışı gösteren randomize çalışmalarda kesin olarak belirlenmiştir (218). Kombinasyon kemoterapi tedavisi, tek ajan tedavisinden daha yüksek yanıt oranları ve daha iyi genel sağkalım ile sonuçlanmıştır (219). Sisplatin veya karboplatin ile birlikte paklitaksel, doketaksel, vinorelbin, gemsitabin veya pemetrexed gibi üçüncü kuşak bir kemoterapötik ajan içeren kombinasyon rejimlerinin hepsi benzer etkinlik göstermiştir. İleri evre KHDAK'da genel bakım hedefinin palyasyon olup tedavi edilemez bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, karboplatin bazlı rejimler, daha düşük toksisite profillerinden dolayı, ABD'deki sisplatin bazlı rejimlerden daha popüler bir alternatif haline gelmiştir. Randomize çalışmalar, birinci basamak tedavi için 4 siklus kombinasyon kemoterapisinin optimal olduğunu göstermiştir. Kemoterapinin 4 siklusun ötesinde devam etmesi, genel sağkalımda iyileşme olmadan sıklıkla aşırı toksisiteye

neden olur. Modern, platin bazlı kemoterapi rejimleri, 8 ilâ 10 ay ortanca genel sağkalım artışı olan % 30 ilâ % 40'lık objektif tepki oranları ile sonuçlanır (220).

### İdame Tedavisi

İdame tedavisi veya erken ikinci basamak tedavisi, 4 siklus birinci basamak kemoterapisi ile objektif bir yanıt ya da stabil bir hastalık elde ettikten sonra aktif bir terapötik ajanı olan hastaların devam eden tedavisini ifade eder. İdame tedavisinin amacı, hastalığın ilerlemesini geciktirmek, genel sağkalımı artırmak ve birinci basamak tedaviyle elde edilen semptomatik yararların süresini sürdürmektir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), ileri evre KHDAK'lı hastalarda hem pemetrekset hem de erlotinib'i idame tedavisi olarak onaylamıştır.

İdame tedavisi savunucuları, idame tedavisinin, hastaların daha fazla sayıda etken madde almasını sağladığından kesin olarak faydalı olabileceğini iddia etmişlerdir. İdame tedavisi kullanımı şu an için birinci basamak kemoterapinin tamamlanmasından sonra hastalığın ilerlemesi olmayan hastalar için bir seçenek olarak kabul edilir. İdame tedavisini kullanıp kullanmama kararı, hastalık yükü, hasta tercihi, performans durumu, hastalığa bağlı semptomlar, tedaviye bağlı yan etkiler ve maliyet gibi birçok faktöre dayanmaktadır (221).

### Kurtarma Kemoterapisi

Birinci basamak kemoterapi alan çoğu hastada 4 ilâ 6 ay içerisinde hastalığın progresyonu izlenir. Docetaxel ve pemetrekset, ileri evre KHDAK'lı hastalarda FDA tarafından ikinci basamak kemoterapi olarak onaylanmıştır. Docetaxel, genel sağkalım ve semptom kontrolünde, nüks görülen KHDAK'da en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında üstünlük göstermiştir (222). Pemetrekset, relaps olmuş, ileri evre KHDAK'lı hastaların katıldığı geniş, randomize bir çalışmada docetaxel ile karşılaştırıldı ve benzer etkinlik izlendi, ancak daha az toksisite görüldü (223). Pemetrekset'in yararları, non-squamöz histolojisi olan hastalarla sınırlı görünmektedir (223).

### Hedef Terapi

Son on yılda, karsinogenezi, hücresel proliferasyonu, apoptozu ve metastazı etkileyen kritik hücre sinyalleme yolları ile ilgili bilgilerde büyük bir artış olmuştur. Sonuç olarak, KHDAK da dâhil olmak üzere birçok kanser türüne sahip hastaların sonuçlarını iyileştirmek için spesifik moleküler hedeflerle etkileşime giren çok sayıda terapötik ajan geliştirilmiştir.

**EGFR Mutasyonu:** EGFR, KHDAK'da kritik bir hücre sinyal yolunun bir parçasıdır. EGFR'nin aktivasyonu, daha sonra kanser proliferasyonunu ve metastazı teşvik eden aşağı akım proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur. Erlotinib, afatinib ve gefitinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), tekrarlayan KHDAK'lı hastalarda başlangıçta moleküler seleksiyon olmadan değerlendirildi (224,225). 2004 yılında, EGFR TKI'lere verilen güçlü klinik tepkilerin, EGFR geninin 19 veya 21 ekzonlarındaki aktive edici mutasyonlarla bağlantılı olduğu ve bu mutasyonların, kadın cinsiyet, adenokarsinom histolojisi, hiç sigara içmeyenler ve doğu asya etnik köken gibi bazı klinik özelliklerle ilişkili olduğu gösterildi (226,227). EGFR aktive edici mutasyonları barındıran tümörleri olan hastalarda, EGFR TKI'ler % 60 ilâ % 80 yanıt oranları ve 9 ilâ 11 ay ortanca progresyonsuz sağkalım ile kemoterapiden daha üstündür (224,228–231).

**ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesi:** ALK geninin yeniden düzenlenmesi tümörlerin % 4 ilâ % 5'inde gözlenir. KHDAK olan hastalarda, sigara içmeme durumu ve adenokarsinom histolojisi ile ilişkilidir (232). Elde edilen füzyon proteini baskın bir onkojenik sinyal olarak görev yapar (233). ALK kinazın bir inhibitörü olan Crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib ve lorlatinib yakın zamanda ALK mutasyonu pozitif KHDAK'lı hastaların tedavisi için FDA tarafından onay almıştır.



**Antianjiyogenik Tedavi:** Anjiyogenez, tümör oluşumu ve metastaz için kritik bir olaydır. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisidir ve anti-kanser tedavisi için kapsamlı bir hedef olarak değerlendirilmiştir. Bevacizumab, VEGF'ye bağlanan ve yeni damar oluşumunu engelleyen monoklonal bir antikordur. Bevacizumab, ileri evre KHDAK'lı hastalarda ilk tedavi olarak kemoterapi ile birlikte kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. Bevacizumab artı kemoterapinin, sadece kemoterapiyle karşılaştırıldığında daha yüksek bir yanıt oranı ve genel sağkalım ile sonuçlandığı randomize bir çalışmaya dayanılarak gösterilmiştir (234).

**İmmünoterapi:** KHDAK tedavisinde immünoterapinin rolü, etkisi ve ona olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

T hücre reseptörlerinin (TCR) hedef hücrelerdeki insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkisini düzenleyen stimülan veya inhibitör mekanizmalar immün sistemin bir parçasıdır. Kanser tedavisinde, özellikle TCR ve HLA üzerinden etki eden çok önemli terapötik ajanlar keşfedilmiştir. Sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) reseptörü, antijen tarafından aktivasyonunun ardından T lenfositlerde sentezlenir ve T lenfositlerinin aktivasyonuna sınırlama getirir. Programlanmış ölüm proteini 1 (PD1) T hücrelerinde bulunan ve vücuttaki immün cevapları kontrol altında tutmaya yardımcı olan bir proteindir. PD-1, kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-L1 adlı reseptöre bağlanarak T hücrelerinin, kanser hücrelerini öldürmesine engel olur.

Atezolizumab, avelumab ve durvalumab anti PD-L1 monoklonal antikoları olup; nivolumab ve pembrolizumab ise anti PD1 monoklonal antikolarıdır. İpilimumab ve tremelimumab ise tedavide kullanılan CTLA-4 inhibitörleridir (235–237).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı kliniğine tanı ve tedavi amacıyla başvuran 01.01.2009 - 01.01.2018 tarihleri arasında opere olup akciğer karsinomu tanısı alan 202 hasta dosyası, Helsinki Deklarasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası: 2017/ 23).

İlgili veriler, hastanenin elektronik veri tabanı, hastane otomasyon sistemi ve hasta poliklinik dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Hasta verilerinin kaydedilmesi amacıyla çalışma formu oluşturuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tümör boyutu, çıkarılan ve pozitif olan lenf nodu sayısı, tümörün histopatolojik alt tipi, tümörün gradesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı, tanı için kullanılan görüntüleme yönteminin çeşidi, sigara kullanım süresi, yapılan operasyon türü ve tümörün anatomik yerleşimi, tedavi başlangıcındaki toplam lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), nötrofil (NE), lenfosit (LY), monosit (MO) platelet (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, glukoz (GLU), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, C- reaktif protein (CRP) düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerin hastaların genel sağkalımı ve hastaliksız sağkalımı üzerine etkileri araştırıldı. 179'u (%88,6) erkek, 23'ü (%11,4) kadın, en genci 23 en yaşlısı 81 yaşında, yaş ortalaması 61,43±9,26 olan toplamda 202 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmamız retrospektif yapılmış olup hastalara invaziv herhangi bir işlem yapılmadı.

Araştırmaya dâhil olma kriterleri:

- 1- Hastaların 18 yaşından büyük olması
- 2- 01.01.2009 - 01.01.2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış olması
- 3- Takiplerinin merkezimizde yapılmış olması
- 4- Tanı anında erken evre (evre 1A, evre 1B, evre 2A, evre 2B ve evre 3A) olması
- 5- Hastaların akciğer kanseri için tedavi amacıyla opere olması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- İkinci bir solid organ malignitesinin olması
- 2- Tanı anında hastanın mortalitesini etkileyecek ciddi kalp yetmezliği olması
- 3- Patolojik olarak benign akciğer tümörü varlığı olması

Hastaların evrelemesi tanı anındaki görüntüleme yöntemlerine göre ve cerrahi ile çıkarılan dokunun patoloji sonucu doğrultusunda yapıldı. Akciğer kanseri için geçerli evreleme sistemi olan The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2009 TNM 7. sürümüne göre yapıldı. Hastaların tanı anındaki yaşları kaydedildi. Tanı tarihi olarak hastaların operasyon geçirdiği tarih kabul edildi. Tümör boyutu tanı anındaki PET-BT ya da BT sonucundaki ve patoloji raporundaki primer tümörün maksimum çapına göre değerlendirildi. Tümör yerleşimi primer tümörün sağ üst lob, sağ orta lob, sağ alt lob, sol üst lob ve sol alt lobda olmasına göre 5 alt gruba ayrıldı. Tümör alt tipleri hastane otomasyon sisteminden ya da kayıtlı hasta dosyalarından elde edilen verilerle skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, bronkoalveolar karsinom, küçük hücreli karsinom ve diğer alt tipler olarak 6 grupta incelendi. Tümörün sınıflandırılması (grade) iyi diferansiye, orta diferansiye ve kötü diferansiye olarak yapıldı. Hastaların sağ ya da ölü olduğu Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) üzerinden vatandaşlık numaraları taranarak kontrol edildi ve kaydedildi. Hastaların sigara kullanım süresi, paket/yıl olarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalısız sağkalım; hastanın tanı anından, nüks etmesine kadar geçen sürenin ay cinsinden hesaplanmasıyla tespit edildi. Genel sağkalım; tanı anından hastanın vefat ettiği tarihinin ay cinsinden hesaplanmasıyla tespit edildi.

### 3.2. İstatistiksel yöntemler

Veriler ortalama ( $\pm$  standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov- Smirnov testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, Spearman korelasyon katsayısı ve sınıf içi korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. Sağkalım süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 179'u (%88.6) erkek, 23'ü (%11.4) kadın olmak üzere toplam 202 hasta dâhil edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Cinsiyete Göre Hasta Sayısının Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 23 ile 81 arasında olup, tüm hastaların yaş ortalaması  $61.43 \pm 9.26$  yılı. Erkek hastaların yaş ortalaması  $61.75 \pm 9.08$  yıl iken, kadın hastaların yaş ortalaması  $58.87 \pm 10.43$  yılı.

Hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı (1. grup), 61 yaş ve üstü (2. grup) olarak 2 grup şeklinde gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde 1. grupta genel sağkalım  $69.54 \pm 5.41$  ay iken, 2. grupta  $56.88 \pm 4.57$  ay olarak tespit edilmişti. 2 gruba ayrılıp incelendiğinde yaşın, genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir veri olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Tanı anındaki yaş arttıkça genel sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p = 0.037$ ). Ancak yaşın sağkalım analizinde hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.1).

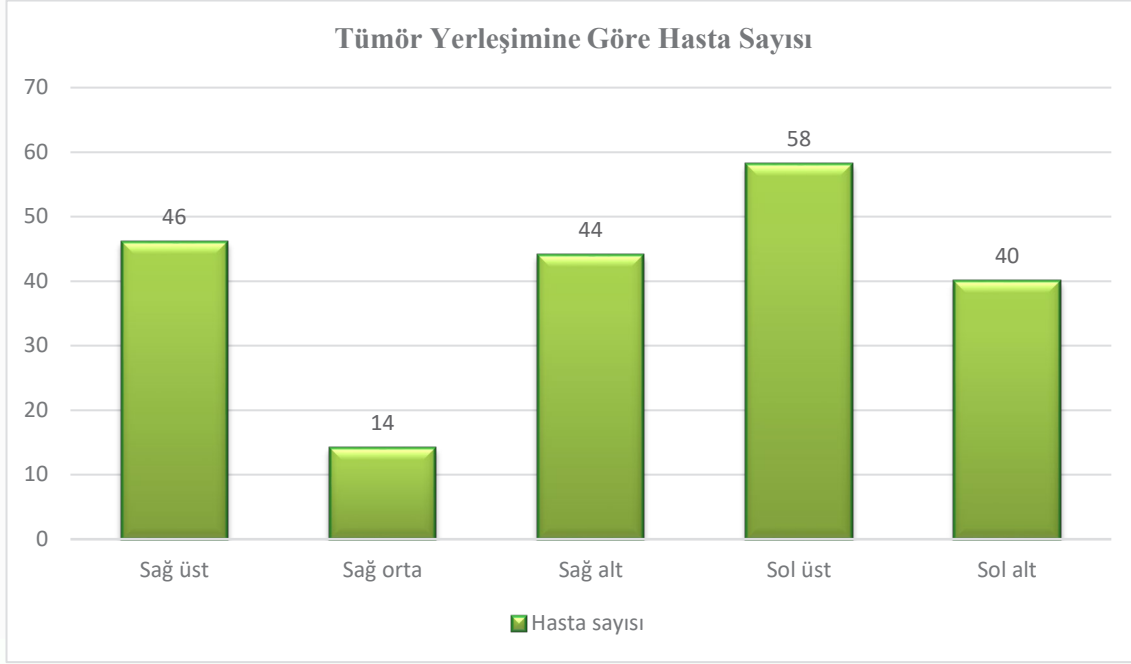
Tablo 4.1 Yaşın Hastaliksız ve Total Sağkalım Üzerine Etkisi

Yaş grupları	Genel sağkalım		Hastaliksız sağkalım	
	Ortalama ( $\pm$ standart sapma)	p değeri	Ortalama ( $\pm$ standart sapma)	p değeri
1.grup	69.54(5.41)	<b>0.037</b>	34.52(2.25)	0.99
2.grup	56.88(4.57)		33.11(2.16)	

Çalışmamızdaki 202 olgunun 122 (%60.3)' si yaşıyorken, 80 (%39.7) tanesi vefat etmişti. Genel sağkalım parametresi vefat eden hastalar üzerinden hesaplandı. Yapılan sağkalım analizi sonucunda genel sağkalım ortalama  $63.30 \pm 5.51$  ay olarak tespit edildi. Cinsiyete göre bakıldığında erkek hastalarda genel sağkalım  $58.52 \pm 3.29$  ay iken kadın hastalarda  $77.58 \pm 10.49$  ay olarak tespit edildi. Nüks eden hastalarda genel sağkalım  $38.32 \pm 4.21$  ay iken nüks etmeyen hastalarda genel sağkalım  $76.54 \pm 4.39$  ay olarak tespit edildi.

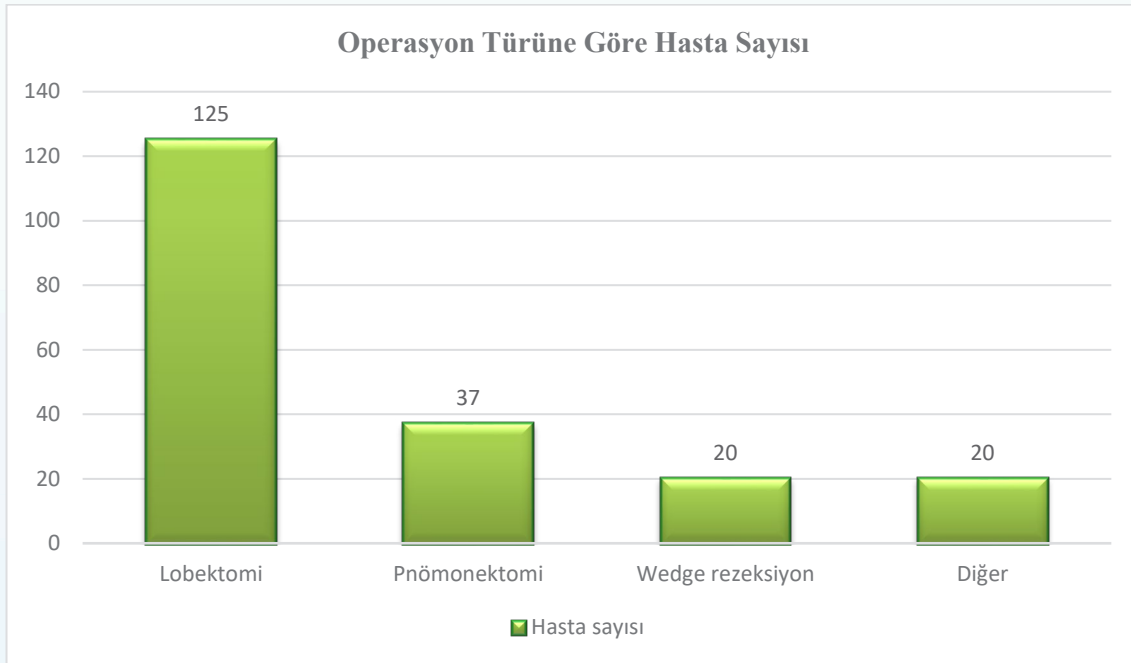
55 (%27.2) hastanın takiplerinde nüks tespit edildiği için bu hastalardan hastaliksız sağkalım parametresi elde edildi. Buna bağlı olarak çalışmaya katılan hastaların hastaliksız sağkalımı ise ortalama  $33.80 \pm 2.25$  ay olarak bulundu.

Hastalar tümör yerleşimine göre; sağ akciğer üst, sağ akciğer orta, sağ akciğer alt, sol akciğer üst ve sol akciğer alt lob olarak 5 farklı grupta incelendi. Hastaların 58 (%28.7)'i sol akciğer üst lob, 46 (%22.8)'sı sağ akciğer üst lob, 44 (%21.8)'ü sağ akciğer alt lob, 40 (%19.8)'i sol akciğer alt lob ve 14 (%6.9)'ü ise sağ akciğer orta lob grubunda yer almaktaydı. Tümör lokalizasyonun sağkalım analizinde, genel ve hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Tümör Yerleşimine Göre Hasta Sayısı

Hastalar geçirdikleri operasyon türüne göre sınıflandırıldıklarında; hastaların 125 (%61.9)' i lobektomi, 37 (%18.3)' si pnömonektomi, 20 (%9.9)' si wedge rezeksiyon ve 20 (%9.9)' si ise diğer operasyon türlerini geçiren grupta yer almaktaydılar. Operasyon türünün sağkalım analizinde genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Operasyon Türüne Göre Hasta Sayısı

Çalışmaya dâhil edilen hastaların patolojik tümör boyutu ortalaması  $44.68 \pm 27.05$  mm olup median değeri 40 (2-170) mm'dir. Erkek hastalarda patolojik tümör boyutu ortalaması  $46.27 \pm 27.58$  mm olup median değeri 45 (2-170) mm'dir. Kadın hastalarda patolojik tümör boyutu ortalaması  $32.30 \pm 18.69$  mm olup median değeri 27 (4-80) mm'dir (Tablo 4.2).

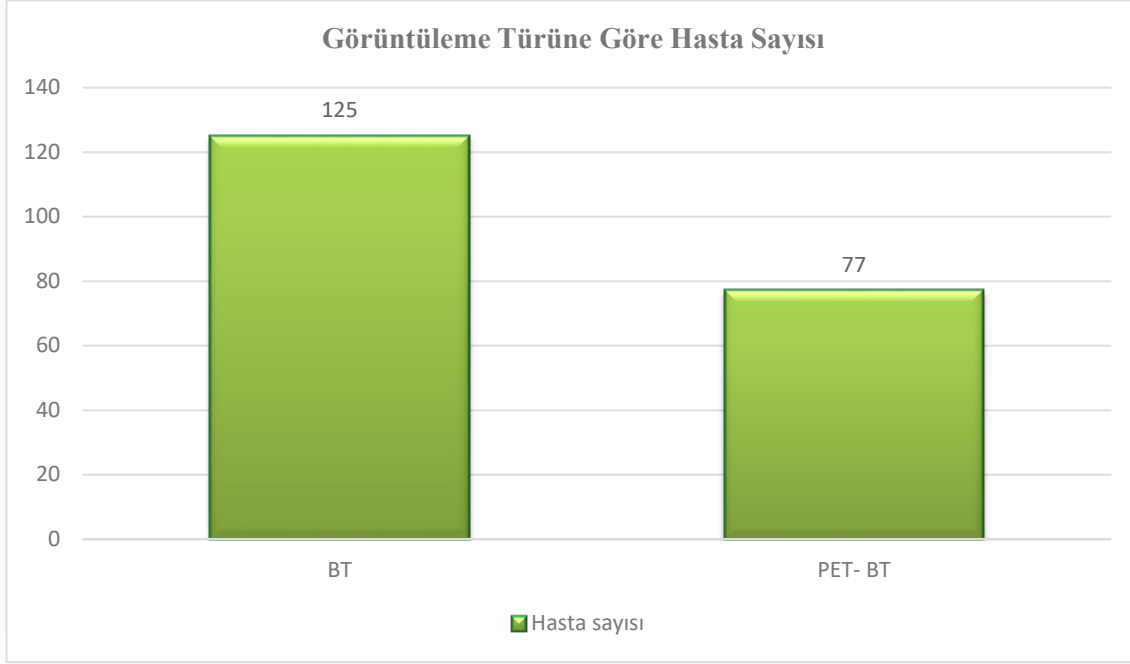
Tablo 4.2 Patolojik Tümör Boyutları

	Erkek		Kadın		Total	
	Ortalama ( $\pm$ standart sapma)	Min-Maks (Median)	Ortalama ( $\pm$ standart sapma)	Min-Maks (Median)	Ortalama ( $\pm$ standart sapma)	Min-Maks (Median)
Tümör Boyutu	46.27(27.58)	2-170(45)	32.30(18.69)	4-80(27)	44.68(27.05)	2-170(40)

Hastalar patolojik tümör boyutu açısından 0-40 mm arası (1. grup) ve 41 mm ve üzeri (2. grup) olarak gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde patolojik tümör boyutu ile hastalısız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup, patolojik tümör boyutu arttıkça hastalısız sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi ( $p=0.034$ ). Ancak patolojik tümör boyutunun genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Patolojik tümör boyutu ile toplam çıkarılan lenf nodu arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p<0.001$ ), korelasyon değeri  $r=0.269$  olup düşük düzeyde ilişki tespit edildi. Yine patolojik tümör boyutu ile pozitif lenf nodu varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p<0.001$ ), korelasyon değeri  $r=0,398$  olup düşük düzeyde ilişki tespit edildi. Patolojik tümör boyutu ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p=0.031$ ), PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.42$ ).

Çalışmaya katılan hastaların 125 (%61.9) tanesinin tanısı BT ile konulurken, 77 (%38.1) tanesinin tanısı ise PET-BT ile konulmuştur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Görüntüleme Türüne Göre Hasta Sayısı

BT ile tanı konulan hastalarda görüntüleme boyutu ve patolojik tümör boyutu arasında anlamlı ( $p<0,001$ ) ve çok kuvvetli oranda ilişki saptanmış olup, korelasyon değeri  $r=0.915$  olarak tespit edilmiştir.

PET-BT ile tanı konulan hastalarda görüntüleme boyutu ve patolojik tümör boyutu arasında anlamlı ( $p<0.001$ ) ve çok kuvvetli oranda ilişki saptanmış olup, korelasyon değeri  $r=0.892$  olarak tespit edilmiştir.

Görüntüleme boyutunu tespit etmede BT ile PET-BT arasındaki sınıf içi korelasyonda çok kuvvetli ilişki tespit edilmiş olup korelasyon değeri  $r=0.958$  olarak saptanmıştır. Her iki yöntemin de lezyon boyutunu tespit etmede eşit duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür.

Hastaların 107 (%53) tanesi adjuvan kemoterapi alırken, 95 (%47) tanesi herhangi bir kemoterapötik tedavi almamıştır. 35 (%17.3) hasta 1. Basamak kemoterapi, 17 (%8.4) hasta 2. Basamak kemoterapi ve 6 (%3) hasta ise 3. Basamak kemoterapi almıştır.

Adjuvan kemoterapi alan hastaların 67 (%33.2) tanesi Vinorelbine+ Sisplatin, 15 (%7.4) tanesi Gemcitabin+ Sisplatin, 12 (%5.9) tanesi Paklitaksel+ Karboplatin, 3 (%1.5) tanesi Dosetaksel+ Sisplatin, 3 (%1.5) tanesi Vinorelbine+ Karboplatin, 2 (%1) tanesi Etoposid+ Sisplatin, 2 (%1) tanesi Sisplatin, 2 (%1) tanesi Gemcitabin ve 1 (%0.5) tanesi ise Gemcitabin+ Karboplatin tedavisi almıştır. Adjuvan kemoterapi türünün sağkalım analizinde genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ). Takiplerinde nüks gelişip 1. , 2. ve 3. basamak kemoterapi tedavisi verilen hastalar için yeterli sayıda veri olmadığından bu hastalar için sağkalım analizi yapılamadı.

Çalışmaya katılan 55 (%27.2) hastada nüks var iken, 147 (%72.8) hastada nüks tespit edilmemişti. 179 erkek hastanın 49 (%27.4)' unda nüks varken, 130 (%72.6)' unda ise nüks tespit edilmemişti. 23 kadın hastanın 6 (%26.1)' sinda nüks varken, 17 (%73.9)' sinda ise nüks tespit edilmemişti.

Çalışmaya katılan hastaların 90 (%44.55) tanesi squamöz karsinom, 81 tanesi adenokarsinom, 31 (%15.34) tanesi ise diğer histopatolojik alt tiplerden oluşmaktaydı. Hastalar 1. grup squamöz karsinom, 2. grup adenokarsinom ve 3. grup kalan diğer alt tiplerin hepsi olacak şekilde gruplandırılarak yapılan hastalısız sağkalım analizinde adenokarsinom grubunda diğer

gruplara göre anlamlı bir şekilde hastalısız sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi ( $p=0.035$ ). Ancak histopatolojik alt tipin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Erkeklerde en sık görülen tümör alt tipi 88 (%49.2) hasta ile squamöz karsinom iken, kadınlarda en sık görülen tümör alt tipinin 18 (%78.3) hasta ile adenokarsinom olduğu görüldü. Yapılan pearson chi-square testinde cinsiyetin tümör alt tipini belirlemede anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0.003$ ). Tümör alt tipi ile LVİ arasında ilişki saptanırken ( $p=0.025$ ), PNİ arasında ilişki saptanmadı ( $p=0.46$ ). Yine tümör alt tipi ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı ( $p=0.065$ ).

Çalışmaya katılan hastalardan sigara kullanan ya da eski içici olanların ortalama sigara kullanım süresi  $38.75\pm 31.03$  paket/yıl olup median değeri 36 (0-200) paket/yıl' dır. Erkek hastaların sigara kullanım süresi  $40.82\pm 31.85$  paket/yıl, median değeri 40 (0-200) paket/yıl iken; kadın hastalarınki  $22.61\pm 16.75$  paket/yıl, median değeri 30 (0-45)' dir. Yapılan analizde sigara kullanma süresinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya aldığımız hastaların biyopsi sonuçlarının çok az bir kısmında (21/202) grade parametresi değerlendirilmiştir. Yeterli sayıda veri olmadığı için bu parametre sağkalım analizinde istatistiksel çalışmaya dâhil edilemedi.

Pozitif lenf nodu varlığında hastalısız sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p=0.015$ ). Ancak pozitif lenf nodu varlığının, genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

LVİ varlığında hem genel sağkalım hem de hastalısız sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). LVİ pozitifliğinde genel sağkalım süresi  $51.72\pm 4.53$  ay iken, negatifliğinde  $70.71\pm 4.76$  ay olarak tespit edildi.

PNİ varlığında hastalısız sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Ancak PNİ varlığının, genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Hastalar IASLC 2009 TNM 7. Edisyona göre evrelendirildiğinde evre 1A 53 (%26.2), evre 1B 36 (%17.8), evre 2A 70 (%34.7), evre 2B 34 (%16.8) ve evre 3A 9 (%4.5) hasta vardı. Evrelere göre yapılan sağkalım analizinde genel sağkalımın median değeri evre 1A hastalarda  $31.66$  (0.03-93.37) ay, evre 1B hastalarda  $23.69$  (0.17-108.40) ay, evre 2A hastalarda  $27.29$  (0.43-96.47) ay, evre 2B hastalarda  $29.53$  (0.37-89.73) ay, evre 3A hastalarda  $19.30$  (2.40-57.87) ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada evrenin, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlendi ( $p>0.05$ ).

Vakalarımızı nötrofil lenfosit oranı (NLO) açısından gruplandırarak sağkalım üzerine etkisini araştırdık. Cut-off değerini 4.0 kabul ederek, 4'e kadar olanlar (1. grup), 4 ve üstü olanlar (2. grup) şeklinde gruplandırarak incelediğimizde; 1. grupta 149 (% 73.8), 2. grupta ise 53 (%26.2) hasta vardı. 1. grupta genel sağkalım  $68.30\pm 8.43$  ay iken 2. grupta genel sağkalım  $29.60\pm 13.22$  ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada NLO'nun, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu izlendi ( $p<0,0001$ ). Tanı anındaki NLO arttıkça hem genel hem de hastalısız sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0,0001$ ).

Hastaların tedavi başlangıcındaki WBC, HGB, NE, LY, MO, PLT, AST, ALT, total protein, albümin, GLU, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, CRP parametrelerinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Akciğer karsinomları solunum yolu epiteli ve pulmoner parankimden kaynaklanmakta olup kendi içinde KHDAK ve KHAK olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar (13). Her yıl dünyada yaklaşık 2.1 milyon yeni akciğer kanseri tanısı konulmaktadır ve akciğer kanserinden yaklaşık olarak 1.8 milyon kişi ölmektedir (2). Teşhis anında, hastaların sadece %15'i hastalığın erken evresinde tespit edilmektedir. Cerrahideki ilerlemelere ve yeni kemoterapötik ajanlara rağmen, son 20 yılda hastalığın prognozunda ve sağkalımında çok fazla ilerleme sağlanamamıştır (13).

Yaptığımız bu çalışmada; opere olup akciğer kanseri tanısı alan erken evre 202 vakamızda yaş, cinsiyet, evre, patolojik alt tip, tümörün grade sınıfı, tanı koymada kullanılan görüntüleme çeşidi, nüks durumu, bazı laboratuvar parametreleri, operasyon türü, tümörün anatomik konumu, tedavide kullanılan kemoterapi çeşidi, sigara kullanımı ile genel ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik.

2015 yılında Kefeli ve ark. tarafından tek merkezde gerçekleştirilen, 1031 hastanın katıldığı bir çalışmada, hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı (1. grup), 60 üstü (2. grup) olmak üzere 2 grup şeklinde gruplandırılmıştır. 60 yaş üstü hastalarda genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ) (238). Bizim yaptığımız çalışmada hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı (1. grup), 60 yaş üstü (2. grup) olarak 2 grup şeklinde gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde 1. grupta genel sağkalım  $69.54 \pm 5.41$  ay iken, 2. grupta  $56.88 \pm 4.57$  ay olarak tespit edilmişti. Yaşın, genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir veri olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda tanı anındaki yaş arttıkça genel sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p = 0.037$ ). Literatürlerde yaşın sağkalım üzerine etkisi ile ilgili değerlendirmeler incelendiğinde; Kwas ve ark. ile Ünal ve ark. yapmış olduğu çalışmalar da dâhil yapılan bazı çalışmalarda, yaşın hastalısız sağkalım parametreleriyle istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (239,240). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde yaşın hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p > 0.05$ ).

Erturan ve ark. yapmış olduğu tek merkezli retrospektif bir çalışmada, 1999-2008 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle izlenmiş ve takiplerinde ölmüş olan tüm hastalar çalışmaya dâhil edilmiş ve hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanıp kullanmadığı, tanı anındaki evresi, yaşam süresi değerlendirilmiş. Çalışmaya 219 hasta alınmış. Olguların 191'i erkek, 28'si kadınmış ve yapılan çalışmada cinsiyetin genel ve hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı bir ilişkisi bulunamamış (241).

Akciğer kanseri tanısı alan kadın hastaların oranları ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Günbatır ve ark. yapmış olduğu çalışmada erkek hastalar % 77.7, kadın hastalar % 22.3, kadın/erkek oranı 1/3.4 olarak saptanmıştır. Sevgi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 1/6.8 olarak saptanmıştır. Yine benzer şekilde Köktürk ve arkadaşlarının çalışmalarında kadın/erkek oranı 1/9 olarak bulunmuştur (242). Yıldız ve ark. opere olan erken evre akciğer kanseri vakaları üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %81.4'ü erkek iken %18.6'sı ise kadındı ve kadın/erkek oranı 1/4.4 olarak tespit edilmiştir (243). Bayız ve ark. merkezlerinde tanı alan 306 KHDAK vakası üzerinde yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada hastaların %88.9'ü erkek iken %11.1'i ise kadındı ve kadın/erkek oranı 1/8 olarak tespit edilmiştir (244).

Bizim çalışmamızda ise yalnızca erken evre akciğer kanseri vakaları olup; 179'u (%88.6) erkek, 23'ü (%11.4) kadın olmak üzere toplam 202 hasta bulunmaktaydı ve kadın/erkek oranı literatürle uyumlu bir şekilde 1/7,7 olarak tespit edildi.

KHDAK'lı hastalarda yaş ve cinsiyetin prognoza etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve değişik sonuçlar ortaya konmuştur. Oldukça geniş bir hasta serisini (n= 2531) inceleyen bir çalışmada, kadın cinsiyet ve yaşın 70'in altında olması iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (245). Evre I KHDAK'lı olan olguların alındığı bir çalışmada, kadın cinsiyette prognoz daha iyi olduğu görülmüştür (246).

Bizim çalışmamızda hastalar cinsiyetlerine göre sınıflandırıldığında erkek hastalarda genel sağkalım  $58.52 \pm 3.29$  ay iken kadın hastalarda  $77.58 \pm 10.49$  ay olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu bir şekilde cinsiyet ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $p < 0.05$ ).

ABD'de akciğer kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipi adenokarsinomdur. Adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin % 40'ından, KHDAK'ın % 60'ından ve cerrahi olarak rezektü edilen vakaların % 70'inden sorumlu olan en yaygın akciğer kanseri türüdür (149,150). SCC'ler ise akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (154). Ülkemizin de dâhil olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise SCC primer akciğer kanserleri içinde en sık görülen histopatolojik alt tiptir. Ancak ülkemizde de her geçen gün tanı alan SCC sayısı azalmakta, adenokarsinom sayısı ise artmaktadır. Günbatır ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %30.9'u SCC, %8.6'sı adenokarsinom olarak tespit edilmiştir (242). Erturan ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların 52'si KHAK, 75'i SCC, 63'ü adenokarsinom, 3'ü büyük hücreli karsinom, 2'si bronkoalveolar karsinom, 1'i karsinoid olarak saptanmış, ayrıca 23 hastanın da KHDAK olduğu saptanmış, fakat alt tipleri belirlenememiş (241). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da benzer şekilde hastaların 90 (%44.55) tanesi SCC, 81 (%40.5) tanesi adenokarsinom, 31 (%15.34) tanesi ise diğer histopatolojik alt tiplerden oluşmaktaydı. Bayız ve ark. yapmış olduğu çalışmada tümör alt tipi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (244). Urvay ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, tümör alt tipinin genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmadığı gözlemlenmiştir ( $p = 0.17$ ) (247). Ayrıca yine bu konuyla ilgili Kwas ve ark. , Ünal ve ark. , Kaçan ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmalarda da benzer şekilde tümör alt tipinin genel ve hastalısız sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır (239,240,248). Bizim çalışmamızda hastalar histopatolojik alt tiplerine göre; 1. grup SCC, 2. grup adenokarsinom ve 3. grup kalan diğer alt tiplerin hepsi olacak şekilde gruplandırılarak yapılan hastalısız sağkalım analizinde adenokarsinom grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde hastalısız sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi ( $p = 0.035$ ). Ancak tümör alt tipiyle genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Erturan ve ark. yaptığı çalışmada, hastaların evrelerine göre gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde evre I+evre II olguların median sağkalımının  $36,1 \pm 9,6$  ay, evre IIIa olguların median sağkalımının  $19,1 \pm 4,2$  ay olarak tespit edilmiş ve evrenin, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p > 0.05$ ) (241).

Bayız ve ark. yapmış olduğu çalışmada, hastaların evrelerine göre gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde evre IA olan 5 olgu sayı azlığı nedeniyle analize dâhil edilmemiş. Diğer gruplarda sırasıyla median sağkalımlar evre IB hastalarda 31 ay, evre IIB hastalarda 28 ay, evre IIIA hastalarda 20 ay, evre IIIB hastalarda 16 ay ve evre IV hastalarda 6 ay olarak tespit edilmiş. evre IIIB hastaların ölüm hızları referans olan evre IB hastalara göre 2.78 kat daha fazla, evre IV hastalarının ölüm hızları referans olan evre IB hastalara göre 5.1 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak erken evre gruplarının kendi arasında evrenin, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p > 0.05$ ) (244).

Bizim çalışmamızda ise hastalar IASLC 2009 TNM 7. Edisyona göre evrelendirildiğinde evre 1A 53 (%26.2), evre 1B 36 (%17.8), evre 2A 70 (%34.7), evre 2B 34 (%16.8) ve evre 3A 9 (%4.5) hasta vardı. Evrelere göre yapılan sağkalım analizinde

genel sağkalımın median değeri evre 1A hastalarda 31.66 (0.03-93.37) ay, evre 1B hastalarda 23.69 (0.17-108.40) ay, evre 2A hastalarda 27.29 (0.43-96.47) ay, evre 2B hastalarda 29.53 (0.37-89.73) ay, evre 3A hastalarda 19.30 (2.40-57.87) ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada literatürle benzer şekilde evrenin, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlendi ( $p>0.05$ ).

Akciğer kanseri yerleşim yeri olarak incelendiğinde üst loblarda daha sık yerleşim göstermektedir. Bircan ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %25.3'ü sağ akciğer üst lob, %24.1'i sol akciğer üst lobta yerleşim göstermekteydi (249). Bizim çalışmamızda hastalar tümör yerleşimine göre; sağ akciğer üst, sağ akciğer orta, sağ akciğer alt, sol akciğer üst ve sol akciğer alt lob olarak 5 farklı grupta incelendi. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların 58 (%28.7)'i sol akciğer üst lob, 46 (%22.8)'i sağ akciğer üst lob, 44 (%21.8)'ü sağ akciğer alt lob, 40 (%19.8)'i sol akciğer alt lob ve 14 (%6.9)'ü ise sağ akciğer orta lob grubunda yer almaktaydı. Tümör lokalizasyonun sağkalım analizinde, genel ve hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Bircan ve ark. 2000-2003 yılları arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 87 olguyu retrospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 74 (%85.1) tanesi sigara kullanan ya da eski içici iken, 13(%14.9) tanesi ise sigara kullanmamaktaydı. Hastaların ortalama sigara kullanım süresi  $57\pm 32.9$  paket/yıl olarak tespit edilmiştir (249). Ak ve ark. 1990 – 2005 yılları arasında histopatolojik olarak akciğer adenokarsinomu tanısı alan 205 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaları, hiç sigara içmemiş olan 59 hasta (1. grup) ile halen sigara içmekte olan 146 hasta (2. grup) şeklinde 2 farklı gruba ayırmışlardır. Ortanca sağkalım 1. grupta 7.1 ay iken 2. grupta 6.0 aydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.76$ ) (250). Bizim çalışmamızda ise hastalardan sigara kullanan ya da eski içici olanların ortalama sigara kullanım süresi  $38.75\pm 31.03$  paket/yıl olup median değeri 36 (0-200) paket/yıl'dır. Erkek hastaların sigara kullanım süresi  $40.82\pm 31.85$  paket/yıl, median değeri 40 (0-200) paket/yıl iken; kadın hastalarınki  $22.61\pm 16.75$  paket/yıl, median değeri 30 (0-45)'dir. Yapılan analizde sigara kullanma süresinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Kaçan ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların Hgb ve LDH düzeyinin sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Hgb düzeyinin sağkalım ile ilişkisi bulunmazken, LDH 246 U/L değerine göre cut-off alındığında LDH yüksek olan grup ( $n=21$ ) LDH düşük olan gruba ( $n=37$ ) göre total sağkalımı kısa bulunmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (248). Bizim çalışmamızda ise hastaların Hgb ve LDH düzeyinin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımla istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir ( $p>0.05$ ). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Trombositozun kötü bir prognostik faktör olarak saptanması tümör ilişkili interlökin ve diğer sitokinlerin salınımını düşündürmektedir. Ayrıca trombositoz varlığında direkt olarak trombositlerden salgılanan mediatörlerin, metastaz ya da tümör invazyonuna yol açabileceği düşünülmektedir. 2006 ile 2009 yılları arasında KHDAK tanısı almış daha önce tedavi almamış olan 510 hasta Yu ve ark. tarafından gerçekleştirilen, prospektif tipte bir çalışmada değerlendirilmiş. PLT sayısı cut-off değeri  $300 \times 10^3/\mu\text{L}$  olarak alınmış ve medyan hastalıksız sağkalım süreleri; PLT sayısı  $< 300 \times 10^3/\mu\text{L}$  olanlarda 34 ay iken PLT sayısı  $> 300 \times 10^3/\mu\text{L}$  olan grupta 27,4 ay olarak izlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak hastaların PLT değeri ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, tümör histopatolojisi ve grade arasında korelasyon bulunamamıştır (251). Bizim çalışmamızda ise PLT için  $400 \times 10^3/\mu\text{L}$  cut-off değeri alındı. PLT  $< 400 \times 10^3/\mu\text{L}$  olan grup, PLT  $\geq 400 \times 10^3/\mu\text{L}$  olan grup ile

kıyaslandığında; hem total sağkalım hem de hastalısız sağkalım parametreleri ile istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir ( $p>0.05$ ). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda yeni ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalarda WBC değerinin yüksek olmasının kötü prognoz ile ilişkilendirilmesi enfeksiyon ve kemik iliği tutulumu olabileceği gibi, tümöral hücrelerden salgılanan sitokin ilişkili lökositoz da olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca lökositlerden salgılanan mediatörlerin artabileceğini bunun da tümör progresyonunu ya da metastazı kolaylaştırabileceğini bize düşündürmektedir. Hao ve ark. 2010 ile 2016 yılları arasında, KHDAK nedeniyle opere edilen 208 hastanın verilerini retrospektif olarak incelenmiş ve WBC sayısının genel ve hastalısız sağkalım üzerine olan etkisini araştırmıştır. Adjuvan kemoterapiden sonra tespit edilen WBC sayısı  $7 \times 10^3/\text{Ml}$ 'den büyük ise, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız bir kötü prediktif faktör olarak tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.000$ ) (252). 2000-2005 yılları arasında Tomita ve ark. 289 tane KHDAK'lı cerrahi rezeksiyon öyküsü olan hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, cerrahi öncesi lökositoz, anemi ve trombositoz sıklığı sırasıyla %4.15 (12/289), %35.64 (103/289) ve %9.34 (27/289) olarak tespit edildi. Lökositoz için  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$  cut-off değer olarak alınmış ve lökositozu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %25,0 ve %69.17 olarak tespit edilmiş ( $p<0.0001$ ). Aynı çalışmada benzer şekilde anemisi (erkeklerde 13 gr/dl kadınlarda 12gr/dl altı alındığında) olan hastaların, olmayan hastalara göre anlamlı derecede kötü prognoz gösterdiği görülmüştür ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %50.10 ve %76.84 olarak tespit edilmiş ( $p<0.0001$ ). Yine aynı çalışmada benzer şekilde trombositoz varlığında ( $320 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den fazla olanlar) hastaların 5 yıllık sağkalımları, olmayanlarla kıyaslandığında sağkalımlar sırası ile %42.55 ve %69.56 olarak bulunmuş. Trombositozun da benzer şekilde kötü prognostik faktör olduğu izlenmiştir ( $p<0.0001$ ) (253).

Bizim yaptığımız çalışmada ise WBC değerleri  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  altı (1. grup) ve  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  ve üstü (2. grup) olarak incelendi. Bu gruplar karşılaştırıldığında genel ve hastalısız sağkalım ile anlamlı bir istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konularla ilgili sitolojik ve biyokimyasal çalışmaların artması bu konuya ışık tutacaktır.

Literatürden de bilindiği üzere adjuvan kemoterapide tercih edilen tedavi rejimlerinin hem genel hem de hastalısız sağkalım üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı fark ve birbirlerine üstünlükleri olmayıp yalnızca yan etki profilleri farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde adjuvan kemoterapi rejimlerinin sağkalım parametrelerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

1960 yılından bu yana erken evre akciğer kanseri için ana tedavi yöntemi cerrahi olup, standart yaklaşım mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte lobektomi yapılmasıdır. Her ne kadar anatomik segmentektomi, standart mediastinal lenf nodu diseksiyonuna izin verip, daha iyi korunmuş pulmoner fonksiyon ile birlikte, lobektomiden daha az pulmoner rezeksiyon sağlasa da klinik olarak pratikte kullanımı hala tartışmalıdır. Bu nedenle, sublobar rezeksiyonlar cerrahi ve post-operatif morbiditeyi bozma ihtimali olan birden fazla komorbiditeleri olan "riskli" hastalar için ikinci sırada tercih edilecek olan bir seçenek olarak kullanılma eğilimindedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (254).

1988 ve 2005 yılları arasında tanı konulan, boyutları  $\leq 1$  cm olan KHDAK vakaları üzerinde gerçekleştirilen; gözetleme, epidemiyoloji ve son sonuçlar (SEER) veri analizi segmentektomi sonrası lobektomi ile eşdeğer bir genel sağkalım göstermiştir. Aynı veri tabanı, 2000 ve 2012 yılları arasındaki popülasyonu değerlendirmek için kullanıldı ve  $<2$  cm KHDAK'lı

segmentektomi yapılan hastalardan daha kötü genel sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Bununla birlikte, erken evre KHDAK'lı hastalarda Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanı kullanılarak yapılan bir başka büyük veri analizinde, lobektomi ile karşılaştırıldığında segmentektomi için daha zayıf genel sağkalım olduğu gösterilmiştir.

Akciğer kanserinin popülasyon demografisi evrimleşmekte, birçok komorbidite tanısı olan ve cerrahi tedavi gören daha yaşlı hastaların sayısı artmaktadır. Ayrıca, teşhis çalışmaları, cerrahi teknikler ve hastaların yönetimi giderek iyileşmekte ve bu durum da son on yılda sağkalımda artışa sebep olmaktadır. Bu nedenle, son zamanlarda cerrahi girişim geçirmiş olan hastalar için genel sağkalım verilerinin gözden geçirilmesi gerekir. Moon ve ark. yapmış olduğu çalışmanın amacı, kitlesi  $\leq 2$  cm olan lobektomi ve segmentektomi yapılan KHDAK'lı hastalarda iki yöntem arasında genel sağkalım analizi yapmaktır. Hastalar, 1972'den beri ABD'nin 18 bölgesinde, tüm kanser vakalarının epidemiyolojik, patolojik ve sağkalım verilerini içeren Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen SEER programından seçildi. SEER nüfusu coğrafya, sosyo-ekonomik durum, ırk, etnik köken ve yaş bakımından oldukça temsil edilmektedir. Analiz edilen 15358 hastanın 14549'una lobektomi ve 8092'sine ise segmentektomi yapılmıştı. Yapılan analiz sonucunda 5 yıllık genel sağkalım, lobektomi grubu için % 76 ve segmentektomi grubu için ise % 74.4'idi. İstatistiksel olarak gösterildiği gibi, segmentektomiye karşı lobektomi yapılan hastalarda genel sağkalımda anlamlı bir fark yoktu (254).

Bizim çalışmamızda ise hastalar geçirdikleri operasyon türüne göre sınıflandırıldıklarında; hastaların 125 (%61.9)'i lobektomi, 37 (%18.3)'si pnömonektomi, 20 (%9.9)'si wedge rezeksiyon ve 20 (%9.9)'si ise diğer operasyon türlerini geçiren grupta yer almaktaydılar. Operasyon türünün sağkalım analizinde literatürle uyumlu olarak genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ( $p>0.05$ )

Kanserlerin tamamına yakını enfeksiyon, kronik irritasyon ve inflamasyon zemininde gelişmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sistemik inflamatuvar cevabın kanser oluşumu ve yayılmasında çok önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. İntlamasyon nedeniyle salgılanması uyarılan sitokinler DNA'ya da zarar vererek anjiogenezi ve tümör invazyonunu artırılır. Tümör hücreleri; nötrofil, monosit ve lenfositleri çeken farklı kemokinler sekrete ederler. Tümör gelişiminin ilk evrelerinde bu hücreler, büyümeyi ve anjiogenezi sitümüle eden bir etki oluşturular. İntlamatuvar cevabın antitümör etkisi olmasına rağmen kanser gelişen kişilerde bu cevap değişmiştir (255).

Nötrofil lenfosit dengesinin nötrofil lehine bozulduğunda bu durumun, sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösterildi. Tümör büyümesi, invazyon ve metastaz kavramları için anahtar rol oynadığı düşünülen lökosit ve salgıladığı mediatörler, lenfosit ve salgıladığı sitokinler ile ilişkili apoptozis mekanizmaları bilinmekte olup bizlere gelecekte yeni tedavi protokollerinin olabileceğini düşündürmektedir ayrıca NLO değerinin sağkalım için önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

2000 ile 2010 yılları arasında Scilla ve ark. tarafından, KHDAK tanısı olan toplam 276 hasta üzerinde yapılan çalışmada NLO için cut-off değeri 5 olarak alınmış. Buna göre genel sağkalım;  $NLO < 5$  olan grupta 26 ay iken,  $NLO \geq 5$  olan grupta 11 ay olarak tespit edilmiştir ( $p<0.00001$ ). Bu çalışmada, tanı anında ölçülen NLO değeri ile genel sağkalımın ters orantılı şekilde ilişkili olduğu hipotezi doğrulanmıştır (256).

2011 ile 2015 yılları arasında Meriggi ve ark. tarafından yapılan 5 merkezin dâhil edildiği, EGFR ile mutasyonu pozitif olan KHDAK ile takipli toplam 63 hastanın katıldığı analizde NLO ile sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. NLO değeri, tam kan

sayımındaki mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayılarının oranlanmasından elde edilmiştir. Ortalama NLO değeri 3.5 olarak hesaplanmış ve buna göre cut-off değeri 3.5 olarak belirlenmiştir. 3.5 altı NLO olanlar 1. grup olarak kabul edildi ve bu grupta 40 hasta var iken; 3.5 ve üstünde NLO olanlar ise 2. grup olarak kabul edildi ve bu grupta ise 23 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. 1. Grupta genel sağkalım ortalaması 21 ay iken, 2. grupta 8.3 ay olarak bulunmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p=0.013$ ). Hastalısız sağkalım 1. grupta ortalama süre 12 ay iken, 2. grupta 6.5 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p=0.025$ ) (257).

2013 ile 2015 yılları arasında Zhang ve ark. tarafından, KHDAK hastalarının klinik verilerinin retrospektif olarak incelendiği EGFR mutasyonu pozitif 127 hastayla yapılan çalışmada, Epitelyal growth faktör – tirozin kinaz inhibitörü (EGFR-TKI) ile tedavi edilmiş hastaların genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine NLO ve lenfosit monosit oranının etkisi incelenmiştir. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). NLO cut-off değer 2.9 olarak alınmış,  $NLO \leq 2.9$  hastalarda genel sağkalım 32,6 ay olarak tespit edilirken,  $NLO > 2.9$  hastalarda ise bu süre 20.9 ay olarak tespit edilmiştir. NLO değeri 2.9'dan düşük olanlarda hastalısız sağkalım 17.7 ay iken NLO değeri 2,9 üstünde olanlarda bu süre 10.6 ay olarak bulunmuştur. Lenfosit monosit oranının ise hastalısız sağkalım ve genel sağkalımla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (258).

2009 ve 2012 yılları arasında Lin ve ark. gerçekleştirdiği, EGFR mutasyonu pozitif KHDAK ile takipli toplam 81 hastanın dâhil edildiği çalışmada;  $NLO < 3.5$  olan grupta 48 hasta,  $NLO \geq 3.5$  olan grupta ise 33 hasta bulunmaktaydı.  $NLO < 3.5$  olan grupta genel sağkalım ortalaması 23.2 ay iken diğer grupta 17.2 ay olarak bulunmuş ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Hastalısız sağkalım ortalaması  $NLO < 3.5$  olan grupta 10.6 ay iken diğer grupta 8.2 ay olarak bulundu ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (259).

Cedres ve ark. gerçekleştirdiği tek merkezli olarak yapılan KHDAK hastalarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada NLO değerinin bu hastaların sağkalım parametrelerine etkisi incelenmiştir. Tedavi öncesi nötrofil ve lenfosit sayılarına göre değerlendirme yapılmış ve NLO için cut-off değer 5 olarak belirlenmiştir.  $NLO < 5$  olan grupta genel sağkalımın 11.6 ay,  $NLO \geq 5$  olan grupta ise 5.6 ay olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.01$ ) (260).

Merkezimizde yapmış olduğumuz bizim çalışmamızda NLO oranı için cut-off değeri 4 olarak belirlendi. Mevcut nötrofil ve lenfosit sayıları tanı anında bakılan hemogram testi sonuçlarından elde edilip oranlandı. Vakalarımızı NLO açısından gruplandırarak sağkalım üzerine etkisini araştırdık. Cut-off değerini 4.0 kabul ederek, 4'e kadar olanlar (1. grup), 4 ve üstü olanlar (2. grup) şeklinde gruplandırarak incelediğimizde; 1. grupta 149 (% 73.8), 2. grupta ise 53 (%26.2) hasta vardı. 1. grupta genel sağkalım  $68.30 \pm 8.43$  ay iken 2. grupta genel sağkalım  $29.60 \pm 13.22$  ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada NLO'nun, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu izlendi ( $p<0.0001$ ). Tanı anındaki NLO arttıkça hem genel hem de hastalısız sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0.0001$ ).

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi olması nedeniyle çok ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi sigara kullanım öyküsü en önemli önlenebilir etiyolojik nedendir.

Çalışmamızda hastaların yaş, NLO ve LVİ parametrelerinin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu görüldü. NLO, LVİ, PNİ, patolojik tümör boyutu, histopatolojik alt tip ve pozitif lenf nodu varlığı parametreleri ise istatistiksel olarak hastalısız sağkalım için anlamlı bulunmuştur. Bu parametrelerin belirtilen cut-off değerleri kullanıldığında hastaların sağkalımını ve prognozunu öngörmede yarar sağlayabileceği öngörülmüştür.

Günümüzde prognozun ve sağkalımın tahmin edilmesinde NLO gibi çok daha güncel belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Rutinde çalışılan laboratuvar tetkikleri aslında anti-tümör immunitiyi ve sistemik inflamatuvar cevabı göstermesi nedeniyle tedaviye olan yanıt değerlendirmesi için prediktif olabileceği düşünülmektedir. İlerleyen yıllarda bu ve benzeri parametrelerin kılavuzlar aracılığıyla rutin olarak kullanılmasının gündeme gelebileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10–29.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212–36.
3. Antuleska-Belčeska G, Petrović S, Ristić L, Stojanov D, Jocić M. Demographic Characteristics of Lung Cancer. *Acta Medica Median.* 2014;53:40–8.
4. Meniga IN, Tiljak MK, Ivankovic D, Aleric I, Zekan M, Hrabac P, Mazuranic I, Puljic I. Prognostic value of computed tomography morphologic characteristics in stage I non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2010;11:98–104.
5. Maisonneuve P, Bagnardi V, Bellomi M, Spaggiari L, Pelosi G, Rampinelli C, Bertolotti R, Rotmensz N, Field JK, Decensi A, Veronesi G. Lung cancer risk prediction to select smokers for screening CT--a model based on the Italian COSMOS trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:1778–89.
6. WHO | WHO Framework Convention on Tobacco Control. *WHO.* 2018;
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:21S–49S.
8. Klein F, Amin Kotb WFM, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;65:13–8.
9. World Health Organization. World Health Statistics 2018 : monitoring health for the SDGs : sustainable development goals. 86 p.
10. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. 1971. *Bull World Health Organ.* 2001;79:161–70.
11. Gersten O, Wilmoth JR. The Cancer Transition in Japan since 1951. 2002;
12. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer>
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
14. Ridge C, McErlean A, Ginsberg M. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:093–8.
15. Rubin SA. Lung cancer: past, present, and future. *J Thorac Imaging.* 1991;7:1–8.
16. Thiele. Die Schneeberger Lungenkrankheit. In: Ärztliche Merkblätter über berufliche Erkrankungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1930. p. 85–92.
17. Ochsner A, Debaquey M. Primary pulmonary malignancy: treatment by total pneumonectomy; analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Ochsner J.* 1999;1:109–25.
18. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. *Bull World Health Organ.* 1999;77:84–93.
19. Fielding JE. Smoking: Health Effects and Control. *N Engl J Med.* 1985;313:491–8.
20. WYNDER EL, GRAHAM EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950;143:329–36.
21. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res.* 2010;12:876–87.



22. Marshall TR. The 1964 Surgeon General's report and Americans' beliefs about smoking. *J Hist Med Allied Sci.* 2015;70:250-78.
23. Centers for Disease Control (U.S.) SR, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.) K, Malarcher A, Caraballo R. Morbidity and mortality weekly report: MMWR. Vol. 58, Morbidity and Mortality Weekly Report. [U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control]; 2009. 1227-1232 p.
24. Pearl R. TOBACCO SMOKING AND LONGEVITY. *Science (80- )*. 1938;87:216-7.
25. Proctor RN. Angel H Roffo: the forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis. *Bull World Health Organ.* 2006;84:494-6.
26. Ochsner A, Debakey M. Primary pulmonary malignancy: treatment by total pneumonectomy; analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Ochsner J.* 1999;1:109-25.
27. WYNDER EL, GRAHAM EA. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 1951;4:221-35.
28. Hoffmann DHI, Hoffmann I. THE CHANGING CIGARETTE, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health.* 1997;50:307-64.
29. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:371-83.
30. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:825-48.
31. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res.* 1994;54:5284-95.
32. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *Int J Oncol.* 2006;29:745-52.
33. Hoffmann D, Djordjevic M V, Rivenson A, Zang E, Desai D, Amin S. A study of tobacco carcinogenesis. LI. Relative potencies of tobacco-specific N-nitrosamines as inducers of lung tumours in A/J mice. *Cancer Lett.* 1993;71:25-30.
34. Belinsky SA, Devereux TR, Maronpot RR, Stoner GD, Anderson MW. Relationship between the formation of promutagenic adducts and the activation of the K-ras protooncogene in lung tumors from A/J mice treated with nitrosamines. *Cancer Res.* 1989;49:5305-11.
35. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res.* 1992;52:2665s-2669s.
36. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW, Askin FB, Rodenhuis S, Hruban RH. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer.* 1993;72:432-8.
37. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science.* 1996;274:430-2.
38. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, Pfeifer GP. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:803-11.
39. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 1987;77:425-31.
40. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ.* 2004;328:72.
41. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res.* 1984;44:5940-58.

42. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 55:74–108.
43. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5622–5.
44. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25:472–8.
45. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, Kolonel LN, Lee I-M, Marugame T, Palmer JR, Riboli E, Sobue T, Avila-Tang E, Wilkens LR, Samet JM. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. Adami H-O, editor. *PLoS Med.* 2008;5:e185.
46. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:778–90.
47. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology.* 2006;11:533–8.
48. Yang P. Lung cancer in never smokers. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:10–21.
49. Brenner DR, Hung RJ, Tsao M-S, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S, Rubenstein W, McLaughlin JR. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer.* 2010;10:285.
50. Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, Kosaka T, Osada H, Yanagisawa K, Mitsudomi T, Takahashi T. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. *J Clin Oncol.* 2006;24:1679–88.
51. Lam DCL, Girard L, Suen W-S, Chung L, Tin VPC, Lam W, Minna JD, Wong MP. Establishment and expression profiling of new lung cancer cell lines from Chinese smokers and lifetime never-smokers. *J Thorac Oncol.* 2006;1:932–42.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: current cigarette smoking among adults aged >or=18 years --- United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:1135–40.
53. Hernandez BY, Morita SY, Wilkens LR. UH cancer center hotline: thyroid cancer: rising incidence and ethnic disparities. *Hawaii J Med Public Health.* 2012;71:240–1.
54. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LAG, Anderson RN, Thun MJ. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer.* 2003;97:3133–275.
55. Blanchard EM, Arnaoutakis K, Hesketh PJ. Lung cancer in octogenarians. *J Thorac Oncol.* 2010;5:909–16.
56. Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol.* 2007;25:1898–907.
57. Willett WC, Trichopoulos D. Nutrition and cancer: a summary of the evidence. *Cancer Causes Control.* 1996;7:178–80.
58. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Diet and lung cancer: a new approach. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9:395–400.
59. Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Res.* 1990;50:2–9.
60. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1738–43.
61. Buring JE, Hennekens CH. beta-carotene and cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;22:226–30.
62. Stefani ED, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Carzoglio JC, Ronco A, Olivera L. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer.* 1999;34:100–10.
63. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of vitamins E, C, and A and

- risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1997;146:231–43.
64. Shekelle RB, Lepper M, Liu S, Maliza C, Raynor WJ, Rossof AH, Paul O, Shryock AM, Stamler J. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet (London, England).* 1981;2:1185–90.
  65. Byers TE, Graham S, Haughey BP, Marshall JR, Swanson MK. Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. *Am J Epidemiol.* 1987;125:351–63.
  66. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330:1029–35.
  67. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150–5.
  68. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1550–9.
  69. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Omenn GS, Valanis B, Williams JH. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1743–50.
  70. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145–9.
  71. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Beaver SH, Etzel C, Forman MR. Dietary zinc, copper and selenium, and risk of lung cancer. *Int J cancer.* 2007;120:1108–15.
  72. Mahabir S, Forman MR, Dong YQ, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1976–83.
  73. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control.* 2000;11:101–15.
  74. Brennan P, Hsu CC, Moullan N, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Gemignani F, Chabrier A, Hall J, Hung RJ, Boffetta P, Canzian F. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet (London, England).* 2005;366:1558–60.
  75. Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol.* 1990;19 Suppl 1:S32–42.
  76. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and lung cancer: a review of recent research. *Nutr Rev.* 1999;57:133–45.
  77. Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1997;8:883–93.
  78. Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J. Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. *Lung Cancer.* 1996;14 Suppl 1:S63–74.
  79. De Stefani E, Fontham ET, Chen V, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Fatty foods and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J cancer.* 1997;71:760–6.
  80. Goodman MT, Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung

- cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1988;128:1241–55.
81. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997;216:181–91.
  82. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:679–82.
  83. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1431–7.
  84. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England).* 2008;371:569–78.
  85. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer.* 2010;46:2581–92.
  86. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women’s Health Initiative. *Am J Epidemiol.* 2008;168:158–69.
  87. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, Shete S, Etzel CJ. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:715–26.
  88. Spitz MR, Etzel CJ, Dong Q, Amos CI, Wei Q, Wu X, Hong WK. An expanded risk prediction model for lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008;1:250–4.
  89. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, Field JK. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer.* 2008;98:270–6.
  90. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis.* 2007;28:507–18.
  91. Takemiya M, Shiraishi S, Teramoto T, Miki Y. Bloom’s syndrome with porokeratosis of Mibelli and multiple cancers of the skin, lung and colon. *Clin Genet.* 1987;31:35–44.
  92. Yamanaka A, Hirai T, Ohtake Y, Kitagawa M. Lung cancer associated with Werner’s syndrome: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 1997;27:415–8.
  93. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;93:825–33.
  94. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schwartz AG, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet.* 2004;75:460–74.
  95. Le Marchand L, Guo C, Benhamou S, Bouchardy C, Cascorbi I, Clapper ML, Garte S, Haugen A, Ingelman-Sundberg M, Kihara M, Rannug A, Ryberg D, Stücker I, Sugimura H, Taioli E. Pooled analysis of the CYP1A1 exon 7 polymorphism and lung cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2003;14:339–46.
  96. Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie A-K, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, Brockmöller J, Clapper ML, Daly A, Dolzan V, Ford J, Gaspari L, Haugen A, Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kihara M, Kremers P, Le Marchand L, London SJ, Nazar-Stewart V, Onon-Kihara M, Rannug A, Romkes M, Ryberg D, Seidegard J, Shields P, Strange RC, Stücker I, To-Figueras J, Brennan P, Taioli E. Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis.* 2002;23:1343–50.
  97. Ye Z, Song H, Higgins JPT, Pharoah P, Danesh J. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. Lewis C, editor. *PLoS Med.* 2006;3:e91.

98. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, Dong Q, Zhang Q, Gu X, Vijaykrishnan J, Sullivan K, Matakidou A, Wang Y, Mills G, Doheny K, Tsai Y-Y, Chen WV, Shete S, Spitz MR, Houlston RS. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet.* 2008;40:616–22.
99. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:689–98.
100. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32:605–44.
101. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson BE, Correa P. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1995;141:1023–32.
102. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986;105:503–7.
103. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med.* 1987;106:512–8.
104. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:285–90.
105. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest.* 2006;129:1305–12.
106. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34:380–6.
107. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:712–9.
108. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry M-C, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med.* 2008;168:1097–103.
109. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:5–8.
110. Mornex JF, Thivolet F, De las Heras M, Leroux C. Pathology of human bronchioloalveolar carcinoma and its relationship to the ovine disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003;275:225–48.
111. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung.* 1980;158:131–42.
112. Willey JC, Broussoud A, Sleemi A, Bennett WP, Cerutti P, Harris CC. Immortalization of normal human bronchial epithelial cells by human papillomaviruses 16 or 18. *Cancer Res.* 1991;51:5370–7.
113. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, Cagle PT, Ro JY. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32:863–72.
114. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P, Degano B. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92:743–6.
115. Galateau-Salle F, Bidet P, Iwatsubo Y, Gennetay E, Renier A, Letourneux M, Pairon JC, Moritz S, Brochard P, Jaurand

- MC, Freymuth F. Detection of SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma and other pulmonary diseases. *Dev Biol Stand.* 1998;94:147–52.
116. Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, Gariglio M, Manna A, D'Antonio D, Syrjanen K, Favalli C, Ciotti M. Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2007;57:273–81.
117. Sion-Vardy N, Lasarov I, Delgado B, Gopas J, Benharroch D, Ariad S. Measles virus: evidence for association with lung cancer. *Exp Lung Res.* 2009;35:701–12.
118. Bando M, Takahashi M, Ohno S, Hosono T, Hironaka M, Okamoto H, Sugiyama Y. Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer. *Respirology.* 2008;13:263–9.
119. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:773–8.
120. Yu Y-H, Liao C-C, Hsu W-H, Chen H-J, Liao W-C, Muo C-H, Sung F-C, Chen C-Y. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011;6:32–7.
121. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu Y-Y, He X, Lan Q. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J cancer.* 2009;124:1183–7.
122. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med.* 1990;323:632–6.
123. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ.* 1981;282:183–5.
124. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997;315:980–8.
125. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA.* 1994;271:1752–9.
126. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med.* 1993;329:1543–6.
127. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 1993;14:1–15.
128. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1221–6.
129. WILKINS ET. Air pollution and the London fog of December, 1952. *J R Sanit Inst.* 1954;74:1–15; discussion, 15–21.
130. Pershagen G. Air pollution and cancer. *IARC Sci Publ.* 1990;240–51.
131. Nyberg F, Gustavsson P, Järup L, Bellander T, Berglund N, Jakobsson R, Pershagen G. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology.* 2000;11:487–95.
132. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA.* 2002;287:1132–41.
133. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1999;89:1009–17.

134. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*. 1998;9:84–91.
135. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, Prüss-Ustün A. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med*. 2005;48:419–31.
136. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Prüss-Ustün A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 97:313–21.
137. Steenland K, Burnett C, Lalich N, Ward E, Hurrell J. Dying for work: The magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am J Ind Med*. 2003;43:461–82.
138. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med*. 1996;29:474–90.
139. Hughes JM, Weill H. Potency versus importance in fiber pathogenicity. *Am J Ind Med*. 1994;25:609–10.
140. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1666–80.
141. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest*. 1999;115:536–49.
142. Frank AL. The epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1982;3:219–28.
143. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:817–27.
144. Samet JM, Stolwijk J, Rose SL. Summary: International workshop on residential Rn epidemiology. *Health Phys*. 1991;60:223–7.
145. Hei TK, Piao CQ, Willey JC, Thomas S, Hall EJ. Malignant transformation of human bronchial epithelial cells by radon-simulated alpha-particles. *Carcinogenesis*. 1994;15:431–7.
146. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:175–80.
147. Yıldız K, Üniversitesi K, Fakültesi T, Dalı PA, Kocaeli T. AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLAMASINDA PATOLOJİDE YENİLİKLER.
148. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *Bull World Health Organ*. 2004;50:9–124.
149. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243–60.
150. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120:2883–92.
151. Mukhopadhyay S, Katzenstein A-LA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:15–25.
152. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol*. 2011;24:1348–59.

153. Tacha D, Yu C, Bremer R, Qi W, Haas T. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2012;20:201-7.
154. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120:2883-92.
155. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, Toffart A-C, Petel F, Hainaut P, Rousseaux S, Khochbin S, de Reyniès A, Brambilla E. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5777-86.
156. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:447-68.
157. Planchard D, Le Péchoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer*. 2011;47 Suppl 3:S272-83.
158. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, Kawaoi A, Katoh R. Expression of Thyroid Transcription Factor-1 in Normal and Neoplastic Lung Tissues. *Mod Pathol*. 2002;15:1058-67.
159. Zamecnik J, Kodet R. Value of thyroid transcription factor-1 and surfactant apoprotein A in the differential diagnosis of pulmonary carcinomas: a study of 109 cases. *Virchows Arch*. 2002;440:353-61.
160. Thunnissen E, van der Oord K, den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review. *Virchows Arch*. 2014;464:347-58.
161. Verma M. The Role of Epigenomics in the Study of Cancer Biomarkers and in the Development of Diagnostic Tools. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:59-80.
162. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar J-S, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M, College of American Pathologists International Association for the Study of Lung Cancer and Association for Molecular Pathology. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Mol Diagnostics*. 2013;15:415-53.
163. Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, Kosmidis P, Murray S. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:352-66.
164. Pines G, Köstler WJ, Yarden Y. Oncogenic mutant forms of EGFR: lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS Lett*. 2010;584:2699-706.
165. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T, North-East Japan Study Group. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-8.
166. Toyokawa G, Seto T. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement in lung Cancer: Its biological and clinical significance. *Respir Investig*. 2014;52:330-8.
167. Maione P, Sacco PC, Sgambato A, Casaluce F, Rossi A, Gridelli C. Overcoming resistance to targeted therapies in NSCLC: current approaches and clinical application. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:263-73.
168. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)*. 2015;7:930-49.



169. Gainor JF, Shaw AT. Novel Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: ROS1 and RET Fusions. *Oncologist*. 2013;18:865–75.
170. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leighl NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, Biermann WA, Masters G. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35:3484–515.
171. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest*. 1997;111:877–84.
172. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974;65:299–306.
173. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth--the facts. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1114–8.
174. Van Houtte P, De Jager R, Lustman-Maréchal J, Kenis Y. Prognostic value of the superior vena cava syndrome as the presenting sign of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Eur J Cancer*. 1980;16:1447–50.
175. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol*. 1984;2:961–9.
176. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med*. 1989;149:1076–80.
177. Rohwedder JJ, Handley JA, Kerr D. Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. *Chest*. 1990;98:1393–6.
178. Andersen H, Prakash U. Diagnosis of Symptomatic Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 1982;3:165–75.
179. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol*. 1990;25:12–24.
  
180. Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, Faulkner CS, Rist K, North WG. Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep*. 1983;67:971–6.
181. Padfield PL, Morton JJ, Brown JJ, Lever AF, Robertson JJ, Wood M, Fox R. Plasma arginine vasopressin in the syndrome of antidiuretic hormone excess associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Med*. 1976;61:825–31.
182. Vorherr H. Para-endocrine tumor activity with emphasis on ectopic ADH secretion. Genetic, diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Oncology*. 1974;29:382–416.
183. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4:1191–8.
184. Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein: biochemistry and molecular biology. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1991;26:377–95.
185. Argyriou KN, Peters M, Ishtiaq J, Enaganti S. Case Report A Rare Case of Paraneoplastic Syndrome Presented with Severe Gastroparesis due to Ganglionic Loss. *Case Rep Med*. 2012;2012.
186. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology*. 1988;38:1391–1391.
187. Croteau D, Owainati A, Dalmau J, Rogers LR. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. *Neurology*. 2001;57:719–22.

188. Mendelsohn G, Baylin SB. Ectopic hormone production--biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res.* 1984;142:291-316.
189. Odell WD, Wolfsen AR, Bachelot I, Hirose FM. Ectopic production of lipotropin by cancer. *Am J Med.* 1979;66:631-8.
190. Hansen M, Bork E. Peptide hormones in patients with lung cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1985;99:180-6.
191. Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: The underlying mechanisms. *Br J Dis Chest.* 1981;75:113-31.
192. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest.* 1998;114:1535-7.
193. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer\* Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes.
194. Yıldızdan Akın. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri. 2012.
195. Akman C, Bakan S. Akciğer Kanserinde Evreleme: Yenilikler. *Türk Radyoloji Semin.* 2015;2:340-53.
196. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-22; discussion 622-3.
197. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg.* 2001;71:956-60; discussion 961.
198. Turkyilmaz A, Aydin Y. Mediastinal Kitlelere Yaklaşımında Sternotomi Ve Torakotomi. *Toraks Cerrahisi Bul.* 2011;2:51-6.
199. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, Rusch VW. Use of Video-Assisted Thoracic Surgery for Lobectomy in the Elderly Results in Fewer Complications. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:231-6.
200. Salazar OM, Slawson RG, Poussin-Rosillo H, Amin PP, Sewchand W, Strohl RA. A prospective randomized trial comparing once-a-week vs daily radiation therapy for locally-advanced, non-metastatic, lung cancer: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol.* 1986;12:779-87.
201. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA.* 2010;303:1070.
202. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J. Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4833-9.
203. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9:621-8.
204. Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger T V. Comparison of Survival after Sublobar Resections and Ablative Therapies for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;211:68-72.
205. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MKB, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375:1267-77.
206. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, Johnson DH, Kesler KA, Green M, Vincent M, Cormier Y, Goss G, Findlay B, Johnston M, Tsao M-S, Shepherd FA. Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28:29-34.

207. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043–51.
208. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M-A, Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol.* 2008;72:695–701.
209. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF, Green MR. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 1990;323:940–5.
210. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452–60.
211. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD002140.
212. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W, Richards D, Bruetman D, Anderson T, Chowhan N, Nattam S, Mantravadi P, Johnson C, Breen T, White A, Einhorn L, Hoosier Oncology Group, US Oncology. Phase III Study of Cisplatin, Etoposide, and Concurrent Chest Radiation With or Without Consolidation Docetaxel in Patients With Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26:5755–60.
213. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ. Combined Chemoradiotherapy Regimens of Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Locally Advanced Multi-Modality Protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23:5883–91.
214. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R, Garst J, Brotherton T, Vokes EE. Randomized Phase II Study of Pemetrexed, Carboplatin, and Thoracic Radiation With or Without Cetuximab in Patients With Locally Advanced Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 30407. *J Clin Oncol.* 2011;29:3120–5.
215. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey. *J Thorac Oncol.* 2010;5:29–33.
216. Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2004;31:68–74.
217. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:6251–66.
218. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988;6:633–41.
219. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:2459–65.
220. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee J-H, Tynan M, Moore M, Kies MS. Phase III Trial Comparing a Defined Duration of Therapy Versus Continuous Therapy Followed by Second-Line

- Therapy in Advanced-Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1335–43.
221. Owonikoko TK, Ramalingam SS, Belani CP. Maintenance Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Current Status, Controversies, and Emerging Consensus. *Clin Cancer Res.* 2010;16:2496–504.
222. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095–103.
223. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V., Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589–97.
224. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123–32.
225. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch, Jr TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA.* 2003;290:2149.
226. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science (80- ).* 2004;304:1497–500.
227. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129–39.
228. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380–8.
229. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M, West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:121–8.
230. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng JF, Liu X, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, investigators O behalf of the O. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with *EGFR*-activating mutation-positive (*EGFR* Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2011;29:7520–7520.
231. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L, Spanish

- Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239–46.
232. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247–53.
233. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561–6.
234. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542–50.
235. Tomasini P, Egea J, Souquet-Bressand M, Greillier L, Barlesi F. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. *Ther Adv Respir Dis.* 13:1753466619831906.
236. Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, Margery J, Assié JB, Chouaïd C. First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors. Vol. 33, *BioDrugs*. Springer International Publishing; 2019. p. 159–71.
237. Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: An update. *Immunotherapy.* 2016;8:279–98.
238. Kefeli U, Sonkaya A, Açıkğöz Ö, Öven Ustaalioğlu BB, Erkol B, Yildirim ME, Aydın D, Şener N. Clinicopathological factors related to survival in lung cancer. *Marmara Med J.* 2015;28:21–6.
239. Kwas H, Guermazi E, Khattab A, Hrizi C, Zendah I, Ghédira H. Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Rev Pneumol Clin.* 2017;73:180–7.
240. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:5237–42.
241. EP-040 (Ref.0214): Akciğer kanserli hastalarda yaşam süresi ve hücre tipine göre ölüm nedenelerinin araştırılması - ElektronikPoster.com [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <http://www.solunum.org.tr/solunum2010/poster/html/EP-040.htm>
242. Günbatır H, Serto B, Özbay B. Akciğer Kanserli Olgular ın Değ erlendirilmesi ; 3 Y ı ll ı k Analiz. 2012;19:13–20.
243. Yon Rİ, Akc UTN, Er İĞ, Nom Aİ, Yaldiz D. OLGULARINDA PROGNOST İ K FAKTÖRLER PROGNOSTIC FACTORS IN RESECTED T1N0 LUNG ADENOCARCINOMA PATIENTS. 2019;75–81.
244. Bayız H. Küçük Hücreli Di ş i Akciğ er Kanseri Olan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Sa ğ kalıma Etkisi. 2014;
245. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The southwest oncology group experience. *J Clin Oncol.* 1991;9:1618–26.
246. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, So T, Ichiki Y, Sugaya M, Ono K, Yasuda M, Nozoe T, Yasumoto K. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today.* 2007;37:546–51.
247. Urvay SE, Yucel B, Erdis E, Turan N. Prognostic Factors in Stage III Non-Small-Cell Lung CancerPatients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:4693–7.
248. Kaçan T, Akgül Babacan N, Yücel B, Kılıçkap S, Atasever Akkaş E, Şeker MM, Eren MF, Ay Eren A. Evre IV küçük hücreli dış ı akciğer kanserli hastaların sa ğ kalımını etkileyen faktörler. *Cumhur Med J.* 2013;35:332–8.

249. Bircan HA, Öztürk Ö, Bahin Ü, Özaydın N, Akkaya A. Akciğer kanseri tanýsý alan olgularýmýzýn Retrospektif deđerlendirilmesi. 2003;12:3–8.
250. Ak G, Metinta M, Hüseyin Y, Metinta S, Erginel S, Alata F. Akciğer Adenokarsinomlu Olgular ın Sigara Öyküsüne Göre Özellikleri Characteristics of Lung Adenocarcinoma Cases According to Smoking History. 2009;2–6.
251. Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2013;5:1351–4.
252. Hao L, Zhang J, Di Y, Tan Z. Prognostic Value of White Blood Cells Detected for the First Time After Adjuvant Chemotherapy in Primary Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818802813.
253. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2009;29:2687–90.
254. Moon MH, Moon YK, Moon SW. Segmentectomy versus lobectomy in early non-small cell lung cancer of 2 cm or less in size: A population-based study. *Respirology*. 2018;23:695–703.
255. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Vol. 420, *Nature*. 2002. p. 860–7.
256. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, Mohindra P, Nichols EM, Vyfhuis MA, Bhooshan N, Feigenberg SJ, Edelman MJ, Feliciano JL. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist*. 2017;22:737–42.
257. Meriggi F, Codignola C, Beretta GD, Ceresoli GL, Caprioli A, Scartozzi M, Fraccon AP, Prochilo T, Oglioni C, Zaniboni A. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in Western advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer receiving a targeted therapy. *Tumori*. 2017;103:443–8.
258. Zhang Y, Feng Y-C, Zhu H-G, Xiong T-C, Hou Y-S, Song J, Jiang W, Zhu C-J. The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor for survival of EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11648.
259. Lin G-N, Peng J-W, Liu P-P, Liu D-Y, Xiao J, Chen X-Q. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib or erlotinib treatment. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13:e189–94.
260. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:864–9.

S-096

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

## Sıçanlarda Sisplatinin Meydana Getirdiği Testis Hasarı Üzerine D Vitamini Etkisinin Araştırılması

Dr. Rümeyza Hilal CIRIK

### ÖZET

#### Sıçanlarda Sisplatinin Meydana Getirdiği Testis Hasarı Üzerine D Vitamini Etkisinin Araştırılması

**Amaç:** Çalışmamızda sisplatinin neden olduğu testis hasarına karşı VD'nin etkilerini histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 28 adet Wistar Albino sıçan kontrol ve VD grubunda 6, sisplatin ve sisplatin+ VD grubunda 8 adet olarak dört gruba ayrıldı. Sıçanların deney başında ve sonunda vücut ve testis ağırlıkları ölçüldü. 10 günlük deney sonunda ketamin/ksilazin anestezisi altında sıçanlar sakrifiye edildi. Sağ testisler biyokimyasal analizlerde, sol testisler histolojik analizlerde kullanıldı. Alınan dokular, rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan seri kesitlere HE, PAS, kaspaz-3 ve VDR boyama metodları uygulandı. Epididimis kauda kısmından elde edilen semen örneklerinden sperm vitalitesi ve morfolojisi değerlendirildi. Ayrıca sperm sayımı yapıldı. Biyokimyasal olarak TOS, TAS, FSH, LH, Testosteron, Östrojen, VD, Ca ve P düzeyleri ELİSA test kitleri aracılığıyla spektrofotometrik yöntemler kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** Histopatolojik analizlerde; sisplatin grubunda seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında azalma, Johnsen skorunda düşme, germinal hücrelerde dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. PAS boyamada bazal membranda ondülasyon ve artmış pozitiflik izlendi. Kaspaz-3 immün pozitiflik artarken, VDR immün boyama azalmış tespit edildi. Biyokimyasal analizlerde; sisplatin grubunda TOS da anlamlı artış görülürken TAS yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi. FSH, LH, Testosteron, VD Ca ve P yönünden kontrol ile kıyaslandığında istatistiksel olarak bir fark izlenmedi. Östrojenin ise kontrole göre anlamlı düzeyde düştüğü görüldü. Sperm sayısı ve sperm vitalitesi kontrol grubuna göre azalmış, sperm anomalisi ise artmış tespit edildi. VD uygulamasının histolojik hasarı azalttığı ve Johnsen skorunda anlamlı yükselmeye neden olduğu görüldü. Bu grupta kaspaz-3 immün boyanma azalırken VDR immün boyanmada artış izlendi. Biyokimyasal olarak TOS düzeyinde anlamlı azalma ve VD seviyesinde anlamlı artış tespit edildi.

**Sonuçlar:** Sonuç olarak bu çalışma, sisplatin ile testis hasarı oluşturulan sıçanlarda, VD uygulamasının testiküler hasarı hafiflettiğini göstermektedir. Bununla birlikte, klinik tedavi protokollerine VD'nin eklenmesi için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** D Vitamini, Sıçan, Sisplatin, Testis

## ABSTRACT

### Investigation of the Effect of Vitamin D on Testicular Damage Caused by Cisplatin in Rats

**Aim:** In our study, we aimed to investigate the effects of VD against testicular damage caused by cisplatin by histopathological, immunohistochemical and biochemical methods.

**Material and Method:** 28 Wistar Albino rats were divided into four groups, 6 in the control and VD groups, and 8 in the cisplatin and cisplatin+ VD groups. Body and testicular weights of the rats were measured at the beginning and end of the experiment. At the end of the 10-day experiment, the rats were sacrificed under ketamine/xylazine anesthesia. Right testicles were used for biochemical analyzes and left testicles were used for histological analyses. Tissues were taken through routine tissue follow-up procedures and embedded in paraffin. HE, PAS, caspase-3 and VDR staining methods were applied to serial sections taken from paraffin blocks. Sperm vitality and morphology were evaluated from semen samples obtained from the cauda part of the epididymis. Number of sperms was also counted. Biochemically, TOS, TAS, FSH, LH, Testosterone, Estrogen, VD, Ca and P levels were measured by ELISA test kits using spectrophotometric methods.

**Results:** In histopathological analysis; A decrease in seminiferous tubule diameter and germinal epithelial thickness, decrease in Johnsen score, and degenerative changes in germinal cells were observed in the cisplatin group. In PAS staining, corrugation and increased positivity were observed in the basement membrane. While caspase-3 immune positivity increased, VDR immunostaining decreased. In biochemical analysis; While a significant increase was observed in TOS in the cisplatin group, no significant difference was found in terms of TAS. No statistical difference was observed in terms of FSH, LH, Testosterone, VD, Ca and P when compared with the control. It was observed that estrogen decreased significantly compared to the control. Sperm count and sperm vitality were decreased compared to the control group, and sperm anomaly was increased. It was observed that VD application reduced histological damage and caused a significant increase in Johnsen score. In this group, caspase-3 immunostaining decreased while VDR immunostaining increased. Biochemically, a significant decrease in TOS level and a significant increase in VD level were detected.

**Conclusion:** In conclusion, this study shows that VD administration alleviates testicular damage in rats with cisplatin-induced testicular damage. However, further studies are needed to add VD to clinical treatment protocols.

**Keywords:** Vitamin D, Rat, Cisplatin, Testis



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ca	: Kalsiyum
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
HE	: Hematoksilen-Eozin
LH	: Lüteinizan Hormon
P	: İnorganik Fosfat
PAS	: Periyodik Asit Schiff
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
VD	: Vitamin D
VDR	: Vitamin D Reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1. Testiküler Gelişim Evrelerinin Şematik Diyagramı
- Şekil 2.2. Testis Anatomisi
- Şekil 2.3. Testis Histolojisi
- Şekil 2.4. Testis Fizyolojisi
- Şekil 2.5. Sisplatinin Moleküler Yapısının Şematik Gösterimi
- Şekil 2.6. D Vitaminin Fizyolojisinin Şematik Gösterimi
- Şekil 3.1. Seminifer Tübüllerin Johnsen Skoru 3-4-5-6'ya Karşılık Gelen Görüntüleri
- Şekil 3.2. Seminifer Tübüllerin Johnsen Skoru 7-8-9-10'a Karşılık Gelen Görüntüleri
- Şekil 3.3. Sperm Vitalite Değerlendirmesi
- Şekil 4.1. Kontrol Dokusuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.2. Kontrol Dokusuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.3. Kontrol Dokusuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.4. Kontrol Dokusuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.5. Kontrol Grubu. Kaspaz-3
- Şekil 4.6. Kontrol Grubu. VDR
- Şekil 4.7. Kontrol Grubu. VDR
- Şekil 4.8. VD Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.9. VD Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.10. VD Grubu. Kaspaz-3
- Şekil 4.11. VD Grubu. VDR
- Şekil 4.12. VD Grubu. VDR
- Şekil 4.13. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.14. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.15. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.16. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.17. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.18. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.19. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.20. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.21. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.22. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.23. Sisplatin Grubuna Ait Testis Dokusunun Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.24. Sisplatin Grubu. Kaspaz-3 Pozitif Hücreler
- Şekil 4.25. Sisplatin Grubu. VDR Pozitif Seminifer Tübül
- Şekil 4.26. Sisplatin Grubu. VDR Pozitif Seminifer Tübül
- Şekil 4.27. Sisplatin+VD Grubuna Ait Testis Dokusu Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.28. Sisplatin+VD Grubuna Ait Testis Dokusu Işık Mikroskopik Görüntüsü

- Şekil 4.29. Sisplatin+VD Grubuna Ait Testis Dokusu Işık Mikroskopik Görüntüsü
- Şekil 4.30. Sisplatin+VD Grubu. Kaspaz-3 Pozitif Hücreler
- Şekil 4.31. Sisplatin+VD Grubu. VDR Pozitif Seminifer Tübüller
- Şekil 4.32. Sisplatin+VD Grubu. VDR Pozitif Seminifer Tübüller
- Şekil 4.33. Sperm Vitalite Değerlendirmesi
- Şekil 4.34. Spermilerin Morfolojik Değerlendirmesi
- Şekil 4.35. Gruplar Arası TAS ve TOS Analizlerinin Değerlendirilmesi
- Şekil 4.36. Gruplar Arası FSH, LH, Testosteron ve Östrojen Analizleri
- Şekil 4.37. Gruplar Arası D Vit., Ca ve P Analizlerinin Değerlendirilmesi

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 3.1. Histolojik Doku Takip İşlemleri
- Tablo 3.2. Mayer's Hematoxylen-Eozin Metodu
- Tablo 3.3. Periodic Acid Schiff (PAS) Boyama Metodu
- Tablo 3.4. İmmünohistokimya Boyama Metodu
- Tablo 3.5. Johnsen Skoru
- Tablo 4.1. DeneY Başlangıcı ve DeneY Sonu Hayvan Ağırlıklarının Karşılaştırılması
- Tablo 4.2. Testis Ağırlıklarının Karşılaştırılması
- Tablo 4.3. Seminifer Tübül Çapı ve Germinal Epitel Kalınlığı Karşılaştırılması
- Tablo 4.4. VDR ve Kaspaz-3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme
- Tablo 4.5. Sperm Analizlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 4.6. TAS ve TOS Analizlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 4.7. FSH, LH, Testosteron ve Östrojen Analizlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 4.8. D vit., Ca ve P Analizlerinin Karşılaştırılması

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, kontrolsüz hücre proliferasyonu ile seyreden bir hastalık olup tüm dünyada en sık ikinci ölüm nedenidir (1). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı 2020 yılında 19,3 milyon kanser vakası olduğunu ve 2040 yılı için ön görülen vaka sayısının 28,4 milyon olacağını bildirmiştir (2). Kanser tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hormon tedavisi yer almaktadır (3).

Sisplatin, Rosenberg ve Vancamp tarafından 1972 yılında klinik kullanıma sunulan, platin bazlı bir ajandır (4). Başlangıçta bakteri üremesini engellediği gösterilmiş sonrasında kemoteröpatik etkisi tespit edilmiştir (5). Günümüzde sisplatin; baş-boyun, mesane, prostat, testis, meme, serviks, over kanserleri, osteojenik sarkom ve nöroblastoma gibi birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan, oldukça geniş spektrumlu kemoterapötik bir ajandır (6).

Sisplatinin sitotoksik etkisinin genel olarak DNA ile etkileşiminden kaynaklandığı kabul edilir. DNA-platin kovalent eklentileri, temel hücrel olaylar olan DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu ve protein translasyonu gibi süreçleri baskılayarak apoptozisi tetikler (7). Ancak sisplatinin sitotoksik etkisi sadece tümör dokusu üzerine olmayıp diğer organları da etkilemektedir. Bu nedenle sisplatin tedavisi nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiyotoksisite, nörotoksisite ve gonadotoksisite gibi yan etkilere sebep olabilir. Birçok çalışma sisplatinin testis üzerine toksik etkileri olduğunu göstermiştir. Sisplatin tarafından indüklenen testis hasarının hücrel/biyokimyasal mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, dokuda artan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, biyokimyasal hasarın ilerleyici birikiminin hücrel yaşlanma ve kanser oluşumunda rol oynadığı bildirilmiştir (4,8,9).

Günümüzde kemoterapötiklerin kullanımı sırasında oluşan doku hasarının minimize edilmesi için en yaygın kullanılan alternatif tedavi yöntemi antioksidan maddelerin kullanımudur. Bu nedenle sisplatin kaynaklı testis toksisitesinin antioksidanlar ile azaltılabileceği düşünülmektedir (8).

Vitamin D (VD), esas olarak güneş ışığının etkisi ile deride sentezlenen steroid bir prohormondur. Aktif hale gelebilmesi için karaciğer ve böbrekte hidroksile edilmesi gerekir (10). VD genel olarak kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) homeostazisini koruma ve düzenleme işleviyle bilinir ancak bilinen mineral metabolizması etkilerine ek olarak anti-fibrotik, anti-oksidatif ve anti-inflamatuar etkiler gibi çeşitli sitoprotektif etkilere de sahiptir. Ayrıca hem erkek hem de dişi üreme süreçlerini modüle etmede rol oynadığı gösterilmiştir. Son on yılda hem erkek hem de dişi üreme organlarında D vitamini reseptör (VDR) varlığı gösterilmesiyle VD ve üreme sistemi arasındaki ilişki giderek daha fazla araştırılmakta ve yeni bilgiler bulunmaktadır. Son zamanlarda VD eksikliğinin erektil disfonksiyon, azalmış sperm konsantrasyonu ve düşük sperm motilitesi ile ilişkili olduğu da ortaya konulmuştur (10,11).

Çalışmamızın amacı VD'nin sık kullanılan kemoterapötik bir ilaç olan sisplatinine bağlı erkek üreme toksisitesi üzerine etkilerini histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirme ile ayrıntılı olarak araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Testis Embriyolojisi

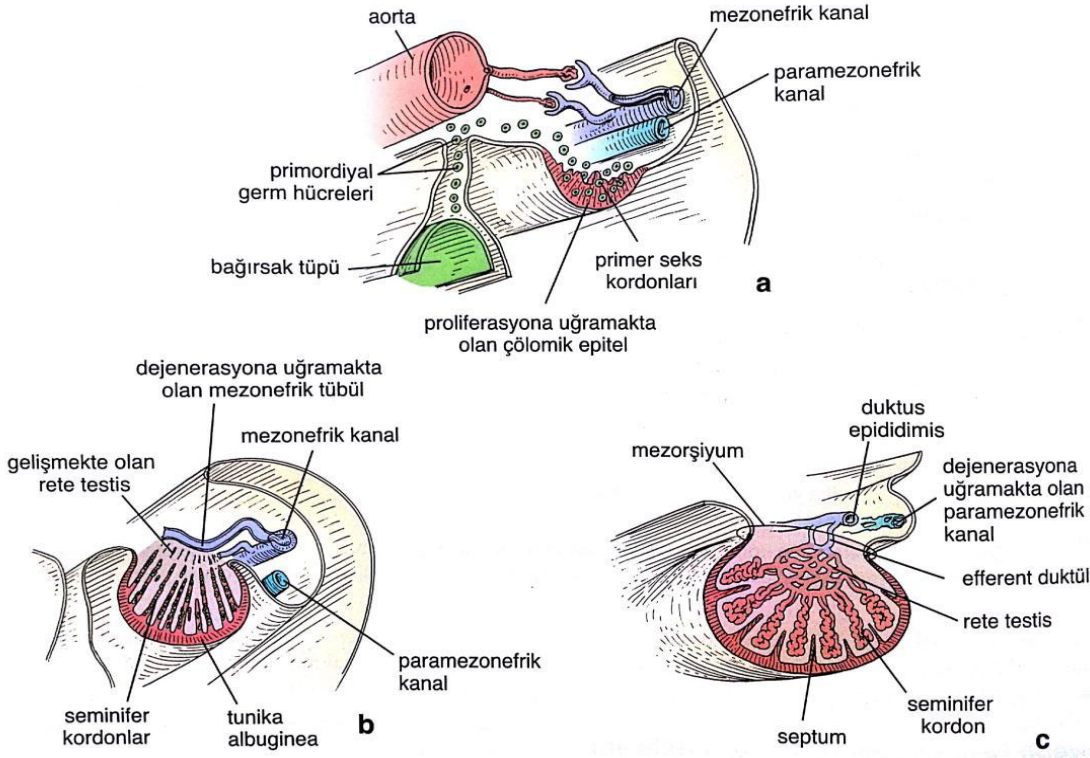
Testisin embriyolojik gelişimi, gonodal kabartıların oluşumu ile başlar. Gonodal kabartıların kökeni ise intermediyer mezoderme dayanmaktadır. Mezonefronun ventromedial yüzeyinde bulunan sölomik epitelin hücre proliferasyonu, genital kabartıların oluşumunu başlatır. Mezonefroz, mezonefrik kanalı (Wolff kanalı) içerir. Bu yapı, erkek cinsiyet belirlendikten sonra epididim, seminal veziküller ve vas deferens oluşumuna katkıda bulunan ilkel bir ürogenital yapıdır.

Epiblast kökenli primordial germ hücreleri 4.haftanın başında yolk kesesinin allantoise yakın duvarında görülmeye başlar. Primordial germ hücreleri son barsak duvarını geçer ve dorsal mezenter boyunca ilerleyerek 5. haftada her iki yanda bulunan gonadal kabartılara ulaşmış olur. 6. Haftanın sonunda primordiyal germ hücreleri primer cinsiyet kordonlarına katılır. Primordiyal germ hücrelerinin gonadlara ulaşması, gonadların farklılaşması üzerine indükleyici etkiye sahiptir (12).

Genetik cinsiyet fertilizasyonda belirlenmiştir. Erkek embriyo XY kromozom kompleksine sahiptir. Erkeklerde, cinsiyet belirleyici proteinlerin üretimini aktive ederek cinsiyetin belirlenmesini başlatan cinsiyete özgü SRY geni vardır. Testis Belirleyici Faktör (TBF), Y kromozomunun kısa kolunda (Yp11), testis tayini için gerekli tek gen olan SRY'nin cinsiyet belirleyici bölgesi olarak bilinir. Bu genin yokluğu embriyonun dışı yönde gelişmesine neden olur (13).

SRY geni, SOX9 (SRY-Box Transkripsiyon Faktörü 9) olarak bilinen ilgili bir otozomal genin testise yönelik diferansiasyonunu aktive eden bir transkripsiyon faktörünü kodlar. SOX9 geni, destekleyici hücre öncülerinden Sertoli hücre farklılaşmasının başlatılması için gereklidir. Bu destekleyici hücreler SOX9 gen aktivasyonu olmaması halinde folikül hücrelerine farklılaşacaktır. SRY ve SOX9 genleri sertoli hücre farklılaşmasının yanısıra interstisyel hücrelerin miyoid hücrelere ve Leydig hücrelere farklılaşması, germ hücrelerinin mitotik arresti ve testiküler kordonların oluşumundan sorumludur (13).

İnsan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) intrauterin 8 -12 haftalık dönemde pik yaparak Leydig hücrelerinden testosteron ve androstenodion üretimini uyarır. Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron ve androstenodion hormonları, sekizinci haftadan itibaren dış genitalerin ve mezonefrik kanalın (Wolff kanalı) erkek cinsiyet yönünde farklılaşmasını sağlar. Fetal dönemde Sertoli hücrelerinden salgılanan Anti-Müllerian Hormon (AMH) ise paramezonefrik kanalın (Müllerian kanal) gelişimini inhibe eder.



Şekil 2.1. Testiküler gelişim evrelerinin şematik diyagramı (a. 5 haftalık bir embriyoda farklılaşmamış gonad evresi, b. Primer cinsiyet kordonlarının seminifer kordonlara farklılaşması, c. Testiküler gelişiminin son evreleri) (14).

26. haftada pelvisdeki büyüme ve embriyodaki boyut artışı ile birlikte testisler inguinal kanalda ilerler ve skrotuma inmeye başlar. Bu süreç testisten skrotuma uzanan fibröz bir yapı olan gubernakulum ve androjen hormonlarının kontrolünde gelişir. Peritonun parmaksı uzantısı olan processus vaginalis fetal gelişim sürecinde karın ön duvarı tabakaları ile birlikte testisin iniş seyri boyunca skrotuma ulaşır. Testisler 2-3 gün içinde skrotuma inmeye başlar. Term doğmuş bebeklerin %97'sinden fazlasında testisler skrotum içerisindedir. Doğumda inmemiş testis tespit edilen bebeklerin çoğunda ise testisler bir yaşına kadar skrotuma iner.

Puberteye kadar testiküler kordonlar Sertoli hücreleri ve spermatogonyumlardan oluşan solid yapılar şeklindedir. Puberte döneminde testiküler kordonlarda lümen oluşumu görülür ve böylece seminifer tübüller meydana gelir. Bu dönemde gonadotropinlerin (Lüteinizan Hormon-LH, Folikül Stimülant Hormon-FSH) artışıyla birlikte spermatogenez başlar (13).

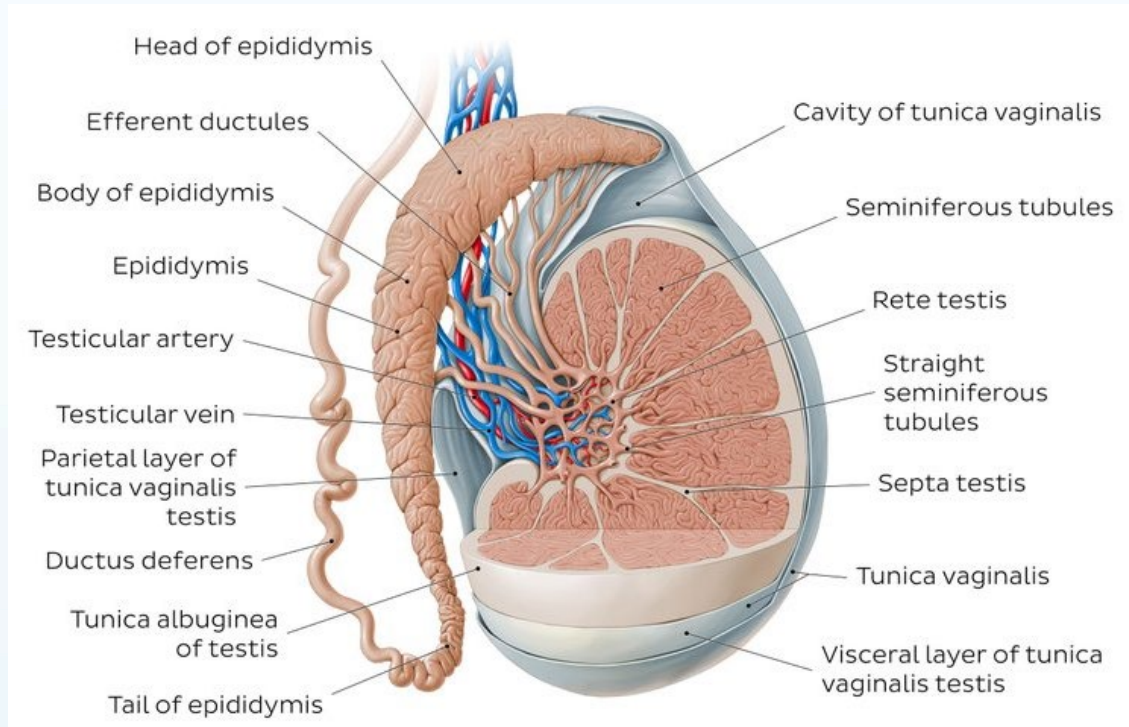
## 2.2. Testis Anatomisi

Erkek üreme organı testis, skrotal kese içinde bir çift olarak asılı haldedir. Testislerin yanısıra skrotumda funiculus spermaticus'un alt ucu ve epididymis de bulunur. Testisler skrotal kese içinde septum scroti denen bir parça ile birbirinden ayrılır. Farklılık olabilmekte birlikte, testisler ortalama 4-5 cm uzunluğunda, 2-3 cm kalınlığında, 2,5 cm genişliğinde ve 20-25 gr ağırlığındadır. Testis üst ucundan spermatik kord ile ilişkilidir. Alt uçta ise gubernakulumun bir kalıntısı olan skrotal ligament ile skrotuma bağlanır (15).

Skrotumun duvarı dıştan içe doğru; deri, tunica dartos (m. dartos), fascia spermatica externa, fascia cremasterica ve m. cremaster, fascia spermatica interna ve periorchium tabakalarından meydana gelmektedir. Aslında deri ile tunica dartos'a birlikte skrotum denilir. Ancak genelde skrotum denilince tüm tabakaları ile birlikte testisin kılıfı anlaşılmalıdır.

Deri skrotal bölgede biraz farklılık göstermektedir. Çok incedir, fazla pigment içeriği nedeniyle daha koyu renkte ve buruşuk görünümündedir. Ayrıca bu bölgenin derisinde kıl kökleri, ter bezleri ve yağ bezleri bulunur. Tunica dartos'un içinde bol miktarda m. dartos denilen düz kas lifleri bulunur. Bu kas lifleri septum scroti içerisine de girerek, yukarıda penisin alt yüzündeki raphe penis'e tutunur. Tunica dartos yapısında yağ dokusu bulunmaz ancak buna karşılık damardan zengindir. Septum scrotici'de ise tunica dartos'un uzantısından başka, deri hariç, skrotumun tüm tabakaları bulunur. Tunica dartos ile m. obliquus externus abdominis aponeurozundan gelişen fascia spermatica externa arasında fasial bir aralık bulunur. Daha içte m. obliquus internus abdominis'den gelişen fascia cremasterica ve m. cremaster yer alır. Uyluğun iç yüzünün üst kısmı hafif şekilde çizildiğinde m. cremaster kontraksiyon yapar ve testisi yukarı çekerek karın boşluğuna yaklaştırır. Bu reflekse kremaster refleksi denir. Fascia transversalis'in bir devamı olan fascia spermatica interna, dış tarafındaki fascia cremasterica'ya sıkıca, iç tarafındaki periorchium'a ise gevşek olarak tutunur. Peritoneum'un lamina parietalisi olan periorchium skrotumun en iç tabakasıdır. Bu tabaka cavum scroti'yi dıştan sınırlar. Cavum scroti'yi içten sınırlayan yapı ise peritoneumun lamina visceralisi olan epiorchium'dur.

Testis dıştan içe doğru tunica vaginalis, tunica albuginea ve tunica vasculosa ile sarılıdır. Peritoneumun lamina parietalisi olan periorchium ve peritoneumun lamina visceralisi olan epiorchium'un her ikisine birden tunica vaginalis adı verilir. Her iki yaprak arasında kalan kılcal aralığa cavum serosum scroti denilir ve içerisinde bir miktar kaygan sıvı bulunur. Epiorchium, epididymisin büyük kısmı ile arka kenarının medial bölümü hariç testisi örter ve bu iki oluşumu birbirine bağlar. Tunica albuginea, testisi saran mavimsi beyaz renkli, sıkı fibröz bir tabakadır. Tunica albuginea testisin arka kısmında, içeriye doğru kalın vertikal bir uzantı gönderir. Bu yapıya mediastinum testis denir. Mediastinum testis'den damar ve kanallar girip çıkar. Tunica vasculosa, tunica albuginea'nın iç yüzünde bulunan damar ağı tabakasıdır. Damarlar arasında kalan kısımları da gevşek bağ dokusu doldurmaktadır.



Şekil 2.2. Testis Anatomisi (16).

Mediastinum testis'den çıkan uzantılara septula testis adı verilir. Bu yapılar testisi 200-300 kadar lobuli testise böler. Her bir lopçuk, tubuli seminiferi contorti adı verilen 1-4 kadar kör uçlu ve kıvrımlı tüplerden oluşur. Lopçukların mediastinum

testis'e bakan tepe kısımlarında bu kıvrımlı tüpler düzleşir ve birbirleriyle birleşerek tubuli seminiferi recti denilen 20-30 kadar kanalı oluşturur. Bu kanallar birbiriyle anastomozlaşarak rete testis adı verilen ağı oluşturur. Rete testis, mediastinum testis'in üst bölümünde 12-15 kadar kanala dönüşür. Ductuli efferentes testis denilen bu kanallar testisin arka üst kısmından tunica albuginea'yı delerek testisin dışına çıkar. Ductuli efferentes testis'ler ductus epididymis'e açılır. Ductus epididymis adı verilen kanalların oluşturduğu yumağa epididymis denir. Epididymis testisin arka medial kenarına bir periton plikasıyla bağlıdır.

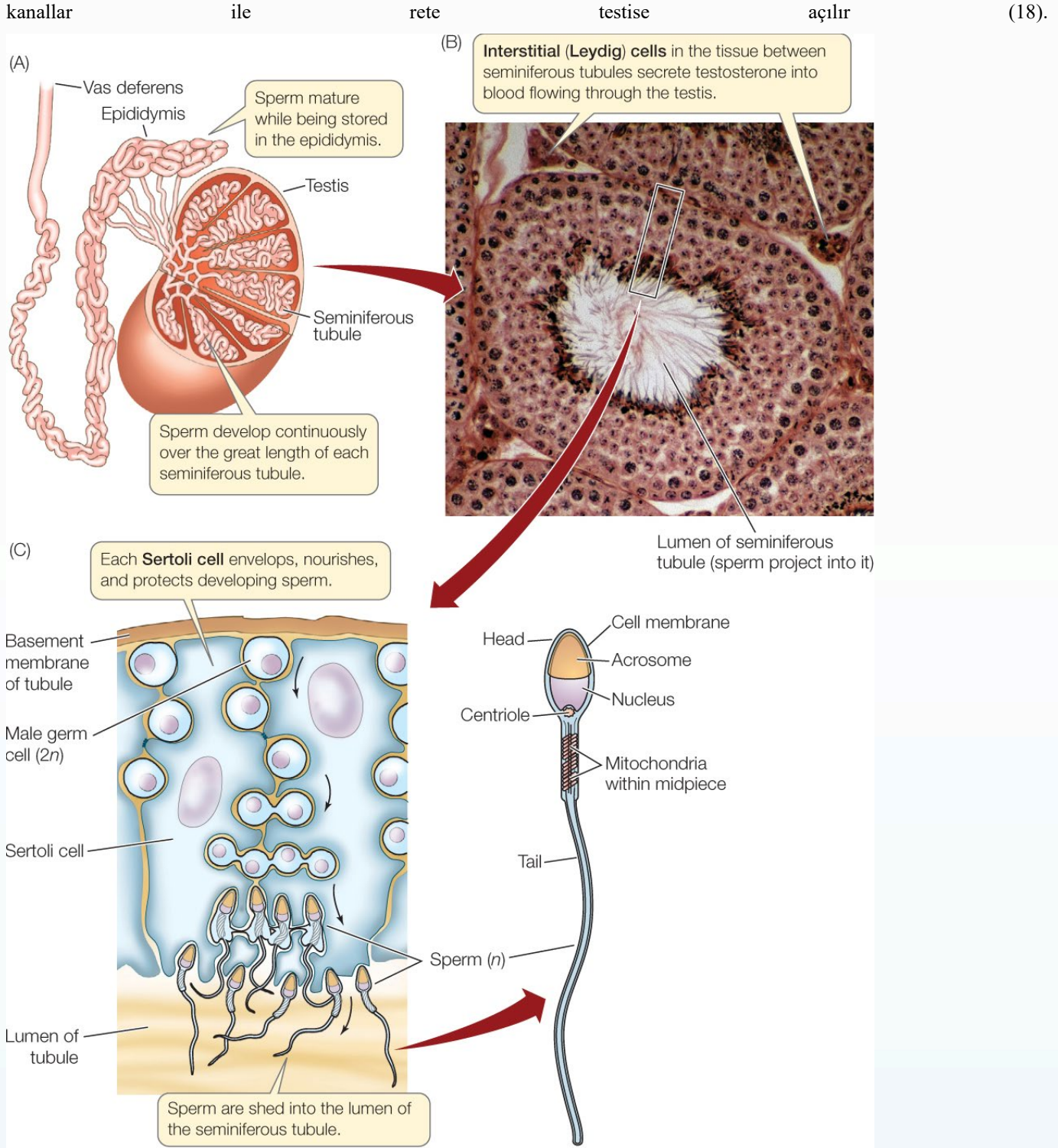
Skrotumun kanlanması, ön taraftan a. pudenda externa'nın dalı aa. scrotales anteriores ile, arka taraftan ise a. pudenda interna'nın dalı aa. scrotales posteriores ile olur. Ayrıca a. testicularis ve a. cremasterica'dan da besleyici dallar alır. Skrotumun venleri arterlerine eşlik eder. Tunica dartos'da bulunan çok sayıdaki ven bir damar ağı oluşturur. Bu damar ağı bölgenin ısıtılmasından sorumludur. Lenfatik drenajı ise periorchium da dahil olmak üzere nodi lymphatici inguinales superficiales'e olur. Skrotumun innervasyonu, ön kısımda n. ilioinguinalis'ten köken alan nn. scrotales anteriores ve n. genitofemoralis'in genital dalı ile, arka kısmı ise n. perinealis'in dalları olan nn. scrotales posteriores ve n. cutaneus femoris posterior'un perineal dalı ile sağlanır.

Testislerin kanlanması abdominal aortanın dalı olan a. testicularis'ler ile olur. Testisin venöz sirkülasyonu önce funiculus spermaticus'u saran venöz bir ağ olan plexus pampiniformis'e olur. Daha sonra plexus pampiniformis'ler v. testicularis'i oluşturur. Bunlardan sağ taraftaki v. cava inferior'a, sol taraftaki ise v. renalis'e dökülür. Testiste bulunan 4-8 adet lenfatik damar spermatik kord içinden geçerek ve paraaortik lenf nodlarına drene olur. Testisin innervasyonu ise medulla spinalisin torakal 10-11 segmentlerinden gelen sempatik lifler ve n. vagus'tan gelen parasempatik lifler ile sağlanır (17).

### 2.3. Testis Histolojisi

Testis, spermatogenez ve steroidogenez olmak üzere başlıca iki fonksiyona sahip erkek genital organıdır. Kalın ve sıkı bağ dokusu yapısındaki tunica albuginea ile sarılı haldedir. Kapsülün iç kısmı olan tunica vaskuloza kan damarları içeren gevşek bir bağ dokusudur. Her bir testis kapsülden uzanan bağ dokusu yapısındaki septumlar ile yaklaşık 250 lobüle bölünür. Her bir lobül yüksek düzeyde kıvrımlı birkaç seminifer tübül ve Leydig (interstisyel) hücrelerini içeren bağ dokusu stromadan oluşmaktadır. Her bir seminifer tübül mediastinum testiste tubulus rektus (düz tübül) olarak adlandırılan kısa ve düz seyirli





Şekil 2.3. Testis Histolojisi ((A) Testis çok sayıda kıvrımlı seminifer tübül içermekte, (B) Testisin histolojik kesitinde hem seminifer tübüller hem de interstisyel (Leydig) hücre grupları görülmekte, (C) Spermatogenezin şematik görünümü) (19).

### 2.3.1. Seminifer Tübül Histolojisi

Seminifer tübüller yaklaşık 50 cm uzunluğunda ve 150-250 µm çapındadır. Seminifer tübüller tunika propriya tarafından çevrelenmiş seminifer epitelden meydana gelir. Seminifer epitel iki temel hücre popülasyonundan oluşan çok katlı bir epitelidir. Bu iki temel hücre grubu Sertoli hücreleri ve spermatogenezik seri hücrelerdir.

Sertoli hücreleri diğer isimleriyle destek hücreleri veya sustentaküler hücreler olarak bilinir. Sertoli hücreleri yaygın apikal ve lateral uzantılara sahip, seminifer epitelin tüm kalınlığı boyunca uzanan ve böylece seminifer tübüle desteklik sağlayan hücrelerdir. Bu hücreler puberteden sonra çoğalmazlar. Sertoli hücreleri aktif bir hücre olduğu için ökromatik bir nükleusa sahiptir. Bazale yakın konumlanmış nükleusu oval veya üçgen şekilli olup bir veya daha fazla derin içe katlantılara sahiptir. İnsanda bazal sitoplazmada inklüzyon cisimcikleri (Charcot-Böttcher) bulunmaktadır. Bu inklüzyon cisimciklerinin kompozisyonları ve fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Sertoli hücreleri birbirlerine zonula okludens tipi sıkı bağlantı kompleksleri aracılığıyla bağlanır. Bu bağlantılar seminifer epiteli bazal epitelyal kompartman ve luminal kompartman olmak üzere iki epitelyal kompartmana ayırır. Spermatogonyumlar ve erken primer spermatozoidler bazal kompartmanda yer alırken, daha olgun spermatozoidler ve spermatidler luminal kompartmanda yer almaktadır. Sertoli hücresi-Sertoli hücresi bağlantı kompleksi bu tanımlanan fiziksel kompartman oluşumuna ek olarak bir geçirgenlik bariyeri de oluşturur. Kan-testis bariyeri olarak da bilinen bu yapı seminifer epitelde iyon, aminoasit, karbonhidrat ve protein kompozisyonu bakımından kan ve lenf sıvısından farklılık oluşturulması için gereklidir. Plazma proteinleri ve antikorlar bu bariyer sayesinde seminifer tübül lümeninin dışında tutulur. Sertoli hücresinin androjen bağlayıcı protein (ADP) başta olmak üzere salgıladıkları ekzokrin salgı ürünleri, farklılaşmakta olan spermatogenik hücreler için yüksek konsantrasyonda testosteron içeren bir mikro çevrenin devamlılığını sağlar. Sertoli hücresi ekzokrin salgı fonksiyonu yanı sıra endokrin salgı fonksiyonuna da sahiptir. Sertoli hücresi üzerinde FSH ve testosteron reseptörleri bulunmaktadır. Sertoli hücresinin endokrin salgı ürünü olan inhibin, anterior hipofiz bezinden FSH salıverilmesini inhibe ederken, Sertoli hücresinin diğer bir endokrin salgı ürünü olan aktivin FSH salıverilmesini aktive eder. Sertoli hücresinden ayrıca plazminojen aktivatör, tranferrin, seruloplazmin, müllerian inhibe edici faktör (MIF), kök hücre faktörü ve nörotropik faktör gibi glikoproteinler de salgılanmaktadır. Ayrıca sertoli hücrelerinin fagositoz yeteneği de vardır. Spermiyogenezin son aşamasında oluşan rezidüel cisimcikleri ve farklılaşmayı tamamlamayı başaramayan spermatogenik hücreler Sertoli hücresi tarafından fagosite edilir.

Spermatogenik hücreler düzenli olarak çoğalan ve olgun sperme dönüşen hücre grubudur. Bu hücre grubu komşu Sertoli hücreleri arasında periferden lümeneye doğru maturasyon kazanan, belirgin olmayan tabakalar halinde düzenlenmiştir. En immatür spermatogenik hücre spermatogonyum olup bazal lamina üzerinde bulunur. Lümeneye doğru sırasıyla primer spermatozoid, sekonder spermatozoid, erken spermatid ve geç spermatid şeklinde maturasyon kazanır. En matür spermatogenik hücre geç spermatid olup Sertoli hücresi apikal bölümüne tutunmuş durumdadır. Seminifer tübül lümenine serbestleşmesiyle spermatozoan ismini alır.

Tunica (lamina) propriya tipik fibroblastlardan yoksun çok tabakalı peritübüler bağ dokusudur. Tunica propriya'yı oluşturan yapılar; bazal lamina, 3-5 tabaka miyoid hücre ve kollajen fibrillerdir.

### 2.3.2. İnterstisyel Doku Histolojisi

Seminifer tübüllerin arasında bulunan çok sayıda kan ve lenf damarlarını, sinir liflerini içeren gevşek bağ dokusu özelliğindeki alana interstisyel doku adı verilir. İnterstisyel dokuda normal bağ dokusu hücreleri olan fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar gibi hücrelerin dışında Leydig hücreleri (interstisyel hücreler) de bulunmaktadır.

Leydig hücreleri (interstisyel hücreler) interstisyel alanda tek tek veya gruplar halinde bulunur. Leydig hücreleri büyük, poligonal şekilli, eozinofilik hücreler olup ökromatik nükleusa sahiptir. Bu hücreler tipik olarak lipid damlacıkları içermesinin yanı sıra lipofuskin pigmenti ve sitoplazmik kristaller olan Reinke kristalleri bulundurulur. Leydig hücreleri kolesterolden testosteron sentezlediği için, granülsüz endoplazmik retikulum ve tübülöz mikrovillöz kristal mitokondriyonlardan zengindir. Leydig hücreleri erken fetal yaşamda testosteron salgılamaya başlar ancak fetal hayatın 5. ayından başlayarak puberteye kadar inaktif hale geçer. Leydig hücreleri puberte döneminde artan LH seviyesiyle tekrar aktive olur ve androjen sentezi başlar.

Testosteron embriyoda gonadların ve dış genital organların gelişimi için önemliyken, pubertede spermatogenezin başlatılması ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi açısından önemlidir. Yetişkinlik döneminde ise testosteron spermatogenez ve sekonder seks karakterlerinin devamlılığında sorumludur.

### 2.3.3. İntratestiküler Kanalların Histolojisi

Her seminifer tübül düz tübül veya tubuli rekti olarak bilinen kanallara açılır. Bu kanalların seminifer tübüllere yakın kısımları Sertoli hücreleri tarafından döşenirken, rete testise yakın olan kısımları ise tek katlı kübik epitelle döşelidir.

Düz tübüller mediastinum testis içinde karmaşık bir ağ şeklinde birbiriyle bağlantılı kanallardan oluşan rete testise boşalır. Rete testisin kanalları tek katlı kübik veya alçak prizmatik epitelle döşelidir. Bu hücreler bir apikal silyuma ve birkaç kısa apikal mikrovillusu sahiptir.

### 2.3.4. Spermatogenez

Spermatogonyumdan sperm gelişim sürecine spermatogenez ismi verilir. Puberteden kısa süre önce hipofize ait gonadotropinlerin seviyesinin artması neticesi başlar ve yaşam boyu sürer. Üç farklı faza ayrılmaktadır.

#### Spermatogonyal faz

Spermatogonyal kök hücreler çok sayıda mitoz geçirerek, nüklear görünümleri farklı olan spermatogonyal soylar üretirler.

Tip A koyu spermatogonyum, ince granüllü kromatinli, yoğun bazofilik, oval nükleuslu hücrelerdir. Seminifer epitelin kök hücreleri olan bu hücreler düzensiz aralıklarla mitozla çoğalarak bir çift Tip A koyu spermatogonyum ve bir çift Tip A açık spermatogonyum oluştururlar.

Tip A açık spermatogonyum, açık renk boyanan ince granüllü kromatinli, oval nükleuslu hücrelerdir. Bu spermatogonyumlar spermi oluşturan farklılaşma sürecine yönlenmişlerdir. Ardışık birkaç mitoz geçirerek sayılarını arttırırlar.

Tip B spermatogonyum, merkezi bir nükleolus ve onun çevresinde yoğunlaşmış kromatin bulunan yuvarlak nükleuslara sahip hücrelerdir. Spermatogonyal fazdaki son aşamadır.

Bir Tip A koyu spermatogonyum mitozla bölünerek Tip A açık spermatogonyumları oluştururken, alışılmadık olan kardeş hücrelerin ince sitoplazmik bir köprüyle birbirine bağlı kalmasıdır. Bu sitoplazmik bağlantılar spermatid maturasyonun son evresine kadar görülmektedir. Böylece başlangıçtaki Tip A açık spermatogonyum çiftinin tüm soyu inci dizisi gibi birbiriyle sitoplazmik olarak bağlantılıdır.

#### Spermatosit Fazı

Tip B spermatogonyumların mitotik bölünmesi primer spermatositleri meydana getirir. Primer spermatositler Mayoz I'e girerler. İnsan primer spermatositlerinin birinci mayotik profaz dönemi 22 gün kadar sürebilmektedir. Birinci mayotik bölünmenin neticesinde oluşan hücreler sekonder spermatositlerdir. Bu hücreler DNA replikasyonu olmadan Mayoz II'ye girerler bu nedenle birinci mayoz bölünmeye göre daha kısa sürede gerçekleşir. Sonuçta haploid DNA içeren spermatidler oluşur.

## **Spermatid Fazı**

Bu dönemde spermatidler olgun spermelere farklılaşırken yüksek düzeyde yeniden şekillenmeye uğrarlar. Bu farklılaşma sürecine spermiyogenez adı da verilir. Dört fazdan oluşmaktadır.

## **Golgi Fazı**

Spermatidin çok sayıda Golgi kompleksinde kümelenen proakrozomal granüller bir araya gelerek akrozomal vezikülü oluşturur. Akrozomal vezikül nüklear zarfa komşu ve membranla sınırlanmış bir yapı olup pozisyonu spermin ön kutbunu belirler. Bu dönemde akrozomal vezikül içeriği artar ve genişler. Sentriyoller spermatidin arka kutbuna göç eder ve sperm kuyruğunun aksoneminin inşası başlar.

## **Kep Fazı**

Bu dönemde akrozomal vezikül nükleusun ön yarısı üzerine yayılır. Bu yeniden şekillenmiş yapıya akrozomal kep ismi verilir. Akrozomal kepin altındaki nüklear membran porlarını kaybeder ve kalınlaşır. Bu dönemde nüklear içerik de yoğunlaşır.

## **Akrozom Fazı**

Bu fazda spermatid kendini yeniden hizalar. Baş sertoli hücresi içine iyice gömülürken, gelişmekte olan flajellum seminifer tübül lümenine doğru uzanır. Spermatidin kondanse nükleusu yassılaşır ve uzar. Nükleus ve onu çevreleyen akrozom plazma membranının ön kısmına komşu bir pozisyona taşınır ve sitoplazma posteriora doğru yer değiştirir. Sitoplazmik mikrotübüller akrozomun arka kısmından spermatidin arka kutbuna doğru uzanan manşeti oluştururlar.

Flajellum oluşumun başlatmış olan sentriyoller geriye yani nükleusun arka yüzeyine taşınırlar. Bağlantı parçası veya boyun bölgesi olarak adlandırılan yapıyı oluşturmak üzere modifiye olurlar.

Plazma membranı büyümekte olan flagellumu sarmak üzere posteriora hareket ederken manşet kaybolur. Mitokondriyonlar boyun bölgesinin hemen posterioruna sıkı, heliks tarzda bir kılıf oluşturmak üzere göç ederler. Bu bölge sperm kuyruğunun orta parçasını oluşturur. Orta parçanın distalinde esas parça uzanır. En distalde uzanan kısa segment ise son parçayı oluşturur.

## **Olgunlaşma Fazı**

Bu son fazda flajella etrafındaki fazla sitoplazma atılır ve olgun spermatozoon oluşur. Rezidüel cisimcik olarak adlandırılan bu yapılar Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. İntersellüler köprüler rezidüel cisimciklerin içinde kaldığı için spermatidler artık birbirine bağlı değildir.

Olgunlaşma fazının sonuna doğru uzamış spermatidler, Sertoli hücrelerinden seminifer tübül lümenine salıverilirler. Bu sürece spermiyasyon adı verilir.

### 2.3.5. Matür Sperm Yapısı

Olgun insan spermi yaklaşık 60  $\mu\text{m}$  uzunluğundadır. Sperm başı yassı ve sivridir. Nükleusun ön üçte ikilik bölümünü saran akrozomal kep, ovumun zona pellusidasının delinmesi için gerekli enzimleri barındırır. Sperm kuyruğu boyun, orta parça, esas parça ve son parça olmak üzere dört bölüme ayrılır. Kısa olan boyun segmenti kaba fiberlerin başlangıçlarını ve sentriyolleri içerir. Orta parça yaklaşık 7  $\mu\text{m}$  uzunluğundadır ve mitokondriyonları içerir. Esas parça yaklaşık 40  $\mu\text{m}$  uzunluğunda olup aksonemal kompleks, kalın fiberler ve bunların dışındaki fibröz kılıfı içerir. Son parça flajellumun yaklaşık 5  $\mu\text{m}$ 'lik son kısmıdır ve yalnızca aksonemal kompleksi içerir.

Seminifer tübülde yeni salıverilen sperm hücreleri hareketsizdir. Epididimiste işlem görür ve burada hareketlilik kazanıp ileri olgunlaşmaya uğrarlar.

### 2.4. Testis Fizyolojisi

Erkek üreme işlevleri üç büyük alt gruba ayrılabilir: Spermatojenez, çeşitli hormonlarla erkek üreme işlevlerinin düzenlenmesi ve erkek cinsel davranışlarının gerçekleştirilmesi (18).

#### 2.4.1. Spermatojenez

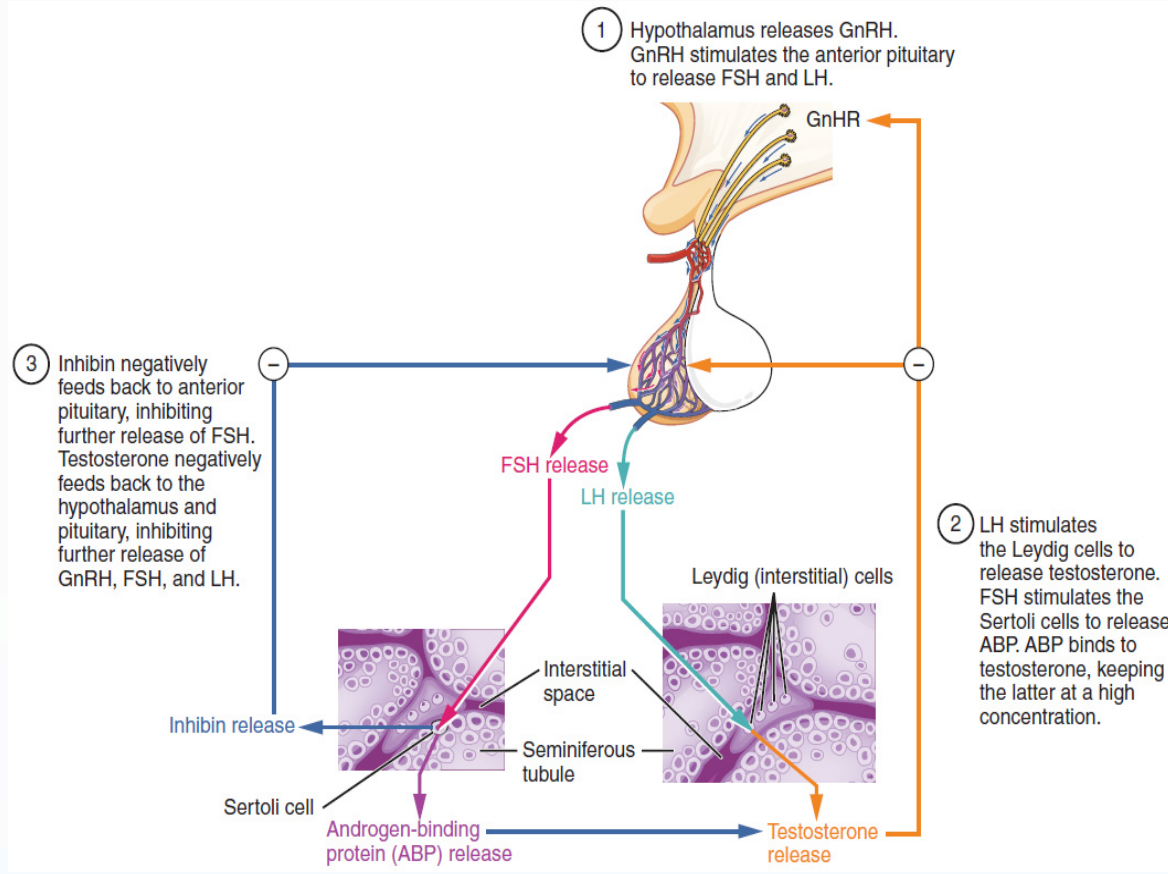
Embriyo gelişimi sırasında primordiyal germ hücreleri testise göç eder ve seminifer tübüllerin iç yüzeylerinde spermatogonyum adı verilen olgunlaşmamış germ hücrelerine dönüşürler. Spermatogonyumlar puberteden başlayarak mitoz bölünmeye uğrar ve sürekli bir proliferasyon gösterir, devamında ise sperm oluşumu için gerekli olgunlaşma basamaklarından geçer.

Spermatojenez ön hipofiz gonodotropik hormonların uyarısı ile yaklaşık 13 yaşında başlar ve yaşam boyu devam eder. Fakat ileri yaşlarda spermatojenez belirgin şekilde azalır. Spermatojenez yaklaşık 74 gün sürer. Seminifer tübül lümenine serbestleşen sperm hareketsizdir. Epididim tübüllerine doğru yolculuğu günler sürer. Epididimiste 18-24 saat kaldıktan sonra hareket yeteneği kazanırlar ama ejakülasyona kadar epididim sıvısında bulunan baskılayıcı proteinlerle hareketleri engellenir.

Genç erişkinlerin iki testisi bir günde yaklaşık 120 milyon sperm üretir. Bu spermilerin küçük bir bölümü epididimde depolanabilir ancak büyük bölümü vas deferente depolanmaktadır. Spermiler fertilizasyon özelliğini kaybetmeden en az bir ay depolanabilirler. Depolanma sürecinde kanalların sekresyon sıvılarında bulunan çeşitli maddeler spermilerin baskılanmış şekilde beklemesini sağlar, ancak ejakülasyondan sonra spermiler hareketli hale gelirler.

Spermiler, epididimisten ayrıldıktan sonra henüz olgun halde değildir. Ejekülasyon sonrası dişi genital kanalında ilerlerken olgunlaşma süreci gerçekleşir. Kapasitasyon adı verilen bu süreç 1-10 saat kadar sürebilir. Bu dönemin sonunda spermiler ovumu fertilize edecek hale gelir.

## 2.4.2. Erkek Üreme İşlevlerinin Hormonlarla Düzenlenmesi



Şekil 2.4. Testis Fiziyojisi (20).

### Testosteron

Testisler, testosteron, dihidrotestosteron ve androstenedion gibi androjenler olarak bilinen erkek cinsiyet hormonlarını salgılar. Testosteron diğer androjen hormonlara göre daha fazla bulunduğundan en önemli testis hormonu olarak kabul edilebilir.

Testosteron, interstisyel Leydig hücreleri tarafından sentezlenir. Leydig hücreleri erişkin testis kütlelerinin yaklaşık %20'sini oluştururken, testosteronun salgılanmadığı çocukluk döneminde hemen hemen hiç görülmezler.

Yeni doğan erkek çocukta yaşamın ilk birkaç ayında ve puberte sonrası erişkin dönemde testosteron salgılanır. Testosteron embriyonik hayatın yaklaşık 7. haftasında testislerde görülmeye başlar. Erkek embriyoda görülen testosteron embriyonun erkek vücut özellikleri geliştirmesinden sorumludur. Gebeliğin son 2-3 ayında yeterli düzeyde testosteron salgılanması testislerin skrotuma inmesini sağlar. Puberte sonrası testosteron salgı miktarındaki artış ile birlikte penis, skrotum ve testislerde büyüme gerçekleşir. Buna ek olarak sekonder erkek cinsiyet özelliklerinin gelişmesine neden olur.

Bunların dışında testosteron vücut kıllarının dağılımına etki eder, erkek tipi kelliğe neden olur, larinks mukozasının hipertrofiye uğramasıyla erkek ses tipi kazanılmasını sağlar, deri kalınlığını artırır ve sivilce oluşumuna neden olabilir, protein sentezini ve kas gelişimini uyarır, kemik büyümesini ve Ca depolanmasını artırır, bazal metabolizmayı hızlandırır, eritropoezi artırır, sodyum ve suyun böbreklerden geri emilimini artırır.

### **Lüteinizan Hormon**

Hipotalamustan gonadotropin serbesleştirici hormon (GnRH) sekresyonu ile hipofiz bezi ön lobundan LH veya FSH salgılanır.

Testislerde Leydig hücrelerinden testosteron salgılanması yalnızca hipofiz bezinden salgılanan LH uyarısı ile gerçekleşir. Hatta salgılanan testosteron miktarı ile uyarıcı LH miktarı doğru orantılıdır. Testislerden sentezlenen testosteron hormonu negatif geri bildirim ile hipofizden LH sekresyonunu baskılar. LH miktarındaki azalma ise testislerden testosteron salgılanmasını azaltır.

### **Folikül Stimülan Hormon**

Hipofiz bezinden salgılanan FSH, seminifer tübüllerde sertoli hücrelerinde bulunan reseptörüne bağlanır. Bu olay hücrelerin büyümesine ve çeşitli spermatojenik maddelerin salgılanmasına neden olur. Aynı anda Leydig hücrelerinden sentezlenen testosteron hormonu da spermatojenez üzerine güçlü trofik etki gösterir. Bu nedenle spermatojenez süreci için FSH ve testosteron hormonlarının her ikisi de gereklidir.

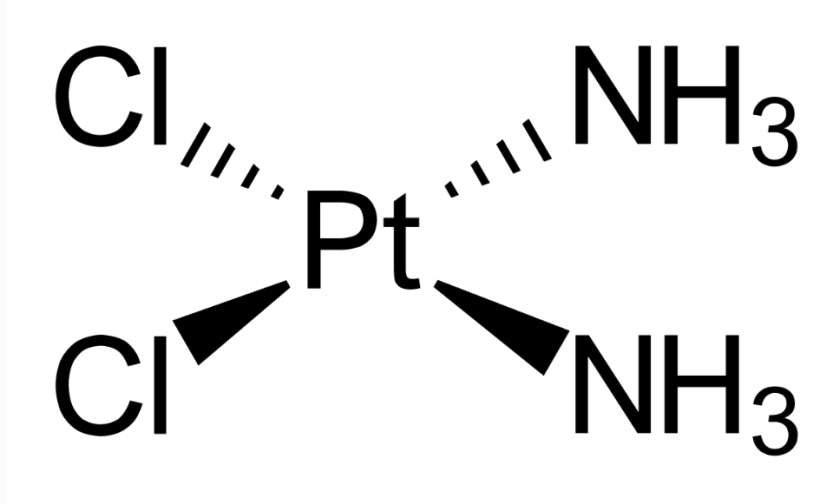
Seminifer tübüllerde sperm üretimi azaldığında ön hipofiz bezinden FSH salgısı belirgin şekilde artar. Aksine artan spermatojenez sürecinde Sertoli hücrelerinden inhibin hormonu salgılanır ve ön hipofiz bezi üzerine baskılayıcı etkisiyle FSH salgısını azaltır.

### **2.5. Sisplatin**

Sisplatin kare düzlemsel geometriye sahip, platin içeren bir bileşiktir. Oda sıcaklığında beyaz, koyu sarı veya sarı-turuncu kristal toz yapıdadır. Normal sıcaklık ve basınçlar altında stabildir.

Sisplatin ilk olarak 1844 yılında Peyrone tarafından sentezlenmiş ve kimyasal yapısı ilk olarak 1893 yılında Alfred Werner tarafından aydınlatılmıştır. 1965'te Rosenberg ve arkadaşları *Escherichia coli*'de hücre bölünmesini engelleyebildiğine dikkat çekmiştir. Sonrasında sisplatinin kanser kemoterapisinde olası kullanımına büyük ilgi duyulmuştur. 1970'lerin sonunda germ hücreli kanserlerin sistemik tedavisinde anahtar rol oynamıştır. 1978'de ise kanser tedavisi için FDA onaylı ilk platin bileşiği olmuştur (6).

Sisplatin sitoplazmaya girdiğinde, klorür atomları su molekülleri ile yer değiştirir ve aktive olur. Sonuçta proteinlerdeki sülfidril gruplarına ve nükleik asitlerdeki nitrojen atomlarına afinitesi olan bir elektrofil meydana gelir (21).



Şekil 2.5. Sisplatinin Moleküler Yapısının Şematik Gösterimi (22).

Sisplatinin hücre nükleusundaki genomik DNA'ya bağlanmasının, antitümör özelliklerinden büyük ölçüde sorumlu olduğu kabul edilir. Sisplatinin genomik DNA'ya bağlanması üzerine indüklenen hasar, normal transkripsiyon ve/veya DNA replikasyon mekanizmalarını etkiler. DNA mekanizmasındaki bu bozulmalar ise kanser hücresinin ölümüne yol açan sitotoksik süreci tetikler (23).

Sisplatinin, mitokondri yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ürettiği gösterilmiştir. Malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon yan ürünlerinin salınımı, proteinlerin karboksilasyonunu artırır, hücre zarlarının oksidatif hasarını indükler ve sonunda apoptozu tetikler. Ayrıca artan MDA üretimi, azalmış glutatyon (GSH) aktivitesi sonucu sisplatinin oksidatif stresi indükleyerek de DNA hasarına yol açtığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Sisplatin ile indüklenen apoptozisin moleküler mekanizması, tümör proteini 53'ün (p53) aktivasyonunu, aktivatör protein (AP-1) bileşeninin fosforilasyonunu, p21'in uyarılması yoluyla hücre siklusunun durmasına yol açan siklin ve siklin bağımlı kinazların aşağı regülasyonunu içerir. Ayrıca mitokondriyal membran potansiyelini değiştirmesi neticesinde sitokrom C'nin salınması ve kaspaz 3 aktivitesinin artması sonucunda da apoptozis gerçekleşir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar, sisplatin kaynaklı hücre ölümünün sadece apoptozis yoluyla değil aynı zamanda nekroz ve otofaji yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir (21).

Sisplatin baş-boyun, mesane, prostat, testis, meme, serviks, over kanserleri, osteojenik sarkom ve nöroblastoma gibi farklı kanser türlerine karşı kemoterapötik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Bu tür kanserler son zamanlarda daha iyi prognoza sahip olmalarına ve bu nedenle yaşamı daha az tehdit etmelerine rağmen, tedavileriyle ilgili önemli zorluklar devam etmektedir. Bu zorluklar ilacın kullanımı neticesinde görülen hepatotoksisite, nefrotoksisite, kardiyotoksisite, nörotoksisite ve gonadotoksisite olarak sayılabilir (6).

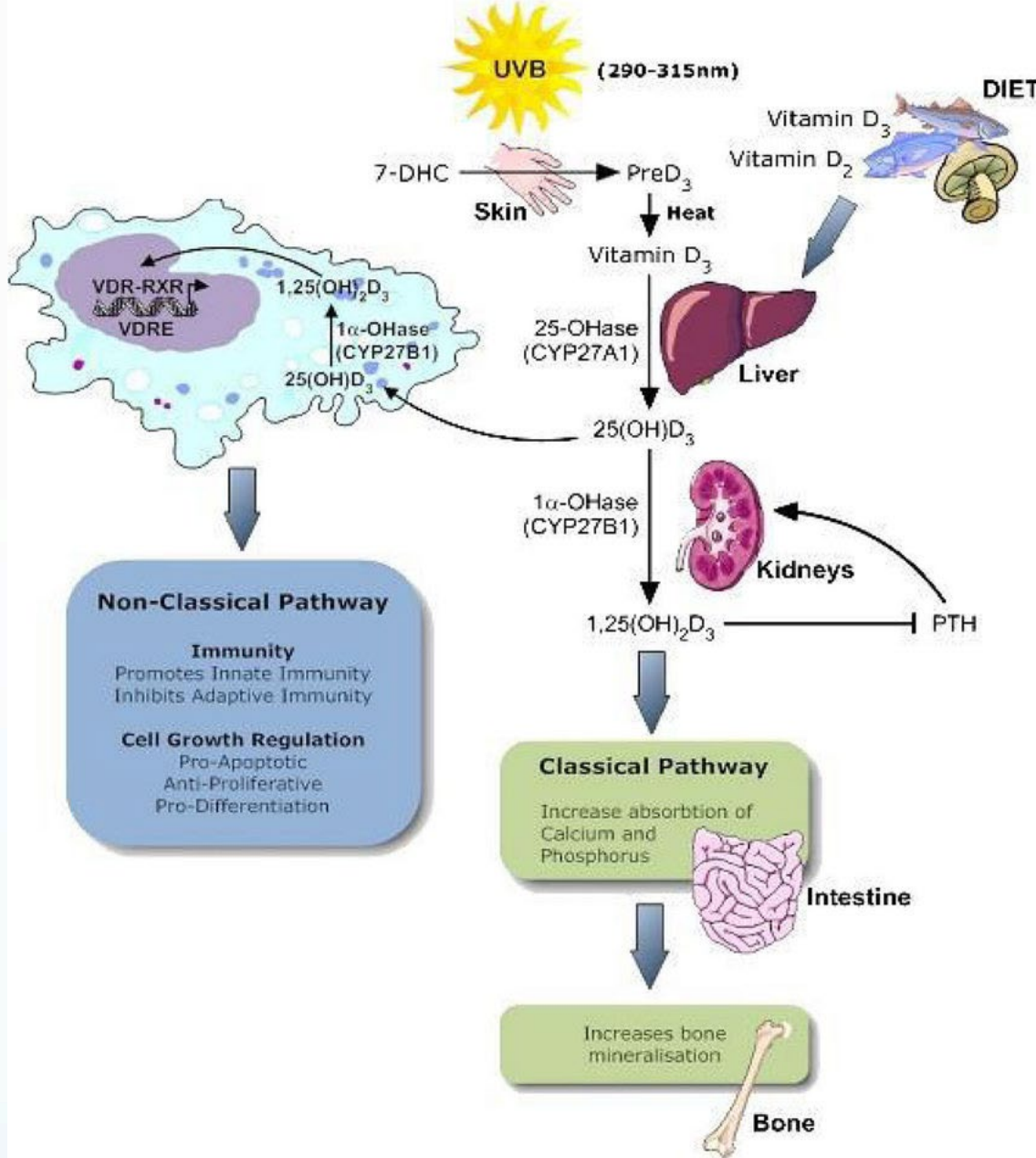
## 2.6. D Vitamini

Vitamin D, yağda eriyen vitaminler arasında yer alır ancak aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için steroid bir prohormondur (24).

Vitamin D, oral yolla alınabildiği gibi güneş ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterol'den de sentezlenebilir. Daha sonra iki enzimatik adımla VD'nin aktifleştirilmesi gerekir. Önce karaciğerde 25-hidroksilaz (CYP2R1 veya CYP27A1) tarafından 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D<sub>2</sub> veya kasidiol)'e sonrasında ise böbreklerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz (CYP27B1)



tarafından aktif form olan 1,25-dihidrosikolekalsiferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  veya kalsitriol)'e dönüştürülür. Kalsitriol biyolojik etkilerini hedef hücre nükleuslarında bulunan VDR'lerine bağlanarak gösterir. VD ve metabolitleri birçok dokuda bulunan 24-hidroksilaz enzimiyle inaktif edilir ve safra yoluyla atılır (24,25).



Şekil 2.6. D Vitaminin Fizyolojisinin Şematik Gösterimi (26).

Vitamin D'nin en bilinen etkisi Ca-P metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Ancak son yıllarda sitoprotektif etkileri olduğu da gösterilmiştir (27). Ayrıca VDR, Ca homeostazında etkin görev alan bağırsak, böbrek, paratiroid bezi ve kemik gibi organlarda yüksek düzeyde görülmesinin yanı sıra akciğer, pankreas, hipofiz, timus, meme bezi, testis ve prostat gibi organlarda da gösterilmesi VD'nin Ca metabolizması dışında görevleri olduğuna işaret etmektedir (28).

Vitamin D reseptörlerinin testis, epididimis, prostat, seminal vezikülde gösterilmiş olması ve Ca iyonunun spermatogenez, sperm motilitesi ve akrozomal reaksiyon için gerekliliği VD'nin erkek fertilitesi üzerine rol oynadığını düşündürmektedir (25). Bu nedenle son zamanlarda araştırmacılar için VD ile erkek fertilitesi arasındaki ilişki ilgi çekmektedir

(29). VD eksikliği olan erkek sıçanlarda yapılan çalışmalar, sperm sayılarında azalma olduğunu ve bu sıçanlardan alınan semen ile tohumlanan dişi sıçanların doğurganlık oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (30,31). Diyabetik erkek ratlarda yapılan bir çalışmada ise VD takviyesinin testis fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (32). Yakın zamanda insanlarda yapılan bir çalışmada ise düşük VD seviyesinin kötü semen kalitesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (29).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasallar

Sisplatin için Koçsel'in Cipintu 100 mg/100 ml ve D vitamini için Deva'nın 300.000 IU/ml Devit-3 ampul kullanılmıştır.

#### 3.2. Deney Hayvanları

Malatya İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden 230-300 gr ağırlığında 12 haftalık toplam 28 erkek Wistar Albino Sıçan temin edildi. Sıçanlar, temiz plastik kafesleri olan iyi havalandırılmış bir odada 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde sabit oda sıcaklığında (23°C–24°C) ve bağıl nemde (%50–55) barındırıldı. Yem ve su günlük olarak değiştirildi ve *ad libitum* olarak verildi. Tüm prosedürler, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün Hayvan Araştırmaları Yönergeleri ile uyumlu olarak gerçekleştirildi.

#### 3.3. Etik Beyan

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (HAYBİS NO:11409) ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-2533 proje koduyla finanse edilmiştir.

#### 3.4. Deneysel Tasarım

Hayvanlar randomize olarak kontrol ve D vitamin grubunda 6 adet, sisplatin ve sisplatin+D vitamin grubunda 8 adet olmak üzere toplamda dört gruba ayrıldı (toksik bir madde olduğu için sisplatin verilen gruplarda biyoistatistiğin belirlendiği sayıdan 2 fazla hayvan kullanıldı). Hayvanların deney başlangıcındaki ağırlıkları kaydedildi ve 1 haftalık alışma sürecinden sonra gruplara aşağıda belirtilen uygulamalar yapıldı.

**Kontrol Grubu:** Bu gruba çözücü ajan uygulandı.

**D Vitamini Grubu:** Bu gruba gün aşırı 1000 IU/kg intra peritoneal (i.p) VD uygulandı. VD dozu ve uygulama süreleri için Sepideh ve ark. çalışması (27) ile BaSalamah ve ark. çalışması (10) referans alındı.

**Sisplatin Grubu:** Bu gruba iki doz halinde olmak üzere toplam 14 mg/kg sisplatin i.p olarak uygulandı. Ayrıca bu gruptaki sıçanlara günaşırı çözücü ajan i.p olarak verildi. Sisplatin dozu ve uygulama süreleri için Öztürk ve ark. çalışması (33), Hassan ve ark. (34) çalışması ile Ekmekçi ve ark. (35) çalışması referans alındı.

**Sisplatin+D Vitamini Grubu:** Bu gruba iki doz halinde olmak üzere toplam 14 mg/kg sisplatin i.p ve gün aşırı 1000 IU/kg i.p D Vit. uygulandı.

#### 3.5. Doku ve Kan Örneklerinin Toplanması

10 günlük deney süresinin ardından sıçanların vücut ağırlıkları ölçüldü ve sonra 5 mg/kg xylazine ile 50 mg/kg ketamin i.p uygulandı. Genel anestezi altında orta hat insizyonuyla batinları açıldı. Vena cava inferiordan kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün 3000 xg'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum eppendorf tüplere alındı ve biyokimyasal değerlendirmelerde kullanılmak üzere -80°C'de saklandı. Deneklerden alınan her iki testis dokusu tartıldıktan sonra histolojik analizler için sol testis %10'luk formaldehit solüsyonuna alındı, sağ testis ise biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere -80 C°'de muhafaza edildi. Sperm parametre değerlendirmeleri için epididimisin kauda

kısımlarından sperm örnekleri elde edildi. Doku ve kan örneklerinin toplanması sonrasında yüksek doz anestezi ile hayvanlara ötenazi uygulandı.

### 3.6. Histolojik Doku Takip, Boyama ve İnceleme

Histopatolojik değerlendirme için dokular tespit ve takip işlemlerinden geçirildi. Doku %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Doku örnekleri daha sonra trimlenerek plastik doku takip kasetlerine konuldu ve formaldehit solüsyonu yenilendi. 24 saatlik bu fiksasyon işleminin ardından Tissue-Tek VIP/SAKURA marka doku takip cihazında rutin doku takip basamaklarından geçirildi. Doku takip işlemleri tamamlanan doku örnekleri parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan Leica RM2145 marka mikrotom yardımıyla 4'er µm'lik kesitler alındı. Kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla Hematoksilin-Eozin (HE) boyama uygulandı. Ayrıca kesitler kaspaz-3 ve VDR primer antikoları ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q (Leica Micros Imaging solution Ltd, Cambridge, UK) görüntü analiz sistemi ile incelenerek skorlandı ve fotoğrafları çekildi.

#### 3.6.1. Histolojik Doku Takip İşlemleri

Tablo 3.1. Histolojik Doku Takip İşlemleri

Histolojik Doku Takip İşlemleri	
1.%10'luk Formaldehit	40 dakika
2.%10'luk Formaldehit	40 dakika
3.%80'lik Alkol	1 saat
4.%96'lık Alkol	1 saat
5.%96'lık Alkol	1 saat
6.Absolü Alkol	1 saat
7.Absolü Alkol	1 saat
8.Ksilen	1 saat
9.Ksilen	1 saat
10.Ksilen	1 saat
11.Parafin	1 saat
12.Parafin	1 saat
13.Parafin	1 saat
14.Parafin	1 saat

### 3.6.2. Mayer's Hematoxylen-Eozin (HE) Metodu

Tablo 3.2. Mayer's Hematoxylen-Eozin (HE) Metodu

Mayer's Hematoxylen-Eozin Metodu	
1.İnkübasyon	60 °C, 1 saat
2.Ksilen	5 dakika x 3 kez
3. Absolü Alkol	3 dakika
3.%96'lık Alkol	3 dakika
4.%80'lik Alkol	3 dakika
5.%70'lik Alkol	3 dakika
6.Distile Su	5-10 saniye
7.Mayer's Hematoxylen	10 dakika
8.Çeşme Suyunda Yıkama	5 dakika x 3 kez
9.Eosin	2 dakika
10.%96'lık Alkol	3 dakika x 2 kez
11.Absolü Alkol	3 dakika x 2 kez
12.Ksilen	5 dakika x 3 kez

### 3.6.3. Periodic Acid Schiff (PAS) Boyama Metodu

Tablo 3.3. Periodic Acid Schiff (PAS) Boyama Metodu

Periodic Acid Schiff (PAS) Boyama Metodu	
1.Periyodik asit (0.5 g + 100 ml distile su)	5 dakika
2.Distile Su	3 dakika
3.Schiff	20 dakika
4.Çeşme Suyu	15 dakika
5.Distile Su	3 dakika
6.Hematoksilen	10 dakika
7.Çeşme Suyu	3 dakika
8.Absolü Alkol	3 dakika x 3 kez
9.Ksilen	3 dakika x 3 kez

### 3.6.4. İmmünohistokimya Boyama Metodu

Tablo 3.4. İmmünohistokimya Boyama Metodu

İmmünohistokimya Boyama Metodu	
<b>1.Rutin Deparafinizasyon İşlemi</b>	
2.Antijen Retrieval	Sitrat Tamponu içinde, 121 °C, 15 dakika
3.Distile Su	1 kez yıkama
4.PBS	1 kez yıkama
5.Hidrojen Peroksit Blok	10 dakika
6.PBS	1 kez yıkama
7.Protein Blok (UV Blok)	5 dakika
8.Primer Antikor (VDR & Kaspaz-3)	1 saat
9.PBS	1 kez yıkama
10.Sekonder Antikor	15 dakika
11.PBS	1 kez yıkama
12.Streptevadin Peroksidaz (HRP)	15 dakika
13.PBS	1 kez yıkama
14.AEC Kromojen	5 dakika
15.PBS	1 kez yıkama
16.Distile Su	1 kez yıkama
17.Hematoksilen	3 dakika
18.Musluk Suyu	3 kez yıkama
19.Distile Su	1 kez yıkama

### 3.6.5. Histolojik Değerlendirme

#### Seminifer Tübüllerin Çap Ölçümü

Ölçüm x200 büyütme altında her bir preparattan yuvarlak veya yuvarlağa yakın 20 seminifer tübülde gerçekleştirildi. Her tübül için kısa ve uzun kenar uzunlukları ölçüldü ve ortalama değer kaydedildi.

#### Seminifer Tübüllerin Epitel Kalınlığı Ölçümü

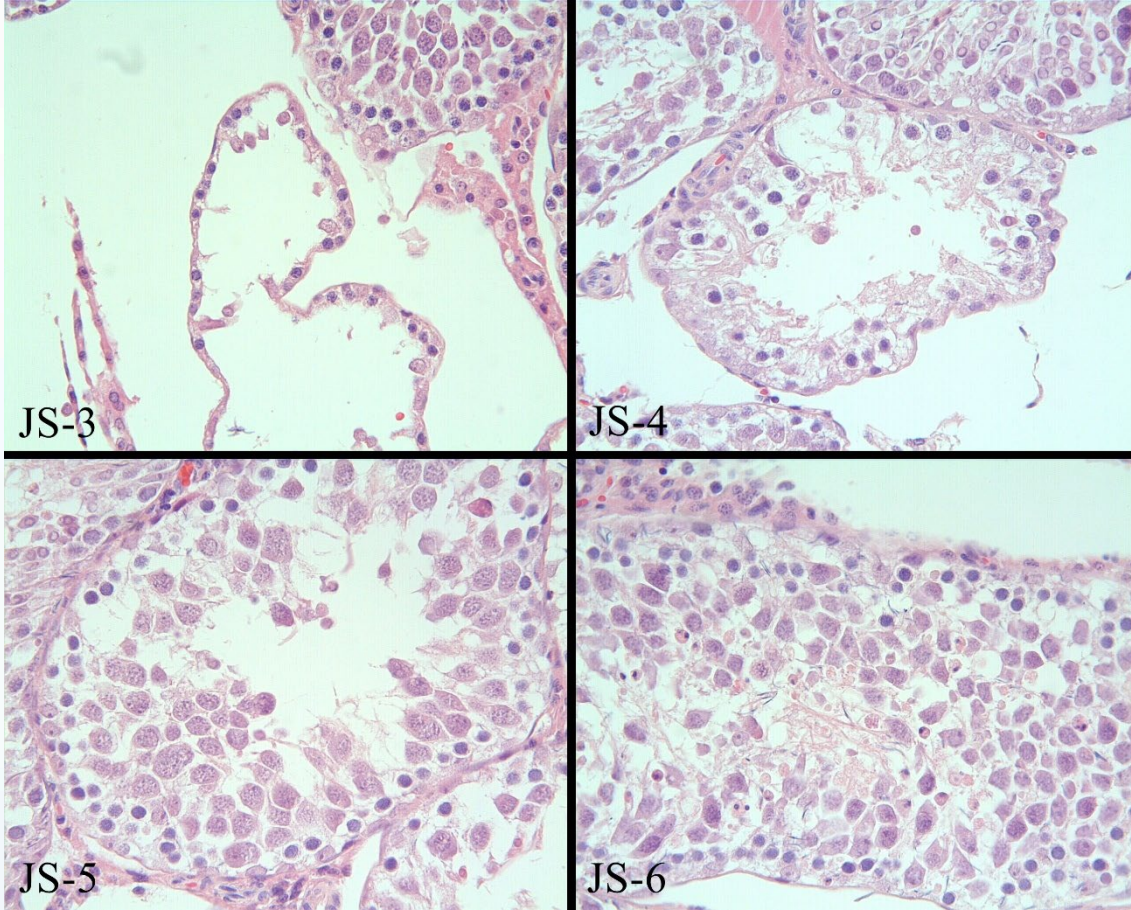
Ölçüm x200 büyütme altında her preparat için 7-8.evrelerde olan 20 seminifer tübülün en ince ve en kalın yerleri dâhil olacak şekilde 4 farklı yerinden gerçekleştirildi. Her bir seminifer tübül için bu 4 ölçümün ortalaması kaydedildi.

#### Johnsen Skoru

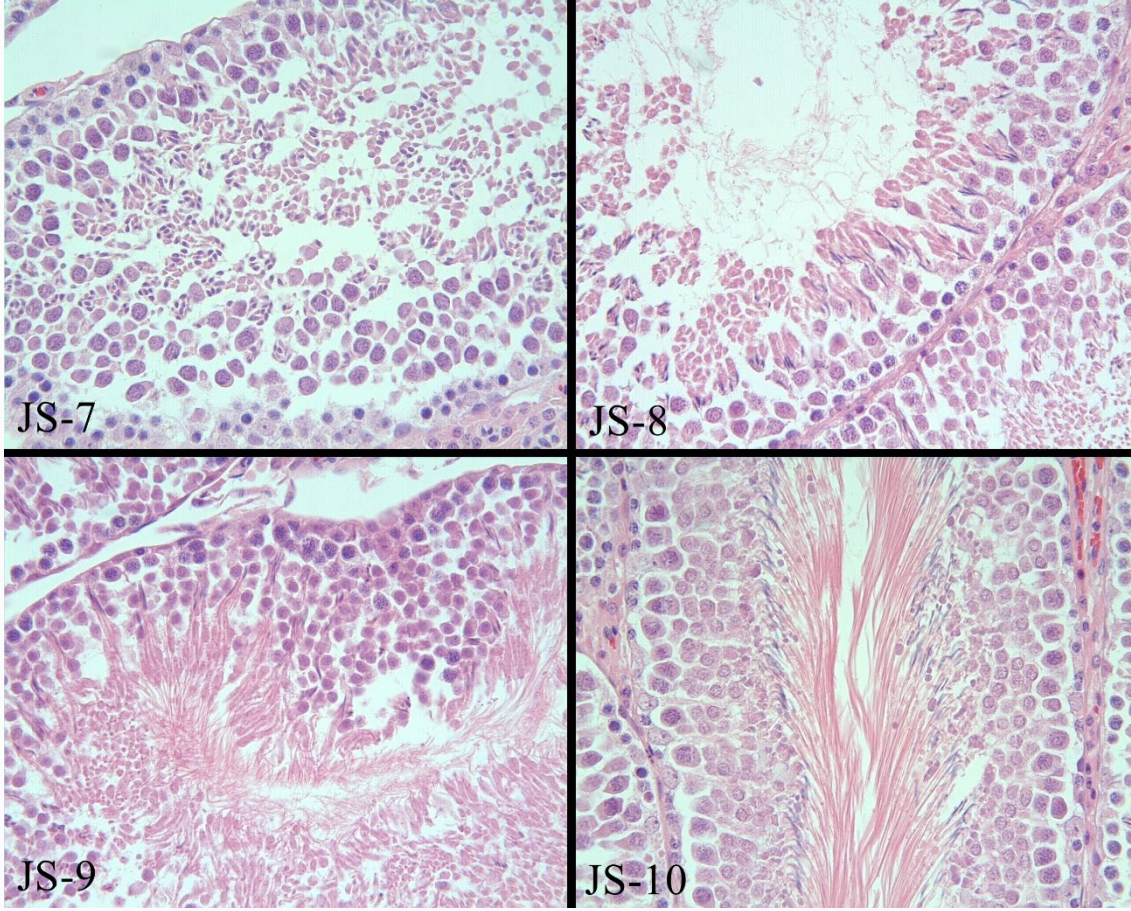
HE boyama yapılarak incelenen dokuların değerlendirilmesinde, Johnsen testiküler histolojik hasar skor metodu kullanıldı (36). Çalışmamızda skorlara denk gelen seminifer tübül görüntüleri Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.5. Johnsen Skoru

Skor	Histolojik Bulgular
1	Seminifer tübülde hiç hücre yok
2	Germinal hücreler yok sadece Sertoli hücresi var
3	Germinal hücrelerden sadece spermatogonia var
4	Spermatozoa ve spermatid yok, az sayıda spermatosit var
5	Spermatozoa ve spermatid yok, çok sayıda spermatosit var
6	Spermatozoa yok, az sayıda spermatid var
7	Spermatozoa yok, çok sayıda spermatid var
8	Seminifer tübülde az sayıda spermatozoa var
9	Çok sayıda spermatozoa var ancak spermatogenezde organizasyon bozuk
10	Komplet spermatogenez



Şekil 3.1. Seminifer tübüllerin Johnsen Skoru (JS) 3-4-5-6'ya karşılık gelen görüntüleri. HE, X200.



Şekil 3.2. Seminifer tübüllerin Johnsen Skoru (JS) 7-8-9-10'a karşılık gelen görüntüleri. HE, X200.

### İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Testis dokusunda pozitif immünoreaktiviteyi değerlendirmek için her örnekten 10 farklı alan x400 büyütmede incelendi. İncelemede ortalama kaspaz-3 (SantaCruz) ve VDR (SantaCruz) immüno pozitif hücre sayısı ölçüldü.

### 3.6.6. Sperm Morfoloji ve Vitalite Değerlendirmesi

Sperm analizi için sağ testisten ayrılan epididimisin kauda kısmı kullanıldı. 1 mililitre G-IVF solüsyonu içeren petri kabında küçük parçalara ayrıldı. Devamında pastör pipeti yardımıyla al-ver şeklinde likefaksiyon olması sağlandı. Rodajlı lamın rodajsız kısmına yakın pastör pipeti aracılığıyla bir damla alındı. Başka bir lam 30-40 ° açıyla damlanın önüne getirildi. Geriye doğru damlayla temas ettirildikten sonra damla yayıcı lamın eni boyunca yayıldı. Devamında düzgün ve hızlı bir şekilde yayıcı lam ileriye doğru sürülerek yayma işlemi tamamlandı. Bu ilk yayma kurduktan sonra VitalScreen marka sperm morphology boyası ile prosedüre uygun şekilde boyandı. Geriye kalan semen örneği VitalScreen marka eozin-nigrozin vitalite test kitiyle prosedüre uygun şekilde karıştırıldı. Bu karışımdan başka bir rodajlı lama pastör pipeti aracılığıyla bir damla alındı. Ve yukarıda anlatıldığı gibi bu karışım lama yayıldı. Yayımlar kurduktan sonra ışık mikroskopik inceleme için hazır hale geldi.

Morfolojik olarak spermler, kurutulmuş semen yayması lamaların VitalScreen marka sperm morphology stain ile boyanmasıyla değerlendirildi. İnceleme x400'lük büyütmede Leica DFC280 ışık mikroskopunda yapıldı. Her gruptan 6 örnek olmak üzere her örnek için 100 adet sperm incelendi. Spermler morfolojik olarak; normal, baş-boyun anomalisi ve kuyruk anomalisi olmak üzere 3 sınıfa katagorize edildi.



Vitalite olarak sperm, VitalScreen marka eozin-nigrozin vitalite testiyle karıştırılmış yaymalarda, x400'lık büyütmede Leica DFC280 ışık mikroskopunda değerlendirildi. Boyanmış sperm ölü kabul edilirken, boyanmamış sperm canlı kabul edildi (Şekil 3.3.). Her gruptan 6 örnek olmak üzere her örnek için 100 adet sperm incelendi. Her örnek için yüzde canlılık kaydedildi.



Şekil 3.3. Sperm vitalitesi değerlendirmesi. Canlı sperm (ok), ölü sperm (ok başı). VitalScreen marka eozin-nigrozin vitalite test kiti, X1000.

### 3.6.7. Sperm Sayımı Yapılması

Sperm sayımı için sol testisten ayrılan epididimisin kauda kısmı kullanıldı. 1 mililitre G-IVF solüsyonu içeren petri kabında doku küçük parçalara ayrıldı ve inkübasyona bırakıldı. Sonrasında parçalara ayrılan doku, G-IVF solüsyonuyla birlikte eppendorf tüplere alındı. 5000 xg de 1 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmından mikropipet yardımıyla Thoma Lamina örnek alındı. Sperm sayımı x400'lık büyütmede Leica DFC280 ışık mikroskopunda yapıldı. Her gruptan 6 örnek değerlendirildi ve sperm sayısı kaydedildi.

### 3.7. Biyokimyasal Tahlil

#### FSH, LH, Testosteron, Östrojen, Ca, VD

Ratlardan anestezi altında alınan kanlar jelli biyokimya tüpüne alınarak 4000 rpm, +4 C'de 7 dakika santrifüj edildi. Serumlar -80 de muhafaza altına alındı. Çalışmada numunelerdeki sıçan FSH, LH, Testosteron (T) Östrojen (E), VD ve Ca seviyelerini test etmek için çift-antikorlu sandviç tekniğine dayanan SunRed marka rat spesifik ELİSA kitleri kullanıldı (SunRed,

China). FSH için SunRed marka Rat spesifik 201-11-0183 katalog no'lu, LOT numarası 202201 FSH ELİSA kiti kullanıldı. LH için SunRed marka Rat spesifik 201-11-0180 katalog no'lu, LOT numarası 202201 LH ELİSA kiti kullanıldı. Testosteron için SunRed marka rat spesifik 201-11-0735 katalog no'lu, LOT numarası 202201 Testosteron ELİSA kiti kullanıldı. Östrojen için SunRed marka rat spesifik 201-11-0177 katalog no'lu, LOT numarası 202203 Östrojen ELİSA kiti kullanıldı. VD için SunRed marka rat spesifik 201-11-0016 katalog no'lu VD ELİSA kiti kullanıldı. Ca için SunRed marka rat spesifik 201-11-0949 katalog no'lu, LOT numarası 202201 Ca ELİSA kiti kullanıldı. Numuneler, ölçülecek molekülün monoklonal antikoruyla kaplı kuyucuklara eklendi daha sonra ölçülecek molekülün biotinle etiketli antikor (sekonder antikor) ve Streptavidin-HRP kuyucuğa eklendi. İmmün kompleks oluşması için inkübe edildi. İmmün kompleks kuramayan enzimler yıkama ile uzaklaştırıldı. Kuyucuklara kromojen A ve B çözeltileri eklendi ve kısa bir inkübasyon sonrası renk maviye döndü. En son olarak kuyucuklara asit eklenerek reaksiyon durduruldu ve renk maviden sarıya döndü. Oluşan rengin şiddetinin Spektrofotometrede 450 nm'de verdiği absorbans, numuneden ölçülecek molekülün konsantrasyonu ile doğru orantılı kabul edildi ve her numune için sonuçlar kaydedildi.

### **İnorganik Fosfat (P)**

İnorganik fosfat ölçümünde LOT numarası EK2101P olan Rel Assay markalı kit (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. İnorganik fosfat tayini için doğrudan bir yöntem tercih edildi. İnorganik fosfat, asit ortamında amonyum molibdat ile reaksiyona girerek sarı renkli bir fosfomolibdat kompleksi oluşturur. Oluşan rengin yoğunluğu 340 nm'de numunedeki inorganik fosfat konsantrasyonu ile orantılıdır (37). Spektrofotometrede okunan değerler her numune için kaydedildi.

### **Total Oksidan Seviye (TOS)**

TOS ölçümünde LOT numarası KM211360 Rel Assay markalı kit (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Kit çalışma prosedüründe belirtilen sıralı adımlar takip edilerek uygulama gerçekleştirildi. Kitin çalışma prensibi, numune ortamında bulunan oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyon okside etmesine dayanmaktadır. Asidik bir ortamda ferrik iyonların kromojen ile renkli bir kompleks meydana getirmesi sonucu oluşan rengin yoğunluğunun spektrofotometrede 530 nm dalga boyunda ölçümü, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarını litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri olarak ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equ iv. /L) vermektedir (38). Her numune için spektrofotometrede okunan değer kaydedildi.

### **Total Antioksidan Seviye (TAS)**

TAS ölçümünde LOT numarası EK21122A olan Rel Assay markalı kit (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Kit çalışma prosedüründe belirtilen sıralı adımlar takip edilerek uygulama gerçekleştirildi. Kitin çalışma prensibi, numune ortamında bulunan antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürmesine dayanmaktadır. Spektrofotometrede 660 nm dalga boyunda absorbans değişimi, numunede bulunan toplam antioksidan molekül seviyesini bir E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri ile vermektedir (39). Her numune için spektrofotometrede okunan değer kaydedildi.

### 3.8. İstatiksel Analiz

Sayısal veriler ortanca, minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve sonrasında Conover ikili karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. İki bağımlı ölçüm, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Deney Hayvanlarının Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deney başlangıcı ve deney sonu vücut ağırlıkları bakımından sisplatin ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, sıçanların vücut ağırlıkları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $P=0.046$ ). Sisplatin grubuna VD uygulanması sonucu vücut ağırlık kaybında değişiklik gözlenmedi ( $P>0.05$ ). Deney başlangıcı ve deney sonu hayvan ağırlıkları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Deney Başlangıcı ve Deney Sonu Hayvan Ağırlıklarının Karşılaştırılması

	İlk Ağırlık			Son Ağırlık			p
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
<b>Kontrol<sup>a</sup></b>	220,00	195	230	246,50	209	254	0,075
<b>Cis<sup>b</sup></b>	281,50	275	292	201,00	148	282	0,046
<b>Cis+D Vit<sup>b</sup></b>	247,00	223	267	203,50	156	242	0,028
<b>D Vit<sup>a</sup></b>	228,50	210	239	243,50	221	271	0,116

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

### 4.2. Testis Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deney başlangıcı ve deney sonu testis ağırlıkları bakımından sisplatin ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, sıçanların testis ağırlıkları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). Deney başlangıcı ve deney sonu testis ağırlıkları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Testis Ağırlıklarının Karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D Vit (n=6)	D Vit (n=6)	p
<b>Testis Ağırlığı</b>	1,295 (1,08-1,44)	1,225 (0,7-1,35)	1,255 (1,02-1,39)	1,245 (1,06-1,29)	0,709

Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

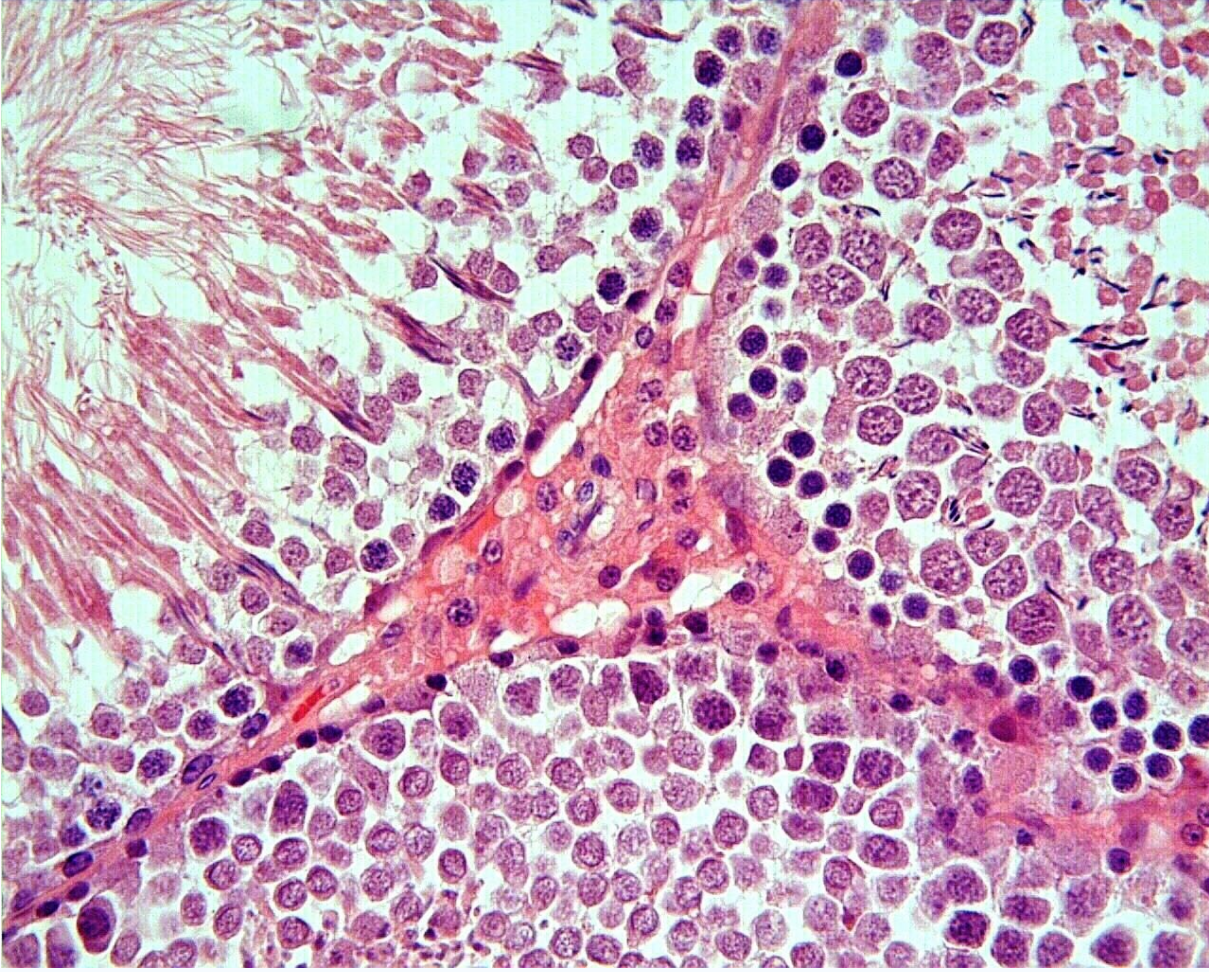
### 4.3. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

#### Kontrol Grubu

HE boyama metodu uygulanmış kesitlerde testis içerisinde yer alan seminifer tübüller normal histolojik görünümdeydi (Şekil 4.1,2).

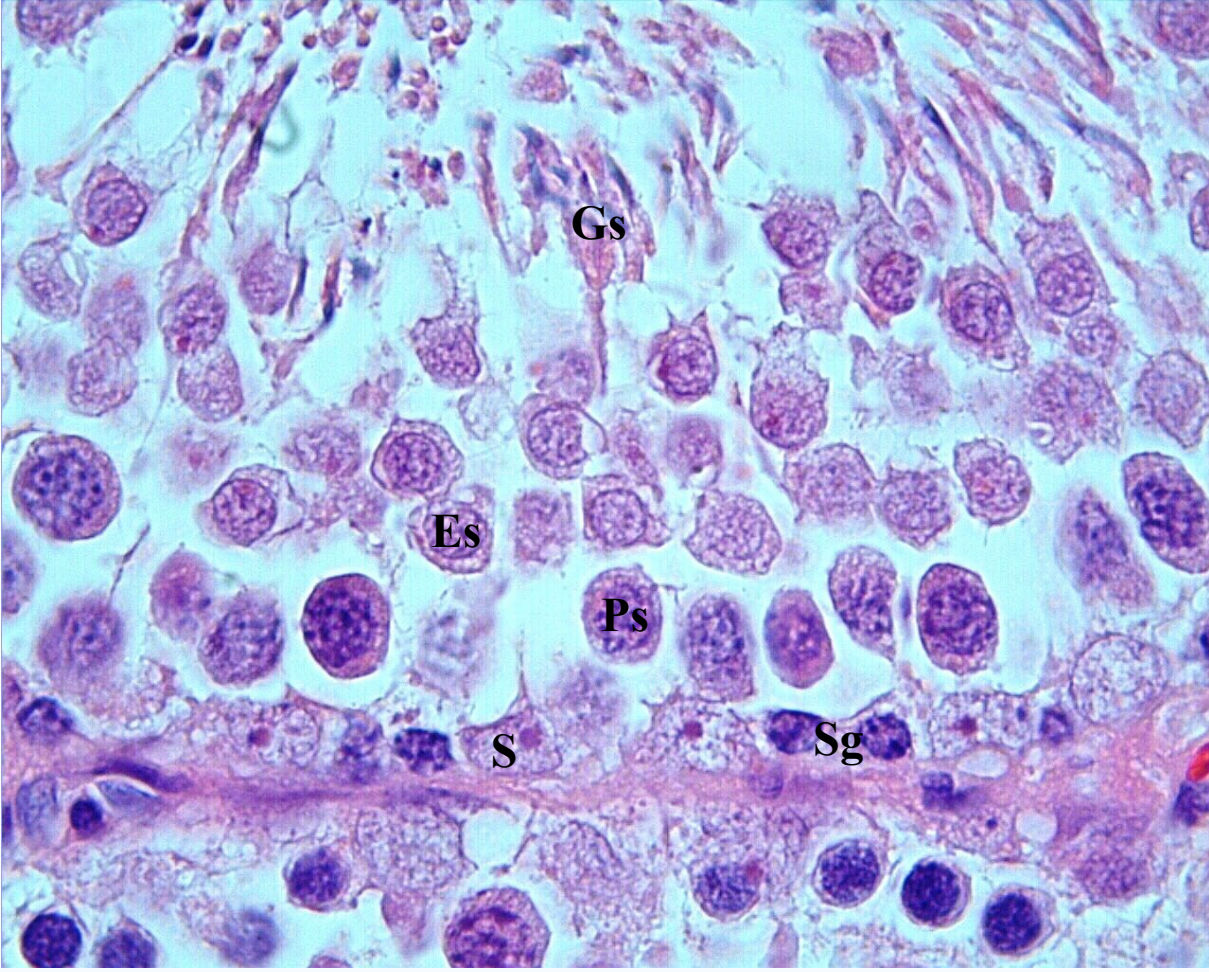


Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıdaki seminifer tübüller (yıldız), interstisyel alan (ok) ve spermatogenik hücreler (çizgi) izlenmekte. HE, X100.



Şekil 4.2. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. İnterstisyel alan, Leydig hücreleri ve spermatogenik seri hücreler normal histolojik görünümde izlendi. HE, X400.

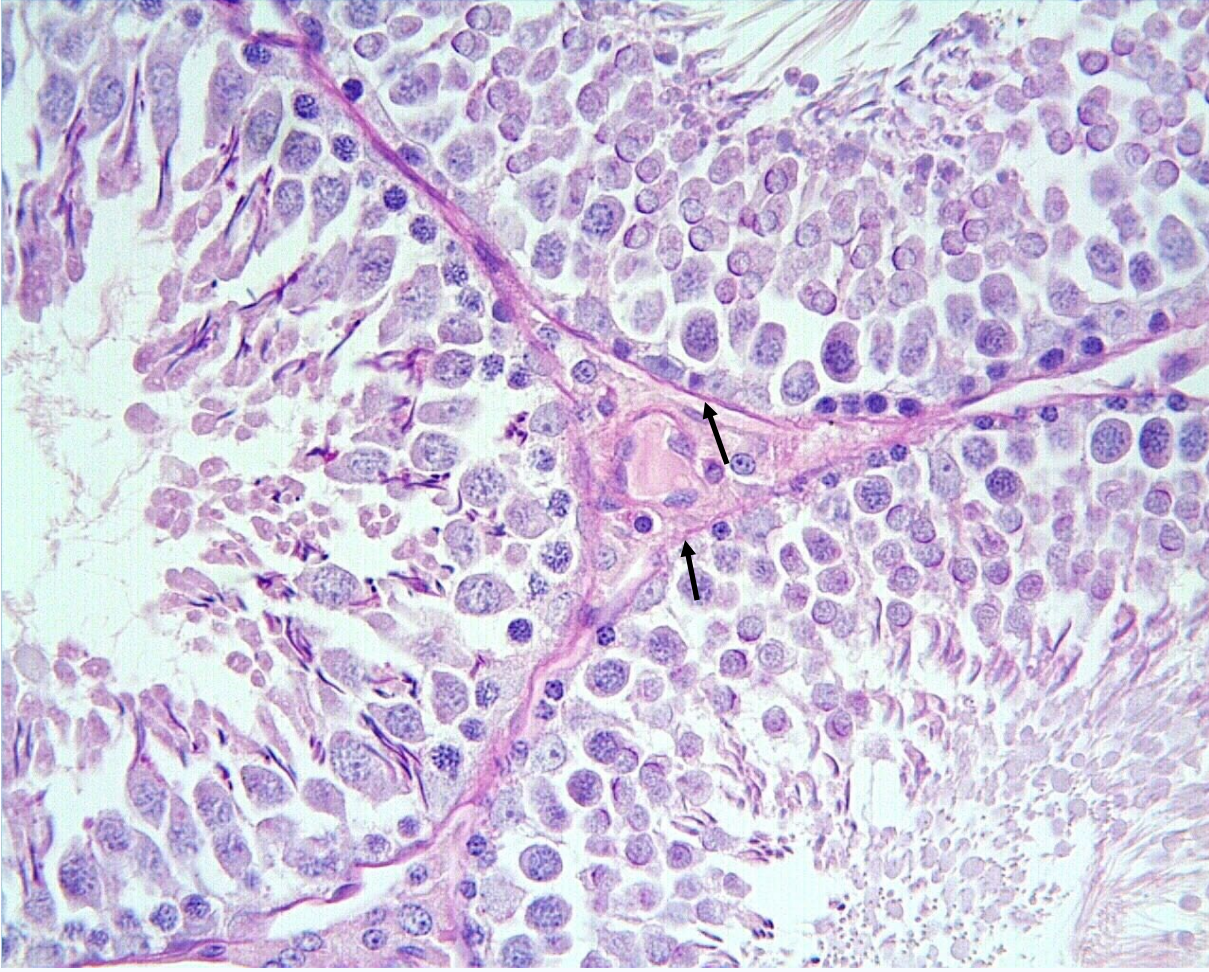
Tübüller belirgin bir bazal lamina üzerine oturmuş seminifer epitelinden oluşmaktaydı. Seminifer epitelindeki Sertoli hücreleri ve spermatogenik seri hücreleri belirgin olarak ayırt edilmekteydi. Seminifer tübüllerin çoğunluğunda lümende spermatozoa izlendi (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Bazal membran üzerine dizilmiş Sertoli (S) ve spermatogonyum hücreleri (Sg) ile lümene yakın yerleşmiş primer spermatosit (Ps), erken (Es) ve geç spermatidler (Gs) izlenmekte. HE, X1000.

Bu grupta seminifer tübül çapları 169,588  $\mu\text{m}$  ve germinal epitel yüksekliği ise 85,814  $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Ayrıca Johnsen skoru ortalaması 8,75 olarak tespit edildi. Grupların seminifer tübül çapı, germinal epitel kalınlığı ve Johnsen skoru karşılaştırılması Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

PAS boyanan kesitlerde, tübüller arasındaki interstisyel bağ doku içerisinde Leydig hücreleri bulunmaktaydı. Seminifer tübüllerin bazal membranları PAS pozitif boyanmış, ince ve düzgün olarak izlendi ve normal histolojik yapıda değerlendirildi (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübüllerin bazal membranları PAS pozitif boyanmış, ince ve düzgün olarak izlendi (ok). PAS, X400.

Seminifer tübüllerde özellikle spermatidlerin sitoplazmik artıklarının kaspaz-3 ile pozitif boyandığı görüldü (Şekil 4.5.). Bu grupta pozitif boyanan spermatogjenik hücrelere rastlanmadı. Grupların kaspaz-3 pozitifliğinin karşılaştırılması Tablo 4.4'de gösterilmiştir.



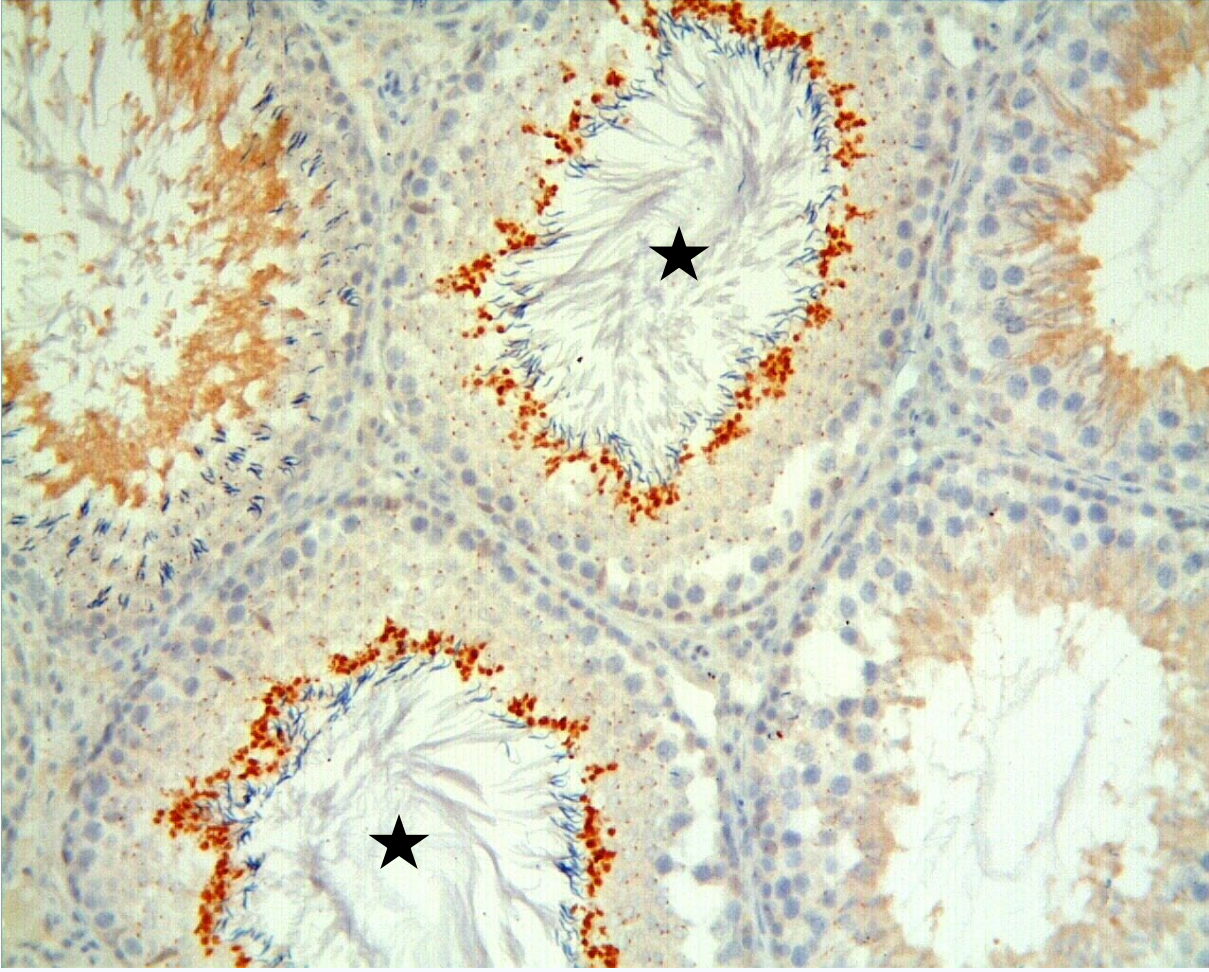


Şekil 4.5. Kontrol grubu. Kaspaz-3 pozitif spermatogenik hücelere rastlanmadı. Kaspaz-3, X400.

VDR boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanmış seminifer tübüller izlendi (Şekil 4.6,7.). Grupların VDR pozitifliğinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.



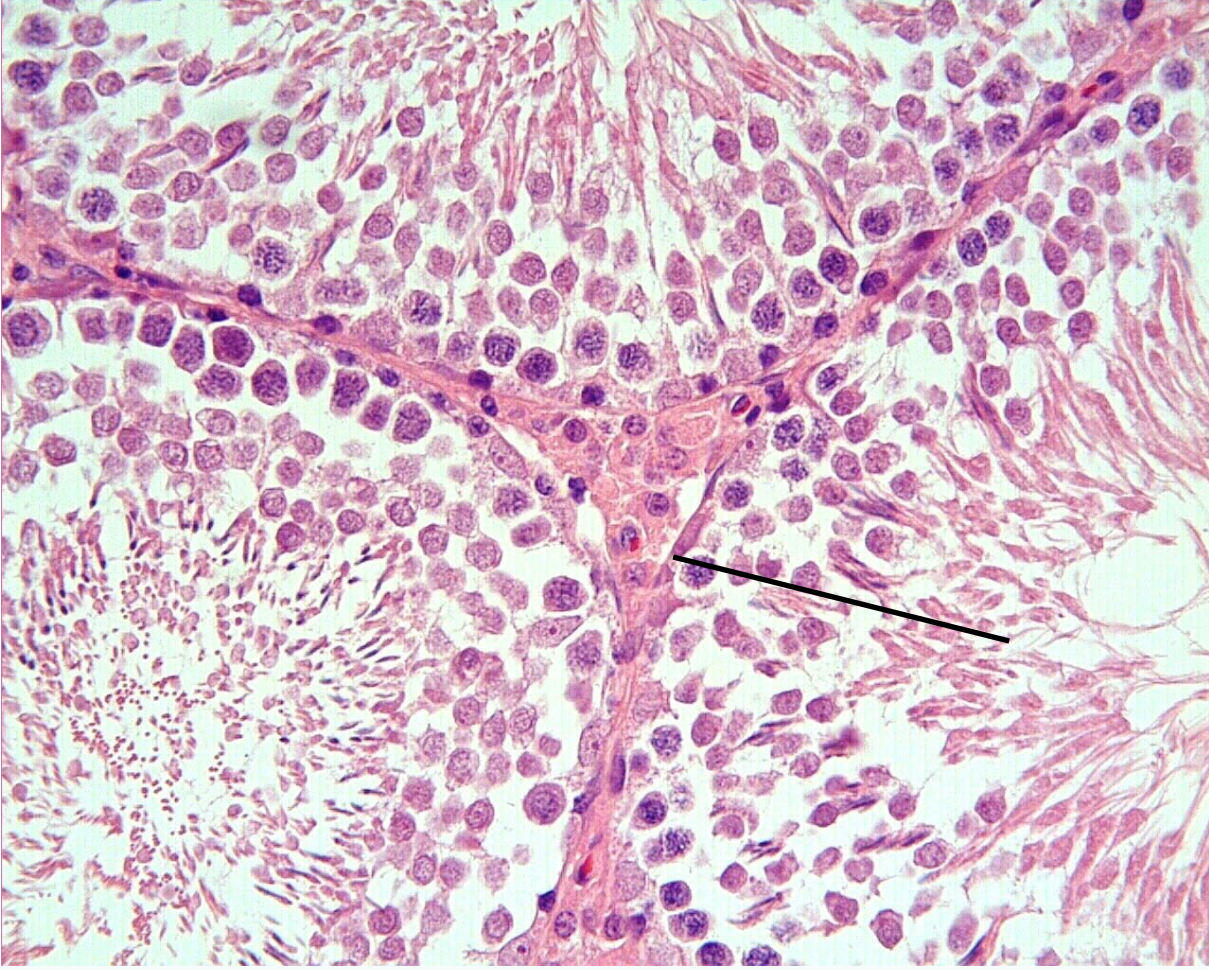
Şekil 4.6. Kontrol grubu. VDR boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanmış seminifer tübüller izlenmekte (yıldız).  
VDR, X100.



Şekil 4.7. Kontrol grubu. VDR boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanmış seminifer tübüller izlenmekte (yıldız). VDR, X200.

## VD Grubu

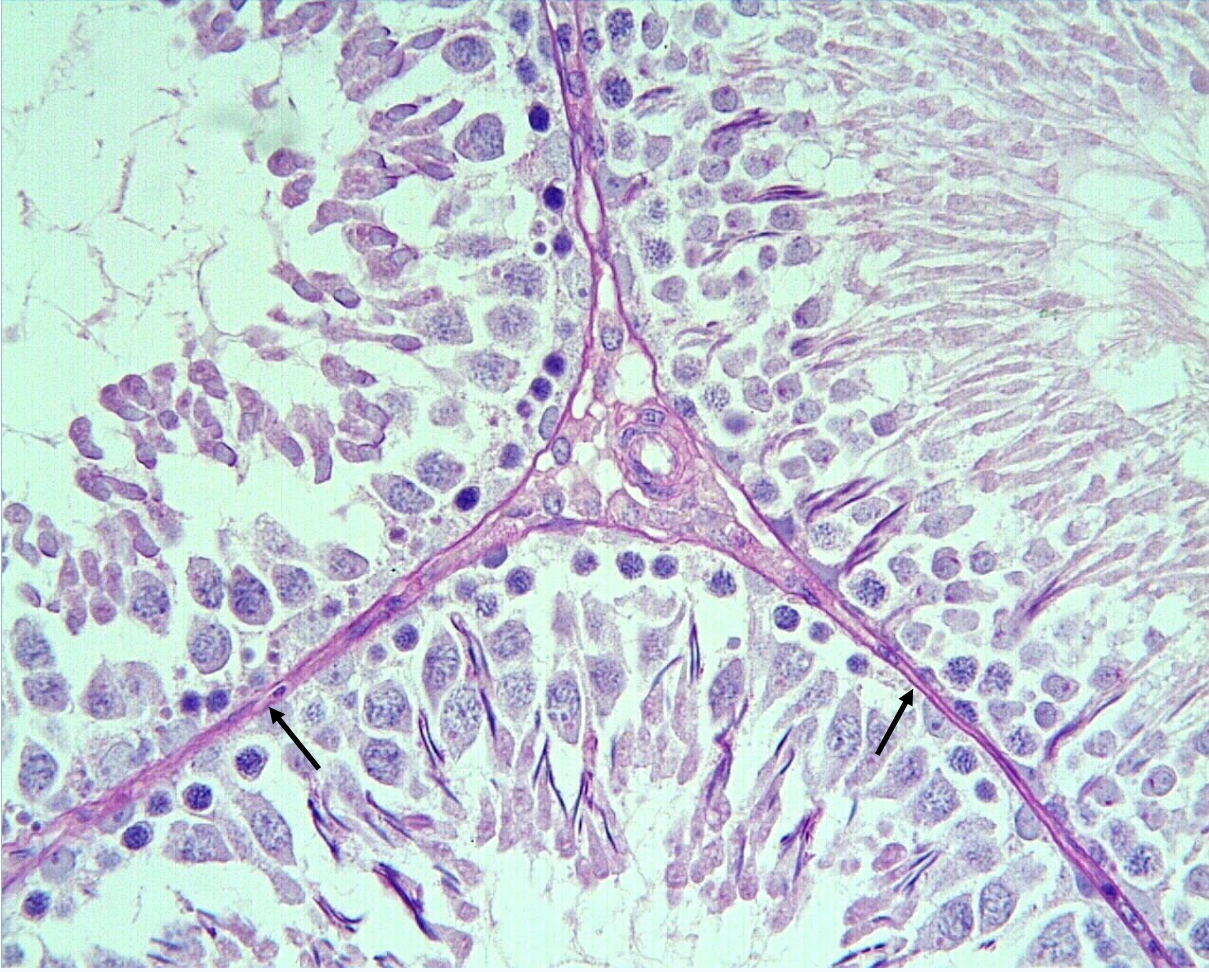
Bu grupta testis genel olarak normal histolojik görünümüne sahipti. Kontrol grubuna benzer şekilde seminifer tübüllerin çoğunun sınırlarının düzgün olduğu ve spermatogenik germ hücrelerinin düzenli olarak dizildikleri görüldü. Tübüllerde, spermatogonyumlardan spermataide kadar spermatogenezin tüm evrelerindeki germ hücreleri yer alıyordu.



Şekil 4.8. VD grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Kontrol grubuna benzer şekilde seminifer tübül sınırlarının düzgün olduğu ve spermatogenik germ hücrelerinin (çizgi) düzenli olarak dizildikleri izlenmekte. HE, X400.

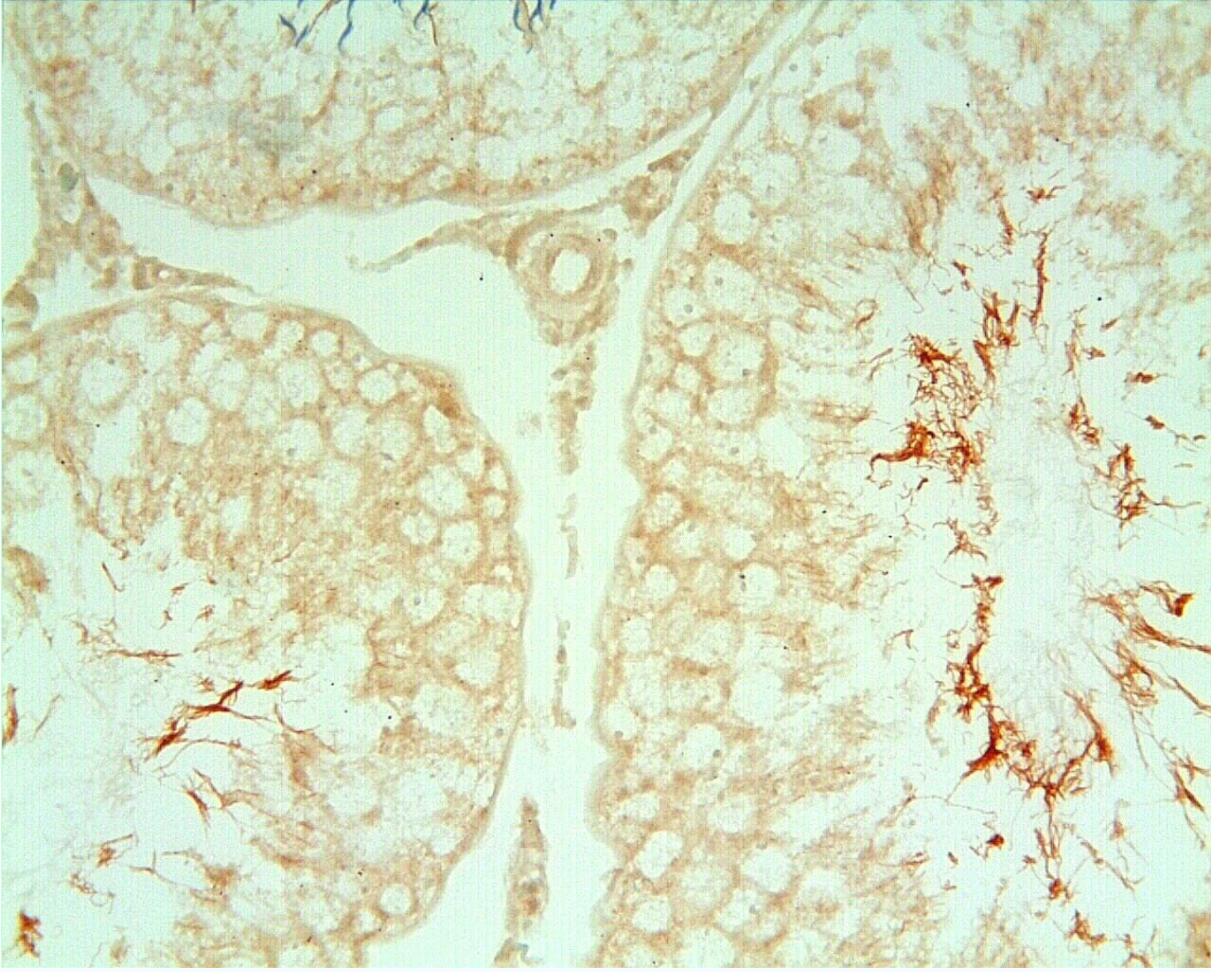
Seminifer tübül çapları  $173,539 \mu\text{m}$  ve germinal epitel yüksekliği  $85,508 \mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Ayrıca Johnsen skoru ortalaması 7,55 olarak tespit edildi. Seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığı bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) fakat Johnsen skorunun bu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

PAS boyanan kesitlerde, kontrol grubuna benzer şekilde interstisyel bağ doku içerisinde Leydig hücreleri bulunmaktaydı. Seminifer tübüllerin bazal membranları PAS pozitif boyanmış, ince ve düzgün olarak izlendi (Şekil 4.9.).



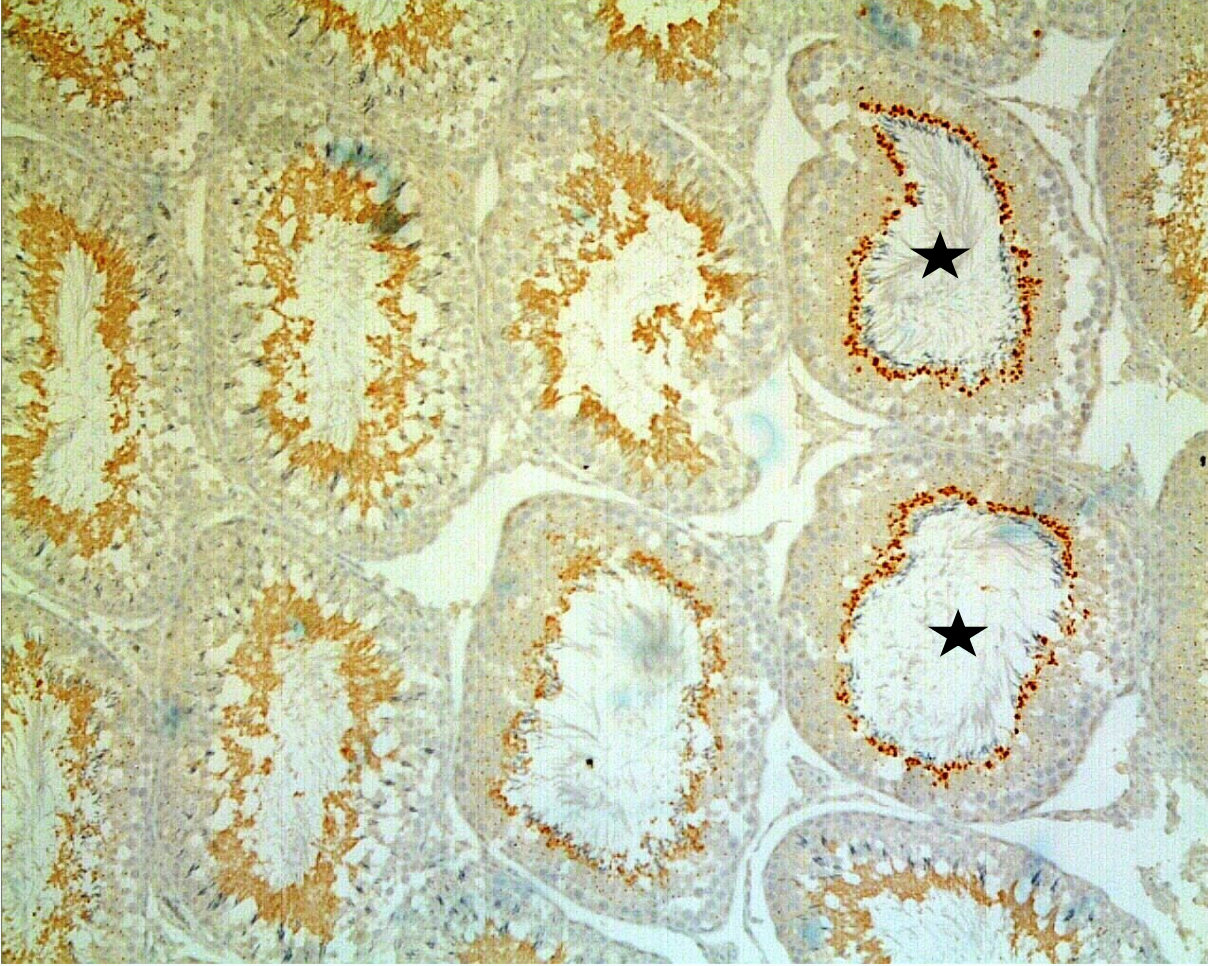
Şekil 4.9. VD grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Kontrol grubuna benzer şekilde seminifer tübüllerin bazal membranları PAS pozitif boyanmış, ince ve düzgün olarak izlenmekte (ok). PAS, X400.

Kaspaz-3 immün boyama yöntemi ile kontrollere benzer olarak, seminifer tübüllerin lümeni içerisinde küçük sitoplazmik parçacıklar pozitif boyanmış olarak izlendi (Şekil 4.10.). Bu grupta da kontrol grubuna benzer şekilde pozitif boyanan spermatogenik hücrelere rastlanmadı.

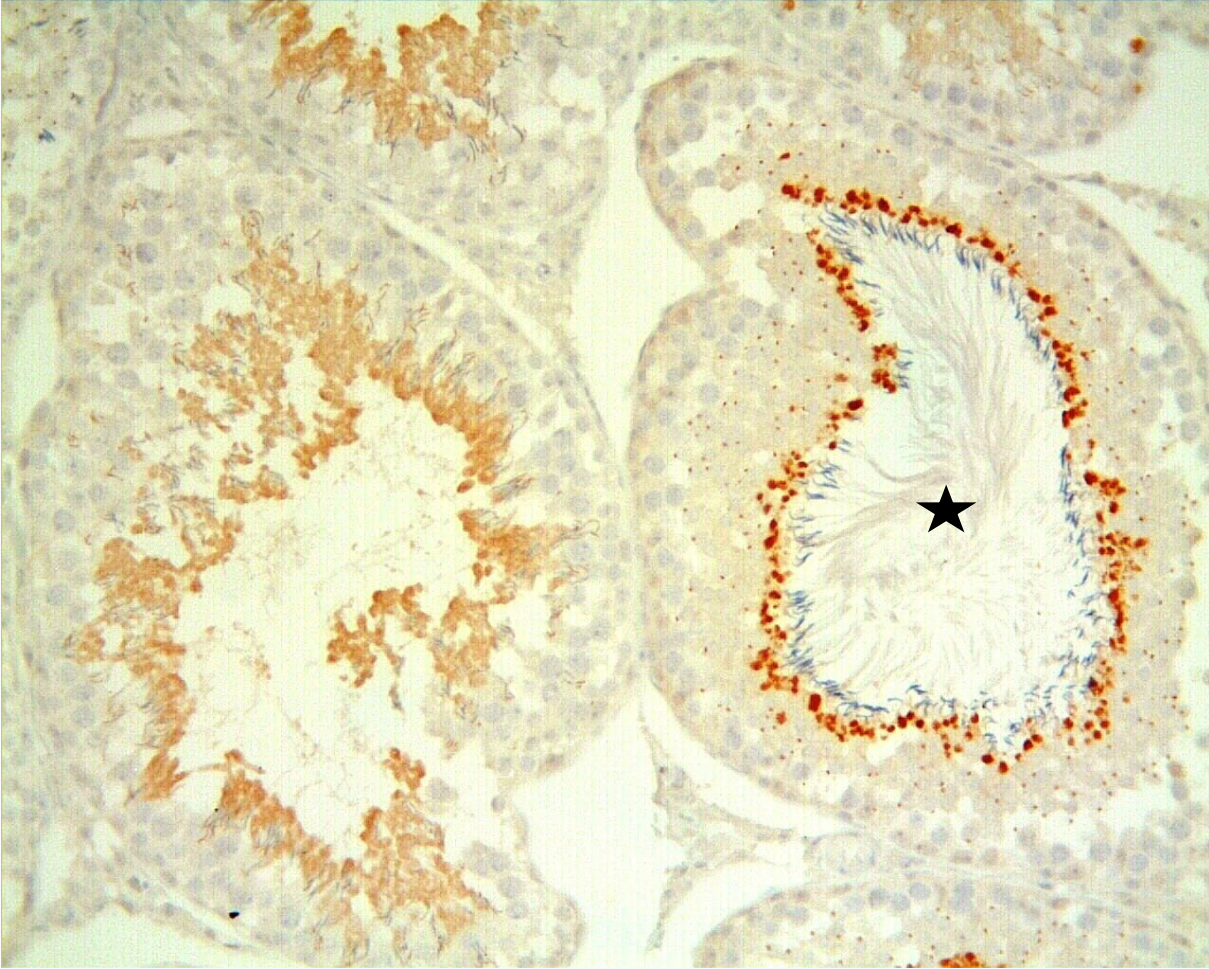


Şekil 4.10. VD grubu. Kaspaz-3 pozitif spermatogenik hücelere rastlanmadı. Kaspaz-3, X400.

VDR boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanmış seminifer tübüller izlendi (Şekil 4.11, 12). Bu grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pozitif boyanan tübüllerin sayısındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.11. VD grubu. VDR boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanmış seminifer tübüller izlenmekte (yıldız). VDR, X100.

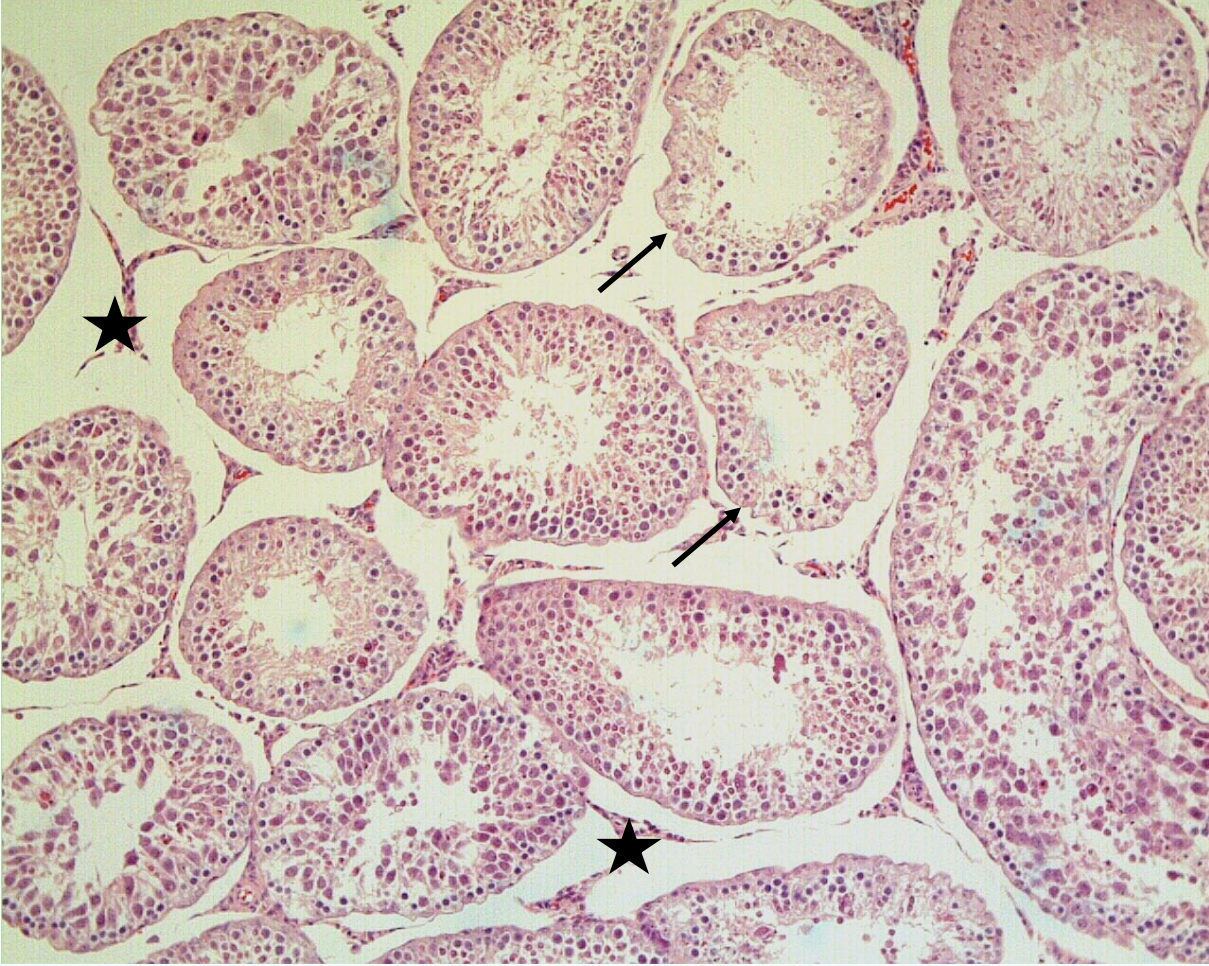


Şekil 4.12. VD grubu. VDR boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanmış seminifer tübüller izlenmekte (yıldız).  
VDR, X200.



## Sisplatin Grubu

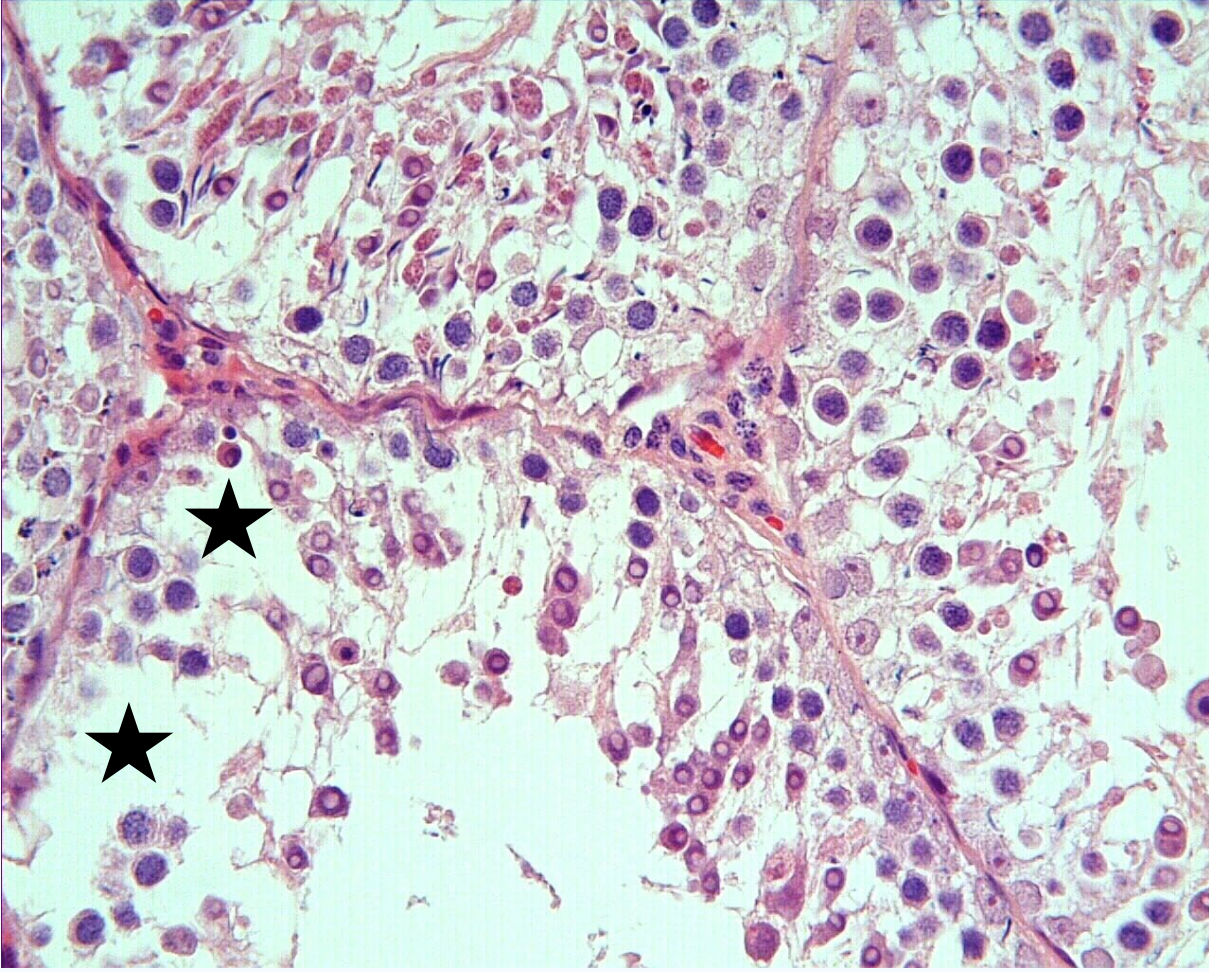
Bu grupta bazı seminifer tübül yapısının düzensizleştiği ve seminifer tübüller arasındaki interstisyel alanda geniş boşluklar oluştuğu gözlemlendi (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Düzensiz yapıda seminifer tübüller (ok) ve interstisyel alanda geniş boşluklar (yıldız) izlenmekte. HE, X100.

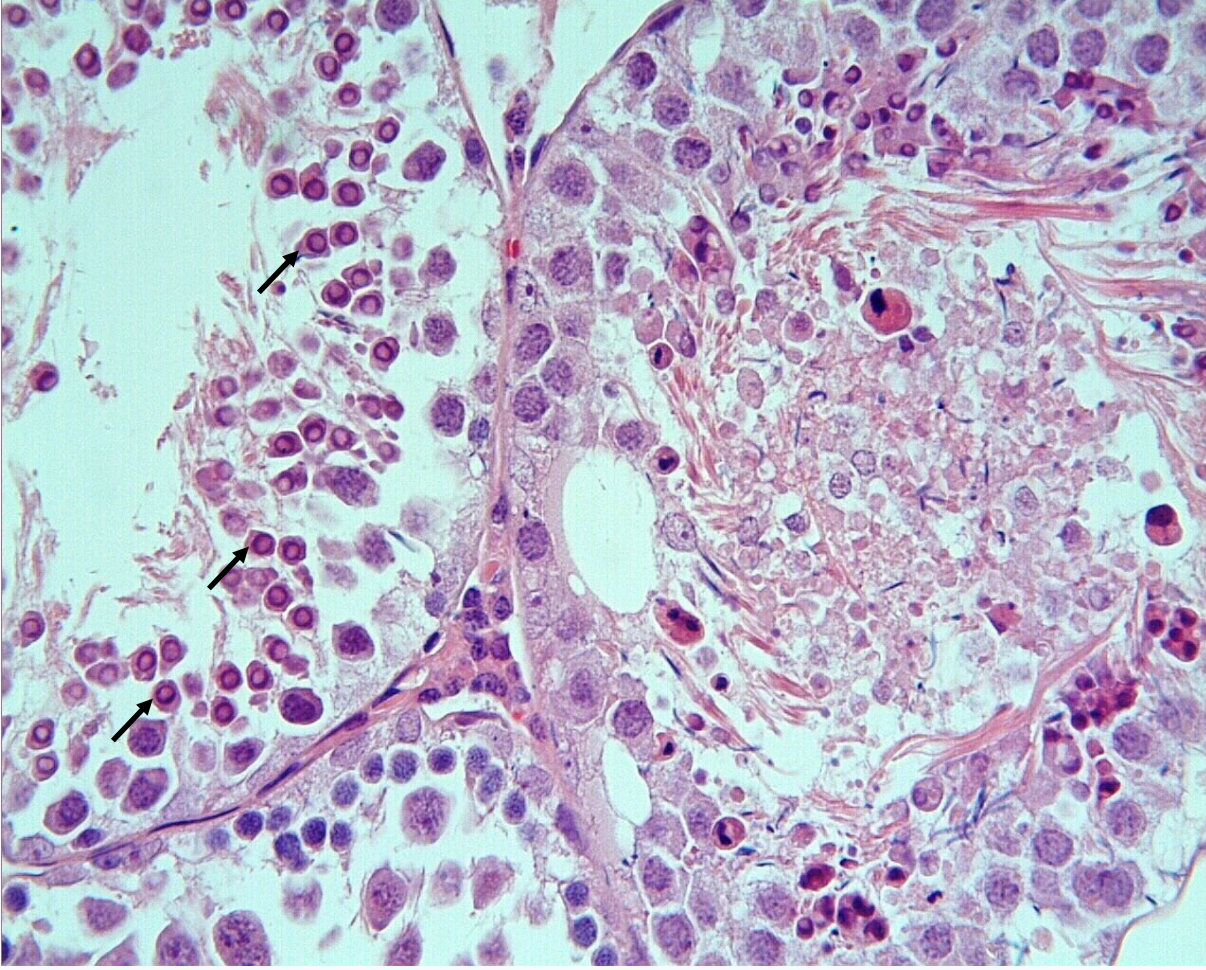
Seminifer tübül çapları 147,195  $\mu\text{m}$  ve germinal epitel yüksekliği 69,519  $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta tübül çapının ve epitel yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ( $p < 0.01$ ). Bu gruba ait Johnsen skoru ortalaması 7,07 olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta Johnsen skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Bazı seminifer tübüllerde spermatogenetik seriyi oluşturan hücrelerin azaldığı ve düzensiz yerleşim gösterdiği izlendi (Şekil 4.14).

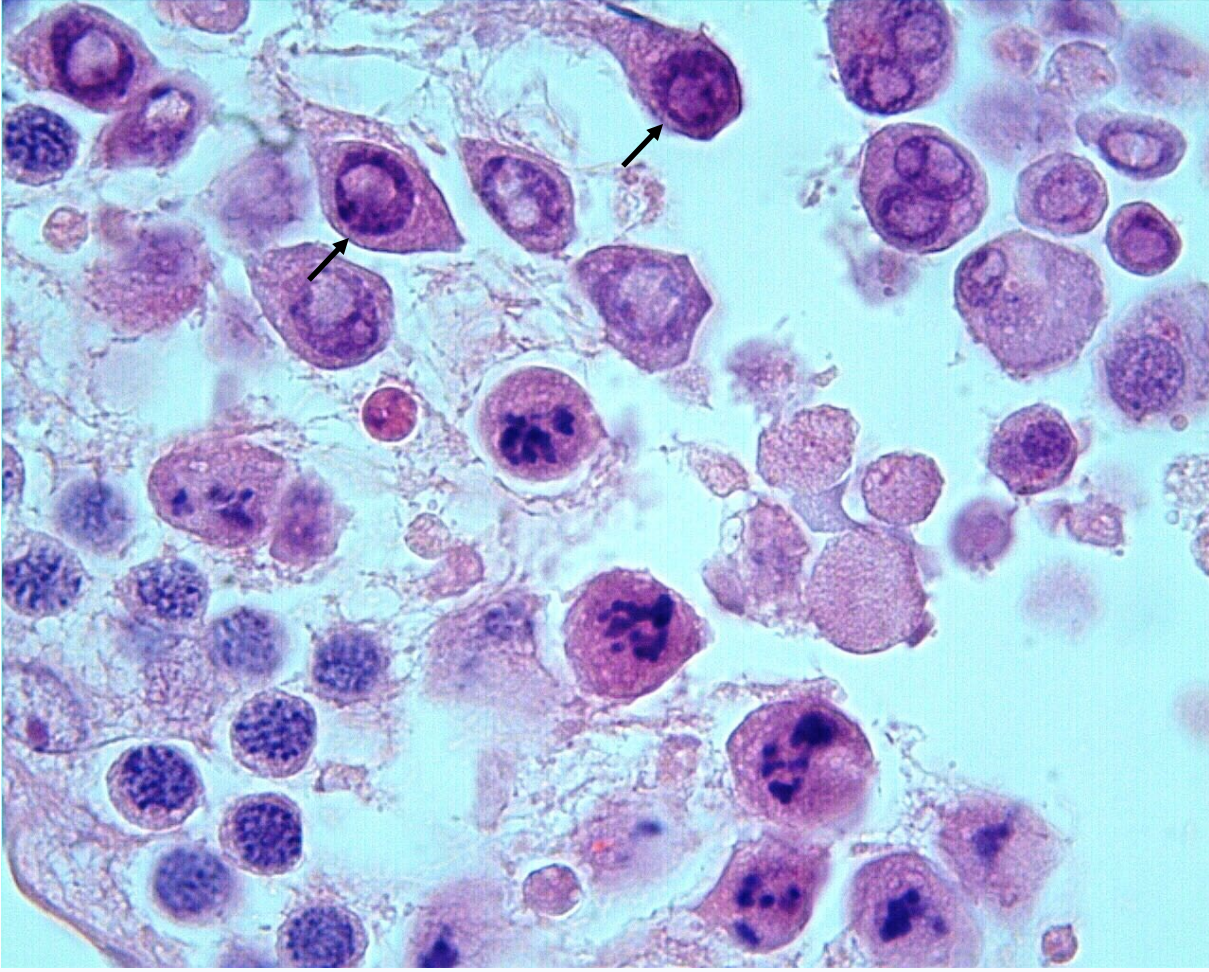


Şekil 4.14. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübüllerde spermatogenik seriyi oluşturan hücrelerin azaldığı (yıldız) ve düzensiz yerleşim gösterdiği izlemekte. HE, X400.

Ayrıca bazı seminifer tübüllerde çok sayıda annuler kromatinli spermatidlere rastlandı (Şekil 4.15, 16).

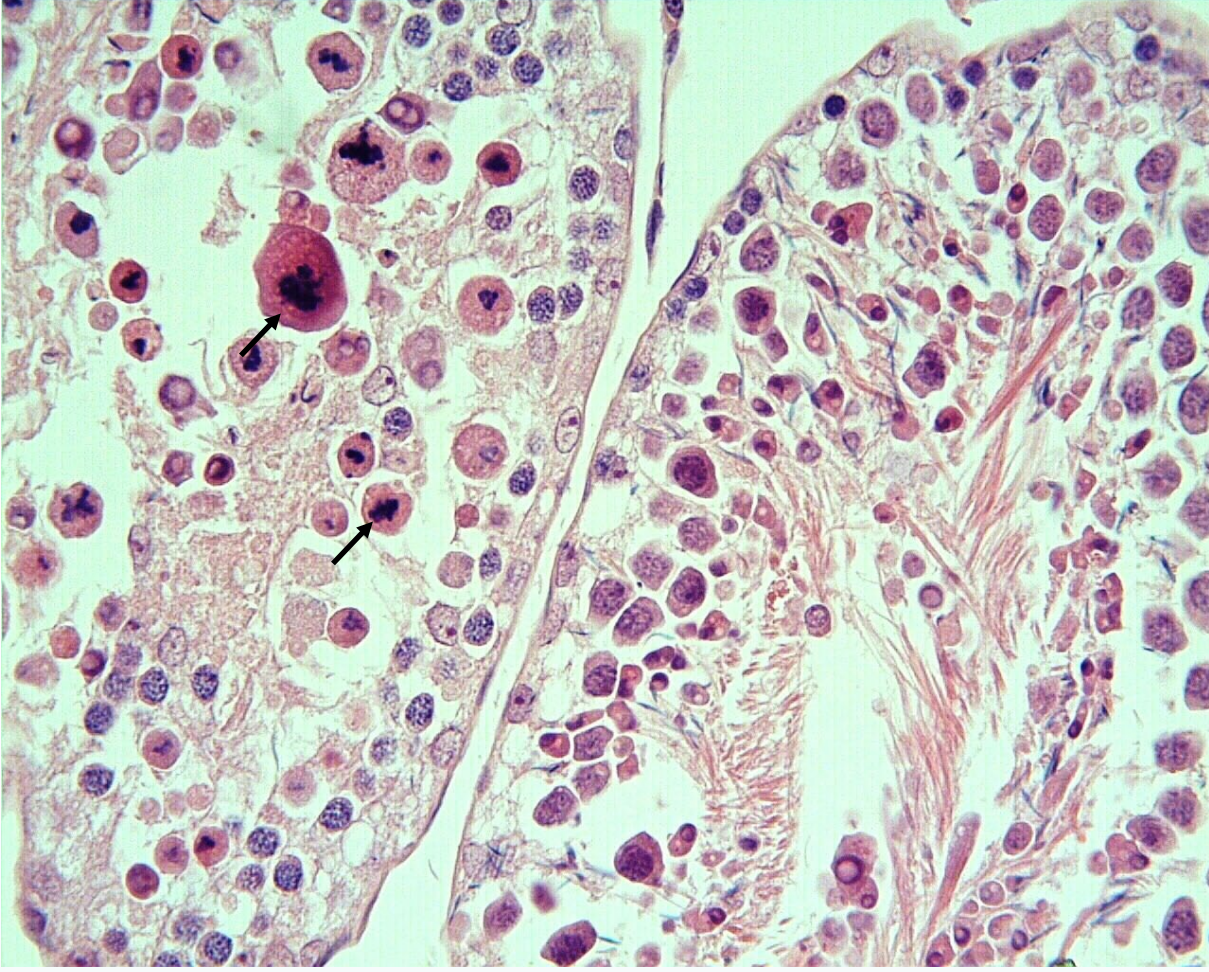


Şekil 4.15. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Annuler kromatinli spermatidler izlenmekte (ok).  
HE, X400.

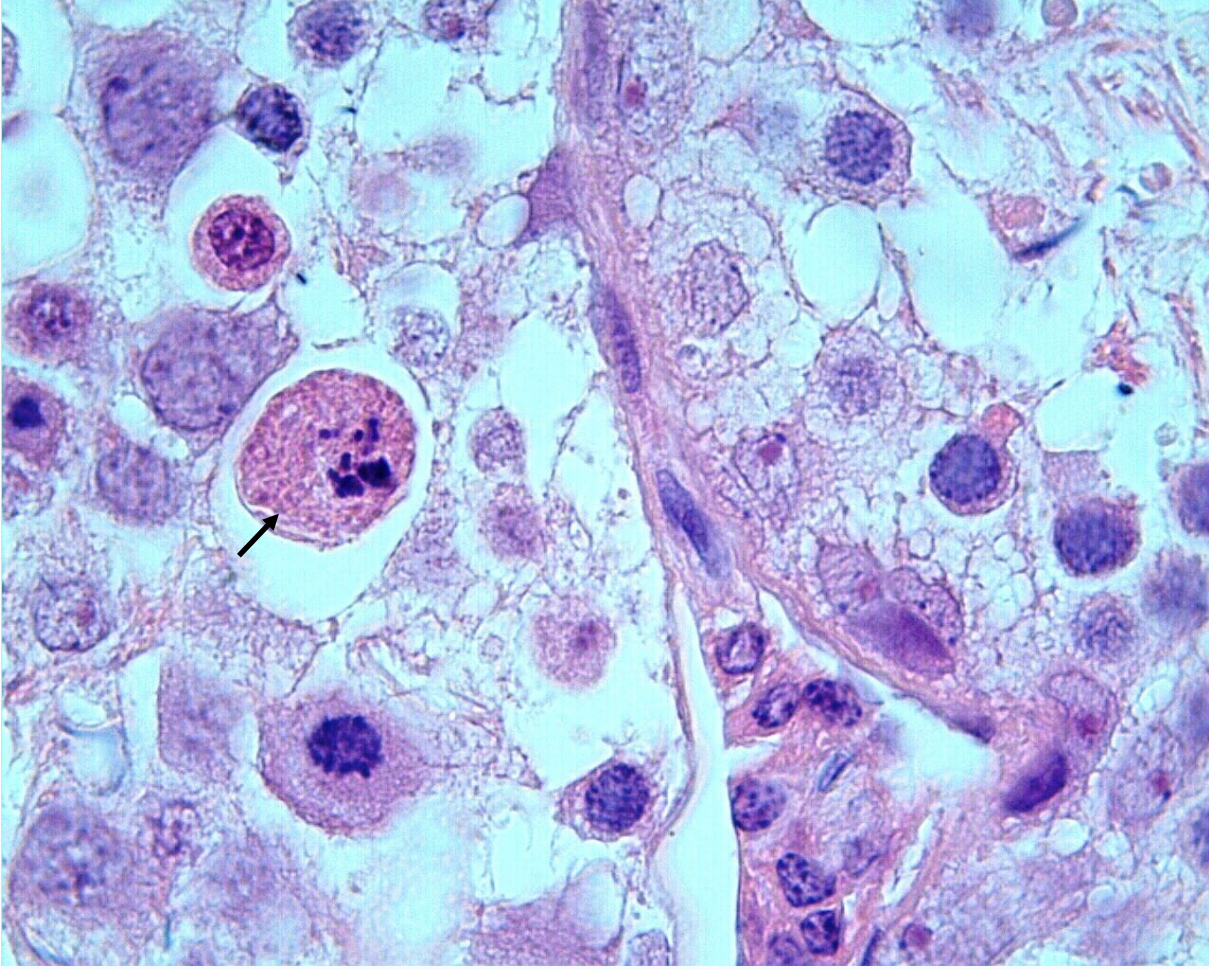


Şekil 4.16. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Annuler kromatinli spermatidler izlenmekte (ok).  
HE, X1000.

Bazı tübüllerde ise eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde izlenen dejenere hücreler gözlemlendi (Şekil 4.17.).

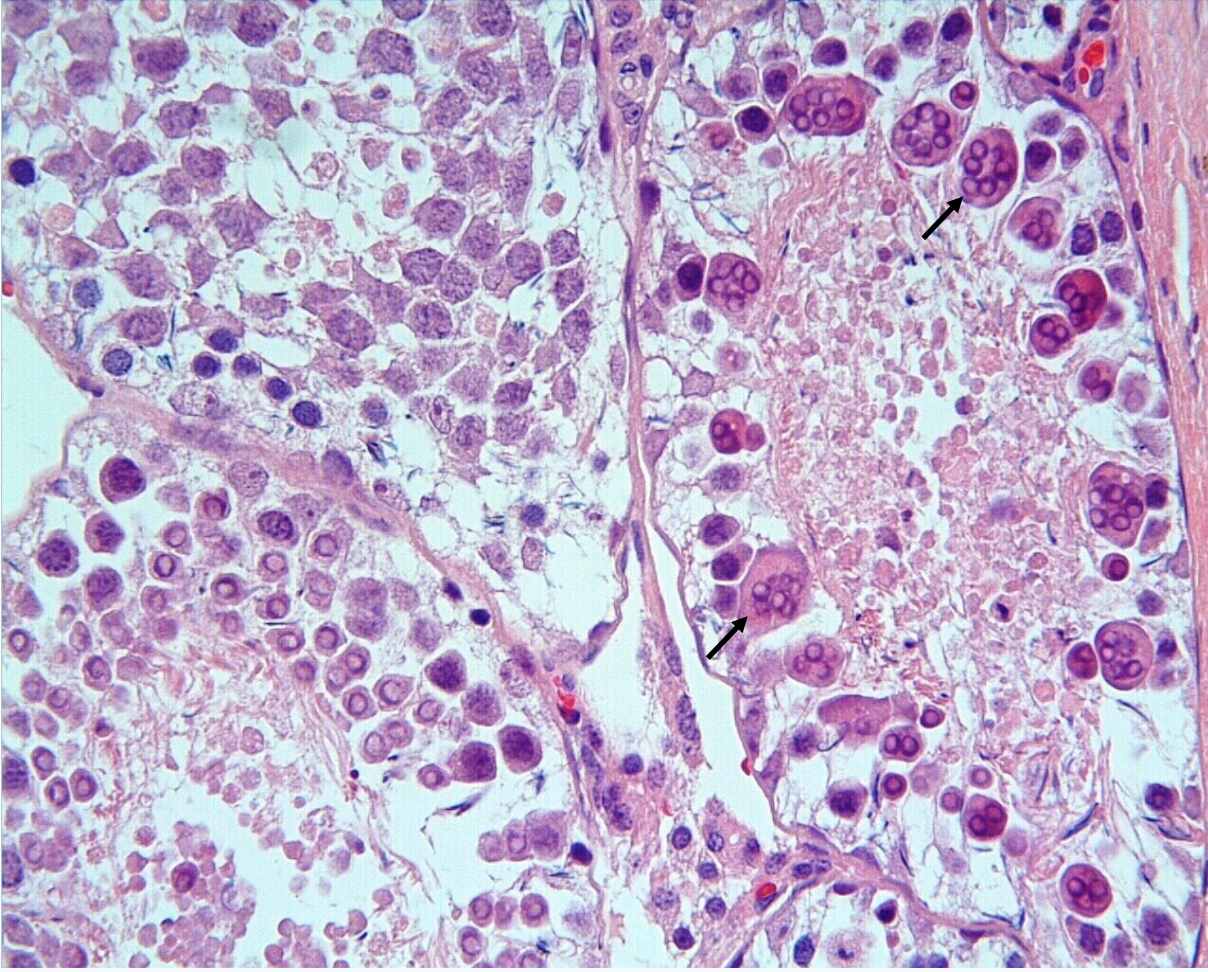


Şekil 4.17. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde dejenere hücreler izlenmekte (ok). HE, X400.

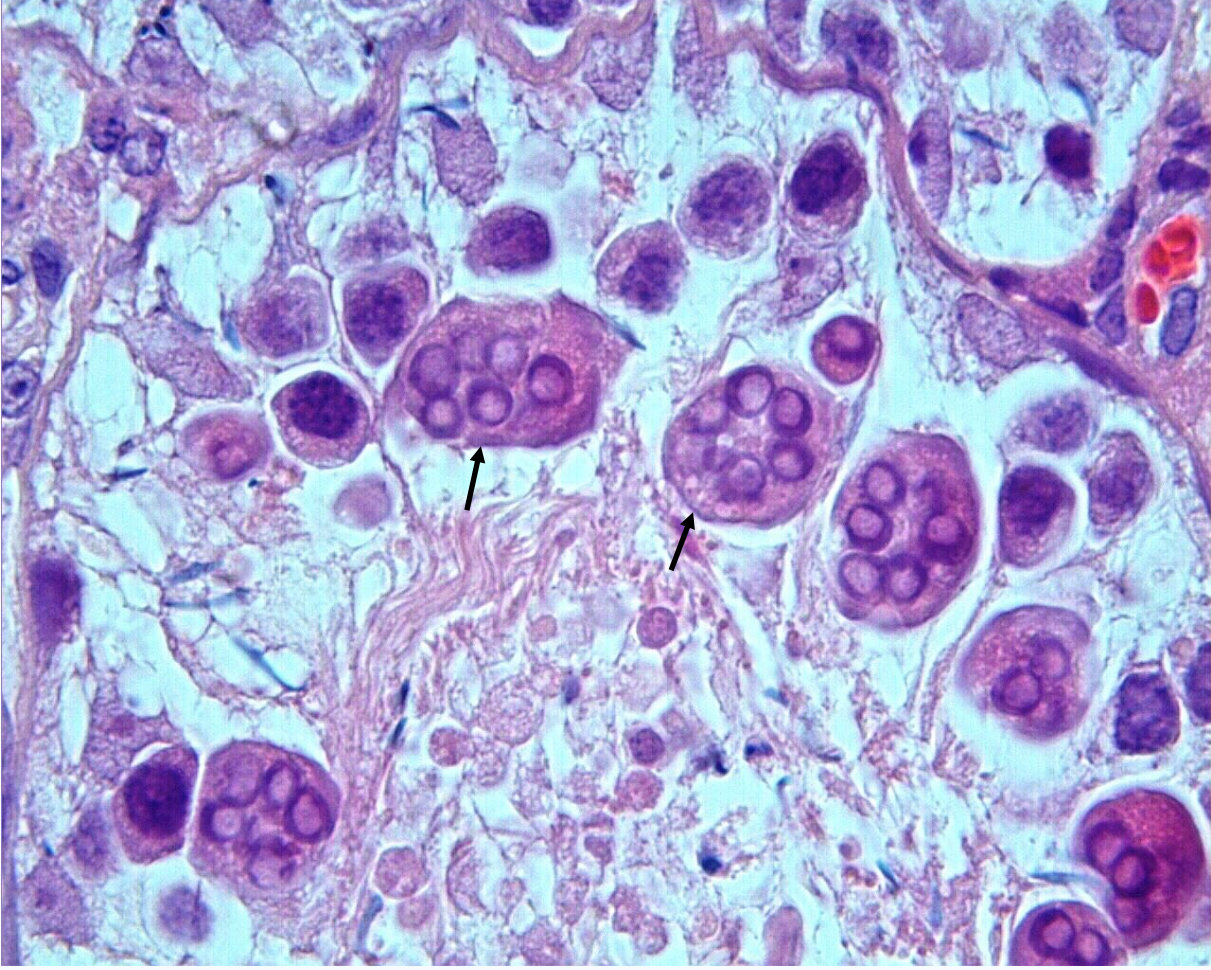


Şekil 4.18. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde dejenere hücre izlenmekte (ok). HE, X1000.

Dikkat çeken diğer bir bulgu, tübüllerde birden fazla sayıda nükleus içeren dev hücrelerin görülmesiydi (Şekil 4.19,20).



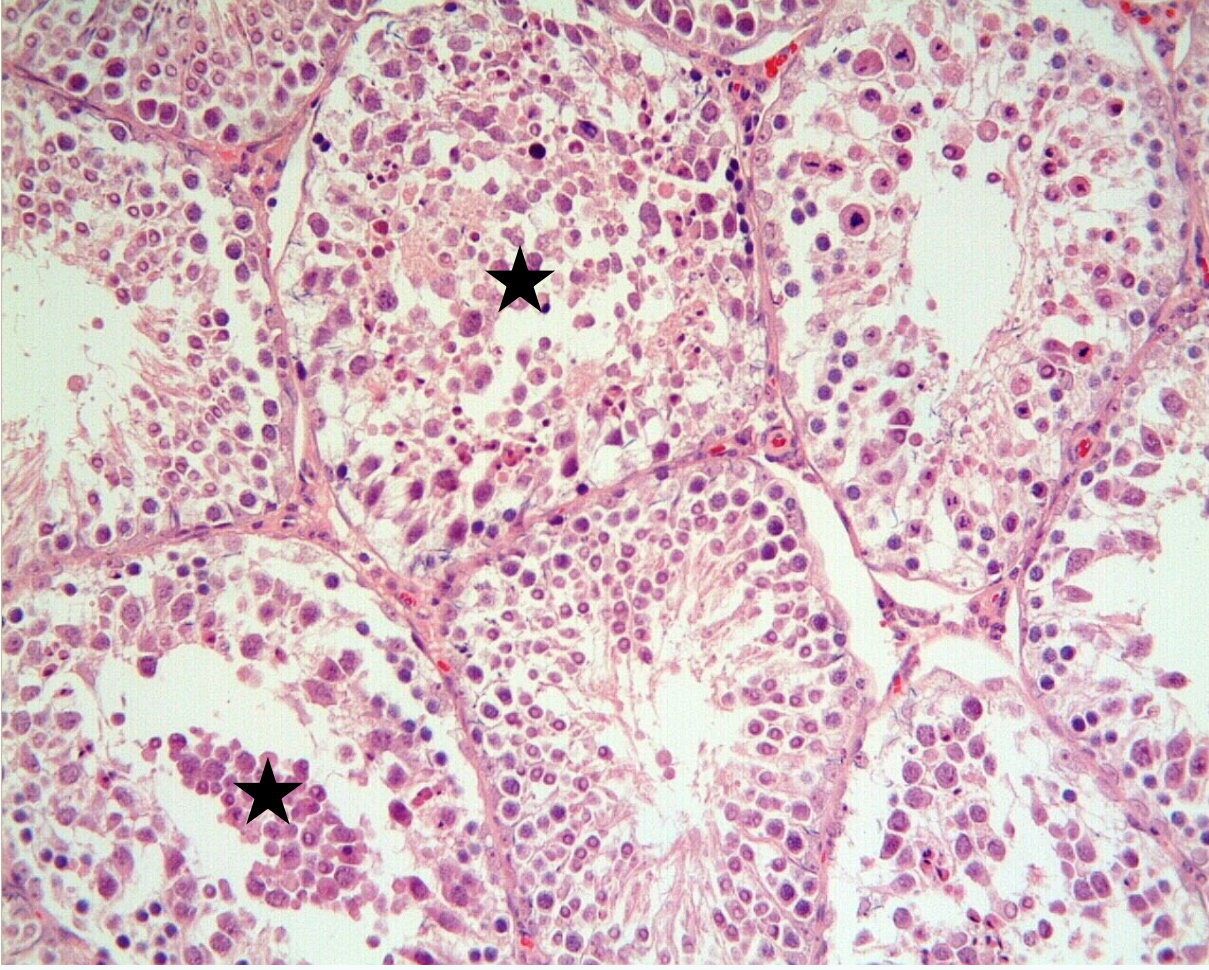
Şekil 4.19. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Birden fazla sayıda nükleus içeren dev hücreler izlenmekte (ok) . HE, X400.



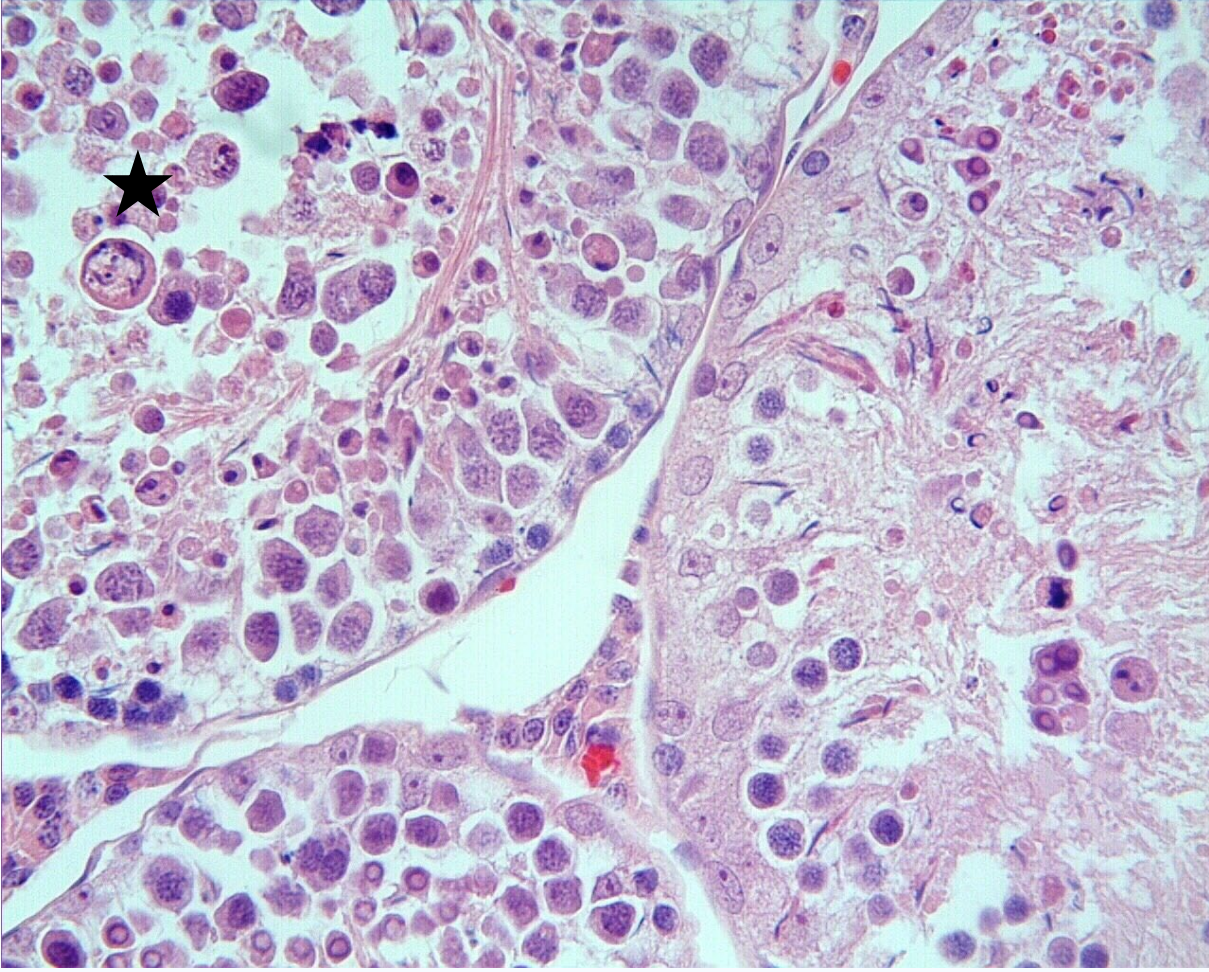
Şekil 4.20. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Birden fazla sayıda nükleus içeren dev hücreler izlenmekte (ok). HE, X1000.



Ayrıca bazı tübüllerde germinatif epitelden ayrılan ve gelişimini tamamlamamış spermatogenik seriye ait hücrelerin lümen içerisinde biriktiği tespit edildi (Şekil 4.21,22).

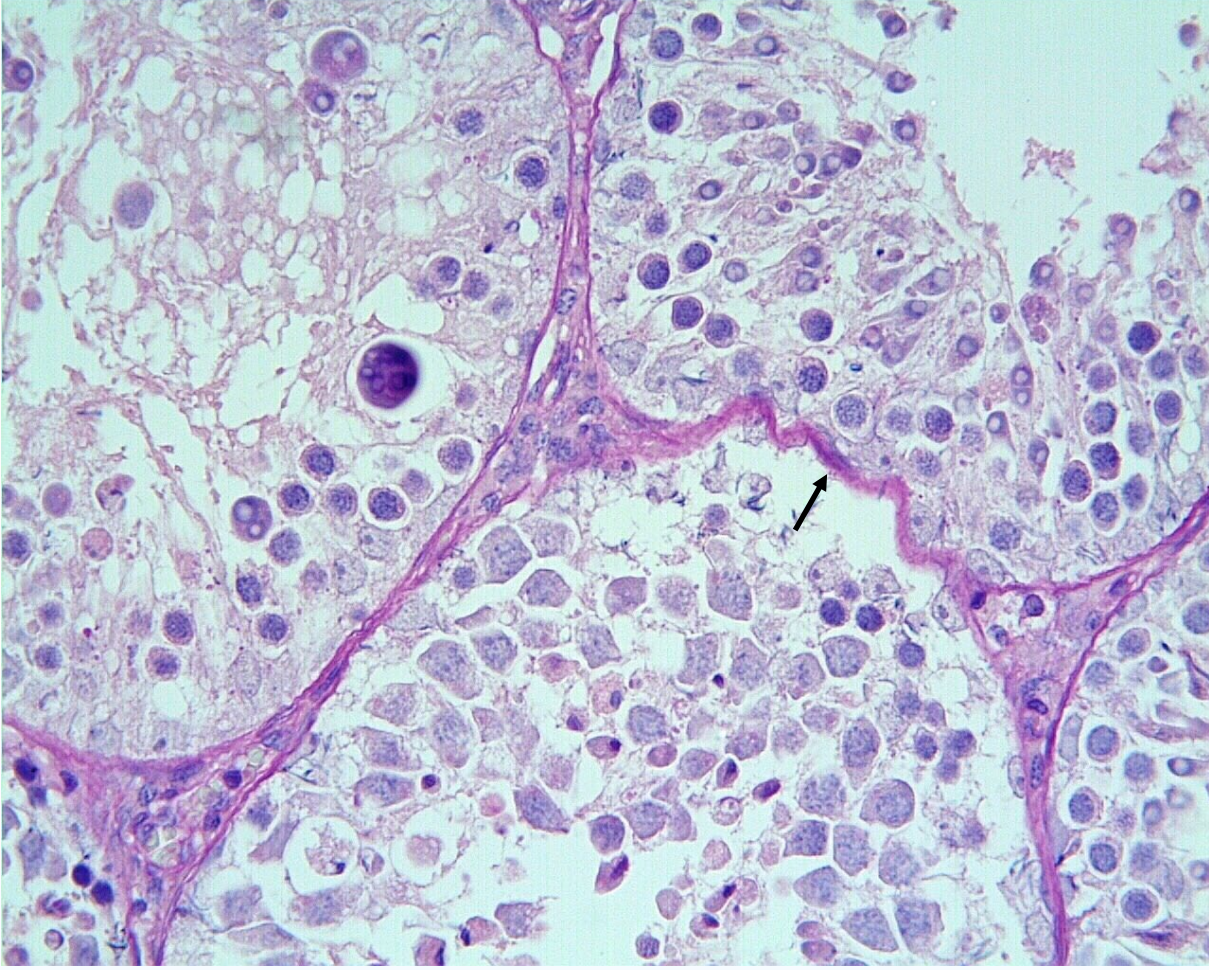


Şekil 4.21. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Germinatif epitelden ayrılan ve gelişimini tamamlamamış spermatogenik seriye ait hücreler lümen içerisinde izlenmekte (yıldız). HE, X200.



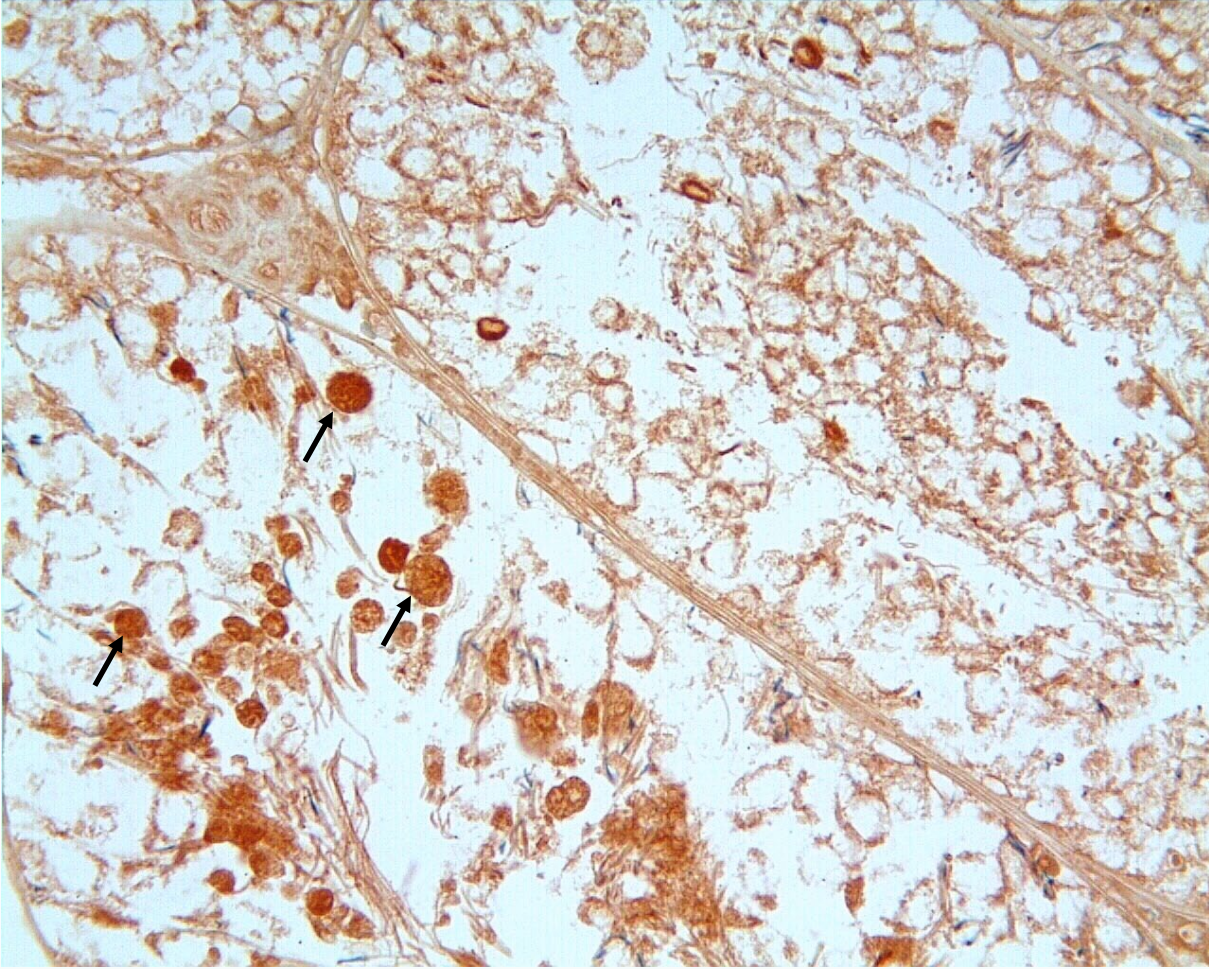
Şekil 4.22. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Germinatif epitelden ayrılan ve gelişimini tamamlamamış spermatogenez serisi hücreleri lümen içerisinde izlenmektedir (yıldız). HE, X400.

PAS ile boyanan kesitlerde, seminifer tübül bazal membranında ondülasyonun izlendiği ve PAS pozitifliğinin arttığı görüldü (Şekil 4.23.).



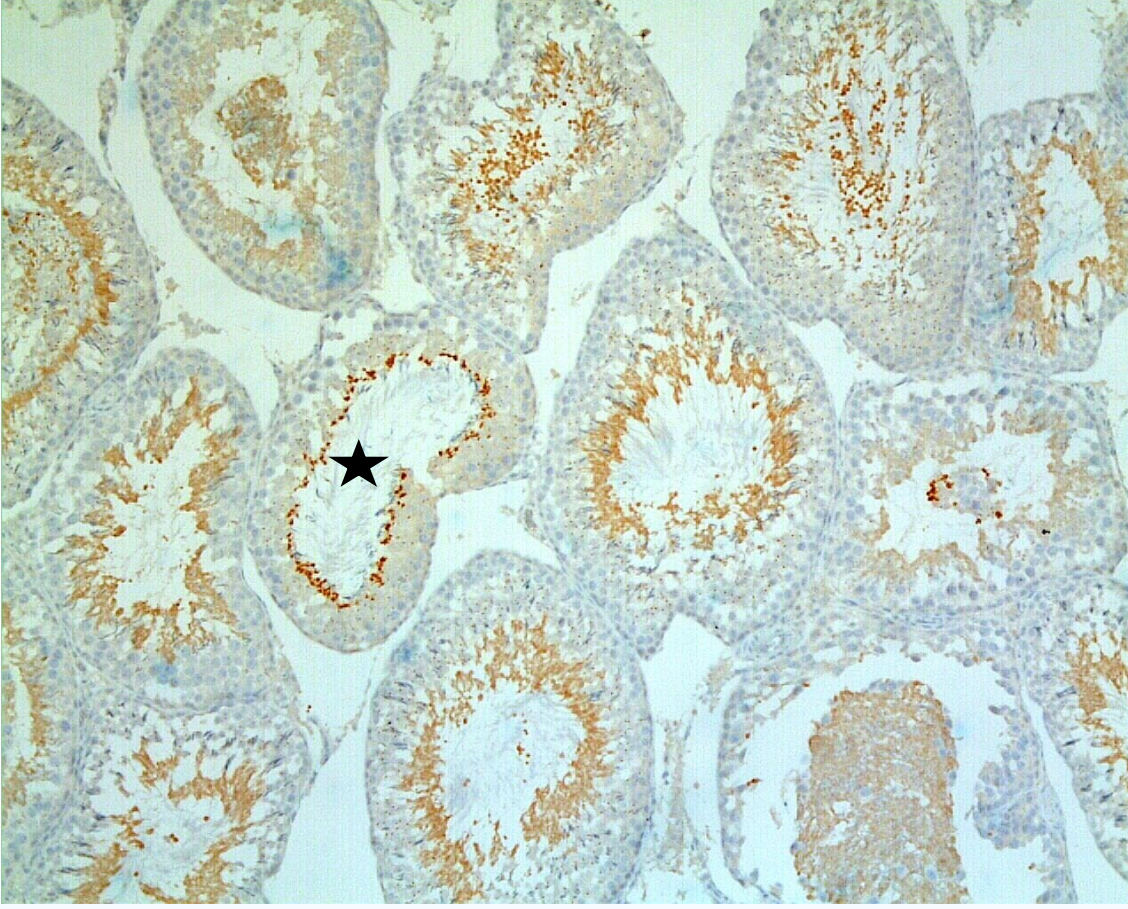
Şekil 4.23. Sisplatin grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübül bazal membranında ondülasyon ve PAS pozitifliğinin arttığı izlenmekte (ok). PAS, X400.

Kaspaz-3 boyama metodu uygulanan kesitlerde pozitif boyanan spermatogjenik hücrelerin yoğunluğunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (Şekil 4.24.).

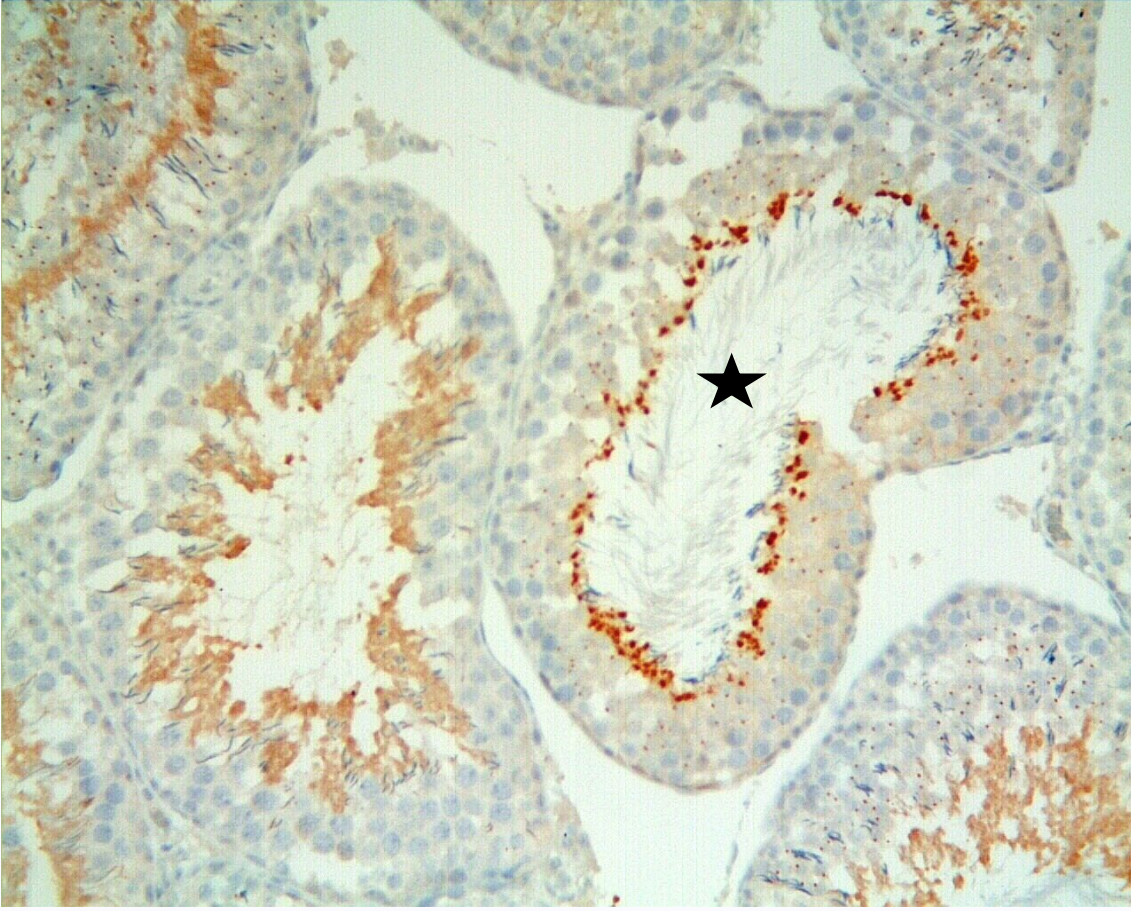


Şekil 4.24. Sisplatin grubu. Kaspaz-3 pozitif hücreler izlenmekte (ok). Kaspaz-3, X400.

VDR boyama metodu uygulanan kesitlerde pozitif boyanan spermatogenik hücrelerin yoğunluğunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.25, 26).



Şekil 4.25. Sisplatin grubu. VDR pozitif seminifer tübül izlenmekte (yıldız). VDR, X100.

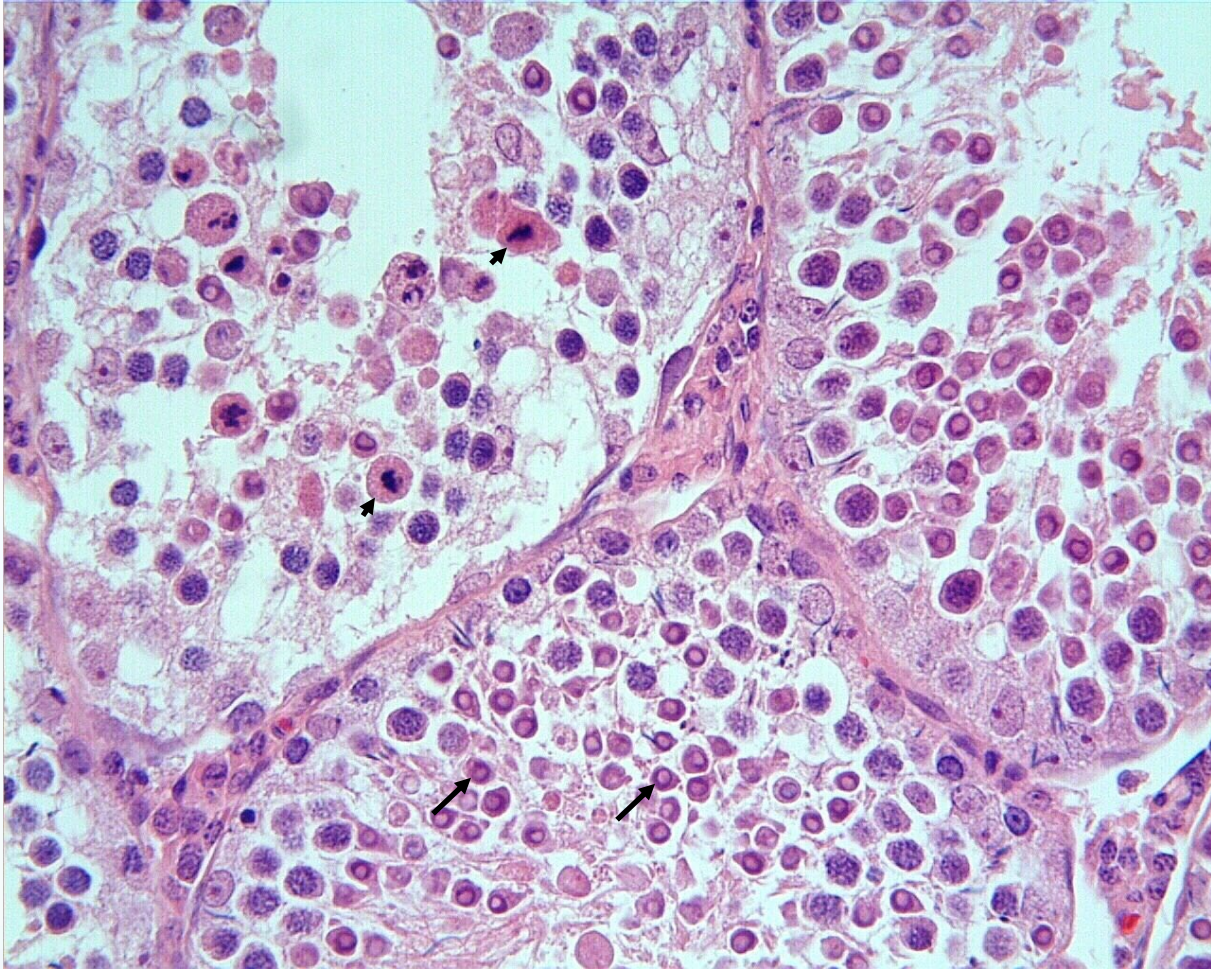


Şekil 4.26. Sisplatin grubu. VDR pozitif seminfer tübül izlenmekte (yıldız). VDR, X200.

### Sisplatin+VD Grubu

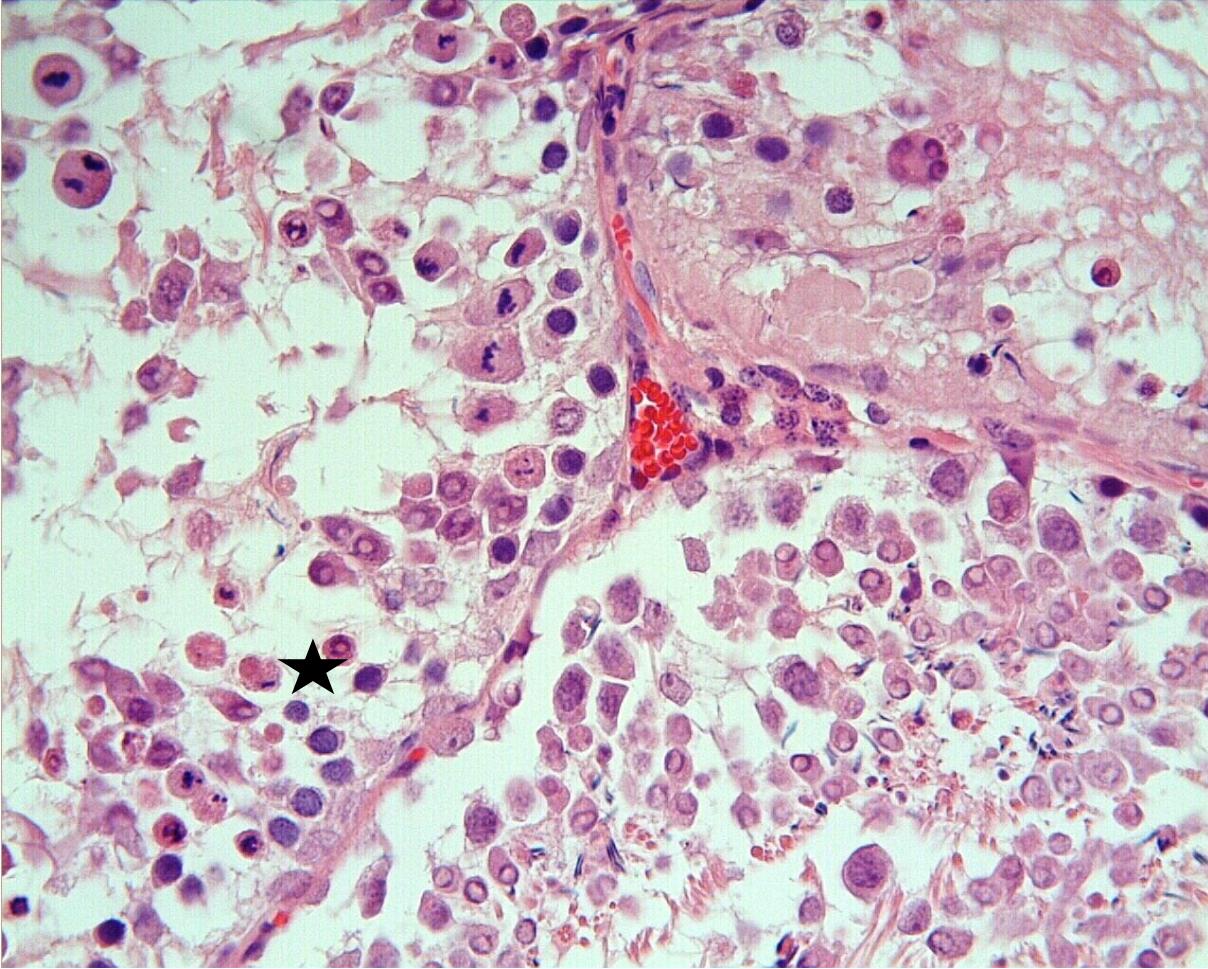
Bu grupta seminifer tübül çapları 151,792  $\mu\text{m}$  ve germinal epitel yüksekliği 71,662  $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Bu değerlerdeki artış sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Diğer yandan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tübül çapları ve germinal epitel yüksekliği bakımından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0.01$ ). Bu gruba ait Johnsen skoru ortalaması 7,42 olarak tespit edildi. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta Johnsen skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ( $p<0.01$ ).

Annuler kromatinli spermatidler ve mayozun belli aşamalarında duraksamış spermatogenik hücreler bu grupta da izlendi (Şekil 4.27.).



Şekil 4.27. Sisplatin+VD grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Annuler kromatinli spermatidler (ok) ve eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde dejenere hücreler (ok başı) izlenmekte. HE, X400.

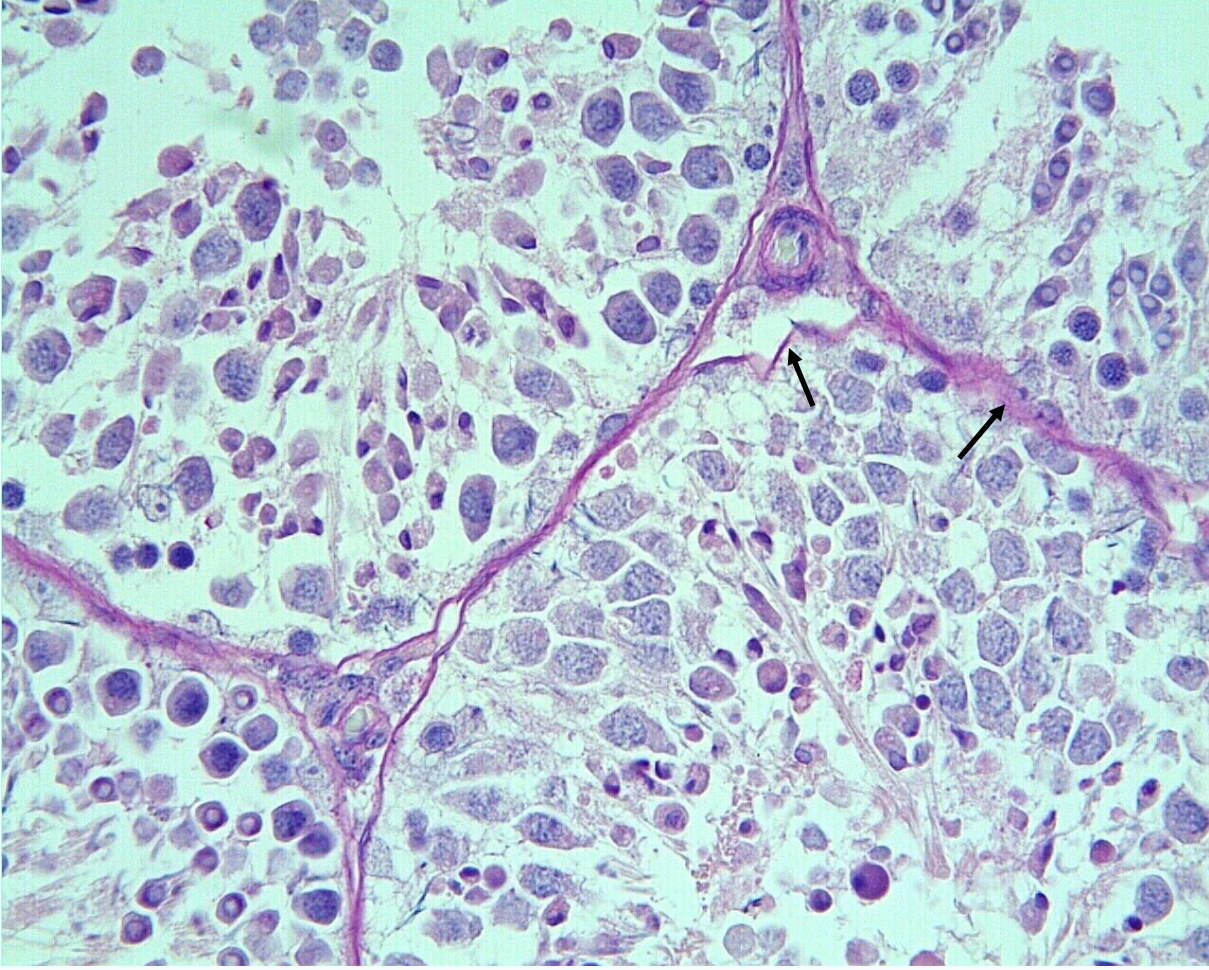
Sisplatin grubuna benzer şekilde bazı seminifer tübüllerde spermatogenik seriyi oluşturan hücrelerin azaldığı ve düzensiz yerleşim gösterdiği tespit edildi (Şekil 4.28.).



Şekil 4.28. Sisplatin+VD grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Spermatogenik seriyi oluşturan hücrelerin azaldığı ve düzensiz yerleşim gösterdiği izlenmekte (yıldız). HE, X400.

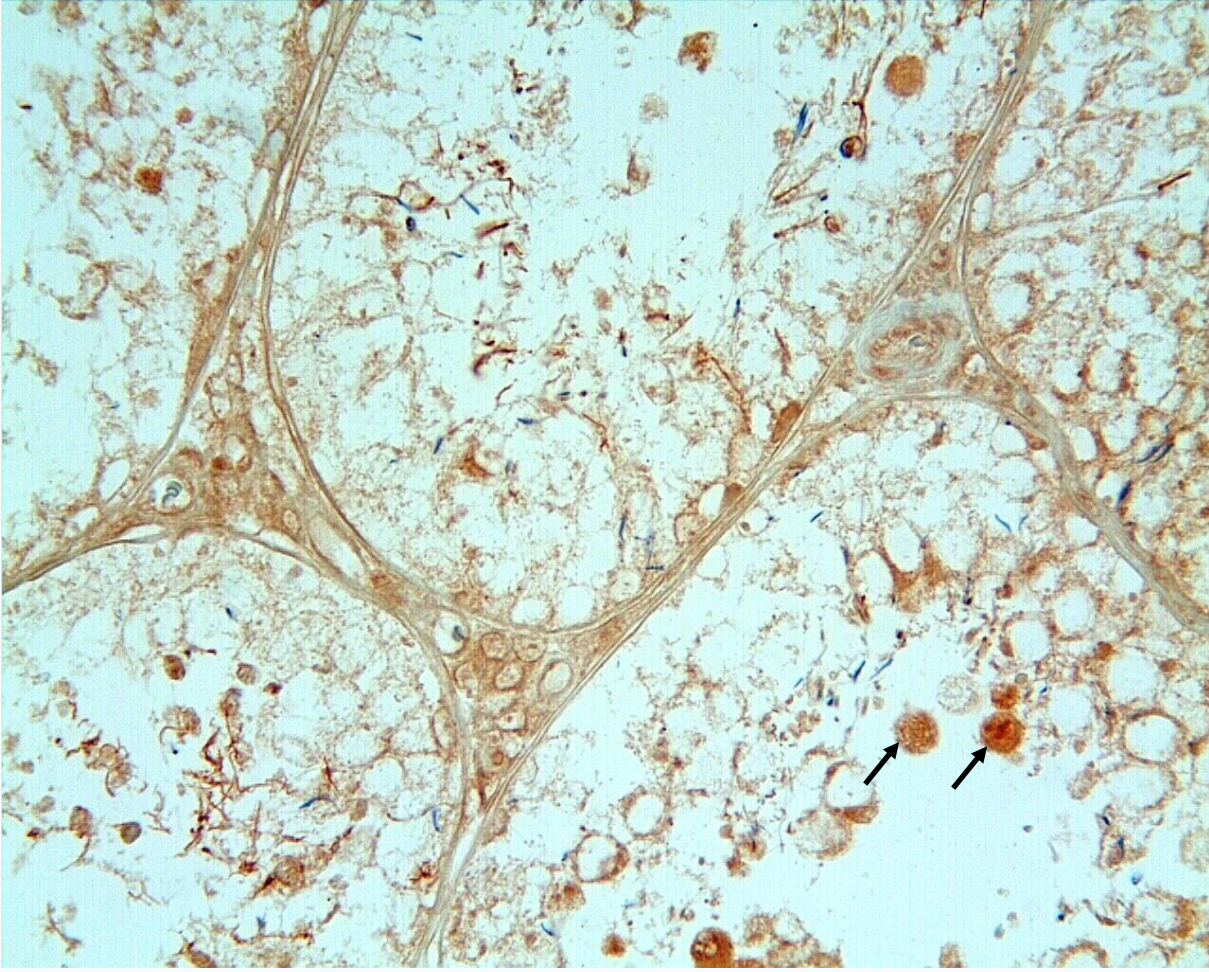
PAS boyanan kesitlerde, seminifer tübül bazal membranlarda görülen ondülasyon ve PAS pozitifliğinin sisplatin grubuna benzer olduğu izlendi (Şekil 4.29.).





Şekil 4.29. Sisplatin+VD grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübül bazal membranında ondülasyon ve PAS pozitifliği izlenmekte (ok). PAS, X400.

Kaspaz-3 boyama metodu uygulanan kesitlerde pozitif boyanan spermatogenik hücrelerin yoğunluğunun sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ( $p < 0.001$ ) gözlemlendi (Şekil 4.30.).



Şekil 4.30. Sisplatin+VD grubu. Kaspaz-3 pozitif hücreler izlenmekte (ok). Kaspaz-3, X400.

VDR boyama metodu uygulanan kesitlerde pozitif boyanan spermatogjenik hücrelerin yoğunluğunun sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ( $p < 0.01$ ) (Şekil 4.31, 32).



Şekil 4.31. Sisplatin+VD grubu. VDR pozitif seminifer tübüller izlenmekte (yıldız). VDR, X100.



Şekil 4.32. Sisplatin+VD grubu. VDR pozitif seminifer tübüller izlenmekte (yıldız). VDR, X200.

Tablo 4.3. Seminifer Tübül Çapı ve Germinal Epitel Kalınlığı Karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D vit (n=6)	D vit (n=6)	p
<b>Seminifer Tübül Çapı</b>	169,588 <sup>a</sup>	147,195 <sup>b</sup>	151,792 <sup>b</sup>	173,539 <sup>a</sup>	0,002
<b>Germinal Epitel Kalınlığı</b>	85,814 <sup>a</sup>	69,519 <sup>b</sup>	71,662 <sup>b</sup>	85,508 <sup>a</sup>	<0,001
<b>Johnsen Skoru</b>	8.75 <sup>a</sup> (8.4-9)	7.07 <sup>b</sup> (5.42-7.36)	7.42 <sup>c</sup> (7.28-7.56)	7.55 <sup>c</sup> (7.12-7.7)	<0.001

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

Tablo 4.4. VDR ve Kaspaz-3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme

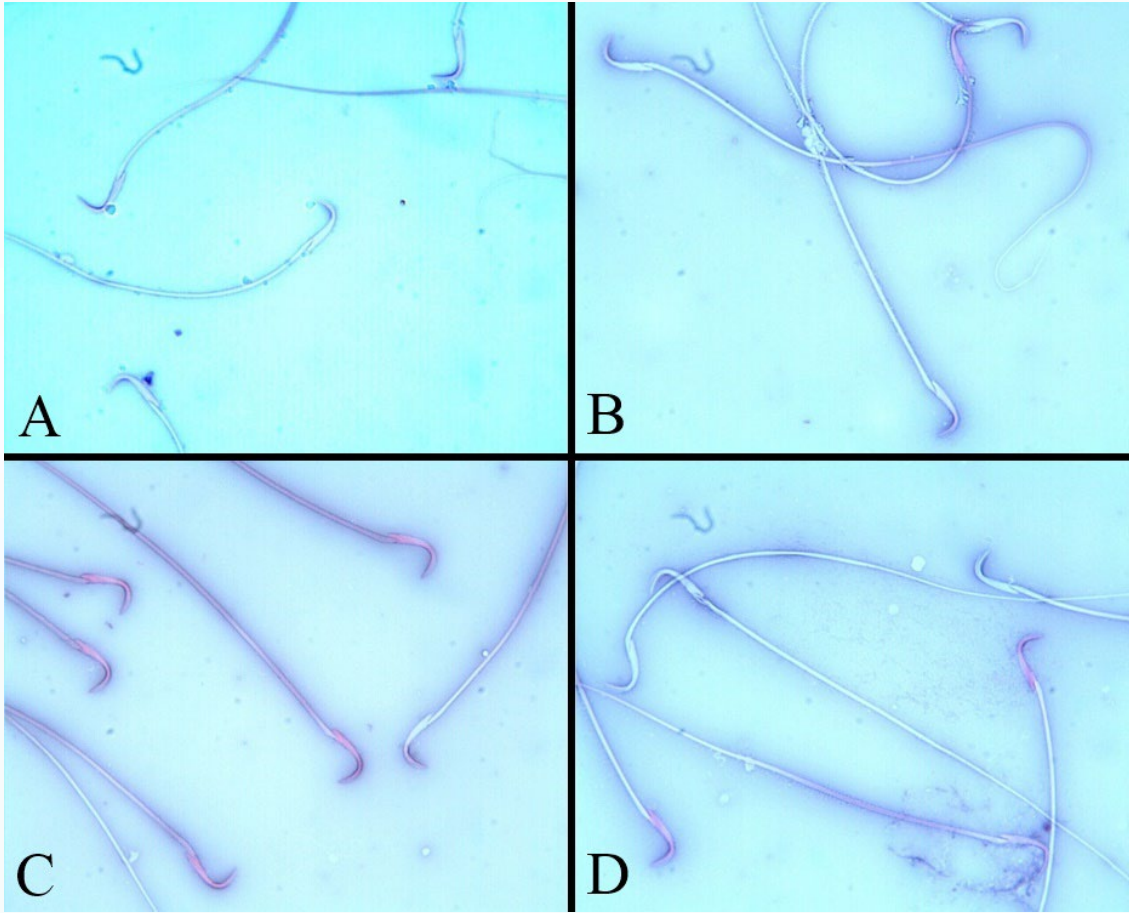
	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D vit (n=6)	D vit (n=6)	p
<b>VDR immünohistokimya</b>	1.05 <sup>ab</sup> (0.8-1.5)	0.925 <sup>a</sup> (0.55-1.05)	1.4 <sup>b</sup> (1.15-1.6)	1.375 <sup>b</sup> (1.05-1.8)	0.008
<b>Kaspaz-3 immünohistokimya</b>	0 <sup>a</sup> (0-0)	9 <sup>b</sup> (0-15)	6 <sup>c</sup> (0-9)	0 <sup>a</sup> (0-0)	<0.001

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

## Sperm Analiz Bulguları

Tablo 4.5.'de grupların sperm sayımı, vitalitesi ve anormal sperm miktarı verilmiştir. Sisplatin uygulamasının sperm sayısını kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı görüldü ( $p<0.001$ ). Sisplatin grubu, Sisplatin +VD grubu ile karşılaştırıldığında ise sperm sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

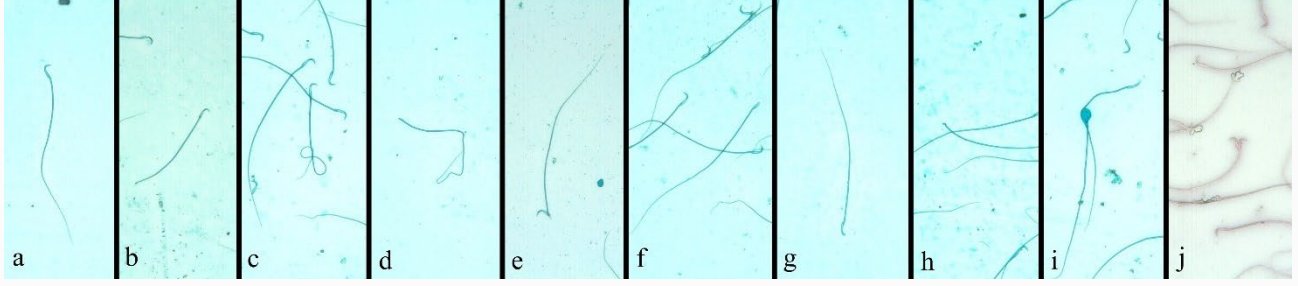
Sisplatin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta sperm vitalitesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Buna karşılık, Sisplatin+VD grubu ile Sisplatin grubu karşılaştırıldığında sperm vitalitesinin bu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ( $p<0.001$ ) (Şekil 4.33.). Sadece VD verilen grupta ise kontrol grubuna göre sperm vitalitesinde anlamlı bir azalma tespit edildi ( $p<0.001$ ).



Şekil 4.33. Sperm

vitalite değerlendirmesi. Kontrol (A), VD (B), Sisplatin (C), Sisplatin+VD (D) grupları. VitalScreen marka eozin-nigrozin vitalite test kiti, X1000.

Sisplatin uygulamasının anormal sperm miktarında (Baş-boyun ve kuyruk) istatistiksel olarak önemli düzeyde artışa sebep olduğu ve bu artışın VD tedavisi ile azaldığı belirlendi ( $p<0.05$ ). Bu azalmanın sperm morfolojisi ve baş-boyun anomali sayısında istatistiksel olarak anlamlı olduğu fakat kuyruk anomali yönünden farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Sadece VD verilen grupta ise kontrol grubuna göre sperm anomalisinde anlamlı bir artış tespit edildi ( $p<0.05$ ).



Şekil 4.34. Spermilerin morfolojik değerlendirilmesi. Normal sperm (a), kısa kuyruk (b), kıvrık kuyruk (c), başsız sperm (d), bükük boyun (e), yumru baş (f), çengelsiz baş (g), iğne baş (h), amorf baş (i), çift başlı sperm (j) görüntüleri. VitalScreen marka sperm morphology stain, X400.

Tablo 4.5. Sperm Analizlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D vit (n=6)	D vit (n=6)	p
<b>Sperm Sayımı</b>	20 <sup>a</sup> (16-150)	6 <sup>b</sup> (4-10)	10 <sup>b</sup> (5-12)	18.5 <sup>a</sup> (13-200)	<0.001
<b>Sperm Vitalitesi</b>	0.965 <sup>a</sup> (0.95-0.99)	0.13 <sup>b</sup> (0.11-0.24)	0.32 <sup>c</sup> (0.24-0.57)	0.79 <sup>d</sup> (0.63-0.82)	<0.001
<b>Sperm Total Anomalisi</b>	0.085 <sup>a</sup> (0.05-0.15)	0.23 <sup>b</sup> (0.18-0.5)	0.16 <sup>c</sup> (0.11-0.25)	0.21 <sup>bc</sup> (0.15-0.24)	0.003
<b>Baş-Boyun Anomalisi</b>	0.01 <sup>a</sup> (0-0.02)	0.095 <sup>b</sup> (0.03-0.15)	0.015 <sup>a</sup> (0-0.02)	0.005 <sup>a</sup> (0-0.02)	0.002
<b>Kuyruk Anomalisi</b>	0.07 <sup>a</sup> (0.05-0.14)	0.175 <sup>b</sup> (0.08-0.4)	0.145 <sup>b</sup> (0.1-0.23)	0.2 <sup>b</sup> (0.14-0.24)	0.011

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

#### 4.4. Biyokimyasal Bulgular

TOS, TAS, FSH, LH, Testosteron, Östrojen, VD, Ca ve P düzeylerine ait değerler Şekil 4.35. Şekil 4.36. ve Şekil 4.37.'de verilmiştir.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda sisplatin verilen sıçanlarda oksidatif hasarın göstergesi olan TOS kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ( $p < 0.01$ ). Bununla birlikte VD uygulamasının sisplatinin neden olduğu TOS artışını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Sadece VD verilen grupta ise kontrol grubuna göre TOS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ( $p < 0.01$ ).

TAS yönünden gruplar arasında fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

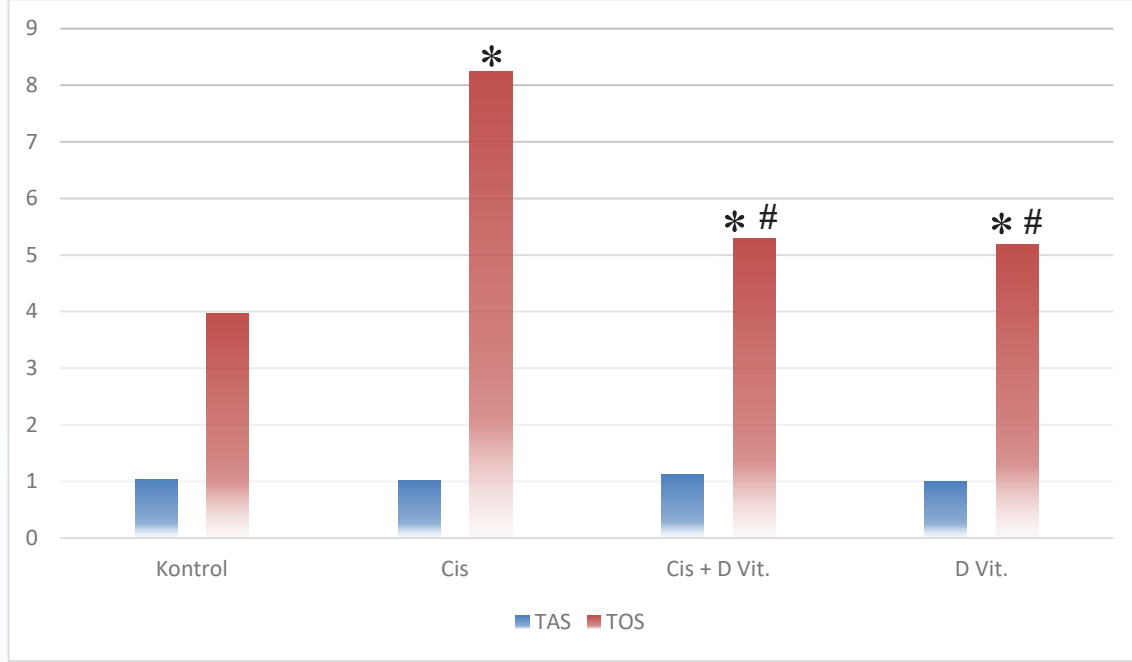
Serum FSH, LH, Testosteron seviyesi yönünden gruplar arasında fark gözlenmezken ( $p > 0.05$ ), serum Östrojen seviyesinin sisplatin verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi ( $p < 0.01$ ). Bununla birlikte VD uygulamasının sisplatinin neden olduğu Östrojen düşüşünü etkilemediği tespit edildi ( $p > 0.05$ ).

Serum VD seviyesinin sisplatin verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ( $p < 0.05$ ), fakat VD uygulanan gruplar sisplatin ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında ise VD seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Serum Ca seviyesi yönünden sisplatin ve kontrol grubu arasında fark gözlenmezken, VD uygulanan gruplar sisplatin ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında Ca seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Serum P seviyesi yönünden gruplar arasında fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Tablo 4.6. TAS ve TOS analizlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D vit (n=6)	D vit (n=6)	p
TAS	1.034	1.025	1.119	1.004	0.637
TOS	3.963 <sup>a</sup>	8.243 <sup>b</sup>	5.296 <sup>c</sup>	5.185 <sup>c</sup>	0.001

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

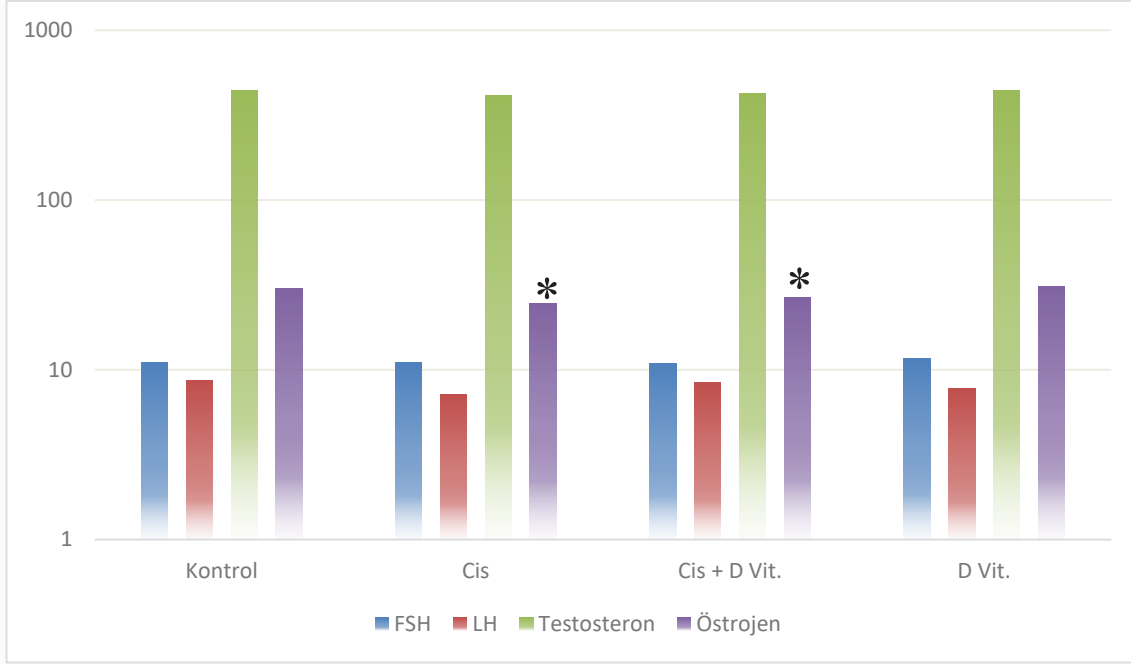


Şekil 4.35. Gruplar arası TAS ve TOS analizlerinin değerlendirilmesi. \* Kontrol grubuna göre farkın istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder. # Sisplatin grubuna göre farkın istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

Tablo 4.7. FSH, LH, Testosteron ve Östrojen analizlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D vit (n=6)	D vit (n=6)	p
FSH	11,008	11,01	10,922	11,591	0,398
LH	8,624	7,197	8,439	7,796	0,198
Testosteron	439,297	410,33	421,423	442,011	0,307
Östrojen	29,938 <sup>a</sup>	24,669 <sup>b</sup>	26,77 <sup>b</sup>	30,794 <sup>a</sup>	0,001

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

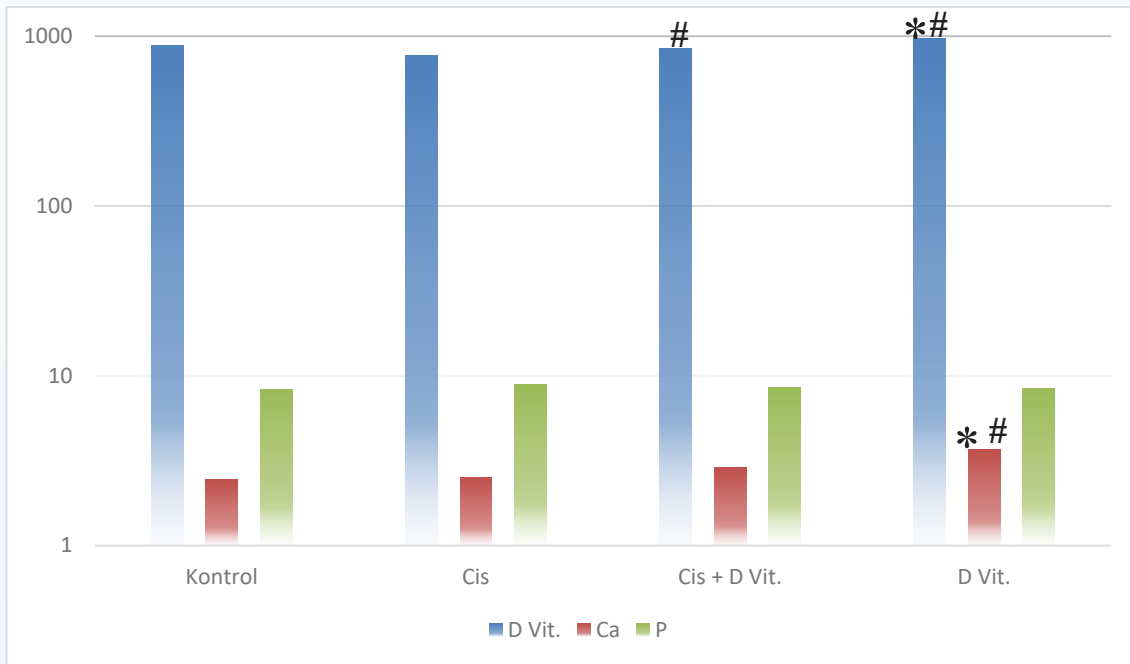


Şekil 4.36. Gruplar arası FSH, LH, Testosteron ve Östrojen analizlerinin değerlendirilmesi. \* Kontrol grubuna göre farkın istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.

Tablo 4.8. D vit., Ca ve P analizlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Cis (n=6)	Cis+D vit (n=6)	D vit (n=6)	p
<b>D Vit.</b>	879.865 <sup>ab</sup>	768.263 <sup>b</sup>	845.244 <sup>ac</sup>	967.212 <sup>c</sup>	0,015
<b>Ca</b>	2,458 <sup>a</sup>	2,528 <sup>a</sup>	2,884 <sup>ab</sup>	3,683 <sup>b</sup>	0,016
<b>P</b>	8,304	8,904	8,475	8,412	0,765

\*Farklı harfler gruplar arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.



Şekil 4.37. Gruplar arası D Vit., Ca ve P analizlerinin değerlendirilmesi. \* Kontrol grubuna göre farkın istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder. # Sisplatin grubuna göre farkın istatistiki olarak anlamlılığını ifade eder.



## 5. TARTIŞMA

Kronik hastalıklardan biri olan kanser, günümüzde çok fazla görülmesi ve ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalık olması nedeniyle önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Antikanserojenik ilaçların bulunması, yaşam süresinin uzaması ve hayat kalitesinin artması açısından çok büyük önem taşımaktadır. Fakat üretilen ilaçların yan etkileri ve erkek fertilitesi üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde gelecekte önemli bir infertilite sıkıntısı yaşanacağı muhtemeldir (40).

Sisplatin güçlü bir antineoplastik ajandır ve başlıca baş-boyun, akciğer, testis, over ve meme olmak üzere birçok solid organ kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. DNA-alkilleyici bir molekül olan sisplatin, DNA çift zincirlerini kırar ve DNA'nın replikasyonunu ve transkripsiyonunu engelleyerek anti-tümoral etki gösterir (41). Ancak sisplatinin anti-tümöral etkilerinin yanısıra ototoksisite, nörotoksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite ve testis toksisitesi gibi yan etkileri bulunur (42). Kısa ve uzun süreli sisplatin tedavisinin testis fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri birçok çalışmada bildirilmiştir (43). Sisplatin kemoterapisinin gonadotoksik etkisi neticesinde uzun süreli azospermi ve kalıcı infertilite görülebildiği rapor edilmiştir (44). Özellikle spermatogenez sürecinde aşırı hücre proliferasyonunun olması testisleri bu ajana karşı daha duyarlı hale getirmektedir (45).

Sisplatinin doğrudan DNA hasarı oluşturmasının yanısıra aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46). Bu nedenle toksik maddelere karşı dokuların korunmasında anti-oksidan kapasiteye sahip maddeler denenmiştir (47–49). VD'nin Ca ve P homeostazisini düzenlemesinin yanısıra anti-oksidatif ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır (50). Fakat VD'nin sisplatin ile indüklenen testis ve epididimis hasarı üzerine etkileri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda, VD'nin sisplatinine bağlı erkek üreme toksisitesi üzerine etkilerini histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirme ile ayrıntılı olarak araştırmayı amaçladık.

Sisplatinin ROS üretimini arttırdığı, lipid peroksidasyonunu ve yapısal proteinlerin denatürasyonuna neden olduğu, antioksidan sistemin aktivitesini azalttığı ve p53 'ü aktive ederek apoptozu desteklediği bildirilmiştir (51). Oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan enzim seviyeleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar (52). Azalan antioksidan enzimler sisplatinin toksik etkilerine karşı testisin savunmasız kalmasına sebebiyet verir. Oksidatif stres, testis hasarına, apoptozise, DNA hasarına ve infertiliteye yol açarak erkek üreme işlev bozukluğuna neden olur (53).

Sisplatinin testiste neden olduğu oksidatif hasarın ve VD'nin koruyucu özelliklerinin belirlenmesi için çalışmamızda serumdan alınan örneklerde oksidatif hasar ve antioksidan etkinliğin göstergesi olan TOS ve TAS parametreleri değerlendirilmiştir. Önceki çalışmalarda sisplatin uygulamasının lipid peroksidasyon düzeyinde artışa ve genellikle antioksidan parametrelerde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (54,55). Bizim çalışmamızda, sisplatin grubunda TOS seviyesinin kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı olarak arttığı, TAS seviyesinin ise diğer gruplarla benzer olduğu gözlenmiştir. Sisplatin toksisitesinin hücresel mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ancak oksidatif streste artışa neden olduğu açıktır. Sisplatin uygulamasının TAS düzeyinde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar olmasının yanısıra TAS düzeyinde anlamlı bir azalma yapmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Yücel ve ark. tek doz 7 mg/kg i.p sisplatin uyguladıkları 10 günlük çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde TAS düzeyinde gruplar arası anlamlı bir fark bulmazken, TOS ve OSI düzeyinin sisplatin uygulanan grupta artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Yücel ve ark. TAS düzeyinde fark görülmemesinin nedeninin hasarlı testis dokusunda yüksek seviyelerdeki prooksidan molekülleri dengelemek için artan antioksidan moleküller olabileceğini düşünmüşlerdir (56). Mokhatari-Zaer ve ark. üç farklı VD dozu (100 IU/kg, 1000 IU/kg, 10.000 IU/kg) ile yapmış oldukları 21 günlük çalışmada, VD takviyesinin hasar grubunda artan MDA düzeyini düşürdüğünü, antioksidatif parametrelerden CAT ve SOD düzeylerini hasar grubuna göre arttırdığını belirtmişlerdir (57). Bizim çalışmamızda da benzer olarak sisplatin+VD

grubunda sisplatin grubuna göre TOS seviyesinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Bunun yanısıra yapılan bazı çalışmalarda VD, herhangi bir toksik madde uygulanmamış gruplara takviye olarak verildiğinde lipid peroksidasyonunu arttırabildiği gösterilmiştir. Bu bulgu erkek fertilitésinin düzenlenmesinde optimal VD dozunun önemini göstermektedir. Jeremy ve ark. çalışmalarında D-galaktoz verdikleri sıçanlarda farklı VD dozlarının (40 IU/kg ve 400 IU/kg) lipid peroksidasyon göstergesi MDA düzeyini azalttığını ancak VD uygulanan gruplar ile kontrol grubu kıyaslandığında ise MDA seviyesinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (58). Santos ve ark. 3000 IU/kg ve 10.000 IU/kg VD takviyeli yemler ile besledikleri sıçanlarda 2 ay sonunda yapılan değerlendirmede oksidatif stres parametrelerinden lipid hidroperoksit düzeyinin yüksek doz VD alan grupta anlamlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir (59). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sadece VD uyguladığımız grupta kontrol grubuna göre TOS düzeyinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Yüksek doz VD takviyesinin hücresel etki gösterdiği ve bu etkiye mitokondriyal düzeyde sitoplazmik aktiviteyi etkileyen hiperkalseminin aracılık ettiği bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızda da sadece VD uygulanan grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında bu grubun anlamlı olarak en yüksek VD ve Ca değerine sahip olduğu tespit edildi. Bu bulgular sonucunda, VD grubunda artan TOS düzeyinin hiperkalsemiye bağlı olabileceği düşüncesindeyiz. Sisplatin+VD grubunda ise TOS düzeyindeki azalmanın sisplatin uygulaması sonucu bozulmuş VDR ve enzim ekspresyonları nedeniyle olabileceği kanısındayız. Bu sonuçlara bakıldığında VD'nin sisplatin ile indüklenen testis hasarına karşı koruyucu bir etki sağladığı ancak uygun VD dozunun ayarlanması gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızda HE ile boyanmış histolojik kesitlerde seminifer tübül çapları ve seminifer tübül epitel kalınlığı ölçülerek gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Sıçanlara sisplatin verilmesinin ardından seminifer tübüllerde hasar geliştiği birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Sisplatinin seminifer tübül çapında azalma, germinatif epitelde organizasyon bozukluğu ve mayozun farklı basamaklarındaki germ hücrelerinin lümene dökülmesine neden olduğu rapor edilmiştir (61,62). Beytur ve arkadaşları tek doz 7 mg/kg i.p sisplatin uyguladıkları 10 günlük çalışmada sisplatin uygulanan gruplarda seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (63). Jourabi ve ark. yapmış olduğu 7 günlük bir çalışmada tek doz 5 mg/kg i.p sisplatin uygulanmış ve sisplatin verilen grup kontrol ile karşılaştırıldığında seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir (64). Biz de çalışmamızda benzer şekilde sisplatin uygulanan gruplarda seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu gözlemledik. Bu azalmanın, hücre çaplarının azalmasıyla ve/veya sisplatinin direkt yaptığı DNA hasarı nedeniyle olgunlaşmadan lümene atılan seminifer epitel hücrelerinin yokluğundan kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Ancak sisplatin+VD grubunda seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığı yönünden artış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Yalçın ve ark. metotreksat hasarına VD etkisini araştırdıkları çalışmada VD'nin hasar grubuna göre seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığını anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir (65). Mohamed ve ark. torsiyon-detorsiyon testis hasarı üzerine yaptıkları araştırmada VD'nin hasar grubuna kıyasla seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliğinde anlamlı artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (66). Diğer çalışma sonuçlarıyla olan bu farklılığın nedeninin, deney süremizin 10 gün ile sınırlı olması veya sıçanların ilaç duyarlılığındaki değişkenlik olduğu düşüncesindeyiz.

Mohammadnejad ve ark. sisplatinin testis üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada seminifer tübüllerde atrofi, germinal epitelde hasar, bazal lamina ile spermatogonyumlar arasında bağlantı kayıpları ve peritübüler alanda inflamasyon gözlediklerini bildirmişlerdir (67). Biz çalışmamızda seminifer tübül hasarını Johnsen skoru ile değerlendirdik ve sisplatin uygulanan grupta Johnsen skorunun anlamlı derecede düştüğünü tespit ettik. Ayrıca histolojik olarak eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde izlenen dejenere hücrelere, bazı seminifer tübüllerde çok sayıda annuler kromatinli spermatidlere ve birden fazla sayıda nükleus içeren dev hücrelere rastladık. İlbey ve ark. sıçanlara beş gün, günlük 7 mg/kg i.p sisplatin uyguladıkları çalışmalarında, sisplatin uygulanan grup kontrol grubuyla kıyaslandığında spermatogenez sürecinin

olumsuz etkilendiğini ve Johnsen skorunun anlamlı olarak düştüğünü rapor etmişlerdir (68). Azarbarz ve ark. da tek doz 5 mg/kg sisplatin uyguladıkları 15 günlük çalışmada sisplatinin Johnsen skorunda anlamlı düşüşe neden olduğunu ortaya koymuşlardır (69). Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızın histopatolojik bulguları, sisplatinin seminifer tübüllerde atrofiye, germinal epitel kalınlığında azalmaya ve Johnsen skorunda anlamlı bir düşüşe neden olduğunu gösterdi. Sisplatin+VD uyguladığımız grup sisplatin grubuyla kıyaslandığında Johnsen skorunun anlamlı olarak yükseldiğini tespit ettik. Bizim çalışmamıza benzer olarak Yalçın ve ark. metotreksat ile testis hasarı oluşturdukları çalışmalarında VD uygulamasının Johnsen skorunu anlamlı derecede arttırdığını rapor etmişlerdir (70).

Çalışmamızda, seminifer tübülleri çevreleyen bazal membran yapısı PAS boyama metodu ile değerlendirildi. Sisplatin grubunda PAS ile boyanan kesitlerde, seminifer tübül bazal membranında ondülasyon ve PAS pozitifliğinin arttığı görüldü. Sakr ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde, sitotoksik madde uygulanmış sıçanların seminifer tübül bazal laminalarının ve interstisyel alanların güçlü PAS pozitif boyandığını raporlamışlardır (71). Yapılan literatür taramasında VD'nin testis üzerine etkisini PAS boyama ile değerlendiren çalışmalara rastlanmadı.

Yapılan birçok çalışmada sisplatin uygulamasının vücut ve testis ağırlıklarında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (56,72). Hamdy AA ve ark. yapmış olduğu 4 haftalık bir çalışmada, sıçanlara haftalık 7,5 mg/kg i.p sisplatin uygulamış ve sisplatin uygulanan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında vücut ağırlıkları ve testis ağırlıkları yönünden anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (73). Köroğlu ve ark. yapmış olduğu 5 günlük bir çalışmada sıçanlara tek doz 7 mg/kg i.p sisplatin uygulanmış ve deney sonunda yapılan değerlendirmede sisplatin grubunda kontrol grubuna göre vücut ağırlığının anlamlı olarak daha düşük olduğu ancak testis ağırlığı yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda ise deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıkları kıyaslandığında sisplatin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir kilo kaybının olduğu ancak testis ağırlıkları yönünden gruplar arası anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edildi. Testis ağırlıkları yönünden çalışmalar arasındaki bu farklılığın, testis ağırlığı/vücut ağırlığı oranı dikkate alınmadan yapılan değerlendirmelerden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Sisplatin uygulanan gruplarda vücut ağırlığındaki kaybın nedeninin ise ilacın gastrointestinal sistem üzerindeki toksik etkisi olabileceği düşünülmektedir. Sisplatin oldukça emetojenik bir ajan olup bulantı, anoreksi, diyare ve malabsorbsiyon gibi gastrointestinal değişikliklere neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (75). Çalışmamızda sisplatin+VD grubu sisplatin grubuyla kıyaslandığında vücut ağırlığı ve testis ağırlığı yönünden anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Yalçın ve ark. metotreksat ile indüklenen testis hasarına VD etkisini araştırdıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde metotreksat ile metotreksat+VD grupları arasında vücut ağırlıkları yönünden anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (70).

Spermatozoalar sperm motilitesi ve fertilizasyon için gerekli olan plazma membran akışkanlığını sağlamak amacıyla plazmalemmada yüksek konsantrasyonda çoklu doymamış yağ asitleri içermektedir. Bu nedenle spermatozoalar oksidatif radikallere duyarlıdır. Sperm hücre membranının zarar görmesi sperm vitalitesinde ve sperm sayısında azalmaya neden olabilir (73,76). Kemoterapotik ajan olan sisplatin, spermatozoonun baş kısmında anomalilere ve spermatozoon DNA'sında hasara sebep olan genotoksik bir maddedir (77) Yücel ve ark. sisplatin tedavisinin testis dokusu ve spermatogenez üzerindeki yıkıcı etkilerinin retinoik asit uygulanarak azalttığını gösteren çalışmalarında, 7 mg/kg dozunda verilen sisplatinin sıçanlarda sperm hareketliliği ve sayısını belirgin şekilde azalttığını bildirmişlerdir (8). Benzer şekilde Shati ve ark. sisplatinin anormal sperm sayısını artırdığını, sperm hareketliliği ve sayısını ise azalttığını rapor etmişlerdir (53). Ciftci ve ark. 5 mg/kg ve 10 mg/kg sisplatin uyguladıkları on günlük çalışmada sisplatin uygulamasının doza bağımlı olarak sperm konsantrasyonu ve motilitesinde anlamlı azalmaya ve anormal sperm oranında ise anlamlı artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (9). Ateşşahin ve ark. 7 mg/kg i.p sisplatin

uyguladıkları on günlük çalışmanın neticesinde sisplatin uygulanan grupta sperm konsantrasyonu ve motilitesinde anlamlı bir azalma olduğunu, sperm anomalisinde ise anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Anormal sperm oranındaki artışın nedeninin ise esas olarak artan kafa anomalileri olduğunu bildirmişlerdir (78). Biz de çalışmamızda sisplatin uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla sperm sayısının ve sperm vitalitesinin anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Ayrıca özellikle baş-boyun anomalisi olmak üzere, sisplatin uygulanan grupta morfolojik anomaliye sahip sperm oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Sisplatin ile yapılan hayvan çalışmaları gösteriyor ki sisplatin uygulaması anormal sperm ve ölü sperm oranında artışa neden oluyor. Anormal sperm oranındaki artışın nedeni sisplatinin mutajenik ve genotoksik etkisi olabilir. Ölü sperm oranındaki artışın nedeni ise sisplatin enjeksiyonunun vücutta serbest oksijen radikallerini arttırması ve plazma membranında yüksek konsantrasyonda çoklu doymamış yağ asitleri bulunduran spermatozaların lipid peroksidasyonuna uğraması olabilir. Çalışmamızda sisplatin+VD grubu sisplatin grubuyla karşılaştırıldığında sperm vitalitesinin arttığı, sperm baş-boyun anomalisinin ise azaldığı tespit edildi. Abbaszadeh ve ark. kurşun hasarına karşı VD etkisini araştırdıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde semen parametrelerinde (sperm konsantrasyonu, motilite ve vitalite) iyileşme olduğunu ortaya koymuşlardır (27). Ding ve ark. diabetin testis hasarına VD etkisi üzerine yaptıkları çalışmalarında VD takviyesinin diabet grubuna göre sperm miktarını arttırdığını ve sperm anomalisini azalttığını rapor etmişlerdir (32). Bunun sebebinin sisplatin+VD grubunda azalmış TOS düzeyi, VD grubunda ise yükselmiş serum Ca ve TOS düzeyi olabileceğini düşünmekteyiz.

Spermatogenezin başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynayan testosteron, Leydig hücreleri tarafından salgılanır ve testosteron seviyesi direkt olarak Leydig hücre fonksiyonu ve sayısı ile ilişkilidir (64). Germ hücrelerinin aksine, erişkinlerde çoğalmayan Sertoli ve Leydig hücreleri sitotoksik ajanlara dirençli hücreler olup, çoğu sitotoksik terapi sonrasında hayatta kalırlar. Ancak bu hücreler fonksiyonel hasara uğrayabilir (79). Yapılan önceki çalışmalar sisplatin uygulamasının serum testosteron seviyesini azalttığını göstermiştir (62,80). Benzer şekilde, Afsar ve ark. yaptıkları çalışmalarında sisplatinin Leydig hücrelerinde hasar oluşturup hücre sayısında azalmaya ve testosteron seviyesinde düşüşe neden olduğunu rapor etmişlerdir (81). Normal testosteron seviyelerine rağmen kemoterapinin Leydig hücre hasarına neden olduğu da bildirilmiştir ancak tam bir Leydig hücre yetmezliğinden söz etmek için testosteron seviyesinde düşme ve LH seviyesinde yükselme beklenmektedir. Ateşşahin ve ark. tek doz 7 mg/kg i.p sisplatin uyguladıkları 10 günlük bir çalışmada testosteron hormonu yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (82). Çalışmamızda Leydig hücre hasarını belirleyebilmek amacıyla serum testosteron seviyeleri ölçüldü ve sisplatin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, testosteron seviyesinin düştüğü ancak azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Ayrıca FSH ve LH sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Bizim sonuçlarımız önceki bazı çalışmalara benzer şekilde sisplatinin tam bir Leydig hücre yetmezliğine neden olmadığını göstermiş oldu.

Erkeklerde östradiolün esas olarak testosteronun ekstra gonadal dönüşümünden kaynaklandığı bilinmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda Sertoli hücrelerinin de aromataz ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VD'nin Sertoli hücrelerinde aromataz ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle VD'nin aromataz enzim ekspresyonunu düzenleyerek östrojen seviyelerini sistemik ve lokal olarak etkilediği düşünülmektedir (83). Çalışmamızda sisplatin uygulanan grupta östrojen seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Sisplatin ve sisplatin+VD grubu kıyaslandığında ise östrojen düzeylerinde artış olduğunu ancak anlamlı bir farkın bulunmadığını gözlemledik. Sisplatinin erkek ratlarda östrojen düzeyini azaltmasının nedeninin Sertoli hücrelerinde hasara bağlı olarak aromataz ekspresyonunda azalma ve/veya sisplatin uygulanan hayvanlarda düşen vücut ağırlığıyla beraber azalan yağ dokusu olabileceği düşüncesindeyiz. Çünkü bilindiği üzere yağ dokusu aromataz enzim ekspresyonuna sahiptir. Yapılan literatür taramasında erkek sıçanlarda, sisplatinin östrojen seviyesi

üzerine etkisine yönelik çalışmaların bulunmaması nedeniyle mekanizmanın tam olarak anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, testis germ hücresi ölümünün apoptoz yoluyla meydana geldiğini göstermiştir. Spontan apoptoz, germ hücrelerinin gelişimi esnasında oluşan ve hasarlı germ hücrelerinin eliminasyonunu sağlayan fizyolojik bir süreç olup ayrıca iyonizan radyasyon, kemoterapi ve hormonal manipülasyonlar gibi bir takım dış uyaranlar da apoptoza yol açmaktadır (84). Sisplatin tedavisinin hücre apoptozuna neden olduğu birkaç moleküler mekanizmadan bahsedilir (52,85). Bunlardan ilki sisplatin toksisitesindeki en önemli mekanizmalardan olan oksidatif stresdir. Artan reaktif oksijen türleri hem intrinsek hem ekstrinsek olarak apoptozu tetikler. İkincisi ise Ca homeostazisi üzerine etkisidir. Aktif hale gelen sisplatin oksidatif fosforilasyonda ayrılmaya neden olarak mitokondriyal solunum inhibisyonu yapar. Bu durum mitokondriden Ca akışına ve sonuçta hücre içi Ca seviyelerinde geçici bir artışa neden olur. Sisplatinin Ca homeostazisini bozması, oksidasyon başına lipid ve enzim inhibisyonu gibi birincil olayları başlatır. Sonuçta apoptoz veya nekroz gerçekleşir (46,86). Apoptoz anormal sperm oluşumunu önlemek için hasarlı spermatogenik hücrelerin uzaklaştırılmasında kritik bir role sahiptir (87). Ayrıca mitotik bölünmelerini tamamlayamayan spermatositlerin apoptoz ile uzaklaştırıldığı gösterilmiştir (88). Spermatogonyal hücrelerin birbirinden ve bazal laminadan ayrılması, nüklear yoğunlaşma ve annuler kromatinli spermatidlerin görülmesi gibi bulgular seminifer tübüllerde apoptozun göstergesidir (67). Biz de çalışmamızda ışık mikroskopik olarak bazı seminifer tübüller içerisinde çok sayıda apoptoza gidecek olan annuler kromatinli spermatidlere rastladık. Ayrıca çalışmamızda apoptotik hücreler, immunohistokimyasal yöntemle kaspaz-3 aktivitesi kullanılarak belirlendi. Kaspazlar, hücre intiharı olarak bilinen apoptoz olayı esnasında önemli rol oynayan sistein-proteinaz grubu enzimlerdir ve apoptoz sırasında meydana gelen bazı hücrel değişiklikler bu enzimlerin aktivitesine bağlıdır (89). Simsek ve ark. toplam 36 mg/kg sisplatin uyguladıkları 10 günlük çalışmada sisplatin verilen grupta kaspaz-3 pozitifliğinin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (4). Hamdy A.A ve ark. haftalık 7,5 mg/kg sisplatin uyguladıkları 4 haftalık çalışmada sisplatin uygulanan sıçanlarda kaspaz-3 aktivitesinde anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (73). Jourabi ve ark. sisplatin hasarına metilen mavisinin etkisini araştırdıkları 7 günlük çalışmada tek doz 5 mg/kg sisplatin uygulamış ve sisplatin grubunda kaspaz-3 immün boyanmada artış olduğunu rapor etmişlerdir (64). Bizim çalışmamızda da sisplatin grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında kaspaz-3 pozitif hücre sayısının anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Çalışmamızda sisplatin ve sisplatin+VD grubu kıyaslandığında ise kaspaz-3 pozitif hücre sayısının azaldığı gözlemlendi. Benzer şekilde Helal ve ark. yapmış oldukları 90 günlük çalışmada günlük 1000 IU/kg VD takviyesi verdikleri sıçanlar hasar grubuyla karşılaştırıldığında kaspaz-3 yönünden anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (90). Ding ve ark. diyabetik sıçanlarda VD takviyesi üzerine yapmış oldukları çalışmada VD takviyesi verilen grupta hasar grubuna göre kaspaz-3 yönünden anlamlı azalma olduğunu rapor etmişlerdir (32). Yine benzer şekilde Yalçın ve ark. metotreksat hasarı üzerine VD etkisini araştırdıkları çalışmada metotreksat+VD grubu metotreksat grubuyla kıyaslandığında kaspaz-3 yönünden anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (65).

Vitamin D, Ca ve P homeostazisi üzerine fonksiyonuyla bilinir ve esas olarak deride güneş ışınlarının etkisiyle in vivo sentez edilmektedir. Ancak steroid hormon reseptörüne bağlanması nedeniyle atipik bir vitamindir ve prohormon olarak değerlendirilir. VDR ve VD metabolize eden enzimlerin (CYP2R1, CYP27B1 ve CYP24A1) testiste Sertoli hücreleri, germ hücreleri, Leydig hücreleri, spermatozoa ve erkek genital yol epitel hücrelerinde eksprese edildiğinin gösterilmesi VD'nin spermatogenez ve sperm için önemli olabileceğine işaret etmektedir. VD eksikliğinin semen kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve yapılan VD takviyeleriyle telafi edilebileceği birçok çalışmada ortaya konmuştur (50,83,91). Jensen ve ark. VDR seviyesinin sperm kalitesi için pozitif bir işaret olduğu belirterek ve 1 $\alpha$ ,25-dihidroksivitamin D3' ün insan spermatozoasında hücre içi Ca konsantrasyonunun VDR aracılığı ile artışını tetikleyerek sperm hareketliliğinin artmasına neden olabileceğini rapor etmişlerdir

(92). Sood ve ark. VD eksikliği olan sıçanlarda Sertoli hücre fonksiyonunda düşüş, germinal epitelde dejeneratif değişiklikler ve Leydig hücrelerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir (93). Bunun yanısıra yüksek VD düzeyinin semen parametrelerini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. VD üç farklı dozda intramusküler uygulandığı hayvan deneyinde düşük doz VD enjeksiyonunun yüksek doz uygulamaya göre testis fonksiyonunu iyileştirdiği gösterildi. Bu çalışma hipervitamin D'nin intraselüler Ca düzeyini artırarak mitokondriyal aktiviteyi değiştirdiği ve spermatogenez süreci üzerinde olumsuz etkileri olduğu sonucunu doğurdu. Bu bulgu erkek fertilesinin düzenlenmesinde optimal VD dozunun önemini göstermektedir (94). Çalışmamızda serum VD seviyesinin sisplatin verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre azaldığı ancak anlamlı bir fark olmadığı, fakat VD uygulanan gruplar sisplatin ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında VD seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. Serum Ca seviyesi yönünden sisplatin ve kontrol grubu arasında fark gözlenmezken, VD uygulanan grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında Ca seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. Serum P seviyesi yönünden ise gruplar arasında fark gözlenmedi. VD'nin fizyolojik etkisine uyumlu olarak çalışmamızda VD grubunda serum Ca seviyesi en yüksek düzeyde bulundu. Santos ve ark. VD takviyeli yemler ile besledikleri sıçanlarda 2 ay sonunda yapılan değerlendirmede VD düzeyinde ve Ca iyon düzeyinde anlamlı artış olduğunu rapor etmişlerdir (59). Helal ve ark. yapmış oldukları 90 günlük çalışmada günlük 1000 IU/kg VD takviyesi verdikleri sıçanlarda VD düzeyinin anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (90). Ding ve ark. diyabetik sıçanlarda VD takviyesi üzerine yapmış oldukları çalışmada gruplar arasında Ca ve P iyonu yönünden anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (32). Ayrıca çalışmamızda VD etkinliğini göstermek amacıyla kesitlere immünohistokimyasal olarak VDR boyaması uygulandı. Sisplatin grubunda kontrol grubuna kıyasla VDR pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Sisplatin+VD grubunda ise sisplatin grubuna göre VDR pozitifliğinin anlamlı derecede arttığı izlendi. Benzer şekilde jeremy ve ark. D-galaktoz ile indüklenen sıçan grubunda VDR immünboyanmasının azaldığını, VD takviyesi verilen grupta ise hasar grubuna göre VDR immünboyanmasında artış olduğunu rapor etmişlerdir (95). Liu ve ark. diabetik sıçanlarda VD etkisini araştırdıkları çalışmada diabet oluşturulan grupta VDR ekspresyonunda azalma olduğunu, VD takviyesinin diabet grubuna kıyasla VDR ekspresyonunu anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir (96). Sisplatin grubunda VDR azalması artan TOS düzeyi veya artan apoptoz ile ilişkilendirilebilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonucunda, histopatolojik olarak, sisplatin uyguladığımız sıçanlarda, seminifer tübüllerin çapı ve germinatif epitel yüksekliğinde azalma, spermatogenik hücrelerde dökülme, eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış dejenere hücreler, annuler kromatinli spermatidler ve çok sayıda multinükleer dev hücreler gözlemlendi. Ayrıca bu grupta Johnsen skorunun anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. İmmunohistokimyasal olarak, sisplatin grubunda kaspaz-3 pozitif hücre sayısının arttığı, VDR pozitif hücre sayısının ise azaldığı izlendi. Ayrıca sisplatin grubunda sperm sayısı ve vitalitesinin azaldığı, anormal sperm miktarında ise artışın olduğu tespit edildi. Biyokimyasal analizlerde, sisplatin grubunda TOS seviyelerinde artış gözlenirken, östrojen seviyesinde azalma saptandı. TAS, testosteron, FSH, LH, VD, Ca ve P seviyelerinde ise değişiklik izlenmedi.

Sisplatin uygulanan sıçanlara VD verilmesiyle testiste meydana gelen hasarın hafiflediği gözlemlendi. Histopatolojik olarak VD verilen tedavi grubunda seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliği yönünden değişiklik gözlenmezken, Johnsen skorunun yükseldiği tespit edildi. İmmunohistokimyasal olarak, sisplatin+ VD grubunda kaspaz-3 pozitif hücre sayısının azaldığı, buna karşın VDR pozitif hücre sayısının ise arttığı gözlemlendi. Ayrıca sisplatin+VD grubunda sperm sayısı yönünden değişiklik izlenmezken, vitalitenin arttığı, anormal sperm miktarında ise azalmanın olduğu tespit edildi. Biyokimyasal olarak çalışmamızda VD uygulamasının sisplatinin neden olduğu TOS artışını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi. TAS, testosteron, östrojen, FSH, LH, Ca ve P seviyelerinde ise değişiklik izlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışma, sisplatin ile testis hasarı oluşturulan sıçanlarda, VD uygulamasının, testiküler hasarı hafiflettiğini göstermektedir. VD'nin Ca ve P homeostazisini düzenlemesinin yanısıra anti-oksidatif ve anti-inflamatuar etkileri ile sisplatin tedavisi alan hastalarda sisplatin ile kombine kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, klinik tedavi protokollerine VD'nin eklenmesi için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kim C, Kim B. Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review. *Nutrients*. 2018;10.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71:209–49.
3. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods.
4. Simsek N, Koc A, Karadeniz A, Yildirim ME, Celik HT, Sari E, Kara A. Ameliorative effect of selenium in cisplatin-induced testicular damage in rats. *Acta Histochemica*. 2016;118:263–70.
5. Zhu H, Luo H, Zhang W, Shen Z, Hu X, Zhu X. Molecular mechanisms of cisplatin resistance in cervical cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1885–95.
6. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*. 2014;740:364–78.
7. Wang G, Reed E, Li QQ. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer (Review). *Oncology Reports*. 2004;12:955–65.
8. Yucel C, Arslan FD, Ekmekci S, Ulker V, Kisa E, Yucel EE, Ucar M, Ilbey YO, Celik O, Basok BI, Kozacioglu Z. Protective effect of all-trans retinoic acid in cisplatin-induced testicular damage in rats. *World Journal of Men's Health*. 2019;37:249–56.
9. Ciftci O, Beytur A, Cakir O, Gurbuz N, Vardi N. Comparison of reproductive toxicity caused by cisplatin and novel platinum-N-heterocyclic carbene complex in male rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 24];109:328–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21624060/>
10. Basalamah MA, Abdelghany AH, El-Boshy M, Ahmad J, Idris S, Refaat B. Vitamin D alleviates lead induced renal and testicular injuries by immunomodulatory and antioxidant mechanisms in rats. *Scientific Reports 2018 8:1*. 2018;8:1–13.
11. Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy VK. Vitamin D3 treatment regulates apoptosis, antioxidant defense system, and DNA integrity in the epididymal sperm of an aged rat model. *Molecular Reproduction and Development*. 2019;86:1951–62.
12. Özsu S ÖT. Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2013;1:7–11.
13. Titi-Lartey OA, Khan YS. Embryology, Testicle. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557763/>
14. Aparato genital masculino. [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.slideshare.net/JesusRafaelSanchezSustaita/aparato-genital-masculino-22033265?smtNoRedir=1>
15. testis | anatomy | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.britannica.com/science/testis>
16. Testes: Anatomy, definition and diagram | Kenhub [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-testes>
17. Major AT, Estermann MA, Smith CA. Anatomy, Endocrine Regulation, and Embryonic Development of the Rete Testis. *Endocrinology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 27];162:1–13. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/162/6/bqab046/6154516>
18. Lara NLM, Costa GMJ, Avelar GF, Lacerda SMSN, Hess RA, França LR. Testis physiology-overview and histology. *Encyclopedia of Reproduction*. 2018;105–16.



19. Figure 37.5 [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [https://www.macmillanhighered.com/BrainHoney/Resource/6716/digital\\_first\\_content/trunk/test/hillis2e/asset/img\\_ch37/c37\\_fig05.html](https://www.macmillanhighered.com/BrainHoney/Resource/6716/digital_first_content/trunk/test/hillis2e/asset/img_ch37/c37_fig05.html)
20. File:Figure 28 01 07.JPG - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Figure\\_28\\_01\\_07.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Figure_28_01_07.JPG)
21. Tchounwou PB, Dasari S, Noubissi FK, Ray P, Kumar S. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;13:303.
22. TRZASKA S. Cisplatin. *Chemical & Engineering News*. 2005;83:52.
23. Fuertes MA, Alonso C, Pérez JM. Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: Enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemical Reviews*. 2003;103:645–62.
24. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çain pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20:71–4.
25. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A, Leffers H. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction*. 2010;25:1303–11.
26. Physiology of Vitamin D, reprinted from Melanoma and vitamin D,... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Physiology-of-Vitamin-D-reprinted-from-Melanoma-and-vitamin-D-Molecular-Oncology-5\\_fig1\\_319259733](https://www.researchgate.net/figure/Physiology-of-Vitamin-D-reprinted-from-Melanoma-and-vitamin-D-Molecular-Oncology-5_fig1_319259733)
27. Abbaszadeh S, Yadegari P, Imani A, Taghdir M. Vitamin D3 protects against lead-induced testicular toxicity by modulating Nrf2 and NF-κB genes expression in rat. *Reproductive Toxicology*. 2021;103:36–45.
28. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012;523:123–33.
29. Zhu CL, Xu QF, Li SX, Wei YC, Zhu GC, Yang C, Shi YC. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia*. 2016;48:1261–6.
30. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr*. 1989;119:741–4.
31. Sun W, Chen L, Zhang W, Wang R, Goltzman D, Miao D. Active vitamin d deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2015;308:E51–60.
32. Ding C, Wang Q, Hao Y, Ma X, Wu L, Du M, Li W, Wu Y, Guo F, Ma S, Huang F, Qin G. Vitamin D supplement improved testicular function in diabetic rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;473:161–7.
33. Ozturk M, Ucar S, Sar F, Erdogan S, Topdag M, Iseri M. Possible protective effect of sertraline against cisplatin-induced ototoxicity: An experimental study. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
34. Hassan HM, Al-Wahaibi LH, Elmorsy MA, Mahran YF. Suppression of Cisplatin-Induced Hepatic Injury in Rats Through Alarmin High-Mobility Group Box-1 Pathway by Ganoderma lucidum: Theoretical and Experimental Study. *Drug Design, Development and Therapy* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 1];14:2335. Available from: </pmc/articles/PMC7296982/>
35. Ekmekci C, Ekmekci S, Yücel C, Çakır E. Cardioprotective effect of all-trans retinoic acid on cisplatin induced cardiotoxicity in rats Ratlarda cisplatin kaynaklı kardiyotoksikite üzerine all-trans retinoik asidin kardiyoprotektif etkisi. *Cukurova Medical Journal Cukurova Med J*. 2021;46:1230–6.

36. Johnsen SG. Testicular biopsy score count--a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* [Internet]. 1970 [cited 2022 Jul 26];1:2–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5527187/>
37. Kaplan, A. and Glucose, K. (1984) ClinChem. The CV Mosby Co., St Louis, Toronto, Princeton, 436 p. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2022 Jul 26]. Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2042643](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2042643)
38. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 26];38:1103–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214125/>
39. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 26];37:277–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15003729/>
40. Aslan Ö, Vural H, Kömürcü Ş, Özet A, Sağ Kd Yb D, Deniz Hastanesi G, Doç Sağ Yb Y, Hemşirelik Yüksekokulu G, Tbp Yb D, Askeri Tıp Akademisi G, Tıp Fakültesi A, onkoloji TB. KEMOTERAPİ ALAN KANSER HASTALARINA VERİLEN EĞİTİMİN KEMOTERAPİ SEMPTOMLARINA ETKİSİ \*. *Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2006;10.
41. Ahmed EA, Omar HM, elghaffar SKA, Ragb SMM, Nasser AY. The antioxidant activity of vitamin C, DPPD and L-cysteine against Cisplatin-induced testicular oxidative damage in rats. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 26];49:1115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310208/>
42. Elrashidy RA, Hasan RA. Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  predominantly mediates the ameliorative effect of linagliptin against cisplatin-induced testicular injury in adult male rats. *Cytokine* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 26];136:155260–155260. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32892071>
43. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yılmaz S, Çeribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 26];21:42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979841/>
44. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, El-Kouri N, Einhorn LH, Albany C. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 26];28:2670. Available from: </pmc/articles/PMC6246726/>
45. Mercantepe F, Mercantepe T, Topcu A, Yılmaz A, Tumkaya L. Protective effects of amifostine, curcumin, and melatonin against cisplatin-induced acute kidney injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 26];391:915–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860655/>
46. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 26];740:364–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058905/>
47. Silici S, Ekmekcioglu O, Eraslan G, Demirtas A. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 26];74:545–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616287/>
48. Ciftci O, Cetin A, Aydin M, Kaya K, Oguz F. Fish oil, contained in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, attenuates testicular and spermatological damage induced by cisplatin in rats. *Andrologia* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 26];46:1161–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350676/>
49. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yılmaz S, Çeribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 26];21:42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979841/>
50. Boisen IM, Bøllehuus Hansen L, Mortensen LJ, Lanske B, Juul A, Blomberg Jensen M. Possible influence of vitamin D on male reproduction. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 26];173:215–22. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27693423>

51. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 26];740:364–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058905/>
52. Ekinci Akdemir FN, Yildirim S, Kandemir FM, Aksu EH, Guler MC, Kiziltunc Ozmen H, Kucukler S, Eser G. The antiapoptotic and antioxidant effects of eugenol against cisplatin-induced testicular damage in the experimental model. *Andrologia* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 26];51:e13353. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/and.13353>
53. Shati AA. Resveratrol improves sperm parameter and testicular apoptosis in cisplatin-treated rats: Effects on ERK1/2, JNK, and Akt pathways. <https://doi.org/101080/1939636820181541114> [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 26];65:236–49. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19396368.2018.1541114>
54. Reddy KP, Madhu P, Reddy PS. Protective effects of resveratrol against cisplatin-induced testicular and epididymal toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;91:65–72.
55. Azarbarz N, Shafiei Seifabadi Z, Moaiedi MZ, Mansouri E. Assessment of the effect of sodium hydrogen sulfide (hydrogen sulfide donor) on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 26];27:8119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900777/>
56. Yucel C, Arslan FD, Ekmekci S, Ulker V, Kisa E, Yucel EE, Ucar M, Ilbey YO, Celik O, Basok BI, Kozacioglu Z. Protective Effect of All-Trans Retinoic Acid in Cisplatin-Induced Testicular Damage in Rats. *The World Journal of Men's Health* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 27];37:249. Available from: [/pmc/articles/PMC6479087/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900777/)
57. Mokhtari-Zaer A, Hosseini M, Salmani H, Arab Z, Zareian P. Vitamin D 3 attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Life Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 26];253. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334010/>
58. Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy VK. Vitamin D3 treatment regulates apoptosis, antioxidant defense system, and DNA integrity in the epididymal sperm of an aged rat model. *Mol Reprod Dev* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 26];86:1951–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566824/>
59. dos Santos PP, Rafacho BPM, Gonçalves AF, Pires VCM, Roscani MG, Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Fernandes AAH, Tanni SE, Zornoff LAM, de Paiva SAR. Vitamin D Supplementation Induces Cardiac Remodeling in Rats: Association with Thioredoxin-Interacting Protein and Thioredoxin. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 26];116:970–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34008824/>
60. Sood S, Reghunandanan R, Reghunandanan V, Mary RK, Singh PI. Effect of vitamin D repletion on testicular function in vitamin D-deficient rats. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 1995 [cited 2022 Aug 1];39:95–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7625775/>
61. Azarbarz N, Shafiei Seifabadi Z, Moaiedi MZ, Mansouri E. Assessment of the effect of sodium hydrogen sulfide (hydrogen sulfide donor) on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 27];27:8119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900777/>
62. Jahan S, Munawar A, Razak S, Anam S, Ain QU, Ullah H, Afsar T, Abulmeaty M, Almajwal A. Ameliorative effects of rutin against cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats. *BMC Urology* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 27];18. Available from: [/pmc/articles/PMC6249881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900777/)
63. Beytur A, Ciftci O, Oguz F, Oguzturk H, Yilmaz F. Montelukast attenuates side effects of cisplatin including testicular, spermatological, and hormonal damage in male rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011 69:1 [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 24];69:207–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-011-1692-y>
64. Gholami Jourabi F, Yari S, Amiri P, Heidarianpour A, Hashemi H. The ameliorative effects of methylene blue on testicular damage induced by cisplatin in rats. *Andrologia* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 24];53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079430/>

65. Yalcin A, Aydin H, Turk A, Dogukan M, Eser N, Onderci M, Uckardes F, Yoldas A, Yilmaz E, Keles H. Vitamin D: An effective way to combat methotrexate-induced testis injury. *Medicine Science* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 27];9:998–1003. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRFMk9EQXhNUT09/vitamin-d-an-effective-way-to-combat-methotrexate-induced-testis-injury>
66. Mohamed DI, Abou-Bakr DA, Ezzat SF, Abd El-Kareem HF, Abo Nahas HH, Saad HA, Mehana AE, Saied EM. Vitamin d3 prevents the deleterious effects of testicular torsion on testis by targeting mirna-145 and adam17: In silico and in vivo study. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 27];14:1222. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/12/1222/htm>
67. Mohammadnejad D, Abedelahi A, Soleimani-rad J, Mohammadi-roshandeh A, Rashtbar M, Azami A. Degenerative effect of Cisplatin on testicular germinal epithelium. *Adv Pharm Bull* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 27];2:173–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312789/>
68. Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Otunctemur A, Cekmen M, Somay A. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide- and cisplatin-induced testicular damage in rats. *Fertility and Sterility*. 2009;92:1124–32.
69. Azarbarz N, Shafiei Seifabadi Z, Moaiedi MZ, Mansouri E. Assessment of the effect of sodium hydrogen sulfide (hydrogen sulfide donor) on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 27];27:8119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900777/>
70. Yalcin A, Aydin H, Turk A, Dogukan M, Eser N, Onderci M, Uckardes F, Yoldas A, Yilmaz E, Keles H. Vitamin D: An effective way to combat methotrexate-induced testis injury. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2020;9:998.
71. Sakr SA, Zoil ME said, El-shafey SS. Ameliorative effect of grapefruit juice on amiodarone-induced cytogenetic and testicular damage in albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 27];3:573. Available from: </pmc/articles/PMC3695585/>
72. Gholami Jourabi F, Yari S, Amiri P, Heidarianpour A, Hashemi H. The ameliorative effects of methylene blue on testicular damage induced by cisplatin in rats. *Andrologia* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 27];53:e13850. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/and.13850>
73. Aly HAA, Eid BG. Cisplatin induced testicular damage through mitochondria mediated apoptosis, inflammation and oxidative stress in rats: impact of resveratrol. *Endocr J* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 27];67:969–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507773/>
74. Koroğlu KM, Çevik Ö, Şener G, Ercan F. Apocynin alleviates cisplatin-induced testicular cytotoxicity by regulating oxidative stress and apoptosis in rats. *Andrologia* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 27];51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623469/>
75. Shahid F, Farooqui Z, Khan AA, Khan F. Oral Nigella sativa oil and thymoquinone administration ameliorates the effect of long-term cisplatin treatment on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane, and antioxidant defense in rat intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 27];391:145–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29302711/>
76. Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Otunctemur A, Cekmen M, Somay A. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide- and cisplatin-induced testicular damage in rats. *Fertility and Sterility*. 2009;92:1124–32.
77. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yilmaz S, Çeribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 27];21:42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979841/>

78. Ateşşahin A, Şanna E, Türk G, Çeribaşı AO, Yılmaz S, Yüce A, Bulmuş Ö. Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J Pineal Res* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 17];41:21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16842537/>
79. Shetty G, Meistrich ML. Hormonal Approaches to Preservation and Restoration of Male Fertility After Cancer Treatment. *JNCI Monographs* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 27];2005:36–9. Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2005/34/36/905247>
80. Salem EA, Salem NA, Maarouf AM, Serefoglu EC, Hellstrom WJG. Selenium and lycopene attenuate cisplatin-induced testicular toxicity associated with oxidative stress in Wistar rats. *Urology* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 27];79:1184.e1-1184.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546410/>
81. Afsar T, Razak S, Khan MR, Almajwal A. Acacia hydasypica ethyl acetate extract protects against cisplatin-induced DNA damage, oxidative stress and testicular injuries in adult male rats. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 27];17:1–14. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3898-9>
82. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yılmaz S, Çeribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 17];21:42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979841/>
83. Lorenzen M, Boisen IM, Mortensen LJ, Lanske B, Juul A, Blomberg Jensen M. Reproductive endocrinology of vitamin D. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 17];453:103–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28342856/>
84. Sıçan germ hücrelerinde radyasyona bağlı apoptoz ve amifostin ile ilişkisi | TR Dizin [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TXpBM053PT0=/sican-germ-hucrelerinde-radyasyona-bagli-apoptoz-ve-amifostin-ile-iliskisi>
85. Meligy FY, Abo Elgheed AT, Alghareeb SM. Therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on Cisplatin induced testicular damage in adult male albino rat. <https://doi.org/10.1080/0191312320191572256> [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 27];43:28–55. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01913123.2019.1572256>
86. de Martinis BS, Bianchi MDLP. Effect of vitamin C supplementation against cisplatin-induced toxicity and oxidative DNA damage in rats. *Pharmacol Res* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 17];44:317–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592867/>
87. Cai L, Hales BF, Robaire B. Induction of apoptosis in the germ cells of adult male rats after exposure to cyclophosphamide. *Biol Reprod* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jul 27];56:1490–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166702/>
88. Germ cell suicide: new insights into apoptosis during spermatogenesis - Print - 2000 - BioEssays - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(200005\)22:5%3C423::AID-BIES4%3E3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1521-1878(200005)22:5%3C423::AID-BIES4%3E3.0.CO;2-0)
89. Özatik FY, Özatik O, Yiğitaslan S, Çengelli Ünel Ç, Erol K. Protective role of resveratrol on testicular germ cells in mice with testicular toxicity. *Turkish Journal of Urology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 27];43:444. Available from: </pmc/articles/PMC5687206/>
90. Helal BAF, Ismail GM, Nassar SE, Zeid AAA. Effect of vitamin D on experimental model of polycystic ovary syndrome in female rats. *Life Sci* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 27];283. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930367/>
91. Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, Franco G, Serni S, Carini M, Natali A. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *The World Journal of Men's Health* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 17];38:164. Available from: </pmc/articles/PMC7076312/>

92. Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 27];10:175–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419359/>
93. Sood S, Marya RK, Reghunandanan R, Singh GP, Jaswal TS, Gopinalhan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jul 17];36:203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1471857/>
94. Sood S, Reghunandanan R, Reghunandanan V, Mary RK, Singh PI. Effect of vitamin D repletion on testicular function in vitamin D-deficient rats. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 17];39:95–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7625775/>
95. Jeremy M, Gurusubramanian G, Kumar Roy V. Vitamin D3 regulates apoptosis and proliferation in the testis of D-galactose-induced aged rat model. Available from: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
96. Liu Y, He Y, Wang Q, Guo F, Huang F, Ji L, An T, Qin G. Vitamin D3 supplementation improves testicular function in diabetic rats through peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ /transforming growth factor-beta 1/nuclear factor-kappa B. *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 27];10:261–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.12886>



**S-097** Bildiri Geri Çekilmiştir.

S-098

## HIPEC Komplikasyonu: Mitomisin Ekstravazasyonu Sonucu Ciltte Büllöz Yanık Oluşumu

**Dr. Öğr. Üyesi Ergün GÜNDÜZ**, İstanbul Atlas Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İstanbul, Türkiye. Tel: 05455855688, e-mail: drergunduz@gmail.com

**Dr. Öğr. Üyesi Aysun ÖZDEMİRKAN**, İstanbul Atlas Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İstanbul, Türkiye.

### Giriş ve amaç:

Sitoredüktif cerrahi ile birlikte uygulanan hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK), peritoneal karsinomatozisli olgularda etkili multimodal tedavi seçeneklerindedir. HIPEK mikroskopik tümör hücrelerinin yok edilmesi amaçlanmaktadır.

### GEREÇ ve YÖNTEM-OLGU:

66 yaşında, 64 kg kolon Ca tanılı kadın hasta açık laparotomi ile tümör eksizyonu ve HIPEK uygulaması için anestezi polikliniğine başvurdu. Hastadan hastalıkları ve kardiyoloji konsültasyonu istendi. Postoperatif yoğun bakımdan yer ayarlandı. Genel anestezi ve cerrahi sürenin uzun olması ve komplikasyon açısından yüksek riski olarak değerlendirildi. Hasta bilgilendirilip yazılı onamları alındı.

Monitorizasyon sonrası indüksiyon yapıldıktan sonra hasta entübe edildi. Sağ radial invazif arter ve sağ internal juguler santral venöz basınç monitörizasyonu yapıldı. Mesane kateteri uygulandı. Hastanın kolları yana kapatılarak cerrahi pozisyon verildi ve cerrahi başlatıldı. Yaklaşık 11 saat süren cerrahi sonrası HIPEK uygulamasına geçildi, 40 mg mitomisin 3 litre %1,36 periton diyaliz solüsyonu içinde 42 derecede 90 dk boyunca intraperitoneal uygulandı. 30 mg 60 dk boyunca 10 mg son 10 dk eklendi toplam 40 mg olacak şekilde uygulandı. Uygulama başladıktan 15 dk sonra hastanın sağ kolundan büllöz ve eritematöz lezyon geliştiği görüldü (Resim-1). Ödem gelişmesi üzerine Kompartman sendromu açısından acil doppler yapıldı, Plastik cerrahi, ortopedi, radyoloji ve kalp damar cerrahisi konsültasyonu yapıldı. Antiödem ve lokal steroid tedavi sonrası takip kararı alındıktan sonra hasta extübe edilerek yoğun bakıma alındı.

Postoperatif yoğun bakım odasında vital bulguları stabil olarak izlendi. Post op 10. saate ödemi azalan hasta takip ve tedavi için servise devredildi.

### BULGU VE SONUÇ:

Mitomisinin sistemik olarak cilt reaksiyonlarına yol açtığına ilişkin bilgiler bulunmakla birlikte lokal temasının cilt yanığına yol açabileceğine ilişkin yayın bulunmamaktadır. Bu olguda HIPEK gibi yüksek ısıda yapılan uygulamada uzun süreli olarak cilt ile temasının büllöz yanığa yol açtığı kanısındayız. Sitotoksik ajanların sistemik etkilerinin yanı sıra lokal toksisiteye de yol açabileceği unutulmamalıdır. Mevcut olguda erken müdahale kompartman sendromu gelişmesine engel olmuştur.

### Kaynaklar:

1- Peter Cashin, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal and appendiceal peritoneal metastases: lessons learned from PRODIGE 7, J Gastrointest Oncol, 2021;12:S120-S128.

2- A Colomer Gallardo, et al. Dermatological side effects of intravesical Mitomycin C: Delayed hypersensitivity, Arch Esp Urol, 2016;69:89-91.



Resim 1



S-099

## Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olan Geriatrik Hastalarda Eş Zamanlı Kemoradyoterapinin Etkinliği ve Güvenilirliği

**Dr. Pınar ÖZDEMİR**  
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

### KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AUC: Area Under The Curve

AP/PA: Anteroposterior/ Posteroanterior

BAL : Bronkoalveolar lavaj

CRP : C-Reaktif Protein

EBUS : Endobronşial ultrasonografi

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

FDG: Florodeoksiglukoz

Gy: Gray

IASLC: İnternational Association For The Study Of Lung Cancer

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

LAP: Lenfadenopati

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCICTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

RP: Radyasyon Pnömonisi

RT: Radyoterapi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

VEGFR: Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü

WHO: Dünya Sağlık Organizasyonu

## 1.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir ve akciğer kanserlerinin %80'inden fazlasını küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır (1).

Genellikle tanı anında ileri evrede olduğundan prognozu kötü olup, KHDAK'ta 5 yıllık sağkalım oranı %15 civarındadır (2). Akciğer kanserinin tedavisi; hücre tipine, tümör evresine ve hastanın performans durumuna bağlıdır. Evre I, II ve III hastalar cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya kombine modaliteler ile tedavi edilirken, evre IV hastalığın ana tedavisini palyatif sistemik kemoterapi oluşturmaktadır (3,4). Önemli prognostik faktörler ise erkek cinsiyet, performans durumu, laktat dehidrojenaz seviyesi ve kilo kaybıdır (5,6).

Gelişmiş ülkelerde ve batı toplumunda KHDAK ortalama tanı yaşı 68'dir (7). Giderek yaşlanan dünya nüfusu dikkate alındığında daha fazla KHDAK tanılı ileri yaş hasta ile karşılaşacağımız açıktır. Esas olarak yaşlıların hastalığı olan KHDAK tedavisi için yapılan çalışmaların çoğu erişkin popülasyonda yapılmıştır.

Yaşlı akciğer kanserli hastalar, gençlerle karşılaştırıldığında, standart tedavileri daha az almaktadırlar. Bunun muhtemel nedenleri; geriatric popülasyonda standart tedavinin kesin olmaması ve bu konuda yapılmış çalışmaların az olması ana neden gibi görünmektedir. Diğer nedenler; toksisiteden çekinme, morbidite ve mortaliteyi artıracak eşlik eden durumların varlığı, tıbbi bakıma ulaşmada zorluk, hasta ve doktor tercihleridir (8).

Operasyona uygun olmayan evre 3 KHDAK'ta standart tedavi haline gelmiş ve en etkin tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapidir. Ancak eş zamanlı tedavide toksisite ardışık tedaviye göre daha sık ve ağır olarak gözlenir (9).

Tedavinin etkinliği yanı sıra güvenilirliği önemli bir parametredir ve bu da tedaviye uyumu artırır ancak kanser tedavisinin prensiplerinde "önce zarar verme" kuralı geçersizdir ve kemoterapi ya da radyoterapi uygulandığında kabul edilebilir yan etkiler her zaman gözlemlenir. Geriatric hastalar çoklu ilaç kullanımı, ek hastalıklar ve azalan tolerans nedeniyle kemoradyoterapi toksisitesine daha duyarlı ve yatkındırlar .

Lokal ileri evre KHDAK'ta en etkili tedavi olan eş zamanlı kemoradyoterapinin yaşlılarda etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Bu nedenle çalışmamızdaki amaç giderek artmakta olan geriatric popülasyonda KHDAK'da eş zamanlı kemoradyoterapinin etkinliği ve güvenilirliğini saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)

#### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Dünyadaki toplam kanser vakalarının % 13'ünü (1,6 milyon) ve tüm kansere bağlı ölümlerin % 18'ini (1,4 milyon) akciğer kanseri oluşturmaktadır (10).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklığı artmıştır ve son dönemlerde akciğer kanseri vakalarının yaklaşık yarısının bu ülkelerde ortaya çıktığı görülmektedir. Akciğer kanserinde genel olarak 5 yıllık sağkalımın yaklaşık %15 civarında olduğu bilinmektedir (10,11).

Akciğer kanseri halen erkeklerde en sık görülen kanserdir, kadınlarda ise görülme sıklığı son yıllarda belirgin şekilde artış göstermektedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden ölmektedir. Gelişmiş ülkelerde insidans 100.000'de 71, gelişmekte olan ülkelerde 14'tür (2,10).

TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2008 yılı verilerine göre ülkemizde yaşa standardize akciğer kanseri insidansı erkeklerde 69,2/100 000, kadınlarda 8,2/100 000'dir. Akciğer kanseri, erkeklerde en sık görülen malignitelere ilk sırada yer alırken, kadınlarda beşinci sırada yer almaktadır (12).

#### 2.1.2. ETİYOLOJİ

Bazı çevresel ve hayat tarzı faktörleri akciğer kanseri gelişmesi ile ilişkilidir, bunlardan en önemlisi sigara içimidir.

##### 2.1.2.1. Sigara içimi

Akciğer kanseri gelişiminde primer risk faktörü sigara içimidir. Sigara içme ve akciğer kanseri ilişkisi 1950'lerin başında tespit edilmiştir. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %90'nında akciğer kanseri gelişmesinden aktif sigara içiciliği sorumludur. Kanser görülme sıklığı içilen miktar, süre ve asbest gibi diğer karsinojenlere maruziyet ile ilişkilidir (13).

Akciğer kanseri görülme riski sigara kullananlarda 24-36 kat daha fazladır (14). Pasif sigara içiminde de akciğer kanseri riski 2-4 kat artmaktadır (15). Sürekli içicilere kıyasla eski içicilerde aşırı risk tütün kullanımı bırakıldıktan sonra azalır, ancak uzun dönemden beri tütün kullanımını bırakmış olanlarda bile küçük bir aşırı riskin yaşam boyunca devam etmesi olasıdır (16).

#### 2.1.2.2. Diğer faktörler

Asbest, radyasyon, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, klorometil eter, radon, nikel, mustard gazlar, vinil klorid gibi çeşitli maddeler de mesleki ya da çevresel maruziyet yoluyla akciğer kanseri gelişmesinde rol alabilmektedirler (13).

Türkiye’de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Hava yoluyla taşınan asbest lifleriyle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini 90 kat artırdığı bilinen bir karsinojendir. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (17). Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde yine akciğer kanseri riski yükselirken, benzer şekilde özellikle skar dokusu ile iyileşme gösteren pnömoni, tüberküloz, bronşektazi gibi geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü de akciğer kanseri gelişmesinde risk faktörü olarak yer almaktadır (13,18).

#### 2.1.3. TARAMA

Akciğer kanseri tanısı esas olarak semptomu olan kişilerde yapılan tanısal testlerle konur. Akciğer kanserinde tarama testleri yaygın olarak kullanılmaz çünkü hiçbir tarama testinin (balgam sitoloji, akciğer grafisi, tomografi) mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir (19).

#### 2.1.4. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Primer akciğer kanserleri hücre tipi açısından geleneksel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK)’dur. Major tipler olan skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu grubu içerisinde yer almaktadır. Dağılıma bakıldığında küçük hücreli dışı akciğer karsinomları tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80’ini oluşturmaktadır (20).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO), 2004 yılında akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflamasını yeniden düzenlemiştir (21). WHO’nun 2004 yılında yayınlamış olduğu sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1- Akciğer tümörleri histopatolojik sınıflama (WHO 2004)

Majör hücre tipi	Varyantları
<b>Skvamöz hücreli karsinom</b>	Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid
<b>Küçük hücreli Karsinom</b>	Kombine küçük hücreli karsinom
<b>Adenokarsinom</b>	Adenokarsinom, mikst subtıp Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveolar karsinom Müsinöz Nonmüsinöz Mikst Musin salgılayan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom

Tablo 1- Akciğer tümörleri histopatolojik sınıflama (WHO 2004)

<b>Büyük hücreli karsinom</b>	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rhaboid fenotipinde büyük hücreli karsinom
<b>Adenoskuamöz karsinom</b>	
<b>Sarkomatoid karsinom</b>	Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
<b>Karsinoid tümör</b>	Tipik karsinoid Atipik karsinoid
<b>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar</b>	Mukoepidermoid karsinom Adeoid kistik karsinom Epitelyal-miyoeptelyal karsinom

Bunun dışında 2011 yılında adenokarsinom histopatolojik tipi için IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) multidisipliner çalışması ile yeni bir sınıflandırma yapılmış ve özellikle bronkoalveolar karsinom tipinin isimlendirilmesinde farklılık oluşturulmuştur (Tablo 2) (5).

Tablo 2- Adenokarsinom sınıflandırılması (ATS/ERS 2011)

**Preinvaziv lezyonlar**

Atipik adenomatöz hiperplazi

İn situ Adenokarsinom ( $\leq 3$  cm)

Nonmüsinöz

Müsinöz

miks müsinöz/nonmüsinöz

**Minimal invaziv adenokarsinom  
( $\leq 3$ cm lepidik baskın tümör ,  $\leq 5$ mm invazyon)**

Nonmüsinöz

Müsinöz

Miks müsinöz/nonmüsinöz

**İnvaziv adenokarsinom**

Lepidik (önceki nonmüsinöz Bronkoalveolar pattern,  $>5$  mm invazyon )

Asiner

Papiller

Mikopapiller

Musin üreten solid

**İnvaziv adenokarsinom varyantları**

İnvaziv müsinöz adeokarsinom

Kolloid

Fetal (düşük ve yüksek dereceli)

Enteric



## 2.1.5. KLİNİK BELİRTİLER

Akciğer kanseri olan hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı alır. Bu hastalığın agresif biyolojisini gösterir. Lokal ileri ve metastatik evre olana kadar birçok hasta da belirtiler görülmez.

Akciğer kanserli hastaların sadece % 6'sının yakınmasız olduğu, % 27'sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, % 27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve % 32'sinin ise metastaz düşündürülen yakınmalar tanımlandığı rapor edilmiştir (22).

Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, bölgesel yada uzak metastazından ayrıca tümörün metastaz ile ilişkili olmayan uzak etkilerinden (paraneoplastik) kaynaklanabilir (23).

Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular 3 grupta toplanmaktadır.

### 2.1.5.1 Kanserin intratorasik etkileri

Öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi en sık saptanan primer tümörle ilişkili yakınmalardır. Tümör hastalarda hava yolu obstrüksiyonuna yol açarak stridor, lokalize ronküs, atelettazi, pnömoni, abse gibi bulgulara neden olabilir. Bu durumda, bu klinik tablolarla ilişkili yakınma ve bulgular ortaya çıkabilir (22,24).

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt uzanma ve lenfatik yayılıma bağlı olarak oluşur. Bu yayılım sonucu sinirler, göğüs duvarı ve plevra, vasküler yapılar ve toraks içi organlar tutulur. Sinir tutulumu sonucu ses kısıklığı, diyafragma paralizisi, Horner Sendromu, kolda güçsüzlük, el kaslarında atrofi, göğüs duvarı ve plevra tutulumu sonucu göğüs ağrısı, plörezi ve buna bağlı nefes darlığı, vasküler yapıların tutulumu sonucu Vena Kava Superior Sendromu, kalp tamponadı ve özafagus tutulumu sonucu disfaji gibi yakınmalar ve bulgular meydana gelebilir (22,24,25).

### 2.1.5.2. Toraks Dışı Metastazlar

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü başvuru sırasında toraks dışı yayılıma bağlı yakınma ve bulgulara sahiptir. Uzak metastazların en sık olduğu bölgeler kemikler, karaciğer, beyin, adrenal bezler, deri ve lenf bezleridir (22). Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündürülen bulgulardır. Böbreküstü bezi metastazı düşündürecek spesifik bir yakınma veya bulgu yoktur. Serum transaminaz düzeylerinde yükseklik, epigastrik bölgede hassasiyet ve ağrı, iştahsızlık varlığında karaciğer metastazı düşünülmelidir. Beyin metastazı, başvuru sırasında hastaların % 10'unda saptanır. Baş ağrısı, bulantı-kusma, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular, denge kusuru, konfüzyon beyin metastazlı hastalarda saptanan bulgu ve yakınmalardır. Kilo kaybı ve anemi gibi bulgular uzak organ metastazı düşündürecek diğer bulgulardır (22,24).

### 2.1.5.3. Paraneoplastik Sendromlar

Bu bulgular akciğer kanserli hastaların % 10'undan fazlasında görülür. Paraneoplastik sendromlar, metastatik hastalık veya primer tümörle direkt ilişkisi olmayan bulgu ve yakınmaları kapsar. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz ADH salınımı, Cushing Sendromu vb.), nörolojik (Lambert-Eaton Sendromu, ensefalomyelit, nöropati vb.), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi vb.), renal (glomerülonefrit, nefrotik sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili vb.), iskelet ( hipertrofik osteoartropati, çomak parmak), kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, SLE, polimiyozit), cilt ( Sweet Sendromu, Bazex Sendromu, hipertrikoz, eritrodermi vb.), koagülopati (DIC, tromboflebit vb.), diğer (ateş, kaşeksi vb.) olarak gruplandırılabilir (22,24,25).

Akciğer kanserli hastalarda başvuru anında saptanan yakınmaların sıklığı tablo 3'te özetlenmiştir (26,27).

Tablo 3- Başvuru anında semptomların sıklığı

Semptom	Hastalar (yüzde)
Öksürük	45-75
Kilo kaybı	46-68
Nefes darlığı	37-58
Göğüs ağrısı	27-49
Hemoptizi	27-29
Kemik ağrısı	20-21
Ses kısıklığı	8-18

## 2.1.6. TANI YÖNTEMLERİ

### 2.1.6.1. Akciğer Grafisi

Konvansiyonel posteroanterior (PA) ve lateral projeksiyonlarda çekilmiş direk akciğer grafisi ilk seçilecek radyolojik yöntemdir ve %75 olguda ilk radyolojik yöntemde kitleyi görmek mümkündür (28). Küçük nodüllerin saptanmasında duyarlılığı oldukça düşüktür. Öyle ki 2 cm den küçük lezyonların yarısından fazlası gözden kaçabilmektedir. Standart PAAG ile boyutu ortalama 3 cm olan lezyonlar rahatlıkla görülebilir (29). Ayrıca lezyona eşlik eden atelettazi, postobstrüktif pnömoni, kot erozyonu, plevra sıvısı ve mediastinal lenfadenopati (LAP) gibi indirekt bulgular hakkında bilgi edinilebilir (30).

## 2.1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde en sık seçilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT).

Günümüzde oldukça sık kullanılan bu yöntemle primer lezyonun gerçek ölçüsü hesaplanabildiği gibi çevre yapılar ile ilişkisi de izlenebilmektedir. Gerekliğinde kontrast madde verip dinamik çekimler yapılabilir ve bu özellik bize lezyonun niteliği hakkında bilgi vermektedir.

Standart akciğer radyografisi ile saptanan nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm' dir (29). Lenfadenopati değerlendirilmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir (30).

Mediastinal invazyon; BT ile mediasten invazyon % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (30).

BT ile plevra tutulumu ve uzak metastazlar hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Plevra kalınlaşması ve plevra sıvısı; plevra tutulumunun önemli göstergeleridir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler; akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar olup BT ile bu bölgeleri değerlendirmek mümkündür (31).

## 2.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğer kanseri görüntülemesinde BT oldukça yeterli olmasına karşın sınırlı bazı durumlarda MRG' nin üstünlüğünden bahsedebilir.

Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT'den daha üstündür (31,32). Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakial plexus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilir (31,32).

## 2.1.6.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile pozitron yayan "Cyclotron" ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot-13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir (33).

PET/BT kranyum hariç akciğer kanserlerinin toraks dışı uzak metastazlarının gösterilmesinde etkin ve hassas bir yöntemdir. National Institute for Clinical Excellence (NICE) tarafından yapılan metaanalizde uzak metastaz bulmada FDG-PET'in duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 bulunmuştur (34).

## 2.1.6.5. Laboratuvar Testleri

Çeşitli moleküler ve biyolojik madde , akciğer kanserinin varlığını, evrelemesini ya da progresyonunu gösterebilmek

amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır (35).

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (35).

#### 2.1.6.7. Balgam Sitolojisi

İnvaziv ve non-invaziv yöntemle elde edilebilir. Duyarlılığı % 20-90 arasında değişir. Örneklem sayısının artmasıyla duyarlılığı artmaktadır. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, büyük olması; tanı olasılığını arttırmaktadır (36).

#### 2.1.6.8. Bronkoskopi

Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilmeyebilir (37).

Santral lezyonlarda duyarlılığı %88 iken periferik lezyonlarda %78 civarındadır. Bu işlem esnasında endobronşial forseps biyopsi, fırçalama, bronşial lavaj, bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşial iğne aspirasyonu ( TBİA) teknikleri ile materyal elde edilebilir (38).

#### 2.1.6.9. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir (39). TTİA'nın periferik bronş kanserlerinde tanı değeri ortalama % 90 civarındadır (38).

Diğer invaziv tanı yöntemleri arasında yer alan torasentez ve plevra biyopsisi için bildirilen tanı değerleri sırasıyla % 50-60 ve % 46 olarak bildirilmektedir (40).

## 2.1.7. EVRELENDİRME

Evreleme, tümörün yaygınlığını belirleyerek tedavi protokolünün belirlenmesini ve prognoz tayinini sağlar. KHDAK'de primer tümör uzanımı-lenf nodu tutulumu-uzak metastaz (TNM) evrelemesi kullanılır. Günümüzde IASLC'nin 2009 yılında güncellediği yeni TNM evrelemesi ve sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 4 ve Tablo 5) (41,42).

Tablo 4- TNM (7. edisyon)

Tx	Primer tümörün değerlendirilememesi/malign hücre varlığı ancak görüntülenemeyen tümör
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Çapı $\leq 3$ cm, lob bronşundan proksimale invazyonu olmayan
T1a	Çapı $\leq 2$ cm
T1b	Çapı $> 2$ cm fakat $\leq 3$ cm
T2	Çapı $> 3$ cm fakat $\leq 7$ cm ya da karinaya $\geq 2$ cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğer kapsamayan atelektazi
T2a	$3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5\text{cm}$
T2b	$5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$
T3	Tümör $> 7\text{cm}$ ya da göğüs duvarı invazyonu, karinayı tutmayan ama 2 cm'den daha yakın, tüm akciğeri kapsayan atelektazi, aynı lobta ayrı tümör nodülleri
T4	Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürrens sinir, özofagus, karina invazyonu ya da aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri
Nx	Lenf nodunun değerlendirilememesi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya hiler ve intrapulmoner lenf nodu metastazı
N2	İpsilateral mediasten ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı

Tablo 4- TNM (7. edisyon)

<b>N3</b>	Kontrlaterale mediastinal, hiler / supraklavikuler / skalen lenf nodu metastazı
<b>Mx</b>	Uzak metastazın değerlendirilememesi
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1a</b>	Karşı tarafta ayrı tümör nodülleri, plevral nodül veya malign plevral- perikardiyal sıvı
<b>M1b</b>	Uzak metastaz

Tablo 5 -TNM evrelendirme 7. edisyon

<b>Gizli karsinom</b>	Tx	N0	M0
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1A</b>	T1a,b	N0	M0
<b>Evre 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>Evre 2A</b>	T1a,b T2a T2b	N1 N1 N0	M0
<b>Evre 2B</b>	T2b T3	N1 N0	M0
<b>Evre 3A</b>	T1, T2 T3 T4	N2 N1,N2 N0,N1	M0
<b>Evre 3B</b>	T4 Herhangi bir T	N2 N3	M0
<b>Evre 4</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

## 2.1.8. TEDAVİ

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) tedavi rehberlerinin önerilerine göre, tedavinin genel prensipleri, göğüs hatalıkları uzmanı, radyolog, göğüs cerrahisi uzmanı, patoloğ, radyasyon onkoloğ ve medical onkoloğün katılımının sağlandığı multidisipliner bir yaklaşımla hastalar ele alınmalıdır.

### 2.1.8.1. Evre 1- 2 Hastalıkta Tedavi

Performansı iyi, kilo kaybı ve komorbiditesi minimal EI, EII ve seçilmiş E IIIA hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Rezeksiyon sonrası adjuvan KT önerilebilir. Cerrahi öncesi değerlendirmeye rağmen birçok hastada torakotomi esnasında çok daha yaygın hastalık saptanır. Hastanın doğru evrelendirilmesi için tüm ipsilateral lenf nodlarının diseksiyonu veya sistemik örnekleme yapmak gerekir. Akciğer rezeksiyon genişliği tümörün boyutu ve lokalizasyonuna göre belirlenir. Tümörün tümü, negatif cerrahi sınırlarla rezeke edilmelidir. Wedge rezeksiyon ve segmentektomi yapılan hastalarda lokal nüks lobektomi ve pnömonektomi yapılanlara göre daha siktir ve standart yaklaşım değildir (43).

### 2.1.8.2. İnoperabl Evre 3 Hastalıkta Tedavi

Evre 3 KHDAK, heterojen bir hasta popülasyonunu kapsar. Bu hastalar lokal-ileri hastalığa sahiptir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesindeki son değişiklikler, en çok bu grup hastayı etkileyecektir. T4, N0 hastalar, Evre 3A olarak yeniden evrelendirilmiştir.

Evre IIIA KHDAK olgularından, T3 (N1) olgularda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeke edilen olgularda torasik RT'ye gerek yoktur. Tam rezeksiyon sağlanmayan olgularda postoperatif RT uygulanabilir. N2 olgularda, "bulky" veya çok istasyonlu nodal lenf nodu tutulumu varsa cerrahi uygulamanın konvansiyonel seçeneklere daha üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. İndüksiyon tedavisine yanıt varsa (evrede küçülme) cerrahi tedavi uygulanabilir. Günümüz koşullarında bu hastalar spiral toraks bilgisayarlı tomografi, mediastinoskopi ya da PET-BT ile değerlendirilmelidir. Tam rezeksiyon sağlanan olgularda postoperatif torasik RT uygulanır. Preoperatif değerlendirmede tek N2 varsa, kapsül invazyonu yoksa, indüksiyon KT ya da KT ve RT sonrası cerrahi tedavi uygundur (44,45).

Evre 3B hastalığı olanlar cerrahi adayı değildir ve genel olarak eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilirler. Eş zamanlı kemoterapi, ardışık kemoterapiye göre daha fazla sağkalım avantajı sağlar ancak toksisite daha sık gözlenir (9).

### 2.1.8.3. Evre 4 Hastalıkta Tedavi

Evre IV olgularda ise temel yaklaşım sisplatin bazlı KT'dir. Kilo kaybı %10'dan fazla olan, serum laktik dehidrogenaz değerleri yüksek olan, ikiden fazla organ metastazı olan olgularda ikinci basamak KT'den fayda beklenmemelidir (44).

## 2.2. YAŞLI HASTADA ONKOLOJİK YAKLAŞIM

### 2.2.1. Genel Bilgiler

Sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşmasıyla toplumda ortalama yaşam süresi uzamakta ve yaşlı nüfus oranı tüm dünyada artmaktadır. Genel olarak genç nüfusa sahip olan ülkemiz için de bu durum geçerlidir. Türkiye istatistik kurumu genel nüfus sayımı verilerine göre ülkemizde 1990 yılında tüm nüfusun %4,3'ünün 65 yaş ve üstü yaş grubunda olduğu, bu oranın 2000 yılında %5,7'ye, 2009 yılında ise %7'ye yükseldiği tespit edilmiştir (46).

Yaklaşık olarak tüm kanserlerin % 60'ı ve kanserden ölümlerin % 70'i altmış beş yaş ve üzerinde meydana gelmektedir (47). Yaşlı hasta tanımı ne olmalıdır? Altmış? Yetmiş? Seksen?. Genellikle bu, hasta popülasyonun sağlık durumunun onkolojik tedavi kılavuzlarıyla birbirine ters düştüğü zamandır. Hastanın kronolojik yaşından ziyade biyolojik yaşı (performans durumu ve eşlik eden hastalıklar) önemlidir. Tedavi ettiğimiz kanserin kendisi değil, kanser hastasıdır (48).

Günümüzde kişinin gerçek biyolojik yaşını belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle yaşlılık tanımlaması için kronolojik yaş kullanılmaktadır. Her ne kadar kronolojik yaşın her zaman "yaşlanma" derecesi ile korele olmadığı bilinse de, genellikle 70 yaş, bazı çalışmalarda ise 65, 75 ya da 80 yaş gibi farklı yaş sınırları, yaşlılık sınırı olarak kullanılmaktadır. Ancak en çok kabul gören sınır, yaşlılıkla ilişkili fizyolojik değişikliklerin giderek artmaya başladığı 70 yaş olmuştur (49). KHKDAK'lı hastaların büyük çoğunluğu yaşlı olmakla birlikte, kanserin optimal tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda, hasta grubu 65 yaş altı hastalardan oluşmaktadır (50).

Yaşlı hastalarda genç hastalara göre yüksek ilaç toksisite oranı, tedaviyi kısıtlayıcı veya hayatı tehdit eden ek komorbid hastalıkların varlığı gibi nedenlerle daha az agresif yaklaşılmaktadır. Kronolojik yaş hastanın tedaviye toleransını göstermez. National Comprehensive Cancer Network ve International Society of Geriatric Oncology geriatric hastaların kanser tedavisinden önce geniş kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir. Değerlendirme hastaların tedaviye uygunluğunu tespit etmek amaçlıdır. Yaşlı hasta grubunda gerek tanı, gerek tedavi ve gerekse izlem yönünden yaşlılığa eşlik edebilecek geriatric sendromlar (demans, depresyon, kemik fraktürleri vb), beslenmede yetersizlik gibi sebeplerle genç hasta grubuna göre farklılıklar oluşabileceği düşünülmektedir. Değerlendirilen kriterler performans durumu (Karnofsky veya ECOG), başka hastalıkların varlığı, zihinsel fonksiyon, beslenme, psikoloji, sosyal ve aile yardımının varlığıdır. Bu değerlendirmeye göre yaşlı hastalar herhangi bir tedavi alamayacaksa tanınal girişimler uygulanmayabilir (51).

Kanserli hastalarda tanı öncesinde kilo kaybı, malnutrisyon, günlük yaşam aktivitelerinde eksiklikler olduğunda daha kısa yaşam sürelerine sahip olmaktadır (52).

Geriatric onkolojide beslenme yetersizliğinin tedavisi, hastanın rehabilitasyonu ve tedavisi için büyük önem taşır. Yaşlılarda beslenme destek ekibi hekim, beslenme uzmanı ve psikolog olmalıdır. Kilo kaybı beslenmenin bozulduğunun ilk işaretidir ve geriatric hastalarda çok sık gözlenir (53). Kilosunun % 5'ini kaybedenlerde iki kat daha fazla ölüm riski gözlenmiştir (54).



Yaşlı hastalarda kanser tedavisi planlanırken her şeyden önce, bireyin işlevsellik düzeyi ve sahip olduğu fizyolojik kapasite iyi değerlendirilmelidir. *Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG, International Society for Geriatric Oncology)* ve *Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN, National Comprehensive Cancer Network)* 65 yaş üzerindeki hastalarda “Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (KGD)” yapılmasını önermektedir. KGD, rutin olarak alınan hikaye ve yapılan fizik incelemede saptanmayan sorunları saptayabilir, tedavi planlamasına yardımcıdır, tedaviye bağlı yan etki ve komplikasyonları öngörebilir, sağkalımı tahmin edebilir, takipler sırasında ortaya çıkan yeni sorunları tespit edebilir (55,56).

KGD'nin bileşenlerini altı başlık altında toplayabiliriz. Bunlar: 1) Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi 2) Komorbid hastalıkların değerlendirilmesi 3) Bilişsel durumun değerlendirilmesi, 4) Beslenme durumunun değerlendirilmesi 5) Psikolojik durum ve sosyal desteğin değerlendirilmesi 6) Kullanılan ilaçların gözden geçirilmesidir. Yaşlı kanser hastasında sistemik tedavi verilmesini engel olabilecek en önemli iki faktör, fonksiyonel durumun bozuk olması ve ciddi komorbid hastalıkların varlığıdır.

### 2.2.2. PERFORMANS DURUMU

Fonksiyonel durum bir kişinin günlük rutin görevlerini yerine getirebilme yeteneği olarak tanımlanır. Kanserli hastalarda fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi için kullanılan ECOG ve Karnofsky performans skalaları yaşlı hastalar için de kullanılmaktadır (tablo 6 ve 7).

Tablo 6- ECOG performans skoru

ECOG	
0	Tam aktif
1	Ağır fiziksel aktivitede kısıtlılık, günlük işlerde kısıtlılık yok
2	Öz bakımını yapabilir fakat günlük aktivitede kısıtlılık var, günün yarısından fazlasını yataktan bağımsız geçiriyor
3	Öz bakımını yaparken kısıtlanma mevcut, günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor
4	Öz bakımını yapamaz; tüm gün yatağa bağımlı

Tablo 7- Karnofsky performans skoru

Yüzde	Fonksiyonel kapasite seviyesi	Tanım
100	Normal,hastalık kanıtı yok	Normal aktivite ve işini yapabilir, özel bakıma gerek yoktur.
90	Normal aktiviteye devam edebilir, hastalığa ait minör semptom ve bulgular	
80	Çaba ile normal aktivite, hastalığa ait bazı semptom ve bulgular	
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işi devam ettiremez	Çalışamaz; evde yaşayabilir ve kişisel ihtiyaçları için çoğukez bakıma ihtiyaç duyar; Değişken derecelerde yardım gereklidir
60	Nadiren yardıma ihtiyaç duyar, ihtiyaçlarının çoğunu giderebilir	
50	Ciddi yardıma ve sık tıbbi bakıma ihtiyacı vardır	
40	Engelli, özel bakım ve yardıma ihtiyacı vardır.	Kendine bakamaz, hastane bakımına ihtiyaç duyar; hastalık hızla ilerleyebilir
30	Ciddi engelli, hastaneye yatırılma endikasyonu vardır	
20	Hastaneye yatışı gereklidir, aktif destek tedavisi gereklidir	
10	Ölüme yakındır	
0	Ölü	

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta seçimi

Çalışmamızda Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniği hasta arşivindeki Evre 3 KHDAK tanılı 65 yaş ve üzeri olan hasta dosyaları retrospektif taranmıştır. Çalışmaya Ekim 2006- Ekim 2014 yılları arasındaki hastalar dahil edildi. Tüm hastaların patolojik tanısı KHDAK'tı. Çalışmaya inoperabl, Evre 3A ve 3B 65 yaş ve üzeri hastalar alındı. Evreleme TNM sisteminin 7. edisyonuna göre yapılmıştır. Klinik bilgilerden cinsiyet, yaş, histolojik subtip, kemoterapi rejimi, performans durumu, kemoterapi ve radyoterapi sonrası yan etkiler kaydedilmiştir. Performans durumu ECOG kriterlerine göre tanımlanmıştır.

#### 3.2. Tedavi

Eş zamanlı kemoradyoterapi seanslarında aşağıdaki kemoterapi rejimleri uygulanmıştır.

Cisplatin- Etoposid (PE) : cisplatin (50mg/m<sup>2</sup>) 1, 8, 29, 36 günlerde ve etoposid (50mg/m<sup>2</sup>) 1-5 gün ve 29-33.gün (toplam 10 gün)

Cisplatin- Docetaxel (PD): docetaxel (20mg/ m<sup>2</sup>) ve cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>) her hafta bir gün.

Carboplatin- Paclitaxel (PC) : Carboplatin (AUC2) ve paclitaxel (45 mg/m<sup>2</sup>) her

hafta bir gün.

Radyoterapi toplam 60 Gy, günlük 2 Gy'e bölünmüş dozlarda, haftada 5 gün toplam 6 hafta uygulanmıştır. Radyoterapi kemoterapinin uygulandığı ilk gün başlanmıştır.

#### 3.3. Toksikite

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yayınladığı toksisite derecelendirme sisteminin 4. versiyonu (v4.03) uygulanmıştır.

#### 3.4. Takip

Tedavi sonrası ilk 2 yıl 3 aylık periyodlarla; fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, toraks BT ile takip yapılmış 2. yıldan sonra 6 aylık periyodlarla kontrol muayeneleri yapılmıştır. Görüntüleme incelemeleri nüksten şüphe edildiği an tekrarlanmıştır. Yanıt kriteri olarak RECIST klavuzu (v1.1) kriterleri kullanılmıştır.

#### 3.5. İstatistiksel analiz

Genel sağkalım (Overall Survival, OS); tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım (Progresyon Free Survival, PFS); tanı tarihinden progresyon/nüks veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. OS ve PFS "Kaplan- Meier yöntemi" ile tahmin edilmiştir ve "log-rank testi" ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız prognostik faktörler için "çok değişkenli cox regresyon analizi" yapıldı. Tedavi grupları arasında toksisite değişkenleri "ki-kare testi" kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışmada p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda Evre 3 KHDAK tanılı 65 yaş ve üzeri olan hasta dosyaları retrospektif taranmıştır. Çalışmaya inoperabl, Evre 3A ve 3B 65 yaş ve üzeri toplam 75 hasta alındı. Hastaların n=12'si (%16) kadın, n=63'ü (%84) erkekti. Ortalama yaş 69,95 ±4,23 (min:65, max:82). Hastalar aldıkları kemoterapi rejimine göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri tablo 8'de gösterilmiştir.

	Carboplatin- Paclitaxel (n=41)		Cisplatin- Docetaxel (n=21)		Cisplatin- Etoposide (n=13)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Yaş (Yıl)</b>						
<i>Medyan</i>	70		70		67	
<i>Dağılım</i>	65-82		65-80		65-74	
65-70 yaş	18	43,9	10	47,6	9	69,2
≥70 yaş	23	56,1	11	52,4	4	30,8
<b>Cinsiyet</b>						
<i>Kadın</i>	10	24,4	0	0	2	15,4
<i>Erkek</i>	31	75,6	21	100	11	84,6
<b>ECOG PS</b>						
<i>PS 0+1</i>	25	61,0	17	81,0	12	92,3
<i>PS 2</i>	16	39,0	4	19,0	1	7,7
<b>EVRE</b>						
<i>3A</i>	22	53,7	9	42,9	8	61,5
<i>3B</i>	19	46,3	12	57,1	5	38,5
<b>Histoloji</b>						
<i>Adeno CA</i>	9	22,0	5	23,8	2	15,4
<i>Skvamöz CA</i>	25	61,0	14	66,7	6	46,2
<i>Diğer</i>	7	17,0	2	9,5	5	38,4

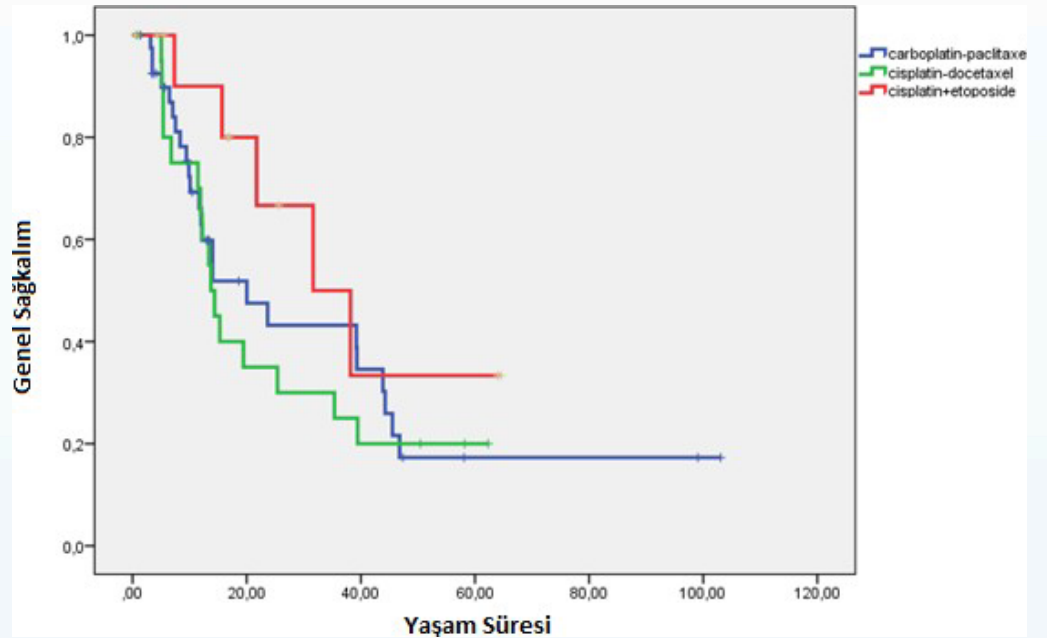
## 4.1. ETKİNLİK KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların tümüne eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) uygulandı. Kemoterapi rejimine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında KRT'ye yanıt değerlendirmesi, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleriyle karşılaştırıldı (tablo 9,10 ve Grafik 1,2).

### 4.1.1. GENEL SAĞKALIM (OS)

Tablo 9 - Genel sağkalım

	n	Olay	Medyan (Ay)	%95 CI
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b>	41	24	20,03	7,53-32,54
<b>Cisplatin-Docetaxel</b>	21	16	13,73	11,54-15,93
<b>Cisplatin-Etoposide</b>	13	5	31,63	13,41-49,86



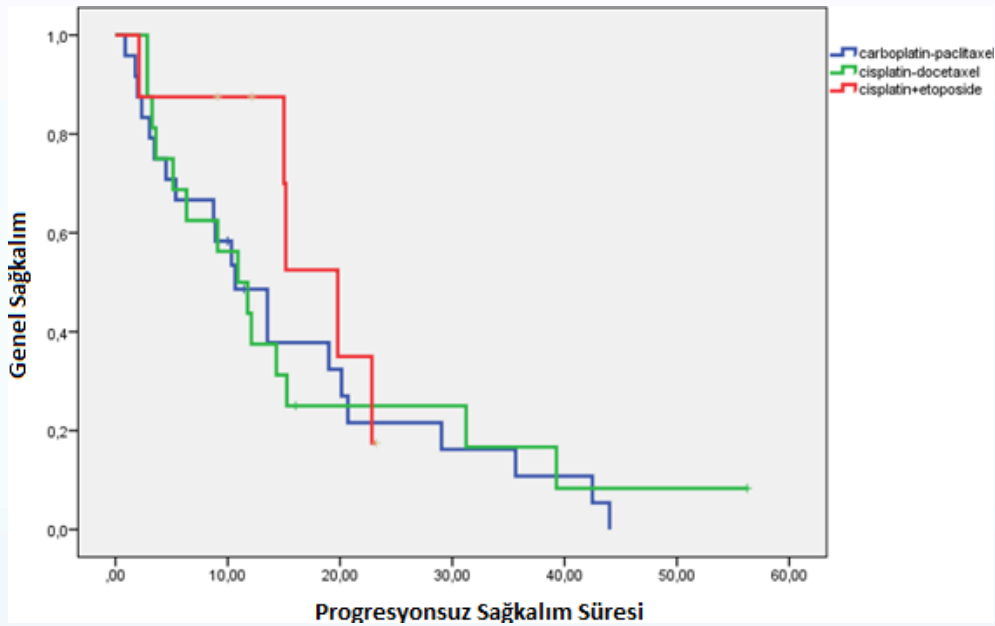
Grafik 1: Kaplan Meier eğrisi, Yaşam süresi ‘ay’ olarak gösterilmiştir.

Carboplatin-Paclitaxel kolunda medyan genel sağkalım (OS) 20 ay (%95 CI 7,53-32,54), Cisplatin-Docetaxel kolunda medyan OS 13,7 ay (%95 CI 11,54-15,93) ve Cisplatin-Etoposid kolunda medyan OS 31,6 ay (%95 CI 13,41-49,86) saptandı. Genel sağkalım süresi bakımından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,322).

#### 4.1.2. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM (PFS)

Tablo 10- Progresyonsuz sağkalım

	n	Olay	Medyan (Ay)	%95 CI
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b>	24	21	10,67	6,03-15,30
<b>Cisplatin-Docetaxel</b>	16	14	10,90	5,67-16,13
<b>Cisplatin-Etoposide</b>	8	5	19,80	14,50-25,10



Grafik 2: Kaplan Meier eğrisi, Yaşam süresi ‘ay’ olarak gösterilmiştir.

Carboplatin-Paclitaxel kolunda medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 10,6 ay (%95 CI 6,03-15,30), Cisplatin-Docetaxel kolunda medyan PFS 10,9 ay (%95 CI 5,67-16,13) ve Cisplatin-Etoposid kolunda medyan PFS 19,8 ay (%95 CI 14,50-25,10) saptandı.

Progresyonsuz sağkalım süresi bakımından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,643$ ).

#### 4.1.3. KEMORADYOTERAPİYE YANIT

Kemoradyoterapiye (KRT) yanıt; Tam yanıt, Kısmi yanıt, Stabil hastalık, İlerleyici hastalık olmak üzere dört farklı kategoride sınıflandırılmıştır. farklı kemoterapi rejiminine alınan yanıtlar Tablo 11 ve 12’de özetlenmiştir.

Tablo 11- Kemoradyoterapiye yanıt değerlendirilmesi				
	KRTYD			
	CR	PR	SD	PD
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b>	6 (%14,6)	23 (%56,1)	2 (%4,9)	10 (%24,4)
<b>Cisplatin-Docetaxel</b>	0 (%0)	11 (%52,4)	4 (%19,0)	6 (%28,6)
<b>Cisplatin-Etoposide</b>	2 (%15,4)	9 (%69,2)	1 (%7,7)	1 (%7,7)

CR: Tam yanıt, PR: Kısmi yanıt, SD: Stabil hastalık, PD: İlerleyici hastalık

Tablo 12- Kemoradyoterapiye yanıt değerlendirilmesi			
	CR+PR+SD	PD	p
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b>	31 (%75,6)	10 (%24,4)	0,279
<b>Cisplatin-Docetaxel</b>	15 (%71,4)	6 (%28,6)	
<b>Cisplatin-Etoposide</b>	12 (%92,3)	1 (%7,7)	

Tablo 11’de tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık gruplar arasında ayrı ayrı ele alınmış ancak hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel yorum yapılamamıştır bu nedenle progresyon saptanmayan hastalar (tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalık) tedavinin etkin olduğu grup olarak sınıflandırılmıştır. (Tablo 12)

Üç grup arasında KRT’ye alınan yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,279$ ).

#### 4.2. TOKSİSİTE KARŞILAŞTIRILMASI

Kemoterapi grupları arasında hematolojik ve non-hematolojik toksisiteler karşılaştırılmıştır (Tablo 13). Ciddi (grad 3 ve 4) yan etkiler açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ciddi kardiyak toksisite Carboplatin-Docetaxel grubunda görülmüş ve yalnız 1 hastada saptanmıştır. Carboplatin-Docetaxel grubunda 5 hastada (%20) ciddi nöropati gelişmiştir. Cisplatin-Docetaxel grubunda 1 hastada (%5) ciddi nöropati saptandı. Diğer toksisite bulguları Tablo 13’te özetlenmiştir.



Tablo 13- Toksikite karşılaştırılması

Toksosite	Gard	Carboplatin- Paclitaxel n (%)	Cisplatin- Docetaxel n (%)	Cisplatin- Etoposide n (%)	p
Mukozit	Hafif	-	6 (75,0)	2 (25,0)	1,000
	Ciddi	-	2 (66,7)	1 (33,3)	
Nötropeni	Hafif	-	5 (100)	-	-
	Ciddi	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	
Anemi	Hafif	4 (36,4)	7 (63,6)	-	-
	Ciddi	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	
Trombositopeni	Hafif	4 (66,7)	2 (33,3)	-	1,000
	Ciddi	1 (100)	-	-	
Nöropati	Hafif	7 (100)	-	-	0,462
	Ciddi	5 (83,3)	1 (16,7)	-	
Ödem	Hafif	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-
KCFT yüksekliği	Hafif	2 (100)	-	-	-
Renal	Hafif	-	2 (100)	-	-
	Ciddi	1 (25)	2 (50)	1 (25)	
Kardiyak	Hafif	-	1 (100)	-	-
	Ciddi	1 (100)	-	-	
İşitme kaybı	Yok	41 (54,7)	21 (28,0)	13 (17,3)	-
Bulantı-kusma	Hafif	5 (38,5)	8 (61,5)	-	-
	Ciddi	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	
FeN	Yok	38 (56,7)	18 (26,9)	11 (16,4)	-
	Var	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	

Hafif: grad 1 ve 2, ciddi : grad 3 ve 4 toksisiteyi tanımlamaktadır. FeN: Febril nötropeni, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri,

Tablo 14'te performans skoruna (PS) göre toksisite karşılaştırması özetlenmiştir. Hospitalizasyon gerektiren toksisite ECOG 2'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık gözlemlenmiştir (p=0,030). ECOG 0 ve 1 grubunda 5 hastada (%9,2), ECOG 2 grubunda 7 hastada (%33) hospitalizasyon gerekmiştir. ECOG 2 grubunda; ciddi kardiyak toksisite 1 hastada (%5), ciddi nötropeni 3 hastada (%15) saptanmıştır. ECOG 0 ve 1 grubunda ise ciddi kardiyak toksiste gözlenmedi, ciddi nötropeni 5 hastada (%9,2) saptandı.

Tablo 14- Performans skoruna göre toksisite karşılaştırılması

Toksiste	Grub	ECOG (0+1) n (%)	ECOG (2) n (%)	p
Mukozit	Hafif	7 (87,5)	1 (12,5)	0,491
	Ciddi	2 (66,7)	1 (33,3)	
Nötropeni	Hafif	3 (60,0)	2 (40,0)	1,000
	Ciddi	5 (62,5)	3 (37,5)	
Anemi	Hafif	7 (63,6)	4 (36,4)	0,505
	Ciddi	3 (100)	-	
Trombositopeni	Hafif	3 (50)	3 (50)	1,000
	Ciddi	1 (100)	-	
Nöropati	Hafif	-	-	0,266
	Ciddi	5 (83,3)	1 (16,7)	
Ödem	Hafif	2 (66,7)	1 (33,3)	-
KCFT yüksekliği	Hafif	-	2 (100)	-
Renal	Hafif	-	2 (100)	0,400
	Ciddi	3 (75)	1 (25)	
Kardiyak	Hafif	1 (100)	-	-
	Ciddi	-	1 (100)	
İşitme kaybı	Yok	54 (72,0)	21 (28,0)	-
Bulantı-kusma	Hafif	8 (61,5)	5 (38,5)	0,642
	Ciddi	3 (42,9)	4 (57,1)	
FeN	Yok	49 (73,1)	18 (26,9)	0,679
	Var	5 (62,5)	3 (37,5)	
Anafilaksi	Yok	54 (72,0)	21 (28,0)	-
Hospitalizasyon	Yok	49 (77,8)	14 (22,2)	0,030*
	Var	5 (41,7)	7 (58,3)	

Hafif: grad 1 ve 2, ciddi : grad 3 ve 4 toksisiteyi tanımlamaktadır. FeN: Febril nötropeni, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri,

Tablo 15'te hastalar yaşa göre 2 gruba ayrılmıştır. 65-70 yaş aralığında n=27 hasta, 70 yaş ve üzeri n=48 hasta vardı. İki grup arasında hematolojik ve non- hematolojik toksisiteler karşılaştırıldı. Nötropeni, anemi ve trombositopeni her iki grupta aynı sıklıkta saptanmıştır p değeri sırasıyla 0,266-1,000 ve 0,426. Non- hematolojik toksisiteler de de istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo 15- Yaş grubuna göre toksisite karşılaştırılması

Toksosite	Grad	65-69 Yaş n (%)	70 Yaş ve üzeri n (%)	p
Mukozit	Hafif	2 (25,0)	6 (75,0)	1,000
	Ciddi	1 (33,3)	2 (66,7)	
Nötropeni	Hafif	1 (20,0)	4 (80,0)	0,266
	Ciddi	5 (62,5)	3 (37,5)	
Anemi	Hafif	6 (54,5)	5 (45,5)	1,000
	Ciddi	2 (66,7)	1 (33,3)	
Trombositopeni	Hafif	2 (33,3)	4 (66,7)	0,429
	Ciddi	1 (100)	0 (0)	
Nöropati	Hafif	2 (28,6)	5 (71,4)	1,000
	Ciddi	1 (16,7)	5 (83,3)	
Ödem	Hafif	2 (66,7)	1 (33,3)	-
KCFT yüksekliği	Hafif	-	2 (100)	-
Renal	Hafif	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000
	Ciddi	2 (50,0)	2 (50,0)	
Kardiyak	Hafif	1 (100)	-	-
	Ciddi	1 (100)	-	
İşitme kaybı	Yok	37 (49,3)	38 (50,7)	-
Bulantı-kusma	Hafif	8 (61,5)	5 (38,5)	0,350
	Ciddi	2 (28,6)	5 (71,4)	
FeN	Yok	32 (47,8)	35 (52,2)	0,480
	Var	5 (62,5)	3 (37,5)	
Anafilaksi	Yok	37 (49,3)	38 (50,7)	-
Hospitalizasyon	Yok	33 (52,4)	30 (47,6)	0,371
	Var	4 (33,3)	8 (66,7)	

#### 4.3. TOLERABİLİTE

Kemoterapinin kesilmesi, değişimi, hastanın tedaviyi reddetmesi ve kemoterapiye bağlı ölümcül toksisite parametreleri değerlendirilerek kemoterapi rejimleri arasında tolerabilite karşılaştırılması yapılmıştır.

Hastalar 3 kemoterapi rejiminde tedavi süresince intolerans ve/veya başka bir nedenle tedaviyi reddetmemiştir.

Kemoterapinin kesilmesi/değiştirilmesi ve ölümcül toksik reaksiyonlar 3 grup arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 16).

Tablo 16- Tolerabilite

		Carboplatin- Paclitaxel n (%)	Cisplatin- Docetaxel n (%)	Cisplatin- Etoposide n (%)	p
KT Kesilmesi	Yok	37 (90,3)	17 (81)	12 (92,4)	-
	Var	4 (9,7)	4 (19)	1 (7,6)	
KT Değişimi	Yok	41 (100)	19 (90,5)	12 (92,4)	
	Var	-	2 (9,5)	1 (7,6)	
Ölümcül Toksosite	Yok	40 (97,6)	20 (95,6)	13 (100)	-
	Var	1 (2,4)	1 (4,7)	-	

KT: Kemoterapi

Carboplatin-Paclitaxel grubunda KT kesilmesi %9,7, Cisplatin-Docetaxel grubunda %19, Cisplatin-Etoposid grubunda %7,6 saptanmıştır. KT değişimi Carboplatin-Paclitaxel kolunda görülmezken Cisplatin-Docetaxel grubunda %9,5 ve Cisplatin-Etoposid grubunda %7,6 görülmüştür. KT'ye bağlı ölümcül reaksiyon Carboplatin-Paclitaxel ve Cisplatin-Docetaxel grubunda 1'er hastada (%2,4- %4,7) görüldü.

Performans skoruna göre tolerabilite karşılaştırması tablo 17’de gösterilmiştir. ECOG 2 performans skoruna sahip hastalarda KT kesilmesi anlamlı olarak daha sık görülmüştür (p=0,012). ECOG 2 grubunda ölümcül toksisite n=2 hastada (%9,5) görülürken diğer grupta ölümcül toksisite görülmemiştir ancak ölümcül toksisite açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,076). KT değişimi açısından farklılık saptanmamıştır (p=1,000).

Tablo 17- Performans skoruna göre Tolerabilite

	ECOG (0+1) n (%)	ECOG (2) n (%)	p
<b>Yok</b>	51 (94,5)	15 (71,5)	<b>0,012*</b>
<b>KT Kesilmesi</b>			
<b>Var</b>	3 (5,5)	6 (28,5)	
<b>Yok</b>	52 (96,3)	20 (95,3)	<b>1,000</b>
<b>KT Değişimi</b>			
<b>Var</b>	2 (3,7)	1 (4,7)	
<b>Yok</b>	54 (100)	19 (90,5)	<b>0,076</b>
<b>Ölümcül Toksikite</b>			
<b>Var</b>	-	2 (9,5)	

Yaş grubuna göre tolerabilite karşılaştırılması tablo 18’de gösterilmiştir. Gruplar arasında KT kesilmesi, değişimi ve ölümcül toksisite açısından anlamlı farklılık saptanmadı (P değeri sırasıyla 1,000- 1,000 - 0,493).

Tablo 18- Yaş grubuna göre tolerabilite

		65-69 yaş n (%)	≥70 yaş n (%)	p
<b>KT Kesilmesi</b>	<b>Yok</b>	33 (50,0)	33 (50,0)	<b>1,000</b>
	<b>Var</b>	4 (44,4)	5 (55,6)	
<b>KT Değişimi</b>	<b>Yok</b>	36 (50,0)	36 (50,0)	<b>1,000</b>
	<b>Var</b>	1 (33,3)	2 (66,7)	
<b>Ölümcül Toksikite</b>	<b>Yok</b>	37 (50,7)	36 (49,3)	<b>0,493</b>
	<b>Var</b>	-	2 (100)	

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokal ileri evre KDAK'ta standart tedavi eş zamanlı kemoradyoterapidir (57). Ancak kanıtı dayalı bu tedavi rejimi; performans durumu iyi, genç-erişkin hastalarda yapılan prospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bilindiği üzere KHDAK ileri yaş hastalığıdır ve çoğunlukla performans durumu iyi olmayan birçok ko-morbid durumları olan geriatrik hastalarda karşımıza çıkmaktadır. İleri yaş hastalarda Evre 3 KHDAK için yapılmış prospektif çalışmalar az sayıdadır ve yeterli veri yoktur.

Güncel araştırmalarda yaşlı hastaların erken evre KHDAK için genç yaş grubuyla aynı tedaviyi aldığı ancak lokal-ileri evre hastaların yeterli tedavi almadığı saptanmıştır. Davidoff ve ark. yapmış olduğu geniş çaplı bir araştırmada (n=6325 hasta, yaş: 66 ve üzeri) hastaların %35'inin tedavi almadığı gösterilmiştir (58). Wang ve ark. yapmış olduğu benzer bir çalışmada (n=4635 hasta, 65 yaş ve üzeri) hastaların %35'inin tedavi almadığı saptanmıştır (59).

Yaşlı Evre 3 KHDAK hastalarında yapılan retrospektif altgrup analizlerinde tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada yaşlı KHDAK'lı hastalarda en iyi yaşam kalitesiyle birlikte survinin kemoterapiyle karşılaştırıldığında tek başına radyoterapiyle olduğu gösterilmiştir (60). Ancak başka bir çalışmada artmış toksisiteye rağmen kemoradyoterapinin yaşlı hastalarda gençlerle aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (61,62). Çalışmamızda ileri yaşa bağlı toksisite artışı saptanmamıştır ancak performans durumu kötüleştikçe toksisitenin arttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle hastanın kronolojik yaşını değil performans durumunu göz önüne almak daha güvenilir ve sağlıklı bir yöntem olacaktır.

Jalal ve ark. yapmış olduğu retrospektif bir analizde 70 yaş ve üzeri, performans durumu iyi KHDAK tanılı hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapinin (KRT) genç hastalarla aynı etkinlikte olduğu rapor edilmiştir (63). Bu konuda yapılmış ilk prospektif, randomize kontrollü çalışma (RKÇ) Atagi ve ark. tarafından yayınlanmıştır. İnoperabl evre 3 KHDAK tanılı toplam 200 hasta (yaş  $\geq 70$ ) randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanırken diğeri tek başına radyoterapi almıştır. Sonuçta KRT grubunda survi, istatistiksel olarak anlamlı, daha uzundu. Ancak KRT grubunda toksisite daha sık gözlemlenmişti (64). Bu çalışma lokal-ileri evre KHDAK tanılı yaşlılarda yapılan ilk prospektif RKÇ'dir. Ancak çalışmadaki hastaların çoğunluğu (%94) PS iyi olan (ECOG 0 ve 1) hastalardan oluşmaktaydı ve sadece düşük doz carboplatin ile kemoterapi uygulanmıştı. Çalışmamızda ise PS iyi olan n=54 (%72) ve PS orta (ECOG 2) n=21 (%28) hasta alındı. Çalışmamız bu yönüyle klinik pratikte daha sık karşılaşılan hasta grubunu kapsamıştır. Çalışmamızda kemoterapi rejimi olarak NCCN klavuzuna uygun olarak erişkinlerde uygulanan standart kemoterapi protokolleri uygulandı ve bu sayede yaşlı hastalarda KT toksisitesini ve güvenilirliğini saptamada erişinlerle karşılaştırılabilir daha objektif veriler elde edildi.

Çalışmamızda kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında Cisplatin-Etoposid (PE) kombinasyonunun diğer iki kombinasyona göre belirgin üstünlüğü göze çarpmaktaydı. PE rejiminde genel sağkalım (OS) medyan 30 ay iken; Carboplatin-Paclitaxel (PC) kolunda 20 ay ve Cisplatin-Docetaxel (PD) kolunda ise 13 ay saptanmıştır. Bu verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlılık düzeyinde etkinlik saptanamamıştır.

Tedavinin etkinliği yanı sıra güvenilirliği önemli bir parametredir ve bu da tedaviye uyumu arttırır ancak kanser tedavisinin prensiplerinde "önce zarar verme" kuralı geçersizdir ve kemoterapi ya da radyoterapi uygulandığında kabul edilebilir yan etkiler her zaman gözlemlenir. Geriatrik hastalar çoklu ilaç kullanımı, ek hastalıklar ve azalan tolerans nedeniyle kemoradyoterapi toksisitesine daha duyarlı ve yatkındırlar

(65). Yaşlı hastalarda yaşla birlikte gelişen fizyolojik değişiklikler de kemoterapi toksisitesinde etkilidir. Yaşla birlikte bağırıktan emilim azalır, dağılımda değişiklikler olur, karaciğer metabolizması azalır ve renal atım azalmaktadır. Yaşlılarda bu değişikliklerin klinik önem derecesi kişiye göre değişir.

Yaşlı ve genç hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapinin güvenilirliğini araştıran retrospektif çalışmalarda yaşlılarda kısa dönem hematolojik ve non-hematolojik toksisiteler daha sık görülmüştür (62,66). Çalışmamızda KT'ye bağlı Grade 4 toksisite 75 hastanın 2'sinde (%2,6) gözlemlendi. Grade 4 toksisite gelişen hastaların biri PC diğeri PD kolundaydı. Her iki hasta da 70 yaş üzeri ve ECOG 2 hasta grubundaydı. Hasta ve olay sayısının kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır ancak ileri yaş ve performans skoru orta (ECOG 2) hastalara KT uygularken bu verilerin dikkate alınması gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmamızda tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etki n=9 (%12) doz azaltımı ve/veya KT değişimi gerektiren yan etki n=3 (%4) saptanmıştır. Hospitalizasyon gerektiren yan etki n=12 (%16) görüldü ancak kemoterapi rejimleri arasında yan etki açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı.

Performans durumu (ECOG 0,1 ve ECOG 2) ile yan etki sıklığı ve ciddiyetinin karşılaştırılmasında ECOG 2 hasta grubunda anlamlı olarak daha sık hospitalizasyon ve KT kesilmesi gözlemlendi.



Çalışmamızda evre 3 KHDAK tanılı 65 yaş ve üzeri geriatric hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar erişkin yaş grubuyla yapılmış çalışmalarla benzer olduğu saptandı. Bu nedenle sadece kronolojik yaş nedeniyle hastaya etkin tedavinin verilmesinden kaçınılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif analize dayanması, hasta sayısının az olması ve sadece ECOG performans skoru ile hastanın performansının değerlendirilmesi çalışmanın zayıf yönleridir. Bu nedenlerle geriatric hastalarda Evre 3 KHDAK'ta etkin ve güvenilir tedavi rejiminin belirlenebilmesi için daha büyük çaplı, randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. ÖZET

Lokal ileri evre KHDAK'ta en etkili tedavi olan eş zamanlı kemoradyoterapinin yaşlılarda etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Bu nedenle çalışmamızdaki amaç giderek artmakta olan geriatric popülasyonda KHDAK'da eş zamanlı kemoradyoterapinin etkinliği ve güvenilirliğini saptamaktır.

Çalışmamızda Evre 3 KHDAK tanılı 65 yaş ve üzeri olan hasta dosyaları retrospektif taranmıştır. Çalışmaya inoperabl, Evre 3A ve 3B 65 yaş ve üzeri toplam 75 hasta alındı. Hastaların n=12'si (%16) kadın, n=63'ü (%84) erkekti. Ortalama yaş 69,95 ±4,23 (min:65, max:82). Hastaların tümüne eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) uygulandı. Kemoterapi rejimine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında KRT'ye yanıt değerlendirmesi, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleriyle karşılaştırıldı.

Carboplatin-Paclitaxel kolunda medyan genel sağkalım (OS) 20 ay (%95 CI 7,53-32,54), Cisplatin-Docetaxel kolunda medyan OS 13,7 ay (%95 CI 11,54-15,93) ve Cisplatin-Etoposid kolunda medyan OS 31,6 ay (%95 CI 13,41-49,86) saptandı. Carboplatin-Paclitaxel kolunda medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 10,6 ay (%95 CI 6,03-15,30), Cisplatin-Docetaxel kolunda medyan PFS 10,9 ay (%95 CI 5,67-16,13) ve Cisplatin-Etoposid kolunda medyan PFS 19,8 ay (%95 CI 14,50-25,10) saptandı. OS ve PFS bakımından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p sırasıyla 0,322 ve 0,643). Cisplatin-Etoposid (PE) kombinasyonunun diğer iki kombinasyona göre belirgin üstünlüğü göze çarpmaktadır ancak verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde hasta sayısının yetersizliği nedeniyle anlamlılık düzeyinde etkinlik saptanamamıştır.

Çalışmamızda tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etki n=9 (%12) doz azaltımı ve/veya KT değişimi gerektiren yan etki n=3 (%4) saptanmıştır. Hospitalizasyon gerektiren yan etki n=12 (%16) görüldü ancak kemoterapi rejimleri arasında yan etki açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı.

Performans durumu (ECOG 0,1 ve ECOG 2) ile yan etki sıklığı ve ciddiyetinin karşılaştırılmasında ECOG 2 hasta grubunda anlamlı olarak daha sık hospitalizasyon ve KT kesilmesi gözlemlendi.

Elde edilen sonuçların erişkin yaş grubuyla yapılmış çalışmalarla benzer olduğu saptandı. Bu nedenle sadece kronolojik yaş nedeniyle hastaya etkin tedavinin verilmesinden kaçınılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif analize dayanması ve hasta sayısının az olması nedeniyle daha büyük çaplı, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539-44.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225-49.
3. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, 2010.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10; 346(2): 92-8.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/ european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-285.
6. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 702-709.
7. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570-7.
8. Fentiman IS, Tireli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *The Lancet* 1990; 335: 1020-2.
9. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase 3 study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage 3 non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2692-2699.

10. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90
11. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;61(4):212-36.
12. [Http://Www .Resmigazete.Gov .T r/Main.Aspx?Home=Http://Www.Resmigazete.Gov.Tr/Eskiler/2008/01/20080119](http://www.resmigazete.gov.tr/Main.aspx?Home=Http://www.Resmigazete.Gov.Tr/Eskiler/2008/01/20080119).
13. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 123:21-49, 2003.
14. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends including cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst 2008;100:1672-1694.
15. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? BMJ 1986;293:1217-1222.
16. Dünya Sağlık Örgütü: Dünya Kanseri Raporu 2008 (Çeviri), Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu, Boyle P, Levin B (eds), Lyon Cedex 08, Fransa, 2008; 390-6.
17. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 1986 Dec;70:51-6.
18. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, et al. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. Int J Cancer 2002; 100: 706-13.
19. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. The guidelines. Chest 2003; 123: 83s-8s.
20. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013.
21. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press. Lyon 2004.
22. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2003; 123: 97s-104s.
23. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition CHEST, 132:149-160, 2007.

24. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
25. Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75: 56-63.
26. Hyde L, Hyde CI. Clinical Manifestations of Lung Cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
27. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population- based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985;56:2107–2111.
28. Rigler LG: The earliest roentgenographic signs of carcinoma of the lung, *JAMA* 195: 655, 1966.
29. Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M et al. Successful lung cancer screening with low-dose helical CT in addition to chest x-ray and sputum cytology: The comparison of two screening periods with or without helical CT. *Radiology* 2000; 217-242.
30. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. editörlüğünde. Akciğer Kanseri içinde .İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57–77.
31. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiotherapie* 2005; 9: 223–229.
32. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Cehst. 1. Baskı. Berlin: springer; 1996: 74-76.
33. Dwamena BA, Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s- Meta- analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-6.
34. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ*. 2005 Feb 26;330(7489):439.
35. ATS Guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
36. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2002;166:1166–1196.
37. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001;56 (suppl 1):i1-i21.
38. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000 Aug;41(8): 1369-79.

39. Hirose T, Mori K, Machida S et al. Computed tomographic fluoroscopy- guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:259-62.
40. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
41. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009 Jul;136(1):260-71.
42. Yurdakul AS. Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi. *Türk Toraks Dergisi*. 2010;11(4):173-80.
43. Ginsberg RJ, Rubinstein LW. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-622; discussion 622-623.
44. Akkoçlu A, Yaman M, Sanal S. Evrelere Göre Tedavi Ve İzlem. Çavdar T, Ekim N (Editörler). *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım*"da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999: S.64-74.
45. Jett J, Scott W, Rivera M. Guidelines On Treatment Of Stage Iııb Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123 Suppl 1:221-5.
46. <http://tuikapp.tuik.gov.tr/nufusmenuapp/menu.zul>
47. Mohila G, Klepin H, Rao A. Considerations and controverseri- es in the management of older patients with advanced cancer. *ASCO 2012 educational book*; 321-327.
48. Ömür Alan, Özge Gürsel, Mustafa Ünsal ve ark. Geriatrik Hastalarda Onkolojik Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 29(Ek sayı 2):94-98, 2013
49. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1741-54.
50. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Un- derrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-tre- atment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061-7.
51. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomo- graphic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
52. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assesment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with can- cer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3620-3627.
53. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585-592.

54. Diehr P, Bild DE, Harris TB, et al. Body mass index and mortality in nonsmoking older adults. *Am J Pub Health* 1998; 88: 623-629.
55. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 241-52.
56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (Accessed on October 20, 2014).
57. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer, NCCN guidelines version 3 (2012). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (giriş tarihi 25 Ocak, 2015).
58. Davidoff AJ, Gardner JF, Seal B et al. Population-based estimates of survival benefit associated with combined modality therapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 934-941.
59. Wang S, Wong ML, Hamilton N et al. Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol* 2012; 30:1447-1455.
60. Movsas B, Scott C, Sause W, et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1143-49.
61. Langer CJ, Hsu C, Curran WJ, et al. Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21 (suppl): abstr 1193.
62. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3201-06.
63. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2011; published online Dec 9. DOI:10.1093/annonc/mdr565.
64. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13: 671-678.



65. Buck MD, Atraja A, Brunker CP, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic records. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 84-92.
66. Rocha Lima CM, Herndon JE, Kosty M, Clamon G, Green MR. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2002; 94: 181-7.

S-100

## Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Ateroskleroz: İnsülin Direnci ve Serum Fetuin-A İle İlişkisi

Uzm. Dr. Arzu Akgül

Ankara Etlük Şehir Hastanesi

### GİRİŞ:

Normal popülasyonda olduğu gibi böbrek nakli yapılan hastalarda da kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Bu grup hastalarda ateroskleroz risk faktörlerini belirleyerek önlemeye çalışmak, hem hasta sağ kalımı hem de allogreft sağ kalımını uzatabilmek için oldukça önemlidir. Böbrek alıcılarında KVH için başlıca risk faktörleri arasında; hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), ileri yaş, sigara içimi, hiperlipidemi ve aile hikayesi gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra böbrek nakli öncesine ait üremik etkenler, vasküler kalsifikasyon, anemi ve volüm yükü gibi nedenler de yer almaktadır. Bütün bunlara ek olarak böbrek nakli sonrası verilen immünoşüpresif tedaviler de KVH riskine katkıda bulunmaktadır (1). Yine son yıllarda yapılan çalışmalar, genel popülasyonda olduğu gibi metabolik sendrom ve insülin direncinin böbrek nakli yapılan hastalarda da KVH riskini arttırdığı, buna ek olarak allogreft disfonksiyonuna da neden olduğu öne sürülmektedir (2).

Vasküler kalsifikasyon bilinen önemli ateroskleroz risk faktörlerindedir. Fetuin-A hem vasküler kalsifikasyonu hem de insülin direncini etkilemesi nedeniyle ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkilidir. Fetuin-A karaciğerden üretilen sistemik kalsifikasyon inhibitörü ve negatif akut faz proteinidir. Ayrıca fetuin-A'nın insülin sensitivitesini düzenleyen, insülin direnci gelişiminde önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. (3-5). Diyaliz hastalarında serum fetuin-A düşüklüğünün KVH morbidite ve mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir (6). Diyalize girmeyen, kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda ise artmış serum fetuin-A düzeyinin başlangıç dönemde ateroskleroz ile ilişkili olabileceği ve mortalite ile ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (7,8).

Karotis intima-media kalınlığının (K-İMK) ultrasonografik olarak ölçümü, vasküler hastalık riski yüksek olan gruplarda erken aterosklerozu belirlemede oldukça güvenilir bir tanı yöntemidir. Bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalarda ve sağlıklı bireylerde K-İMK belirlenerek, nakil hastalarında ateroskleroz risk faktörlerinin araştırılması planlanmıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda böbrek nakli yapılan hastalarda geleneksel aterosklerotik risk faktörleriyle birlikte serum fetuin-A düzeyi ve insülin direncinin K-İMK'na etkisi değerlendirilmiştir.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Mart 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Transplantasyon polikliniğine başvuran böbrek nakli yapılan 103 hasta ve dahiliye polikliniğine başvuran sağlıklı 70 kontrol grubu alındı.

Çalışmaya, 18 yaşından büyük, böbrek nakil süresi en az 6 ay olan böbrek nakli yapılmış hastalar alındı. DM, akut veya kronik enfeksiyonu, akut hepatiti, malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu; 18 yaşından büyük, hipertansiyon, bilinen aterosklerotik kalp hastalığı, DM, böbrek hastalığı, akut veya kronik enfeksiyon bulguları olmayan sağlıklı bireylerden seçildi. Çalışma sırasında hasta grubunda sigara kullanan hasta olmadığından kontrol grubunda da sigara kullanan sağlıklı bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubu ve hasta grubunun nakil öncesi ve sonrasına ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri olarak kaydedildi. Çalışmaya katılan kişilerin hepsine aynı radyolog tarafından, hasta ve kontrol grubunun kliniklerinden habersiz, K-İMK ölçümü yapıldı.

Böbrek nakli yapılmış hastalarının hepsi üçlü immünoşüpresif ilaç protokolü tedavisi alıyordu. 103 hasta prednizolon, 60 hasta siklosporin A(CsA), 43 hasta tacrolimus, 103 hasta MMF kullanıyordu.

JNC VII'ye göre sistolik kan basıncı >140 mmHg, diyastolik kan basıncı >90 mmHg'nın üstünde olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Tüm çalışma grubunun kreatinin klerensi MDRD formülüne göre hesaplandı.

İnsülin direnci tanısında HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-insulin rezistans) indeksi kullanıldı. HOMA-IR = (Açlık insülin düzeyi (microünite/ml) x Açlık kan şekeri) / 22,5 formülü ile hesaplandı.

### İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırma student t-testi ve Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Hastalar, en yüksek, orta ve en düşük serum fetuin-A düzeyine sahip olanlar olmak üzere üç grupta incelendi. Gruplar arasındaki demografik ve biyokimyasal parametreler ANOVA testi (parametrik olmayan değişkenler için Kruskal-Wallis test) kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler % olarak ifade edildi ve bu değerlerin istatistikinde chi-kare ve uygun yerlerde Fisher exact testi uygulandı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik



olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi. K-İMK'nı etkileyen hemodinamik ve biyokimyasal parametreler lineer regresyon analizi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet dağılımı kontrol grubu ile benzer özelliklerde olmasına rağmen, alıcıların VKİ ve kan basıncı değerleri kontrol grubundan daha yüksekti ve istatistiksel olarak farklılık göstermekteydi.

Tablo 1. Alıcı ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Alıcı (n = 103)	Kontrol Grubu (n=70)	P
Cinsiyet (erkek/kadın)	69 / 34	39 / 31	0,1
Yaş (yıl)	35,14 ± 9,51	36,02 ± 9,42	0,6
VKİ ( kg / m <sup>2</sup> )	25,09 ± 5,53	22,96 ± 2,03	0,017*
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	130,43 ± 17,03	120,14 ± 12,27	0,001*
Diastolik kan basıncı (mm/hg)	80,21 ± 11,14	75,85 ± 7,12	0,03*
Ortalama arteriyel kan basıncı (mm/hg)	96,89 ± 12,18	90,28 ± 8,5	0,004*
Hepatit B varlığı (n / %)	7 / % 6,7	-	
Hepatit C varlığı (n / %)	13 / % 12,5	-	
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)	20,5 ± 12,86	-	
Nakil süresi (ay)	54,99 ± 39,51	-	
Verici kaynağı (canlı/ kadavra)	81 / 22	-	
<b>İlaç kullanımı</b>			
Siklosporin (n / %)	60 / % 58,2	-	
Tacrolimus (n / %)	43 / % 41,7	-	
Antihipertansif ilaç (n / %)	55 / % 53,3	-	
Statin (n / %)	37 / % 35,9	-	

Ortalama değerler ±SD olarak belirtildi. Kısaltmalar; VKİ: vücut kitle indeksi \*P < 0,05

Tablo 2’de ise hasta grubunun kontrol grubu ile bazı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Beklenildiği üzere kontrol grubunun kreatinin klerensi daha yüksek ve serum kreatinin değerleri daha düşük bulundu. Bununla birlikte alıcıların kontrol grubuna göre serum kolesterol, trigliserid, HDL, CRP ve HOMA-IR, kalsiyum, PTH değerleri ve K-İMK daha yüksek, serum fetuin-A düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi.

**Tablo 2. Alıcı ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin ve K-İMK karşılaştırması**

	Alıcı (n=103)	Kontrol Grubu (n=70)	P
Total kolesterol (mg/dl)	202,69 ± 49,25	163,42 ± 33,75	<0,001*
LDL (mg/dl)	111,21 ± 37,22	104,8 ± 28,19	0,3
HDL (mg/dl)	61,69 ± 13,96	55,47 ± 15,01	0,02*
Trigliserid (mg/dl)	155,36 ± 74,87	102,05 ± 40,57	<0,001*
Serum kreatinin (mg/dl)	1,54 ± 0,58	0,85 ± 0,16	<0,001*
Kreatinin klerens (ml/dk)	71,49 ± 23,89	102,99 ± 15,65	<0,001*
Albumin (mg/dl)	4,64 ± 0,43	4,68 ± 0,44	0,5
CRP (mg/L)	6,02 ± 9,82	1,62 ± 1,87	0,004*
HOMA-IR	2,9 ± 1,63	1,22 ± 0,77	<0,001*
Kalsiyum (mg/dl)	9,75 ± 0,62	9,56 ± 0,44	0,012*
Fosfor (mg/dl)	3,4 ± 0,65	3,61 ± 0,5	0,058
Ca x P	33,11 ± 6,12	34,45 ± 5,87	0,2
PTH (pg/ml)	127,45 ± 115,34	45 ± 13,83	<0,001*
Fetuin-A (ng/ml)	53,28 ± 18,62	63,40 ± 9,09	0,001*
K-İMK (mm)	0,45 ± 0,17	0,35 ± 0,08	0,001*

Ortalama değerler ±SD olarak belirtildi. Kısaltmalar: LDL: Düşük dansite lipoprotein, HDL: yüksek dansite lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, HOMA-IR: Homestasis model assesment-insulin rezistans, CaxP: kalsiyum fosfor çarpımı, PTH: paratiroid hormon, K-İMK: karotis intima-media kalınlığı, \*P < 0,05

Tablo 3’de alıcıların serum fetuin-A düzeyine göre klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Fetuin-A düzeyi en düşük olan grupta yaş ortalamasının, hepatit B veya C hastalığı oranının arttığı, VKİ, diyaliz süresi ve nakil süresinin gruplar arasında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Gruplar arasında lipit parametrelerinde ve HOMA-IR değerlerinde bir farklılık bulunmadı. Yine gruplar arasında kreatinin klerensi ve serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, PTH düzeylerinin ve kalsiyum x fosfor değerlerinin değişmediği görüldü. Bununla birlikte serum fetuin-A düzeyi en düşük grupta CRP değeri en yüksek saptanırken, fetuin-A düzeyi yüksek grupta CRP düştüğü, serum albumin değerinin arttığı bulundu. Ayrıca, K-İMK fetuin-A düzeyi düşük olan grupta diğer gruplara göre daha yüksek olarak bulundu.

**Tablo 3. Alıcıların serum fetuin-A düzeylerine göre klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması**

	GRUP 1 <sup>£</sup>	GRUP 2 <sup>£</sup>	GRUP 3 <sup>£</sup>	P
Cinsiyet (erkek/kadın)	23 / 10	27 / 8	19 / 16	0,17
Yaş (yıl)	38,8 ± 9,8	35,3 ± 9,1	31,3 ± 8,3	0,005*
VKİ ( kg / m <sup>2</sup> )	25,8 ± 5,0	24,7 ± 5,0	24,5 ± 6,5	0,59
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)	29,8 ± 37,8	19,1 ± 23,5	20,7 ± 22,4	0,25
Nakil süresi (ay)	51,4 ± 38,1	59,6 ± 42,6	51,3 ± 36,3	0,59
Hepatit B veya C varlığı ( n / % )	( 11 / %32,3 )	( 7 / %20 )	0	0,005*
Serum kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,4	0,51
Kreatinin klerens (ml/dk)	70,0 ± 22,1	72,6 ± 25,9	71,7 ± 23,9	0,7
Kalsiyum (mg/dl)	9,74 ± 0,7	9,74 ± 0,6	9,78 ± 0,57	0,9
Fosfor (mg/dl)	3,41 ± 0,69	3,49 ± 0,62	3,4 ± 0,65	0,4
Ca x P	33,1 ± 6,2	33,9 ± 6,0	32,2 ± 6,2	0,5
PTH (pg/ml)	130,8 ± 128,7	129,2 ± 144,6	121,9 ± 66,9	0,9
Total kolesterol (mg/dl)	196,3 ± 42,4	214,4 ± 63,6	194,8 ± 34,4	0,18
LDL (mg/dl)	102,4 ± 31,6	123,3 ± 44,9	105,7 ± 29,3	0,05
HDL (mg/dl)	61,3 ± 12,5	60,7 ± 15,7	62,2 ± 13,9	0,92
Trigliserid (mg/dl)	156,8 ± 75,3	151,5 ± 72,3	158,6 ± 79,6	0,92
Albumin (mg/dl)	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,3	0,02*
CRP (mg/L)	11,1 ± 13,8	3,5 ± 5,3	3,6 ± 6,6	0,001*
HOMA-IR	3,29 ± 1,41	2,65 ± 1,71	2,81 ± 1,81	0,25
K-İMK (mm)	0,55 ± 0,22	0,43 ± 0,14	0,38 ± 0,1	<0,001*

£ Grup 1: fetuin-A düzeyi en düşük olan üçte birlik grup, fetuinA<45,6 ng/ml, n=34, £Grup 2: fetuin-A düzeyi orta olan üçte birlik grup, fetuinA 45,6-60,4 ngU/ml, n=35, £Grup 3: fetuin-A düzeyi en yüksek olan üçte birlik grup, fetuinA>60,4 ng/ml, n=34

Kısaltmalar; VKİ: vücut kitle indeksi, CaxP: kalsiyum fosfor çarpımı, PTH: paratiroid hormon, LDL: Düşük dansite lipoprotein, HDL: yüksek dansite lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, HOMA-IR: Homestasis model assesment-insulin rezistans, K-İMK: karotis intima-media kalınlığı. Ortalama değerler ±SD olarak belirtildi. \*P < 0,05

K-İMK etkileyen parametreler korelasyon analizinde değerlendirildiğinde; K-İMK yaş (r = ,479; p< 0,001), böbrek nakil süresi (r = ,203; p = 0,04) (Şekil 4.4 ), HOMA-IR (r = ,254; p = 0,01) , CRP (r = ,210 ; p = 0,03 ) (Şekil 4.6 ) değeri ile pozitif korele bulunurken, fetuin-A ile negatif korele bulundu (r = -,403; p< 0,001) (Şekil 4.7). K-İMK ile VKİ (r = ,135; p=0,19), sistolik kan basıncı (r = -,035; p=0,72), diyastolik kan basıncı (r = -,111; p=0,26), ortalama arteriyel kan basıncı (r = -,114; p=0,26), diyaliz süresi (r = ,054; p=0,59), kolesterol (r = ,008; p=0,93), LDL (r = -,002; p=0,98), trigliserid (r = ,158; p=0,12), kreatinin (r = ,163; p=0,108), kreatinin klerensi (r = -,537; p=0,13), kalsiyum (r = -,122; p= 0,228), fosfor (r = ,069; p=0,49), kalsiyum fosfor çarpımı (r = ,023; p=0,82) ve PTH (r = ,024; p=0,83) ile arasında korelasyon görülmedi.

K-İMK'nı etkileyen geleneksel ve geleneksel olmayan aterosklerotik risk faktörleri lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; univariyent analizde erkek cinsiyet, yaş, nakil süresi, fetuin-A, HOMA-IR ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Multivariyent lineer regresyon analizinde ise yaş, istatistiksel olarak zayıf da olsa fetuin-A bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: K-İMK'nı etkileyen risk faktörlerinin univariyent ve multivariyent lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Parametreler	Univariyent Analiz		Multivariyent Analiz	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Erkek cinsiyet	<b>0,243</b>	<b>0,013</b>	0,144	0,181
Yaş	<b>0,483</b>	<b>0,001</b>	<b>0,436</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diyaliz süresi (ay)	0,066	0,51	0,111	0,30
Böbrek nakli süresi (ay)	<b>0,203</b>	<b>0,04</b>	0,073	0,50
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,134	0,188	0,035	0,79
Hipertansiyon	-0,008	0,9	- 0,045	0,66
Kolesterol (mg/dl)	0,011	0,9	0,634	0,52
LDL (mg/dl)	0,21	0,84	-0,34	0,89
CRP (mg/L)	<b>0,214</b>	<b>0,03</b>	0,038	0,723
HOMA-IR	<b>0,258</b>	<b>0,009</b>	0,128	0,208
Ca X P	0,044	0,66	0,085	0,385
PTH (pg/ml)	0,019	0,86	- 0,106	0,340
Fetuin-A (ng/ml)	<b>-0,388</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>- 0,229</b>	<b>0,04</b>
Kreatinin klerens (ml/dk)	-0,151	0,13	- 0,188	0,154

Kısaltmalar; VKİ: vücut kitle indeksi, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, CaX P: kalsiyum fosfor çarpımı, PTH: paratiroid hormon, HOMA-IR: Homestasis model assesment insülin rezistansı, CRP: C-reaktif protein. Kalın yazılar: p<0,05.

## TARTIŞMA

Böbrek nakli yapılmış hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni tıpkı diyaliz hastalarında olduğu gibi KVH'dır. Bu nedenle tüm toplumda olduğu gibi böbrek nakilli hastalarda da KVH'nın erken teşhis ve tedavisi, risk faktörlerinin belirlenerek önlem alınması oldukça önemlidir.

Çalışmamızda aterosklerozun erken göstergesi olan K-İMK'nın alıcılarda, benzer demografik özelliklere sahip kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulduk. Çalışmalarda da bizim bulgumuzla uyumlu olarak, böbrek nakli yapılan hastalarda KVH belirtisi olmasa da K-İMK'nın artmış olduğu gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahipti. Hasta grubunun ortalama yaşı çok yüksek olmamasına rağmen, yaş arttıkça K-İMK'nın da arttığını bulduk. Ayrıca tüm KVH risk faktörleri değerlendirildiğinde multivariyent analizde de yaş K-İMK'nı etkileyen risk faktörü olarak önemini korumaktaydı. İleri yaş bilinen KVH risk faktörlerinden biri olup, çalışmaların çoğunda yaşın K-İMK'nın yegane bağımsız ön habercisi olduğunu görmekteyiz (10). Bununla birlikte erkek cinsiyet klasik KVH risk faktörlerinden biri olup bizim hasta grubumuzda da erkek cinsiyet K-İMK'nı etkilemekteydi.

Çalışmamızda da KVH risk faktörlerinden olan sistolik, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı, VKİ, serum total kolesterol, trigliserid değerlerinin alıcılarda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte çalışmamızda lipid parametreleri, kan basıncı değerleri, ortalama arteriyel kan basıncı ve VKİ ile K-İMK arasında bir korelasyon saptayamadık. Çalışmamızın kesitsel olması, kan basıncı değerlerinin ve lipid parametrelerinin dalgalı seyretmesi, antihipertansif ilaç, statin kullanım sürelerinin ve dozlarının heterojen olması nedeniyle hiperlipidemi ve hipertansiyonun K-İMK ile korelasyonunu görememiş olabiliriz. K-İMK'nın böbrek nakil süresi ile zayıf da olsa pozitif korele bulunması, böbrek naklinden sonraki hiperlipidemi ve artmış VKİ'nin etki süresinin de K-İMK'nı etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

İnflamasyonun ateroskleroz oluşumu ve ilerlemesindeki önemi bilinmektedir (11). Yine bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyi alıcılarda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda serum CRP düzeyi arttıkça K-İMK arttığını saptadık. Bu sonuç böbrek nakli yapılan hastalarda inflamasyonun ateroskleroz gelişimindeki rolünü desteklemektedir.

Bilindiği gibi insülin direnci metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda alıcılarda insülin direncini gösteren HOMA değeri kontrol grubundan daha yüksek olarak bulundu. Böbrek nakli yapılan hastalarda immünsüpresif ilaç kullanımı, artmış VKİ, CMV gibi viral enfeksiyonlara sekonder, düşük derecede inflamasyon aktivitesi, insülin direncini artıran faktörlerden bazılarıdır (12). Tüm çalışma hasta grubu steroid ve kalsinörin ilaç kullanmaktaydı. Ayrıca alıcılarda, K-İMK ile HOMA arasında da pozitif korelasyon olduğunu gözlemledik. Böbrek nakli yapılan hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da artmış insülin direnci ile birlikte olan metabolik sendromun KVH insidansını arttırdığı gösterilmiştir (2).

Vasküler kalsifikasyon riski nakil hastalarında diyaliz hastalarından daha az olmakla birlikte, normal popülasyondan daha yüksektir. Çalışmamızda vasküler kalsifikasyon risk faktörlerinden olan serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri alıcılarda ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum kalsiyum ve PTH düzeyinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulduk. Ancak bu vasküler kalsifikasyon risk faktörlerinin K-İMK ile ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde bir ilişki

bulamadık. Böbrek nakli yapılan hastalarda diyaliz hastalarındaki üremi, yüksek serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri, inflamasyon gibi kalsifikasyon risk faktörlerinin ortadan kalkması böbrek nakli yapılan hastalarda vasküler kalsifikasyon progresyonunun yavaşlamasında etkili olabilir (13). Ancak artan risk faktörleri nedeniyle nakil hastalarında, normal popülasyona göre ateroskleroz gelişim oranı daha yüksektir (1).

Fetuin-A da karaciğerden sentezlenen kalsifikasyon inhibitörü bir glikoproteindir. Bizim çalışmamızda serum fetuin-A düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, böbrek nakli yapılan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin daha düşük olduğunu bulduk. Hastalarda serum fetuin-A düzeyinin K-İMK üzerine olan etkisini incelediğimizde, fetuin-A K-İMK ile negatif korelasyon bulunurken, multivaryant analizde de istatistiksel olarak zayıf da olsa K-İMK'ni etkileyen bağımsız risk faktörü olduğunu bulduk. Bilindiği üzere serum fetuin-A düşüklüğü diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun artmasına neden olmaktadır (4). Çalışmamızda bulduğumuz aterosklerozun başlangıcını gösteren K-İMK'nin artması ile düşük fetuin-A düzeyi arasındaki ilişki, diyaliz hastalarında yapılan fetuin-A düşüklüğü ile artmış kardiyovasküler mortalite çalışmalarını desteklemektedir (6,14). Ancak normal popülasyonda ve diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında vasküler kalsifikasyonun erken aşaması olan arteriyel sertliği değerlendiren çalışmalarda, serum fetuin-A yüksekliğinin artmış arteriyel sertlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum fetuin-A'nın diyalize girmeyen hastalarda aterosklerozun erken aşamasında farklı bir etkisi olabileceği tartışılmaktadır (7,8,15). Böbrek nakli yapılan hastalarda ise serum fetuin-A düzeyi ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır. Çağlar ve arkadaşlarının (16) yaptığı bir çalışmada böbrek naklinden 3 ay sonra serum fetuin-A düzeyinin anlamlı olarak arttığı, bununla ilişkili olarak da damar endotel fonksiyonunun düzeldiği ve aterosklerozun gerilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte serum fetuin-A düzeyi nakil sonrası artmasına rağmen kontrol grubuna göre halen daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç bizim bulgumuzla uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızda hastaların nakil öncesi serum fetuin-A düzeyi ölçülmediğinden nakil sonrası fetuin-A düzeyinin nasıl seyir gösterdiği değerlendirilememiştir. Mazzafero ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada (17), diyaliz hastalarına göre böbrek nakli yapılan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin daha normale yakın olduğunu, nakil hastalarında serum vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinin artmasının vasküler kalsifikasyonu önleyebileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada serum fetuin-A düzeyinin normal popülasyonla karşılaştırması yapılmamıştır.

Böbrek nakli yapılan hastalarda serum fetuin-A düzeyini etkileyen risk faktörlerini incelemek amacıyla hastaları serum fetuin-A düzeyine göre üç grupta inceledik. Serum fetuin-A düşük olan grupta yaş ortalamasının diğer gruplardan daha yüksek olduğunu bulduk. Araştırmacılar da yaş arttıkça serum fetuin-A'nın düştüğünü göstermişlerdir (6,8). Yaşlandıkça vasküler kalsifikasyonun artmasının temelinde yaş ile fetuin-A arasındaki bu zıt ilişki de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bununla birlikte, fetuin-A düzeyine göre ayrılan gruplardaki hastaların serum kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri, diyaliz ve nakil süreleri arasında da bir farklılık saptamadık. Kronik böbrek hastalarında yapılan diğer çalışmalarda da serum fetuin-A düzeyi ile kalsiyum, fosfor ve PTH ile bir ilişki bulunamamıştır (6,8).

Fetuin-A gen polimorfizminin de, serum fetuin-A düzeyini etkilediği bilinmektedir. Çalışma hastaları arasında serum fetuin-A düzeyi arasındaki farklılık genetik farklılıktan kaynaklanabilir. Ancak böbrek nakli yapılan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olmasını bu şekilde açıklayamayız. Çalışmamızda hastalar ile kontrol grubu arasında CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ve hastalar kontrol grubuna göre daha inflamedir. Yine alıcıları fetuin-A düzeyine göre gruplara ayırarak incelediğimizde; fetuin-A düzeyi düşük olan grupta inflamasyonun daha belirgin olduğunu ve albumin düzeyinin daha düşük olduğunu bulduk. Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi fetuin-A akut faz reaktanı gibi davranarak inflamasyon durumunda serum düzeyleri düşük seyredebilmektedir (18). Fetuin-A karaciğerden üretilen bir glikoprotein olduğundan, hepatit B veya C'ye sahip hastalarda fetuin-A düzeyinin değişikliğini inceledik. Sonuçta hepatit olan hastaların serum fetuin-A düzeyinin daha düşük olduğunu gördük. Kontrol grubunda hepatit olan hasta olmadığından alıcıların daha düşük fetuin-A düzeyine sahip olmasının nedenlerinden birisi de hepatit olabilir.

Fetuin-A'nın yukarıda bahsettiğimiz tüm bu etkilerinin yanı sıra, DM ve insülin direnci ile de yakından ilişkili olduğu, serum fetuin-A yüksekliğinin insülin direnci gelişimine neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (3-5,18). Bu nedenle serum fetuin-A'nın yüksekliği de, düşüklüğü de ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Ancak bizim çalışmamızda alıcılarda insülin direnci ile fetuin-A arasında bir ilişki bulamadık. Böbrek nakil hastalarında daha önce bahsettiğimiz gibi insülin direncini etkileyen birçok faktörün olması belki de bu sonuçta etkili olabilir. Fetuin-A'nın bu farklı özellikleri diyalize girmeyen evre 2-3 kronik böbrek hastalarında ve normal popülasyonda serum fetuin-A'nın düşüklüğünün değil, yüksekliğinin ateroskleroz ile ilişkili olmasını açıklayan faktörlerden biri olabilir.

## SONUÇ

Tüm popülasyonda olduğu gibi böbrek nakli yapılan hastalarda da KVH en önemli mortalite nedeni olduğundan, bu hastalarda KVH risk faktörlerini belirleyerek önlemeye çalışmak birinci hedefimiz olmalıdır. Çalışmamızda klasik KVH risk faktörlerinin dışında insülin direnci ve düşük serum fetuin-A düzeyinin böbrek nakli yapılan hastalarda erken ateroskleroz gelişimiyle ilişkili olduğu gösterildi. Böbrek nakli yapılan hastalarda düşük serum fetuin-A düzeyinin özellikle inflamasyon ve hepatitten etkilendiği, kreatinin klerensi, serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyinin serum fetuin-A düzeyini etkilemediği tespit edildi. Serum fetuin-A düzeyi ile insülin direnci arasında ise bir ilişki saptanmadı. Farklı popülasyonlarda fetuin-A'nın yüksekliği de düşüklüğü de ateroskleroz risk faktörü olarak bulunmasından dolayı, böbrek nakli yapılan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin seyrini gösteren prospektif uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## REFERANSLAR

- 1-PHAM PT, PHAM PC, DANOVITCH GM. Cardiovascular Disease Posttransplant. *Semin Nephrol* 27 (4): 430-444, 2007.
- 2-COURIVAUD C, KAZORY A, SIMULA-FAIVRE D, CHALOPIN JM, DUCLOUX D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 27; 83(12):1577-81. 2007.
- 3-Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011 May;5(2):124-46. doi: 10.2174/187221411799015372
- 4-MATHEWS ST, SINGH GP, RANALLETTA M, CINTRON VJ, QIANG X, GOUSTIN AS, JEN KL, CHARRON MJ, JAHNEN W, GRUNBERGER G. Improved Insulin Sensitivity and Resistance to Weight Gain in Mice Null for the Ahsg Gene. *Diabetes* 51: 2450-2458, 2002.
- 5-Guo VY, Cao B, Cai C, Cheng KK, Cheung BMY. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol. Jan;*55(1):87-98, 2018.
- 6- WANG AY, WOO J, LAM CW CHAN IH, GAO P, LUI SF, LI PK, SANDERSON JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1676–1685, 2005.
- 7- MEHROTRA R, WESTENFELD R, CHRISTENSON P, BUDOFF M, IPP E, TAKASU J, GUPTA A, NORRIS K, KETTELER M, ADLER S. Serum fetuin-A in non-dialyzed patients with diabetic 1077, 2005.
- 8- IX JH, SHLIPAK MG, SARNAK MJ, BECK GJ, GREENE T, WANG X, KUSEK JW, COLLINS AJ, LEVEY AS, MENON V. Fetuin-A is not associated with mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 72 (11): 1394-9, 2007.
- 9-COFAN F, ARIAS M, NUÑEZ I, COFAN M, CORBELL A, ROSÍCH E, ZAMBÓN D, ROS E, GILABERT R, OPPENHEIMER F, CAMPÍSTOL JM. Impact of carotid atherosclerosis as assessed by b-mode ultrasonography on the evolution of kidney transplantation. *Transplant Proc* 39: 2236-2238, 2007.
- 10-SUN Y, LIN CH, LU CJ, YIP PK, CHEN RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors--an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 164(1): 89-94, 2002.
- 11-Wanner C, Zimmerman J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 61: 99–102, 2002.
- 12-Oterdoom LH, De Vries AP, Gansevoort RT, Van Son WJ, Van Der Heide JJ, Ploeg RJ, De Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 15; 83(1): 29-35, 2007.
- 13-Moe SM, O’neill KD, Reslerova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2387-2393, 2004.
- 14- Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, Van Der Sande FM, Boeschoten EW, Leunissen KM, Krediet RT, Dekker FW; Netherlands cooperative study on the adequacy of Dialysis (NECOSAD). Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 72: 202–207, 2007.
- 15- Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, Motoyama K, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clinical Endocrinology* 66: 246–250, 2007.
- 16-Caglar K, Yilmaz Mİ, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Eyileten T, Sonmez A, Oguz Y, Oner K, Ors F, Vural A, Yenicesu M. Endothelial dysfunction and fetuin A levels before and after kidney transplantation. *Transplantation* 83: 392–397, 2007.
- 17-Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francone M, Sardella D, Taggi F. Serum levels of calcification inhibition proteins and coronary artery calcium score: comparison between transplantation and dialysis. *Am J Nephrol.*27(1):75-83, 2007.
- 18- Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Sep;159(3):352-9. doi: 10.5507/bp.2015.018. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25916279.

S-101

## Atak ve Remisyonlarla Seyreden Multipl Sklerozda Serum Lipid Profilinin Yorgunlukla İlişkisi

Yeliz Çiftçi, Tuğba Korkmaz

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı

**Giriş:** Fiziksel ve/veya zihinsel enerji eksikliği olarak tanımlanan yorgunluk, multipl sklerozda (MS) sık karşılaşılan (%52-%93) ve özür lülük yaratan semptomlardan biridir (1, 2, 3). Serum lipid belirteçlerinin MS’de immun ve nörodejeneratif patofizyolojik süreçte ve hastalık progresyonunda etkili bir faktör olduğu bildirilmektedir (6,7).

**Amaç:** Bu çalışmada, ataklarla seyreden ve remisyon sürecindeki MS tanılı hastalarda serum lipid değerleri ile yorgunluk arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Kliniğimiz MS polikliniğinde düzenli takiplerle izlenen ve son 6 ayda görülmüş, son 30 gün içerisinde atak geçirmemiş ve atak tedavisi almamış 260 kesin MS tanılı erişkin hasta taranmıştır. Yorgunluğu etkileyebileceği için hastalar Beck Depresyon ölçeği, Hamilton Anksiyete ölçeği, Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburg Uyku Kalitesi indeksi ve Mini Mental Durum testi ile duyu durum bozukluğu, uyku bozukluğu ve bilişsel yetersizliği olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Yorgunluğa etkide bulunabilecek solunum, dolaşım, endokrin sistem hastalıkları ile eşlik eden romatizmal ya da başka otoimmün hastalığı olanlar da çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya ataklarla seyreden remisyon dönemindeki multipl skleroz tanılı toplam 31 hasta alınmıştır. Yorgunluk şiddeti ve özür lülük düzeyi Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS, Fatigue Severity Scale) ve genişletilmiş özür lülük durum ölçeği (EDSS) kullanılarak belirlenmiştir. En az 12 saatlik açlık sonrası serum lipid değerleri çalışılmıştır.

**Bulgular :** Hastaların yaş ortalaması 39,4±10,6 yıl ve grubun 67,7’si kadın idi. Lipid profilinde ortalama değerler; LDL-C; 108,6 ±39 mg/dL, HDL-C; 57±17,7 mg/dL, trigliserid; 119,4 ±69,9 mg/dL, total kolesterol:189,5±38,6 mg/dL olarak bulundu. Hastaların 24’ünde (%77,4) yorgunluk saptandı. Genel grubun lipid değerleri ile yorgunluk arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, yorgunluğu olan kadın hastaların HDL-C değerleri yorgunluğu olmayan kadınlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05; sırasıyla 62,1 ±18,4 mg/dL, 78,1±15,3mg/dL). Erkek hastalarda yorgunlukla ilişkili lipid profilinde bir fark izlenmedi.

**Tartışma:** Farklı klinik çalışmalarda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL-C ) kas mitokondrisinde oksidatif solunum indüksiyonu yoluyla kas hasarına ve yorgunluğa sebep olabileceği ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C) yine MS patofizyolojisinde rol alıp, disabiliteye bağlı yorgunluğa sebep olabileceği bildirilmiştir (7,13). Bu çalışmada cinsiyetin HDL-C düzeylerinin yorgunlukla ilişkili olabileceğine dair bulgular saptanmıştır. Ancak, HDL-C düzeyini hastaların günlük fiziksel aktivite seviyesi de etkileyebileceğinden, fiziksel aktivite seviyesinin analizlere katılmamış olması bu çalışmanın eksikliklerindedir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması sebebiyle serum HDL-C düşüklüğünün MS’teki yorgunluk üzerine anlamlı bir etkisi olduğundan bahsetmek mümkün değildir. Daha kapsamlı ve geniş hasta gruplarıyla gerçekleştirilecek, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, yorgunluk, lipid seviyeleri

### Kaynaklar:

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidencebased management strategies for fatigu in multiple sclerosis. Washington, DC, Paralyzed Veterans of America, p.21998.

Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 1994; 21(1): 9- 14

Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. Health Technol Assess. 2000; 4(27):1–61. PMID: 11074395

Ellows K, Uher T, Browne RW, Weinstock-Guttman B, Horakova D, Posova H, et al. Protective associations of HDL with blood-brain barrier injury in multiple sclerosis patients. Journal of lipid research. 2015; 56(10):2010–8. Epub 2015/08/06. <https://doi.org/10.1194/jlr.M060970> PMID: 26243484; PubMed Central PMCID: PMC4583090

Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, Teunissen CE, Rangachari M. Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. 2016; 5:53–65. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.005> PMID: 26856944

Siebel AL, Heywood SE, Kingwell BA. HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential. Front Pharmacol. 2015; 6:258. Epub 2015/11/20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00258> PMID: 26582989; PubMed Central PMCID: PMC4628107

P-001

## İdiyopatik Primer Hipoparatiroidizme Bağlı İntrakraniyal Kalsifikasyon: Fahr Hastalığı

Hasan Yasin Savuranoğlu

Sultanbeyli Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Servisi

**Amaç:** Fahr hastalığı; bazal ganglionlar, subkortikal nükleuslar ve beyaz cevherde bilateral ve sıklıkla simetrik olarak kalsiyum ve diğer minerallerin depolandığı, nörodejeneratif bozukluklar ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Klinik olarak konuşma bozukluğu, yürümede dengesizlik, istemsiz hareketler ya da kas krampları ile başlayıp; tabloya psikoz, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptomlar eşlik edebilmektedir. Bildirimimizin amacı nöropsikiyatrik şikayetleri bulunan ve hipokalsemi kliniği ile gelen hastalarda Fahr hastalığının da ayırıcı tanıda akla gelmesidir.

**Olgu:** 36 yaşındaki kadın hasta ağız çevresinde uyuşma, ellerinde titreme, eklemlerde yaygın ağrı, kas krampları, güçsüzlük, kabızlık, unutkanlık, depresyon için polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde 6 ay önce anksiyete tanısı ile antidepresan ilaç kullanımı öyküsü vardı. Fizik muayenede genel durumu iyi, kooperasyon ve oryantasyon tamdı. Vital bulguları stabil, cildi kuruydu, Nörolojik muayenesinde; DTR lerde azalma, dizartri, serebellar ataksi, bilateral intansiyonel tremor, bilateral dismetri ve bilateral disdiadokokinezi saptandı. Laboratuvar incelemelerinde serum total kalsiyum seviyesi 5,8 mg/dl (N:8,4-10,2), fosfor seviyesi 5,3mg/dl (2,3-4,7), PTH seviyesi 6.1 pg/ml (15-65), TSH 3,5 µIU/mL(0,35-4,94), albumin 4,1 g/dl(3-4,5), kortizol 16,4 µg/dl (3,7-19,4), vit D: 35 ng/mL (>30), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Riegrafisi normaldi. Tiroid ve/veya paratiroid cerrahisi geçirmeyen hastaya mevcut bulgularla idiyopatik hipoparatiroidi tanısı konuldu. Beyin MRG’de Fahr hastalığı ile uyumlu bazal ganglionlarda iskemik gliotik odaklar ve sinyal değişiklikleri olması üzerine, beyin bilgisayarlı tomografisi (BBT) çekildi. BBT’inde; bazal ganglionlar, her iki lentiform nükleus, talamusta, subkortikal alanda, serebellumda yaygın kalsifikasyon görüldü. Hipoparatiroidi ve hipokalsemi tedavisi için kalsiyum replasmanı ve kalsitriol başlandı. Hastanın takiplerinde yaklaşık 3. ayında kalsiyum: 8,7 mg/dL, albumin: 4,7 g/dL, fosfor: 4,1 mg/dL bulundu. Kliniğinde ağız çevresi uyuşmasının ve tremorunun azaldığı görüldü.

**Tartışma:** Fahr hastalığı; kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluğu ile gelişen, çift taraflı simetrik intrakraniyal kalsifikasyon ile seyreden nörodejeneratif bozukluklarla karakterize, sıklıkla asemptomatik seyretmekle beraber nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların da eş zamanlı görülebildiği nadir bir hastalıktır. BBT’de yaygın kalsifikasyonlarla seyreden Fahr hastalığı radyolojik olarak Wilson hastalığı, anoksik, toksik ve bazı postenfeksiyöz nedenlerden ayrılmalıdır.

**Sonuç:** BBT’de yaygın kalsifikasyonlarla seyreden Fahr hastalığı, nöropsikiyatrik rahatsızlıklar ile başvuran hastalarda veya kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluğu saptananlarda açıklanamayan nörolojik şikâyetler geliştiğinde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastamızın, anksiyete öyküsünün ve nörolojik semptomlarının olması, laboratuvarında hipokalsemi ile hipoparatiroidi birlikteliği ve tipik BBT görünümü Fahr hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi.



P-002

## Lorlatinib İlişkili Nadir Görülen Grade 4 Yan Etki Gözlenen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Vakası

Serdar Karakaya

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

### Giriş

Lorlatinib, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılan üçüncü jenerasyon anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosin kinase inhibitörü ve c-ros oncogene 1 kinazdır (1). Lorlatinibin 1. Basamakta değerlendirildiği CROWN çalışmasında en sık gözlenen yan etkiler lipid profili bozuklukları ve ödem iken, görme bozuklukları hastaların %18'inde görülmüş ve grade 3-4 toksisite gözlenmemiştir (2). Lorlatinibe bağlı grade 3-4 görme bozukluklarının yönetimi ile bilgiler literatürde sınırlıdır. Birinci jenerasyon ALK tirozin kinaz inhibitörlerinden krizotinib ile körlük gelişen vakalar bildirilmiştir (3). Bizde lorlatinib ile tedavi sırasında grade 4 görme kaybı olan vakamızı sunmak istedik.

### Vaka

35 yaşında erkek hasta ECOG PS1 ile dispne şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan görüntülemelerinde saptanan sağ akciğer kitlesi biyopsi ve EBUS sonucu akciğer adenokarsinomu olarak raporlandı. Yapılan görüntülemelerde her iki akciğerde mediastende ve kemiklerde metastatik kitleler saptandı. Moleküler analizde ALK rearrangement tespit edildi. Hastaya metastatik birinci basamakta Lorlatinib 100 mg/gün olarak başlandı. Tedavi başlangıcında görme problemi olmayan hastanın tedavinin 1. ayında 1 metre mesafeyi karartı şeklinde görecekle birlikte görme kaybı ile polikliniğimize başvurdu. Kontrol görüntülemeleri istenen hastada PET BT de parsiyel yanıt gözlenirken beyin MRI normal bulgular olarak raporlandı. Göz muayenesinde optik nöropati ile uyumlu görünüm vardı. İlaça ara verilen hastada pulse steroid başlanıp yatırılan hastanın yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı artmış olarak bulundu. Buna yönelik medikal tedavisi düzenlenen hastanın tedavinin 5. gününden itibaren görmede düzelme başladı ve 14.günün sonunda tam görme geri döndü. Görmede düzelme sağlandıktan sonra lorlatinib bir alt dozdan başlandı. Hasta tedavisine ek yan etki gözlenmeden devam ediyor.

### Tartışma

Lorlatinib kullanımı sırasında ciddi oküler toksisite sonucu görme kaybı gelişen vakamızı sunduk. Her ne kadar görme kaybı nedeni multifaktöriyel olsa da olayların oluş sıraları, intrakraniyal görüntülemelerde görme kaybına sebebiyet verecek bulguların olmaması nedeniyle bu duruma sebep olabilecek en olası etken lorlatinib kullanımı olarak düşünüyoruz. Bunlara ek olarak bilateral görme kaybına optik sinir tümör tutulumu olası değildir çünkü hasta hastanın tekrarlayan MRI larda kitle gelişimine dair kanıt yoktu.

Literatürde birinci jenerasyon alk tki olan krizotinib ile ilişkili göz toksisiteleri daha fazla gösterilmiştir (4). Krizotinib de olduğu gibi her ne kadar o oranda olmasa da lorlatinib de klinik çalışmalarında görme bozuklukları görülmüştür (2). Ancak bu çalışmalarda bildirilen yan etkiler daha çok grade 1-2 toksisitelere (2,4). Bununla birlikte görme bozukluğu gelişen yan etkiler her ne kadar grade 1-2 olsa hastaların küçük bir kısmında ciddi toksisite gelişmesi öngörülemez değildir.

Lorlatinib ilişkili görme kaybı ile ilgili literatürde bilgi sınırlıdır. Biz sunmuş olduğumuz vakada lorlatinibe ara vererek steroid başladık diğer taraftan yapılan lomber ponksiyonda görülen BOS basıncı yüksekliğine yönelik tedaviden sonra görme kaybında tamamen düzelme sağladık. Bu noktada görme şikayeti olan hastalarda BOS basıncı ölçülmesi önem arz etmektedir. Görme kaybı gibi ciddi bir yan etkinin en hızlı şekilde tedavisine başlanmasının hastanın görme fonksiyonlarının düzeltilmesindeki başarıda önemli rolü olduğu önceki vaka sunumlarında da gösterilmiştir (5).

Sonuç olarak Lorlatinib kullanan hastada ani gelişen görme kaybında erken müdahale ile ilaca ara vermek, BOS basıncı ölçümüyle bu duruma yönelik tedavi ve steroid bu noktada etkili tedavi seçeneği olabilir.

### Referanslar

- Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. J Med Chem. 2014; 57(11): 4720- 4744
- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(21):2018-2029. doi:10.1056/NEJMoa2027187
- Chun SG, Iyengar P, Gerber DE, Hogan RN, Timmerman RD. Optic neuropathy and blindness associated with crizotinib for non-small-cell lung cancer with EML4-ALK translocation. J Clin Oncol. 2015;33(5):e25-e26. doi:10.1200/JCO.2013.49.1985
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2015 Oct 15;373(16):1582]. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440
- Karakaya S, Yıldırım ÖA, Işık Ş, Yücel Ş, Karadağ İ. Lorlatinib-Related Vision Loss: Two Cases of Non-Small Cell Lung Cancer with Blindness. J Oncol Sci. 2023;9(1):50-2 doi: 10.37047/jos.2022-92714



4. ULUSLARARASI  
**8. İLAÇ VE TEDAVİ  
KONGRESİ**

16-20 Eylül 2023 | Concorde Kongre Merkezi, Bafra - KKTC