



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 57

Sayı/No: 2

Ağustos/August 2019

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/CLINICAL TRIALS

- *Poststroke Epileptik Nöbetlerde Risk Faktörlerinin İncelenmesi*
H.Sabiha TÜRE ve Ark.
- *Demografik Dönüşüm Sürecinde Yaşlı Bakım Vericilerinde Kırılganlık, Bakım Verici Yüküve Beslenme Durumunun Önemi*
Fatma KOCAMAN
- *Endovascular Treatment of Subclavian Artery Stenosis From the Perspective of the Cardiologist: A Tertiary Health Center Experience*
Emre OZDEMİR et al.
- *Tedavi Dirençli Metastatik Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Raltitrexed Tedavisinin Etkinliği ve Güvenirliliği*
Yaşar YILDIZ ve Ark.
- *Is R202 Q Polymorphism Related With Some Atypical Inflammatory Clinical Situations?*
Feride Sinem AKGÜN ve Ark.
- *Geriatrik Romatoid Artritli Hastaların Klinik Özellikleri ve Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların Sonuçları*
Gökhan SARGIN ve Ark.
- *Kalça Kırıklı Yaşlı Hastalarda Erken Cerrahi Tedavinin Ameliyat Sonrası Deliryum Üzerine Etkisi*
Ulaş AKGÜN ve Ark.
- *Perkutan Akciğer Biyopsilerinde Gelişen İyatrojenik Pnömotoraksın Bilgisayarlı Tomografi (BT) Eşliğinde Perkutan Kateterizasyon İle Tedavisi*
Volkan ÇAKIR ve Ark.
- *Kadın Genital Sistemin Nadir Bir Tümörü: Radyoterapi Uygulanmış Vajinal Tümörlü Olguların Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi*
Fatma SERT ve Ark.
- *Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Maternal Serum 25(OH)Vitamin D Düzeylerinin Normal Glukoz Toleransı Olan Gebelerle Karşılaştırılması Ve Gebelik Sonuçlarının Gözlenmesi*
Fatih DEMİR ve Ark.
- *Diabetes Mellitus, Epilepsi, Romatoid Artrit ve Psoriasis Tanılı Hastalarda Depresyon, Anksiyete, Yaşam Kalitesi ve Yeti Yitimi*
Esin EVREN KILIÇASLAN Ve Ark.
- *Popliteal Arter Stenoz ve Oklüzyonlarının Endovasküler Yolla Tedavisi*
Hasanali DURMAZ Ve Ark.
- *Östaki Tüp Çapı, Nazal SeptumDeviasyonu ve Maksiller Sinüzitin Kronik Otitis Media ile İlişkisi*
Merve GÜRSOY Ve Ark.
- *Paratiroid Adenomlarında Cerrahi Tedaviyi Etkileyen Faktörler ve Tedavi Sonuçları*
Selami İlgaz KAYILIOĞLU Ve Ark.
- *New Predictive Markers For Benign Endometrial Lesions:Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratio*
Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU Ve Ark.

OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

- *Ekstra Korporeal Kardiyopulmoner Resüsitasyonun Akut Miyokard Enfarktüs Arrestinde Başarılı Uygulanması: Uzamış KPR'da İnsan mı, Makine mi?*
M. Pehlivan ALTIN Ve Ark.
- *Distal Özofağusta Heterotopik Gastrik Mukoza (İnlet Patç): Olgu Sunumu*
Cenk YAZKAN Ve Ark.
- *Transvers Kolon Adenokarsinomuna Bağlı Gelişen Gastrokolik Fistül: Olgu Sunumu*
Cenk YAZKAN Ve Ark.
- *Aort Koarktasyonu Olan Hastada Cerrahi Stratejimiz: Olgu Sunumu*
Habip ÇAKIR Ve Ark.

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Prof. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Doç.Dr. Gonca Gül BURAL

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Polikliniği*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Prof. Dr. Eray ÇALIŞKAN

VM Kocaeli Medical Park Hastanesi

«EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİMİZ HAKEMLİ BİR DERGİDİR»

Dergimizin Amacı:

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

Dergimizin Kapsamı:

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

Sahibi /Owner

İzmir Hastanelerine

Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik

Derneği Adına

On behalf of the Society of

Aid to Hospitals of İzmir

and Fosterage of Scientific

Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı

Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. A.Akın SİVASLIOĞU

Yönetim Adresi/ Administration address

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt

Tel: 0 232 244 34 38

Dergi

Sekreterliği/Secretary

Aslı GİRİT

4 ayda bir olmak üzere yılda 3
sayı yayınlanır.

Dergi basım ayları

Nisan, Ağustos ve Aralık' tır.

The periodical is published
three times in a year. The
printing months are April,
August and December

Dergimizin web adresi <http://www.egeklunikleritipdergisi.com>

Dergimizin Eski Adı: İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi' dir. (1964-2012)

DANIŞMA KURULU/ADVISORY BOARD

- Uzm. Dr. Gökhan AFACAN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji*
Prof. Dr. Murat AKSUN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Cezmi AKKIN- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz ABD*
Prof. Dr. Galip AKHAN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Enver ALTAS- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., KBB Kliniği*
Prof. Dr. Özgür ASLAN- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Kardiyoloji ABD.*
Prof. Dr. Yüksel ATAY- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Kalp Damar Cer. ABD.*
Doç. Dr. Funda ATAMAZ- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD.*
Uzm. Dr. H. Mücahit ATALAY- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Nükleer Tıp*
Doç. Dr. Çetin AYDIN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Kaan BAL- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Üroloji Kliniği*
Doç. Dr. Uğur BALCI- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Üroloji Kliniği*
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Fizik Tedavi ve Reh. Kliniği*
Uzm. Dr. İlgül BİLGİN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Yeşim BECKMANN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Murat BOZKURT- *Yıldırım Beyazıt Ünv., Ortopedi ve Trav. ABD.*
Prof. Dr. Çağrı BÜKE- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ABD*
Doç. Dr. Abdullah Erdem CANDA- *Ankara Atatürk Eğt. ve Araşt. Hastanesi Üroloji Kliniği*
Prof. Dr. Fulya ÇAKALGAOĞLU- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Prof. Dr. Alpaslan ÇAKAN- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.*
Yrd. Doç. Dr. Gülay OYUR ÇELİK- *İ.K.Ç. Ünv. Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Bölümü*
Doç. Dr. Mehmet ÇELEBİSOY- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Candan ÇİÇEK- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji ABD.*
Doç. Dr. Nihal DEMİREL- *Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hast. Çocuk Hast., Yenidoğan*
Doç. Dr. Çetin DİNÇEL- *Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği*
Prof. Dr. Giuseppe DODI- *Padua University Hospital, First General Surgery Unit*
Doç. Dr. Tuba EDGÜNLÜ- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyoloji ABD.*
Prof. Dr. Oktay ERGENE- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Kardiyoloji ABD.*
Yrd. Doç. Dr. Nazile ERTÜRK- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Cerrahisi ABD.*
Doç. Dr. Demet ETİT- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Leyla GÜLSEREN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Psikiyatri Kliniği*
Doç. Dr. Soner GÜRİSOY- *Dr. Suat Seren Göğüs Hast. Cer. Eğt. Ve Araşt. Hastanesi, Göğüs Cer. Kliniği*
Prof. Dr. Rezzan GÜNAYDIN- *MedicalPark Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon*
Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Kadın Hast. ABD.*
Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Genel Cerrahi Kliniği Kliniği*
Prof. Dr. Mine HEKİMGİL- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji ABD.*
Uzm. Dr. Arif KARAGÖZ- *İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp*
Doç. Dr. Volkan KARACAM- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.*
Prof. Dr. Ali KARAKUZU- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Pelin KARTAL DURMAZLAR- *S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğt. ve Araşt. Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Mustafa KARACELİK- *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi*
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Uzm. Dr. Uğur KOCA- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.*
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.*
Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Biyokimya Laboratuvarı*
Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE- *Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Levent METE- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Psikiyatri Kliniği*
Prof. Dr. Mustafa NİŞANCI- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Plastik Cerrahi Kliniği*
Prof. Dr. Haşim OLGUN- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.*
Prof. Dr. Orhan OYAR- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Radyoloji*
Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- *Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji*
Prof. Dr. F. Esra ÖZER- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Neonatoloji Kliniği*
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- *İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji*
Dr. Cem PEŞKERSOY- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Diş Hekimliği Fakültesi*
Prof. Dr. Peter PETROS- *UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia*
Prof. Dr. Ercan PINAR- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Hüsnü PULLUKÇU- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ABD.*
Prof. Dr. Sülen SARIOĞLU- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Patoloji ABD*
Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Ortopedi Kliniği*
Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği*
Doç. Dr.ERCÜMENT TARCAN- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Op. Dr. Bekir TATAR- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Fatma TATAR- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Prof. Dr. Hasan TATARI- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD.*
Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., İntaniye Kliniği*
Prof. Dr. Sezgin ULUKAYA- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği*
Uzm. Dr. Serap URAL- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Enfeksiyon Hast. Kliniği*
Prof. Dr. Mehmet UĞURLU- *Yıldırım Beyazıt Ünv., Aile Hekimliği ABD.*
Op. Dr. Dilek UYSAL- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- *Uşak Ünv. A.E.A. Hast., Acil Tıp ABD.*
Prof. Dr. İdil ÜNAL- *Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hast., Deri ve Zührevi Hast. ABD.*
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Çocuk Kardiyolojisi*
Prof. Dr. Nur YAPAR- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ABD.*
Doç. Dr. Aşkın YILDIZ- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Seyran YİĞİT- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Prof. Dr. Levent YOLERİ- *Celal Bayar Ünv., Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD.*
Doç. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER- *İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast., Mikrobiyoloji Laboratuvarı*

GENEL BİLGİLER

Ege Klinikleri Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Yılda üç sayı olarak yayımlanır. Basım ayları Nisan, Ağustos ve Aralık'tır. Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, baş editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışman incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarlar çalışmaya direkt olarak katkıda bulunmalıdır. Yazar olarak tanımlanmış tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halin onaylanmasında rol almalıdır. Bilimsel kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

ETİKSEL SORUMLULUK

İnsan çalışmaları ile ilgili tüm makalelerde 'yazılı onamım' alındığını, çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'na

([World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>)

göre yapıldığı ve lokal etik komite tarafından onayın alındığını bildiren cümleler mutlaka yer almalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyleri bildirirken yazarlar; laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilip edilmediğini mutlaka bildirmelidirler.

Ege Klinikleri Tıp Dergisi yazarların cümlelerinden sorumlu değildir. Makale bir kez kabul edildikten sonra derginin malı olur ve dergiden izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel çalışma makaleleri biostatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde net olarak belirtilmelidir (örn, p=0.014).

YAZIM DİLİ

Derginin resmi dilleri Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'nca (www.tdk.gov.tr) www.tdk.gov.tr yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve gramer hataları sunulan verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilir. Yazım ve gramer kurallarına metin yazımı yazarların sorumluluğundadır.

TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Ege Klinikleri Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI TİPLERİ

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutar. Dergi editörü derleme yazımı için yazar veya yazarlardan istekte bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir". Orijinal makaleler 2500 kelime ve 25 kaynaktan fazla olmamalıdır.

Olgu Sunumları: Dergi, tıbbın her alanındaki belirgin öneme haiz olgu sunumlarını yayımlar. Yazar sayısı 6'ya, kaynak sayısı ise 5'i geçmemelidir.

Editör'e Mektup: Metin 400 kelimeyi geçmemeli ve kaynak sayısı ise en fazla 3 olmalıdır (kaynaklardan biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır)

YAZI GÖNDERİMİ

Tüm yazılar elektronik ortamda tdhdergi@yahoo.com adresine gönderilmelidir.

Kapak mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam ismi ve kısa başlığı (karakter sayısı ve boşluklar toplamı 55'i geçmemelidir) olmalıdır. Katkıda bulunanların adlarını ve çalıştıkları kurumları listeleyin. Yazışmaların yapılacağı yazar (yazışma yazarı) belirtilmelidir. Bu yazar yayının basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacaktır. Öte yandan tüm yazarların ORCID numarası da eklenilmeli, ORCID numarası olmayan yazarlar en kısa zamanda edinmelidir. <http://orcid.org> adresinden bireysel ORCID için ücretsiz kayıt oluşturulabilir.

Öz ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. İlaveten 3 adet anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir.

Giriş: Giriş bölümü kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına yönelik temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınıandığını bildirmelidir.

Gereç ve yöntemler: Okuyucunun sonuçları yeniden elde edebilmesi için açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklayın. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaralarını, firma ismini ve adresini (şehir, ülke) belirtin. Tüm ölçümleri metrik birim olarak verin. İlaçların jenerik adlarını kullanın.

Bulgular: Sonuçlar mantıklı bir sırayla metin, tablo ve görüntüler kullanılarak sunulmalıdır. Çok önemli gözlemlerin altını çizim veya özetleyin. Tablo ve metinleri tekrarlamayın.

Tartışma: Çalışmanın yeni ve çok önemli yönlerine, sonuçlarına vurgu yapın. Tartışma bölümü çalışmanın en önemli bulgusunu kısa ve net bir şekilde içermeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Yazarlara, çalışmanın esas bulgularını kısa ve özlü bir paragrafta vurgu yapmaları önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak atanmayan kişilere teşekkür etmelidir.

Kısaltmalar: Kelime veya söz dizimini ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir. Tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Tablolar: Metin içinde tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Her bir tabloya bir numara ve başlık yazın. Tablolar fotoğraf veya grafik dosyası olarak gönderilmemelidir.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" formatını kullanın. Yazar sayısı altı veya daha az ise hepsini, yedi veya daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazın ve 've ark.'ı ilave edin. Dergi isimleri tam olarak verilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Cumulated Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır.

Dergi makaleleri için örnek

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983;148(2):799-802.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

İLETİŞİM

Prof.Dr. A.Akın SIVASLIOĞLU

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0232 244 34 38

e-mail. idhdergi@yahoo.com

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

The Medical Journal of Aegean Clinics is a periodical of the Society of Aid to Hospitals of İzmir and Fostorage of Scientific Investigations. The journal is published three times in a year. The printing months are April, August and December. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the head editor and two peer reviewers.

The study is published once the approval of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers comments.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the

[World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) (<http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) and

that the procedures have been approved by a local ethics committee.

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work.

The Medical Journal of Aegean Clinics takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

STATISTICALLY EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts (e.g. p=0.014).

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by the editor without changing the data presented.

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

COPYRIGHT STATEMENT

A copyright transfer statement indicating that the '*The copyright to this article is transferred to The Medical Journal of Aegean Clinics and will be effective if and when the article is accepted for publication*' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

ARTICLE TYPES

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should not exceed 2500 words and 25 references.

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. The number of authors should not exceed 6 in the case reports.

Letter to the Editor: Text should not exceed 400 words, and include no more than 3 references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All manuscripts must be submitted electronically to the ihdergi@yahoo.com

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page provide the complete title and a running title (not to exceed 55 characters and spaces). List each contributor's name and institutional affiliation. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial office updated with any change in details until the paper is published. All authors are also asked to submit their ORCID number, if they do not have it, it is kindly asked to be enrolled for the number form the webpage of <http://orcid.org>.

Abstract and Key Words: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to three key words in alphabetical order.

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Underline or summarize only the most important observation. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research.

Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

Tables: Tables should be numbered consecutively within the text. Provide a number and title for each table.. Tables should not be submitted as photographs or graphics files.

Figure and table legends: Cite all tables and figures in the text, numbering them sequentially as they are cited. Each figure must have a corresponding legend. The legend must be numbered with a natural number

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. Use of the form of the "Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals" List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add 'et al'. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of cumulated Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for journal articles:

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology* 1983;148(2):799-802.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.

Format for Chapter from a book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery. 1* 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. *Clinical Investigation and Function, 2nd edn.* Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

COMMUNICATION

Prof. A. Akın SİVASLIOĞLU

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, İZMİR/TURKEY

Tel: 0 232 244 34 38

e-mail: idhdergi@yahoo.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/CLINICAL TRIALS

<i>Poststroke Epileptik Nöbetlerde Risk Faktörlerinin İncelenmesi.....</i>	68
<i>Analysis of Risk Factors in Poststroke Seizures</i>	
H.Sabiha TÜRE, Ayten ERFEN,Tülay KURT İNCESU,Galip AKHAN	
<i>Demografik Dönüşüm Sürecinde Yaşlı Bakım Vericilerinde Kırılgnlık, Bakım Verici Yüküve Beslenme Durumunun Önemi.....</i>	75
<i>The Importance of Frailty, Caregiver Burden and Nutritional Statusamong Elderly Caregivers in The Demographic Transition Process</i>	
Fatma KOCAMAN	
<i>Endovascular Treatment of Subclavian Artery Stenosis From the Perspective of the Cardiologist: A Tertiary Health Center Experience.....</i>	81
<i>Subklavian Arter Darlığının Kardiyolog Bakış Açısıyla Endovasküler Tedavisi: Üçüncü Basamak Klinik Deneyimi</i>	
Emre ÖZDEMİR, Sadık Volkan EMREN, Cem NAZLI, Mehmet TOKAÇ, Uğur KARAGÖZ	
<i>Tedavi Dirençli Metastatik Kolorektal Kanseri Tanılı Hastalarda Raltitrexed Tedavisinin Etkinliği ve Güvenirillliği.....</i>	86
<i>The Efficacy and Safety of Raltitrexed Therapy in Patients with TreatmentResistant Metastatic Colorectal Cancer</i>	
Yaşar YILDIZ, Halil TAŞKAYNATAN, Özlem ÖZDEMİR, Ahmet ALACACIOĞLU, Utku OFLAZOĞLU, Yüksel KÜÇÜKZEYBEK	
<i>Is R202 Q Polymorphism Related With Some Atypical Inflammatory Clinical Situations?</i>	91
<i>R 202 Q Polimor fizimibazı tipik inflamatuvar klinik durumlar ile ilişkili midir?</i>	
Feride Sinem AKGÜN, Reşat DABAK, Fatih Öner KAYA, Gülbüz SEZGİN, Elçin AKDUMAN ALAŞEHİR, Oya UYGUR BAYRAMIÇLI, Selim NALBANT	
<i>Geriatrik Romatoid Artritli Hastaların Klinik Özellikleri ve Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların Sonuçları.....</i>	95
<i>Clinical Characteristics of Patients With Geriatric Rheumatoid Arthritis and Outcomes of Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>	
Gökhan SARGIN, Taskin ŞENTÜRK	
<i>Kalça Kırıklı Yaşlı Hastalarda Erken Cerrahi Tedavinin Ameliyat Sonrası Deliryum Üzerine Etkisi.....</i>	100
<i>Effect of Early Surgery of Hip Fractures in Elderly Patients on Postoperative Delirium</i>	
Ulaş AKGÜN, Umur CANBEK, Ayşe Özlem AKGÜN, Nevres Hürriyet AYDOĞAN	
<i>Perkutan Akciğer Biyopsilerinde Gelişen İyatrojenik Pnömotoraksın Bilgisayarlı Tomografi (BT) Eşliğinde Perkutan Kateterizasyon İle Tedavisi.....</i>	105
<i>Treatment of Iatrogenic Pneumothorax in Percutaneous Lung Biopsy by Percutaneous Catheterization with Computed Tomography (CT)</i>	
Volkan ÇAKIR, Ömür BALLI	
<i>Kadın Genital Sistemin Nadir Bir Tümörü: Radyoterapi Uygulanmış Vajinal Tümörlü Olguların Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....</i>	110
<i>A Rare Tumor of Female GenitalSystem: The Evaluation Of Treatment Results Of The Patients With Vaginal Tumor Treated With Radiotherapy</i>	
Fatma SERT, Senem ALANYALI, Arif ARAS, Zeynep ÖZSARAN	
<i>Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Maternal Serum 25(Oh)Vitamin D Düzeylerinin Normal Glukoz Toleransı Olan Gebelerle Karşılaştırılması Ve Gebelik Sonuçlarının Gözlenmesi.....</i>	115
<i>Comparison of Maternal Serum 25 (OH) Vitamin D Levels with Normal Glucose Tolerance and Observing Pregnancy Results in Gestational Diabetes Mellitus Patients</i>	
Fatih DEMİR, Nuri DANIŞMAN, Ayşegül GÜLBAHAR	
<i>Diabetes Mellitus, Epilepsi, RomatoidArtrit ve Psoriasis Tanılı Hastalarda Depresyon, Anksiyete, Yaşam Kalitesi ve Yeti Yitimi.....</i>	122
<i>Depression,Anxiety, Quality of Life and Disability in Patients with Diabetes Mellitus, Epilepsy, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis</i>	
Esin EVREN KILIÇASLAN, Pınar ÇETİNAY, Başak TOKATLIOĞLU,Leyla GÜLSEREN, Korhan Barış BAYRAM, Sıla ŞEREMET UYSAL	
<i>Popliteal Arter Stenoz ve Oklüzyonlarının Endovasküler Yolla Tedavisi.....</i>	128
<i>Endovascular Treatment of Popliteal Artery Stenosis and Occlusion</i>	
Hasanalı DURMAZ, Arda Halil CEYLAN, Onur ERGUN, Erdem BİRGİ, Baki HEKİMOĞLU	
<i>Östaki Tüp Çapı, Nazal SeptumDeviasyonu ve Maksiller Sinüzitin Kronik Otitis Media ile İlişkisi</i>	133
<i>The Relation ship Between Eustachian Tube Diameter, Nasal Septal Deviation and Maxillary Sinusitis with Chronic Otitis Media Östaki Tüp Çapı, Nazal Septum</i>	
Merve GÜRSOY, Yılmaz ÖZKUL, Nezahat KARACA ERDOĞAN, Kenan ÇETİNOĞLU, Berna DİRİM METE	
<i>Paratiroid Adenomlarında Cerrahi Tedaviyi Etkileyen Faktörler ve Tedavi Sonuçları.....</i>	138
<i>Factors Affecting Surgical Treatment of Parathyroid Adenomas and Outcomes of Surgery</i>	
Selami İlğaz KAYILIOĞLU, Önder ÖZCAN, Özcan DERE, Okay NAZLI	
<i>New Predictive Markers For Benign Endometrial Lesions: Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratio.....</i>	143
<i>Bening Endometrial Lezyonlar İçin Yeni Öngörücü Parametreler: Platelet Lenfosit Oranı ve Nötrofil Lenfosit Oranı'</i>	
Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU, Yelda DERE	
OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS	
<i>Ekstra Korporeal Kardiyopulmoner Resüsitasyonun Akut Miyokard Enfarktüs Arrestinde Başarılı Uygulanması: Uzamış KPR'da İnsan mı, Makine mi?.....</i>	148
<i>A Successful Procedure of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Acute Myocardial farction arrest: Prolonged CPR Withhuman, Withmachine?</i>	
Mert Pehlivan ALTIN, Emre ÖZDEMİR, Börteçin EYĞİ, N. Utkan TUNCA, Habib ÇAKIR, İsmail YÜREKLİ	
<i>Distal Özofagusta Heterotopik Gastrik Mukozası (İnlet Patç): Olgu Sunumu.....</i>	152
<i>Heterotopic Gastric Mucosa At Distal Esophagus (InletPatch): Case Report</i>	
Cenk YAZKAN, Özcan DERE, Yelda DERE,Okay NAZLI	
<i>Transvers Kolon Adenokarsinomuna Bağlı Gelişen Gastrokolik Fistül: Olgu Sunumu.....</i>	155
<i>Gastrocolic Fistul a Related To Transvers Colon Adenocarcinoma: Case Report</i>	
Cenk YAZKAN, Cem DÖNMEZ, Özcan DERE, Okay NAZLI	
<i>Aort Koarktasyonu Olan Hastada Cerrahi Stratejimiz: Olgu Sunumu.....</i>	159
<i>Our Surgical Strategy in a Patient With Coarctation Of Aorta: A Case Report</i>	
Habib ÇAKIR, Yüksel BEŞİR, İsmail YÜREKLİ, Hüseyin DURMAZ, Çağrı KANDEMİR, Ali GÜRBÜZ	

Poststroke Epileptik Nöbetlerde Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Analysis of Risk Factors in Poststroke Seizures

H.Sabiha TÜRE* 000-0003-1530-6611

Ayten ERFEN** 000-0002-4751-1823

Tülay KURT İNCESU* 000-0002-0383-0742

Galip AKHAN* 000-0002-7887-343X

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

**Adana Çukurova Dr. Aşkı Tüfekçi Devlet Hastanesi, Adana

Yazışma Adresi: H.Sabiha TÜRE
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji AD
Video-EEG Monitorizasyon Ünitesi
[E-Mail : sabihature@yahoo.com](mailto:sabihature@yahoo.com)

Öz

Amaç: Serebrovasküler hastalıklar semptomatik epilepsinin patogeneğinde önemli bir yere sahip olup yaşlılardaki nöbetlerin en sık nedenidir. Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yatan ve epilepsi polikliniğine ayaktan başvuran serebrovasküler hastalık sonrası nöbet geçiren hastaların demografik bilgileri retrospektif değerlendirilerek inme sonrası epilepsi gelişimini etkileyen verilerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Toplam 150 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar serebrovasküler hastalık sonrası ilk 15 günde nöbet geçirenler erken başlangıçlı, 16. gün ve sonrasında nöbet geçirenlere ise geç başlangıçlı nöbet grubunu oluşturmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların dosya verilerinden demografik ve özgeçmiş özellikleri, inme tipi, inme nedeni, inme lateralizasyonu, tutulan arter alanı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) bulgularına göre inme lokalizasyonu, EEG bulguları, nöbet başlangıç zamanı, nöbet tipi, status ile başvuru, başlanan antiepileptik tedavi bilgileri ve eşlik eden ek hastalıkları kayıt edilmiştir. İnme tipleri iskemik ve hemorajik olarak sınıflandırılmıştır. Lezyonlar yerleşim yerine göre BT veya MRG ile kortikal, subkortikal, kortikosubkortikal olarak 3 gruba; tutulan arter alanına göre de ASA, MCA, PCA olarak ayrılmıştır. Ayrıca Bamford sınıflamasına göre; anterior ve posterior sirkülasyon infarktı olarak da sınıflandırılmıştır.

Bulgular: İskemik inmede daha çok geç başlangıçlı nöbetler görüldükçe; hemorajik inmede daha çok erken başlangıçlı nöbetler görüldü (p=0.005). Kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde nöbetler daha çok geç başlangıçlı iken; primer intraserebral kanamaya bağlı inmelerde daha çok erken başlangıçlı idi (p=0,006). Erken başlangıçlı nöbetler en sık ilk 24 saat içinde gözlenirken (%61,5), geç başlangıçlı nöbetler daha çok ilk 1 yıldan sonra ortaya çıkmıştı (%42,3). Hem erken hem de geç başlangıçlı nöbetlerde en sık MCA, kortikal tutulum ve anterior sirkülasyon tutulumu olduğu, nöbetlerin jeneralize olma oranının daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak da gruplar arasında fark saptanmadı. İskemik ve hemorajik inmelilerde cinsiyet, hemisfer tutulumu, kortikal tutulum arasında fark saptanmadı. Status ile başvurma hemorajik inmelilerde daha sıklıkla (p=0,006).

Sonuç: Çalışmamızda iskemik inmede, kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde daha çok geç başlangıçlı nöbetleri; hemorajik inmede ise daha çok erken başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü sonucuna vardık. Tüm inmeli hastalarda erken ve geç dönemde nöbet gelişebileceği; gerek prognozu gerekse rehabilitasyonu olumsuz yönde etkileyebileceği akıld tutulmalı ve hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Stroke – Semptomatik nöbetler – Epilepsi – EEG

Summary

Introduction: Cerebrovascular diseases (CVD) are the most frequent causes of the seizures in the elderly and important in the pathogenesis of symptomatic epilepsy. In this study, it is aimed to indicate the impact on post stroke epilepsy development by evaluating the former demographic information of inpatients and outpatients who had seizure after cerebrovascular diseases in İzmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital Neurology Clinic.

Material-Method: 150 patients are included in the study. Patients are grouped in two; early onset, having seizure on first 15 days after stroke and; late onset, having seizure on 16th day or later. From patients charts, demographic and past history, type of stroke, reason of stroke, lateralization of stroke, localization of stroke according to the signs of artery area, magnetic rezonans imajination (MRI) or computerized brain tomography (CT), EEG signs, beginning time of seizure, status presence, antiepileptic treatment information and any other additional diseases are recorded. Types of strokes are classified as ischemic and hemorrhage. Lesions are splitted up in three groups according to settlement place; cortical, subcortical and corticosubcortical with MRI and CT. Artery areas classified as ASA, MCA, PCA. Also according to Bumford categorization they are classified as anterior and posterior circulation infarct.

Results: While late onset seizures are seen highly with ischemic stroke, early onset seizures are seen highly with hemorrhagic stroke ($p=0,005$). It is appeared that seizures related to cardioembolism and large artery atherosclerosis are mostly late onset; while seizures related to primer intracerebral hemorrhage are mostly early onset ($p=0,006$). While early onset seizures are seen mostly in first 24 hours (%61,5), late onset seizures are seen highly after the first year (%42,5). It is observed that both early and late onset seizures mostly have MCA, cortical and anterior circulation involvement and they have higher ratio of being generalized. Also no statistical difference is stated between groups. In ischemic and hemorrhagic stroke groups, no difference is stated among gender, hemisphere and cortical involvement. Status epilepticus is more frequent in hemorrhagic stroke ($p=0,006$).

Conclusions: In this study, we conclude that most of late onset seizures are appeared with ischemic stroke with cardioembolic origion and large artery atherosclerosis; and most of early onset seizures are appeared with hemorrhagic stroke. We should keep in mind that all the patient suffering from stroke may have early or late onset seizures and this may effect both prognosis and rehabilitation negatively, so patients have to followed closely

Keywords: Stroke · Symptomatic seizures · Epilepsy · EEG

1.Giriş

Serebrovasküler hastalık (SVH)'lar semptomatik epilepsinin patogeneğinde önemli bir yere sahiptir ve geç yaşta başlayan nöbetlerin en sık nedenidir (1, 2). 60 yaşından sonra başlayan nöbetlerin yaklaşık %50'sinde etyolojik faktör olarak serebrovasküler hastalıklar gösterilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda inme sonrası nöbet sıklığı % 4.4-54 bildirilmiştir (3, 4). İnme sonrası nöbetler 2 grup olarak sınıflandırılmaktadır. İnme sonrası ilk 15 günde gelişen nöbetler erken başlangıçlı, 16. gün ve sonrasında gelişenler ise geç başlangıçlı nöbetler olarak tanımlanmıştır (5). İnme sonrası nöbetlerin yaklaşık %30'u akut dönemde gelişmektedir (1). Bazı çalışmalarda erken başlangıçlı nöbetler geç başlangıçlılara göre epilepsi gelişiminde daha yüksek risklidir (6). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) kriterlerine göre inmeden bir hafta sonra ortaya çıkan iki veya daha fazla nonprovake nöbetler inme sonrası epilepsi (İSE) olarak tanımlanmıştır (7).

Birçok çalışmada yaş, ciddi inme, kortikal inme ve hemorajik inme sıklıkla tetikleyici faktör olarak bulunmuştur. İlk nöbetin zamanı ve inme tekrarı inme sonrası epilepsi gelişiminde diğer tetikleyici faktörler arasındadır. Yine bazı çalışmalarda inme sonrası nöbet gelişmesi için risk faktörleri olarak hemorajik inme, kardiyembolik inme, inme şiddeti, kortikal yerleşim, birden fazla lobun tutulumu gibi faktörler bildirilmektedir (2, 8).

Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde yatan ve epilepsi polikliniğine ayaktan başvuran serebrovasküler hastalık sonrası nöbet geçiren hastalar hasta kayıt sisteminden retrospektif değerlendirilerek poststroke epilepsi gelişimini etkileyen klinik özelliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.Gereç-Yöntem

2.1.Veri Toplama

Hastanemiz Nöroloji Kliniğinde yatan ve epilepsi polikliniğine ayaktan başvuran SVH tanısı sonrası nöbet geçiren hastaların verileri hastanemiz kayıt sisteminden retrospektif olarak toplanmıştır. Çalışmamıza inme öncesinde nöbet öyküsü olan, kranial malignite tanısı olan, serebral venöz tromboz ve subaraknoid kanamalı hastalar dahil edilmemiştir. Toplam 150 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların dosya verilerinden demografik ve özgeçmiş özellikleri, inme tipi, inme nedeni, inme lateralizasyonu, tutulan arter alanı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) bulgularına göre inme lokalizasyonu, EEG bulguları, nöbet başlangıç zamanı, nöbet tipi, status ile başvuru, başlanan antiepileptik tedavi bilgileri ve eşlik eden ek hastalıkları kayıt edilmiştir. Çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no:173).

2.2. Klinik özellikler, tedavi, mortalite ve nöbet rekürrensi

İnme tipleri iskemik ve hemorajik olarak sınıflandırılmıştır. Lezyonlar yerleşim yerine göre BBT veya MRG ile kortikal, subkortikal, kortikosubkortikal olarak 3 gruba; tutulan arter alanına göre de anterior serebral arter (ASA), middle serebral arter (MCA), posterior serebral arter (PCA) infarktları olarak ayrılmıştır. Ayrıca Bamford sınıflamasına göre; anterior ve posterior sirkülasyon infarktı olarak da sınıflandırılmıştır. Hemorajik inme subtiplerine sadece primer intraserebral hemorajiler dahil edilmiştir.

İskemik inme nedenleri TOAST sınıflamasına göre büyük arter ateroskleroza (tromboz veya emboli), kardiyoembolizm, küçük damar oklüzyonu, diğer belirlenen etiyojiler, sebebi belirlenemeyenler olarak 5 ana grupta değerlendirilmiştir.

Hastalar SVH sonrası ilk 15 günde nöbet geçirenler erken başlangıçlı, 16. gün ve sonrasında nöbet geçirenlere ise geç başlangıçlı nöbet grubunu oluşturmak üzere iki gruba ayrıldı. Nöbet tiplerine göre jeneralize ve fokal olarak ayrıldı. Hastalar ayrıca status epileptikus ile başvurmalarına göre de değerlendirildi.

EEG bulguları epileptiform anomali olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta sınıflandırıldı.

Başlanan antiepileptik tedaviler fenitoin, levitirasetam, karbamazepin, sodyum valproat ve lamotrijin gibi etken maddelerine göre değerlendirildi.

2.3. İstatiksel analizler

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22 programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal değerler için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. P değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya inme sonrası nöbet geçiren 67 (%44,7) kadın, 83 (%55,3) erkek olmak üzere toplam 150 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $69,4 \pm 13,3$ (minimum 20- maksimum 100) kadınların yaş ortalaması $70,06 \pm 13,4$, erkeklerin yaş ortalaması $68,87 \pm 13,2$ bulundu. Her iki cins arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,479$).

Hastaların 136'sinin (%90,7) iskemik inme, 14 (%9,3)'ünün hemorajik inme geçirdiği belirlendi. Özgeçmiş özellikleri ve eşlik eden hastalıkları incelendi ve tüm hastalarda en sık eşlik eden ek hastalığın 107 (%71,3) hasta sayısı ile arteriyel hipertansiyon olduğu dikkati çekti. Ayrıca 55 (%36,7) hastada diabetes mellitus, 35 (%23,3) hastada atrial fibrilasyon, 48 (%32,0) hastada kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalıkları gibi diğer kardiyak hastalıklar, 9 (%6) hastada elektrolit bozukluğu (4 hastada hipokalemi, 1 hastada hiperkalemi, 1 hastada hipomagnezemi, 2 hastada hipokalsemi), 1 (%0,6) hastada asit baz dengesizliği (metabolik asidoz) saptandı (Tablo 1).

Kullanılan antiepileptikler açısından değerlendirildiğinde %41,3 (62 hasta) ile en sık fenitoin başlandı, 2. sırada %29,3 (44 hasta) ile levitirasetam başlandı (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

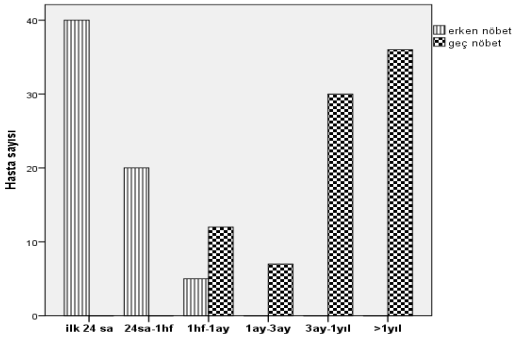
Demografik ve Klinik Özellikler	Toplam n(%)
Cinsiyet n(%)	
Erkek	83 (%55,3)
Kadın	67 (%44,7)
Yaş (yıl\pmSD)	69,4 \pm 13,3
İnme subtipleri n(%)	
İskemik	136 (%90,7)
Hemorajik	14 (%9,3)
Eşlik eden ek hastalıklar	
HT	107(%71,3)35(%23,3)
Dişabet	48(%32,0)
AF	9(%6)
Diğer kardiak hastalıklar	1(%0,6)
Elektrolit bozukluğu	
Antiepileptik tedavi	
Fenitoin	62(%41,3)
Levitirasetam	44(%29,3)
Karbamazepin	21(%14,0)21(%14,0)
Valproik asit	2(%1,3)
Lamotrijin	

İnme sonrası en sık 119 (%79,3) hasta ile anterior bölgesel tutulum olduğu görüldü. Hemisfer tutulumları değerlendirildiğinde sağ hemisfer 61 (%40,7), sol hemisfer 63 (%42,0), bilateral tutulum 26 (%17,3)'tü. Sağ ve sol arasında belirgin fark gözlenmedi. Hastaların 102 (%68,2)'sinde kortikal, 37 (%24,7)'sinde subkortikal, 11 (%7,3)'inde kortikosubkortikal tutulum tespit edildi. Arter sulama alanı gruplarına bakıldığında MCA 104 (%69,3) hasta ile tutulan en sık arterdi. PCA 20 (%13,3), ASA 6 (%4,0) hasta ile sırasıyla 2. ve 3. sıradaydı (Tablo 2).

TOAST sınıflamasına göre etiyojiler olarak 5 ana grupta incelenen hastalarda inmelerdeki en sık neden 64 (%42,7) hasta ile küçük damar oklüzyonuydu. 42 (%28,0) hastada kardiyoembolizm, 22 (%14,7) hastada büyük arter ateroskleroza, 14 (%9,3) hastada primer intraserebral kanama, 4 (%2,7) hastada diğer nedenler saptandı (antifosfolipid antikor sendromu, protrombin ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu, homosistein yüksekliği), 4 (%2,7) hastada neden belirlenemedi (Tablo 2).

Hastaların inme sayısına bakıldığında 101 (%67,3) hastada 1 kez, 39 (%26) hastada 2 kez, 10 (%6,6) hastada 3 ve daha fazla sayıda inme geçirdiği gözlemlendi (Tablo 2).

Nöbetlerin 65'inin (%43,3) erken başlangıçlı (ilk 15 gün), 85'inin (%56,7) geç başlangıçlı (16. günden sonra) olduğu saptandı. İnme sonrası nöbetlerin %26,7'sinin (40 hasta) ilk 24 saatte, %13,3'ünün (20 hasta) 24 saat ile 1 haftada, %11,3'ünün (17 hasta) 1 hafta ile 1 ayda, %20'sinin (30 hasta) 3 ay ile 1 yılda, %24'ünün (36 hasta) 1 yıldan sonra başladığı görüldü (şekil 1).



Şekil 1: İlk nöbet zamanı

Hastaların nöbet tipleri değerlendirildiğinde 117 (%78,0)'sinde genelize nöbet, 33 (%22,0)'ünde fokal başlangıçlı nöbet gözlemlendi. Hastaların status ile hastaneye başvurma sayısı 19 (%12,7)'du. Tüm hastaların sadece 28 (%18,7)'inde EEG'de epileptiform anomali gözlemlendi. Ancak 47 (%31,3) hastanın EEG kaydı sistemden ulaşılamadı (Tablo 2).

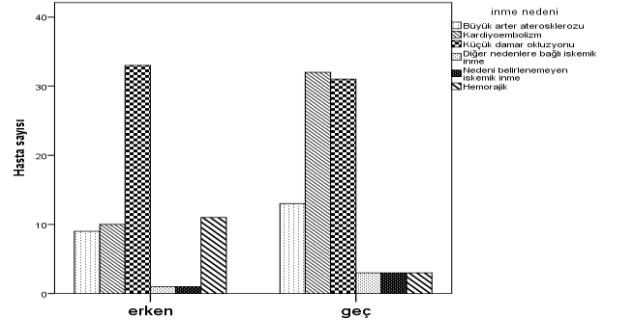
Erken başlangıçlı nöbetlerin 28'i (%43,1) kadın, 37 (%56,9)'si erkekti. Geç başlangıçlı nöbetlerin 39'u (%45,9) kadın, 46'sı (%54,1) erkekti. Her iki cinste de geç başlangıçlı nöbet görülme oranı daha yüksekti. Fakat istatistiksel olarak da cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,732$)(Tablo 2).

Erken başlangıçlı nöbetlerde iskemik inme oranı %83,1 (54 hasta), hemorajik inme oranı %16,9 (11 hasta) idi. Geç başlangıçlı nöbetlerde iskemik inme oranı %96,5 (82 hasta), hemorajik inme oranı %3,5 (3 hasta) idi. İskemik inmede daha çok geç başlangıçlı nöbetler görülürken, hemorajik inmede daha çok erken başlangıçlı nöbetler görüldü. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$) (Tablo 2).

Erken başlangıçlı nöbetlerde sağ ve sol hemisfer tutulumları eşitti (%41,5). Erken başlangıçlı nöbetlerde her iki hemisfer tutulum oranı ise %17 idi. Geç başlangıçlı nöbetlerde sağ hemisfer %40,0 sol hemisfer tutulumu %42,4, her iki hemisfer tutulumu %17,6 idi. Her iki grupta da hemisfer tutulumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,981$). Erken başlangıçlı nöbetlerde kortikal tutulum %60,0 subkortikal tutulum %29,2, kortikosubkortikal tutulum %10,8 idi. Geç başlangıçlı nöbetlerde kortikal tutulum %74,1, subkortikal tutulum %21,2, kortikosubkortikal tutulum %4,7 idi. Erken ve geç başlangıçlı nöbetler arasında lokalizasyon açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,143$) (Tablo 2). Hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı nöbetlerde anterior dolaşım tutulum oranı posterior dolaşım tutulumundan fazlaydı (sırasıyla %72,3, %84,7) ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,146$).

Benzer şekilde MCA tutulum oranı da her iki grupta (sırasıyla %60,0 %76,5) ASA ve PCA'ya göre fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,149$)(Tablo 2).

Erken başlangıçlı nöbetlerdeki inme nedenlerine bakıldığında; 33 hastada küçük damar oklüzyonu (%50,8), 11 hastada primer intraserebral kanama (%16,9), 10 hastada kardiyembolizm (%15,4), 9 hastada büyük arter aterosklerozu (%13,8), 1 hastada homosistein yüksekliği (%1,5) saptanırken, 1 hastada neden belirlenemedi. Geç başlangıçlı nöbetlerdeki inme nedenlerinceyse 32 hastada kardiyembolizm (%37,6), 31 hastada küçük damar oklüzyonu (%36,5), 3 hastada primer intraserebral kanama (%3,5), 3 hastada diğer nedenler (%3,5) (antifosfolipid antikor sendromu, protrombin ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu, homosistein yüksekliği saptanırken, 3 hastada ise neden belirlenmedi (%3,5). Kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelere daha çok geç başlangıçlı nöbet görülürken; primer intraserebral kanamaya bağlı inmelere daha çok erken başlangıçlı nöbetler görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,006$) (Şekil 2, Tablo 2).



Şekil 2: Erken ve geç nöbetlerin inme nedenlerine göre dağılımı

Geç başlangıçlı nöbetlerin %8,3'sinde (7 hasta) inme sayısı 3 ve daha fazlasıyken bu oran erken başlangıçlı nöbetlerde %4,6'dı (3 hasta). İstatistiksel olarak da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,625$) (Tablo 2).

Hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı nöbetlerde jeneralizasyon oranı jeneralize olmayan nöbetlere göre daha sık görülmeyle birlikte istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla %73,8, %81,2 $p=0,283$). Status epileptikus ile başvurma erken başlangıçlı nöbetlerin %10,8'sinde görülürken; geç başlangıçlı nöbetlerin %14,1'inde görüldü ve aralarında istatistiksel olarak da fark saptanmadı ($p=0,541$). EEG'de epileptiform anomali erken başlangıçlı nöbetlerde 14 hastada (%21,5), geç başlangıçlı nöbetlerde 14 hastada (%16,5) görüldü ve istatistiksel olarak da anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,332$) (Tablo 2).

Tablo 2: Erken ve geç başlangıçlı nöbetlerde demografik, klinik ve EEG özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Toplam n(%)	Erken başlangıçlı nöbet (n=65)	Geç başlangıçlı nöbet (n=85)	p değeri
Cinsiyet				
Erkek	83 (%55,3)	37 (%56,9)	46 (%54,1)	0,732
Kadın	67 (%44,7)	28 (%43,1)	39 (%45,9)	
İnme subtipleri				
İskemik	136 (%90,7)	54 (%83,1)	82 (%96,5)	0,005
Hemorajik	14 (%9,3)	11 (%16,9)	3 (%3,5)	
Hemisfer tutulumu				
Sağ	61 (%40,7)	27 (%41,5)	34 (%40,0)	0,981
Sol	63 (%42,0)	27 (%41,5)	34 (%42,4)	
Bilateral	26 (%17,3)	11 (%17,0)	15 (%17,6)	
İnme Lokalizasyonu				
Kortikal	102 (%68,0)	39 (%60,0)	63 (%74,1)	0,143
Subkortikal	37 (%24,7)	19 (%29,2)	18 (%21,2)	
Kortikosubkortikal	11 (%7,3)	7 (10,8)	4 (%4,7)	
İnmede bölgesel tutulum				
Anterior dolaşım	119 (%79,3)	47 (%72,3)	72 (%84,7)	0,146
Posterior dolaşım	21 (%14,0)	13 (%20,0)	8 (%9,4)	
Anterior+posterior dolaşım	10 (%6,7)	5 (%7,7)	5 (%5,9)	
İnmede arteriyel tutulum				
MCA	104 (%69,3)	39 (%60,0)	65 (%76,5)	0,149
ASA	6 (%4,0)	4 (%6,2)	2 (%2,4)	
PCA	20 (%13,3)	12 (%18,5)	8 (%9,4)	
MCA+ASA	8 (%5,3)	4 (%4,2)	4 (%4,7)	
MCA+PCA	10 (%6,6)	4 (%4,2)	6 (%7,1)	
MCA+ASA+PCA	2 (%1,3)	2 (%3,1)	0 (%0,0)	
İnme nedeni				
Büyük arter aterosklerozi	22 (%14,7)	9 (%13,8)	13 (%15,3)	0,006
Kardiembolizm	42 (%28,0)	10 (%15,4)	32 (%37,6)	
Küçük damar oklüzyonu	64 (%42,7)	33 (%50,8)	31 (%36,5)	
Diğer nedenlere bağlı	4 (%2,7)	1 (%1,5)	3 (%3,5)	
Nedeni belirlenemeyen	4 (%2,7)	1 (%1,5)	3 (%3,5)	
Primer intraserebral kanama	14 (%9,3)	11 (%16,9)	3 (%3,5)	
İnme sayısı				
1	101 (%67,3)	39 (%72,3)	54 (%63,5)	0,625
2	(%26)	15 (%23,1)	24 (%28,2)	
3	6 (%4,0)	2 (%3,1)	4 (%4,7)	
4	2 (%1,3)	1 (%1,5)	1 (%1,2)	
5	2 (%1,3)	0 (%0,0)	2 (%2,4)	
Nöbet tipi				
Jeneralize olan	33 (%22,0)	48 (%73,8)	69 (%81,2)	0,283
Jeneralize olmayan	117 (%78,0)	17 (%26,2)	16 (%18,8)	
Status ile başvuru				
Var	19 (%12,7)	7 (%10,8)	12 (%14,1)	0,541
Yok	131 (%87,3)	58 (%89,2)	73 (%85,9)	
EEG'de epileptiform anomali				
Var	28 (%18,7)	14 (%21,5)	14 (%16,5)	0,332
Yok	75 (%50,0)	28 (%43,1)	47 (%55,3)	
EEG yok	47 (%31,3)	23 (%35,4)	24 (%28,2)	

SVH sonrası nöbet geçiren 150 hastanın 136'sı (%90,7) iskemik inmeli, 14'ü (%9,3) hemorajik inmeliydi. İskemik inmelilerin 64'ü (%47,1) kadın, 72'si (%52,9) erkekti. Hemorajik inmelilerin 3'ü (%21,4) kadın, 11'i (%78,6) erkekti. Her iki cinsiyette de iskemik inme görülme oranı daha fazlaydı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,066$). İskemik inmeli ve hemorajik inmelilerdeki nöbetlerin jeneralize olma oranı jeneralize olmayana göre daha sık görüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak da fark bulunmadı (sırasıyla %77,2 %85,7 $p=0,464$). Status ile başvurma iskemik inmelilerin %10,3 ünde görülürken, hemorajik inmelilerin %35,7'sinde görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). İskemik inmelilerde EEG'de epileptiform anomali görülme oranı hemorajik inmelilerden fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla %19,1, %14,3, $p=0,018$) (Tablo 3).

Tablo 3: İskemik ve hemorajik tip inmelerde Erken ve geç başlangıçlı nöbetlerde cinsiyet dağılımı, nöbet tipi, status ile başvuru, EEG anomalisinin karşılaştırılması

Veriler	İskemik inme (n=136)	Hemorajik inme (n=14)	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	72 (%52,9)	11 (%78,6)	0,066
Kadın	64 (%47,1)	3 (%21,4)	
Nöbet tipi			
Jeneralize	105 (%77,2)	12 (%85,7)	0,464
Fokal	31 (%22,8)	2 (%14,3)	
Status ile başvuru			
Var	14 (%10,3)	5 (%35,7)	0,006
Yok	122 (%89,7)	9 (%64,3)	
EEG'de epileptiform anomali			
Var	26 (%19,1)	2 (%14,3)	0,018
Yok	72 (%52,9)	3 (%21,4)	
EEG yok	38 (%28,0)	9 (%64,3)	

4. Tartışma

SVH sonrası erken ve geç başlangıçlı nöbetlerin patofizyolojik mekanizmaları birbirinden farklıdır. Erken başlangıçlı nöbetlerin elektiriksel olarak duyarlılaşmış dokuya yol açan hücrel biyokimyasal disfonksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Akut iskemide glutamat konsantrasyonu hücre dışında artar; bu da nöronal exitotoksisteye neden olur, elektrolit dengesi bozulur, fosfolipit membranları parçalanır ve serbest yağ asitleri salınır. Tüm bunlar akut stroke sonrası penumbra alanında görülür (10, 11). Dolayısı ile infarkt sonrası penumbra alanı, akut semptomatik nöbetlerin olası kaynağı olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı nöbetlerin ise gliosis ve meningoserebral nedbe dokusuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Membran yapısının değişmesiyle, deafferantasyon oluşmakta, nöronal kayıpla, kolleteral tomurcuklanma ve dolayısıyla hipereksitabilite meydana gelmekte; nöronlar yeterince senkronize olunca epilepsi ortaya çıkmaktadır (12).

Erken başlangıçlı nöbetlerde iskemik inme %83,1 (54/65 hasta), hemorajik inme %16,9 (11/65 hasta) iken, geç başlangıçlı nöbetlerde iskemik inme %96,5 (82/85 hasta), hemorajik inme %3,5 (3/85 hasta) bulundu. İskemik inmeli hastalarda daha çok geç başlangıçlı nöbetler görülürken; hemorajik inmeli hastalarda daha çok erken başlangıçlı nöbet görüldü. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Kumral ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde iskemik inmeli hastalarda daha çok geç başlangıçlı nöbetler görülmüştür (13). Yine çalışmamızla benzer şekilde Sung ve Chu yapmış oldukları bir çalışmada, hemorajik inmeli hastalarda erken nöbet insidansının geç başlangıçlı nöbetlere göre daha yüksek oranda saptamışlardır (14).

Bunun da sebebinin hemorajik inmede erken dönemde meydana gelen yer kaplayıcı kitle etkisi, fokal iskemi ve hemosiderin gibi kan ürünlerinin birlikteliğinden dolayı olduğu öne sürülmüştür (15). Literatüre bakıldığında epileptogenez açısından iskemik inme ile hemorajik inme birbiri ile karşılaştırıldığında; hemorajik inmeli lezyonlarda epilepsi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16, 17). Kammersgaard ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hemorajik inmenin iskemik inmeye göre üç kat daha fazla epilepsi gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (18). Bladin ve ark.'da hemorajik inmeyi nöbet gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir (15).

Çalışmamızda SVH sonrası nöbet geçiren 150 hastanın %44,7'si (67 hasta) kadın, %55,3'ü (83 hasta) erkek hastadır. Erken başlangıçlı nöbetlerin %43,1'i kadın (28/65) %56,9'u erkek (37/65) iken, geç başlangıçlı nöbetlerin %45,9'u kadın (39/85), %54,1'i erkek hastadır (46/85 hasta). Her iki cinsten de geç başlangıçlı nöbetlerin görülme oranı daha fazlaydı ve cinsiyetler arası fark saptanmadı. Literatüre bakıldığı zaman bizim sonuçlarımızla benzer şekilde Kammersgaard ve ark ile Benbir G ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda cinsiyet ile inme sonrası epilepsi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (18, 19).

Çalışmamızda hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı nöbetlerde kortikal tutulum oranı daha fazla bulundu. Literatüre bakıldığında 'kortikal tutulum' inme sonrası epilepsi gelişiminde ve geç başlangıçlı nöbetlerde en önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir. Başka çalışmalarda da bu bulgu desteklenmiş ve kortikal tutulumu inme (iskemik ve hemorajik) sonrası epilepsi için bir risk faktörü olarak saptamışlardır (14, 15, 20, 21). Arboix ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada laküner iskemik SVH'ların hiç birinde erken nöbet görülmediğini; bunun nedeninin lezyonların boyutlarının küçük olması ve subkortikal yerleşimli olması ile açıklanabileceğini bildirmiştir (22).

İnme nedenlerinin erken ve geç nöbet arasındaki ilişkisine baktığımızda; çalışmamızda kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde daha çok geç başlangıçlı nöbet görülürken; primer intraserebral kanamaya bağlı inmelerde daha çok erken başlangıçlı nöbetler görülmüştür. Giroud ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda kardiyak emboli hastalarında nöbet gelişiminin daha fazla olduğunu saptamakla birlikte, kardiyak emboli ile inme sonrası epilepsi gelişimi arasında yeterli veri elde edilemediği bildiren yayınlarda mevcuttur (5, 6, 23).

Bu farklılıkların nedeni olarak tromboemboli ve kardiyak emboli epizodlarının birbirinden ayırımının zorluğu, çalışmalarının çoğunun az sayıda hasta ile yapılması ve BBT'de lezyon lokalizasyonunun yeri, büyüklüğü ve özelliklerinin iyi ayırt edilememesidir.

Çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı nöbetlerde anterior sirkulasyon ve MCA tutulumu daha fazlaydı. Benbir G ve ark. 1428 hastanın alındığı bir çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer olarak inme sonrası epilepsi hastalarında daha çok anterior sirkulasyon tutulumunun ve MCA tutulumunun olduğunu bildirmiştir (19).

Rumbach ve Sung yapmış oldukları çalışmalarda inme sonrası nöbet geçiren hastaların status epileptikus ile başvuru oranı sırasıyla %19, %14 olarak bildirilmiştir (15, 24). Veliöğlu ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ise SVH tanısı alan 1174 hastanın 180'nin de inme sonrası ilk kez nöbet gözlenmiştir. Aynı çalışmada 180 hastanın 17 tanesinde status epileptikus gelişmiştir ve SVH sonrası nöbet geçiren hastalarda status epilepsi insidansı %9 olarak bildirilmiştir (25). Bizim de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SVH sonrası nöbet geçiren hastalarda status epileptikus görülme oranı %12,7'dir (19/150 hasta) ve hemojik SVH sonrası status riski daha fazladır. Bu durum mortalite/morbiditeyi etkileyeceğinden hemorajik SVH hastalarında status epileptikus gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda iskemik inmede, kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde daha çok geç başlangıçlı nöbetleri; hemorajik inmede ise daha çok erken başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü sonucuna vardık. Ayrıca hemorajik SVH sonrasında status epileptikus riskinin daha fazla olduğunu gördük. Tüm inmeli hastalarda erken ve geç dönemde nöbet gelişebileceği; gerek prognozu gerekse rehabilitasyonu olumsuz yönde etkileyebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir. Gelecekte, inme sonrası epilepsi üzerine klinik öncesi ve klinik araştırmaların geliştirilmesi, bu hastalığın patogenezinin anlaşılmasının yanı sıra nöbet gelişimini önleme ve yönelik tedavilerin araştırılmasında da yol gösterecektir.

Kaynaklar

1. Yanga H, Rajaha G, Guob A, Wanga Y and Qun Wanga Q. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurological research* 2018; 40(6):426-43.
2. Lossius M, Ronning O, Slapo G, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors a long term prospective controlled study. *Epilepsia* 2005; 46(8):1246-51.
3. Camilo O, Goldstein L. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:1769-1775.
4. Thomas R. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med*, 1997; 157:605-617.
5. Dhanuka A, Misra U, Kalita J. Seizures after stroke. *Neurology India* 2001; 49(1):33-36.
6. Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A. Seizures after stroke: A prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57:1617-1622.
7. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(4):592-6.
8. Kammersgaard L, Olsen T. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14(5):210-4.
9. Luhmann H. Ischemia and induced imbalances in cortical function. *Prog Neurobiol* 1996; 48:131-166.
10. Sun D, Sombati S, Delorenzo R. Glutamat injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced epilepsy. *Stroke* 2001; 32:2344-2350.
11. Sun D, Sombati S, Blair R, DeLorenz R. Calcium-dependent epileptogenesis in an in vitro model of stroke-induced epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43:1296-1305.
12. Stroemer R, Kent T, Hulsebosch C. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1995; 26:2135-2144.
13. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the aagen region, İzmir, Turkey. Analysis of 200 stroke patients. *Cerebrovascular Disease* 1998; 8(5):278-288.
14. Sung C, Chu N. Epileptic seizures in intracerebral hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(1):1273-1276.
15. Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A. Seizures after stroke: A prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57(11):1617-1622.
16. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315:1582-1587.
17. Faught E, Peters D, Bartolucci A, Moore L, Miller P. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 1998; 39:1089-1093.
18. Kammersgaard L, Olsen T. Poststroke epilepsy in the Copenhagen Stroke Study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14(5):210-214.
19. Benbir G, Ince B, Bozulolcay M. The epidemiology of stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 2006; 114:8-12.
20. Lesser R, Luders H, Diner D, Morris H. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985; 26:622-630.
21. Lossius M, Ronning O, Slapo G, Mowinckel P. Poststroke epilepsy; occurrence and predictors a long term prospective controlled study. *Epilepsia* 2005; 46:1246-1251.
22. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Olivers M. Predictive factors of early seizures after cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28:1590-1594.
23. Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after stroke: a study of 1.640 cases. *Epilepsia*, 1994; 35(5):959-964
24. Rumbach L, Sablot D, Berger E, Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000; 54:353-354.
25. Veliöğlu S. K, Özmenoğlu M, Boz C, Alioğlu Z. Status epilepticus after stroke. *J. Epilepsy* 1998; 11:233-34.

Demografik Dönüşüm Sürecinde Yaşlı Bakım Vericilerinde Kırılganlık, Bakım Verici Yüğü ve Beslenme Durumunun Önemi

The Importance of Frailty, Caregiver Burden and Nutritional Status among Elderly Caregivers in The Demographic Transition Process

Fatma KOCAMAN*0000-0002-4544-4081

Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yaşlı Sağlığı Doktora Programı

Yazışma Adresi: Fatma KOCAMAN

Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yaşlı Sağlığı Doktora Programı

Öz

Yaşanan sosyal, ekonomik, kültürel, teknolojik değişimler ve tıptaki ilerlemeler insanların daha uzun ömürlü olmasını sağlamıştır. İleri yaş ve kronik hastalıklara bağlı fonksiyonel kapasitedeki azalma; günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerinde bakım vericiye bağımlı yaşlı sayısında artışla sonuçlanmaktadır. Çalışmalar nüfusun yaşlanması ile birlikte bağımlı yaşlısına bakım veren yaşlı birey sayısındaki artışa dikkat çekmektedir, ülkemizde de bu değişimden söz edilmektedir. Yaşlı bakım vericiler kendilerinin de çoklu morbiditeye sahip olmaları nedeniyle ağır bakım yükü (çifte yük) altındadır. Yaşam kalitesinde azalma ve kırılganlık düzeylerinde artış bildirilmektedir. Yaş alan nüfus için, bağımsız yaşlıların varlığı önemlidir. İleri yaşta iyi beslenme durumu ve kırılganlığın kontrol altında tutulması, yaşam kalitesini koruma, hastalık gelişim riskini azaltma, fonksiyonel bağımsızlığı koruma konusunda önemli etkilere sahiptir. Evde bakım hizmetleri; yaşlının ve yaşlı bakım vericinin sağlık durumu ve bakım gereksinimine göre hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı gibi profesyoneller tarafından interdisipliner ve multidisipliner bir bakış açısıyla sunulmalı ve her disipline özgü evde bakım planlarının oluşturulması gerekmektedir. Yaşlı bakım vericiler psikososyal boyutta desteklenmeli, bakım verme ve beslenme konusunda eğitim verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İleri yaş, kırılganlık, bakım verici yükü, beslenme durumu

Abstract

Social, economic, cultural, technological changes and advances in medicine have increased the lifespan of people. Reduction in functional capacity due to advanced age and chronic diseases results in an increase in the number of caregiver-dependent elderly individuals in daily and instrumental life activities. The studies draw attention to the increase in the number of elderly individuals who care for the dependent elderly together with the ageing of the population. This change is mentioned in our country. Elderly caregivers are also under the heavy care burden (double load) because of their multiple morbidities. There is further deterioration in the quality of life and increased levels of frailty. The existence of independent elderly is important for the ageing world. The control of good nutrition status and frailty process in elderly individuals has important effects on maintaining quality of life, reducing the risk of disease development, maintaining functional independence and thus maintaining independent living. Simultaneous detection of individuals at risk of developing frailty and malnutrition is important for determining frailty and malnutrition prevention strategies.

Geliş Tarihi: 18.12.2019

Kabul Tarihi: 14.01.2019

Home care services should be presented by professionals such as physicians, nurses, dieticians, psychologists, physiotherapists and social workers according to the health status and care needs of the elderly. Elder caregivers should be supported by training in psychosocial support, care delivery and nutritional care.

Keywords: Elderly, frailty, caregiverburden, nutritional status

Giriş

Yaşanan sosyal, ekonomik, kültürel, teknolojik ve demografik değişimlerle yaşlılık olgusu yeni bir anlam ve görünüm kazanmış olup, tıptaki ilerlemelerle birlikte insanların daha uzun ömürlü olmasını sağlamıştır(1).

Birleşmiş Milletler 2017 Dünya Nüfus Projeksiyonları küresel olarak, 2010-2015 döneminde kadın birey başına 2.5 olarak belirlenen doğurganlığın, 2045-2050 yıllarında 2.0'a düşeceğini bildirmiştir. Doğumda beklenen yaşam süresi, düşük ve yüksek gelir bölgelerine göre değişiklik gösterse de, 2000-2005 yıllarında 67 yıl iken, 2010-2015 yıllarında 4 yıl daha artarak 71 yıla yükselmiştir. Küresel olarak, yaşam beklentisinin 2045-2050 yıllarında 77 yıla yükseleceği ve azalan doğurganlık durumu ile birlikte 60 yaş ve üzeri bireylerin sayısının 15 yaş altı çocuk sayısına eşit olacağı ve 2,1 milyara yükseleceği öngörülmektedir. Bu dönüşümle birlikte popülasyonda genç nüfus oranının azalması ve yaşlı birey sayısının yüksek yoğunluğa ulaşması ile nüfusun yaşlanması kaçınılmazdır. Aynı zamanda küresel düzeyde en hızlı büyüyen nüfus grubunun yaşlı bireyler olduğu kabul edilmektedir(2).

Ülkemizde, TÜİK 2016 verilerine göre yaşlı nüfus oranı son beş yılda %17,1 artmış ve beklenen yaşam süresi ise 78 yıl olarak bildirilmiştir. TÜİK 2017 verilerine göre altmış beş yaş ve üzeri oranı %8,2 iken, doğurganlık oranının %2,07 olduğu görülmektedir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınlar erkeklerden daha uzun süre yaşamakta olup, doğuştan beklenen yaşam süresi farkı 5,4 yıl olarak belirtilmektedir(3,4). Bu veriler değerlendirildiğinde, ülkemizin dünyadaki demografik dönüşüme paralel bir dönemden geçtiği sonucuna varılmaktadır (5).

İleri yaş, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde dikkat çeken ve her geçen gün önemi artıran konulardan biri olmuştur. Yaşam beklentisinde devam eden artış büyük bir başarı olsa da, yaşlı bireyleri sağlıklı tutma zorunluğunu doğurmaktadır(6). Yaşlı bireylerin fonksiyonel kapasitesindeki azalma kritik bir sağlık ve bakım sorunudur (10). Demografik dönüşümle birlikte sadece toplum yaşlanmamakta, aynı zamanda bağımlı yaşlı sayısı da artmaktadır (7,8). Nüfusun yaşlanması ile birlikte bağımlı yaşlısına bakım veren yaşlı birey sayısındaki artışa dikkat çekilmekte ve ülkemizde de bu değişimden söz edilmektedir (9,24). Bu derleme, yaşlı bakım vericilerinde, ileri yaşta sıklıkla görülen sağlık ve yaşam kalitesini bozarak bağımsız yaşamı engelleyen kırılganlık, malnütrisyon ile bakım verici yükünün önemini açıklamayı amaçlamaktadır.

Yaşlılık ve Bağımlılık:

Yaşlılık; bireyde sadece biyolojik ve fizyolojik boyutta değil aynı zamanda zihinsel, sosyal ve psikolojik fonksiyonlarda da farklılıklara/azalmalara neden olan olağan, kaçınılmaz bir süreçtir (9). Yirminci yüzyılın başında, hastalık ve ölüm sebeplerinin başında tüberküloz, diare gibi enfeksiyon hastalıkları yer alırken, şimdilerde kalp hastalıkları, inme, kanser, Alzheimer hastalığı gibi kronik hastalıklar ölümlerin başlıca nedenleri arasında yerini almaktadır(10). İleri yaşta kronik hastalıklar ile birlikte gelişen fonksiyonel kapasitedeki azalma, günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerinde bakım vericiye bağımlılığa sebep olmaktadır(11,12).

Türk toplumunda, 65-74 yaş aralığındaki bireylerin enstrümental yaşam aktivitelerine göre bağımlılık oranı %16,1 iken; 85 yaş ve üzeri bireylerin ise bağımlılık oranlarının %65,5-88,7 aralığında değiştiği görülmektedir (13,14). Daha ileri yaşta bireyler; hastalıklar, fonksiyonel gerileme ve engelliliğe bağlı olarak günlük yaşamlarında daha fazla oranda yardıma ve bakıma ihtiyaç duymaktadır (15). Türkiye’de evde bakım hizmetlerine kayıtlı bireylerde yürütülen çalışmada, bireylerin %74’nün beslenme aktivitesinde yarı bağımlı, %40,7’sinin hareket etmede tam bağımlı, %96,6’sının alışveriş ve ev işi yapmada tam bağımlı oldukları belirlenmiştir(16).

Beklenen yaşam süresindeki artış, yaşlı bireyin düşkünlük süresinde artışla sonuçlanmaktadır (11,17,18). Popülasyon yaşlandıkça bakım vericilerin rolü giderek önemli olacaktır ve bakım vericileri doğru bir şekilde desteklemek şarttır (19).

İleri Yaşta Bakım Verme ve Bakım Verici Yükü:

Toplumda artan kurumsal bakım ve evde bakım hizmetlerine karşılık informal (aile, arkadaş, komşu gibi) destek/bakım, yaşlı bakımının ana kaynağı olmaya devam etmektedir(7,8). Yaşlı bireyler, evlerinde olabildiğince uzun süre kalma isteğine sahiptir (20). Genelde informal bakım vericilere erişemedikleri ya da informal bakım vericileri tarafından ihtiyaçlarının karşılanamadığı durumlarda, resmi bakım hizmetlerine (huzur evi, palyatif bakım) geçme eğilimindedir (18).

Bakım verme ve bakım verici için evrensel bir genel tanımlama olmamasına rağmen; (10,21) bakım verme; hastalığa özgü tedavi uygulamaları, semptom yönetimi ve karar verme, emosyonel ve spiritüel destek, günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerinde yardım, sağlık kurumlarıyla iletişim ve maddi destek yönetimi gibi geniş bir yelpazede ele alınmaktadır (22,23).

Yaşlı bireylerin bakımı genellikle aileler tarafından verilmekte ve bu bakım aile içerisinde yerine getirilmesi gereken bir sorumluluk olarak görülmektedir(24). Dünya’da olduğu gibi Türkiye’de de aile bakım vericilerinin genellikle düşük eğitim düzeyine sahip, çalışmayan, kadın, eş ya da kız çocukları olduğu görülmektedir (11,25,26).

Bakım verme, bakım verici yaşamında değişimlere neden olan, fiziksel ve mental sağlığı olumsuz etkileyen, depresyon, anksiyete ve kötü beslenme durumu ile ilişkili kronik stresli, yük getiren bir görev olmaktadır (11,27). Bakım verme sürecinde, bakım vericinin fiziksel, psikolojik, emosyonel, sosyal ve finansal boyutta hissettiği subjektif algı bakım yükü olarak tanımlanmaktadır (1,28). Bakım yükü, bakımı üstlenen kişinin sosyo-kültürel durumu dışında, başta yaş olmak üzere çeşitli demografik özelliklerinden ve bakım hastasının özelliklerinden de etkilenmektedir. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı, psikolojik sorunları olan (duygudurum bozuklukları, davranışsorunlarıgibi), zihinsel engelli veya demans tanılı yaşlılara bakım veren bireylerin şiddetli bakım verici yüküne sahip olduğu belirtilmiştir(29,30).

Yaşlı bakım vericiler üzerinde yapılmış araştırmalar, kendilerinin de çoklu morbiditeye sahip olmaları nedeniyle ağır bakım yükü (çifte yük) altında olduklarını ortaya koymaktadır. Bakım yükünün dışında, yaşam kalitesinde daha fazla bozulma olduğu ve kırılganlık düzeylerinin arttığı da bildirilmektedir (11,13,25,27,31). Bakım vermenin sadece yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmayıp sağlık hizmetleri (acilservis, hastane) kullanımını üzerinde de potansiyel etkileri olduğu bilinmektedir(32).

Kırılganlık ve Malnutrisyon:

Kırılganlık ve malnutrisyon, ileri yaşta sıklıkla görülen geriatrik sendromlardır.

Kırılganlık, ileri yaşta endojen ve eksojen stresörlere (akuthastalık, yetersizbeslenme gibi) maruz kalındığında fonksiyonel bağımsızlık ve engelliliğe karşı artan bireysel savunmasızlık ve/veya homeostatik dengenin bozulması olarak tanımlanabilmektedir(33,34). Sadece fizyolojik sistemde meydana gelen değişimler ve fonksiyonel rezervlerde azalma ile ilişkili olmayıp psikolojik ve sosyolojik bileşenlerle karakterize, çok boyutlu bir sendromdur. Kırılganlık, işlevsel kısıtlamaların ve engelliliğin öncü bir halidir(6)

Pek çok çalışma kırılganlığın fiziksel boyutu üzerinde durmaktadır. Fiziksel kırılganlık, yaş alma ile birlikte gelişen düşük kas gücü, istemsiz kilo kaybı, bitkinlik hissi, düşük fiziksel performans, mobilite ve fiziksel aktivitede azalma ile karakterizedir ki bunlar günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerini kısıtlayan risk faktörleridir (11,35–37). Başka bir stres eklenmesiyle birlikte bağımlılık, kurumsal bakım ihtiyacı, hastanede yatma ve mortaliteyi de içeren sağlıkla ilişkili olumsuz durumların geliştiği klinik bir duruma dönüşen domino etkisine neden olmaktadır(38–43). Kırılganlık sürecinin kontrol altında tutulması, yaşlı bireylerin bağımsızlıklarını sürdürebilmeleri açısından önemlidir(44).

Son yıllarda yapılan araştırmalar kırılganlık için daha iyi bir tanımlama ve tanılama geliştirmek için yardımcı olsa da henüz kırılganlığın belirlenmesi için altın bir standart yoktur.(45,46). Bu sebeple farklı sosyo-ekonomik düzeydeki toplumlarda, hastane ya da evde bakım hizmeti alan bireylerde farklı kırılganlık oranları belirtilse de toplum yaşlandıkça kırılganlık prevalansının da arttığı görülmektedir(47).

Malnutrisyon; enerji, protein ve diğer besin öğelerinin eksikliği sonucunda bireyin doku/vücut yapısında (vücut şekli, boyutu ve bileşimi) ve fonksiyonelliğinde olumsuz klinik sonuçlara yol açan psikososyal boyuta etkileri olan yetersiz beslenme durumudur(48,49).

Yaşlı bireyler, oral tüketimlerin belirgin şekilde azalması (örneğin üç günden uzun süren %50 oranında azalmış tüketim) veya besin tüketimini azaltabilecek veya gereksinimleri artırabilecek risk faktörleri (örneğin akuthastalık, nöropsikolojik problemler, hareketsizlik, çiğneme, yutma problemleri) açısından malnutrisyon riski altındadır(50). Çalışmalar ileri yaşta malnutrisyon riskini çok faktörlü olarak belirtmektedir. Besin tüketimini etkileyen faktörler besine ulaşamama, tüketim, sindirim ve emilim olarak 3 ana grupta değerlendirilebilir (51)Tablo1.

Tablo 1. Besin tüketimini etkileyen faktörler

Besin tüketimini etkileyen faktörler	Yiyecek tüketiminin aşamaları	Malnutrisyona yol açan sonuçlar
<ul style="list-style-type: none"> Finansal kısıtlılık Hareket kısıtlılığı Ulaşım sorunu Yalnız yaşama/yakınını kaybt 	<ul style="list-style-type: none"> Besine Ulaşamama 	<ul style="list-style-type: none"> Yemek pişirmede sorun İştah kaybı Azalmış gıda güvenliği Azalmış besin tüketimi
<ul style="list-style-type: none"> Yaşlılık anoreksisi Ağız-dış sağlığı Duyusal fonksiyonların azalması /kaybt Değişen susuzluk duygusu 	<ul style="list-style-type: none"> Tüketim 	<ul style="list-style-type: none"> İştah kaybı Tüketim zorluğu Dehidrasyon Azalmış besin tüketimi
<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal problemler Çoklu ilaç kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> Sindirim ve emilim 	<ul style="list-style-type: none"> Besinlerin bozulmuş emilimi, kullanım veya atılması Gastrointestinal semptomlar (mide bulantısı, kusma, diare, konstipasyon, erken doyma hissi)

Yaşlı bireyler, malnutrisyonla ilişkili olarak hastanede daha uzun süre kalma, artmış bakım ihtiyacı, düşme riskinde artış, azalmış fiziksel fonksiyon, düşük yaşam kalitesi, artmış mortalite riski altındadır(51). ESPEN'e göre 65 yaş ve üzeri bireylerin malnutrisyon açısından değerlendirmeleri önerilmektedir(52).

Kırılganlık sendromu ile ilişkili olan ileri yaş, depresyon, artmış bakım yükü, düşük fonksiyonel durum, kötü bilişsel durum, komorbidite, çoklu ilaç kullanımı, düşük gelir ve eğitim düzeyi ile kırılganlık sendromunu oluşturan bileşenler malnutrisyon/malnutrisyon riski için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (30,31,53–56). (Şekil1.) Nutrisyonel risk altındaki bireyler aynı zamanda öz bakım becerisi zayıf olan bireylerdir (57). Kırılganlık ve malnutrisyon arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır(54,57).

Şekil 1. Kırılganlık ve Malnutrisyon İlişkisi

Kırılganlık Risk Faktörleri

İleri yaş
Kororbidite
Düşük fonksiyonel durum
Çoklu ilaç kullanımı
Kötü bilişsel durum
Düşük gelir ve eğitim düzeyi
Artmış bakım yükü
Depresyon



Kırılganlık Sendromunu Oluşturan Bileşenler

Düşük fiziksel performans
Bitkinlik hissi
Düşük kas gücü
İstemsiz kilo kaybı
Düşük mobilite ve fiziksel aktivite



Kötü beslenme Durumu
MALNUTRİSYON

Tüm bu sebeplerle, kırılganlık ve malnutrisyon ileri yaşta sıklıkla görülen birbiri ile ilişkili fakat birbirinden farklı sendromlar olarak nitelendirilmektedir (57). Giderek yaş alan dünya ve toplum nüfusu için, bağımsız yaşlıların varlığı önemlidir. Yaşlı bireylerde kırılganlık sürecinin kontrol altında tutulması ve iyi beslenme durumu; sağlık ve yaşam kalitesini koruma, hastalık gelişim riskini azaltma, fonksiyonel bağımsızlığı koruma ve dolayısıyla bağımsız yaşamı sürdürme konusunda önemli etkilere sahiptir (58,59).

Sonuç

Demografik dönüşüm nedeniyle ileri yaş hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde dikkat çeken ve her geçen gün önemi artan konulardan biri olmuştur. Ülkemizde de yaygınlaşan evde bakım hizmetlerine karşılık yaşlı bireyler evlerinde günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerinde tümüyle bakım vericinin kontrolündedir. İleri yaşta yaşanan en önemli sosyal sorun da yaşlının bakımıdır. Demografik dönüşüm nedeniyle artan yaşlı bakım verici oranının bu sorunu daha da artıracığı kaçınılmazdır.

Yaşlıya bakım veren yaşlının artan komorbidite yüküve bakım yükü ile birlikte artmış kırılganlık ve malnutrisyon riski altında olduğu düşünülmektedir.

Bu sebeple yaşlı bakım vericilerde,ileri yaşla birlikte sıklıkla görülen, sağlık ve yaşam kalitesini bozarak bağımsız yaşamı engelleyen kırılganlık ve malnutrisyon düzeyleri aynı anda mutlaka değerlendirilmelidir.

Tıbbi ve genel bakımları kamu tarafından evde bakım hizmetleri ile desteklenen yaşlı bireyler; hastalık ve bakım gereksinimine göre hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı gibi profesyoneller tarafından interdisipliner ve multidisipliner bir bakış açısıyla desteklenmeli ve her disipline özgü evde bakım planlarının/protokollerinin oluşturulması gerekmektedir. Özellikle yaşlı bakım vericiler de bu protokoller içerisinde yer almalıdır. Diğer taraftan bakım vericinin yükünün azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması amacıyla bakım vericiler psikososyal boyutta desteklenmeli ve bakım verme konusunda eğitimler verilmelidir.

Kaynaklar

1. İnci FH, Erdem M. Bakım verme yükü ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. 2008;11(1):85–95.
2. World Population Prospects The 2017 Revision. New York; 2017 https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/wpp2017_keyfindings.pdf Erişim tarihi:09.08.2018
3. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. Türkiye İstatistik Kurumu. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>Erişim tarihi: 08.08.2018
4. Türkiye İstatistik Kurumu, Doğum İstatistikleri, 2017, Türkiye İstatistikleri Kurumu. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27588> Erişim tarihi: 08.08.2018
5. Türkiye'nin Demografik Dönüşümü, 2008 Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TurkiyeninDemografikDonusumu_220410.pdf Erişim tarihi: 10.08.2018
6. Cramm JM, Twisk J, Nieboer AP. Self-management abilities and frailty are important for healthy aging among community-dwelling older people; A cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2014;14(1).
7. Rosell-Murphy M, Bonet-Simó JM, Baena E, Prieto G, Bellerino E, Solé F, et al. Intervention to improve social and family support for caregivers of dependent patients: ICIAS study protocol. *BMC Fam Pract.* 2014;15(1):1–9.
8. Torres SJ, McCabe M, Nowson CA. Depression, nutritional risk and eating behaviour in older caregivers. *J Nutr Heal Aging.* 2010;14(6):442–8.
9. Aging Well in the 21 st Century: Strategic Directions for Research on Aging, 2016 Erişim tarihi 10.11.2018
10. Burgio LD, Gaugler JE. Caregiving for family members with chronic illness. In: The spectrum of family caregiving for adults and elders with chronic illness. 2016;1-14. 1st ed. New York:Oxford University Press.
11. Pavarini SCI, Neri AL, Brígola AG, Ottaviani AC, Souza ÉN, Rossetti ES, et al. Elderly caregivers living in urban, rural and high social vulnerability contexts. *Rev Esc Enferm USP.* 2017;51:e03254.
12. Luchesi BM, Souza ÉN, Gratão ACM, Gomes GA de O, Inouye K, Alexandre T da S, et al. The evaluation of perceived stress and associated factors in elderly caregivers. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;67:7–13.
13. Lu N, Liu J, Lou VWQ. Exploring the reciprocal relationship between caregiver burden and the functional health of frail older adults in China: A cross-lag analysis. *Geriatr Nurs.* 2016;37(1):19–24.
14. Kilavuz A, Meseri R, Savas S, Simsek H, Sahin S, Bicakli DH, et al. Association of sarcopenia with depressive symptoms and functional status among ambulatory community-dwelling elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;76(April):196–201.
15. Hellström, Y; Hallberg I. Perspectives of elderly people receiving home help on health, care and quality of life. *Heal Soc Care Community.* 2004;18(4):387–95.
16. Taşdelen P, Ateş M. Evde bakım gerektiren hastaların bakım gereksinimleri ile bakım verenlerin yükünün değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Derg.* 2012;9(3):22–9.
17. World Population, 2017. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2017. <https://population.un.org/wpp/> Erişim tarihi: 01.02.2019
18. Liu X, Lu B, Feng Z. Intergenerational transfers and informal care for disabled elderly persons in China: evidence from CHARLS. *Heal Soc Care Community.* 2017;25(4):1364–74.
19. Donelan K, Hill CA, Hoffman C, Scoles K, Feldman PH, Levine C, et al. Challenged to care: Informal caregivers in a changing health system. *Health Aff.* 2002;21(4):222–31.
20. Kemper P. The use of formal and informal home care by the disabled elderly. *Health Serv Res.* 1992;27(4):421–51.
21. Mosquera I, Vergara I, Larrañaga I, Machón M, del Río M, Calderón C. Measuring the impact of informal elderly caregiving: a systematic review of tools. *Qual Life Res.* 2016;25(5):1059–92.
22. Rha SY, Park Y, Song SK, Lee CE, Lee J. Caregiving burden and the quality of life of family caregivers of cancer patients: The relationship and correlates. *Eur J Oncol Nurs.* 2015;19(4):376–82.
23. Dionne-Odom JN, Demark-Wahnefried W, Taylor RA, Rocque GB, Azuero A, Acemgil A, et al. The self-care practices of family caregivers of persons with poor prognosis cancer: differences by varying levels of caregiver well-being and preparedness. *Support Care Cancer.* 2017;25(8):2437–44.
24. Secinti E, Yavuz HM, Selcuk B. Feelings of burden among family caregivers of people with spinal cord injury in Turkey. *Spinal Cord.* 2017;55(8):782–7.
25. Santos-Orlandi AA dos, Brito TRP de, Ottaviani AC, Rossetti ES, Zazzetta MS, Pavarini SCI. Elderly who take care of elderly: a study on the Frailty Syndrome. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(4):822–9.
26. Karcı GU. Adana Yüreğir İlçesinin iki mahallesinde evde yaşayan yaşlı bireye bakım veren aile bireylerinin karşılaştığı sorunların belirlenmesi ve bakım yükünün değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi,* 2016, Adana.
27. Rullier L, Lagarde A, Bouisson J, Bergua V, Torres M, Barberger-Gateau P. Psychosocial correlates of nutritional status of family caregivers of persons with dementia. *Int Psychogeriatrics.* 2014;26(1):105–13.
28. Taşyüz N. Kanser hastalarına bakım veren bireylerde bakım yükü, depresif semptomlar, anksiyete belirtileri ve etkileyen etmenler, *Tıpta Uzmanlık Tezi,* 2017, İstanbul.
29. Harrington SE, Curseen KA. Caregiver: Roles in Health Management. In: *Ethnogeriatrics, Healthcare Needs of Diverse Populations.* 1st ed. Switzerland; 2017. p. 145–158.
30. Brígola AG, Luchesi BM, Alexandre T da S, Inouye K, Mioshi E, Pavarini SCI. High burden and frailty: association with poor cognitive performance in older caregivers living in rural areas. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(0):257–63.
31. Kunvik S, Valve R, Salminen K, Salonoja M, Suominen MH. Baseline findings of care nutrition intervention (RCT) among older caregivers - risk of malnutrition and insufficient protein intake. *J Aging Res Clin Pract.* 2017;6(16):117–23.
32. Goren A, Montgomery W, Kahle-Wrobleksi K, Nakamura T, Ueda K. Impact of caring for persons with Alzheimer's disease or dementia on caregivers' health outcomes: Findings from a community based survey in Japan. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):1–12.
33. Topinkova E. Aging, Disability and Frailty. *Ann Nutr Metab.* 2008;52(1):6–11.
34. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 36(2017):49–64.
35. Wei K, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Frailty and Malnutrition: Related and Distinct Syndrome Prevalence and Association among Community-Dwelling Older Adults: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(12):1019–28.
36. São Romão Preto L, Dias Conceição M do C, Figueiredo TM, Pereira Mata MA, Barreira Preto PM, Mateo Aguiar E. Frailty, body composition and nutritional status in non-institutionalised elderly. *Enfermería Clínica.* 2017;(xx). Article in Press
37. Bonnefoy M, Berrut G, Lesourd B, Ferry M, Gilbert T, Guerin O, et al. Frailty and nutrition: Searching for evidence. *J Nutr Heal Aging.* 2015;19(3):250–7.
38. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in older persons. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):293–303.
39. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):M255–63.
40. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: An Emerging geriatric syndrome. *Am J Med.* 2007;120(9):748–53.
41. Walston J. Frailty in Older Adults. In: *Oxford Textbook of Geriatric Medicine.* Oxford; 2018 p 429–430. 1st ed.
42. Türkiye hanehalkı sağlık araştırması: Bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörleri prevalansı 2017 (STEPS). Editörler: Üner S, Balçılar M, Ergüder T. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara, 2018.
43. Heuberger RA. The frailty syndrome: A comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2011;30(4):315–68.
44. Cruz DT da, Vieira MDT, Bastos RR, Leite ICG. Factors associated with frailty in a community-dwelling population of older adults. *Rev Saude Publica.* 2017;51:106.

45. Vu HTT, Nguyen TX, Nguyen TN, Nguyen AT, Cumming R, Hilmer S, et al. Prevalence of frailty and its associated factors in older hospitalised patients in Vietnam. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1–7.
46. Anzaldi LJ, Davison A, Boyd CM, Leff B, Kharrazi H. Comparing clinician descriptions of frailty and geriatric syndromes using electronic health records: A retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1–7.
47. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(3):1–17.
48. Arvanitakis M, Beck A, Coppens P, De Man F, Elia M, Hebuterne X, et al. Nutrition in care homes and home care: How to implement adequate strategies (report of the Brussels Forum (22-23 November 2007)). *Clin Nutr.* 2008;27(4):481–8.
49. Suominen M, Muurinen S, Routasalo P, Soni H, Suur-Uski I, Peiponen A, et al. Malnutrition and associated factors among aged residents in all nursing homes in Helsinki. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):578–83.
50. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10–47.
51. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: A narrative review. *Maturitas.* 2013;76(4):296–302.
52. Çevik A, Basat O, Uçak S. Evde sağlık hizmeti alan yaşlı hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi ve beslenme durumunun laboratuvar parametreleri üzerine olan etkisinin irdelenmesi. *Siğli Etfal Hastan Tıp Bül / Med Bull Sisli Hosp.* 2014;(2):133–40.
53. Chang SF. Frailty is a major related factor for at risk of malnutrition in community-dwelling older adults. *J Nurs Scholarsh.* 2017;49(1):63–72.
54. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, et al. Nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: A close relationship. *J Nutr Heal Aging.* 2013;17(4):351–6.
55. Schueren MAEVB Van Der, Lonterman-monasch S, Vries OJ De, Danner SA, Kramer MHH, Muller M. Prevalence and determinants for malnutrition in geriatric outpatients. *Clin Nutr.* 2013;32(6):1007–11.
56. Fávoro-moreira NC, Krausch-hofmann S, Matthys C, Vereecken C, Vanhauwaert E, Declercq A, et al. Risk factors for malnutrition in older adults : A systematic review of the literature based on longitudinal data. *Am Soc Nutr.* 2016;7(6):507–22.
57. Dorner TE, Luger E, Tschinderle J, Stein K V., Haider S, Kapan A, et al. Association between nutritional status (MNA®-SF) and frailty (SHARE-FI) in acute hospitalised elderly patients. *J Nutr Heal Aging.* 2014;18(3):264–9.
58. Leslie W, Hankey C. Aging, nutritional status and health. *Healthc.* 2015;3(3):648–58.
59. Kapucu S. Kırılgan Yaşlı ve Hemşirelik Bakımı. *Osmangazi J Med.* 2017;39(1).

Endovascular Treatment of Subclavian Artery Stenosis From the Perspective of the Cardiologist: A Tertiary Health Center Experience

Subklaviyan Arter Darlığının Kardiyolog Bakış Açısıyla Endovasküler Tedavisi: Üçüncü Basamak Klinik Deneyimi

Emre ÖZDEMİR* 0000-0003-0034-3022
Sadik Volkan EMREN*0000-0002-7652-1123
Cem NAZLI*0000-0003-2231-3780
Mehmet TOKAÇ*0000-0002-3223-7497
Uğur KARAGÖZ*0000-0001-9748-5136

*Katip Celebi University, Atatürk Education and Research Hospital, Cardiology Clinic, Izmir/Turkey

Corresponding Author: Emre ÖZDEMİR
Izmir Katip Celebi University, Atatürk Education and Research Hospital, TURKEY
Address: Basın Sitesi/Karabağlar-İZMİR
e-mail:emreozdemir27@yahoo.com.tr

Abstract

Aim: Subclavian artery disease(SAD) has a prevalence of ~2%. Patients can have various symptoms due to ischemia despite medical treatment and they should be treated endovascularly or surgically. The aim of this study was to report the treatment outcomes of cases applied with endovascular SAD revascularization in a tertiary cardiology center from Turkey.

Method: The study included 51 patients who underwent subclavian angiography due to symptomatic SAD in our hospital. All data related to the medical information, balloon and stent sizes, treatment decision, and follow-up period of the patients were retrieved from the data recording system of our hospital.

Results: The patients comprised 37(72%) males. The indications for intervention were ischemia of the extremity (arm) in 11.8%(n:6), subclavian steal syndrome in 64.7%(n:33), posterior cerebral ischemic event in 15.7%(n:8), and ischemia of coronary by LIMA in 3.9%(n:2). The mean vessel diameter was 8.25±1.1 mm and the mean stenosis rate was 89.02±10.28%. Self-expandable stents were used in 29.4% of the patients. The diseased artery was left subclavian in 38(74.5%) patients. Medical follow-up was decided for 8(15.4%) patients due to non-critical lesions on angiography. 75%(n: 39) of patients successfully treatment with endovascular procedures(PTA) was applied to 39(75%) patients, surgery could not be performed to 3(5.8%) patients because of unsuitable anatomic features, and the PTA procedure failed in 2(3.8%) patients. The success rate was determined as 88.6% (39 of 44 patients).

Conclusion: Angioplasty and stenting of SAD was successful in the long term, for focal lesions with high success rates when performed by cardiologists in experienced centers.

Keywords: Atherosclerosis, subclavian artery stenosis, subclavian artery occlusion

Öz

Amaç: Subklaviyan arter hastalığı (SAD), ~% 2 prevalansına sahiptir. Hastalar iskemi nedeniyle, medikal tedaviye rağmen, çeşitli semptomlar gösterebilir. SAD endovasküler veya cerrahi olarak tedavi edilebilir. Çalışmamızın amacı, Türkiye'de bir üçüncü basamak merkezde perkütan SAD revaskülarizasyonu olguların tedavi sonuçlarını bildirmektir.

Metod: Çalışmaya hastanemizde semptomatik SAD nedeniyle subklaviyan anjiyografi yapılan 51 hasta dahil edildi. Tıbbi bilgiler, balon ve stent büyüklükleri, tedavi kararı ve hastaların takip süresi ile ilgili tüm veriler hastanemiz veri kayıt sisteminden alınmıştır.

Sonuç: Hastalarımızın %72'si erkekten oluşuyordu. Müdahale endikasyonları %11.8(n:6)'inde ekstremite (kol) iskemisi, %64.7(n:8)'inde subklaviyan çalma sendromu, %15.7(n: 8)'sinde posterior serebral iskemik olay ve %3.9(n: 2)'unda LİMA- koroner bypass nedenli koroner iskemiydi. Ortalama damar çapı $8,25 \pm 1,1$ mm ve ortalama darlık oranı %89,02 \pm 10,28 idi. Kendiliğinden açılır stentler hastaların %29,4'ünde kullanılmıştır. Hastalıklı arter 38 hastada (%74.5) sol subklavyen olarak saptandı. Anjiyografide kritik olmayan lezyonlar nedeniyle 8 (%15.4) hastaya tıbbi takip kararı verildi. Hastaların %75(n: 39)'i endovasküler yolla başarılı bir şekilde tedavi edildi, uygun olmayan anatomik özelliklerden dolayı 3(%5.8) hastanın işlemleri yapılamadı ve 2(%3.8) hastada işlem denendi ama başarısız oldu. Başarı oranı % 88.6 (44 hastada 39 hasta) olarak belirlendi.

Sonuç: SAD'nin anjiyoplasti ve stentlenmesi, kardiyologlar tarafından deneyimli merkezlerde yapıldığında yüksek başarı oranlarına sahiptir ve fokal lezyonlar için , uzun vadede başarılı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, subklaviyan arter darlığı, subklaviyan arter tıkanıklığı

Introduction

Subclavian artery disease(SAD) is a not uncommon form of peripheral arterial disease(PAD), although it is much less frequent than lower-extremity PAD. It has a prevalence of ~2% (1). There is a slight male predominance, and the incidence increases in the 6th decade. Left-side SAD is seen nearly 3-4 times more than right-side SAD. Proximal SAD tends to be more symptomatic than other forms (2,3). The most common reason for subclavian artery stenosis is atherosclerosis(4). Therefore, atherosclerotic risk factors such as smoking, hypertension, dyslipidemia, and lower extremity PAD, are also relevant for SAD (5). Patients with SAD are usually asymptomatic and revascularization is not recommended in the last guideline (Class III)(6). However, medical treatment including high dose statins, antiplatelet and antihypertensive agents are recommended for these patients(7). Revascularization is recommended for patients with ipsilateral, symptomatic, upper limb ischemia, subclavian steal syndrome with symptoms of vertebro-basilar insufficiency, cerebral ischemic pathologies, and angina because of the left internal mammary artery ischemia in patients with coronary artery bypass grafting (8-10). Endovascular, surgical or hybrid treatment options are available for SAD(11). Endovascular treatment is the first choice for symptomatic SAD(12). Endovascular revascularization can be performed by cardiologists, cardiovascular surgeons and interventional radiologists. The aim of this study is, presenting the treatment outcomes of cases in which was treated with endovascular SAD, in a tertiary cardiology clinic from Turkey.

Method

Retrospective evaluation was made of 51 patients who underwent subclavian angiography for symptomatic SAD between 2010-2018 in İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Cardiology Clinic. The patient data were obtained and evaluated.

All the patients with severe($\geq 70\%$) subclavian artery stenosis were discussed by the cardiovascular team, which included a cardiologist, a cardiovascular surgeon, an anesthesiologist and, if necessary, a radiologist, as emphasized in the guidelines. The treatment options were medical, endovascular revascularization or surgical revascularization. Written and verbal consent was obtained from all patients, or if necessary from their relatives, before the procedure.

Data related to the medical information, balloon and stent sizes, treatment decision, and follow-up period of the patients was retrieved from the hospital data recording system. Hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia were defined if patient has a treatment for these diseases. Coronary arterial or additional peripheral arterial disease (other than SAD) was diagnosed based on the angiography.

Coronary and peripheral angiographic imaging of the patients was performed with an Artis Zee angiography device (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee.

The vessel diameter and percentage of stenosis were calculated on a software program following angiography.

Stent, balloon or self-expandable material was used according to the lesion characteristics at the discretion of the surgeon. Balloon predilation was performed in cases with severe subclavian stenosis, as required for preliminary preparation. Balloon post-dilation was performed in cases of adequate exposition and/or malposition of the stent. All the procedures were performed using routine femoral arterial access.

Statistical analysis: SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software was used to perform the statistical analysis. Numerical data were stated as mean and standard deviation values and categorical data were stated as frequency and percentage. All ratios were found after calculated in total cohort and related subgroups.

Results

The data were retrospectively evaluated of 51 patients with subclavian stenosis. The mean age of the patients was 63.9 ± 7.8 years and 72.5% (n:37) were male. Comorbid diseases were as follows:74.5%(n:38) arterial hypertension, 62.7%(n:32) hyperlipidemia and 18%(n:9) diabetes (Table-1).

Table- 1: Demographic and laboratory features of the patient population

Variable	
Gender(Female/Male), n (%)	14 (27 %)/ 37 (73 %)
Diabetes , n (%)	9 (18 %)
Hyperlipidemia, n (%)	32 (63 %)
Arterial hypertension, n (%)	38 (74 %)
Left ventricular ejection fraction,%	58.2 \pm 8.8
Age , years	63.9 \pm 7.8
Hemoglobin, g/dL	12.5 \pm 1.7
Creatinin,mg/dL	1.2 \pm 1.0

The status of atherosclerosis in the coronary arteries was as follows: 7.8%(n:4) normal coronary, 29.4%(n:15) non-critical coronary arterial disease, 27.5%(n:14) previous percutaneous coronary intervention, 27.5%(n:14) previous CABG, and 5.9%(n:3) serious coronary arterial disease without intervention. Concomitant PAD was determined in 27.5%(n:14) as carotid artery disease, and in 21.6%(n:11) as lower extremity arterial disease(Table-2).

The mean left ventricular ejection fraction was 58.2±8.8%, mean hemoglobin was 12.5±1.7 g/dL, and mean creatinine was 1.2±1.0 mg/dL. The diseased artery was predominantly left subclavian 74.5%(n:38), with right subclavian at 25.5% (n:13). The indications for intervention were ischemia of the extremity (arm) in 11.8%(n:6), subclavian steal syndrome in 64.7%(n:33), posterior cerebral ischemic event in 15.7%(n:8), and ischemia of coronary by LIMA- grafting in 3.9%(n:2)(Table-1 and 2).

Subclavian angiography was performed after Doppler ultrasonography and it was decided to apply medical follow-up in 15.4%(n:8) of patients, transcatheter procedure in 75.0%(n:39) and surgical treatment in 5.8%(n:3). In 3.8% of patients(n:2), the treatment was changed to medical follow-up after the rejection of surgical treatment with a failed transcatheter(PTA) procedure (Table- 2).

Table- 2 : Comorbid arteriosclerosis and interventional features

Variable	n(%)		
Status of atherosclerosis	Coronary arteries		
	Normal Coronary	4 (8 %)	
	Non critical coronary arterial disease	15 (29 %)	
	Treated with PCI	14 (27 %)	
	Treated with CABG	14 (27%)	
	Serious Coronary arterial disease but no intervention	3 (6 %)	
	No Data	1 (2 %)	
	Other Peripheral arterial disease	Carotid artery Disease	14 (27 %)
	Lower extremity arterial disease	11 (22 %)	
	No Peripheral arterial disease	25 (49 %)	
No Data	1 (2 %)		
Indication for intervention	Ischemia of extremity(arm)	6 (12 %)	
	Subclavian steal syndrome	33 (65 %)	
	Ischemia of coronary by LIMA	2 (4 %)	
	Posterior cerebral ischemia	8 (16 %)	
Subclavian intervention side	Left	38 (74 %)	
	Right	13 (25 %)	
Post procedure follow-up period(months)	35.36 ± 32.84		
Procedural result	Medical Follow-up	8 (15 %)	
	Transcatheter revascularization	39 (75 %)	
	Surgery	3 (6 %)	
	Failed Transcatheter revascularization	2 (4 %)	
CABG: coronary artery by-pass grafting, PCI: percutaneous coronary intervention, LIMA: Left internal mammary artery			

Using a software program following angiography, mean vessel diameter was calculated as 8.25±1.1 mm. The stenosis rate was 89.02±10.28. Self-expandable stents were used in 29.4%(n:15) of patients and balloon expandable stents were used in 70.6%(n: 36)(Table-3).

The mean stent length was 28.4±10.8 mm, mean stent diameter was 8.6±2.2mm, mean balloon length was 27.5±18.9mm, and mean balloon diameter was 4.6±1.95mm. The mean number of stents used was 1.02±0.14, and the mean number of balloons used was 1.23±0.44. Balloon dilation was performed in 26.9%(n:14) of patients for pre-dilatation, and in 5.8%(n:3) for post - dilatation. In 46.1% (n: 24) balloon expandable stent was used and 67.3% (n:35) of patients did not need balloon dilatation.

Table- 3: Vessel and material features

Variable		
Vessel diameter mean(mm)	8.25±1.1	
Stenosis rate mean (%)	89.02±10.28	
Balloon expandable stent/ Self-expandable stent,n(%)	24 (46 %) / 15 (28 %)	
Stent length mean (mm)	28.4±10.8	
Stent diameter mean(mm)	8.6±2.2	
Balloon length mean(mm)	27.5±18.9	
Ballon diameter mean(mm)	4.6±1.95	
Number of balloons (n)	1.23±0.44	
Number of stents (n)	1.02±0.14	
Balloon dilation	Pre-dilatation process,n(%)	14 (27 %)
	Post - dilatation process,n(%)	3 (6 %)
	No dilatation,n(%)	35 (67 %)

The mean follow-up period was 35.36±32.84 months(Table-2). During the follow-up period, femoral pseudo-aneurysm was detected in 1 patient, which was treated with probe compression. The subclavian stent was totally occluded in 2 patients as detected on doppler ultrasound. Of these, 1 patient underwent balloon re-dilatation after subtotal occlusion of the subclavian stent and the other was referred for surgery after failed endovascular treatment, then underwent a further endovascular procedure performed by the interventional radiologist. This did not have a successful outcome so the patient was then followed up medically. One patient suffered a stroke from posterior cerebral circulation (vertebral artery) 6 years after failed endovascular revascularization.

Subclavian bypass surgery because of stent occlusion was applied to 1 patient in the 5th year. Open subclavian artery was determined on doppler ultrasound in the 2nd year in 2 patients, the 3rd year in 1 patient and in the 7th year in 1 patient.

Discussion

Subclavian artery disease is seen with male predominance and increasing incidence in the 6th decade of life(4). In concordance with the previous data the mean age of the current cohort was 63.9 ± 7.8 years, and 72.5%(n: 37) of the patients were male(Table-1).

According to previous reports, SAD lesions are frequently located in the segment proximal to the origin of the vertebral artery and the turbulent flow patterns in the aortic arch are affected mainly in the left subclavian artery. In the current series, subclavian arter stenosis was determined to be mainly in the left subclavian artery (74.5%,n:38) and all the lesions developed in the proximal segment of the subclavian artery(13)(Table-2).

Compared to the lower extremities, blood pressure is lower in the upper extremities and atherosclerosis is less common(4). Hemodynamically significant SAD may result in upper extremity ischemia, subclavian steal syndrome, posterior cerebral ischemia/stroke or coronary steal syndrome due to LIMA graft coronary bypass.In the current study, the indications for intervention were ischemia of the extremity (arm) in 11.8%(n:6), subclavian steal syndrome in 64.7%(n:33), posterior cerebral ischemic event in 15.7%(n:8), and ischemia of coronary by LIMA-grefting in 3.9%(n:2)(Table-1 and 2).

Symptomatic SAD is less frequent than lower extremity arterial disease(14). The prevalence of SAD in the general population is approximately 2%, which increases to approximately 7% in a population with atherosclerosis (5). Of the patients with SAD, half have CAD and one-third have carotid and/or PAD(15). In the current study, the most common atherosclerotic vascular disease was significant CAD(60.9%) followed by carotid artery disease(27.5%),and lower extremity arterial disease(21.6%).

The first successful case of subclavian PTA was reported by Bachman et al (16). Lyon et al.then reported that metal stent implantation is effective for selected supra-aortic arterial lesions (17).

In a retrospective observational study, Lared et al. found stenting to be more effective than balloon angioplasty alone for stenosis of SAD(10). In accordance with this data, a stent was used for all the lesions in this study. Elastic recoil of the subclavian artery is the most significant problem for patency of PTA during follow-up.

The use of expandable metal stents has been reported to overcome such problems (17).In the current study, the ratio of balloon expandable stent/ self-expandable stent was 46.1%/28.8%(n:24/15). There were 3 known occlusion events, 2 with self-expandable, and 1 with balloon expandable stents. The patency of these stents was comparable with Doppler ultrasound.

Previous studies have reported that patients should be followed up for at least 2 years after subclavian artery revascularization(4). Janjic et al. reported 5-year primary patency and technical success for subclavian artery stenosis of 100%(4). In the current study,the mean follow-up period was 35.36 ± 32.84 months. Stent patency was checked at the end of the first year, at which time all stents were patent. However, the data are limited regarding stent patency after the first year due to lack of follow-up.

As SAD patients are mostly referred to interventional radiologists, the cohort of this study was limited to 52 patients. Nevertheless, these data demonstrated that angioplasty and stenting of SAD was successful in the long term for focal lesions with high success rates when performed by cardiologists.

Conclusion

SAD is an under-recognized condition that manifests with a wide range of complaints. Clinicians should keep SAD in mind, especially in patients with coronary artery disease and peripheral artery disease. In experienced centres, SAD can be successfully treated via transcatheter endovascular access with high rates of satisfactory outcomes.

Acknowledgement:

The authors declare that there is no conflict of interest. All procedures were performed with verbal or written consent of the patient and/or his / her relatives.

References

- 1.Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Pieniazek P, Musialek P, Kadzielski A, Zalewski J. et al. Determinants of immediate and long-term results of subclavian and innominate artery angioplasty. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2006; 67: 519-526.
- 2.Abu Rahma AF, Bates MC, Stone PA, Dyer B, Armistead L, Scott Dean L, et al. Angioplasty and stenting versus carotidsubclavian bypass for the treatment of isolated subclavian artery disease. *J Endovasc Ther.* 2007; 14: 698-704.
3. Palchik E, Bakken AM, Wolford HY, Saad WE, Davies MG. Subclavian artery revascularization: an outcome analysis based on mode of therapy and presenting symptoms. *Ann Vasc Surg.* 2008; 22: 70-78
- 4.Janjic M, Saratzis N, Voulalas G, Lazaridis I, Karamanos D, et al. Endovascular Treatment of Subclavian Artery Lesions. *Global Journal of Angiology* 2015; 1: 1-5.
- 5.Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardio* 2004;44:618-23
- 6.Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM /SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: *J Am Coll Cardio*2011; 57(8): e16-94.
- 7.Ochoa VM and Yeghiazarians Y. Subclavian artery stenosis: a review for the vascular medicine practitioner. *Vascular medicine.* 2011;16:29-34.
- 8.Palchik E, Bakken AM, Wolford HY, Saad WE, Davies MG. Subclavian artery revascularization: an outcome analysis based on mode of therapy and presenting symptoms. *Ann Vasc Surg.* 2008; 22: 70-8
- 9.Houballah R, Jamal JH. Subclavian Artery Angioplasty Stenting. *Operative Dictations in General and Vascular Surgery* 2012;1: 700-2
- 10.Iared W, Mourão JE, Puchnick A, Soma F, Shigueoka DC. Angioplasty versus stenting for subclavian artery stenosis. *The Cochrane Library* 2014;10
- 11.Saha T, Naqvi SY, Ayah OA, McCormick D, Goldberg S.Subclavian artery disease: diagnosis and therapy.*Am J Med.* 2017; 130(4): 409-16.
- 12.Mousa AY, AbuRahma AF, Bozzay J, Broce M, Barsoum E, Bates M. Anatomic and clinical predictors of reintervention after subclavian arterystenting. *J. Vasc. Surg.* 2015; 15 106-14
- 13.Körner M, Baumgartner I, Do DD, Mahler F, Schroth G. PTA of the subclavian and innominate arteries: long-term results. *VASA* 1999; 28: 117-22
- 14.Bogey WM, Demasi RJ, Tripp MD, Vithalani R, Johnsrude IS, Powel SC. Percutaneous transluminal angioplasty for subclavian artery stenosis. *Am Surg.* 1994; 60: 103-6.
- 15.Broutzos EN, Petersen B, Binkert C, Panagiotou I, Kaufman JA. Primary stenting of subclavian and innominate artery occlusive disease: a single center's experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004;27:616-23
- 16.Bachman DM, Kim RM. Transluminal dilatation for subclavian steal syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135(5):95–6.
- 17.Palmaz JC, Kopp DT, Hayashi H, Schatz RA, Hunter G, Tio FO, et al.Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting. *Radiology* 1987;164(3):705–8

Tedavi Dirençli Metastatik Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Raltitrexed Tedavisinin Etkinliği ve Güvenirliği

The Efficacy and Safety of Raltitrexed Therapy in Patients with Treatment Resistant Metastatic Colorectal Cancer

Öz

Giriş ve Amaç : Raltitrexed, doğrudan ve spesifik bir timidilat sentezi inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Metastatik kolorektal kanserde (mKRK) 5-flourourasile (5-FU) benzer aktivite gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızın amacı mKRK tanılı hastalarda standart tedavi protokolleri sonrası hastalık progresyonunda raltitrexed tedavisinin etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2012-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde tedavisi ve izlemi yapılmış mKRK' li hastalar dahil edildi. Standart anti-VEGF, anti-EGFR, okzalipatin ve irinotekan tedavilerini almış, progresyon göstermiş ve sonrasında Raltitrexed uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Veriler retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Tüm hastaların genel sağkalım analizinde medyan genel sağkalım (GSK) 6 ay (2-18) saptanırken medyan progresyonsuz sağkalım (PSK) 3 ay (1-9) saptandı. Hastaların 2 (7.1%)'inde stabil yanıt görülürken diğer 26 (92.9%) hastada progresyon görüldü. Hastalık kontrol oranı 7,1% olarak saptandı. Hastalar toksisite gelişimi açısından incelendiğinde en sık görülen toksisite hematolojik yan etki olup non hematolojik yan etkiler arasında ise en sık ishal ve bulantı-kusma görüldü. Tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle 7 (25%) hasta hastaneye yatırılı yapılmıştır.

Tartışma ve sonuç: Çok sıra tedavi almış metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda raltitrexed tedavisinin etkinliği sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, Raltitrexed, progresyonsuz sağkalım

Abstract

Aim: *Raltitrexed* is a highly *selective inhibitor of thymidylate synthase*. It was demonstrated that it showed similar activity to 5-fluorouracil (5-FU) in metastatic colorectal cancer (mCRC). The aim of our study is to evaluate the efficacy and safety of raltitrexed therapy in patients with chemotherapy resistant Mccr. **Material and Methods:** In the present study, patients with pathologically confirmed mCRC who were on raltitrexed within the period between 2012 and 2018 were evaluated retrospectively. **Results:** Of the 28 patients included in this study, The median overall survival was 6 months (2-18), median progression-free survival was 3 months (1-9). Two patients (7.1%) had stable response to the treatment and progression was observed in the other 26 (92.9%) patients. The disease control rate was 7.1%. The most common toxicity was hematological side effect and the most common non-hematological side effects were diarrhea, nausea and vomiting. Seven (25%) patients were hospitalized due to treatment-related side effects.

Conclusion: The efficacy of raltitrexed treatment is limited in patients with metastatic colorectal cancer who have in heavily pretreated patients.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, Raltitrexed, progression-free survival

Yaşar YILDIZ*0000-0002-2912-3835

Halil TAŞKAYNATAN*0000-0002-3671-6540

Özlem ÖZDEMİR*0000-0003-2520-5953

Ahmet ALACACIOĞLU*0000-00033428-5932

Utku OFLAZOĞLU*0000-0002-6819-5831

Yüksel KÜÇÜKZEYBEK*0000-0003-3173-7999

*Department of Medical Oncology, İzmir
Katip Celebi University Atatürk Training and
Research Hospital, İzmir, Turkey

Yazışma Adresi: Yaşar YILDIZ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği

e-mail: dryasar2706@yahoo.co.uk

Geliş Tarihi: 07.01.2019

Kabul Tarihi: 10.02.2019

Giriş

Kolorektal kanserler, dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur ve en yaygın görülen kanserlerden biridir. Son olarak 2017 yılında yayınlanan epidemiyolojik bir rapora göre, kolorektal kanserler en çok teşhis edilen ve kanser ilişkili en sık üçüncü ölüm sebebidir¹. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 2015 yılı istatistiklerine göre erkeklerde ve kadınlarda görülen en sık üçüncü kanser türüdür. İnsidansı erkeklerde 100 binde 23.1, kadınlarda ise 100 binde 14.4'dür². Ortalama medyan yaşı 68 olup, olguların % 90'ı 50 yaş ve üzeridir¹. Hastalığın seyrini belirleyen en önemli prognostik parametre hastalığın evresidir. Metastatik hastalık evresinde ise hastaların performans durumları ve hastalığın yaygınlığı önemli prognostik parametrelerdendir. Kolorektal kanserden ölüm oranı özellikle sistemik tedavideki gelişmelere bağlı olarak azalmıştır. Kemoterapi, metastatik kolorektal kanserin birincil tedavisidir ve son on yılda yeni tedavilerde dikkate değer gelişmeler ortaya çıkmıştır. Kolorektal kanserlerin tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan setuksimab veya panitumumab veya vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar olan bevasizumab, ziv-afibercept, regorafenib bulunmaktadır ve bu ilaçlara 'hedefli' ajanlar denir. Ras mutasyon analizlerine göre bu ilaçları sıralı olarak kullanılabilmekteyiz. Metastatik hastalığı olan hastalarda tümör eğer RAS mutasyonuna sahip değilse bir vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü (bevasizumab veya aflibercept) veya bir epidermal büyüme faktörü inhibitörü (Panitumumab veya Setuksimab) ile birlikte, fluorourasil ve folinik aside irinotekan (FOLFIRI) veya oksaliplatin (FOLFOX) ilavesi güncel standart tedaviyi temsil etmektedir. Böylece biyolojik tedavilerin kullanıma girmesinden sonra mKRR tanımlı hastaların medyan sağkalımı 40 ayların üzerine ulaşmıştır³. Sağkalımlardaki bu artışta; patoloji ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, metastazektomi gibi lokal cerrahi girişimlerin daha yaygın olarak uygulanması, radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin de katkısı vardır.

Timidilat sentaz (TS), DNA biyosentezi için gerekli bir öncü olan deoksi timidin monofosfat (dTMP)'ın sentezinde yeralan anahtar bir enzimdir. Deoksiüridin monofosfatın (dUMP) dTMP'ye bir metil donör (5, 10-metilen-tetrahidrofolat) ile dönüştürülmesini ve pirimidin nükleotit sentez yolundaki tek hücre içi timidilat kaynağını katalize eder^{4,5,6}. TS aktivitesi dTMP'nin hücre içi de novo tek kaynağını oluşturduğundan, TS hücre proliferasyonu ve büyüme için gereklidir. Bir folat analogu olan Raltitrexed (Tomudex), doğrudan ve spesifik bir timidilat sentaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir⁴. Raltitrexed ayrıca, uzun süreli TS inhibisyonu nedeniyle bolus 3 haftalık programlar şeklinde uygulandığı ve daha az komplikasyonlarla (kateterle ilişkili tromboz, enfeksiyonlar gibi) ilişkili olduğu ileri sürülmüştür⁷. 5-FU'nun aksine, folat analogları yavaş katabolizmaya tabi tutulmaktadır ve de metabolik aktivasyona veya folinik asit gibi bir modüle edici ajana ihtiyaç duymamaktadır⁸.

Tavsiye edilen raltitrexed dozu 3.0 mg / m² dir⁹. Etkinliği, kolorektal kanser, malign mezotelyoma, mide kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli solid tümörlerde gösterilmiştir^{6,7,10,11}. Raltitrexed, KRK'de monoterapi olarak ve 5-FU yerine yapılan kombinasyonlarda yoğun olarak araştırılmıştır ve ülkemiz dahil birçok ülkede metastatik KRK tedavisi için onaylanmıştır. Kolorektal kanserde hem tek ajan olarak hem de diğer ilaçlarla kombinasyon halinde etkilidir. Özellikle kardiyolojik risk faktörleri olan veya kardiyotoksikite öyküsü olan hastalarda kullanılmaktadır^{8,12}.

Biyolojik tedavilerin kullanımı sonrası progresyon göstermiş hastalarda kemoterapi seçenekleri sınırlıdır. Raltitrexed, son 10 yılda hedefe yönelik tedavilerin kullanımına girmesinden sonra kendine ilk üç tedavi seçiminde etkinlik nedeniyle yer bulamamıştır. Hastaların performans durumlarının iyi olması halinde hastaların tedavi istekleri olabilmektedir. Bu çalışmada güncel tüm tedavileri kullandıktan sonra progrese olan mKRR'li hastalarda kurtarma rejimi olarak kullanmış olduğumuz raltitrexed tedavisinin etkinlik ve güvenirliliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler

Çalışmamızda 2012-2018 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaşından büyük, histolojik olarak kolorektal karsinom tanısı doğrulanmış, ECOG performans skoru ≤2 olan ve lokal ileri veya metastatik kolorektal kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Standart anti-VEGF, anti-EGFR, okzaliplatin ve irinotekan tedavilerini almış, progresyon göstermiş ve sonrasında Raltitrexed uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut veya kronik böbrek yetmezliği, akut veya kronik karaciğer yetmezliği olanlar, hematolojik rezervi kötü hastalar ve sekonder malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak ve 130 karar nolu ve 8.11.2018 tarihli etik kurulu onayı alınarak yapıldı.

Tedavi planı ve toksisite değerlendirimi

Raltitrexed tedavisi 3 mg / m² (15 dakikalık infüzyon) olarak uygulandı ve tedavi rejimi 21 günde bir tekrarlandı. Kemoterapi öncesi rutin serum biyokimya ve hemogram değerlerine bakıldı. Fizik muayeneleri yapıldı. Kemoterapi öncesi standart premedikasyon tedavisi uygulandı. Her üç kemoterapi siklusundan sonra ve/veya klinik progresyon sonrası radyolojik yanıt değerlendirmesi yapıldı. Hastalar hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler açısından Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versiyon 5.0 kriterleri kullanılarak değerlendirildi.

Sağkalım Değerlendirilmesi

Genel sağkalım (GSK); Raltitrexed tedavisinin başlangıcından ölüm (herhangi bir sebeple ölüm) tarihine ya da analiz tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım (PSK); Raltitrexed tedavisinin başlangıcından progresyon saptanan ya da son izlem tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastalık kontrol oranı olarak stabil yanıt, parsiyel yanıt ve tam yanıt alınan hastaların bütünü alındı.

İstatiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 20 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde sağkalm analizi için "Kaplan-Meier metodu" kullanıldı ve P değerinin <0,05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmamızda 2012-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde lokal ileri ve/veya mKRK'lı hastalar tarandı ve Raltitrexed tedavisi almış 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların karakteristik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Hasta Sayısı (n=28)	%
Yaş, median (aralık)	61 (42-75)
Cinsiyet	
Erkek	22
Kadın	6
ECOG PS	
0	18
1	10
Tanı anındaki evre	
Evre II	1
Evre III	9
Evre IV	18
Tümör grade	
Grade 2	23
Grade 3	5
Tümör lokasyonu	
Sağ kolon	9
Sol kolon	19
RAS durumu	
Mutant	12
Wild	13
Bilinmiyor	3
Önceden uygulanan kemoterapi sayısı	
3	7
4	10
5	11
Ex/Sağ	
Exitus	24
Sağ	4

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru

Çalışmaya dahil edilen hastaların median yaşı 61 (42-75) olup olguların 21.4%'ünü (n=6) kadınlar 78.6%'sını (n=22) erkekler oluşturmaktaydı. Tümörlerin 67.9%'u (n=19) sol kolon yerleşimliydi. Sadece iki hasta (7.1%) münöz karsinom özelliğindedi. RAS mutasyon oranı 42.9%'du. Hastaların 39.3%'unda (n=11) beşinci, 35.7% (n=10) dördüncü sırada raltitrexed tedavisi almıştı. Hastaların tanı anındaki evreleri ise; 1 hasta (3.6%) evre 2, 9 hasta (32.1%) evre 3 ve 18 hasta (64.3%) evre 4 hastalardı. Bazal CEA düzeyleri median 13ng/ml (1-20536) ve median CA 19-9 düzeyi 46ng/ml'dir (2-375000). Hastaların ECOG performans durumları 0 olan 18 (64.3%) ve 1 olan 10 (35.7%) hasta bulunuyordu. Analiz sırasında hastaların 4 (14.3%) yaşıyor iken 24 (85.7%) hasta vefat etmişti.

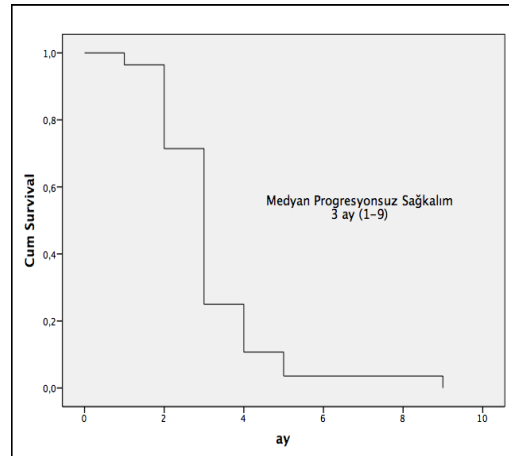
Hastaların tedavi yanıt oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların 2 (7.1%)'sinde stabil yanıt görülürken diğer 26 (92.9%) hastada progresyon görüldü. Medyan progresyonsuz sağkalm 3 ay (1-9 ay) olarak hesaplandı (Figür 1). Tüm hastaların medyan genel sağkalm süresi 6 ay (2-18) olarak bulundu (Figür 2). Hastalık kontrol oranı 7.1%'dir.

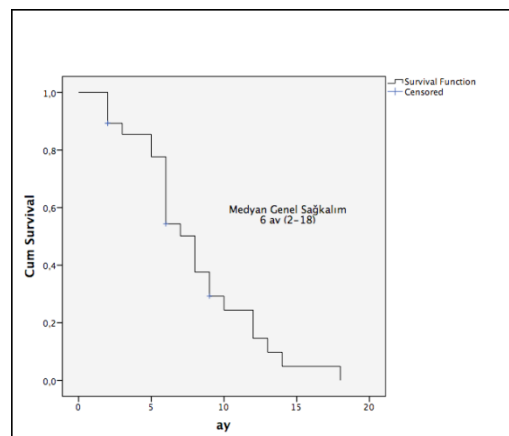
Tablo 2. Raltitrexed tedavisine yanıt oranları

Hasta sayıları (n=28)	
	n (%)
TY	-
PY	-
SY	2 (7.1)
PH	26 (92.9)

TY, Tam yanıt; PR, parsiyel yanıt; SY, stabil yanıt; PH, progresif hastalık



Figür 1. Hastaların Progresyonsuz sağkalm eğrisi



Figür 2. Hastaların genel sağkalm eğrisi

Hastalarda görülen yan etkiler tablo 3'de gösterilmiştir. Hastalarda toksisite gelişimi açısından incelendiğinde en sık görülen toksisite hematolojik yan etkilerdi. Grade 1-2 lökopeni 71.4%, Grade 1-2 nötropeni 60.7%, Grade 1-2 anemi 71.3%, Grade 1-2 trombositopeni 57.2% oranında yan etki görülürken grade 3 lökopeni 14.3%, grade 3 nötrpeni 21.4%, grade 3 anemi 7.1% ve grade 3 trombositeni 3.6% hastada yan etki görülmüştür. Non hematolojik yan etkiler arasında ise yorgunluk, ishal ve bulantı-kusma görüldü. Hastalarda grade 1-2 stomatit 49.9% oranında görülürken grade 3-4 yan etki olmadı. Grade 3 bitkinlik-yorgunluk yan etki tanımlayan hastaların oranı 42.9% olmuştur. Tedaviyi yan etkiler nedeniyle planlanan sürede alamayan hasta sayısı 18 (%64.3) dür. Tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle hastaların 7'si (%25) hastanede yatışı yapılmıştır.

Tablo 3. Tedavi ilişkili yan etkiler

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	n (%)	n (%)	n (%)
Lökopeni	13 (46.4)	7 (25.0)	4 (14.3)
Nötropeni	10 (35.7)	7 (25)	6 (21.4)
Anemi	12 (42.8)	8 (28.5)	2 (7.1)
Trombositopeni	11 (39.3)	5 (17.9)	1 (3.6)
AST/ALT	19 (67.9)	2 (7.1)	2 (7.1)
Yüksekliği			
Stomatit	6 (21.4)	8 (28.5)	
Yorgunluk	6 (21.4)	10 (35.7)	12 (42.9)
Bulantı-Kusma	13 (46.4)	4 (14.2)	
Kabızlık	6 (21.4)		
İshal	13 (46.4)	3 (10.7)	1 (3.6)

Tartışma

Çalışmamızda standart tedavi modelitelerini kullanmış ve progresyon göstermiş lokal ileri ve/veya metastatik KRK tanılı ve raltitrexed tedavisi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 3 ay (1-9) saptanırken medyan genel sağkalım 6 ay (2-18) saptandı.

Bir folat analogu olan Raltitrexed, doğrudan ve spesifik bir timidilat sentaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir⁴. Metastatik kolorektal kanserde 5-FU'ya benzer etkinliği erken klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle, mKRK ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar için alternatif bir seçenek olarak görünmektedir¹². Raltitrexed güncel olarak 5-FU ve folinik asit bazlı rejimlerin tolere edilmediği veya uygun olmadığı ileri KRK'nin palyatif tedavisi için kullanılmaktadır.

Raltitrexed mKRK'de monoterapi olarak ve 5-FU yerine yapılan kombinasyonlarda yoğun olarak araştırılmıştır^{12,13,14}. Raltitrexed 1995 yılında, randomize kontrollü bir çalışmada ilk kez doğrudan 5-FU ile karşılaştırıldı. Cunningham ve arkadaşları tarafından klinik sonuçları bildiren bu ilk faz III çalışmada, tedavi edilmemiş mKRK'lı 439 hasta iki kola randomize edildi. Bir gruba 21 günde bir 3 mg / m² dozunda raltitrexed uygulanırken diğer kola 5-FU + folinik asit (Mayo rejimi) kemoterapi rejimi uygulanmıştır. Yanıt oranları iki kol için benzerdi. İki grup arasında genel sağkalımda, progresyona kadar geçen süre ve objektif yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu çalışmayla birlikte yapılan dört faz III randomize çalışmanın üçünde, raltitrexed kolunda medyan sağkalım 9.7-10.9 ay bulunurken, bolus veya infüzyonlu 5-Fluorourasil-Lokoverin kolunda 10.0-12.7 ay saptandı¹². Toplam dört çalışmada da, raltitrexed ile bolus ya da infüzyonlu 5-FU bazlı rejimler açısından yanıt oranları eşdeğeri. Buna karşın çalışmaların ikisinde progresyona kadar geçen süre 5FU koluna karşın raltitrexed kolunda daha kısaydı¹². Raltitrexed ayrıca okzalipatin ve irinotekan içeren kombinasyon kemoterapi rejimlerinde de kullanılmıştır .Gastrointestinal Sistem Karsinomları (GISCAD) grubu tarafından mKRK tanılı hastalarda ilk basamak kemoterapi olarak Raltitrexed ve oxaliplatin (TOMOX) kombinasyon kemoterapi rejimi araştırılmıştır. Etkili ve iyi tolere edilen bir rejim olduğu, uygulama kolaylığı ve hasta toleransı, tekrarlanan ve uzamış 5FU infüzyonları ile fluoropirimidin bazlı rejimlere bir alternatif olarak önerilmiştir¹⁵. 2012 yılında lokal ileri mKRK tanılı hastalarda birinci sıra tedavi olarak FOLFOX4 ve TOMOX kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmada objektif yanıt oranları % 45'e karşılık % 36 saptanmıştır. FOLFOX4 kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Farklı toksisite profillerine sahip olmakla beraber çalışmada genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları benzerdi¹⁶. Cancer Care Ontario grubunun yaptığı bir derlemede raltitrexed alan hasta grubunun genel sağkalım süresi 10.2 ay saptanmıştır. Sandro ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede TOMOX ve TOMIRI alan hastalar değerlendirilmiştir¹⁷. Bu çalışmada mGSK 14.6 ay ve mPSK 6.7 ay hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise mGSK 6 ay (2-18), mPSK 3 ay (1-9) olarak bulunmuştur. Objektif yanıt alan hasta sayısı 2 (%7.1)' dir. Medyan sağkalım sürelerinin düşük olması hastaların çok sıra tedavi almasına bağlı kırılabilirliklerinin artması nedeniyle olabilir. Tedavi refrakter mKRK tanılı hastalarda raltitrexedin etkinliği ile ilgili yayınlar sınırlıdır. Alfonso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi refrakter 80 hastaya uygulanan raltitrexedin etkinliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Objektif cevap elde edilmezken; mPSK ve mGSK süreleri sırasıyla sunduğumuz çalışma ile uyumlu olarak 2,3 ay (1-10) ve 3,1 ay (1-29) saptanmıştır¹⁸.

Raltitrexed'in tolerabilitesi daha önceki çalışmalarda iyi tanımlanmıştır ve sıklıkla asteni, gastrointestinal ve hemaotolojik yan etkiler önplandadır.

Doz sınırlayıcı toksisite, karaciğer transaminazlarında geri dönüşlü asemptomatik artışlar, ishal, lökopeni ve yorgunluğu içermektedir¹³.Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıklıkla yan etkiler grade1-2 oranında görülürken grade 3 veya grade 4 yan etkiler; lökopeni 10%, trombositopeni 3%, karaciğer transaminazlarında artma 10%, diyare 13%, bulantı-kusma 12% ve asteni 5% oranında görülmüştür¹³. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde ise grade 3-4 yan etkiler; anemi 5.3%, lökopeni 7.7%, nötropeni 8.9%, troombositopeni 4.5%, stomatit 1.2%, yorgunluk-bitkinlik 7.8%, diyare 12.2%, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu 15.9% oranında görülmüştür¹⁹. Bizim çalışmamızda hematolojik yan etkiler daha yüksek oranda görüldü. Non hematolojik yan etkiler arasında en dikkat çeken yan etki bitkinlik- yorgunluktur. Bunun sebebi çok sıra tedavi alan hastalarda hastaların kemoterapi yorgunluğu sonucu oluşan hemodinamilerinin viabil olması olabilir.

Sonuç olarak **raltitrexed**, alternatif olarak sunulduğu 5-Fu tedavisine göre çok yüksek maliyetli bir ilaçtır. Ülkemiz gibi kaynaklarını doğru ve verimli kullanması gereken bir ülkede ilaçların etkinlik-maliyet durumu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu makale, özellikle yüksek maliyetli bu ilacın, refrakter hastalarda kullanımında etkinliğinin çok düşük olduğunu göstermesi bakımından değerlidir.

Kaynaklar

- 1.Siegel RL, Miller KD, Jemal A,Cancer Statistics, *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30.
- 2.Türkiye Kanser İstatistikleri2015.
- 3.Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla J, Forget F, Fasola G, Canon JL, Guan X, Demonty G, Schwartzberg LS, Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(8): 1179–1190.
- 4.Jackman AL, Taylor GA, Gibson W, Kimbell R, Brown M, Calvert AH, Judson IR, Hughes LR, ICI D1694, a quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitor that is a potent inhibitor of L1210 tumor cell growth in vitro and in vivo: a new agent for clinical study, *Cancer Res.* 1991 Oct 15;51(20):5579-86.
- 5.Zhao H, Zhang Y, Sun J, Zhan C, Zhao L.Raltitrexed Inhibits HepG2 Cell Proliferation via G₀/G₁ Cell Cycle Arrest. *Oncol Res.* 2016;23(5):237-48
- 6.Jackman AL, Farrugia DC, Gibson W, Kimbell R, Harrap KR, Stephens TC, Azab M, Boyle FT. ZD1694 (Tomudex): A new thymidylate synthase inhibitor with activity in colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*31, 1277–1282 (1995).
- 7.Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada.Randomized phase III study of cisplatin without raltrexed in patientswith malignantpleural mesothelioma:An intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada, *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):6881-9.
- 8.Cheng K, Chen Y, Li LH, Liu JY. Raltitrexed combined with bevacizumab in heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Ther.* 2013 Oct-Dec;9(4):727-9.
- 9.Cunningham D, Zalcberg J, Maroun J, James R, Clarke S, Maughan TS, Vincent M, Schulz J, González Barón M,FacchiniThe Efficacy, tolerability and management of raltitrexed (Tomudex) monotherapy in patients with advanced colorectal cancer. areview of phase II/III trials.*Eur J Cancer.* 2002 Mar;38(4):478-86.
- 10.Schwartz GK, Harstrick A, González Barón M. Raltitrexed (Tomudex) in combination with 5-fluorouracil for the treatment of patients with advanced colorectal cancer: preliminary results from phase I clinical trials. *Eur. J. Cancer*35 Suppl 1, S9-13 (1999).

11. Judson IR. 'Tomudex' (raltitrexed) development: preclinical, phase I and II studies. *Anticancer Drugs.* 1997 Aug;8 Suppl 2:S5-9.
- 12.Köhne CH, Thuss-Patience P, Friedrich M, Daniel PT, Kretzschmar A, Benter T, Bauer B, Dietz R, Dörken B. Raltitrexed (Tomudex): An alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. *Br. J. Cancer*77, 973–977 (1998).
- 13.Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U, Olver J, Van Cutsem E, Svensson C, Seitz JF, Harper P, Kerr D, Perez-Manga G, et al. 'Tomudex' (ZD1694): Results of a randomised trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leucopenia. *Eur. J. Cancer Part A32*, 1945–1954 (1996).
- 14.Young A, Topham C, Moore J, Turner J, Wardle J, Downes M, Evans V, Kay S. A patient preference study comparing raltitrexed ('Tomudex') and bolus or infusional 5-fluorouracil regimens in advanced colorectal cancer: Influence of side-effects and administration attributes. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*.8, 154–161 (1999).
- 15.Cascinu S, Graziano F, Ferrau F, Catalano V, Massacesi C, Santini D, Silva RR, Barni S, Zaniboni A, Battelli N, Siena S, Giordani P, Mari D, Baldelli AM, Antognoli S, Maisano R, Priolo D, Pessi MA, Tonini G, Rota S, Labianca R. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase ii study of the italian group for the study of gastrointestinal tract carcinomas (GISCAD). *Ann. Oncol.*13, 716–720 (2002).
- 16.Gravalos C, Salut A, García-Girón C, García-Carbonero R, León AJ, Sevilla J, Maurel J, Esteban B, García-Rico E, Murias A, Cortés-Funes H. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* (14):606–612, (2012).
- 17.Barni S, Ghidini A, Coinu A, Borgonovo K, Petrelli F. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2014 Nov;25(10):1122-8
- 18.Alfonso Revuelta, María SolisSara, Fernandez-Arrojo, Laura FaezClara IglesiasJorge del RioDavid GomexPaula Fonseca de Prado Jose Maria VieitezEfficacy of raltitrexed in refractory metastatic colorectal cancer. A retrospectiveanalysis of 84 patients in HUCA [Universityhospital sentral of Asturias]. *Ann. Oncol.*28, (2017).
- 19.Liu Y, Wu W, Hong W, Sun X, Wu J, Huang Q. Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014 Apr;38(2):219-25

Is R202 Q Polymorphism Related With Some Atypical Inflammatory Clinical Situations?

R 202 Q Polimor fizmibazıa tipik inflamatuvar klinik durumlar ile ilişkili midir?

Feride Sinem AĞÜN* 0000-0001-6537-866X

Reşat DABAK** 0000-0002-0200-5409

Fatih Öner KAYA***0000-0001-5472-7465

Gülüz SEZGİN*** 0000-0001-8275-8576

Elçin AKDUMAN ALAŞEHİR****0000-0002-7710-3759

Oya UYGUR BAYRAMIÇLI***** 0000-0002-2194-1294

Selim NALBANT***0000-0002-2618-7964

* Department of Emergency Medicine of Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul-TURKEY.

** Department of Family Medicine of KartalLütfüKırdar Training and Research Hospital Istanbul-TURKEY.

***Department of Internal Medicine of Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul-TURKEY.

**** Department of Clinical Microbiology of Maltepe University Faculty of Medicine, I Istanbul-TURKEY.

***** Department of Gastroenterology of Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul-TURKEY.

Correspondence Author: Feride Sinem AĞÜN
Department of Emergency Medicine of Maltepe University
Faculty of Medicine
E-mail: bfsakgun@hotmail.com

Abstract

Objective: To date, especially alterations of genes on exon 10 have been considered in Mediterranean fever (MEFV), but it is not clear whether all these alterations are disease-causing mutations. This study aims to evaluate the clinical features of the patients with R202Q alteration.

Materials and methods: Patients admitted to the emergency department and internal medicine clinic and diagnosed as Familial Mediterranean Fever (FMF) were included in the study. The medical records of patients with MEFV gene mutations were reviewed retrospectively.

Results: Total 25 patients with R202Q mutations were obtained. 14 patients had a classical AAA phenotype with fever and abdominal pain: 10 patients with M694V mutation, and 4 with other mutations. None of the patients with single R202Q mutation were with the classical FMF phenotype. Patients with single R202Q mutation showed atypical inflammatory phenotype (4 pericarditis, 1 pleurisy, 1 arthritis, 1 psoriatic arthritis). On the other hand, patients with classical FMF phenotype and with R202Q mutation were with higher colchicine need and proteinuria.

Conclusion: According to our results, R202Q mutation may create a tendency to inflammation or augment the existing inflammation. However, prospective comprehensive studies are needed to further investigate the relationship of R202Q and clinical findings and severity of the disease.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Inflammation, M694, R202Q

1.Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disorder that frequently affects Turkish, North African Jewish, Arabic, and Armenian populations. It is characterized by episodic attacks of inflammation in the peritoneum, synovium or pleura accompanied by fever and skin rash. The discovery of the FMF gene mutations in patients with FMF caused huge expectations for the accurate diagnosis of the disease (1-10). The spectrum and clinical significance of MEFV alterations has yet not been elucidated. FMF gene (MEFV) encodes pyrin, a major regulator of the inflammasome platform controlling caspase-1 activation and IL-1 β processing. Pyrin has been shown to interact with the gene product of NLRP3, NALP3/cryopyrin (1).

The most common known FMF gene mutations (M680I, M694V, M694I, and V726A) are found in exon 10 (2). To date, over 200 alterations have been reported in Mediterranean fever (MEFV) genes, but it is not clear whether all these alterations are disease-causing mutations. However, interestingly, there are a lot of studies reporting an importance of clinical significance of the R202Q (c.605G>A) polymorphism in exon 2 of the MEFV gene (2).

So, the aim of this study is to explore retrospectively:1-) the patients who had presented with atypical inflammatory clinics and R202Q mutations but who had not the diagnosis as FMF 2-) to show the importance of R202Q mutation in patients with FMF.

2.Materials and methods

This is a retrospective study in patients who had been evaluated for FMF gene mutations because of different suspected inflammatory presentations between March 2014 and June 2016. Patients admitted to the emergency department and internal medicine clinic and diagnosed as FMF were included in the study. It was obtained that total 345 patients were evaluated for FMF gene mutations. Patients' symptoms and diagnosis were obtained from their records. Inflammatory clinical situations (such as pericarditis, arthritis, pleurisy) were also recoded for cases with R202Q mutation. Tel-Hashomer criteria was used to diagnose patients with FMF (11). This research was carried out with the permission of Maltepe University, Clinical Research Ethics Committee, and numbered 2015/900/68.

2.1. Detection of FMF gene Detection:

Each sample was screened for the mutations located in exon 2 and exon 10 of the MEFV gene by direct sequencing. Genomic DNA was extracted from whole blood samples anti-coagulated with ethylenediaminetetraacetic-acid. Following selective amplification of exon 2 and exon 10 with specific primers, PCR products were run in a 2 % agarose gel containing ethidium bromide and visualized under UV light by an imaging system. Then, sequencing was performed using the BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit and an ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

2.2. Statistical analysis:Due to small numbers of both groups (R202Q and other mutations) we didn't perform any statistical evaluation between two groups.

3.Results

Total number of the patients with FMF gene mutations was 67. The numbers of male and female patients were similar (males=31 and females=36). Mean age of the patients was around 37.1± 8.7 years. Numbers of total mutations in 67 patients were 89. The most common mutation was M694V as expected (Total:27, Homozygote:8, Heterozygote:19). R202Q was found in 25 patients (Homozygote:8, Heterozygote:17). Other mutations were obtained as E148Q:13 (Homozygote:2 Heterozygote:11), F479L: 2 (Heterozygote: 2), M680I:7 (Heterozygote: 7), V726A: 8 (Heterozygote:8), A744S: 2 (Heterozygote: 2), R761H: 4 (Heterozygote:3 Homozygote:1), K695R:1 (Heterozygote:1). Ten patients of 25 patients with R202Q mutation have M694V mutation at the same time (whether heterozygote or homozygote). All of these patients with both R202Q and M694V mutations have been diagnosed as classical FMF. Two of these ten patients (patients with both R202Q and M694 mutations) were diagnosed as relapsing polychondritis.

R202Q was the single mutation in eleven patients. A total of six patients were diagnosed as pericarditis. Two of these six patients had both R202Q and M694V mutations and diagnosed with FMF. However four others of these patients with pericarditis had only R202Q mutation and were not diagnosed as FMF. One patient with pleurisy and two patients with seronegative arthritis had only R202Q mutation. There wasn't any inflammatory problem in four patients with R202Q mutation (Table1-2).

Table-1: General characteristics of genotype and phenotype relations.
A:FMF B: Relapsing polychondritis C: Pericarditis D: Pleurisy E: Arthritis

Mutations	n	A	B	C	D	E	F	G	H	Colchicum dosage(mg/day)	
Single M694V mutation	14	14	-	-	-	-	-	-	1	1.4±0.38 (600 mg/day)	
R202 mutations n=25	R202 Q + M694 V mutation*	10	10	2	2	-	1	2	-	3 (718.3±151.8mg/day)	1.5±0.43
	Single R202 Q mutation*	5	0	-	4	1	1	-	1	-	1.3±0.27
	R202 Q + Other mutations	10	4	-	-	-	-	-	-	1 (840 mg/day)	1.0 ±0.0
TOTAL	39	28	2	6	1	2	2	1	5		

F:Behcet G: Psoriatic Arthritis H: Proteinuria (at the beginning of the diagnosis)

Table-1: Clinical features of the male and female breast pain patients

	M6 94 V	R 20 2 Q	E14 8Q	M 68 0I	F4 79 L	V7 26 A	A7 44 S	R7 61 H	K6 95 R	Total
M694 V	14	10	0	0	0	0	1	1	1	27
R202 Q	10	5	2	1	1	4	0	2	0	25
E148 Q	0	2	9	0	0	1	0	1	0	13
M680 I	0	1	0	4	0	2	0	0	0	7
F479 L	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
V726 A	0	4	1	2	1	0	0	0	0	8
A744 S	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
R761 H	1	2	1	0	0	0	0	0	0	4
K695 R	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	27	25	13	7	2	8	2	4	1	89

Table-2: Distribution of the genotype on classic FMF phenotype and atypical inflammations. Arrow denotes the increasing the FMF phenotype from K695R to M694V mutations. Inside of the circle shows the concurrence of the K695R, M694V and E148Q mutations which show the highest incidence of FMF phenotype.

There were total of five patients with proteinuria. Three of them had both R202Q and M694V mutation (718.3±151.8mg/day), one of them both R202Q and R761HV mutation (840mg/day); only one patient with proteinuria had M694V mutation (600 mg/day) (Table 1).

A total of 33 patients with FMF were using colchicine according to medical charts (Table 1). Ten of them had both R202Q and M694V mutations (1.55±0.43mg/day); four of them both R202Q and other mutations (1.0±0.0 mg/day); fourteen of them have M694V mutation (1.42±0.38 mg/day); five of them have R202Q mutation (1.30±0.27). Due to small numbers of the groups, statistical comparison was not done. However, there was a tendency that the combination of R202Q mutation with M694V mutation can increase the dosage of colchicine for controlling the attacks of FMF.

4. Discussion

Basically we can draw three conclusions from this retrospective study. First M694V is the most common genetic mutation in our Turkish study group as it has been shown before (7). Second R202Q mutations can cause atypical inflammatory clinical outcomes out of the classic FMF symptomatology. Third R202Q mutations (or polymorphism) together with M694V mutations can

cause more severe FMF symptomatology if we accept higher need of colchicine and proteinuria as a marker of the severity of the FMF disease. Actually our third result is a kind of report of the tendency because the groups are with small numbers of the patients to make a comparison. So, our third result could be too certain and too early to claim like being in above statement.

However, there are some other studies that point to similar results. Studies in Greek and Turkish patients suggest that R202Q is associated with an FMF phenotype; to date, limited data were available about the significance of R202Q alteration. Çomak et al. showed that R202Q gene alterations can show correlations with the clinical aspects of the FMF disease in 225 children with FMF disease (2). Ritis et al. (12) showed R202Q homozygosity in 4 of 26 Greek patients with FMF, compared to none of 60 healthy controls, suggesting that R202Q gene alteration may be a mutation more than a polymorphism. In another study homozygosity of the R202Q polymorphism in 14/152 (9.2 %) of FMF patients was compared to 1/140 (0.7 %) healthy controls ($p=0.001$, odds ratio=14.1) in a Greek population (8). R202Q heterozygosity was detected in 163 of 170 healthy Japanese subjects without any homozygote patients in a Japanese study (13). The clinical significance of R202Q alteration in Turkish patients has been published in Öztürk et al. (14) reported that R202Q might be associated with the disease at least in some FMF patients; despite that R202 homozygosity could not be detected in their control group, a high frequency of heterozygosity in the control group suggested that it has no effect when it is in a heterozygous state. Yiğit et al. (10) found that despite the heterozygosity of R202Q was similar in patients with FMF and healthy controls, the homozygosity was higher in patients with FMF than healthy controls (14.7 vs 2.7 %).

Our study design and results are very different from those studies. According to other studies, R202Q polymorphism can be the cause of illness only in the homozygous form. In this study R202Q mutation both homozygote and heterozygote were similarly affecting clinical outcomes. But we did not study this statistically due to small numbers of cases with R202Q mutations. On the other hand, we investigated other atypical inflammatory diseases too. According to our results, R202Q mutation can be related to relapsing polychondritis, atypical arthritis and some other serositis (pleura, pericardia, etc) out of peritoneum.

However, prospective comprehensive studies are needed to further investigate the relationship of R202Q and clinical findings and severity of the disease.

Acknowledgement :

There is no financial or personal relationships that may pose conflicts of interest.

References

1. Villani AC, Lemire M, Louis E, et al. Genetic Variation in the Familial Mediterranean Fever Gene (MEFV) and Risk for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *PlosOne* 2009; 4 (9):1-12.
2. Çomak E, Akman S, Koyun M, et al. Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV genes in Turkish children. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1765–1771.
3. Sezgin G, Dabak R, Kaya FÖ, et al. The association of endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP-1) with Familial Mediterranean Fever (FMF). *United European Gastroenterology Journal*. DOI: 10.1177/2050640615584536.
4. Önen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489–496.
5. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9: 473–483.
6. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 911–916.
7. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84: 1–11.
8. Bernot A, da Silva C, Petit JL, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1317–1325.
9. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007; 71: 458–467.
10. Yiğit S, Karakuş N, Taşlıyurt T, et al. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene* 2012; 506: 43–45.
11. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879–1885.
12. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 438–443.
13. Yamaguchi K, Ikeda K, Ihara K, et al. Lack of association between E148Q MEFV variant and Kawasaki disease. *Hum Immunol* 2009; 70: 468–471.
14. Öztürk A, Özçakar B, Ekim M, et al. Is MEFV gene Arg202Gln (605G>A) a disease-causing mutation? *Turk J Med Sci* 2008; 38: 205–208.

Geriatrik Romatoid Artritli Hastaların Klinik Özellikleri ve Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların Sonuçları

Clinical Characteristics of Patients With Geriatric Rheumatoid Arthritis and Outcomes of Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs

Gökhan SARGIN*0000-0002-3778-8351

Taşkın ŞENTÜRK*0000-0002-1560-6764

*Adnan Menderes University Medical Faculty,
Department of Rheumatology, Aydın

Correspondence: Gökhan SARGIN
Adnan Menderes University Medical Faculty,
Department of Rheumatology
E-mail: gokhan_sargin@hotmail.com

Öz

Amaç: Yaşam beklentisi ve kalitesindeki artış, daha iyi tedavi ve geç başlangıçlı RA tanısında artış olması nedeni ile geriatrik romatoid artrit (RA) popülasyonunda artış olmuştur. İlaç etkileşimleri, maligniteler, enfeksiyonlar ve toksisiteler geriatrik yaş grubunda dikkat edilmesi gereken önemli konulardır. Biyolojik ajan tedavisi alan geriatrik RA hastaları hakkında sonuç ve bilgiler yeterli değildir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, geriatrik RA hastalarının klinik özelliklerini, biyolojik ajanların etkinlik ve güvenliğini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışma romatoloji kliniğinde tanımlayıcı gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Geriatrik hastalar 65 yaş ve üstü olarak tanımlandı. Biyolojik tedavi öncesi ve tedavi sırasında hastaların yaş, cinsiyet, akut faz reaktanları, otoantikörler, hepatik/böbrek fonksiyon testleri, ekstraartiküler organ tutulumu, kullanılan ilaçlar, hastalık aktivitesi, yan etki profili, enfeksiyon ve maligniteler değerlendirildi. Veriler normallik dağılımına göre sayı, frekans, yüzde, ortalama±standart sapma veya median olarak verildi. İstatistiksel analiz olarak Wilcoxon ve Friedman testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 69.3±4.6 yıl olan 56 geriatrik RA hastası alındı. Hastaların %25'i biyolojik ajan kullanmaktaydı. Geriatrik RA hastalarında biyolojik ajan tedavisi ile birlikte hastalık aktivitesi düzeldi. RA hastalarında kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde biyolojik ajan tedavisinin 6. ayında ve son ziyarette bazal değerlere göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Takiplerde malignite, otoimmünite, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, mortalite ve hematolojik olaylar saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma, RA'lı geriatrik hastalarda biyolojik ajanların etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Yaşlanma ile fonksiyonlardaki değişiklikler, komorbid hastalıklar ve diğer ilaçların kullanımı nedeniyle tedavinin bireyselleştirilmesi gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, geriatri, biyolojik ajanlar, hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlar

Abstract

Objective: There is an increase in the population of geriatric rheumatoid arthritis (RA) due to the increase in life expectancy and quality, better treatment and increased diagnosis of late-onset RA.

Geliş Tarihi: 04.02.2019

Kabul Tarihi: 15.04.2019

Drug interactions, malignancies, infections and toxicities are important issues in geriatric age group. Outcomes and information about geriatric RA patients receiving biologic agent treatment is not sufficient. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of geriatric RA patients, the efficacy and safety of biological agents and the results of treatment.

Material and Methods:This study was designed as descriptive observational study at the rheumatology clinic. Geriatric patients were defined as 65 years of age or older. Age, sex, acute-phase reactants, autoantibodies, hepatic/renal function tests, extraarticular organ involvement, the drug used, side effect profile, disease activity, infection, and malignancy during the biological treatment were evaluated. The data were described as a number, frequency, percentage, mean±standard deviation or median according to the distribution of normality. Wilcoxon test, Friedman test were used for statistical analyses.

Results:Fifty-six geriatric RA patients with the mean age of 69.3±4.6 years were enrolled. The twenty-five percent of patients were treated with biological agents. The disease activity improved with biological agent therapy in geriatric RA patients.No significant difference was found for creatine, glomerular filtration rate, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase in RA patients on the 6th months, and last visit of biological therapy compared to baseline. No malignancy, autoimmunity, injection site reactions, mortality, and hematological events were detected on the follow-up.

Conclusions:This study showed that biological agents are effective and safe in geriatric patients with RA.The treatment may need to be individualized due to changes in functions with aging, *comorbid diseases, and the use of other drugs.*

Keywords: *Rheumatoid arthritis, geriatrics, biological agents, disease-modifying antirheumatic drugs*

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease characterized by destructive polyarthritis and organ involvement such as lung, heart, and rarely kidney (1). The risk of developing RA varies between 1.7% and 3.6% in adults (2). The female to male ratio reaches 2.1 after the 5th decade and male domination is observed after the 7th decade (3). The RA prevalence in a population of Izmir-Turkey was found to be 0.49% (4). Age and sex adjusted prevalence of the general population was reported as 0.36% in this study (4). In addition, the prevalence of RA over 60 years of age was reported as 2% in another study (5). The mean age of onset for RA has been reported to increase over the previous decade (3,5).

The disease affects especially the small joints such as the metacarpophalangeal, metatarsophalangeal, proximal interphalangeal joints, also elbow, ankle, knee, and shoulder (1).

Extraarticular involvement of RA is as follows: keratoconjunctivitis sicca, rheumatoid nodules, vasculitis, episcleritis, pleural/pericardial effusions, interstitial lung disease, neuropathy, and rarely glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis(6). Clinical findings of late-onset RA may differ from young-onset patients due to sex distribution, acute onset, constitutional and polymyalgia rheumatica-like symptoms, serological negativity, lower extremity, and large joint involvement (7,8).

Early treatment is important in RA and variously conventional and biological disease-modifying agents are used to treat the disease. Uncontrolled disease with ineffective treatment and strategies lead to joint destruction, disability of physical function, daily life activities, morbidity and mortality (1). Several adverse effects associated with biological disease-modifying agents have been reported in RA (9). In some studies, the risk of infections or adverse events was higher in elderly patients treated with biological agents than younger patients; some studies have reported that they have similar safety profile (10,11).

Biological functions decrease gradually and linearly with increasing age and age-related changes occur in the immune system. Infection, cancer and autoimmune diseases are more common in the elderly due to the age-related remodeling of the immune system (12). Therefore, it may be necessary to be more careful in terms of drug use and monitorization in geriatric RA patients (13). The clinicians should be cautious about drug interactions, malignancies, infections and toxicities in the geriatric age group. Also, the outcomes of geriatric RA patients receiving biological agents are limited due to excluded the patients from randomized controlled trials (14).

The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of geriatric RA patients, the efficacy and safety of biological agents and the results of treatment.

Materials and Methods

This was a single-center retrospective descriptive study, in which geriatric patients diagnosed with RA were enrolled. Geriatric patients were defined as 65 years of age or older. We excluded the patients with infections, malignancies, and age under 65 years from the study. The diagnosis of RA had been established on the basis of the 2010 American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria (15). The study was approved by the ethical committee of our university (Protocol No: 2019/47).

Demographic, clinical features, and laboratory test results such as anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) were obtained from patients' records.

The family history of RA, extraarticular organ involvement, the drug used, side effect profile, disease activity, infection, and malignancy during the treatment were evaluated. The disease activity, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), renal function tests, and alanine-aspartate aminotransferases were evaluated before, on the 6th month and on the last visit of biological agents. The cut-off values were 18 IU/ml and 4.99 U/ml for RF and anti-CCP, respectively. Disease activity was measured by the Disease Activity Score-28 (DAS-28) (ESR) for RA patients.

The data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). The data were described as a number, frequency, percentage, mean±standard deviation or median [interquartile range] according to the distribution of normality. Wilcoxon test, Friedman test were used to analyze repeated measures. The results were assessed at 95% confidence interval and p-value<0.05 was accepted as statistically significant.

Results

Fifty-six geriatric RA patients (25% male, 75% female) with the mean age of 69.3±4.6 years were evaluated. The mean disease duration was 10.6±8.1 years. There was a family history in 20 (35.7%) of geriatric RA patients. The secondary Sjögren syndrome was present in 24 (42.9%), lung involvement in 4 (7.1%), and osteoporosis in 19 (33.9%) of the patients. RF was positive in 66.1% of patients and the median RF titer was 123.9 [4.5-99.4] IU/mL. It was 73.2% and 80.5 [0.6-200] U/ml for anti-CCP, respectively.

Thirty-five (62.5%) of geriatric RA patients were treated with methotrexate, 23 (41.1%) with leflunomide, 12 (21.4%) with sulfasalazine, and 36 (64.3%) with hydroxychloroquine combined by leflunomid or methotrexate. The demographic, clinical, and laboratory characteristics of geriatric RA patients are shown in Table 1.

Table 1. The demographic, clinical and laboratory characteristics of geriatric patients with rheumatoid arthritis

	Rheumatoid Arthritis (n=56)
Age, years mean±SD	69.3±4.6
Gender, female n (%)	42 (75)
Disease Duration, years mean±SD	10.6±8.1
Family history of RA, n (%)	20 (35.7)
RF(IU/mL) median[IQR]	123.9 [4.5-99.4]
Anti-CCP(U/mL) median[IQR]	80.5 [0.6-200]
Co-Morbid Disease (%)	
Hypertension	16.1
Diabetes Mellitus	12.5
Coronary Artery Disease	3.6
Initial use of steroid, mg/day mean±SD	7.4±4.3
Medical Treatment (%)	
Methotrexate	62.5
Leflunomide	41.1
Hydroxychloroquine	64.3
Sulfasalazine	21.4
Use of biological agents, previously n (%)	3 (5.3)
Exposure time of Biological agents, months mean±SD	27.6±15.7
Lung involvement, n (%)	4 (7.1)
Secondary Sjogren Syndrome n (%)	24 (42.9)
Osteoporosis n (%)	19 (33.9)

SD: Standard deviation; IQR: interquartile range, RF: rheumatoid factor, Anti-CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide

The twenty-five percent of patients were treated with biological agents. The agents include abatacept (35.7%), rituximab (14.3%), adalimumab (21.4%), golimumab (14.3%), etanercept (7.1%), and certolizumab (7.1%). The DAS-28 (ESR) score was decreased on the 6th months compared to baseline (5.4±0.4 vs 3.7±0.3, p=0.001). The thirteen of patients taking biological agents reached to moderate disease activity on the 6th months. There was no significant difference for creatine, glomerular filtration rate, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase in RA patients on the 6th months of biological therapy compared to baseline. Before biological therapy, the mean level of AST and ALT were 16.5±4.0 U/L and 18.1±6.5 U/L, respectively. The levels of AST and ALT were 19.6±6.4 U/L and 17.2±6.9 U/L on the 6th months, and 20.0±6.7 U/L and 17.5±8.6 U/L on the last visit, respectively. Hemoglobin, lymphocyte levels were increased while leucocyte, neutrophil, and platelet levels were decreased with biological therapy. The results on the follow-up of biological treatment for geriatric RA patients are shown in Table 2.

Table 2. The results on the follow-up of biological treatment for geriatric rheumatoid arthritis

Parameters	Baseline mean±SD	On the 6th months mean±SD	At the last visit mean±SD
Hemoglobin (g/dL)	11.5±0.8	11.8±1.2	11.9±0.9
Leucocyte (10 ⁹ /L)	8055.0±1355.1	7553.5±2175.4	7371.4±1696.5
Neutrophils (10 ⁹ /L)	4957.8±906.0	4230.7±1500.3	4129.2±1303.1
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	2449.2±1202.5	2565.7±564.4	2657.1±789.7
Platelets (10 ⁹ /L)	280642.8±76719.8	252357.1±66688.2	250500.0±59457.4
ALT (U/L)	18.1±6.5	17.2±6.9	17.5±8.6
AST (U/L)	16.5±4.0	19.6±6.4	20.0±6.7
Creatine (mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.2
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	85.4±15.6	87.9±17.5	83.0±13.5
Uric Acid (mg/dL)	4.6±1.7	5.0±1.8	4.6±1.7
Glucose (mg/dL)	99.2±29.8	96.8±24.6	95.5±37.9

SD: Standard deviation, ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, GFR: Glomerular Filtration Rate

The biological agents were changed in 6 patients receiving infliximab, adalimumab, certolizumab, abatacept due to no achieve the treatment target and history for zona zoster in a patient receiving infliximab. In addition, no other infections, malignancy, autoimmunity, hematological events, injection site reactions, and mortality were observed in geriatric RA patients.

Discussion

A population of geriatric RA has been formed due to the increase in life expectancy and quality. Also, the higher prevalence of RA in the elderly may be related to the better treatment of patients or increases in the diagnosis of elderly onset RA (16). In our study, the female/male ratio was 3/1 in geriatric population.

Extra-articular manifestation such as secondary Sjögren syndrome is frequently seen in elderly patients with RA compared to younger RA patients (8,17). Patients with long-term disease may have pulmonary nodules, interstitial lung disease, pleural effusion, respiratory bronchiolitis, and bronchiectasis (6). Interstitial lung disease was reported in 18.7% of late-onset RA patients (17). In our study, the lung involvement was detected in 4 patients and secondary Sjögren syndrome in 24 patients.

Osteoporosis is common and well-known complications in RA patients with a high risk of fractures (18). The presence of RA, steroid use, disease duration, and older age are independent risk factors for osteoporosis (18). The mean steroid dose prior to biological agent treatment was 9.7 ± 2.5 mg/day and 33.9% of the patients had osteoporosis in our study. Development of atherosclerosis and cardiovascular disease have increased in RA patients with geriatric age group (6,19). The long-term use of high-dose steroid and systemic inflammation may accelerate the process of atherosclerosis (6,19). Therefore, it would be an appropriate approach to reduce the steroid dose or discontinue the drug according to the disease activity. Of the patients included in the study, 16.1% had hypertension, 12.5% had diabetes mellitus, and 3.6% had coronary artery disease.

The goal of treatment is to reach complete remission or low disease activity according to the treat-to-target strategies (20). Individual treatment and careful follow-up are more appropriate approach in older patients with RA (14). Also, medical therapy as well as exercise programs and, if necessary, surgical approaches should be considered in geriatric RA patients (21). Pharmacological treatment options for RA treatment have increased, especially with advances in biological agents. The use of conventional or biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) have been reported to be lower in elderly RA patients than in young people (22,23). TNF- α inhibitors was reported less or equally effective to reduce disease activity in elderly patients compared to younger patients with RA (11). There is insufficient evidence for the efficacy of tocilizumab, abatacept, and rituximab in elderly patients with RA (8).

The thirteen of patients taking biological agents reached to moderate disease activity on the 6th months. And, there was a significant decrease in DAS-28 (ESR) score at 6th months and 27.6 ± 15.7 months follow-up after biological agents in patients included in our study.

The closely and careful and monitoring is required in elderly patients due to changes in physiological function, *comorbid conditions*, multiple drug use, compliance with treatment, drug misuse, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of drugs (8,14). Drug-related adverse events may occur in geriatric patients due to age-related changes in renal functions such as the decrease in renal blood flow and creatinine clearance (12). Therefore, initial creatinine levels should be carefully monitored in patients who planned to start DMARD. The glomerular function rate is more helpful compared to creatine levels in dosage adjustment due to reduced muscle mass in elderly RA patients (21). In our study, the mean GFR was 85.4 ± 15.6 at baseline and 87.9 ± 17.5 on the 6th months of biologic agents. There was no statistically significant difference for transaminase, creatine levels and GFR on the follow-up.

The biological DMARDs may lead to more infective complications in elderly patients due to comorbid diseases such as diabetes or age-related changes in immune defense mechanisms (14). Infusion reactions, fungal infections, tuberculosis/latent tuberculosis reactivation, malignancies, heart failure, hemocytopenia, liver, and kidney function impairment may occur with biological agents (9). On the contrary, some registries showed non-significant increases for severe infections with anti-TNF- α agents in patients over 65 years (24). In our study, there were no malignancy, autoimmunity, injection side reactions, infection except for herpes zoster, and mortality in geriatric RA patients.

In conclusion, disease activity have improved with biological agents in geriatric RA patients. The treatment may need to be individualized due to changes in functions with aging, *comorbid diseases*, and *another drugs*. *The present study has shown that biological agents were effective and safe in geriatric patients with RA.*

Conflict of Interest: All authors declare that no conflict of interest.

REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
2. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63:633-9.
3. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther*. 2009;11:252.
4. Akar S, Birlık M, Gurler O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:416-420.
5. Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:57-70.
6. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70:212-224.
7. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:49-50.
8. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10:3-11.
9. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:8794.
10. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:90-6.
11. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:679-85.
12. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16:624-633.
13. Studenski SA and Ward MM. Pharmacology and the elderly. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al. (eds) *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005, pp.961-966.
14. Mok CC. Morning Stiffness in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What is Known About the Effect of Biological and Targeted Agents? *Drugs Aging*. 2018;35:477-483.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.
16. Kato E, Sawada T, Tahara K, et al. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:839-845.
17. Turkcapar N, Demir O, Atli T, et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42:225-31.
18. Choi ST, Kwon SR, Jung JY, et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *J Clin Med*. 2018;7.
19. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1524-9.
20. Wabe N, Wiese MD. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:486-493.
21. Kasifoglu T. Evaluation and Management of Patients with Late-Stage Rheumatoid Arthritis. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5:47-53.
22. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1226-9.
23. Innala L, Berglin E, Moller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:94.
24. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:124-31.

Kalça Kırıklı Yaşlı Hastalarda Erken Cerrahi Tedavinin Ameliyat Sonrası Deliryum Üzerine Etkisi

Effect of Early Surgery of Hip Fractures in Elderly Patients on Postoperative Delirium

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı yaşlı hastaların kalça kırık tedavisinde deliryum gelişiminde hastaya bağlı risk faktörleri yanında cerrahi zamanlamanın etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Aralık 2014 – Ocak 2018 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve kalça kırığı nedeniyle hemiarthroplasti tedavisi uygulanan 65 yaş üzeri 401 hasta retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastalar cerrahi sonrası deliryum gelişimine göre iki gruba ayrıldı. İki grubun yaşları, cinsiyetleri, cerrahi öncesi kognitif durumları, günlük yaşam aktivite düzeyleri, komorbidite durumları, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skorları, cerrahi öncesi Hemoglobin ve Albumin değerleri ve kırktan ameliyata kadar geçen süreleri karşılaştırıldı ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak risk faktörleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $82,4 \pm 7,4$ olarak bulundu. Hastaların 149'u (%37,2) erkek, 252'si (%62,8) kadındı. Hastaların kırık sonrası ortalama $2,5 \pm 2,4$ gün içerisinde ameliyat edildiği görüldü. Cerrahi işlem sonrası 109 (%27,2) hastada deliryum geliştiği saptandı. Yapılan analizler sonucunda deliryum gelişiminde cerrahi öncesi demans varlığının, kırık öncesi yaşamsal aktivite düzeyinin ve ASA skorunun en önemli faktörler olduğu ve ameliyata kadar geçen sürenin deliryum üzerine etkisi olmadığı bulundu.

Sonuç: Yaşlı kişilerde kalça kırığı sonrası deliryum gelişimde en önemli risk faktörlerinin demans varlığı, kırık öncesi günlük yaşamsal aktivite düzeyi ve ASA skoru olduğunu bulundu. Deliryum oluşum mekanizmalarının daha net anlaşılmasıyla, daha iyi önleyici tedavi stratejilerinin geliştirilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Deliryum, Erken Cerrahi, Kalça Kırığı, Risk Faktörleri

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of surgical timing besides patient-related risk factors on the development of delirium during the treatment of hip fractures in elderly patients.

Material and Methods: Between December 2014 and January 2018, a retrospective review of 401 patients over 65 years of age who underwent hemiarthroplasty surgery for hip fractures was performed. The patients were divided into two groups according to the development of delirium after surgery. Age, gender, pre-operative cognitive status, daily living activity levels, comorbidity status, American Society of Anesthesiologists (ASA) scores, preoperative hemoglobin and albumin values and duration from fracture to surgery were compared and risk factors were investigated with multivariate logistic regression analysis.

Results: The mean age of the patients included in the study was 82.4 ± 7.4 years. Of the patients, 149 (37.2%) were male and 252 (62.8%) were female. The patients were operated on an average of 2.5 ± 2.4 days after the fracture.

Ulaş AKGÜN*0000-0002-5298-6559

Umut CANBEK*0000-0003-1741-7059

Ayşe Özlem AKGÜN**0000-0001-8328-3701

Nevres Hürriyet AYDOĞAN*0000-0002-1837-2676

* Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji AD

** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Yazışma Adresi: Ulaş AKGÜN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji AD

E – Posta: ulasakgun@mu.edu.tr

Geliş Tarihi: 04.03.2019

Kabul Tarihi: 29.04.2019

After surgery, delirium was observed in 109 (27.2%) patients. As a result of the analyzes, it was found that presence of pre-operative dementia, pre-fracture daily activity level and ASA score were the most important risk factors for delirium, and the time to surgery did not have any effect on delirium.

Conclusion: The most important risk factors for delirium after hip fracture in elderly people were dementia, daily living activity level before fracture and ASA score. With a clearer understanding of delirium formation mechanisms, we believe that better preventive treatment strategies can be developed.

Keywords: Delirium, Early Surgery, Hip Fracture, Risk Factors

Giriş

Yaşlı hastalarda kalça kırıkları ile sıklıkla karşılaşmaktadır ve bu kırıkların insidansı gittikçe artmaktadır (1). Kalça kırıkları sonrası yaşlı hastaların yaklaşık %15 – 20'si 1 yıl içerisinde ölmekte, %30'undan fazlası ise yatağa bağımlı hale gelmektedir (2). Kalça kırıkları ile ilişkili hasta bakım maliyetleri ise gün geçtikçe artmaktadır (3).

Yaşlı hastaların kalça kırık cerrahi tedavisinin zamanlaması tartışmalıdır. Çoğu yazar ve yönerge erken cerrahi yapılmasını savunurken, bazı yazarlar perioperatif komplikasyonları azaltmak için komorbiditesi çok olan yaşlı hastaların fizyolojik durumunu stabil hale gelinceye kadar bir gecikmeye gerek olduğunu savunmaktadır (4). Cerrahi zamanlama konusunda randomizasyon yapmak etik olmadığından, bu konudaki çoğu çalışma gözlemseldir ve sonuçlar birbiri ile tutarlı değildir (5, 6).

Deliryum daha çok yaşlı hastalarda görülen, akut bilişsel yıkım ile karakterize, dikkat, uyku siklusu ve psikomotor işlevlerde bozulma ile seyreden bir nöropsikiyatrik sendromdur (7). Yaşlı hastalarda kalça kırık tedavisi sonrası ortaya çıkan deliryumun morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (8, 9).

Yaşlı hastalarda kalça kırıkları cerrahisi sonrası karşılaşılan deliryumun oluşum mekanizması karmaşık ve çok etmenlidir. Deliryum etyopatogenezinde hastaya bağlı predispozan risk faktörleri yanında cerrahinin yarattığı fizyolojik stresin etkili olduğu düşünülmektedir (10). Deliryum gelişimdeki risk faktörlerinin anlaşılması, bu sendromun önlenmesi ve tedavisinde yol gösterici olacaktır. Çalışmamızın amacı yaşlı hastaların kalça kırık tedavisinde deliryum gelişiminde hastaya bağlı risk faktörleri yanında cerrahi zamanlamanın etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma öncesi lokal etik komite onayı alındı ve verilerin elde edildiği hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Aralık 2014 – Ocak 2018 yılları arasında kliniğimizde kalça kırığı nedeniyle hemiaroplasti tedavisi uygulanan ardışık 439 adet hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 65 yaşın üzerine olmak, kalça kırığı nedeniyle hemiaroplasti tedavisi olmak olarak belirlendi. Yüksek enerjili travma nedeniyle oluşan kırıkları olan, çoklu kırıkları olan, ameliyat sonrası genel durum bozukluğu nedeniyle değerlendirme yapılamayan ve dosyalarında yetersiz veri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlanma kriterleri sonrası 401 sayıda hastanın yaşları, cinsiyetleri, yatışlarından ameliyata geçen süreleri, ameliyat sonrası taburcu süreleri, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) sınıflama skorları(11), ameliyat öncesi hemoglobin (Hgb) ve albümin (Alb) değerleri, ameliyat öncesi demans varlığı, ameliyat sonrası deliryum varlığı, Charlson komorbidite skorları (CKS)(12) ve Barthel günlük yaşam aktiviteleri indeksi skorları (Bİ) (13) incelendi.

Hastalar kırıktan cerrahi işleme kadar geçen süreye göre iki gruba ayrıldı. Kalça kırığının olduğu gün veya ertesi gün ameliyat olanlar erken cerrahi, daha sonraki günlerde ameliyat olan hastalar geç cerrahi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ameliyat öncesi demans varlığı Mini Mental Skorlaması (MMS) kullanılarak değerlendirildi ve MMS puanı <24 olan hastalar demans olarak kabul edildi(14). Ameliyat sonrası deliryum varlığı DSM-5 kriterlerine göre belirlendi (15). Komorbidite durumu CKS <4 puan ve ≥4 puan olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Ameliyat öncesi aktivite durumu Bİ <80 ve ≥80 iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Hgb değeri <11 mg/dL olanlar anemik, Alb değeri <3,5 g/dL olanlar hipoalbuminemi olarak kabul edildi. Hasta yaşı 65-74, 75-84 ve ≥85 olmak üzere 3 kategoride incelendi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal verilerin gösteriminde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerin sunumunda ise sıklık ve oran kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Risk faktörleri, çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS for Windows v22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 82,4 ± 7,4 olarak bulundu. Hastaların 149'u (%37,2) erkek, 252'si (%62,8) kadındı. Hastaların kırık sonrası ortalama 2,5 ± 2,4 gün içerisinde ameliyat edildiği ve cerrahi sonrası ortalama 8,4 ± 6,5 gün sonra taburcu olduğu saptandı.

Cerrahi işlem sonrası 109 (%27,2) hastada deliryum geliştiği saptandı. Ameliyat sonrası deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Ameliyat sonrası deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Sağlam Kognisyon (n=292) (%72,8)	Deliryum (n=109) (%27,2)	p değeri
Ortalama yaş (yıl)	81,6 ± 7,5	84,4 ± 6,5	0,001
Yaş Grubu (yıl)			0,004
65 – 74	52 (%17,8)	6 (%5,5)	
75 – 84	124 (%42,5)	47 (%43,1)	
≥85	116 (%39,7)	56 (%51,4)	
Cinsiyet			0,296
Erkek	104 (%35,6)	45 (%41,3)	
Kadın	188 (%64,4)	64 (%58,7)	
Ortalama Cerrahi Zamanı (gün)	2,4 ± 2,3	2,7 ± 2,6	0,28
Cerrahi Zamanı			0,219
Erken (0 - 1 gün)	116 (%39,7)	36 (%33)	
Geç (≥ 2 gün)	176 (%60,3)	73 (%67)	
Ortalama Taburcu Zamanı (gün)	7,5 ± 2,9	10,8 ± 11,1	<0,001
Mini Mental Skoru			<0,001
< 24	57 (%19,5)	75 (%68,8)	
≥ 24	235 (%80,5)	34 (%31,2)	
Barthel İndeks Skoru			<0,001
< 80	94 (%32,2)	82 (%75,2)	
≥ 80	198 (%67,8)	27 (%24,8)	
Charlson Komorbidite Skoru			<0,001
<4	231 (%79,1)	55 (%50,5)	
≥4	61 (%20,9)	54 (%49,5)	
ASA Skoru			0,004
2	115 (%39,4)	29 (%29,6)	
3	167 (%57,2)	69 (%63,3)	
4	10 (%3,4)	11 (%10,1)	
Ortalama Hemogloblin (mg/dL) düzeyi	11,4 ± 1,8	11,3 ± 1,9	0,563
Hemogloblin (mg/dL)			0,392
< 11	124 (%51,9)	52 (%57,1)	
≥ 11	115 (%48,1)	39 (%42,9)	
Ortalama Albumin değeri (g/dL)	3,7 ± 0,5	3,5 ± 0,5	0,022
Albumin (g/dL)			0,049
< 3,5	95 (%32,5)	47 (%43,1)	
≥ 3,5	197 (%67,5)	62 (%56,9)	

Buna göre ameliyat sonrası deliryum gelişen hasta grubunda deliryum gelişmeyen gruba kıyasla yaş ortalamasının daha yüksek, ameliyat sonrası taburcu sürelerinin daha uzun, demansı olan hasta sayısının daha fazla, BI skorlarının daha düşük, CKS ve ASA skorlarının daha yüksek ve Alb değerlerinin daha düşük olduğu bulundu. İki grup arasında cinsiyet, kırktan cerrahiye kadar geçen süre ve Hgb düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında deliryum gelişiminde cerrahi öncesi demans varlığının, kırık öncesi yaşam aktivite düzeyinin ve yüksek ASA skorunun (3-4) en önemli faktörler olduğu bulundu (Tablo 2). Analiz sonuçlarına göre demans varlığının deliryum gelişme olasılığını 6 kat artırdığı, kırık öncesi aktivite düzeyinin düşük olanlarda ve ASA skoru yüksek olanlarda ise deliryum gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu saptandı. Buna karşılık ileri yaşın, erkek cinsiyetin, ≥4 CKS puanının, kırktan cerrahiye kadar geçen sürenin, Hgb ve Alb düzeylerinin deliryum gelişim riskini anlamlı derecede etkilemediği bulundu.

Tablo 2: Deliryum gelişimde çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

Deliryum Gelişimi	Beta	Standart Hata	Anlamlılık	Olasılık Oranı (Exp B)	%95 Güven Aralığı	
					Minimum	Maksimum
Demans (MMSE <24)	1,787	0,348	<0,001	5,973	2,968	11,733
Düşük BI Skoru (<80)	1,206	0,378	0,001	3,339	1,608	7,006
Yüksek ASA Skoru (3-4)	1,246	0,601	0,038	3,477	1,103	11,291
Yüksek CKS Puanı (≥4)	0,557	0,339	0,1	0,573	0,278	1,035
Cinsiyet (Erkek)	0,445	0,309	0,15	1,561	0,838	2,798
Geç Cerrahi	0,387	0,322	0,23	0,679	0,361	1,277
Yaş	0,032	0,026	0,21	0,968	0,925	1,022
Düşük Hgb Değeri	0,238	0,303	0,432	0,788	0,435	1,428
Düşük Alb Değeri	0,199	0,308	0,518	0,819	0,448	1,498

Tartışma

Yaşlı hastalarda meydana gelen kalça kırıkları ciddi bir morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır(16). Yaşlı hastalarda kompensatuar mekanizmaların zayıflığı, komorbiditelerin fazla olması ve eşlik eden kognitif bozukluklar kalça kırıkları sonrası deliryum gelişimi için risk oluşturmaktadır. Kalça kırıkları sonrası deliryum gelişimi hastaların fonksiyonel durumunu bozmakta, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırarak prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (17).Yaşlı hastaların kalça kırıkları sonrası perioperatif dönemde %4 - 53 civarı deliryum insidansı bildirilmiştir(18). Biz çalışmamızda %27,2 oranında cerrahi sonrası deliryum oranı saptadık.

Deliryumun patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmasa da birçok önemli faktörün deliryum gelişme riskini artırdığı bilinmektedir. Literatürde cerrahi sonrası deliryum üzerinde etkisi olduğu bulunan en önemli risk faktörleri ileri yaş, demans varlığı ve görsel-işitsel kısıtlılıklar olarak saptanmıştır (18). Biz de çalışmamızda hastaya bağlı preoperatif risk faktörleri yanında cerrahi kadarki bekleme süresinin deliryum üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmak için bu retrospektif çalışmayı tasarladık.

Deliryum gelişiminde kırıktan cerrahiye kadar geçen süre yanında hastaya bağlı risk faktörleri olarak yaş, demans varlığı, çoklu komorbidite varlığı, günlük yaşam aktivite düzeyi, ASA skorları, cerrahi öncesi Hgb ve Alb değerleri araştırıldı. Yapılan regresyon analizi sonucunda en önemli risk faktörlerinin demans varlığı, kırık öncesi düşük günlük aktivite düzeyi ve yüksek ASA skoru olduğu saptandı. Cerrahi öncesi bekleme süresinin ve diğer faktörlerin deliryum üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızdaki bulguların aksine ileri yaş varlığı birçok çalışmada cerrahi sonrası deliryum gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda oldukça ileri yaşlı hastaların olduğu bir kohort olduğu ve deliryum gelişen ve gelişmeyen iki grubun yaş ortalamasının 80'in üzerinde olduğu görüldü. Çalışmamızda ileri yaşın anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmamış olmasının nedeni literatüre kıyasla daha yüksek bir yaş grubu ile çalışmanın gerçekleştirilmesi olabilir.

Smith ve ark. gerçekleştirmiş olduğu meta-analizde demans varlığının deliryum oluşma riskini 3,4 kat artırdığını ve deliryum gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu bulmuşlardır(19). Benzer bir şekilde Yang ve ark. yapmış olduğu meta-analizde kognitif disfonksiyonu olan kalça kırıklı hastalarda deliryum gelişme riskinin 3,2 kat fazla olduğunu saptamışlardır (20). Biz de çalışmamızda demansiyel sürecin deliryum gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu saptadık ancak bulduğumuz olasılık oranının literatüre kıyasla daha fazla olduğunu gördük.

Komorbidite varlığının deliryuma etkisi tartışmalıdır. Literatürde deliryum gelişiminde komorbidite durumunun etkisi bazı çalışmalarda sayısal olarak, bazı çalışmalarda spesifik hastalıklar olarak, bazı çalışmalarda CKS kullanılarak bazen de ASA skoru kullanılarak araştırılmaktadır. Lee ve ark. medikal komorbidite sayısı arttıkça deliryum riskinin arttığını bulmuşlar, ancak Massimo ve ark. CKS ile deliryum arasında ilişki saptayamamışlardır (21, 22). Smith ve ark. yüksek ASA skorunun deliryum riskini 2 kat artırdığını, ancak CKS ile ilişki saptanamadığını belirtmişlerdir (19). Biz de çalışmamızda Smith ve ark. benzer sonuçlara ulaştık. ASA skorunun hastanın genel durumunu daha net gösterdiğini, CKS puan sisteminin özellikle ileri yaş hasta grubundaki hastalıkların şiddetini yansıtmada yetersiz kalabileceğini düşünüyoruz.

Hastanın kırık öncesi fonksiyonel durumu da deliryum gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Smith ve ark. bir kurumda bağımlı yaşayanlarda, bağımsız hayatını idame ettirenlere kıyasla deliryum oranının 2,9 fazla olduğunu bulmuşlardır (19).

Demansiyel süreç, geçirilmiş inme, komorbid kronik hastalıklar gibi birden çok faktör hastaların günlük yaşam aktivite düzeyini etkilemektedir ve bu faktörlerin aynı zamanda deliryum gelişimde de etkin olduğu kanaatindeyiz.

Cerrahi öncesi daha kısa bekleme süresinin deliryum gelişimini azaltabileceğini düşünmemize rağmen erken ya da geç cerrahinin deliryum üzerine etkisi olmadığını bulduk. Literatürdeki çalışmalarda da kırıktan cerrahiye kadar geçen sürenin deliryum üzerine etkisi olmadığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (19-21). Ancak Bo ve ark. yataklı servise ulaşma süresi 10 saatten fazla olan >75 yaş hastalarda deliryum sıklığının 2 kat fazla olduğunu bulmuşlardır (23). Çalışmamızda hastaların cerrahi öncesi toplam bekleme süresini değerlendirilmiş olup, spesifik bir departmanda kalış süresi hesaplanmamıştır. Literatürdeki çoğu çalışmada deliryumun daha çok hastaya bağlı risk faktörleriyle ilişkili olduğu, cerrahi faktörlerin deliryum üzerine etkisinin olmadığı ya da çok az olduğu belirtilmektedir (24).

Deliryum etyopatogenezi multifaktöryeldir ve deliryum gelişiminde etkisi olabilecek elektrolit düzeyleri, kan kaybı miktarı, işitsel-görsel kısıtlılıklar gibi faktörlerin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca komorbid faktörlerin spesifik olarak değerlendirilmemiş olması çalışmanın bir diğer limitasyonudur.

Sonuç olarak, yaşlı kişilerde kalça kırığı sonrası deliryum gelişimde en önemli risk faktörlerinin demans varlığı, kırık öncesi günlük yaşamsal aktivite düzeyi ve ASA skoru olduğunu buldu. Kırıktan cerrahiye kadar geçen sürenin deliryum gelişimde etkisi olmadığını saptandı. Deliryum oluşum mekanizmalarının daha net anlaşılmasıyla, daha iyi önleyici tedavi stratejilerinin geliştirilebileceği kanaatindeyiz.

Referanslar

1. Michael Lewiecki E, Wright NC, Curtis JR, ve ark. Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):717-722.
2. Savino E, Martini E, Lauretani F, ve ark. Handgrip strength predicts persistent walking recovery after hip fracture surgery. *Am J Med.* 2013;126(12):1068-1075.e1061.
3. Lambrelli D, Burge R, Raluy-Callado M, Chen SY, Wu N, Schoenfeld MJ. Retrospective database study to assess the economic impact of hip fracture in the United Kingdom. *J Med Econ.* 2014;17(11):817-825.
4. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Timing of surgery for hip fractures in the elderly: A retrospective cohort study. *Injury.* 2018;49(10):1848-1854.
5. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, ve ark. Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. *Jama.* 2004;291(14):1738-1743.
6. Uzoigwe CE, Burnand HG, Cheesman CL, Aghedo DO, Faizi M, Middleton RG. Early and ultra-early surgery in hip fracture patients improves survival. *Injury.* 2013;44(6):726-729.
7. Wang Y, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(11):1287-1295.
8. Ruggiero C, Bonamassa L, Pelini L, ve ark. Early post-surgical cognitive dysfunction is a risk factor for mortality among hip fracture hospitalized older persons. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):667-675.
9. Lee HB, Oldham MA, Sieber FE, Oh ES. Impact of Delirium After Hip Fracture Surgery on One-Year Mortality in Patients With or Without Dementia: A Case of Effect Modification. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(3):308-315.
10. Tahir M, Malik SS, Ahmed U, Kozdryk J, Naqvi SH, Malik A. Risk factors for onset of delirium after neck of femur fracture surgery: a prospective observational study. *SICOT-J.* 2018;4:27-27.
11. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian journal of anaesthesia.* 2011;55(2):111-115.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
13. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-65.
14. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği *Türk Psikiyatri Derg.* 2002;13(4):273-281.
15. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5: Fifth edition.* Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, 2013.
16. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 1993;307(6914):1248-1250.
17. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(6):618-624.
18. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr.* 2007;19(2):197-214.
19. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(4):386-396.
20. Yang Y, Zhao X, Dong T, Yang Z, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):115-126.
21. Lee HB, Mears SC, Rosenberg PB, Leoutsakos JM, Gottschalk A, Sieber FE. Predisposing factors for postoperative delirium after hip fracture repair in individuals with and without dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2306-2313.
22. Massimo L, Munoz E, Hill N, ve ark. Genetic and environmental factors associated with delirium severity in older adults with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(5):574-581.
23. Bo M, Bonetto M, Bottignole G, ve ark. Length of Stay in the Emergency Department and Occurrence of Delirium in Older Medical Patients. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(5):1114-1119.
24. Chaudhry H, Devreaux PJ, Bhandari M. Cognitive dysfunction in hip fracture patients. *Orthop Clin North Am.* 2013;44(2):153-162.

Perkutan Akciğer Biyopsilerinde Gelişen İyatrojenik Pnömotoraksın Bilgisayarlı Tomografi (BT) Eşliğinde Perkutan Kateterizasyon İle Tedavisi

Treatment of Iatrogenic Pneumothorax in Percutaneous Lung Biopsy by Percutaneous Catheterization with Computed Tomography (CT)

Volkan ÇAKIR*0000-0002-5817-0817

Ömür BALLI*0000-0001-6593-649X

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Radyoloji Bölümü

Yazışma Adresi: Volkan ÇAKIR

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Radyoloji Bölümü

E-Mail: drvolkancakir@gmail.com

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılan perkutan akciğer biyopsilerinde gelişen iyatrojenikpnömotoraksın, eş zamanlı BT eşliğinde perkutan, kılavuz tel aracılığıyla drenaj kateteri yerleştirilerek tedavisi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Akciğer biyopsisi yapılmış 186 hastadan, semptomatik, iyatrojenikpnömotoraks gelişmiş 42 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onamları alındı. Aksiyel BT kesitlerinde, pnömotoraks saptanan alana, interkostalaralıktan, 18G girişim iğnesi ile ponksiyon yapıldı. 18G iğne içerisinde 0,035" inç kılavuz tel ilerletildi. Kılavuz tel üzerinden 8F eksternal drenaj kateteri yerleştirildi ve kapalı sualtı drenaj sistemine bağlandı. Hastalar, pnömotoraks bulguları gerileyene kadar takip edildi vesonrasındakateterleričıkarıldı.

Bulgular: Pnömotoraks gelişen 28 hastada lezyon boyutu 2 cm'den küçük (%66,6), 26 hastada (%62) ise lezyonlar periferik yerleşimli olup pnömotoraks gelişimi ile ilişkili bulundu. Perkutan drenaj kateter tedavisi uygulanan 42 hastada işlemin teknik başarısı %100 idi.42 hastanın 39'unda işlem sırasında ve takibinde komplikasyon gelişmedi. 1 hastada periferik yerleşimli lezyona yapılan biyopsiye bağlı pnömotoraks ve plevral kanamaya bağlı sıvı gelişti. 2 hastada kateter çekilirken hava kaçağı nedeniyle minimal düzeyde asemptomatikpnömotoraks gelişti.

Tartışma ve Sonuç: Geniş çaplı göğüs tüpleri ile yapılan tüp torakostomilerde, malpozisyon, giriş yerinde hematoma ve plevral mesafeye kanama görülmektedir. Trokar metoduyla yapılan perkutankateter tedavilerinde ise intratorasik organların hasar görme riski fazladır. Bu çalışmada ise; Hem kılavuz tel aracılığı ile kateter yerleştirilmesi tekniği kullanılmış hem de girişimler görüntüleme eşliğinde yapılmıştır.Görüntüleme eşliğinde kılavuz tel aracılı perkütan drenaj kateter tedavisi, iyatrojenikpnömotoraksın tedavisinde güvenilir, etkin ve minimal invaziv bir yöntemdir. Görüntüleme eşliğinde yapıldığında komplikasyon oranları oldukça düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Pnömotoraks, tüp torakostomi, perkutan drenaj, kateter tedavisi

Abstract

Introduction: In this study, we aimed to treat iatrogenic pneumothorax via percutaneous drainage catheter insertion with guide wire in percutaneous lung biopsy performed with computerized tomography (CT) and evaluate the efficacy of treatment.

Methods: 42 patients with iatrogenic pneumothorax were evaluated retrospectively from 186 patients who underwent biopsy. Informed consent was obtained from all patients. The area of the pneumothorax was punctured by an 18G intervention needle from the intercostal space. A 0.035" inch guide wire was advanced through the 18G needle. 8F external drainage catheter was placed over the guide wire and connected to the closed under water drainage system. The patients were followed until the findings of pneumothorax were regressed and their catheters were removed.

Results: In 28 patients with pneumothorax, the lesion size was smaller than 2 cm (66,6%) and in 26 patients (62%), the lesions were peripheral and were associated with the development of pneumothorax. In 42 patients who underwent percutaneous drainage as the treatment, the technical success of the procedure was 100%. 39 of 42 patients had no complication during the procedure and follow-up. One patient had pneumothorax and pleural bleeding due to biopsy. Minimal asymptomatic pneumothorax developed in 2 patients due to air leakage.

Discussion and Conclusion: In tube thoracostomies performed with large diameter chest tubes; malposition, hematoma and bleeding to the pleural space are observed. In the percutaneous catheter the rapies performed with the trocar method, the risk of damage to the intrathoracic organs is high. Guidewire-guided percutaneous drainage catheter treatment is a reliable, effective and minimally invasive method for the management of iatrogenic pneumothorax.

Keywords: Pneumothorax, tubethoracostomy, percutaneous drainage, catheter treatment

Giriş

Pnömotoraks, plevral boşlukta hava birikmesi ve buna sekonder akciğerde kollaps gelişimi ile sonuçlanan klinik bir durumdur. Spontan, travmaya bağlı veya iyatrojenik olarak gelişebilir. En sık karşılaşılan, spontan pnömotoraks olup genellikle akciğer üst loblarının apikal kesimlerindeki kist veya büllerin rüptürü sonucu veya kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına(KOAH) sekonder gelişir. Travmaya bağlı grupta ise sıklıkla künt ya da delici toraks yaralanmalarına bağlı ortaya çıkar. Bunların dışında tanı ve tedaviye yönelik girişimler sırasında (Trans- bronşiyal biyopsiler, perkutan aspirasyon veya tru-cut biyopsiler, santral ven kateterizasyonları) iyatrojenik olarak pnömotoraks gelişebilir. Transbronşiyal biyopsilerde pnömotoraks oranı yüzde 1.5 olarak bildirilirken, perkutan aspirasyon veya tru-cut biyopsilerinde bu oran %20'lere kadar çıkmaktadır(1). Tanıda klinik bulgular pnömotoraksa özgü değildir. Hastalarda sıklıkla göğüs ağrısı ve dispne yakınmaları mevcuttur. Radyolojik incelemeler tanıda temel yöntemdir. Genellikle PA akciğer grafilerinde, pnömotoraks bulunan sahada akciğer parankiminin yokluğu ve plevral çizginin göğüs duvarından ayrı görülmesi ile tanı konulur.

Tedavide amaç, akciğerdeki ekspansiyonu tekrar sağlamak ve pnömotoraksa bağlı komplikasyonları engellemektir. Bugün için tedavide tüp torakostomi veya perkutan iğne aspirasyonu uygulanmaktadır. Literatürde az sayıda çalışmada trokar metodu ile perkutan drenaj kateter yerleştirilmesi ile tedavinin de uygulandığı bildirilmektedir.

Tedavide uygulanan tüp torakostomilerde, girişimin invaziv olması, torakostomi tüpünün çapının geniş olması gibi nedenlerle, komplikasyon oranları yüksektir. Ancak BT eşliğinde, perkutan yaklaşımla, kılavuz tel aracılığıyla drenaj kateter yerleştirilmesi, tüp torakostomiye göre tedavi etkinliği aynı olmakla birlikte daha az invaziv ve komplikasyon oranları daha düşük görünmektedir.

Bu çalışmada, bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılan perkutan akciğer biyopsilerinde gelişen iyatrojenikpnömotoraksın, eşzamanlı BT eşliğinde perkutan yaklaşımla kılavuz tel aracılığıyla drenaj kateteri yerleştirilerek tedavisi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

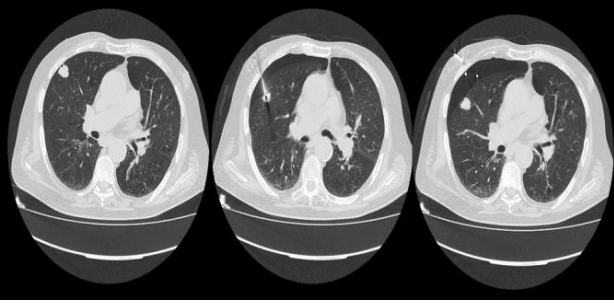
Gereç ve Yöntem

2013 ve 2017 yılları arasında, retrospektif olarak, hastanemiz kayıt sisteminden, anamnez, fizik muayene ve görüntüleme bulgularına ulaşılan, perkutan transtoraksik akciğer biyopsisi yapılmış 186 hastadan, semptomatik, iyatrojenik pnömotoraks gelişmiş 42 hasta (26 erkek, 16 kadın; ortalama yaş 65,63; yaş aralığı: 53-78) değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.Koagülasyon bozukluğu olan(INR:3 IU ve üzeri) ve trombosit düzeyi 50.000 altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın sonlanım noktası, pnömotoraks gelişen alana drenaj kateterinin uygun şekilde yerleştirilmesi ve kapalı su altı drenaj sistemine bağlanması ardından, hastaların 24 saatlik takibinde pnömotoraksın gerilemesi, klinik bulguların düzelmesi olarak kabul edildi.Tüm hastalar, yapılacak tedavi amaçlı girişiminin sağlayacağı yarar ve olası komplikasyonlar hakkında ayrıntılı ve sözel olarak bilgilendirildi ve yazılı olarak onamları alındı. Çalışma için Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı.

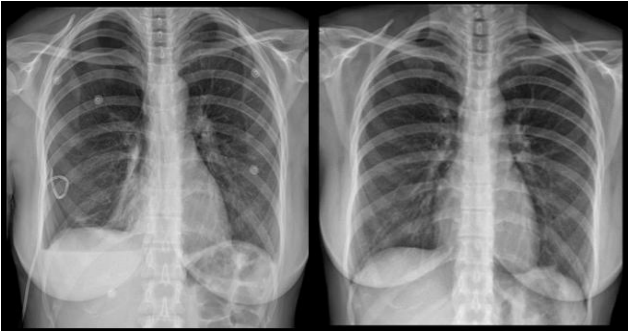
BT eşliğinde biyopsi sırasında, iyatrojenik pnömotoraks saptanan42 hasta, yine BT eşliğinde eş zamanlı olarak perkutan yaklaşımla kılavuz tel aracılı drenaj kateteri yerleştirilerek tedavi edildi. Biyopsiler sonrasında kontrol amaçlı elde edilen kontrastsız aksiyel toraks BT kesitlerinde, pnömotoraks saptanan hemitoraksa, 3,4,5 ve 6. interkostal aralıklardan, cilt-ciltaltı sepsisini takiben, anterolateral yaklaşımla, alttaki kostanın hemen üzerinden, lokal anestezi madde(%2'lik lidokain, 10cc) verildi ve 18 gauge (G) çap ve 15 cm uzunlukta girişim iğnesi ile ponksiyon yapıldı. İğne, proksimal kısmına takılan 10 cc'lik enjektörden yapılan negatif aspirasyon ile plevral aralıktaki hava aspire edilinceye kadar ilerletildi. Aspirasyon ile enjektöre hava gelmesi ardından toraks BT çekilerek girişim iğnesinin doğru lokalizasyonda olduğu kontrol edildi. Ardından 18G ponksiyon iğnesi içerisinden 0,035" inç kılavuz tel ilerletildi. Ponksiyon iğnesi geri alınarak mevcut kılavuz tel üzerinden 6F dilatör ilerletildi ve giriş yeri genişletildi. Dilatasyon sonrasında, yine kılavuz tel üzerinden 8F eksternal drenaj kateteri (Boston Scientific, 25cm, pigtail uç) ilerletildi ve pnömotoraks alanına yerleştirildi.

İşlem yapılan düzeye sınırlı aksiyel BT kesitleri ile kateter lokalizasyonu da doğrulandıktan(Şekil-1). Sonra kateter cilde sabitlendi ve kapalı sualtı drenaj sistemine bağlandı.



Şekil 1: Aksiyel toraks BT kesitlerinde; sağ akciğer üst lobda, subplevral yerleşimli <2cm lezyon. Biyopsi sırasında elde edilen görüntüde pnömotoraks geliştiği izlenmektedir. Tedavide uygulanan drenaj kateterinin distal ucu plevral aralıkta izlenmektedir.

Hastalar girişim sonrasında gözlem biriminde, vitalmonitörizasyon ardından 24 saat süreyle takip edildi. Kontrol PA akciğer grafisindepnömotoraks bulgularının gerilemesi ardından eksternal drenaj kateteri kapatılarak 2 saat süreyle takip edildi. Son kontrol PA akciğer grafisinde de pnömotoraks izlenmediğinde kateter çekildi (Şekil 2-3). Kateter çekilirken hastalara Valsalva manevrası yaptırıldı. Giriş yeri pansumanı yapılarak tedavi sonlandırıldı.



Şekil 2-3: Perkutan drenaj kateteri takılması sonrasında çekilen PA akciğer grafisi: Sağ hemitoraksta, pnömotoraks ve eşlik eden plevrada sıvı mevcuttur. Tedavi sonrası kontrol PA akciğer grafisinde tüm bulguların gerilediği izlenmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve ek hastalıkları dokümanite edildi. Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirme yapıldı. Uygulanan kılavuz tel aracılı drenaj kateter tedavisinin, tüp torakostomi, perkutan aspirasyon ve trokar yöntemiyle direk perkutankateter yerleştirilmesi tedavileri ile literatür üzerinden, işlem etkinliği, teknik ve işlem sırasındaki veya sonrasındaki komplikasyonlar açısından karşılaştırılması yapıldı.

Bulgular

Biyopsi yapılan lezyon boyutları değerlendirildiğinde 28 hastada 2 cm'den küçük (%66,6), 8 hastada 2-4 cm arasında (%19), 6 hastada ise 4cm üzerinde(%14,4) olarak saptandı. 2cm'den küçük olan lezyonlara yapılan biyopsilerde pnömotoraks oranı daha yüksek bulundu.

26 hastada (%62), biyopsi yapılan lezyonlar periferik yerleşimli (plevra tabanlı veya subplevral) iken 16 hastada (%38) santral yerleşimli olarak saptandı. Periferik yerleşimli lezyonlarda pnömotoraks oranı santral yerleşimlilere oranla daha yüksek bulundu.

Eşlik eden akciğer parankim hastalıkları değerlendirildiğinde hastaların 18'inde (%43) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), 11'inde (%26) ise amfizem mevcuttu. Perkutan drenaj kateter tedavisi uygulanan 42 hastada işlemin teknik başarısı %100 idi.42 hastanın 39'unda(%93)girişim sırasında ve takibinde komplikasyon gelişmedi. 1 (%2,4) hastada periferik yerleşimli lezyona yapılan biyopsiye bağlı pnömotoraks ve plevral kanamaya bağlı sıvı birikimi gelişti. Drenaj kateter tedavisi sonrasında pnömotoraks ve plevral sıvı gerilemiş olarak izlendi.

2(%4,8) hastada kontrol PA akciğer grafisi sonrasında kateter çekilirken hava kaçağı nedeniyle minimal düzeyde, ek girişim gerektirmeyen, klinik olarak asemptomatik pnömotoraks gelişti.

Tartışma

Perkutan tedavide, pnömotoraks boyutunun klinik bulgular yanında önemi daha azdır. Pnömotoraks boyutu hesaplanırken PA akciğer grafisinde veya toraksBT'de göğüs duvarı ile akciğer kenarı arasındaki mesafenin 2 cm'nin üstünde olması önemlidir. Pnömotoraks boyutları klinik bulgularla genellikle korelasyon göstermez. Özellikle iyatrojenikpnömotoraksda klinik semptomlar daha şiddetlidir ve pnömotoraksın boyutundan bağımsız olabilir(2). İyatrojenik pnömotoraksda klinik bulguları olan hastaların tedavi edilmesi gereklidir. Özellikle büyük pnömotoraks bulunan hastalarda drenaj kateteri veya tüp torakostomi ile tedavi uygulanmalıdır.Tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde literatürde geniş çaplı (>20F) göğüs tüplerinin tedavide rutin olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Ancak geniş çaplı göğüs tüpleri ile yapılan tüp torakostomilerde, yapılan işlemin zor olduğu, komplikasyonlar nedeniyle de hastanede yatış sürelerinin uzun olduğu bildirilmektedir(3,4).Perkutan yaklaşımla yapılan sınırlı sayıda çalışmada, farklı tekniklerle tedavi uygulandığı görülmektedir. Yapılan çalışmada, sadece aspirasyon amaçlı perkutan iğne ponksiyonu ile tedavi uygulandığı veya kılavuz tel sistemi kullanılmaksızın trokar metoduyla drenaj kateteri yerleştirildiği görülmektedir(4).14F ve daha küçük çaplı drenaj kateterleri ile yapılan pnömotoraks tedavisinde ise hem işlem süresinin daha kısa olduğu hem de komplikasyonların daha az görülmesi nedeniyle hastaneye yatış sürelerinin kıaldığı bildirilmektedir(5).

Tüp torakostomi ve drenaj kateterleri ile tedavi girişimlerinde, komplikasyon görülme sıklığı, bizim çalışmamızdaki kılavuz tel aracılığı ile yapılan kateter yerleştirilmesi tekniğine göre daha fazladır. Tüp torakostomi uygulanan hastalarda işlem sırasında ve sonrasında şiddetli ağrı görülmektedir. Ayrıca interkostal alandan geniş çaplı tüp(>20F) yerleştirilmesi nedeniyle, giriş yerinde, nörovasküler yapıların zarar görme ihtimali, hematoma ve plevral mesafeye kanama gibi komplikasyonların görülme sıklığı%3 - %18 arasında değişmektedir(6). Ayrıca bu girişimler, eşzamanlı görüntüleme yapılmaksızın gerçekleştirildiğinden intraparakimal, fissüral ve ekstratorasik tüp malpozisyonları da görülmektedir(7). Kılavuz tel kullanılmaksızın trokar metoduyla yapılan perkutankateter tedavilerinde ise intratorasik organların hasar görme riski fazladır(8,9).

Perkutan kılavuz tel aracılı drenaj kateter tedavisinde diğer önemli nokta da girişimin görüntüleme eşliğinde yapılmasıdır. Çalışmamızda transtorasik biyopsi sırasında iyatrojenik pnömotoraks gelişen hastalara, aynı seansta BT eşliğinde, ponksiyon yapılan iğnenin ve içerisinden gönderilen kılavuz telin lokalizasyonu kontrol edilerek girişim yapılmıştır. Drenaj kateteri yerleştirildikten sonra da kateter lokalizasyonu BT ile kontrol edilmiştir. Bu nedenle tedavi edilen 42 hastanın 40(%95)'indadrenaj kateter yerleştirilmesine bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Bu oran literatürde belirtilen trokar tekniği ile yapılan drenaj tedavileri ve tüp torakostomilerde belirtilen komplikasyon oranlarından daha düşüktür. Sadece iki hastada pnömotoraksın gerilemesi ardından kateterin çekilmesi aşamasında plevral mesafeye hava kaçağı olması nedeniyle sınırlı bir sahada pnömotoraks gelişmiştir. Bu iki hastada klinik takipte pnömotoraks bulguları semptom olmaksızın spontan gerilemiştir.

Çalışmada değerlendirmeye alınan hasta sayısının daha fazla olması halinde, tedavinin etkinliğine ve komplikasyon oranlarına yönelik daha sağlıklı değerlendirme yapılabilir. Ancak çalışma süresi içerisinde görülen pnömotoraks vakaların sıklığı da literatür ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç

Transtorasik biyopsiler sırasında gelişen iyatrojenik pnömotoraksın tedavisinde, kılavuz tel aracılı ve görüntüleme eşliğinde yapılan perkütan drenaj kateter tedavisi, güvenilir, etkin ve minimal invaziv bir yöntemdir. Görüntüleme eşliğinde, eğitilmiş ve deneyimli doktorlar tarafından yapıldığında komplikasyon oranları oldukça düşüktür.

Kaynaklar

1. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(SUPPL.2).
2. Freund MC, Petersen J, Goder KC, Bunse T, Wiedermann F, Glodny B. Systemic air embolism during percutaneous core needle biopsy of the lung: Frequency and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2012;
3. Noppen M, Alexander P, Driesen P, Slabbynck H, Verstraeten A. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: A multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;
4. Ayed AK, Chandrasekaran C, Sukumar M. Aspiration versus tube drainage in primary spontaneous pneumothorax: A randomised study. *Eur Respir J*. 2006;
5. Horsley A, Jones L, White J, Henry M. Efficacy and complications of small-bore, wire-guided chest drains. *Chest*. 2006;
6. Chan L, Reilly KM, Henderson C, Kahn F, Salluzzo RF. Complication rates of tube thoracostomy. *Am J Emerg Med*. 1997;
7. Remérand F, Luce V, Badachi Y, Lu Q, Bouhemad B, Rouby JJ. Incidence of chest tube malposition in the critically ill: A prospective computed tomography study. *Anesthesiology*. 2007;
8. Dural K, Gulbahar G, Kocer B, Sakinci U. A novel and safe technique in closed tube thoracostomy. *J Cardiothorac Surg*. 2010;
9. Rahman NM, Maskell NA, Davies CWH, Hedley EL, Nunn AJ, Gleeson F V., et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest*. 2010;

Kadın Genital Sistemin Nadir Bir Tümörü: Radyoterapi Uygulanmış Vajinal Tümörlü Olguların Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

A Rare Tumor of Female Genital System: The Evaluation Of Treatment Results Of The Patients With Vaginal Tumor Treated With Radiotherapy

Fatma SERT*0000-0001-6052-8614

Senem ALANYALI*0000-0002-0151-0913

Arif ARAS*0000-0002-3902-7601

Zeynep ÖZSARAN*0000-0003-4362-3542

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Fatma SERT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

E-Mail: drfatmasert@yahoo.com.tr

Öz

Amaç: Vajen yerleşimli tümörler, kadın genital sistemin göreceli olarak oldukça nadir izlenen tümörlerini oluşturmaktadır. Amacımız, nadir izlenen vajen yerleşimli tümörlerimizin, özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Ocak 2000 ile Aralık 2017 yılları arasında kliniğimizde vajinal kitle nedeni ile eksternal radyoterapi (RT) uygulanmış 30 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi 6-18 MV lineer akselatorler kullanılarak küratif tedavilerde 1.8 Gy/fx ile toplam ortalama 50.4 Gy(45-59.4 Gy), palyatif tedavilerde 3-5Gy/fx ile toplam ortalama 30 Gy(20-45Gy) uygulanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 23.0 kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Olgularımızın değerlendirilmesinde, ortalama yaş 69(aralık 33-84) olup; %50'si 70 ve üzeri yaştaadır. FIGO evrelemesine göre; 11(%36,7)'i Evre 2, 11(%36,7)'i Evre 3, 4(%13,3)'ü Evre 4A ve yine 4(%13,3)'ü Evre 4B olarak evrelenmiştir. En sık izlenen patolojik tanı %63,3 (n=19) ile epidermoid karsinom olup, bunu %20 (n=6) ile adenokarsinom, %10 (n=3) ile sarkomlar ve %6,7 (n=2) ile malign melanom izlemektedir. Olguların 27 (%90)'sine küratif, 3 (%10)'üne ise palyatif amaçla RT uygulanmıştır. Ortalama 49,5(5-156) aylık izlem sürecinde; 8(%27)'inde lokal yineleme, 5(%17)'inde bölgesel yineleme ve 2(%7)'sinde ise her ikisi birden izlenmiştir. Başlangıçta uzak metastazı olmayan 4(%14) olguda izlem sürecinde uzak metastaz gelişmiştir. Beş-yıllık lokal-bölgesel, hastalısız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48, %40 ve %52'dir.Çok değişkenli analizde olumsuz prognostik faktörler olarak;≥70 yaş olmak(p=0.039), başlangıçta uzak yayımlı olmak(p=0.023), tedaviye yanıt olmaması(p=0.018) ve epidermoid dışı histopatolojide hastalık(p=0.041) olarak bulunmuştur

Sonuç: Multidisipliner yaklaşımlarla bile vajinal tümörler kötü prognoza sahiptir ve hastalar sıklıkla uzak yayımlı evrede tanı almaktadır. Moleküler prognostik faktörlerin araştırılması bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi açısından gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Vajen tümörü; radyoterapi

Abstract

Aim: Vaginal tumors are relatively rare tumors of female genital system. Our aim is to evaluate the features and treatment results of our are vaginal tumors.

Material-Method: Thirty vaginal tumor patients treated between 2000 and 2017 at the Department of Radiation Oncology, Ege University Faculty of Medicine, were retrospectively reviewed.

External radiotherapy (RT) was applied with 6-18 MV linear accelerators with 1.8 Gy Daily fractions with a median total dose of 50.4 Gy (45-59.4 Gy) for curative cases and 3-5 Gy Daily fraction with a median total dose of 30 Gy (20-45 Gy) for palliative cases. Statistical analyses were performed with SPSS v23.0.

Results: Among 30 patients with a median age of 69 years (range 33-84), 50% of them were 70 years and/or over. Twenty seven (90%) patients were treated with curative and 3 (10%) were treated with palliative purposes. According to International Federation of Gynecology and Obstetrics staging, 11 (36.7%) had stage II, 11 (36.7%) had stage III, 4 (13.3%) had stage IVA, and 4 (13.3%) had stage IVB disease. Within a median of 49.5 months (range 5-156) of follow-up, 8 (27%) patients had local recurrence, 5 (17%) had regional recurrence, 2 (7%) had both local and regional recurrence, and 4 (14%) had distant metastases. Five-year locoregional, disease-free, and overall survival rates were 48%, 40%, and 52%, respectively. Being ≥ 70 years ($p=0.039$), presenting with advanced disease ($p=0.023$), treatment resistant disease ($p=0.018$), and having non-epidermoid histology ($p=0.041$) were found to be unfavorable prognostic factors for disease-related outcomes in multivariate analyses.

Conclusion: Prognosis of vaginal cancer remains poor even with a multidisciplinary approach. Molecular prognostic factors need to be defined for individualized treatment options to achieve better treatment results.

Keywords: Vaginal tumor; Radiotherapy

Giriş

Primer vajinal kanserler nadir görülen tümörler olup; tüm jinekolojik kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Sıklıkla 70 yaş ve üzeri kadınlarda karşımıza çıkan bu kanserlerin oluşumundan %90 HPV (human papilloma virüs) virüs ve özellikle HPV 16 tipi sorumludur (1,2). Primer vajinal kanserlerin yaklaşık %80'i epidermoid karsinom, %16'sı adenokarsinom ve geri kalan %4-5'i melanom veya yumuşak doku sarkomlarından oluşmaktadır.

Nadir görülen kanserler olması nedeniyle tedavi yaklaşımı konusunda prospektif çalışma, kanıt düzeyi I randomize çalışma mevcut değildir. Retrospektif çalışma sonuçları ya da mevcut çalışmaların derlemelerinin değerlendirilmesinde cerrahi uygulamalar özellikle erken evre olgularda tercih edilirken, cerrahi için uygun olmayan tüm vakalarda radyokemoterapi (RKT) standart tedavi olarak önerilmektedir (2,3). Radyoterapi (RT) küratif amaçla uygulandığında brakiterapi mutlaka tedavinin bir bileşeni olmalıdır.

Erken evre olgularda dahi lenf bezi metastazı riski %6-14 arasında değişmektedir ve evre ilerledikçe lenf bezi metastazı riski yükselmekte (evre II için %26-32) olup eksternal RT planlamasında pelvik lenf bezlerinin sahaya dahil edilecek şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

Blecharz ve arkadaşlarının definitif RT uygulanan 162 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında 5 yıllık hastaliksız sağkalım evre I-II için %62, evre III ve IV için %20 olarak bulunmuş, lokal bölgesel yeneleme oranı %77 olarak bildirilmiştir (4). Daha nadir görülen tip olan melanomlarda ise radikal cerrahi ve ardından RT geleneksel tedavi yöntemi iken günümüzde immunoterapilerin devreye girmesi ile hastalığın agresif seyrinde farklılıklar gözlenmeye başlamıştır.

Biz de çalışmamızda primer vajinal kanserli olgularımızın özelliklerini, tedavi yaklaşımlarını ve elde edilen sonuçları literatür eşliğinde değerlendirmeyi ve tartışmayı, az sayıda olmasına karşın farklı seyri ve tedavi yaklaşımı nedeniyle vajinal melanom tanılı olgularımızın sonuçlarını yorumlamayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2000 ile Aralık 2017 yılları arasında kliniğimizde vajinal kitlesi nedeni ile eksternal RT uygulanmış 30 olgu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01/11/2018 tarihli (18-10.3T/38 numaralı) onayı alınarak, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların evrelemesi International Federation of Gynecologic and Obstetrics (FIGO) evrelemesine göre yapılmıştır (Şekil 1). Olguların 27 (%90)'sine herhangi bir operasyon uygulanmamış olup, yalnızca 3 (%10) olguya operasyon uygulanmıştır. Eksternal RT planlamasında tüm pelvis saha içerisine dahil edilmiş, dört saha konformal RT planlamasında üst sınır L5 üzeri olacak şekilde, alt sınır görünen tümör volümü en azından 3 cm geçecek kadar aşağıdan alınmış, lateral sahalarında ön sınır sympizispubisin 1 cm önünden, arka sınır ise görünen tümör volümünü 2 cm geçecek şekilde planlanmıştır. Lenf bezi metastazı varlığına ve vajendeki tümörün lokalizasyonuna göre inguinal lenf bezleri veya komoniliak lenf bezleri sahaya dahil edilmiştir. Tedavi planlama ve uygulama sırasında hastaların mesaneleri dolu olarak alınmıştır. Tedavi, 6-18 MV lineer akselatörler kullanılarak küratif tedavilerde 1.8 Gy/fx ile toplam ortalama 50.4 Gy (45-59.4 Gy), palyatif tedavilerde 3-5 Gy/fx ile toplam ortalama 30 Gy (20-45 Gy) uygulanmıştır. Brakiterapi uygulaması 18 (%60) olguda kullanılmış, 12 (%40) olguda brakiterapi uygulanmamıştır. Haftalık 40 mg/m²'den sisplatin ile eşzamanlı kemoterapi olguların yarısında verilmiştir. Sistemik metastazı olan ve/veya epidermoid karsinom dışı histopatolojiye sahip (malign melanom veya yumuşak doku sarkomu olan) olgulara RT sonrası KT uygulanmıştır.

Çalışmanın SPSS v23 aracılığıyla, tanımlayıcı analizleri, kıkare testleri, Kaplan-Meier sağ kalım analizleri, Logrank ile tek değişkenli, Cox regresyon analizi ile çok değişkenli analizleri yapılmıştır.

Bulgular

Olgularımızın değerlendirilmesinde, ortalama yaş 69 (aralık: 33-84) olup; %50'si 70 ve üzeri yaşta. FIGO evrelemesine göre; 11 (%36,7)'i Evre 2, 11 (%36,7)'i Evre 3, 4 (%13,3)'ü Evre 4A ve yine 4 (%13,3)'ü Evre 4B olarak evrelenmiştir. Hasta özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

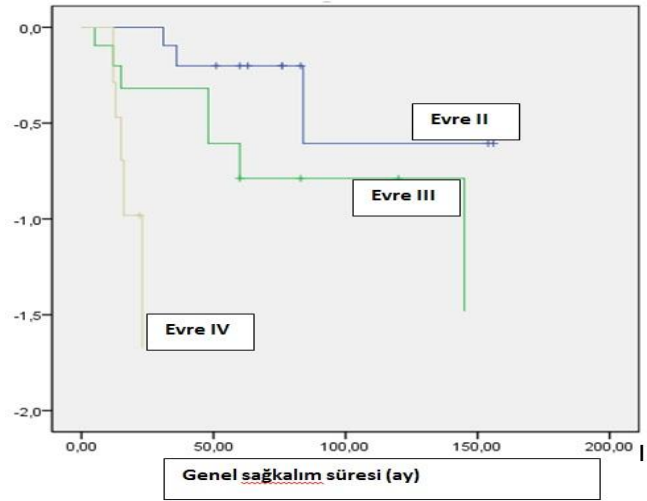
Tablo 1. Hastaların klinik ve tedavi özellikleri

Özellik	N=30 (%100)
Yaş, yıl	
Ortanca	69
Aralık	33-84
KPS	
≤% 80	15 (%50)
>% 80	15 (%50)
Menopoz durumu	
Premenopozal	9 (%30)
Postmenopozal	21 (%70)
Ailede kanser öyküsü	
Var	6 (%20)
Yok	22 (%73)
Bilinmiyor	2 (%7)
Histoloji	
Epidermoidkarsinom	19 (%63)
Adenokarsinom	6 (%20)
Sarkom	3 (%10)
Malignmelanom	2 (%7)
FIGO Evresi	
Evre II	11 (%36.7)
Evre III	11 (%36.7)
Evre IV	8 (%26.6)
Operasyon	
Var	3 (%10)
Yok	27 (%90)
RT amacı	
Küratif	27 (%90)
Palyatif	3 (%10)
Eş zamanlı KT	
Var	15 (%50)
Yok	15 (%50)
Tedaviye ara	
>5 gün ara	5 (%17)
<5 gün ara	10 (%33)
Ara yok	15 (%50)
<i>Kısaltmalar:</i> KPS=Karnofsky Performans Skoru; FIGO= International Federation of GynecologicandObstetrics; RT= Radyoterapi; KT=Kemoterapi	

En sık izlenen patolojik tanı %63,3 (n=19) ile epidermoid karsinom olup, bunu %20 (n=6) ile adeno karsinom, %10 (n=3) ile sarkomlar ve %6,7 (n=2) ile malignmelanom (MM) izlemektedir. Olguların 27 (%90)'sine küratif, 3 (%10)'üne ise palyatif amaçla RT uygulanmıştır. Tedavi yen etkilerinin değerlendirmesinde; RT ilişkili derece 3 ve üzeri yan etki ile karşılaşılmamış olmasına rağmen; eş zamanlı KT uygulanan 15 (%50) olgunun tamamında derece 2 bulantı ve kusma yan etkisi ile karşılaşmıştır.

Ortanca 49,5 (aralık:5-156) aylık izlem sürecinde; 8 (%27)'inde lokal yineleme, 5 (%17)'inde bölgesel yineleme ve 2 (%7)'sinde ise her ikisi birden izlenmiştir. Başlangıçta uzak metastazı olmayan 4 (%14) olguda izlem sürecinde uzak yayılım anlamlı oranda fazla izlenmiştir (p=0.003). Beş-yıllık lokal-bölgesel, hastalısız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48, %40 ve %52'dir.

Evrelere göre 5-yıllık genel sağkalım (GS) değerlendirildiğinde Evre II için %54, Evre III için %45, Evre IVA için %15 ve Evre IVB için %5 olarak bulunmuştur. Evre II ve III hastalığa sahip olmak arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterilmezken; evre IV hastalığa sahip olmanın GS'ı istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalttığı saptanmıştır (p<0.001). Şekil 1'de evrelere göre GS grafiği gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde olumsuz prognostik faktörler olarak; ≥70 yaş olmak (p=0.039), başlangıçta uzak yayımlı olmak (p=0.023), tedaviye yanıt olmaması (p=0.018) ve epidermoid dışı histopatolojide hastalık (p=0.041) olarak bulunmuştur. Tümör boyutu ve tedaviye verilen ara ile tedavi sonuçları arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Malignmelanom tanılı olguların tamamı vajen dışı lenf nodu veya uzak organ tutulumlu evrede gelmiş olmasına rağmen immünoterapi uygulaması ile tüm MM tanılı olgular, 32 ve 83. aylarında uzak hastalıklı olarak takip edilmektedir.



Şekil 1. Evrelere göre genel sağkalım grafiği

Tartışma

Vajen kanseri nadir görülen bir kanser olup Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 3000'den az vaka tanısı konulmaktadır. Radyasyon onkolojisi kliniğine tedavi için yönlendirilen jinekolojik kanserlerin %5'inden azı primervajen kanseridir. Kliniğimizde benzer şekilde 17 yıllık dönemde 30 primervajen kanseri olgusu tedavi edilmiştir.

Vajen kanserlerinin gelişiminde serviks kanserine benzer şekilde HPV sorumludur ancak görülme yaşı daha ileridir (çoğunlukla 60 yaş ve üzeri) ve HPV pozitifliği ile prognoz arasında pozitif yönde ilişki gösterilmektedir. Sinno ve arkadaşlarının çalışmasında vajen kanserli 60 olgunun HPV durumu değerlendirilmiş, HPV pozitif olma oranı %75 olarak bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım oranları HPV pozitif olgularda %57.4 iken, HPV negatif olanlarda %35.7 olarak saptanmıştır (p=0.243) (5). Vajen kanseri tanısı alan olgularda prognoz değerlendirilmesi genellikle histopatolojik tiplere ve klinik bulgulara bağlı olup histopatolojik olarak %80-90 oranında epidermoid kanserlerdir.

Epidermoid kanserler tanı sırasında lokal-bölgesel sınırlı hastalığa sahiptir ve aynı zamanda kür potansiyelleri yüksektir. Bu olgularda definitif RKT ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. MD Anderson Kanseri Merkezi'nde 193 epidermoid karsinomlu olgunun değerlendirildiği çalışmada 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları evre I-II için %81, evre III-IV için %58 olarak saptanmıştır (6). Hastanemizde vajen kanserli olgularda rutin olarak p16 değerlendirmesi yapılmamış olduğu için çalışma grubumuzda HPV ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Vajenin adenokarsinomları ise oldukça nadirdir ve daha yüksek lokal bölgesel başarısızlık oranları ve daha kötü prognoza sahiptir. Bu kadar az hasta içeren bir grup için yorum yapmak zor olsa da genellikle önerilen, bu olgularda RT dozlarının daha yüksek tutulması, klinik hedef hacimlerin geniş verilmesi ve metastatik hastalık riskini azaltmak amacıyla kemoterapinin tedavinin önemli bir bileşeni olması gerekliliğidir. Vajinal sarkomların ise fibrosarkom ve leiomyo sarkom tipi orta yaş grubunda, üst vajende büyük lezyonlar olarak karşımıza çıkarken, rabdomyo sarkomlar çocukluk çağında görülür. Malign melanomlar nadir görülen distal yerleşimli vajinal kanserler olup çoğunlukla derin invazyon gösterirler. Tedavisinde eski yıllarda radikal cerrahi standart yaklaşırken günümüzde konservatif cerrahi ve sonrasında RT ile benzer sonuçlar elde edildiği gözlenmiş ve son yıllarda immunoterapi ile başarı oranları daha yükselmiştir(7). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık epidermoid kanserlerle karşılaşılmış, melanom tüm olguların %10'unu oluşturmuştur.

Vajen kanserinin tedavisinde cerrahinin yeri oldukça sınırlı olup ancak çok erken evre veya seçilmiş evre II olgularda uygulanmaktadır. Buna rağmen yine de komşu normal doku yakınlığı nedeniyle yüksek oranda morbidite ile karşılaşmaktadır. Definitif RT ile mesane ve barsak korunması daha fazla sağlanmakta, hasta psikososyal açıdan da korunmuş olmaktadır (8). Vajen kanserlerinin tedavi kararında herhangi bir randomize çalışma olmaması nedeniyle yaklaşım serviks kanseri ile ilgili çalışmalara göre yapılmaktadır. Bunun nedeni pek çok açıdan serviks kanseri ile benzerliğindedir. Her ikisi de HPV ile ilişkilidir, vajen kanserinde de ilk tanıda uzak metastaz görülmesi seyrek, hastalık daha çok lokal bölgesel nüklelerle seyrederek ve yaygın lenf nodu varlığında bile RKT ile kür sağlanabilmektedir. Tedavi öncesi incelemenin en önemli amacı, hastalığın küratif mi? palyatif mi? olacağını belirleyebilmektir. Hematojen ya da peritoneal yayılımı olan olgularda kür olasılığı oldukça düşük olup palyatif yaklaşım tercih edilmektedir. Çalışmamızda olguların %90'ına küratif, %10'una başlangıçta uzak metastaz ve yaygın hastalığı olması nedeniyle palyatif RT uygulanmıştır. Küratif RT'de tercih edilen, primer bölgeyi, paravajinal dokuları ve gerekli lenf bezi bölgelerini içeren 45-50 Gyeksternal RT dozlarının ardından büyük hastalık bölgesine eksternal RT veya brakiterapi ile boost dozu verilmesidir. Chang JH ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışmasında definitif RT ve/veya kemoterapi uygulanmış 138 olgu değerlendirilmiş, medyan takip süresi 77.6 ay olan olgularda 5 yıllık sağkalım %68, hastaliksız sağkalım %68.7 olarak bulunmuştur.

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde; evre, en önemli prognostik faktör olarak belirlenmiş, HPV ve tedavi başarısı açısından yapılan istatistiksel analizde fark saptanmamıştır. Çalışmada evrelere göre sağkalım Evre I,II,III,IV için sırasıyla %75.4, %68.8, %68, %47 olarak saptanmıştır (9). Japanese Radiation Oncology Group (JROG)'un 90 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında olguların 70'ine eksternal RT+brakiterapi, 8'ine yalnız eksternal RT ve 12'sine yalnız brakiterapi uygulanmış, 28 olgu eşzamanlı kemoterapi almıştır. Medyan takip 94 ay olan olgular için evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %94, %71, %56 ve %75 olarak bildirilmiştir. Lokal bölgesel yineleme 32 olguda gözlenmiş ve yinelemelerin büyük çoğunluğu (21'i) lokal olmuştur. Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde; evre, performans durumu, tm çapı (>4 cm), radyoterapi dozu (>62 Gy), pelvik lenf bezi metastaz varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı değerlendirilme lokal kontrol için tekrarlandığında sadece 4 cm'den büyük tm çapı olan olgularda lokal kontrolde belirgin fark saptanmış (%69-91, p=0.136) ancak istatistiklere yansımamıştır. Aynı çalışmada derece 3 toksisite %9 oranında saptanmış, derece 4 toksisite ile karşılaşmamıştır. Olguların 10'unda ise yetmezlik fraktürü gelişmiş ve bu olguların tamamının >52 yaş olduğu belirlenmiştir (10). Aynı çalışmada 28 olgu eşzamanlı kemoterapi almış ve almayanlarla karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Ancak hem JROG'un hem diğer çalışmacıların görüşü RT ile eşzamanlı kemoterapi uygulamasının tedavinin bir parçası olması gerekliliğidir (6, 9, 10). Toplam 30 olgunun değerlendirildiği çalışmamızda olguların yarısına eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştır, tüm olgular için bakıldığında evrelere göre 5-yıllık genel sağkalım Evre II için %54, Evre III için %45, Evre IVA için %15 ve Evre IVB için %5 olarak bulunmuştur. Olgularımızın %24 (n=7) lokal-bölgesel yineleme saptanmış ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde ileri yaş (≥70yaş) (p=0.039), başlangıçta uzak yayımlı olmak (p=0.023), tedaviye yanıt olmaması (p=0.018) ve epidermoidkarsinom dışı histopatolojik tipe sahip (p=0.041) olumsuz prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmadan farklı olarak tümör çapının 4 cm'nin üzerinde olması ile tedavi sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Sonuç olarak; az görülen jinekolojik malignite olan vajen kanserlerinde serviks kanserine benzer şekilde küratif radyokemoterapi ve brakiterapi ile özellikle erken evre olgularda başarı oranları yüksektir. Ancak hasta yaşının yüksek oluşu hem tedavi yaklaşımında hem de geç toksisiteler açısından dikkat edilmesi gereken önemli bir sorundur. Hasta sayısının azlığı nedeniyle bu konuda yapılacak iyi düzenlenmiş çok merkezli çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1-Lilic V, Lilić G, Filipović S, ve ark'ları. Primary carcinoma of the vagina. J BUON. 2010 Apr-Jun;15(2):241-7.

2-Orton AW, Suneja G, Gaffney DK. Radio therapy for vaginal cancer. (eds: Ayhan A, Reed n, Gültekin M et al) Textbook of Gynaecologic Oncology third edition 2016; 985-992.

3-Chyle V1, Zagars GK, WheelerJA, ve ark'ları. Definitive ve radio therapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Jul 15;35(5):891-905.

4-Blecharz P, Reinfuss M, JakubowiczJ, ve ark'ları. Effectiveness of radio therapy in patients with primary invasive vaginal carcinoma. Eur J GynaecolOncol. 2013;34(5):436-41.

5-Sinno AK, Saraiya M, ThompsonTD, ve ark'ları. Human papilloma virus genotype prevalence in invasive vaginal cancer from a registry-based population. Obstet Gynecol 2014;123:817-21.

6-Frank SJ, Jhingran A, LevenbackC, ve ark'ları. Definitive ve radio therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Radiat Biol Phys. 2005; 62: 138-147.

7-Hacker NF. Vaginal cancer. In Gynecologic Oncology. Eds Berek IS, Hacker NF. 5th edition Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009.

8-Carter J, Penson R, Barakat R. The physical consequences of gynaecologic cancer surgery and the impact on sexual, emotional and quality of life issues. The J of Sexual medicine. 2013;10 suppl 1.21-23.

9-Chang JH, Jang WI, Kim YB, ve ark'ları. Definitive treatment of primary vaginal cancer with radio therapy: multi institutional retrospective study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 12-09). J GynecolOncol 2016 Mar;27(2):e17.

10-Ikushima H, Wakatsuki M, Ariga T, ve ark'ları. Radio therapy for vaginal cancer: a multi-institutional survey study of the Japanese Radiation Oncology Group. Int J Clin Oncol 2018 23(2):314-320.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Maternal Serum 25(OH)Vitamin D Düzeylerinin Normal Glukoz Toleransı Olan Gebelerle Karşılaştırılması Ve Gebelik Sonuçlarının Gözlenmesi

Comparison of Maternal Serum 25 (OH) Vitamin D Levels with Normal Glucose Tolerance and Observing Pregnancy Results in Gestational Diabetes Mellitus Patients

Fatih DEMİR*0000-0001-8975-8368

Nuri DANIŞMAN**0000-0001-7751-4710

Ayşegül GÜLBAHAR*0000-0001-6533-6195

*İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Acıbadem Altunizade Hastanesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum Bölümü Perinatoloji ve

Yüksek Riskli Gebelikler Merkezi

Yazışma Adresi: Ayşegül GÜLBAHAR

İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

[E-Mail: draysegulgulbahar@gmail.com](mailto:draysegulgulbahar@gmail.com)

Öz

Giriş: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alan hastalarda ve glukoz intoleransı olmayan normal gebelerde; 3.trimesterde (32-34. gebelik haftasında) maternal25(OH)vitamin D (25(OH)D), düzeylerinin karşılaştırılması ve gebelik sonuçlarına olan etkilerinin belirlenmesi.

Gereç-Yöntem: Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe izlem poliklinikleri, doğumhane ve perinatoloji servislerine Ekim 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran, son adet tarihine göre 32.-34. gebelik haftasında tekil gebeliği olan, önceki gebeliğinde sezaryen ile doğumu olmayan GDM tanısı almış44 hasta ve glukoz intoleransı izlenmeyen 44 gebe dahil edildi. 25(OH)vitamin D (25(OH)D), düzeyleri ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: 25(OH)D düzeyleri GDM'li olgularda (13,14 (2,47-36,07) ng/ml), kontrol grubundaki olgulardan (16,12 (2,58-52,89) ng/ml) anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Preeklampsi, preterm doğum, polihidro amniyos ve makrozomik fetus gibi komplikasyonlar GDM' li olgularda 15 (%34.1), kontrol grubundaki olgulardan

7 (%15,9) anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). GDM'li olgularda komplikasyonlarla 25(OH)Ddüzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Neonatal komplikasyonlar açısından bebekler değerlendirildiğinde GDM'li olgularda, solunum sıkıntısı, hipokalsemi, hipoglisemi ve polisitemi ve 25(OH)Ddüzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: 25(OH)D seviyeleri GDM'li olgularda anlamlı düşük bulunurken gebelik sonuçlarına olan etkisi anlamlı bulunmamıştır. GDM'li olgulardaki düşük 25(OH)D düzeyi, D vitamini eksikliğinin gestasyonel diyabet patogenezinde rolü olabileceğini teyit etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik sonuçları, Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), Vitamin D (25(OH)D)

Abstract

Introduction: The comparison of maternal 25 (OH) vitamin D (25(OH)D) levels between pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM) and normal pregnant women without glucose intolerance at 24.-28 weeks and determination of their impact on pregnancy outcome.

Material-Method: 44 patients diagnosed with GDM and 44 pregnant women without glucose intolerance who referred to pregnancy follow-up/delivery and perinatologyunits of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health, Education and Research Hospital between October 2011 and January 2012 and who were between the 32 -34 weeks of pregnancy according to the date of last menstruation period and did not have caesarian delivery in previous pregnancies were included in the present study.

Results: 25(OH)D levels of cases with GDM (13,14 (2,47-36,07) ng/ml), were found to be significantly lower than those of cases in control group (16,12 (2,58-52,89) ng/ml) ($p<0,05$). Complications such as preeclampsia, preterm delivery, polyhydramnios and macrosomic fetus were found to be significantly higher in cases with GDM 15 (%34.1), than those in the control group 7 (%15.9) ($p<0,05$). No statistically significant relation was found between complications and 25(OH)D levels in cases with GDM ($p>0,05$). In the evaluation of infants in terms of neonatal complications, in cases with GDM, no statistically significant relation was found between neonatal complications and 25(OH)D levels. ($p>0,05$).

Conclusion: While 25(OH)D levels were found to be significantly lower in cases with GDM, its effect on pregnancy outcome was not found to be significant. Low 25(OH)D levels in cases with GDM confirm that 25(OH)D may play part in the pathogenesis of GDM.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus (GDM), pregnancy outcomes, Vitamin D(25(OH)D)

Giriş

Gestasyonel diyabetes mellitus(GDM), gebelikte başlayan veya tanısı ilk kez gebelikte koyulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1) ve gebelikteki komplikasyonlar için bir risk faktörüdür(2). GDM prevalansı yaklaşık %7 olarak rapor edilse de bu oran tanı kriterine, ırka ve çalışılan topluma göre farklılık göstermektedir ve %1-14 aralığında değişebilir. Diyabet ile komplike olmuş gebeliklerin yaklaşık %90'ı gestasyonel diyabetir (3)(4). GDM tanısı sıklıkla oral glukoz tolerans testiyle koyulur bununla birlikte OGTT prosedürü ve tanı kriterleri çeşitlilik göstermektedir (5). Gebelikteki diyabet anne ve bebek açısından ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. GDM'nin anneyi ilgilendiren riskleri: preeklampsi gelişmesi, operatif doğum oranında artış ve gelecekte Tip II diyabetesmellitus(DM) gelişme riskinde artış olması; bebeği ilgilendiren riskleri ise: hidroamnios, fetal makrozomi, fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali), doğum travması, perinatal mortalite, neonatal solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlardır (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, eritremleri) (6,7). İleri yaşlarda ise obezite, DM, motor gelişimde bozukluk ve dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite riskinde artış gözlenmektedir (8). İyi bir glisemik kontrol sağlamak komplikasyonların görülme sıklığını ve/veya şiddetlerini azaltmak için anahtar noktadır.

D vitamini eksikliği gebelikte özellikle ılıman iklimlerde yaşayan koyu tenli ve kapalı kadınlarda sık olarak izlenmektedir (9). Potansiyel kısa dönem sonuçları neonatal hipokalsemi ve nöbetleri, uzun dönem komplikasyonları ise bebekte gelişme geriliğini ve raşitizmi içermektedir (10). Erişkinlerde ise epidemiyolojik olarak bazı kanser tipi risklerinde, otoimmün hastalıklarda (tip 1 diyabet dahil) ve enfeksiyon hastalıklarında artmayla ilişkilidir (11).

Bazı yayınlar D vitamini eksikliği ve tip 2 diyabet arasında ilişki olduğunu bildirmektedir (12,13). Gebelik insülin dirençli bir dönem olduğundan dolayı artan insülin ihtiyacını karşılamak için normal olarak pankreas beta hücrelerinin fonksiyonları ve proliferasyonu artmıştır (14). D vitamininin insülin duyarlılığına, pankreas beta hücresi fonksiyonu ve insülin sekresyonunu etkileyerek katkıda bulunduğu dair kanıtlar vardır (15). Bu yüzden D vitamini eksikliği gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransı ile ilişkili olabilir.

Biz çalışmamızda, 3. trimesterdeki 100 gram OGTT ile GDM tanısı olup glukoz intoleransı olmayan gebelerde maternal serum 25(OH)D değerini ve bu değerlerle ilişkili olabilecek çevresel ve klinik faktörleri ve maternal-perinatal sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takip ve tedavi edilen ve doğumları hastanemizde gerçekleştirilen toplam 88 gebeyi ve onların bebeklerini kapsamaktadır. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra Ekim 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran, son adet tarihine göre 32-34. gebelik haftasında tekil gebeliği olan GDM tanısı almış 44 hasta ve glukoz intoleransı izlenmeyen 44 gebe dahil edildi. GDM tanı kriteri olarak iki basamaklı tarama yöntemi tercih edildi. 50 gr GTT sonrası 140 mg/dl ve üzeri gelen gebelere 100 gr OGTT yapıldı. GDM tanısı, alınan 4 maternal kan örneğinde 2 veya daha fazla değer Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (açlık ≥ 95 , 1. saat ≥ 180 , 2. saat ≥ 155 , 3. saat ≥ 140 mg/dl) yüksek çıkması ile konuldu. Kontrol grubu ise bu kriterleri karşılamayan sağlıklı gebeler arasından seçildi. Gebelik öncesinde tip I veya tip II DM tanısı almış olan, çoğul gebeliği olan, önceki gebeliğinde sezaryen ile doğumu olan, kan glukoz düzeyini 25(OH)D metabolizmasını etkileyebileceği bilinen bir hastalığı (romatoid artrit, tiroid, paratiroid veya adrenal hastalıklar, hepatik veya renal yetmezlik, metabolik kemik hastalığı ve malabsorbsiyon ve uyuşturucu kullanım öyküsü) olan, alkol veya ilaç kullanım öyküsü olan gebeler ve fetustakonjenital anomali olduğu bilinen gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Gebelerden yaş, önceki gebeliklerin öyküsü, gravida, özgeçmiş, parite, soygeçmiş, ilaç kullanımı, mevcut gebelik öyküsü, gebelikte aldığı kilo bilgilerini içeren anamnez alındı. Hastanın gebelik tarihi, son adet tarihinin ilk gününe göre tespit edildi. Şüphede kalınan durumlarda geriye dönük ilk trimester ultrasonografisindeki baş-popo mesafesine göre gebelik haftası belirlendi. Her hastanın çalışmaya alındığı gün ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Gebelik öncesi ağırlık ve vücut kütle indeksi (VKİ) (ağırlık (kg)/boy² (m²)) de hesaplandı.

Eğitim düzeyi okula gidilen yıl sayısına göre 3 gruba ayrıldı: 13 yıl ve üzeri yüksek, 9-12 yıl arası orta ve 0-9 yıl arası düşük olarak belirlendi. Düzenli olarak 500 IU vitamin D ve 125 mg kalsiyum içeren multivitamin preparatı kullanan gebeler belirlendi. Gebelerin hane başına düşen ortalama aylık gelirleri belirlendi. Gebelikte sigara içip içmeme durumları sorgulandı.

Güneş ışığından yararlanma düzeyleri için kadınların giyinme alışkanlıkları sorgulandı. Gün içinde sadece yüz ve elleri açık kalacak şekilde giyinenler kapalı giyinme alışkanlığı olanlar, yüz, boyun, el ve zaman zaman kol ve bacakları açıkta olacak şekilde giyinenler ise kapalı giyinme alışkanlığı olmayanlar olarak gruplandırıldı.

Tüm gebeler doğuma kadar takip edilerek doğumda tekrar ağırlık ölçümü yapıldı. Gebelik süresince aldığı kilo, doğum haftası ve bebeğin boyu, ağırlığı, baş çevresi, cinsiyeti, doğum şekli ile 1. ve 5. dakika APGAR skorları kaydedildi. Gebelik süresince ve perinatal tüm komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 32.-34. gebelik haftalarında en az 8 saat açlık sonrası 25(OH)D kantitatif ölçümü çalışıldı. Sonuçlar <11 ng/ml standart aralığında değerlendirildi. <11 ng/ml değerler negatif, ≥11 ng/ml değerler pozitif sonuç olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

Olgular GDM ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Ayrıca olgular serum 25(OH)D düzeylerine göre de <11 ng/ml olanlar ve ≥11 ng/ml olanlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını araştırmak için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırması için "Independentsample t-test", normal dağılım göstermeyen değişkenler için "Mann Whitney U testi" uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi (Pearson Chi-Square veya Fisher's exact test) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. P<0.05 olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 20.0 programında yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza Ekim 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran toplam 88 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin 44 tanesi 50 gram oral glukoz yükleme testinde normal değere sahipti. Geri kalan 44 gebede 100 gram oral glukoz yükleme testinde en az 2 değer yüksek olarak tespit edildi, 20 (%45,5) gebe sadece diyet tedavisi alırken, 24 (%55,5) hasta hem diyet hem de insülin tedavisi aldı. Olgular 25(OH)D düzeylerine göre <11 ng/ml ve ≥11 ng/ml olarak ayrıldı. Olgulardan 25(OH)D <11ng/ml olanların sayısı 26 (%29.5) ve ≥11 ng/ml olanların sayısı 62 (%70.5) idi.

Olguların GDM ve 25(OH)D açısından maternal tıbbi ve reproduktif özelliklerinin karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir (Tablo1a-Tablo 1b).

Tablo 1a. GDM ve kontrol grubu gebelerin maternal tıbbi ve reproduktif özelliklerinin karşılaştırılması:

Maternal Tıbbi Ve Reproduktif Özellikler	Hasta Grubu		
	GDM (n=44)	Kontrol (n=44)	P*
Yaş(yıl)	32,68 ±5,356	24,89 ±4,862	<0,001 ^a
Gravida	3 (1-9)	1 (1-6)	<0,001 ^b
Parite	1 (0-5)	0 (0-3)	<0,001 ^b
Yaşayan Çocuk Sayısı	1 (0-4)	0 (0-3)	<0,001 ^b
Boy(cm)	159,27 ±6,51	161,16 ±5,19	0,137 ^a
Gebelik Öncesi Vücut Ağırlığı (kg)	70,50 (49-105)	59 (39-95)	<0,001 ^b
Gebelik Boyunca Alınan Kilo (kg)	12 (4-28)	15 (7-27)	<0,001 ^b
Gebelik Öncesi VKİ(kg/m ²)	27,72±3,98	23,22±3,94	<0,001 ^a
Gebelik Süresi (Gün)	272 (239-286)	278,5 (258-288)	<0,001 ^b
Kan Alma Zamanı (Hafta)	34,18±0,98	32,45±1,19	

¹GDM : GestasyonelDiabetesMellitus, ²VKİ : Vücut Kitle Endeksi

Tablo 1b. Olguların 25(OH)D ve kontrol grubu gebelerin maternal tıbbi ve reproduktif özelliklerinin karşılaştırılması:

Maternal Tıbbi Ve Reproduktif Özellikler	25(OH)D		P*
	<11 ng/ml(n=26)	≥11 ng/ml (n=62)	
Yaş(yıl)	29,23 ±7,34	28,60 ±6,04	0,675 ^a
Gravida	2 (1-5)	2 (1-9)	0,628 ^b
Parite	1 (0-3)	1 (0-5)	0,984 ^b
Yaşayan Çocuk Sayısı	0 (0-3)	0,50 (0-4)	0,731 ^b
Boy(cm)	158,92 ±6,03	160,76 ±5,85	0,187 ^a
Gebelik Öncesi Vücut Ağırlığı (kg)	69,50(50-78)	62 (39-105)	0,136 ^b
Gebelik Boyunca Alınan Kilo (kg)	14 (5-25)	13 (4-28)	0,351 ^b
Gebelik Öncesi VKİ(kg/m ²)	26,67±3,36	24,97±4,89	0,110 ^a
Gebelik Süresi (Gün)	273(240-288)	276 (239-288)	0,072 ^b

¹VKİ : Vücut Kitle Endeksi

^aIndependentsample t-test kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verildi.^bMann-Whitney U test kullanıldı. Veriler ortanca (minimum-maksimum değerler) şeklinde verildi.*p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

GDM'li olguların ortalama 34,18±0,98 ve kontrol olgularının ortalama 32,45±1,19 haftalarda maternal serum örnekleri alınarak 25(OH)D düzeyleri ölçüldü.Olgulardan 25(OH)D <11ng/ml olanların sayısı 26 ve ≥11 ng/ml olanların sayısı 62 idi. Bu gruplar yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, boy, gebelik öncesi vücut ağırlığı, gebelik boyunca alınan kilo, gebelik öncesi VKİ ve gebelik süresine göre karşılaştırıldıklarında aralarındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı(p>0,05) (Tablo1a-Tablo 1b).

Olguların GDM ve 25(OH)D açısındanmaternal sosyo-demografik ve yaşam tarzı özelliklerinin karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir (Tablo 2a – Tablo 2b).

Olgular 25(OH)D düzeylerine göre gebelikte sigara kullanımı, eğitim düzeyi, meslek, aylık gelir, gebelikte multivitamin kullanımı ve güneş ışığından yararlanma miktarlarına göre karşılaştırıldıklarında <11 ng/ml ve ≥11 ng/ml olan olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo 2a-Tablo 2b)

Tablo 2a. GDM ve kontrol grubu gebelerin maternalsosyo-demografik ve yaşam stili özelliklerinin karşılaştırılması

MaternalSosyo-Demografik Ve Yaşam Stili Özellikleri	Hasta Grubu		P*
	GDM(n=44)	Kontrol (n=44)	
Gebelikte Sigara Kullanımı Evet Hayır	7 (%15,9) 37 (%84,1)	1 (%2,3) 43 (%97,7)	0,0 58 ^a
Eğitim Düzeyi Düşük Orta veya Yüksek	23 (%51,1) 21 (%48,9)	22 (%50) 22 (%50)	0,8 31 ^b
Meslek Ev Hanımı Ücretli Çalışan	34 (%77,3) 10 (22,7)	36 (%81,8) 8 (18,2)	0,5 97 ^b
Aylık Gelir(TL)	1000(600-5000)	1100(700-4500)	0,4 46 ^c
Gebelikte Multivitamin Kullanımı Evet Hayır	21 (%47,7) 23 (%52,3)	20 (%45,5) 24 (%54,5)	0,8 31 ^b
Kapalı Giyinme Alışkanlığı Var Yok	26 (%59,1) 18(%40,9)	26 (%59,1) 18(%40,9)	1,0 0 ^b

^aGDM : GestasyonelDiabetesMellitus,

Tablo 2b. Olguların25(OH)D ve kontrol grubu gebelerin maternalsosyo-demografik ve yaşam stili özelliklerinin karşılaştırılması

MaternalSosyo-Demografik Ve Yaşam Stili Özellikleri	25(OH)D		P*
	<11 ng/ml(n=26)	≥11 ng/ml (n=62)	
Gebelikte Sigara Kullanımı Evet Hayır	0 (%0) 26 (%100)	8 (%12,9) 54 (%87,1)	0,099 ^a
Eğitim Düzeyi Düşük Orta veya Yüksek	17 (%65,4) 9 (%34,6)	28 (%45,2) 34 (%54,8)	0,083 ^b
Meslek Ev Hanımı Ücretli Çalışan	19 (%73,1) 7 (%26,9)	51 (%82,3) 11 (%17,7)	0,330 ^b
Aylık Gelir(TL)	1000(600-5000)	1000(650-5000)	0,378 ^c
Gebelikte Multivitamin Kullanımı Evet Hayır	13 (%50) 13 (%50)	28 (%45,2) 34 (%54,8)	0,678 ^b
Kapalı Giyinme Alışkanlığı Var Yok	18 (%69,2) 8 (%30,8)	34 (%54,8) 28 (%45,2)	0,210 ^b

^aFisher'sexact test kullanıldı. (Gruplar arası karşılaştırmada Fisher'sexact test kullanıldı).^bChi-square test kullanıldı. (Gruplar arası karşılaştırmada PearsonChi-Square kullanıldı). ^cMann-Whitney U test (veriler ortanca (minimum-maksimum değerler) şeklinde verildi.). *P<0,05 ise fark anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 3. 25(OH)D'nin eşik değere göre gruplar arası karşılaştırılması.

Eşik Değerler	Hasta Grubu		P ^a
	GDM (n=44)	Kontrol (n=44)	
25(OH)D (ng/ml)	13,14 (2,47-36,07)	16,12 (2,58-52,89)	<0,022*
25(OH)D (ng/ml) <11 ng/ml ≥11 ng/ml	15 (%57,7) 11 (%42,3)	29 (%46,8) 33 (%53,2)	0,350 ^b

¹GDM : GestasyonelDiabetesMellitus,

^aMann-Whitney U test(veriler ortanca ± minimum-maksimum değerler şeklinde verildi)

^bChi-square test kullanıldı. (Gruplar arası karşılaştırmada PearsonChi-Square kullanıldı)

*P<0,05 ise fark anlamlı olarak kabul edildi.

25(OH)D'nin eşik değere göre gruplar arası karşılaştırılmasını incelediğimizde; GDM'li olgularda 25(OH)D ortanca değeri 13,14 (2,47-36,07) ng/ml, kontrol grubundaki olgularda 16,12 (2,58-52,89) ng/ml idi, 25(OH)D ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). GDM'li olgularda 25(OH)D <11 ng/ml olanların sayısı 15 (%5,7) iken, kontrol grubundaki olgularda 29 (%46,8) idi 25(OH)D <11 ng/ml olan olguların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Olguların GDM ve 25(OH)D açısından yenidoğana ait özelliklerin karşılaştırılmasını incelediğimizde; Gruplar arası doğum şekilleri karşılaştırıldığında GDM'li grupta sezaryen oranı %61,4, kontrol grubunda %38,6 idi, sezaryen oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Gruplar arası yenidoğan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Gruplar arası bebek cinsiyetleri ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatış oranları karşılaştırıldığında, gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Olgular 25(OH)D düzeylerine göre gebelikte doğum şekillerine, 1. dakika apgar skorlarına, 5. dakika apgar skorlarına, bebek cinsiyetleri yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış olup olmamasına göre karşılaştırıldıklarında <11 ng/ml ve ≥11 ng/ml olan olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

AKŞ, HbA1c, gebelik öncesi VKİ ve gebelik öncesi ağırlık değerlerinin 25(OH)D seviyelerine göre gruplar içi karşılaştırılmasında; GDM'li olgularda AKŞ (mg/dl) ortalama değerlerinin 25(OH)D seviyelerine göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05), benzer şekilde kontrol grubundaki olgularda AKŞ (mg/dl) ortalama değerlerinin 25(OH)D seviyelerine göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Ortalama HbA1C (%) değerlerinin 25(OH)D ile karşılaştırılmasında hem GDM'li olgularda hem de kontrol grubundaki olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Gebelik öncesi VKİ (kg/m^2) değerlerinin 25(OH)D açısından gruplar içi karşılaştırılmasında GDM'li olgularda 25(OH)D seviyelerine göre VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda; 25(OH)D düzeyi <11 ng/ml olan olgularda VKİ 24,97 (19,53-30,83) kg/m^2 , 25(OH)D düzeyi ≥ 11 ng/ml olan olgularda 21,64 (16,23-37,11) kg/m^2 ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gebelik öncesi ağırlık (kg) değerlerinin 25(OH)D açısından gruplar içi karşılaştırılmasında hem GDM'li olgularda hem de kontrol grubundaki olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Gruplar içi 25(OH)D seviyelerine göre gebelik komplikasyonları olup olmadığının karşılaştırılmasında; GDM'li olgularda gebelik komplikasyonunun 25(OH)D seviyesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde kontrol grubundaki olgularda gebelik komplikasyonunun 25(OH)D seviyesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bebek doğum kilolarının (gr) grup içi 25(OH)D seviyelerine göre karşılaştırılmasında; GDM'li olgularda ve kontrol grubundaki olgularda ortalama bebek doğum kiloları ile 25(OH)D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Gebelik sırasında bazı kadınlarda bozulmuş glukoz toleransına (BGT) veya gestasyonel diyabet (GDM) gelişimine neden olan insülin direnci gelişir. Bununla birlikte yeni kanıtlar D vitamini eksikliğinin GDM, tip 1 ve tip 2 diyabet gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (16). Kanıtlar D vitamininin glukozhomeostasisi ve insülin duyarlılığında önemli olduğunu göstermektedir. D vitamininin glukozhomeostasisinin regülasyonunda ve insülin duyarlılığında katkıda bulunmadaki potansiyel mekanizmaları insülin sekresyonunu ve sentezini arttırmasını (15), pankreas B hücrelerinin fonksiyonel kapasitesini azaltan inflamatuvar olayların azaltılmasını (17), insülin reseptörlerinin uyarılmasını, ve kas dokusuna ve adipoz dokuya glukoz alımının artmasını (18) içermektedir. Bu nedenle gebelikte maternal D vitamininin azalmasına sebep olan faktörlerin BGT ve GDM'ye yol açan insülin direnci gelişimine sebep olması mantıklı bir mekanizma gibi görünmektedir. Bu bilgiler ışığında gebelerde 25(OH)D seviyelerini azaldıkça, insülin direncinde artma buna bağlı olarak GDM ve BGT görülme sıklığında artış beklendiği söylenebilir. Maghbooli ve arkadaşları 2008 yılında, 24-28 hafta arasında GDM'li, BGT olan ve normoglisemik gebeler arasında yaptığı çalışmada 25(OH)D ve GDM arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (19). Zhang ve arkadaşları 2008 yılında 16 hafta gebe olan hastalarda 25(OH)D değerini ölçerek GDM ortaya çıkma oranını incelemiş ve vitamin D eksikliğinin GDM ortaya çıkma riskini 2,66 kat arttırdığını ve her 5 ng/ml azalmanın GDM ortaya çıkma riskini 1,29 kat arttırdığını bildirmiştir (20). Soheilykhah ve arkadaşlarının 2010 yılında yine, 24-28 hafta arasında GDM'li, BGT olan ve normoglisemik gebeler arasında yaptığı çalışmada 25(OH)D ve GDM arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre 25(OH)D değeri <15 ng/ml olanlarda GDM riski 2,66 kat artmış iken, <20 ng/ml olanlarda risk 2,02 kat artmıştır (21).

Biz de çalışmamızda da 32-34 hafta arası GDM'li ve normoglisemik gebelerde 25(OH)D düzeyini ölçerek GDM ile 25(OH)D arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. GDM'ligebelerde 25(OH)D ortanca değeri 13,14 (2,47-36,07) ng/ml, normoglisemik grupta ise 16,12 (2,58-52,89) ng/ml idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p<0,022$). Literatürle uyumlu olarak GDM varlığı ve 25(OH)D düzeyi arasında ters bir ilişki vardı. Lau ve arkadaşlarının 2011 yılında 35 hafta GDM'li hastalarda yaptıkları çalışmada 25(OH)D düzeyi ile HbA1c ve açlık glukoz düzeyi arasında anlamlı ve ters bir ilişki bulunmuştur (22). 2008 yılında Clifton-Bligh ve arkadaşlarının yaptıkları 20-29 hafta gebeleri içeren bir çalışmada da 25(OH)D düzeyi ile açlık glukoz düzeyi arasında ters bir ilişki bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda ise 25(OH)D düzeyi ile HbA1c ve açlık glukoz düzeyi arasında bulunmamıştır.

25(OH)D düzeyi maternalsosyo-demografik ve yaşam stili özelliklerine göre karşılaştırıldıklarında; gebelikte sigara kullanma durumu, eğitim düzeyi, aylık gelir, gebelikte multivitamin kullanımı ve kapalı giyinme alışkanlıklarına göre değerlendirildiğinde <11 ng/ml olan ve ≥ 11 ng/ml olan grup arasında bu özellikler bakımından istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın aksine Andıran ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada düşük sosyo-ekonomik durum, kapalı giyinme alışkanlıkları ve düşük eğitim düzeyinin düşük maternal 25(OH)D düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). Üstüner ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise çalışmamız ile benzer şekilde maternal yaş, sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, kapalı giyinme, gebe kalmadan önceki VKİ, gebelikte alınan kilo, yenidoğan ağırlığı, 1. ve 5. Dakika apgar skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat çalışmamızın tersine maternalsosyoekonomik kullanımı bu çalışmada 25(OH)D eksikliği için koruyucu faktör olarak bulunmuştur (23).

GDM'li olgularda gelişen komplikasyon oranı %34,1'iken, kontrol grubundaki olgulara göre (%15,9) yüksek bulundu ($p<0,049$). Fakat GDM'li ve normoglisemik olgular grup içi 25(OH)D düzeylerine göre komplikasyon oranları değerlendirildiğinde, 25(OH)D düzeyinin komplikasyon gelişmesinde herhangi bir etkisinin olmadığını bulduk. D vitamini düzeyi ile ilgili meydana gelebilecek gebelik komplikasyonlarının etkin bir genetik regülatör ve immünsupresan olan 25(OH)D'nin plasental sentezinin ve aktivitesinin azalması sonucunda ortaya çıkıyor olabileceği belirtilmektedir. Bu komplikasyonlar yeni çalışmalarda preeklampsi, GDM, gebeliğe bağlı intrahepatikolestaz, periodontal hastalıklar ve HIV'nin progresyon göstermesi olarak bildirilmektedirler. Erken gebelikteki maternal D vitamini düzeyinin düşük doğum ağırlığı ve SGA ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. D vitamini reseptör genindeki polimorfizm D vitamini ile ilişkili fetal gelişim bozukluklarıyla ilişkili olabilir. Yeni kanıtlar özellikle erken gebelikteki maternal D vitamini düzeyinin gebelik komplikasyonları riskiyle ve fetal gelişimin, kemik gelişiminin ve immünmatürasyonun düzenlenmesiyle ilişkili olduğu yönündedir (25). Çalışmamızdaki bulgular fetal gelişim açısından değerlendirildiğinde maternal 25(OH)D düzeyi <11 ng/ml olanlarla ≥ 11 ng/ml olan gebeler arasında yenidoğan ağırlığı açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

Biz çalışmamızda GDM'li olgularda gebelik komplikasyonları ile 25(OH)D düzeylerini değerlendirdiğimizde, komplikasyon gelişmesinde 25(OH)D düzeyleri ile anlamlı bir fark bulmadık. Çalışmaya dahil olan GDM olgu sayısının az olmasına bağlı, komplikasyon sayılarının az olması sonuçları etkilemiş olabilir. Perinatalfetal sonuçları GDM'li olgularda 25(OH)D düzeylerine göre değerlendirdiğimizde; solunum sıkıntısı, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi ve yenidoğan yoğun bakıma yatış oranları arasında 25(OH)D düzeyinin anlamlı bir etkisi bulunmadı.

Sonuç

Gebelik, kadın yaşamının en önemli süreçlerinden biridir. Bu süreç anneye ve aileye mutluluk getirebileceği gibi, GDM gibi değişik gebeliğe bağlı maternal ve fetal komplikasyonların ortaya çıkması yaşamlarını sorunlu bir hale getirebilmektedir. GDM hem anne hem de bebeğin sağlığını olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Tedavisi ve neden olduğu komplikasyonlarla mücadele önemli bir ekonomik sorun olmaya devam etmektedir.

D vitamini eksikliği gebe popülasyonda oldukça yaygındır ve çeşitli maternal, fetal ve postnatal komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonlardan biri olduğu düşünülen GDM ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki net olarak saptanamamıştır.

Biz de çalışmamızda 25(OH)D düzeylerini GDM'li olgularda, kontrol grubundaki olgulardan anlamlı düşük bulduk. Fakat GDM'de gelişen komplikasyonlarla 25(OH)D arasında benzer bir ilişki bulamadık. GDM'de ve D vitamini eksikliğinde komplikasyonların ve perinatal sonuçların öngörülebilmesi için yakın antenatal takip ve çok sayıda gebeyi kapsayacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar:

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstetric Gynecology* 2001;98:525–538.
2. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *American Journal Epidemiology* 2001 Sep 15;154(6):514–520.
3. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(1):103-105.
4. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003; 326-338
5. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vascular Health Risk Management* 2009;5(1):153–164.
6. The HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(19):1991.
7. Ferrara A, Weiss NS, Hedderston MM, ark. ; Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 2007; 50(2):298-306.
8. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatric Endocrinology Review* 2005;3(2):104-113.
9. Bodnar LM, Simnah HN, Powers RW, Frank MP; Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *Journal of Nutrition*, 2007; 137(2): 447-452.
10. Munns C, Zacharin MR, Roddan C, Batch JA. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. [The Medical journal of Australia](#) 2006; 185(5): 268-272.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American Journal Clinical Nutrition* 2008 ;87(4):1080-1086.
12. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458): 823-825.
13. Kadowaki S, Norman AW; Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *Journal of Clinical Investigation* 1984; 73(3):759-766.
14. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L; Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *British Medical Bulletin* 2001; 60:173-82.
15. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D; Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metabolism* 2008; 10(3): 185-197.
16. Mathieu C, Badier C, Pothier C, Alessi MC, Alessi MC, Alessi MC. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: State of the art. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005;16(6): 261–266.
17. Alfonso B, Liao E, Busta A, Poretzky L. Vitamin D in diabetes mellitus - a new field of knowledge poised for development. *Diabetes/Metabolism Research Review* 2009; 25: 417–419.
18. Eliades M, Pittas A. Vitamin D and type 2 diabetes. *Clinical Review of Bone and Mineral Metabolism* 2009;(7): 185–198.
19. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008;24:27–32.
20. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3(11):e3753
21. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutrition in Clinical Practice*, 2010; 25(5), 524–527.
22. Farrant HJW, Krishnaveni GV, Hill JC, Ark. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009;63(5): 646–652.
23. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2009; 25(6): 678–684.
24. Andiran N, Yordam N, Ozo'n A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002;18(1):47–50.
25. Noraihan MN, Justen WHW. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *Journal of Obstetric Gynecology Research* 2006;32(1):107- 114.

Diabetes Mellitus, Epilepsi, Romatoid Artrit ve Psoriasis Tanılı Hastalarda Depresyon, Anksiyete, Yaşam Kalitesi ve Yeti Yitimi

Depression, Anxiety, Quality of Life and Disability in Patients with Diabetes Mellitus, Epilepsy, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis

Esin EVREN KILIÇASLAN *0000-0003-0110-6280

Pınar ÇETİNAY** 0000-0002-1605-2724

Başak TOKATLIOĞLU****0000-0002-9627-8474

Leyla GÜLSEREN****0000-0002-6166-982X

Korhan Barış BAYRAM*****0000-0002-5054-5784

Sıla ŞEREMET UYSAL*****0000-0001-9700-0020

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

** İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

***İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

**** Psikiyatrist, Özel Muayenehane

***** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

Yazışma Adresi: Esin EVREN KILIÇASLAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği

Email: esiniyidogan@gmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Diabetes Mellitus (DM), Romatoid Artrit (RA), Epilepsi ve Psoriasis tanılı hastalarda depresyon ve anksiyete düzeylerinin, yaşam kalitesi ve yeti yitiminin değerlendirilmesi; ayrıca söz konusu alanlardaki bozulmanın kronik bedensel hastalığın türüyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Nöroloji ve Dermatoloji polikliniklerine ardışık başvurulardan çalışmaya katılmayı kabul eden DM tanılı 49 hasta, RA tanılı 25 hasta, epilepsisi olan 54 hasta ve psoriasis tanısı konmuş olan 33 hasta alındı. RA tanı grubundaki hastalara Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), psoriasis tanı grubundaki hastalara Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) uygulanarak, epilepsili hastalarda aylık nöbet sayısı belirlenerek, DM'li hastalarda HbA1c düzeyleri ölçülerek hastalık şiddetleri saptandı. Daha sonra tüm hastalara Hastane Anksiyete (HAD-A) ve Depresyon Ölçeği (HAD-D), yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (SF-36) ve Kısa Yeti Yitimi Anketi (KYA) uygulandı.

Sonuçlar:Tüm tanı gruplarında yaşam kalitesi ve yeti yitimi, depresyon ve anksiyete düzeyleriyle ilişkili bulundu. Epilepsi, psoriasis ve RA'li hastalarda hastalık şiddeti ile yeti yitimi ve yaşam kalitesinin belli alanları arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi. **Tartışma:** Çalışma verileri, kronik hastalıklara eşlik eden ruhsal bozuklukların tedavi edilmesinin yaşam kalitesini arttırmada önemli katkı sağlayacağını düşündürmektedir. Ayrıca kronik bedensel hastalıklarda yaşam kalitesini düzeltmeye yönelik girişimlerin bozulmanın olduğu alana özgü olması daha yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hastalıklar, yaşam kalitesi, yeti yitimi

Abstract

Aims and Objectives: The aim of this study is to evaluate and compare depression, anxiety, quality of life, and disability in patients with diabetes mellitus (DM), rheumatoid arthritis (RA), epilepsy, and psoriasis.

Methods: This study included 49 patients with DM, 25 patients with RA, 54 patients with epilepsy, and 33 patients with psoriasis from endocrinology, physical therapy and rehabilitation, neurology, and dermatology outpatient clinics of Izmir Ataturk Training and Research Hospital. We used with Health Assessment Questionnaire (HAQ) to measure the severity of disease for patients with RA; Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for patients with psoriasis; number of seizures per month for patients with epilepsy; and HbA1c level for patients with DM. All patients completed Hospital Anxiety (HAD-A) and Depression (HAD-D) Scale; Short Form 36 (SF-36), and Brief Disability Questionnaire (BDQ).

Results: Quality of life was most impaired in patients with RA and least in patients with DM. Similarly anxiety levels and the total disability score were found to be lower in patients with DM. There was a negative correlation between quality of life and levels of anxiety and depression and a positive correlation between disability and levels of depression and anxiety in each group.

Conclusion: The study data suggested that the treatment of psychiatric disorders accompanying chronic disease could contribute vastly to increase the quality of life. Patients with chronic physical disease should be evaluated with a holistic approach; physical-mental and psychosocial symptoms that accompany the disease should be addressed, as well as the treatment of physical symptoms.

Keywords: chronic diseases, quality of life, disability.

Introduction

Recent improvements in treatment of chronic diseases have resulted in a population of patients living longer with these diseases. Thus, evaluation of quality of life has become a part of daily practice and clinicians are more aware of the importance of both biological and psychosocial parameters of diseases (1). Various chronic physical diseases that require permanent lifestyle changes and long term medical therapy not only cause disability and impair neurological and mental well-being, but can also have a negative effect on the quality of life. While this may be caused by the presence of any chronic physical disease, it is also possible that different chronic physical diseases affect different systems and can alter quality of life and mental status in different ways.

DM is one of the most studied chronic diseases in terms of quality of life. Psychological stress has an active role, both in the etiology and metabolic control of DM, although the mechanism is not fully understood (2). Mental disorders, especially anxiety disorders and depression, are more frequent in patients with DM in comparison to the general population (3). Additionally, other factors such as different treatment modalities, severity of symptoms, and presence of complications can affect the quality of life in patients with DM (3).

Many neurologic diseases can impair quality of life, depending primarily on the area of the nervous system affected and the functional loss caused by the disease or, in some cases, as a result of medication. One of these diseases is epilepsy. Although epileptic seizures are controlled effectively by antiepileptic drug therapy and surgical techniques, epilepsy negatively affects mental health and quality of life (4). Depression and anxiety disorders are very common among epilepsy patients as a co-morbid condition. Studies have shown that the frequency of seizures, psychological stress, and depression are major indicators of quality of life in epilepsy (5).

Another frequent chronic disease is RA which causes joint destruction, pain, loss of function, systemic complications, and early mortality (6).

Chronic symptoms including pain and weakness may result in psychiatric disorders (6). The incidence of depression and anxiety reported in patients with RA is 20-25% (7). Several studies have suggested that RA has also a negative impact on the quality of life (8).

Another chronic disease that negatively affects patient's quality of life is psoriasis. Patients with psoriasis encounter many psychosocial problems as a result of chronic stress caused by the disease, including depression, and limitations in social and physical activities (9). These effects do not always correlate with the clinical severity of the disease and even mild skin symptoms can cause severe psychosocial problems (9).

Studies that compare the effects of different chronic physical diseases on quality of life are limited. A study that compared eleven common chronic diseases (asthma, DM, arthritis, back pain, sciatica pain, hypertension, angina, anxiety, depression, heart attack, and stroke) reported that each disease affects a different aspect of quality of life (10). Garret *et al.* on 1310 patients with back pain, menorrhagia, suspicious stomach ulcer, and varicosis showed that quality of life is most impaired among patients with back pain (11). A study on quality of life in DM, epilepsy, and multiple sclerosis (MS) has shown that while MS causes the most impairment in physical function, vitality, and social function, MS and epilepsy cause more impairment in emotional role function compared to DM (12).

The aim of this study is to evaluate depression and anxiety, quality of life, and disability in patients with DM, RA, epilepsy, and psoriasis and to determine the differences between patient groups and the needs of these patients regarding consultation and liaison services.

Materials and Methods

Forty nine patients with DM, 25 patients with RA, 54 patients with epilepsy, and 33 patients with psoriasis from endocrinology, physical therapy and rehabilitation, neurology, and dermatology outpatient clinics of Izmir Atatürk Education and Research Hospital were included. Patients with limited cognitive function to complete the interviews and the forms and patients on medical treatment for psychiatric disease were excluded from the study. Disease severity was assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for patients with RA, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for patients with psoriasis, the number of seizures per month for patients who had epilepsy, and levels of HbA1c for patients with DM. All patients completed the HAD-A and HAD-D, Short Form 36 (SF-36), and the Brief Disability Questionnaire (BDQ) to evaluate quality of life. The study was approved by the hospital ethics committee and verbal informed consent was taken from all patients.

The methods of measurement

Sociodemographic Data Form: Considering the aim of the study, a questionnaire was prepared by researchers to obtain sociodemographic data.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD): HAD is a self-evaluation test used to determine the risk of depression and anxiety and to monitor the level and severity of these conditions in patients with a physical disease (13). The test was translated to Turkish and was controlled for validity and reliability (14). The test has two sub-categories for anxiety (HAD-A) and depression (HAD-D). It has 14 questions in total: seven of them assess anxiety (odd numbers), while the other seven assess depression (even numbers), and each is rated on a four-point Likert scale. A study in Turkey has determined that the cut-off score for anxiety is 10/11 and the cut-off score for depression is 7/8. Patients that score more than the cut-off scores are high-risk group patients. The lowest score a patient can get from both subscales is 0 and the highest score is 21. The HAD evaluation was preferred in this study because it did not involve any questions regarding physical symptoms.

Short Form-36 (SF-36): SF-36 was developed by the Rand Corporation (15). Its validated Turkish version (16) consists of 36 parts and provides a generic measure of 8 parameters: physical function, social function, physical role function, emotional role function, mental health, vitality, pain, and general health. The evaluation takes the previous four weeks into consideration. The results are rated on a four-point Likert scale. The subscales evaluate the health status between 0 and 100 points: 0 indicated poor health status and 100 indicated excellent health status. SF-36 can be used to investigate quality of life in patients with physical diseases.

Brief Disability Questionnaire (BDQ): The BDQ is based on the Generic Health Survey Brief Questionnaire (17) and evaluates physical and social disability. It is validated for Turkish population (18). It assesses previous month through 11 questions. Specifically, two questions focus on the number of days during which activities of daily life were inhibited. Physical and social disability is scored as 0 (none), 1 (sometimes or a little), or 2 (always or substantially). The sum gives the total score of disability: 0-4 indicate no disability, 5-7: mild disability, 8-12: moderate disability, and scores of 13 and above indicate severe disability.

Psoriasis Area Severity Index (PASI): PASI, a measure of severity of psoriatic lesions, has been widely used by clinicians to evaluate the efficiency of antipsoriatic treatment (19). In PASI, the body is divided into four main zones (H: head, T: trunk, U: upper extremities and L: lower extremities). For each section, the percent area of skin involvement is estimated and then transformed into a grade from 0 to 6: 1>10%; 2:10-30%; 3:30-50%; 4:50-70%; 5:70-90%; 6:90-100%. A scale of 0-4 (0: no symptoms, 1: mild, 2: moderate, 3: severe, 4: very severe) is used for erythema (E), induration (I), and desquamation (D) in each zone. PASI score is calculated with the following equation: $(EH+IH+DH) \cdot AH + 0.3 (ET+IT+DT) \cdot AT + 0.2 (EU+IU+DU) \cdot U4 + 0.4 (EL+IL+DL) \cdot AL$. PASI scores between 0 and 72: 0-1 indicates mild, >3-15 indicates moderate, and >15-72 indicates severe psoriasis.

Health Assessment Questionnaire (HAQ): HAQ consists of 20 questions that cover 8 activities: dressing, rising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and routine activities. Each question is graded on a scale between 0 and 3.

HAQ shows the functional state of the patient and the score is correlated with disease activity scores (20). Turkish version is validated for Turkish population by K uc kdeveci (21).

Statistical Evaluation

Statistical analyses were performed with IBM SPSS statistics for Windows, V.20 (IBM Corp). For categorical variables Chi-square test was used and for multiple group comparison of continuous variables variance analysis was used for. Pearson correlation coefficient was calculated to determine the correlation between variables.

Results

1. Sociodemographic and disease related parameters

There was no significant difference between the groups regarding sociodemographic data except average age which was higher in patient with DM than the others (59.6 ± 9.0 , $p < 0.001$) (Table 1).

Table 1: Sociodemographic data

	Epilepsy Avg \pm SD	Psoriasis Avg \pm SD	RA Avg \pm SD	DM Avg \pm SD	p
Age	30.6 \pm 10.1	41.4 \pm 13.3	49.7 \pm 9.8	59.6 \pm 9.0	
	s (%)	s (%)	s (%)	s (%)	
Gender					0.000
Female	25 (46.3)	18 (54.5)	22 (88)	30 (61.2)	
Male	29 (53.7)	15 (45.5)	3 (12)	19 (38.8)	
Education					0.131
Not literate	-	5 (15.2)	5 (20)	-	
Literate	10 (18.5)	6 (18.2)	4 (16)	27 (55.1)	
Elementary school	28 (51.9)	13 (39.4)	11 (44)	10 (20.4)	
Middle school	4 (7.4)	3 (9.1)	4 (16)	8 (16.3)	
High school	8 (14.8)	5 (15.2)	1 (4)	4 (8.2)	
University	4 (7.4)	1 (3)	-	-	
Marital status					0.087
Single	27 (50)	5 (15.2)	3 (12)	1 (2)	
Married	25 (46.3)	25 (75.8)	17 (68)	40 (81.6)	
Divorced/widowed	2 (3.7)	3 (6.0)	5 (20)	8 (16.4)	
Work					0.107
Unemployed	7 (13)	-	-	20 (40.8)	
Housewife	20 (37)	15 (45.5)	21 (84)	25 (51.0)	
Working	27 (50)	18 (54.5)	4 (16)	4 (8.2)	

n: number avg: average sd: standard deviation

The severity of disease was evaluated in each group. The average number of seizures per month in patients with epilepsy was 1.8 ± 3.4 ; the average level of HbA1c in patients with DM was $6.3 \pm 1.1\%$; the average PASI score in patients with psoriasis was 13.4 ± 7.3 ; and the average HAQ score in patients with RA was 12.0 ± 9.4 .

2. Quality of life, disability, anxiety and depression levels

Quality of life was most impaired in patients with RA and least in patients with DM. SF-36 subscale scores were lower in patients with RA than in other groups for physical function ($p = 0.001$), physical role function ($p = 0.011$), pain ($p < 0.001$), and general health ($p = 0.002$); while they were higher in patients with DM than in other groups for energy ($p < 0.001$), social function ($p = 0.002$), emotional role function ($p = 0.001$), and mental health ($p < 0.001$).

Patients with DM had lower levels of depression (p=0.02) and anxiety (p=0.042) than other patients. All patients except the DM group registered supra-threshold scores on the HAD-D scale. Patients with RA had highest score (8.0±14.5). No patient groups registered supra-threshold scores in the HAD-A (Table 2). Patients with RA had the highest average score (9.4±5.8) while patients with DM had the lowest average scores. Patients with DM had lowest disruption and total disability scores compared to the other groups. The highest total and disruption disability scores were in RA and psoriasis groups respectively. There was no significant difference between groups regarding the number of days spent in bed (p=0.171) (Table 2).

Table 2 : Levels of anxiety, depression, life quality, and disability in patient groups

	epilepsy significance s=54	psoriasis s=33	RA s=25	DM s=49	statistical F	p
HAD-A	9.1±5.0	9.1±5.0	9.4±5.8	5.9±4.2	5.11	.002*
HAD-D	7.5±4.5	8.1±4.7	8.0±4.5	5.7±.6	2.79	.042*
BDQ general	5.6±4.6	6.3±5.7	10.9±4.3	4.0±4.3	12.01	.000*
BDQ disruption	4.2±7.6	6.9±9.4	6.2±9.1	1.4±4.8	4.17	.007*
BDQ bed	1.3±3.0	2.7±6.1	3.1±6.9	1.0±3.3	1.69	.171
SF-36 pf	85.7±2.09	81.7±2.54	64.2±2.57	73.4±2.47	5.55	.001*
SF-36 rp	51.5±4.22	46.2±4.38	32.0±3.65	64.8±3.92	3.82	.011
SF-36 pain	75.1±2.63	60.9±3.46	41.7±1.88	70.7±2.46	9.84	.000*
SF-36 gh	50.4±2.43	46.1±2.48	34.5±2.27	56.8±2.11	5.34	.002*
SF-36 energy	54.7±6.1	52.5±2.96	41.4±2.36	68.8±1.84	7.46	.000*
SF-36 sf	69.1±2.88	62.1±3.01	65.3±2.83	83.7±2.14	5.25	.002*
SF-36 re	49.8±4.33	43.3±4.12	38.6±4.14	74.3±3.70	6.03	.001*
SF-36 mh	55.3±2.46	53.3±2.32	50.9±2.19	70.3±1.82	6.35	.000*

BDQ :brief disability questionnaire, pf: physical function , rp:physical role function , gh: general health, sf:social function , re:emotional role function, mh: mental health

There was a negative correlation between quality of life and levels of anxiety and depression and a positive correlation between disability and levels of depression and anxiety in all groups (Table 3). Similarly, there was a positive correlation between severity of disease and disability, and a negative correlation between severity of disease and certain aspects of quality of life in all patient groups (Table 3).

Table-3: Correlation analysis of disability, life quality, anxiety/depression, and severity of disease

	Epilepsy		Psoriasis		RA		DM		HbA1c			
	HAD-A	HAD-D	seizure	HAD-A	HAD-D	PASI	HAD-A	HAD-D				
BDQ general	0.523**	0.560*	0.370**	0.609**	0.642**	0.269	-.096	.271	.537**	.126	.308*	.119
BDQ disruption	0.263	0.402*	0.062	0.355*	0.274	0.554**	0.22	.153	.243	-.094	.145	.039
BDQ bed	0.404**	0.416*	0.285*	0.329	0.153	0.144	-.140	.045	.183	.137	.041	.112
BDQ total	0.462**	0.565*	0.250	0.517**	0.420*	0.447**	-.094	.171	.344	.059	.233	.115
SF_36 pf	-0.077	-0.077	-0.297*	-0.151	-0.240	-0.005	-.056	-.178	-.533**	-.075	-.252	-.010
SF-36 rp	-0.323*	0.470*	0.196	-0.246	0.372*	0.385*	.074	-.046	-.291	-.390**	.350*	-.167
SF-36 pain	-0.318*	0.355*	0.322*	0.387*	0.523**	0.025	.097	-.111	-.232	-.199	-.386**	-.159
SF-36 gh	0.549**	0.645*	0.176	0.427*	0.408*	0.191	.544**	.479*	-.238	-.304*	-.236	-.146
SF-36 energy	0.774**	0.738**	0.203	-0.304	0.487**	0.020	.459**	.795**	.443**	.363**	.542**	-.063
SF-36 sf	0.492**	0.624**	0.332*	0.391*	0.493**	0.016	-.125	-.213	.004	-.381**	.282**	.123
SF-36 re	0.384**	0.379**	0.344*	0.437**	0.473**	.530*	-.064	.417**	-.172	-.206	.458**	.124
SF-36 mh	0.594**	0.574*	0.155	0.349*	0.25*	0.07	-.371	-.744**	-.251	-.479**	.510**	-.090
SF-36 total score	0.622**	0.692**	0.369**	0.438**	0.571**	0.24	-.288	.636**	.466**	.363**	.487**	.007

BDQ:brief disability questionnaire, pf: physical function ,rp:physical role function ,gh: general health, sf:social function , re:emotional role function , mh: mental health
* p<0.05
** p<0.01

Discussion

The results of the study suggest that the impairment of quality of life and disability are related to levels of anxiety and depression in all four patient groups.

It has been suggested that mood disorders occur at higher rates among patients with epilepsy than among patients with other chronic diseases such as DM or asthma (22). As stated in our study, depression and anxiety often accompanies impairment in quality of life in DM (22).

Previous reports showed that Sociodemographic variables, depression, and seizure related factors affect quality of life negatively in epilepsy patients (23). For example frequency of seizures and social stigma associated with the disease impair quality of life (23). However, some studies suggested that depression and anxiety may affect quality of life more profoundly than seizure frequency and sociodemographic variables (4).

Depression is a major indicator of each aspect of quality of life and it is independent from the frequency and severity of seizures or other psychosocial variables. The presence and severity of depression also determines the severity of disability (24).

Anxiety and depression scores of our epilepsy patients correlated positively with their disability scores and negatively correlated with quality of life scores. Depression and anxiety may play a role in the relationship between the number of seizures, quality of life, and disability. In other words, an increase in the number of seizures may impair quality of life leading to an increase in symptoms and disability.

Greatest deterioration in quality of life is among patients with RA who show more inhibition in physical function, physical role functioning, pain, and general health in comparison to other chronic disease groups. These findings are consistent with the results of another study on the aspects of life quality affected in patients with RA (25). In our study, the severity of RA is positively correlated with the severity of disability. Another study reports that RA is highly associated with depression and disability and that the severity of depression is related to disability (26).

In our study there was a negative correlation between levels of anxiety/depression and both the subscale and total scores of life quality in patients with RA. Other studies showed the negative impact of depression and anxiety on the quality of life among RA (8). In a large population study of RA patients, Söderlin *et al.* determined that the level of anxiety was related to the physical function aspect of quality of life and male gender, whereas levels of depression were related to the physical and social function aspects of quality of life (6).

About 40-80% of patients with psoriasis consider stress as the most important trigger that manifests or aggravates the disease. Psychosocial problems related to the disease, such as cosmetic concerns, chronic lesions, and social stigmatization are major sources of stress for psoriasis patients (27). Impairment in the quality of life among patients with psoriasis is more severe than in patients diagnosed with other dermatological diseases such as vitiligo or alopecia areata (28).

Patients with psoriasis are more likely to miss days from work than those without the disease (9).

Similarly, our study suggested a correlation between severity of disease and the disruption subscale of the short-term disability scale.

Understanding which aspects of life quality are impaired in physical chronic diseases can aid in focusing efforts to improve quality of life. Physical function, physical role limitation, pain, and general health are more impaired among patients with RA than among other patient groups in our study. This may be caused by other diseases do not typically restrict physical activity as much as RA. Determining the aspects where quality of life is most impaired is also important in order to design a holistic approach to treatment. For instance, choosing a drug that affects physical symptoms, such as pain and weakness, as well as depressive symptoms for treatment of RA, may benefit the patient in complementary ways.

In our study, DM patients have lower anxiety levels and lower total disability scores, and their quality of life was better in the areas of energy, social function, emotional role function, and mental health relative to the other three patient groups in our study. Unlike psoriasis and RA, DM does not cause lesions or external deformities. External lesions can cause impairment in social life as well as social stigmatization. It is possible that the unpredictable nature of seizures in epilepsy negatively affects quality of life. Previous studies have shown that stigmatization negatively affects quality of life among epilepsy and psoriasis patients (26).

The primary limitations of our study are the cross-sectional study design and small patient numbers. Additionally we did not evaluate disease complications and drug side effects.

A correlation between quality of life, disability, and depression/anxiety levels were found in all patient groups. Based on these findings, it can be stated that treating mental disorders that accompany chronic diseases may contribute vastly to improving quality of life. It must be considered that different chronic diseases can cause problems in different aspects of quality of life. Patients with chronic physical disease should be evaluated with a holistic approach; physical-mental and psychosocial symptoms that accompany the disease should be addressed, as well as the treatment of physical symptoms.

References

1. Aydemir Ö. Sağlıkta yaşam kalitesinin klinik uygulamalarda kullanımını. Sağlıkta Birikim Dergisi 2006;1:9-13. 1.
2. Altunoğlu EG, Sarı Z, Erdenen F, Müderrisoğlu C, Ülgen E, Sarı M. The Relationship of Depression, Anxiety and Disability with HbA1c and the Duration of Diabetes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Istanbul Med J 2012; 13(3): 115-119
3. [Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M](#). Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. [Ont Health Technol Assess Ser](#) 2015;15(17):1-29.
4. [Giovagnoli AB, Paterlini C, Meneses RF, Martins da Silva A](#). Spirituality and quality of life in epilepsy and other chronic neurological disorders. [Epilepsy Behav](#) 2019;93:94-101.
5. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. [Epilepsy Behav](#) 2003;4: 26- 30.
6. Söderlin MK, Hakala M, Nieminen P. Anxiety and depression in a community-based rheumatoid arthritis population. [Scand J Rheumatol](#) 2000; 29: 177- 83.
7. Sruamsiri R, Kaneko Y, Mahlich J. [The underrated prevalence of depression in Japanese patients with rheumatoid arthritis – evidence from a nationwide survey in Japan](#). [BMC Rheumatol](#) 2017 Nov 28;1:5.
8. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. [Arthritis Rheum](#) 2004; 51: 578- 585
9. Scharloo M, Kaptein AA, Weinman J, Bergman W, Vermeer BJ, Rooijmans HGM. Patients' illness perceptions and coping as predictors of functional status in psoriasis: a 1-year follow-up. [Br J Dermatol](#) 2000; 142: 899- 907.
10. Lyons RA, Lo SV, Littlepage BN. Comparative health status of patients with 11 common illnesses in Wales. [J Epidemiol Community Health](#) 1994;48:388-90.
11. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF-36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? [BMJ](#) 1993;306:1440-4.
12. Hermann BP, Viekey B, Hays RD. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. [Epilepsy Res](#) 1996; 25:113-8.
13. Zigmond AS, Snaith PR. The Hospital Anxiety and Depression Scale. [Acta Psychiatr Scand](#) 1983; 67: 361- 70.
14. Aydemir Ö. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form- 36 (SF- 36). 3P (Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji) Dergisi 1999; 7: 14-22
15. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). [Med Care](#) 1992; 30: 473- 83.
16. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N. SF-36' nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği. [Ege Fizik Tedavi Rehabilitasyon Dergisi](#) 1999; 12: 102-6. 10
17. Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS short-form general health survey: reliability and validity in a patient population. [Med Care](#) 1988; 26: 724- 35.
18. Kaplan İ. Yarıkrısal bir sağlık ocağına başvuran hastalarda ruhsal bozuklukların yetiştirilmesi ile ilişkisi. [Türk Psikiyatri Dergisi](#) 1995; 6: 169- 79.
19. Fredriksson T, Pettersson U. Severe Psoriasis oral therapy with a new retinoid. [Dermatologica](#) 1978; 157: 238- 44.
20. Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. [Arthritis and Rheumatism](#) 1980;23:137-45.
21. Küçükdeveci A. Cultural validity: Sample from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. [Arthritis & Rheumatism](#) 2004; 51: 14-19.
22. Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study. [Epilepsia](#) 2004; 45: 838- 43.
23. Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. [Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety](#). [Epilepsy Behav](#) 2017;75:18-24.
24. Gandy M, Karin E, Fogliati VJ, McDonald S, Titov N, Dear BF. [A feasibility trial of an Internet-delivered and transdiagnostic cognitive behavioral therapy treatment program for anxiety, depression, and disability among adults with epilepsy](#). [Epilepsia](#). 2016;57(11):1887-1896.
25. Yacoub YI, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. [Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis](#). [Clin Rheumatol](#) 2012;31:1471-7.
26. Costa J, Pinto-Gouveia J, Marôco J. [Chronic pain experience on depression and physical disability: The importance of acceptance and mindfulness-based processes in a sample with rheumatoid arthritis](#). [J Health Psychol](#). 2019 Feb;24(2):153-165.
27. Kwan Z, Bong YB, Tan LL, Lim SX, Yong ASW, Ch'ng CC, Tan MP, Ismail R. [Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis](#). [Arch Dermatol Res](#). 2018;310(5):443-451
28. [Ghajarzadeh M, Ghiasi M, Kheirkhah S](#). Associations between skin diseases and quality of life: a comparison of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. [Acta Med Iran](#) 2012;50:511-5.

Popliteal Arter Stenoz ve Oklüzyonlarının Endovasküler Yolla Tedavisi

Endovascular Treatment of Popliteal Artery Stenosis and Occlusion

Hasanali DURMAZ*0000-0003-3230-9240

Arda Halil CEYLAN*0000-0002-9409-9288

Onur ERGUN*0000-0002-0495-0500

Erdem BİRGİ*0000-0001-7808-7300

Baki HEKİMOĞLU*0000-0002-1824-5853

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı
Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği

Yazışma Adresi: Hasanali DURMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım

Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Radyoloji Kliniği

E-posta adresi: dr.hasan.ali.durmaz@hotmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmada popliteal arter lezyonlarında endovasküler yolla tedavi ettiğimiz hastalarda teknik başarı, patensi ve komplikasyon oranlarımızı aktarmak ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Haziran 2012 ile Ocak 2019 tarihleri arasında popliteal arter stenozu veya oklüzyonu olan ve endovasküler yolla tedavi edilen 14 hastanın (2 kadın, 12 erkek) işlem raporları ve anjiyografi görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların yeri, oklüzyon uzunluğu ve darlık derecesi, komplikasyon varlığı ve bir yıllık patensi oranları araştırıldı.

Bulgular: Popliteal arter lezyonu bulunan 14 hastanın, 11'inde balon anjiyoplasti uygulandı, diğer 3 hastada ise ek olarak esnek örgülü stent yerleştirildi. Distal emboli ve hematoma, psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistül gibi arter giriş yeri komplikasyonu yaşanmadı. Stent kırılması ile karşılaşılmadı. 1 yıllık primer patensi oranları; balon anjiyoplasti uygulanan 11 hastada %54.5 ve stent uygulanan 3 hastada %100 olarak hesaplandı. Popliteal arterde restenoz gelişen 5 hastada tekrar endovasküler girişim uygulandı. Bu 5 hastanın üçünde balon anjiyoplasti ile tam patensi sağlanırken, iki hastada ise yeterli patensi sağlanamaması nedeniyle elastik örgülü kendiliğinden açılımlı stent uygulandı. Sadece bir hastada bir yıl sonunda popliteal arterde patensi olmasına rağmen krural arteriyel oklüzyonlara bağlı diz altı amputasyon gerekti.

Sonuç: Popliteal arter lezyonlarında endovasküler tedavi yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları ile öncelikli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Balon anjiyoplasti, stent, popliteal arter, endovasküler işlemler

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the technical success, patency and complication rates of endovascular treatment in patients with popliteal artery lesions and to contribute to the literature.

Method: A total number of 14 patients (2 female, 12 male) with popliteal artery stenosis or occlusion treated by endovascular procedures between June 2012 and January 2019 were included and procedure reports and angiograms were retrospectively evaluated. The demographic characteristics of the patients, the location of the lesions, the length of the occlusion and the degree of stenosis, the presence of complications and one-year patency rates were investigated.

Results: 11 patients treated with balloon angioplasty meanwhile 3 patients treated with stent. No distal emboli or vascular access site complications such as hematoma, pseudoaneurysm or arteriovenous fistula and no stent fracture were observed.

Geliş Tarihi: 10.04.2019

Kabul Tarihi: 01.06.2019

One-year patency rate for 11 patients treated with angioplasty were 54.5% and three patients treated with stent were 100%. Five patients with restenosis treated by endovascular methods. In three patients balloon angioplasty was successful moreover two patients needed stent implantation. Only in one patient with a patent popliteal artery had below knee amputation due to severe lesions in the crural arteries.

Conclusion: Endovascular treatment in popliteal artery lesions should be considered as a primary treatment option with high success and low complication rates.

Keywords : Balloon angioplasty, stents, popliteal artery, endovascular procedures

Giriş

Periferik arter hastalığı (PAH) aortun koroner dalları haricindeki büyük dallarına aterosklerotik süreçler veya embolik hadiseler sonucu meydana gelen daraltıcı veya tıkaçıcı hastalıdır. PAH genel popülasyonun yaklaşık %12'sini etkiler ve bireylerin işlevselliğini bozarak yaşam kalitesinde önemli bir düşüğe neden olur. Ayrıca ekstremitte amputasyonu, miyokardiyal iskemi, inme ve ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (1-3). Periferik arter hastalarının yarısından fazlasında koroner arter ve serebrovasküler hastalıklar da bulunur ve koroner arter hastalığına bağlı ölüm riski sağlıklı bireylere göre 5 kat artış gösterir. Bu risk artışı ilerlemiş PAH olanlarda 10 kata kadar çıkar (4).

Alt ekstremitte tutulumu olan hastalarda PAH en sık intermittan kladikasyo (İK) ve kritik bacak iskemisi (KBİ) ile seyreder. İK, alt ekstremitte kas gruplarına yetersiz kan akımı nedeniyle egzersiz sırasında oluşan kramp tarzında ağrı olarak tanımlanır. İK tipik olarak egzersiz ile başlar ve dinlenme ile geçer. KBİ ise kronik iskemik ağrı ve iskemiyeye bağlı doku kaybı olarak tanımlanır ve terminal dönem PAH'ı ifade eder (5-6). İK olan hastaların üçte ikisi ile dörtte üçü uzun süre stabil seyrederken kalan üçte biri ile dörtte biri ilerleyici bir seyir gösterir. PAH olan hastaların %1-5'i hastalığın seyri içerisinde amputasyona ihtiyaç duyar(7).

Femoro popliteal lezyonlar özellikle amputasyon riski taşıyan KBİ olan yaşlı hastalarda proksimal aortoiliyak veya distal infrapopliteal lezyonlar ile birlikte görülebilir. Bu hastalar çoğunlukla birden çok komorbiditesi olan ve yüksek cerrahi risk taşıyan hastalardır (1,5,6).

Yüzeyel femoral arter (YFA) ve popliteal arter (PA) lezyonları ile beraber İK ve KBİ şikayetleri olan hastaların büyük kısmında önerilen tedavi yöntemi düşük perioperatif morbidite ve mortalite oranları nedeniyle perkütan anjiyoplasti ve stentleme yöntemidir (2,6).

Femoropopliteal lezyonların tedavisinde endovasküler tedavi başarısı çalışmalarla kanıtlanmış olmasına karşın PA lezyonları üzerine literatürdeki çalışma sayısı henüz yeterli değildir (8-13).

Bu çalışmada PA stenoz ve oklüzyonlarında endovasküler tedavi deneyimlerimizi aktarmak ve bu alanda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem

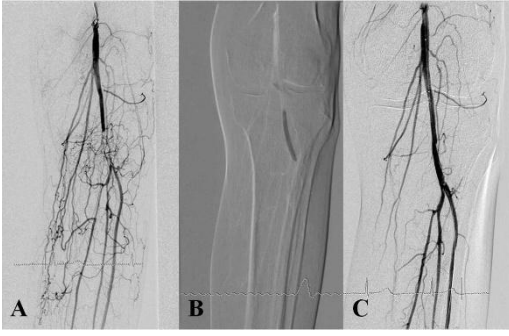
Bu çalışmada Haziran 2012 ile Ocak 2019 tarihleri arasında popliteal arter stenozu veya oklüzyonu olan ve endovasküler yolla tedavi edilen 14 hastanın (2 kadın, 12 erkek) işlem raporları ve görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların yeri, uzunluğu ve darlık derecesi, uygulanan balon çeşidi, artere giriş yeri ve şekli, komplikasyon varlığı ve işlem yapılan bölgelerin 1 yıllık patensi oranları araştırılan parametreleri oluşturdu. Çalışma için kurumumuzdan etik kurul onayı alındı.

İşlem öncesi tüm hastaların tam kan sayımları, kanama parametreleri değerlendirildi. İşleme uygun olmayan hastalar (örneğin; trombosit <150.000 ve INR>1.5) uygun tedaviler (K vitamini, taze donmuş plazma, trombosit replasmanı gibi) sonrası işleme alındı. Kontrast nefropatisi riski nedeniyle böbrek fonksiyon testleri işlem öncesinde değerlendirildi. Varfarin kullanan hastalarda işlemden 5 gün önce ilaç alımı kesildi. Hastanın risk durumuna göre tedavi ya da profilaksi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. İşlem sonrası dönemde varfarin eski dozunda başlanarak 4-5 gün varfarin ve heparin birlikte kullanıldıktan sonra heparin kesildi. En az bir adet fonksiyone intravenöz erişim yolu sağlandı. İşlem sırasında hastalar monitorize edildi, vital bulguları işlem süresince takip edildi. Tüm işlemler lokal anestezi eşliğinde yapıldı. Genel anestezi veya sedasyon uygulanmadı.

İşlem sonrasında damar kılıfı heparin uygulanma saatinden 1 saat sonra çekilerek 15 dakika manuel kompresyon ile kanama kontrolü yapıldı. Hastalar yatırılarak 24 saat gözlem altında tutuldu. Kanama ve vital bulgu kontrolü yapılarak kontrast nefropatisi riskine karşı hastaların hidrasyonu sağlandı (100cc/saat IV infüzyon veya 2.5-3 lt oral mayi). Bu süre içinde 6 saat aralıkla 3x5000 ünite intravenöz heparin uygulandı. Hastalara işlem sonrasında 6 ay süresince 75 mg 1x1 klopidoğrel ve ömür boyu 80-100 mg 1x1 asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı önerildi.

Bulgular

14 hastanın 12'si (%85) erkek, 2'si kadın (%15), genel yaş ortalaması 58 (aralık:50-75 yıl), erkek hasta grubunun yaş ortalaması 56,3, kadın hasta grubunun yaş ortalaması 68,5 idi. Popliteal arter lezyonlarının 9'u (%64) oklüzyon, 5'i (%35) darlık şeklindeydi. Bu hastaların 11'inde tek başına balon anjiyoplasti (Mustang™, Boston Scientific, ABD), 3 hastada ise ek olarak esnek örgülü stent (Innova™, Boston Scientific, ABD) yerleştirildi (Resim 1).



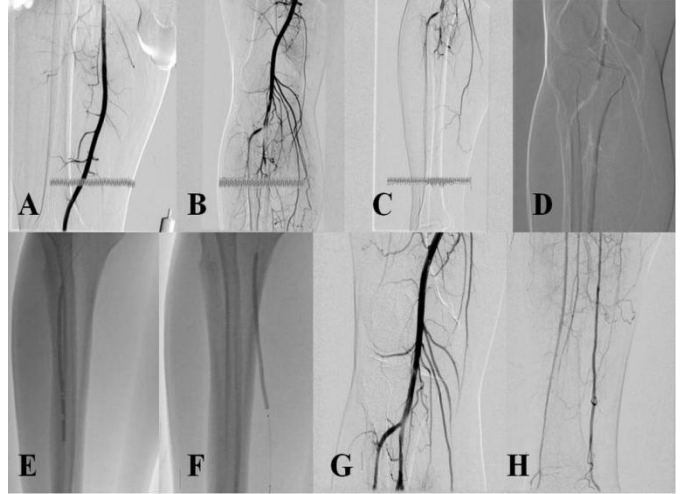
Resim 1: Sol popliteal arter distalinde bifurkasyon öncesinde yaklaşık 3 cm'lik segmentte total oklüzyon (A), oklüde segmentin geçilmesi sonrası uygulanan PTA (B) ve kontrol anjiyogramda tam patensi olduğu (C) görülmekte.

İşlem yapılan en kısa lezyon 1 cm, en uzun lezyon 10 cm olarak ölçüldü. 5 cm'den uzun lezyonu bulunan hasta sayısı 6 (%42,8) idi. Hastaların altısında YFA, yedisinde ise lezyon ile aynı taraftaki ana femoral arterden antegrad şekilde tek lümen iğnesi ile ultrason eşliğinde giriş yapıldı. Bir hastada ise inguinal bölge cerrahi olarak açılarak safen greft vene giriş yapıldı. İşlem sırasında tüm hastalara 5000 ünite heparin intravenöz yolla uygulandı. PA lezyonlarına 3 hastada (%21) YFA, 3 hastada (%21) anterior tibial arter, 2 hastada(%14) posterior tibial arter ve 1 hastada (%0.07) tibioperoneal trunkus stenoz veya oklüzyonu eşlik etmekteydi. Popliteal arterde eklem seviyesi hemen distalinde tam oklüzyon izlenen 1 hastada önceden yerleştirilen kateter ile 24 saat süreyle 1 mg/saat dozunda trombolitik infüzyonunu takiben 8x80 mm elastik örgülü kendiliğinden açılımlı stent uygulandı. Aynı hastada popliteal arterden tibioperoneal trunkusa uzanacak şekilde bırakılan stentin tam olarak açılmadığı izlendi ve balon anjiyoplasti yapıldı. 2 hastada ise balon anjiyoplasti sırasında diseksiyon izlenmesi üzerine 6x60mm ve 5x39 mm elastik örgülü kendiliğinden açılımlı stent uygulandı (Resim2).



Resim 2: Sağ popliteal arterde ciddi darlık (A), bu düzeye ilerletilen balon (B), PTA işlemi (C), PTA sonrası patensi ile birlikte diseksiyon geliştiği (D), 6x60 mm boyutlarında süper elastik örgülü stent yerleştirilmesi sonrası kontrol anjiyogramda tam patensi ve diseksiyonun kaybolduğu (E) görülmekte.

14 hastanın dördünde ilaçlı balon tercih edilirken on hastada normal balon uygulandı (Resim 3). İşlem sonrasında 12 hastada distale kadar doluş izlenirken, bir hastada posterior tibial ve peroneal arter izlenemedi. Diğer bir hastada ise peroneal arterin anterior tibial arter akımıyla retrograd dolduğu görüldü. Bu hastalar sonraki seanslarda endovasküler olarak tedavi edildi. İşlemler sırasında distal emboli ve hematoma, psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistül gibi arter giriş yeri komplikasyonu yaşanmadı. Teknik başarı %100 olarak hesaplandı.



Resim 3: Sağ yüzeysel femoral artere antegrad giriş sonrası (A) popliteal arter distal kesimde stenotik dolum defektleri, anterior tibial arter orjininde ciddi darlık, tibioperoneal trunkta kısa segment total oklüzyon (B), krural arterlerde yetersiz akıma bağlı dolum defektleri (C), tanımlanan oklüzyon ve stenotik segmentlere uygulanan PTA (D,E,F), kontrol anjiyogramlar da popliteal arterde (G), anterior ve posterior tibial arterlerde ayak bileğine, peroneal arterde ise kruris distal 1/3 kesime kadar (H) patensi sağlandığı görülmekte.

Tablo: Hastaların demografik özellikleri, lezyon karakteristikleri ve işleme ait bilgiler

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	2	15
Erkek	12	85
Ortalama yaş (aralık)	58 (50-75) yıl	
Lezyon tipi		
Oklüzyon	9	64
Stenoz	5	35
Ortalama oklüde segment (aralık)	40.6 (10-100) mm	
Lezyon tarafı		
Sağ	10	71.4
Sol	4	28.6
Tedavi yaklaşımı		
Aynı taraf antegrad	14	100
Tedavi		
PTA	11	78.6
PTA+stent	3	21.4
Komplikasyon		
Yok	12	85.7
Diseksiyon	2	14.3
Distal emboli	0	0
Eşlik eden lezyon lokalizasyonları		
Yüzeysel Femoral Arter	3	21
Anterior Tibial Arter	3	21
Posterior Tibial Arter	2	14
Tibioperoneal ITrunkus	1	0.07

BT anjiyografi veya renkli Doppler ultrasonografi tetkikleri ile yapılan hasta takipleri sonucunda 1 yıllık primer patensi oranları; balon anjiyoplasti uygulanan 11 hastada %54.5 ve stent uygulanan 3 hastada %100 olarak hesaplandı. Popliteal arterde daha önce PTA yapılan ve takipte restenoz gelişen 5 hastada ise tekrar endovasküler girişim uygulandı. Bu 5 hastanın üçünde balon anjiyoplasti ile tam patensi sağlanırken iki hastada ise yeterli patensi sağlanamaması nedeniyle elastik örgülü kendiliğinden açılımlı stent uygulandı. İşlem yapılan 14 hastadan sadece birinde bir yıl sonunda popliteal arterde patensi olmasına rağmen krural arteriyal oklüzyonlara bağlı diz altı ampütasyon gerekti. Stent yerleştirilen hastaların hiçbirinde stent kırılması ile karşılaşılma. Bulgular tabloda özetlenmiştir.

Tartışma

PAH'da bacak ampütasyonlarının önüne geçebilmek için erken dönemde revaskülarizasyon sağlamak önem arz etmektedir. Günümüzde birçok merkez artık PAH tedavisinde endovasküler yaklaşımı standart olarak uygulamaktadır. Endovasküler tedavinin cerrahiye göre avantajı, daha ucuz olması ve daha az komplikasyon riski taşımasıdır. Ayrıca ileride planlanabilecek bir cerrahi girişim için vasküler yapıyı koruma şansı sağlar (14).

Hâlihazırda femoropopliteal bölge lezyonlarının endovasküler tedavisinde yaygın olarak kabul gören görüş endikasyon farkı gözetmeksizin balon anjiyoplasti ve gereklilik halinde stent uygulamaktır (15).

Popliteal bölge endovasküler açıdan biyomekanik kuvvetlerin yarattığı stres nedeniyle zorlu bir bölgedir. Germe, rotasyon, bası ve esnetme kuvvetleri kısa segment arter ve stent üzerinde kompleks bir etki oluşturur (16,17). Popliteal bölgeye yerleştirilen stentlerde yetersiz radyal kuvvet nedeniyle stentte daralma ve tıkanma, ayrıca eklem bölgesi olması itibarıyla tekrarlayan katlanmalar sonucu kırılma ve buna bağlı arterde oklüzyon riski mevcuttur. Femoropopliteal bölgedeki stent tedavileri ile ilgili yapılan bir çalışmada kullanılan 261 stentin 64'ünde (%24.5) kırılma tespit edilmiştir (18). Scheinert ve arkadaşları tarafından self-expandable nitinol stent (SNS) uygulanan 101 hastanın kayıtları incelenerek yapılan daha güncel tarihli retrospektif bir çalışmada ise hastaların hiçbirinde stent kırılması gözlenmemiştir. Buna ek olarak primer patensi oranı 6 ay ve 1 yıllık takiplerde sırasıyla %94.6 ve %87.7 olarak tespit edilmiştir (19).

Kickuth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İK ve KBİ şikayetleri olan ve popliteal arter lezyonu tespit edilen 35 hastanın 22'sinde popliteal arter distal kesimine ve kalanında tibiofibular trunkusa olmak üzere SNS yerleştirmiştir. Bu hastaların takibinde primer patensi oranı %82 bulunmuş ve hiçbir hastada ampütasyona ihtiyaç duyulmamıştır (20).

Çok merkezli randomize bir klinik çalışma olan ETAP çalışmasında ise stent kırılma oranı %4,6 olarak izlenmiştir (9). Bu sonuçlar SNS ile kırılma riskinin kısa ve orta vadede azaldığını göstermektedir. Japonya'da yapılan çok merkezli başka bir randomize klinik çalışma olan SM-01 çalışmasının 3 yıllık sonuçlarına göre SNS uygulanan hasta grubunda 3 yıllık patensi oranı %73, balon anjiyoplasti uygulanan hasta grubunda %51 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sadece 1 stentte kırılma görülmüş fakat kırılmaya bağlı stenoz gelişmemiştir (22). Bu konudaki ilk randomize klinik çalışmalardan olan RESILIENT çalışmasına Birleşik Devletler ve Avrupa'daki 24 merkezden YFA ve PA'da obstrüktif lezyonları olan 206 hasta dahil edilmiş ve primer patensi oranı SNS uygulanan hastalarda %81.3 balon anjiyoplasti uygulanan hastalarda %45.1 olduğu görülmüştür. Ek olarak bu çalışmadaki stent kırılma oranı %3.1 olarak saptanmış ve ayrıca 15 cm'ye kadar olan YFA ile proksimal PA lezyonlarında SNS'nin balon anjiyoplastiye üstünlüğü olduğu görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda hastaların kısa dönem takiplerinde stent kırılması izlenmedi. Bu bulgu literatürde SNS kullanımında düşük kırılma bildiren çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Ayrıca yine çalışmamızda balon anjiyoplasti sonrası primerpatensi oranı literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında örneklem yetersizliği, çalışmanın retrospektif şekilde yapılması, hastaların daha uzun süreli takiplerinin olmaması sayılabilir.

Sonuç olarak PA ve eşlik eden birden çok seviyedeki stenoz ve oklüzyonlarda endovasküler tedavi; minimal invaziv, hastanede kalış süresinin kısa ve kolaylıkla tekrarlanabilir olması gibi nedenlerle özellikle son yıllarda çok sık tercih edilmektedir. Merkezimizde endovasküler olarak tedavi ettiğimiz PA lezyonu olan 14 hastanın sonuçları literatürdeki teknik başarı, primer patensi ve komplikasyon oranları ile benzerdir. PA lezyonlarının endovasküler tedavisinde uzun dönem patensi oranlarının saptanması amacıyla daha geniş hasta grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2011;54(5):e32–e58.
2. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extra cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2011;32:2851–2906.
3. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronck A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (21):1736–1742.
4. Criqui MH, Langer RD, Fronck A ve ark. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326 (6):381–386.
5. TASC Working Group. Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000;31(pt 2):S1–S296.
6. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 Suppl S:55-67.
7. Special Writing Group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. Guide lines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a Special Writing Group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. *J Vasc Interv Radiol* 2003 14(9 Pt 2):S495–S515.
8. Dalainas I, Nano G .Percutaneous transluminal angioplasty of the popliteal artery with out the use of stents: A review of 116 consecutive procedures. *Int J Angiol* 2007;16 (2):47-49.
9. Rastan A, Krankenberg H, Baumgartner I ve ark. Stent placement vs. balloon angioplasty for popliteal artery treatment: two-year results of a prospective, multicenter, randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2015 Feb;22(1):22-27.
10. RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 1;3(3):267–76.
11. Steinkamp HJ, Rademaker J, Wisscott C ve ark. Percutaneous transluminal angioplasty versus balloon dilation for treatment of popliteal artery occlusions. *J Endovasc Ther* 2002;9:882-8
12. Strecker EP, Boosli B , Gottmann D, Vetter S , Haase H. Popliteal Artery Stenting Using Flexible Tantalum Stents *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001 24:168–175
13. Semaan E, Hamburg N, Nasr W ve ark. Endovascular Management of the Popliteal Artery: Comparison of Atherectomy and Angioplasty. *Vascular and Endovascular Surgery* 2010 44(1) 25-31
14. Mewissen MW. Primary nitinol stenting for femoro popliteal disease. *J Endovasc Ther*. 2009;16(Suppl II):II63–81.
15. Jens S, Conijn AP, Koelemay MJ, Bipat S, Reekers JA. Randomized trials for endovascular treatment of infringuinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part 1: Above the knee). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 524-35
16. Kroger K, Santosa F, Goyen M. Biomechanical compatibility of popliteal stent placement. *J Endovasc Ther*. 2004;11(6):686-94.
17. Goltz JP, Ritter CO, Petritsch B, Kellersmann R, Hahn D, Kickuth R. Endovascular treatment of acute limb ischemia secondary to fracture of a popliteal artery stent. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(11):1739-45.
18. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Bräunlich S, Ulrich M ve ark. Prevalence and clinical impact of stent fracture after femoro popliteal stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):312-5.
19. Scheinert D, Werner M, Scheinert S ve ark. Treatment of Complex Atherosclerotic Popliteal Artery Disease With a New Self-Expanding Interwoven Nitinol Stent 12-Month Results of the Leipzig SUPERA Popliteal Artery Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013 Jan;6(1):65-71
20. Kickuth R, Keo HH, Triller J, Ludwig K, Do DD. Initial clinical experience with the 4-F self-expanding XPERT stent system for infra popliteal treatment of patients with severe claudication and critical limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(6):703-8.
21. Lida O, Urasawa K, Komura Y ve ark. Self-Expanding Nitinol Stents vs Percutaneous Transluminal Angioplasty in the Treatment of Femoropopliteal Lesions: 3-Year Data From the SM-01 Trial. *Journal of Endovascular Therapy* 2019 Apr;26(2):158-167.

Östaki Tüp Çapı, Nazal Septum Deviasyonu ve Maksiller Sinüzitin Kronik Otitis Media ile İlişkisi

The Relation ship Between Eustachian Tube Diameter, Nasal Septal Deviation and Maxillary Sinusitis with Chronic Otitis Media Östaki Tüp Çapı, Nazal Septum

Merve GÜR SOY* 0000-0002-1225-2526

Yılmaz ÖZKUL** 0000-0001-6603-3903

Nezahat KARACA ERDOĞAN*** 0000-0003-0939-5080

Kenan ÇETİNOĞLU*** 0000-0002-7878-6117

Berna DİRİM METE* 0000-0002-2380-4197

* İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İzmir, Türkiye

*** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma yazarı: Merve GÜR SOY

E-mail: gursoymerve@yahoo.com

Adres: İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı; Temporal Kemik Bilgisayarlı Tomografide (BT) ölçülen östaki tüp (ÖT) çapının kronik otitis media (KOM) üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamızın diğer amacı ise maksiller sinüzit ve septum deviasyonunun KOM üzerine etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

2010-2017 yılları arasında klinik ve radyolojik olarak tek taraflı KOM tanısı alan ve timpanoplasti operasyonu geçiren toplam 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Temporal Kemik BT aksiyel kesitler üzerinde, ÖT fibro kartilaj ve kemik segment birleşim noktasında hem KOM bulunan tarafın hem de sağlıklı tarafın ÖT çapı ölçüldü. İki taraf arasında çap açısından istatistiksel fark olup olmadığı belirlendi. KOM tarafı ile sağlıklı taraf arasında maksiller sinüzit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı da değerlendirildi. Septum deviasyonu saptanan hastalarda, deviasyonun konveksitesinin yönünün KOM olan tarafa veya sağlıklı tarafa doğru olma durumu değerlendirildi ve böylece nazal septum deviasyon yönü ile KOM tarafı arasındaki uyum belirlendi.

Bulgular

KOM tarafı ÖT çapı sağlıklı tarafa kıyasla istatistiksel anlamlı oranda dardı. KOM tarafı ile sağlıklı taraf arasında maksiller sinüzit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. KOM tarafı ile septum deviasyonu tarafı arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı uyum saptandı.

Sonuçlar

KOM multifaktöriyel bir patoloji olmakla birlikte ÖT çapının daralması KOM gelişiminde etkili faktörlerden biridir. KOM gelişiminde rol oynayabilecek bir diğer faktör ise nazal septum deviasyonudur. Septum deviasyonu ayı taraf mastoid hücre havalanmasını azaltarak KOM gelişimine katkı sağlıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik otitis media, Östaki tüpü, Bilgisayarlı tomografi

Abstract

Purpose

The aim of this study was to investigate the effect of eustachian tube (ET) diameter measured on Temporal Bone Computed Tomography (CT) on chronicotitismedia (COM) development. The other aim of our study was to determine the effect of maxillary sinusitis and septal deviation on COM.

Materials and Methods

A total of 91 patients who underwent tympanoplasty and clinically and radiologically diagnosed as unilateral COM between 2010-2017 were included into the study.

On the Temporal Bone CT axial images, the ET diameter of both the COM side and the healthy side was measured at the fibrocartilage and bone segment junction of ET. It was determined whether there was a statistical difference in diameter between the two sides. It was also evaluated whether there was a significant difference in the incidence of maxillary sinusitis between the COM side and the healthy side. Inpatients with septal deviation, the convexity of the deviation was evaluated for the direction of COM orto the healthy side, and the compliance between the direction of the nasal septal deviation and COM was determined.

Results

The ET diameter of COM side was statistically significantly lower than the healthy side. There was no statistically significant difference in the incidence of maxillary sinusitis between the COM and the healthy side. Significant correlation in the positive direction was found between the COM side and the septal deviation side.

Conclusion

Although COM is a multifactorial pathology, narrowing of ET diameter is one of the effective factors in the development of COM. Another factor that may play a role in the development of COM is nasal septal deviation. Septal deviation may contribute to the development of COM by decreasing mastoid cell pneumatization.

Keywords: Chronicotitismedia, Eustachiantube, Septal deviation

Giriş

Kronik otitis media (KOM), 3 aydan uzun süren ve kulak akıntısı, işitme kaybı ve timpanik membran perforasyonuna neden olabilen orta kulak ve mastoid kavitenin kronik enfeksiyon ve enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (1).Etyolojisinde tekrarlayan otitis media atakları, kronik rinosinüzit, travmatik timpanik membran perforasyonu, genetik faktörler gibi birçok neden rol oynamaktadır. Östaki tüpünün (ÖT) anatomik ve fonksiyonel problemleri ise KOM etyopatogenezinde kritik rol oynayan bir diğer faktördür. ÖT, kemik ve fibrokartilaj olmak üzere 2 kısımdan oluşur.

ÖT orta kulağın ventilasyon, drenaj ve korunmasında görevli olup kemik kısmı her zaman açık iken fibrokartilaj kısım normalde kapalı pozisyonda olup valsava manevrası, yutma ve esneme sırasında açılır (2).Literatürde ÖT anatomisi ve fonksiyonel özelliklerinin KOM gelişimi üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (3-6).ÖT çapının KOM gelişimi ile olan ilişkisini inceleyen ise az sayıda çalışma mevcuttur (7). PalturaC ve ark. yaptıkları çalışmada KOM bulunan tarafta ÖT çapını sağlıklı kulağa kıyasla daha dar olarak saptamışlardır (7).

Orta kulak ve sinonazal kavite yakın anatomik komşulukta olduğundan KOM etyolojisinin de rol oynayan bir diğer faktör ise kronik rinosinüzit varlığıdır. Otitis media hastalarının%43-47'sinde eşzamanlı maksiller sinüzit olduğu ve başarılı sinüzit tedavisi sonrası orta kulak efüzyonlarının %82'sinin düzeldiği bildirilmiştir (8). KOM multi faktöriyel bir patoloji olup septum deviasyonu da süreçte etkili anatomik faktörlerden biridir. Septum deviasyonunun sinonazal kavitede yarattığı basınç değişiklikleri sürece katkı sağlıyor gibi görünmektedir. Bu çalışmanın amacı; Temporal Kemik Bilgisayarlı Tomografide (BT) ölçülen östaki çapının KOM üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamızın diğer amacı ise maksiller sinüzit ve septum deviasyonunun KOM üzerine etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Bu retrospektif çalışma için etik kurulu onayı alınmıştır (197/23.05.2018). 2010-2017 yılları arasında klinik ve radyolojik olarak tek taraflı KOM tanısı alan ve timpanoplasti operasyonu (mastoidektomi ile birlikte ya da mastoidektomi olmadan) geçiren toplam 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların operasyon öncesi Temporal Kemik BT incelemesinde tek taraflı olarak, orta kulak ve/veya mastoid kavitede inflamasyon-enfeksiyon ile uyumlu yumuşak doku dansitesi bulunuyordu. Bilateral KOM bulunan, orta kulak ya da mastoid kavite inflamasyonu olmadan timpanik membran perforasyonu bulunan ve/veya kraniyo fasiyal deformite bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ölçümler

Temporal Kemik BT çekimleri 64 kesit BT cihazı (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) ile gerçekleştirildi. 120 kV, 60 mAs, 250 mm FOV ve 512x512 matris parametreleri kullanıldı. Ölçümler baş-boyun radyolojisi alanında 5 yıllık deneyime sahip bir radyoloji uzmanı tarafından tek seansta gerçekleştirildi. Temporal Kemik BT aksiyel kesitler üzerinde, ÖT fibrokartilaj segment ve kemik segment birleşim noktasında (östaki tüpünün en dar noktası) aynı hastanın hem KOM bulunan tarafının hem de sağlıklı tarafının ÖT çapı ölçüldü (Resim 1). İki taraf arasında çap açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı belirlendi.



Resim 1: Sağ KOM tarafı ve sol sağlıklı tarafta üstaki tüp çapı ölçümleri

Tüm hastalarda maksiller sinüzit varlığı ile KOM arasında ilişki olup olmadığı belirlenmesi amacıyla, KOM olan taraf ve sağlıklı taraf maksiller sinüste sinüzit varlığı belirlendi. KOM tarafı ile sağlıklı taraf arasında maksiller sinüzit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca her hasta için nazal septumda deviasyon olup olmadığı belirlendi. Deviasyon saptanan hastalarda, deviasyonun konveksitesinin yönünün KOM olan tarafa veya sağlıklı tarafa doğru olma durumu değerlendirildi ve böylece nazal septumdeviasyon yönü ile KOM tarafı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olup olmadığı belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Veri analizleri SPSS, versiyon 24.0 kullanılarak gerçekleştirildi. KOM bulunan taraf ve sağlıklı taraf arasında ÖT çapı ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı paired t-test kullanılarak, maksiller sinüzit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı ise Pearson Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. KOM tarafı ile septum deviasyonunun konveksite yönü arasında uyum olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve Kappa testi uygulandı.

Bulgular

Tek taraflı KOM bulunan ve çalışmaya dahil edilen toplam 91 hastanın 60'ı kadın 31'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 31,4 idi (yaş aralığı: 14-68). Kırk sekiz hastada sağ kulakta, 43 hastada sol kulakta KOM mevcuttu. Sağlıklı tarafta ÖT ortalama çapı 1,92 mm (Std. deviasyon \pm 0,50) iken KOM tarafında ÖT ortalama çapı 1,70 mm (Std. deviasyon \pm 0,45) ölçüldü. KOM tarafı ÖT çapı sağlıklı tarafa kıyasla istatistiksel anlamlı oranda dardı ($p=0,005$) (Tablo 1).

Tablo 1: KOM tarafı ve sağlıklı kulakta üstaki tüp çapı ölçümleri

	Östaki Çapı		<i>p</i>
	Ortalama \pm SS	Median (Min - Maks)	
KOM (mm)	1,7 \pm 0,45	1,72 (0,6-2,71)	0,005
Sağlıklı kulak (mm)	1,92 \pm 0,5	1,87 (0,87-3,16)	
Toplam	1,81 \pm 0,49	1,83 (0,6-3,16)	

KOM: Kronik otitismedia, SS: Standart sapma

KOM tarafı ile sağlıklı taraf arasında maksiller sinüzit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,46$) (Tablo 2). Nazal septum deviasyonu incelendiğinde; 91 hastanın 76 tanesinde deviasyon saptandı. Yetmiş altı hastanın 48'sinde (%63,2) septum deviasyonu konveksitesi KOM ile aynı tarafta doğru iken 28 hastada (%36,8) sağlıklı tarafa doğru idi (Tablo 3). KOM tarafı ile septum deviasyonu konveksite tarafı arasında istatistiksel anlamlı uyum saptandı ($p=0,027$). KOM tarafı ile septum deviasyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Kappa = 0,239) (Resim 2).

Tablo 2: KOM tarafı ve sağlıklı kulakta maksiler sinüzit oranları dağılımı

Maksiller sinüzit	KOM		Sağlıklı kulak		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Yok	70	48,6	74	51,4	144	79,1	0,466
Var	21	55,3	17	44,7	38	20,9	
Toplam	91	50,0	91	50,0	182	100,0	

KOM: Kronik otitismedia, n: Hasta sayısı

Tablo 3: Septumdeviasyonukonveksitesi ile KOM tarafı uyumu

	Septumdeviasyonu		<i>p</i>
	n	%	
KOM ile aynı taraf	48	63,2	0,027
KOM karşı tarafı	28	36,8	Kappa = 0,239
Toplam	76	100	

KOM: Kronik otitismedia, n: Hasta sayısı



Resim 2: Axial kesit BT görüntüsünde sağda KOM ile uyumlu görünüm ve konveksitesi sağa doğru septum deviasyonu izleniyor. KOM tarafı ile septum deviasyonu arasında pozitif korelasyon mevcut.

Tartışma

Orta kulağın ventilasyonu ve sekresyonların drenajı ÖT'nin temel fonksiyonlarıdır. Bu nedenle ÖT'nin fonksiyonel problemleri KOM gelişimi ile yakından ilişkilidir. Cingi C ve ark. nazal mukosilyer aktivitenin KOM gelişimi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, KOM tarafında sağlıklı kulağa kıyasla azalmış mukosilyer aktivite saptamışlardır (9). Benzer şekilde Kurtgöz S ve ark. tek taraflı KOM bulunan hastalarda KOM tarafında azalmış mukosilyer aktivite ve artmış nazal havayolu direnci saptamışlardır (1). ÖT fonksiyonel problemleri yanında anatomik değişikliklerinin de KOM etyolojisinden sorumlu olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (3,7,10). Dinç AE ve ark. ÖT açısının, KOM tarafında sağlıklı kulağa kıyasla anlamlı oranda daha horizontal, ÖT uzunluğunun ise daha kısa (istatistiksel anlamlı olmasa da) olduğunu saptamışlardır (3). Ancak Dinç AE ve ark.'nın çalışmasında yapılan ölçümler multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiş olup daha zaman alıcı kompleks ölçümlerdir. Bizim çalışmamızda ise MPR gerçekleştirilmeden rutin-standart aksiyel kesitler üzerinde ÖT kemik ve fibrokartilaj birleşim noktasında (ÖT en dar yeri) ÖT çapı ölçülmüştür. Gerçekleştirilen ölçümün son derece basit ve kısa sürede uygulanabilir olması en önemli avantajıdır. Çalışmamızda ÖT çapının KOM tarafında daha dar olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Paltura C ve ark. da ÖT çapını KOM tarafında daha dar saptamışlardır (7). Saptanan darlığın ÖT'nin genetik ya da gelişimsel olarak dar olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. ÖT disfonksiyonunun zaman içerisinde kemik segmentin gelişiminde durma yaratabileceğini ve darlığın bu durumun bir sonucu olabileceğini belirtmişlerdir.

Orta kulak ve sinonazalkavite yakın anatomik komşulukta bulunduğundan bu lokalizasyonların herhangi birinde bulunan bir patoloji bir diğerini etkileyebilmektedir. Tanımlanan lokalizasyonlarda en sık bulunan kronik inflamatuvar hastalıklar ise KOM ve kronik rinosinüzittir. Hong SN ve ark. 50 yaş üstü hastalarda nazal polip ile birlikte bulunan kronik rinosinüzitin KOM ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (11). KOM ve kronik rinosinüzit ilişkisini açıklayan birkaç mekanizma bulunmaktadır. Sinonazal kaviteden posteriorave ÖT'ye doğru olan kronik enfeksiyöz deşarj orta kulak enfeksiyonunun sebeplerinden biri gibi görünmektedir. Bir diğer mekanizma ise orta kulak, burun ve sinüs mukozasının benzer immünolojik özelliklerinin olması ve kişideki immünolojik disfonksiyonun her iki alanda da patolojiye yol açmasıdır.

Çalışmamızda KOM bulunan tarafta hastaların %55,3'ünde, sağlam kulak tarafında ise hastaların %44,7'sinde aynı taraf maksiller sinüste sinüzit ile uyumlu görünüm mevcuttu. KOM tarafında maksiller sinüzit görülme sıklığı fazla idi ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda KOM ile ilişkili olup olmadığı incelenen bir diğer parametre nazal septum deviasyonu idi. Gencer ZK ve ark. nazal septum konveksitesinin olduğu tarafta mastoid hücre volümünü daha düşük ve mastoidit oranını daha fazla bulmuşlardır (12). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nazal septum deviasyonunun olduğu taraf ile KOM tarafı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Bu durum mastoid hücrelerin gelişimde nazal hava akımının rolü ile açıklanabilir. Nazal hava akımının ve ÖT aracılığıyla nazofarenks içerisindeki pozitif basıncın mastoid hücrelerin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (13). Septum deviasyonu gibi nazal hava akımını bozan etkenler nazofarenks basıncını değiştirmekte, bu durum da mastoid hücrelerin hipopnömatizasyonu ile sonuçlanmaktadır (14). Mastoid hücrelerin yetersiz havalanması ise orta kulak patolojileri için risk faktörüdür. Lee DH ve ark. mastoid hava hücrelerinin fant dönemden ergenliğe kadar normal büyümesi ve gelişmesi üzerine yaptıkları çalışmalarında, mastoid hücre gelişiminin azalmasının otitis media ve diğer otolojik problemlerin gelişiminde rol oynadığını bildirmişlerdir (15).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Retrospektif doğada olması bu kısıtlılıklardan birisidir. Ayrıca hastalarda KOM'un başlama zamanı, süresi veya KOM şiddeti bilinmiyordu. Bazı hastalarda çocukluktan beri kemik segment büyümesini engelleyebilecek KOM, bazı hastalarda ise diğerlerinden daha şiddetli ya da yaygın hastalık olabilir. Bu problemleri en aza indirmek için radyolojik olarak hastalıklı orta kulak ve/veya mastoid boşlukları olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilateral KOM olan veya bu boşluklarda herhangi bir enflamasyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç

ÖT disfonksiyonu yanında anatomik olarak patent olmaması da KOM gelişiminde rol oynamaktadır. Çalışmamız göstermiştir ki; KOM multifaktöriyel bir patoloji olmakla birlikte ÖT çapının daralması KOM gelişiminde etkili faktörlerden biridir. KOM gelişiminde rol oynayabilecek bir diğer faktör ise nazal septum deviasyonudur. Septum deviasyonu aynı taraf mastoid hücre havalanmasını azaltarak KOM gelişimine katkı sağlıyor olabilir.

Kaynaklar

1. Kurtgöz S, Kökten N, Tekin M. Assessment of nasal airway resistances and nasal mucociliary activities of patients with unilateral chronic otitis media by a cousticrhinometry and saccharin test. *Acta Oto-laryngologica* 2014;134:898–903.
2. Bluestone CD, Hebda PA, Alper CM, et al. Recent advances in otitis media. 2. Eustachian tube, middle ear, and mastoid anatomy; physiology, pathophysiology, and pathogenesis. *Ann Otol Rhin ol Laryngol Suppl* 2005;194:16-30.
3. Dinç AE, Damar M, Uğur MB, et al. Do the angle and length of the eustachian tube influence the development of chronic otitis media? *Laryngoscope* 2015;125:2187-2192.
4. Shim HJ, Choi AY, Yoon SW, et al. The value of measuring Eustachian tube aeration on temporal bone CT in patients with chronic otitis media. *Clin and Exp Otol* 2010;3:59-64.
5. Habesoglu TE, Habesoglu M, Bolukbasi S, et al. Does auditory tube angle ally affect childhood otitis media and size of the mastoid? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:747-749.
6. Kanzaki J, Taiji H, Kanke H, et al. Evaluation of the Eustachian tube in normal subjects and in patients with otitis media with effusion by high resolution computerized tomography. *Auris Nasus Larynx* 1985;12 (Suppl.1):S52-54.
7. Paltura C, Can TS, Yilmaz BK, Dinç ME, Develioğlu ÖN, Külekçi M. Eustachian tube diameter: is it associated with chronic otitis media development? *Am J Otolaryngol* 2017;38:414-416.
8. Grote JJ, Kuijpers W. Middle ear effusion and sinusitis. *J Laryngol Otol* 1980;94:177-183.
9. Cingi C, Altın F, Cakli H, et al. Scintigraphic evaluation of nasal mucociliary activity in unilateral chronic otitis media. *J Laryngol Otol* 2005;119:443-447.
10. Nemade SV, Shinde KJ, Rangankar VP, Bhole P. Evaluation and significance of Eustachian tube angles and pre-tympanic diameter in HRCT temporal bone of patients with chronic otitis media. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018;4:240-245.
11. Hong SN, Lee WH, Lee SH, Rhee CS, Lee CH, Kim JW. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with chronic otitis media in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:1463-1470.
12. Gencer ZK, Özkiris M, Okur A, Karacavus S, Saydam L. The possible associations of septal deviation on mastoid pneumatization and chronic otitis. *Otol Neurotol* 2013;34:1052-1057.
13. Kim J, Song SW, Cho JH, Chang KH, Jun BC. Comparative study of the pneumatization of the mastoid air cells and paranasal sinuses using three dimensional reconstruction of computed tomography scans. *Surg Radiol Anat* 2010;32:593-599.
14. Maier W, Krebs A. Is surgery of the inner nose indicated before tympanoplasty? Effects of nasal obstruction and reconstruction on the eustachian tube. *Laryngorhinootologie* 1998;77:682-688.
15. Lee DH, Shin JH, Lee DC. Three-dimensional morphometric analysis of paranasal sinuses and mastoid air cell system using computed tomography in pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1642-1646.

Paratiroid Adenomlarında Cerrahi Tedaviyi Etkileyen Faktörler ve Tedavi Sonuçları

Factors Affecting Surgical Treatment of Parathyroid Adenomas and Outcomes of Surgery

Selami Ilgaz KAYILIOĞLU*0000-0002-2933-8983

Önder ÖZCAN* 0000-0001-8252-3339

Özcan DERE * 0000-0002-5589-4326

Okay NAZLI* 0000-0001-8500-5510

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma Yazarı: Selami Ilgaz KAYILIOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 48000, Muğla

Eposta: ilgaskayilioglu@mu.edu.tr

Öz

Giriş: Bu çalışmada primer hiperparatiroidi nedeniyle yapılan paratiroidektomilerin sonuçlarını ve bu sonuçlara etki eden faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 2013 - Ocak 2019 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi tanısı alarak paratiroidektomi uygulanmış ve histopatolojik olarak paratiroid adenomu tespit edilmiş hastaların dosyaları incelenmiştir. Ameliyat öncesi adenom yerleşiminin belirlenmesi için yapılan ultrasonografi ve subtraksiyon sintigrafi incelemeleri, ameliyat öncesi, sırası ve sonrası parathormon ve kalsiyum düzeyleri, tercih edilen ameliyat yöntemi ve tedavi başarısı öncelikli olarak ele alınmıştır. Alt gruplar arası tanımlayıcı istatistik çalışması yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 89 hasta dosyası incelendi. Hastaların 66'sına (%74,2) genel anestezi altında ameliyat yapılırken 23 hastaya (%25,8) lokal anestezi altında paratiroidektomi uygulandığı görüldü. Hastaların ameliyat sırasında belirlenen ve histopatolojik olarak onaylanan adenom lokalizasyonlarına göre ameliyat öncesi ultrasonografi ve sintigrafi incelemelerinin tutarlılık analizlerine göre kappa değerleri sırasıyla 0,790 ve 0,899 olarak bulundu. Ultrasonografi ve sintigrafi sonuçları beraber olarak ele alındığında hastaların 82'sinde (%92,1) doğru lokalizasyon tayini yapılabildiği görüldü. Sintigrafinin doğru lokalizasyonu göstermede başarılı olduğu hastalarda boyun eksplorasyonu oranı %16,4 iken, başarısız olduğu hastalarda %30,8 olarak bulundu. Benzer bulgular ultrasonografi için elde edildi. Adenom çıkarılan hastaların takibinde 10 hastada kalsiyum düzeyleri 10 mg/dL üzerinde kalsa da, klinik olarak cerrahi endikasyonu oluşan hasta olmadı.

Tartışma: Primer hiper paratiroidinin cerrahi tedavisi oldukça düşük komplikasyon oranları ve oldukça yüksek başarı oranlarıyla güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Ameliyat yöntemi tercihinde eğilim minimal invaziv hedefe yönelik cerrahi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ameliyat öncesi subtraksiyon sintigrafi ve ultrasonografinin etkin bir şekilde kullanımı ameliyat öncesi paratiroid adenomunun yerini yüksek doğruluk oranlarıyla belirlemekte ve bilateral boyun eksplorasyonu gereksinimini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid adenomu, Primer hiperparatiroidi, Cerrahi

Abstract

Introduction: In this study, we aimed to investigate the factors affecting surgery and the outcomes of surgery in patients with primary parathyroidism.

Materials and methods: Files of the patients who underwent parathyroidectomy and histopathologically diagnosed as parathyroid adenoma between January 2013 and January 2019 were examined. Preoperative imaging studies to determine adenoma localization, preoperative, peroperative and postoperative parathormon and calcium levels and the surgical technique of choice were our priority. Descriptive statistical studies were performed.

Results: A total of 89 patient files were examined. 66 patients (74.2%) underwent surgery under general anaesthesia whereas 23 patients (25.8%) were operated with local anaesthesia. Cohen's kappa coefficient for preoperative adenoma localization imaging studies was evaluated comparing to the histopathologically confirmed locations of parathyroid adenomas. Kappa value for ultrasonography and subtraction scintigraphy were 0.790 and 0.899, respectively. When both modalities were combined, correct localization of the adenomas could be made in 82 patients (92.1%). In 30.8% of patients whose adenoma could not be located by scintigraphy, preferred surgical procedure was bilateral neck exploration. However, only 16.4% of patients whose adenomas were localized correctly with scintigraphy underwent bilateral neck exploration. Similar results were found for ultrasonography. Although the calcium levels persist over 10 mg/dL in 10 patients, all are being followed up and none has been referred back for surgery.

Discussion: Surgical treatment of primary hyperparathyroidism is with considerably low complication and high success rates. Trending choice of surgical technique is minimally invasive targeted surgery. Preoperative use of subtraction scintigraphy and ultrasonography can locate adenomas in most of the patients and it would lower the need of a bilateral neck exploration.

Keywords: Parathyroid adenoma, Primary parathyroidism, Surgery

Giriş

Hiperparatiroidi paratiroid bezlerinin normalin üzerinde çalışmasıdır ve paratiroid bezlerinin bir veya daha fazlasında adenom veya hiperplazi nedeniyle ortaya çıkar. Etiyolojiye göre hiperparatiroidiler primer, sekonder veya tersiyer olabilir. Primer hastalık bezde intrinsek bir bozuklukla ortaya çıkarken, sekonder ve tersiyer hastalıkta kalsiyum metabolizmasında bozukluğa neden olan ve dolaylı olarak aşırı parathormon salınımını uyaran -kronik böbrek hastalığı gibi- ekstrinsek bir bozukluk söz konusudur. Primer hiperparatiroidi hastalarının önemli kısmı asemptomatiktir. Semptomatik hiperparatiroidilerin tedavisinde ise cerrahi tek seçenektir (1).

Bu çalışmada primer hiperparatiroidi nedeniyle yapılan paratiroidektomilerin sonuçlarını ve bu sonuçlara etki eden faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma retrospektifkohort çalışması olarak planlandı ve etik kurul onayı alındı (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Başvuru No: 190074). Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2013 - Ocak 2019 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi tanısı olarak paratiroidektomi uygulanmış ve histopatolojik olarak paratiroid adenomu tespit edilmiş tüm hasta dosyaları çalışmaya dâhil edildi. Hasta dosyalarının detaylı olarak incelemesi yapılarak hastalara ait demografik bilgilerin yanı sıra, ameliyat öncesi yapılan kan biyokimya ve hormon çalışmaları, ultrasonografi ve subtraksiyon sintigrafi bulguları, vokal kord muayenesi bulguları, ameliyat sırasında tercih edilen anestezi yöntemi, yapılan ameliyat bilgileri, ameliyat sırasında yapılan kan parathormon düzeyi çalışmaları, ameliyat sırasında yapılan rekürren sinir monitörizasyonu bilgileri, ameliyat sonrası 1. gün ve 3. ay kan biyokimya ve hormon düzeyleri, vokal kord muayenesi bulguları, histopatolojik inceleme sonuçları ve yapıldıysa ameliyat sonrası görüntülemelere dair bilgiler toplandı. Postoperatif kalsiyum ve parathormon düzeylerinin değerlendirilmesinde hastaların ameliyat sonrası 3 ay içinde yapılan kontrollerinde tespit edilen en yüksek kalsiyum değerleri esas alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi yapılan görüntüleme sonuçları, uygulanan ameliyat tipi gibi değişkenlere göre alt gruplara ayrılarak gruplar arası karşılaştırma çalışmaları yapıldı. Alt gruplar ameliyat sonrası kalsiyum ve parathormon düzeyleri, bu düzeylerin ameliyat öncesi değerlere göre oransal durumları, uygulanan ameliyat yöntemi gibi bağımlı değişkenler için karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler incelenerek tanımlayıcı istatistik çalışmaları yapıldı. Alt grup karşılaştırmalarında grup içi dağılıma göre parametrik ve nonparametrik testler kullanıldı. İstatistik analiz yapılırken hastaların dosyalarından ulaşılamayan veriler ilgili başlıkta inceleme dışı bırakıldı. İstatistiksel olarak p değerinin 0,05 altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta bilgileri sisteminde paratiroidektomi uygulanan toplam 173 hastanın dosyalarına ulaşıldı. Primer hiperparatiroidi dışı nedenlerle paratiroidektomi yapılan hastalar ve histopatolojik inceleme sonucu paratiroid adenomu saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Paratiroid adenomu nedeniyle paratiroidektomi yapılan 89 hastanın dosyası çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışma grubunda 23 erkek (%25,8), 66 kadın (%74,2) hasta bulunuyordu. Ameliyat öncesi incelemelere bakıldığında ortalama parathormon düzeyi 274,20±338,22 pg/mL, ortalama kalsiyum düzeyi 10,55±0,97 mg/dL olarak izlendi. Hastalar yaş ve cinsiyete göre alt gruplara ayrıldığında gruplar arası parathormon ve kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Hastaların ameliyat öncesi görüntülemelerinde 64 hastada (%71,9) ultrasonografiyle, 79 hastada (%88,8) subtraksiyon sintigrafiyle ameliyat öncesi lokalizasyon tayini yapıldığı görüldü (Tablo 1). Ultrasonografiyle ameliyat öncesi adenom yeri belirlenen 64 hastadan 3'ünde (%4,68) birden fazla lokalizasyonda adenom şüphesi uyandıran lezyon varlığı raporlandığı görüldü.

Tablo 1. Paratiroid adenomlarının yerleşimleri ve ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle belirlenen yerleşimler

	Ultrasono grafi	Doğrulu k ^a	Subtraksiyon Sintigrafisi	Doğruluk *	Adenomun Yeri
Sağ üst	7	%85,7	8	%75	10
Sağ alt	21	%95,2	24	%95,8	28
Sol üst	1	%100	7	%85,7	7
Sol alt	35	%82,9	40	%95	41
Tüm lokalizasyonlar	64	%64,8	79	%82	86
Testin doğruluğu ^b	0,790		0,899		

a: Ameliyat öncesi görüntülemeyle tespit edilen yerleşimin doğru çıkma oranı

b: Doğruluk analizi sonucu elde edilen kapp değerleri

Hastaların 66'sına(%74,2) genel anestezi altında ameliyat yapılırken 23 hastaya (%25,8) lokal anestezi altında paratiroidektomi uygulandığı görüldü. Hastalara uygulanan ameliyatların üç farklı yöntemle uygulandığı görüldü. Hastaların 16'sına (%18,6) bilateral boyun eksplorasyonu yapılırken, 43'üne (%50,0) tek taraflı boyun eksplorasyonu, 27'sine (%31,4) ise hedefe yönelik paratiroidektomi yapıldığı izlendi. 9 (%10,47) hastada ek tiroid patolojileri olması nedeniyle aynı seansta tiroidektomi yapılmıştı. Bu hastalardan 6'sında bilateral, 3'ünde ise tek taraflı total tiroidektomi yapıldığı görüldü. Bir hastada (%1,1) tiroidektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde mikropapiller tiroid kanseri tanısı kondu. Hastaların 76'sında (%86,4) toplam bir adet paratiroid bezi çıkarılırken, 7 hastada (%8,0) iki adet, 5 hastada (%5,7) ise 3 adet paratiroid bezi çıkarıldığı görüldü. Lokal anestezi altında ameliyata başlanan hastaların 2'sinde (%8,0) hasta intoleransı nedeniyle genel anesteziye geçildi. Bu iki hasta genel anestezi grubuna dâhil edildi. Hastaların 25'inde (%28,1) rekürren laringeal sinir monitörizasyonu kullanıldığı görüldü. Bu hastaların hiçbirinde intraoperatif sinyal kaybı gözlenmedi. Hastaların ameliyat sırasında belirlenen ve histopatolojik olarak onaylanan adenom lokalizasyonlarına göre ameliyat öncesi ultrasonografi ve sintigrafisi incelemelerinin tutarlılık analizlerine göre kapp değerleri sırasıyla 0,790 ve 0,899 olarak bulundu. Ultrasonografi ve sintigrafisi sonuçları beraber olarak ele alındığında hastaların 82'sinde (%92,1) doğru lokalizasyon tayini yapılabildiği görüldü. Sintigrafinin doğru lokalizasyonu göstermede başarılı olduğu hastalarda boyun eksplorasyonu oranı %16,4 iken, başarısız olduğu hastalarda %30,8 olarak bulundu. Benzer bulgular ultrasonografi için %14,5 ve %26,7 olarak bulundu. Hastaların 31'inde (%34,8) ameliyat sırasında kan örneği alınarak parathormon düzeyi değerlendirilmesi yapıldığı görüldü.

Bu hastaların tamamında parathormon düzeylerinin ameliyat öncesi parathormon düzeyine göre %50 veya daha fazla düşmüş olduğu görüldü.

Histopatolojik olarak paratiroid adenomu olarak raporlanan paratiroid bezlerinin uzun çapı ortalama 21,52±8,212 olarak bulundu. Hastaların ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinde ortalama parathormon düzeyi 104,79±216,61 olarak bulundu. Hastaların 61'inde (%68,5) ilk 24 saat parathormon düzeyinin, ameliyat öncesi parathormon düzeyine göre %50 veya üzerinde düşmüş olduğu görüldü. Bu hastaların yalnızca 3'ünde kalsiyum düzeyleri 10 mg/dL'nin üzerinde kalırken, çalışma grubundakitoplam hastaların 10'unda (%11,2) ameliyat sonrası kalsiyum düzeylerinin 10 mg/dL'den yüksek olduğu görüldü. Bu hastaların klinik olarak değerlendirildiği ve hiçbirinin tekrar ameliyat için referans edilmediği görüldü. Hastalar yaş, cinsiyet, adenom lokalizasyonu, görüntüleme başarısı ve adenom çapı için alt gruplara ayrılarak karşılaştırma yapıldığında parathormon düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinin başarısına göre gruplandırıldığında, gruplar arasında uzun dönem kalsiyum kontrol düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Ameliyat sonrası kalsiyum düzeylerinin 10 mg/dL'nin altına düşmesine göre hastalar gruplandırıldığında, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası parathormon düzeylerinin oranları açısından gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (p=0,242). Hastaların 3. ay parathormon düzeyleri ortalama 54,59±91,85 olarak bulundu.

Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde geçici veya kalıcı hipokalsemi, ses kısıklığı, ses değişikliği, ameliyat sonrası vokal kord muayenesinde patolojik bulgu veya cerrahi alan enfeksiyonu gözlenmedi.

Çalışma grubu içinde 6 hastanın (%6,7) daha önce boyun cerrahisi geçirmiş olduğu görüldü. Bu hastalardan 2 tanesinin (%2,25) daha önce tiroid patolojileri için tiroidektomi ameliyatı geçirdiği, diğer 4 hastanın ise paratiroid adenomu nedeniyle daha önce paratiroidektomi geçirdiği görüldü. Daha önce paratiroidektomi yapılan 4 hastanın ilk ameliyatlarına dair veriler incelendiğinde; hastaların tamamında ameliyat günü bakılan parathormon değerlerinde yarıdan fazla düşüş olduğu, iki hastanın (%50,0) ameliyat sonrası kalsiyum düzeylerinin 10 mg/dL altında olduğu, 4 hastanın hiçbirinde ameliyat öncesi başarılı ultrasonografik yer belirleme yapılamadığı, bir hastada (%25,0) sintigrafik olarak doğru adenom yerinin belirlenebildiği, bu hastaların hiçbirinde çıkarılan paratiroid bezinin histopatolojik olarak adenom özelliği taşımadığı görüldü.

Tartışma

Primerhiperparatiroidizmin tek küratif tedavisi paratiroid adenomu veya adenomlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Asemptomatik hastalarda dahi subklinik uç organ hasarı veya hastalığın ilerlemesi riski varlığı ameliyat endikasyonu oluşturmaktadır (2). Hastaların yaklaşık beşte birinde, birden fazla adenom saptandığından, standart konvansiyonel cerrahi prosedür tüm paratiroidolojilerinininexplore edilmesi ve adenomatözparatiroid bezlerinin çıkarılmasıdır (1).

Konvansiyonel yaklaşıma ek olarak son dönemde minimal invaziv paratiroidektomi yaklaşımı giderek popülerite kazanmıştır (3). Özellikle minimal invaziv yaklaşımda cerrahi başarının azami düzeye getirilebilmesi için ameliyat öncesi görüntüleme tekniklerinin doğru ve etkili kullanılması ve cerrahın deneyimi önemlidir (4,5). Başarılı bir cerrahi çıkarımdan söz edilebilmesi için çıkarım sonrası 5-10 dakika içinde parathormon düzeylerinde yarı yarıya düşüş olması ve takip eden dönemde hastada normokalsemik durumun sağlanmış olması gereklidir (6).

Mevcut literatüre göre boyun eksplorasyonu ile adenom yerinin tespiti hastaların %95'inden fazlasında düşük komplikasyon oranlarıyla başarılı sonuçlanmaktadır (5). Minimal invaziv paratiroidektomi ise ameliyat süresi, hastanede kalış süresi ve toplam maliyet açılarından avantajlı konumdadır (7). Diğer yandan boyun eksplorasyonu yapılırken eşlik eden tiroid hastalıklarının da cerrahi tedavisinin yapılması mümkün olmaktadır. Çalışmamızda hastaların yalnızca %18'inde bilateral boyun eksplorasyonunun uygulandığını gördük. Ameliyat öncesi paratiroid adenomunun yerinin doğru belirlenmesi bu aşamada kritik önem taşımaktadır. Ameliyat öncesi doğru bir şekilde adenomunun yerinin belirlenemediği vakalarda boyun eksplorasyonu oranlarının anlamlı bir şekilde artmış olması da bu tezi doğrulamaktadır. Çalışmamızda geriye dönük olarak adenom yerinin belirlenmesi için ameliyat öncesi yapılan subtraksiyon sintigrafi ve ultrasonografi raporları incelenmiş ve doğruluk kappa değerleri sintigrafi için 0,899; ultrasonografi için 0,790 olarak ortaya çıkmıştır. Bu oranlar hiç kuşkusuz oldukça başarılıdır. Yakın zamanda yayınlanan ve eşlik eden tiroid lezyonları olan paratiroid hastaları üzerinde yapılan bir metaanaliz çalışmasında 28 prospektif ve retrospektif çalışma değerlendirilmiş ve sintigrafi ve ultrasonografinin kombine olarak kullanılmasının yer belirleme için en değerli bilgiyi sunduğuna dikkat çekilmiştir (8). Bunun yanında ameliyat öncesi yer belirlenemeyen veya komplike vakalarda intraoperatif ultrasonografi veya radyonüklid rehberliğinde ameliyatın yapılması da avantaj sağlayabilmektedir (9). Uygun hastaların tespit edilmesi ve ameliyat öncesi adenomu yerinin belirlenmesinde yaşanacak gelişmeler ve intraoperatif görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanıma kazandırılmasıyla boyun eksplorasyonu oranlarının daha da azalacağına inanıyoruz.

Çalışmamızda paratiroid adenomlarının lokalizasyonu Tablo 1'de verildiği şekliyle bulunmuştur. Bu dağılıma göre paratiroid adenomları ağırlıkla alt paratiroidlerde ortaya çıkmaktadır. Literatürde paratiroid adenomlarının yerleşimleri sol alt ve sağ altta sık, üst lojlarda ise nadir olarak bildirilmiştir ve bizim sonuçlarımızla uyumludur (10,11).

Çalışmamızda 89 hastanın 28'inde (%31,5) ameliyat sonrası parathormon düzeylerinde yeterli düşüş sağlanamamıştır. Yeterli parathormon düşüşü sağlanamayan bu hastaların tamamı tekrar klinik olarak değerlendirilmiş ve kalsiyum düzeyleri takip edilmiştir. Bu hastaların yalnızca 3'ünde kalsiyum düzeylerinin 10 mg/dL'nin üzerinde kalması da dikkat çekicidir.

İlimli kalsiyum yüksekliği devam eden 3 hasta ise klinik olarak takip edilmeye devam etmiş ve henüz cerrahi için yönlendirilmemiştir. Diğer yandan çalışmamızda yer alan hastaların dördünde daha önce paratiroidektomi yapıldığı ve bu hastaların tamamında ameliyat sonrası 24 saat içinde parathormon düzeyinde anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir. Buna karşın histopatolojik incelemede adenomun çıkarılmadığı tespit edilerek hastalar tekrar cerrahi için yönlendirilmiştir. Aynı zamanda paratiroid düzeylerindeki düşüş oranıyla kalsiyum düzeylerindeki düşüş oranı arasında bir korelasyon istatistik olarak gösterilemediği gibi, hedef kalsiyum düzeyine ulaşılan hastaların parathormon düzeyleri de diğer hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmamıştır. Bu durum özellikle bu hasta grubunda parathormon düzeylerinin klinik olarak yanıtıcı olabileceğini ortaya koymaktadır. Paratiroid adenomunun çıkarıldığı durumda ise parathormon düzeylerinden bağımsız olarak klinik olarak iyileşmenin tama yakın olarak sağlanabildiği görülmüştür.

Çalışmamızda 25 hastada rekürren sinir monitörizasyonu yapıldığı görüldü. Sinir monitörizasyonunun özellikle 2018 yılı içinde yapılan hastaların tamamında tercih edilmesi, bu yöntemin giderek rutin kullanıma girdiğini düşündürmektedir. Sinir monitörizasyonunun rutin kullanıma girmesiyle özellikle de komplikasyon riskini arttırma endişesi ve malpraktis riskinin yarattığı stresin azalması, tipik adenom görünümünün tespit edilemediği hastalarda bilateral boyun eksplorasyonun daha güvenli bir şekilde yapılması mümkün olabilecektir. 1381 sinir monitörizasyonunun incelendiği bir çalışmada da sinir monitörü kullanımının bilateral cerrahiye geçişte cerrahın yaklaşımını doğrudan etkileyebileceği belirtilmiştir (12).

Çalışmamız histopatolojik olarak paratiroid adenomu tespit edilen hastaları kapsadığı için adenomun ameliyat öncesi inceleme ve ameliyat sonrası takibiyle ilgili veriler sunabilmiştir. Buna karşın adenom dışı patolojik tanılar alan paratiroidektomi hastalarının çalışma dışı bırakılması, her ne kadar sık karşılaşılsa da, hiperplaziye bağlı primer hiperparatiroidi hastalarıyla ilgili fikir vermekten yoksundur.

Primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi oldukça düşük komplikasyon oranları ve oldukça yüksek başarı oranlarıyla güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Ameliyat yöntemi tercihinde eğilim minimal invaziv hedefe yönelik cerrahi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ameliyat öncesi subtraksiyon sintigrafi ve ultrasonografinin etkin bir şekilde kullanımı ameliyat öncesi paratiroid adenomunun yerini yüksek doğruluk oranlarıyla belirlemekte ve bu sayede bilateral boyun eksplorasyonu gereksinimini azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009;374(9684):145-158.
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, ve ark. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99:3561-3569.
3. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surgery*. 2015;4(5):410-9.
4. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, ve ark. The value of 99mTc-sestamibi SPECT/CT overconventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46:248-252.
5. Wilhelm SM, Wang TS, Lee JA, ve ark. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surgery*. 2016;151:959-968.
6. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery*. 1988;104:1121-1127.
7. Pruhs ZM, Starling JR, Mack E, ve ark. Changing trends for surgery in elderly patients with hyperparathyroidism at a single institution. *The Journal of Surgical Research*. 2005;127:59-62.
8. Frank E, Ale-Salvo D, Park J, Liu Y, Simental AJ, Inman JC. Preoperative imaging for parathyroid localization in patients with concurrent thyroid disease: A systematic review. *Head & Neck*. 2018;40(7):1577-1587.
9. Desiato V, Melis M, Arnato B, ve ark. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery: A literature review. 2016;28(1):84-93.
10. Moreno MA, Callender GG, Woodburn K, ve ark. Common locations of parathyroid adenomas. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(4):1047-51.
11. Fang C, Konstantatou E, Mulholland NJ, ve ark. A retrospective review of the role of B-mode and color Doppler ultrasonography in the investigation of primary hyperparathyroidism: Features that differentiate benign from malignant lesions. *Ultrasound*. 2018;26(2):110-117.
12. Randolph GW, Kamani D. Intraoperative electrophysiologic monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid and parathyroid surgery: Experience with 1,381 nerves at risk. *The Laryngoscope*. 2017;127(1):280-286.

New Predictive Markers For Benign Endometrial Lesions: Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratio

Bening Endometrial Lezyonlar İçin Yeni Öngörücü Parametreler: Platelet Lenfosit Oranı ve Nötrofil Lenfosit Oranı'

Öz

Amaç: Endometrial polip (EP) ve endometrial hiperplazi (EH) anormal uterin kanamaların en sık sebeplerindedir. Bu çalışmanın amacı EP ve EH ayrımında inflamatuvar belirtiler olan nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) kullanımını değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışmaya 108 EP'li ve 80 atipisi olmayan EH'li hasta retrospektif olarak dahil edildi. Her hastadan 10 cc venöz kan örneği alındı. Hemogloblin, MCV (mean corpuscular volume), RDW (red cell distribution width), MPV (mean platelet volume), lenfosit, platelet, nötrofil, plateletcrit NLO ve PLO değerleri kaydedildi.

Sonuçlar: NLO, EP grubunda 2.8 ± 2.79 bulunurken, EH grubunda 2.2 ± 1.30 idi. ($P=0.022$). PLO değeri ise EP grubunda 157.74 ± 83.14 ve EH grubunda 139.87 ± 59.20 bulundu ($P=0.024$). PLO ve NLO oranı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı.

Sonuç: EH ve EP'yi patolojik tanı öncesi, kolay ulaşılabilen, basit, tekrarlanabilir ve ucuz bir metod olan NLO ve PLO ile ayırmak mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Hiperplazi, inflamasyon, polip

Abstract

Aim: Endometrial polyps (EP) and endometrial hyperplasia (EH) are the two of the most common causes of abnormal uterine bleeding. The aim of this study to evaluate the differentiation of EP and EH in patients by using neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) which are inflammatory markers.

Methods: This retrospective study consists of 108 patients diagnosed with EP and 80 patients diagnosed with EH without atypia. Ten cc of venous blood sample from every patient. Hemoglobin, MCV (mean corpuscular volume), RDW (red cell distribution width), MPV (mean platelet volume), numbers of lymphocytes, neutrophils, platelets, plateletcrit. NLR and PLR values were recorded.

Results: NLR values were found as 2.8 ± 2.79 in EP group and 2.2 ± 1.30 in EH group. ($P=0.022$). PLR values were 157.74 ± 83.14 in EP group and 139.87 ± 59.20 in EH group ($P=0.024$). There were significant differences in terms of PLR and NLR values.

Conclusion: EH and EPs can be differentiated before the intervention with NLR and PLR which are simple, easily accessible, repeatable and inexpensive methods.

Keywords: Hyperplasia, inflammation, polyp

Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU*0000-0002-6381-8059

Yelda DERE**0000-0003-0238-2236

*: Mugla Sitki Kocman University Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Mugla, Turkey

** : Mugla Sitki Kocman University Training and Research Hospital, Department of Pathology, Mugla, Turkey

Yazışma Adresi: Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU

Mugla Sitki Kocman University Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Mugla, Turkey

E-mail: drsezenkoseoglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.04.2019

Kabul Tarihi: 28.05.2019

Introduction

Abnormal uterine bleeding is one of the most common gynecologic symptoms in women. A new classification was designed by Menstrual Disorders Working Group within the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) in 2011 for reasons of abnormal uterine bleeding(1). The classification system is stratified into nine basic categories that are arranged in forming the acronym PALM-COIN: polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial dysfunction, iatrogenic, and "not otherwise classified". According to this classification endometrial polyps and endometrial hyperplasia are the two of the most common causes of abnormal uterine bleeding.

Endometrial polyps (EP) are hyperplastic overgrowths of endometrial glands and stroma that form a polypoid projection from the surface of the endometrium. The incidence rate is 10-24% (2).

Normal endometrium has a ratio of glands to stroma as 1/1. Endometrial hyperplasia (EH) is a pathological condition characterized with hyperplastic endometrial glands (3). The last update of WHO (World Health Organization) classification defines two categories of EH; hyperplasia without atypia and atypic hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia (4). When the gland to stroma ratio changes in favor of the glandular component and menstrual changes, late secretory phase and carcinoma were excluded, the lesion is called as hyperplasia. As defined by WHO, in EH without atypia, the hyperplastic glands show no signs of atypia (nuclear pleomorphism, stratification, nuclear anaplasia).

Although saline infusion sonogram (SIS) or diagnostic hysteroscopy is suggested for the diagnosis of endometrial polyps, they are usually seen as increased endometrial thickening in transvaginal ultrasonography. The diagnosis of endometrial polyp and endometrial hyperplasia is based upon the histopathologic evaluation of the specimen.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) which obtained from complete blood count (CBC) in peripheral blood are nonspecific markers of inflammation. The immune response and inflammatory processes play an important role in the development of tumors (5). Endometrial polyps which are benign tumors of the endometrium are reported as related with chronic inflammation associated metabolic syndrome and obesity in the literature (5, 6).

In this study we aimed to evaluate the differentiation of EP and EH in patients applied with abnormal uterine bleeding and diagnosed with endometrial thickening ultrasonographically by using NLR and PLR which are simple, cheap and easily accessible inflammatory response indicators.

Material Methods

This retrospective cross-sectional study consists of 108 patients diagnosed with EP and 80 patients diagnosed with EH without atypia based on their endometrial biopsy report from pathology department between January 2016 and January 2018 at a tertiary hospital. The study protocol was approved from the ethics committee of the Mugla Sıtkı Koçman University.

All patients applied with abnormal menstrual bleeding: menorrhagia, metrorrhagia, menometrorrhagia or/and postmenopausal bleeding. All patients' menopausal status were collected from hospital database. Gynecological examination, transvaginal ultrasonography and CBC were routinely performed for every patient before endometrial sampling. All patients had thickened endometrial thickness (>14 mm) in transvaginal ultrasonography. Premenopausal patients were examined in follicular phase.

The exclusion criterias were; cervical, ovarian and endometrial cancers or endometrial precancerous lesions such as endometrial intraepithelial neoplasia/complex hyperplasia with atypia, other non-gynecological malignancies, hematological diseases, acute infection with elevated neutrophile and lymphocyte level, inflammatory disease, hormone replacement therapy, oral contraceptive or tamoxifene users. After the initial evaluation, all patients had undergone endometrial curettage for endometrial sampling; with locale anesthesia or sedation.

Ten cc of venous blood sample from every patient was assessed by automatic hemogram analysis device (Symex, XM-1000, SA01, Germany). Hemoglobin, MCV (mean corpuscular volume), RDW (red cell distribution width), MPV (mean platelet volume), numbers of lymphocytes, neutrophils, platelets and plateletcrit were noted. NLR value was calculated by dividing number of neutrophils to number of lymphocytes. PLR value was found by dividing number of platelets to number of lymphocytes.

The endometrial samples were assessed by the pathologists. Lesions showing polypoid extensions to the endometrial cavity consisting cystic endometrial glands, endometrial stromal cells and thickened blood vessels were diagnosed as EP. EH without atypia was diagnosed upon increased number of cystic endometrial glands showing no atypical nuclear features within a limited endometrial stroma with no protrusion.

The clinical features of both groups were compared with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The normality of data distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov test. The differences between the means of the variables were tested with two independent samples t-test if the distribution of the variables were normal. Chi-square test was used to evaluate the categorical variables. The level of significance was set at $P < 0.05$.

Results

From the total number of 188 patients; 83 (44.14%) patients were premenopausal and 105 (55.86%) were postmenopausal. Among all cases; 108 (57.44%) were diagnosed with EP and 80 (42.56%) were diagnosed with EH without atypia. The demographic data of the patients were summarized in Table 1. Patients diagnosed with endometrial polyp was much younger which was statistically confirmed ($P < 0.001$). Postmenopausal patients formed 83.8% and 35.2% of EH and EP respectively with significant difference ($P < 0.001$).

The mean of the hemoglobin level was found as 11.8 ± 1.6 in EP group and 12.6 ± 1.4 in EH group. Hemoglobin levels were significantly different among both groups ($P = 0.044$). Other hematologic data of the patients were given in Table 2.

NLR values were found as 2.8 ± 2.79 in EP group and 2.2 ± 1.30 in EH group. NLR value was significantly higher in EP group when compared with EH group. ($P = 0.022$)

Table 1. Demographic features of the patients

	Group 1 (EP group) (n=108)	Group 2 (EH group) (n=80)	P value
Age* (years)	48.26±10.30	50.76±5,59	<0.001
Menopausal status			
-Premenopausal (n, %)	70 (64.8)	13 (16.2)	<0.001
-Postmenopausal (n, %)	38 (35.2)	67 (83.8)	

*: data were given as mean±standard deviation

Table 2. Hematologic parameters of the groups

	Grup 1 (EP group) (n=108)	Grup 2 (EH group) (n=80)	P value
Hemoglobin (gr/dl)*	11.8±1.6	12.6±1.4	0.044
Platelets (µL)*	277000±77.96	282000±64.58	0.356
MCV (fL)*	83.3±6.6	84.2±5.8	0.080
RDW (%)*	14.8±2.3	14.6±2.3	0.287
MPV (fL)*	10.8±0.96	10.8±1.09	0.325
PCT (%)*	0.30±0.73	0.30±0.65	0.350
Lymphocytes (µL)*	2005.5±622	2223.2±648	0.971
Neutrophils (µL)*	4607.2±1965	4556±2034	0.691
Platelet/lymphocytes ratio* (PLR)	157.74±83.14	139.87±59.20	0.024
Neutrophil/lymphocytes ratio* (NLR)	2.8±2.79	2.2±1.30	0.022

gr: gram, dl: desiliter, RDW: red cell distribution width, MCV: mean corpuscular volume, MPV: mean platelet volume, PCT: plateletcrit, fL: femtoliter, µL: microliter

*: data were given as mean±standard deviation

PLR values were 157.74 ± 83.14 in EP group and 139.87 ± 59.20 in EH group with showing statistically significant difference between both groups ($P = 0.024$).

No statistically significant difference was detected for other hematological parameters between the groups.

Discussion

The relationship between tumor biology and inflammation has been the focus of many studies worldwide for years. The microenvironment of tumors consist of various inflammatory cells or biomarkers such as leukocytes, cytokines, complement components (7, 8). Complete blood counts may hinder clues that may be used in diagnosis and prediction of inflammation. A complete blood count is a cheap, easy, repetitive and practical measure that may provide information about inflammatory markers. White blood cell (WBC) count is one of the common useful inflammatory marker in clinical practice. In addition to WBC; NLR and PLR which can be calculated from complete blood count are recently being studied for using in diagnosis and follow up of various malignancies even endometrial cancer.

EP are the most frequent intrauterine benign tumors. Endometrial polyps are localized hyperplastic overgrowths of endometrium that contain both endometrial glands and stroma. Their prevalence generally increases after menopause, but EPs can also be frequently found in pre-menopausal women (9).

In our study, EPs were more commonly found in premenopausal women in accordance with the literature. They are characterized with benign endometrial glands and stroma with thick wall vessels. Based on this data, we found that PLR and NLR values, which are indicative of chronic inflammation, were higher in patients with EP compared to patients with EH.

In the study, which evaluated the results of endometrial cancer, EH and normal endometrial biopsies in 2014, it was emphasized that PLR and NLR may be useful markers of management of endometrial pathologies although PLR value is not statistically significant among groups (10). Preoperative high platelet values were found to be associated with cervical involvement and poor prognostic factors in endometrial cancer the necessity of radical hysterectomy in these patients 16828847. Furthermore, MPV and RDW have diagnostic and prognostic significance in endometrial cancer (11, 12). In addition to its widespread use in endometrial cancer, Cakmak et al. found that NLR and PLR values were found to be high in endometrial hyperplasia when compared with non-atypia EH, atypia EH and non-EH groups in their study. They emphasized the NLR and PLR may be used as a predictor of atypical EH in patients with abnormal uterine bleeding (13). In our study NLR and PLR values were lower in EH group than in EP group. A recent study found that endometrial inflammation was associated with an aberrant up-regulation of aromatase activity in endometrial mucosa. This proliferative stimuli due to chronic inflammation may result in the development of local endometrial projections such as EP (14). And also in a study held by Cicinelli et al. the majority of EPs were positive for CD-138 staining, suggesting a possible hidden association between chronic inflammation and EPs (15). In our study, NLR and PLR values were found to be higher in the EP group accompanied by possible subclinical inflammation supporting the study of Cicinelli et al.

Considering that EPs may transform into malignancy especially in postmenopausal women up to 9%, we think that the high PLR and NLR values in our EP group are a result of the inflammatory response in the tumor microenvironment. (16-18) in the tumor microenvironment, EPs are associated with metabolic syndrome and insulin resistance (5, 6, 19, 20). Increased waist circumference, BMI (body mass index), metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension have been shown to increase endometrial proliferation in recent studies (20). As metabolic syndrome and obesity is associated with chronic low-level inflammation the increased NLR and PLR levels may be seen due to this phenomenon (21) To the best of our knowledge, there is no study evaluating the location of inflammatory markers in EPs. But our study has several limitations. Firstly, our study group was designed retrospectively and due to this other demographic data of the patients could not be obtained. If more number of cases with endometrial cancer and endometrial hyperplasia can be added the results may be more significant. However, the high number of our patients and the fact of being the first study focusing benign endometrial lesions are the strengths of our study and we think that our results may enlighten the way of different larger studies. In conclusion, it was found that NLR and PLR values were higher in EPs than EH. The reason for this elevation is that EP is a benign tumoral formation accompanied with chronic expression in its microenvironment, a subclinical endometrial inflammation and systemic inflammation associated with increased metabolic syndrome and its components. In premenopausal and postmenopausal patients, EH and EPs, which present with sonographic endometrial thickening and clinically confuses with each other can be differentiated before the intervention with NLR and PLR which are simple, easily accessible, repeatable and inexpensive methods

References

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):3-13.
2. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(8):992-1002.
3. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017;16(3):107-111.
4. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. WHO press; 2014;125-126.
5. Ozkan NT, Tokmak A, Guzel AI, Ozkan S, Cicek MN. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55(3):274-278.
6. Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(5):937-941.
7. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med* 2010;10(4):369-373.
8. Mantovani A, Garlanda C, Allavena P. Molecular pathways and targets in cancer-related inflammation. *Ann Med* 2010;42(3):161-170.
9. Lasmar RB, Dias R, Barrozo PR, Oliveira MA, Coutinho Eda S, da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2008;89(6):1803-1807.
10. Ural UM, Sehitoglu I, Tekin YB, Sahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(3):445-448.
11. Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, Isikci T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(3):301-304.
12. Kemal Y, Demirag G, Bas B, Onem S, Teker F, Yucel I. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(5):823-827.
13. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, Ozsoy Z, Nacar M, Koseoglu D. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58(2):157-161.
14. Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, Word RA, Mendelson CR. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology* 2008;149(3):1190-1204.
15. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2019 (Epub ahead of print).
16. Ghoubara A, Price MJ, Fahmy MSE, Ait-Allah AS, Ewies A. Prevalence of hyperplasia and cancer in endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Post Reprod Health* 2019 (Epub ahead of print)
17. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:121-124.
18. Kuribayashi Y, Nakagawa K, Sugiyama R, Motoyama H. Frequency of endometrial cancer and atypical hyperplasia in infertile women undergoing hysteroscopic polypectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(9):1465-1471.
19. Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Delmanto LR, Nahas-Neto J, Nahas EA. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause* 2016;23(7):759-764.
20. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Kayhan Tetik B, Yavuz FA. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol* 2019;39(2):176-183.
21. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol* 2018;40(2):215-224.

Ekstrakorporeal Kardiyopulmoner Resüsitasyonun Akut Miyokard Enfarktüs Arrestinde Başarılı Uygulanması: Uzamış KPR'da İnsan mı, Makine mi?

A Successful Procedure of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Acute Myocard infarction arrest: Prolonged CPR with human, with machine?

Öz

Giriş: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) de pompa yetersizliğine bağlı kardiyojenik şokun önemli bir mortalite ve komplikasyon sebebi olduğu, perkutan koroner girişim (PKG) ile tedavisi sınıf 1a olarak önerildiği bilinen akut koroner sendrom türüdür.

Olgu Sunumu: Bu bildirimizde STEMI nedeniyle acil olarak LAD stent uygulanan, daha sonra yoğun bakım takiplerinde kardiyak arrest gelişen ve ekstrakorporeal kardiyopulmoner resüsitasyon uyguladığımız 48 yaşında erkek hastayı sunmayı amaçladık.

Sonuç: Kardiyak arrestin hastane içinde olduğu durumlarda, kardiyopulmoner resüsitasyona(KPR) beklenen yanıt alınamıyorsa ise ekstrakorporiyal KPR uygulanmasının başarı şansını yükselteceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, kardiyak arrest, ekstrakorporeal kardiyopulmoner resüsitasyon

Abstract

Introduction: ST elevated myocardial infarction(STEMI) is a derivation of acute coronary syndrome that is known as can be associated with mortality and complications with cardiogenic shock to due decreased ventricular ejection also to be treated with percutaneous coronary intervention (PCI) therapy as class 1a.

Case Report: We aimed to present a 48-year-old male patient who was performed extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in the intensive care unit after a primary LAD percutaneous stent implantation with a diagnosis of ST elevated myocardial infarction.

Conclusion: If the cardiac arrest occurs in the hospital and the cardiopulmonary resuscitation(CPR) does not have the expected response, the applying extracorporial-CPR(e-CPR) may increase the chances of success.

Keywords: ST elevated myocard infarction, cardiac arrest, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation.

Giriş

Kardiyojenik şok ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) komplikasyonları içinde bilinmekte olup intra-aortik balon pompası(İABP) sınıf 2a, sol ventriküler destek sistemleri(SVDS) AHA 2013 kılavuzunda, sınıf 2b dahilinde kullanılabilir(1). Gene ESC 2017 STEMI kılavuzunda İABP sadece mekanik komplikasyonlar ile birlikte olan hemodinamik instabilite yada kardiyojenik şok durumunda sınıf 2a ve C kanıt düzeyi ile önerilmekte ve perkütanlar dahil SVDS gibi kısa süreli mekanik dolaşım destek cihazları (EKMO dahil) inotrop, sıvı desteği ve İABP'yi içeren terapi standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda sınıf 2b ve C kanıt düzeyi ile faydaları sınırlıdır olarak bildirilmiştir(2)

Mert Pehlivan ALTIN*0000-0002-0132-4096

Emre ÖZDEMİR*0000-0003-0034-3022

Börteçin EYGİ**0000-0002-4684-0860

N. Utkan TUNCA**0000-0001-8876-3149

Habib ÇAKIR**0000-0002-9968-5198

İsmail YÜREKLİ**0000-0002-4539-2736

*Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Mert Pehlivan ALTIN

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

E mail: mert-altin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.02.2019

Kabul Tarihi: 25.03.2019

Kardiyojenik şok ve arrest sonrası, hastane içi yapılan kardiyopulmoner resüsitasyonlarda (KPR) sağ kalım, hastane dışında yapılan KPR'lere göre daha fazladır. Son dönemde geriye döndürülebilir kardiyak arrest olan hastalarda ekstrakorporiyal KPR(e-KPR) uygulamaları ön plana çıkmaya başlamıştır. Sargın ve ark. e-KPR da en önemli endikasyonun geriye döndürülebilir neden olması gerektiğini bildirmişlerdir (3).

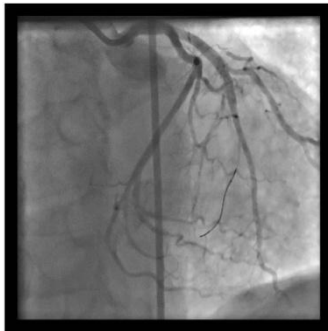
Bu yazıda anterior myokard infarktüsü(MI) nedeniyle acil olarak LAD stent uygulanan, daha sonra kardiyak arrest nedeniyle yoğun bakım ünitesinde e-KPR uyguladığımız 48 yaşında erkek hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu

Bilinen bir kronik hastalığı olmayan 48 yaşındaki erkek hasta anterior ST elevasyonlu miyokard infarktüsü(STEMI) tanısı ile tarafımıza sevk edildi. Kardiyojenik şok tablosunda koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastanın geliş kan basıncı 90/40 mmHg idi. Hastaya pozitif inotrop tedavisi başlandı. Hasta acil şartlarda koroner anjiyografi işlemine alındı. Koroner anjiyografide LAD proksimalde total oklüzyon saptandı(Şekil 1). RCA ve CX' de nonkritik darlıklar saptandı. Hastaya acil LAD proksimaldeki oklüzyona başarılı perkütan koroner girişim(PKG) uygulandı (Şekil 2).



Şekil 1- Akut anterior miyokard enfarktüsüne neden olan total LAD lezyonu görülmektedir.



Şekil 2 -LAD lezyonuna başarılı stent implantasyonu sonrası akımın sağlandığı izlenmektedir.

PKG sonrası koroner yoğun bakım ünitesine alınan hastada kardiyojenik şok tablosunun devam etmesi üzerine İABP takıldı. İnotrop tedavi+İABP desteğine rağmen kardiyojenik şok tablosu devam eden hastada ani kardiyak arrest gelişti. Hasta hemen entübe edilerek, mekanik KPR 'ye başlandı. KPR'nin 10. dakikasında cevap alınamaması üzerine kalp yetmezliği ekibine haber verildi, konsültasyon sonrası e-KPR kararı alındı. Kalp ve damar cerrahisi ekibi tarafından mekanik KPR işlemi devam ederken hastaya yatak başı perkütan sağ femoral arter-sol femoral ven olarak veno-arteriyel ekstrakorporal membran oksijenatör(EKMO) takıldı. EKMO desteğinde normal sinüs ritmi elde edildi. Takiben 100/60 mmHg kan basıncı değerleri elde edildi. Hasta kardiyak arrest sonrası ikinci günde ekstübe edildi. Takiben inotrop destekleri ve İABP desteğinden ayrıldı. 14 gün EKMO desteğinde takip edilen hasta 14. günde EKMO desteğinden ayrıldı. Hasta servise alındı.

Tartışma

KPR'da 20. dakikadan sonra başarı şansı oldukça düşmektedir, bunun nedeni eksternal kardiyak masaj ile düşük kardiyak debili akım elde edilmektedir(4). Buda KPR uygulanan hastalarda myokardiyal disfonksiyonun daha da ilerlemesine neden olacaktır. Bu nedenle son yıllarda EKMO uygulamalarının yaygınlaşması ve artan tecrübe ile orantılı olarak EKMO'nun KPR'de kullanımı gündeme gelmiş ve bu uygulama e-KPR olarak adlandırılmıştır. e-KPR uygulanmasında en önemli belirleyici etken, arrest nedeninin geriye döndürülebilir bir neden olmasıdır(5). Gene 2017 ESC kılavuzunda geriplanda kalsa da, 2013 Amerikan kılavuzları sol ventiküler destek cihazlarını MI nedeni kardiyojenik şok varlığında İABP sonrası sınıf 2b ile önermektedir ve EKMO da bu sınıfa dahildir(1,2). Olgumuzda MI nedeni geriye döndürülebilir bir neden olması nedeniyle e-KPR uygulanmasına karar verildi. Ayrıca arrest yoğun bakım ünitesinde gerçekleşti. Bu nedenle e-KPR uygulanma kararında çok fazla tereddüt yaşanmadı. Hastanemizde kalp yetmezliği ekibi olduğu için bu karar kalp yetmezliği ekibi tarafından alındı. Kalp yetmezliği ekibi olmayan hastalarda bu karar kalp ekibi (kardiyolog ve kalp damar cerrahisi) tarafından alınmalıdır. Bu kararı almada zaman önemli olduğu için ekipler bu yönden dinamik olmalı ve acil eylem planlarını önceden hazırlamalıdır.

e-KPR'de kanülasyon yeri için kolay ulaşılabilir ve hızlı yapılabilir olması nedeniyle perkütan femoral arter ve ven kullanılmaktadır. Eksternal kardiyak masaj yapılırken femoral nabız zayıf olması nedeniyle arteriyel ponksiyon zor olabilmektedir. Bu nedenle perkütan femoral arter kanülasyonu yapılırken ultrason kullanımı devreye girmiştir. Fakat bir ekip KPR uygularken ultrason ile femoral arter bulunması da kolay değildir. Ayrıca bu komplike müdahale içinde kanülasyon işlemi sırasında steriliteye dikkat etmek oldukça önemlidir. KPR'de sağlanan kardiyak debi yetersizliği nedeni ile göllenmeye bağlı perkütan femoral ven kanülasyonu nispeten daha kolay olmaktadır. Olgumuzda da kanülasyon için femoral arter ve ven tercih edildi. Kanülasyon işlemine bağlı komplikasyon görülmedi.

D'Arrigo ve ark. e-KPR'ın başarılı olup olmayacağını ön görmek için bazı faktörlerin faydalı olacağını bildirmişlerdir(6). Buna göre yoğun bakım ünitesinde arrest olan, e-KPR öncesi laktat ve serum kreatin değerleri çok yükselmeyen hastalarda e-KPR daha barlı bulunmuştur(6). Gene e-KPR ile böbrek fonksiyonlarının korunduğu da Yuan ve ark. yaptığı bir hayvan çalışmasında gösterilmiştir(7).

Bu da e-KPR ile konvansyonel KPR'a kıyasla perfüzyonu daha iyi sağlamaktadır. Bizim olgumuzda da arrest yoğun bakım ünitesinde gerçekleşti ve serum kreatinin değerlerinde artış olmadı. Hasta başarılı şekilde EKMO desteğinden ayrıldı.

Sonuç

Geriye döndürülebilir bir neden olan, arrestin hastane içinde olduğu ve hemen müdahale edildiğine emin olunan durumlarda, KPR'ye beklenen yanıt alınamıyorsa ve ekip deneyimli ise e-KPR uygulanmasının başarı şansını yükselteceğini düşündürmektedir.

Bilgilendirme

Yazarlar hiçbir çıkar çatışması olmadığını teyyid eder. Tüm işlemler hasta ve yakınların sözel ya da yazılı onamı ile yapılmıştır.

Kaynaklar

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61(4): e78-140.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 39.2 (2017): 119-177
3. Sargın M, Kuplay H, Aka SA. Ekstrakorporeal kardiyopulmoner resüsitasyon. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics 2017;9(3):288-92.
4. Chandra NC. Mechanisms of blood flow during CPR. Ann Emerg Med 1993;22:281-8
5. Robinson A, Rali AS, Shah Z, et al. Cardiopulmonary arrest and extracorporeal membrane oxygenation: Case report and review. Indian Journal of Critical Care Medicine 2018 ;22(7): 544.
6. D'Arrigo S, Cacciola S, Dennis M, et al. Predictors of favourable outcome after in-hospital cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2017 ;121:62-70.
7. Yuan XL, Li CS, Zhang Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Improving Survival and Alleviating Kidney Injury in a Swine Model of Cardiac Arrest Compared to Conventional Cardiopulmonary Resuscitation. Chinese medical journal 2018; 131(15) : 1840.

Distal Özofagusta Heterotopik Gastrik Mukoza (İnlet Patch): Olgu Sunumu

Heterotopic Gastric Mucosa At Distal Esophagus (Inlet Patch): Case Report

Cenk YAZKAN*0000-0002-4252-8490

Özcan DERE*0000-0002-5589-4326

Yelda DERE0000-0003-0238-2236**

Okay NAZLI*0000-0001-8500-5510

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel

Cerrahi Anabilim Dalı

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji

Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:Cenk YAZKAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

E-Mail: cenkyzkn@gmail.com

Özet

Heterotopik gastrik mukoza (HGM); gastrik mukozanın gastrointestinal sistemin herhangi bir yerine ektopik olarak yerleşmesi ile tanımlanabilir. HGM sıklıkla özofagusun proksimal kesiminde görülmektedir ancak daha az sıklıkla orta ve distal özofagusta da görülebilir. Bu çalışmada daha az sıklıkla görülen distal özofagus yerleşimli heterotopik gastrik mukoza olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Heterotopik gastrik mukoza, inlet patch , özofagus

Summary

Heterotopic gastric mucosa (HGM) can be defined as the ectopic placement of gastric mucosa in any part of the gastrointestinal tract. HGM is frequently seen in the proximal segment of the esophagus, but less frequently in the middle and distal esophagus. In this study, a case of heterotopic gastric mucosa with distal esophagus located less frequently is presented.

Keywords: Heterotopic gastric mucosa, inlet patch, esophagus

Giriş

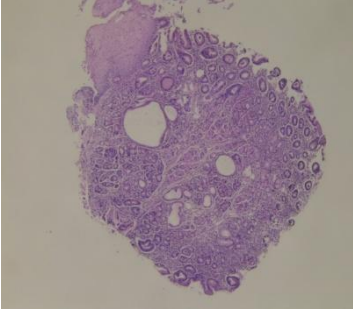
Heterotopik gastrik mukoza (inlet patch), ilk kez Schmidt tarafından tanımlanmıştır(1). Gastrik mukozanın gastrointestinal sistemin herhangi bir yerine ektopik olarak yerleşmesi ile tanımlanabilir. Klinik açıdan bu hücrelerin asit salgılaması sonucu web, striktür, ülser, fistül gibi patolojik durumlar ortaya çıkabilir(1-2). Heterotopik gastrik mukoza nadiren bazı olgularda servikal özofageal adenokarsinomaya malign progresyon gösterebilir(3). HGM sıklıkla özofagusun proksimal kesiminde görülmektedir ancak daha az sıklıkla orta ve distal özofagusta da görülebilir(4). Olgumuzda distal özofagus yerleşimli olarak ortaya çıkmaktadır. HGM sıklıkla asemptomatik olarak görülür, yapılan üst gis endoskopilerde rastlantısal olarak karşılaşılabılır. HGM'nin tanımlanmış insidansı endoskopik çalışmalarda %1-13.8 arasında değişmektedir(5). İnsidans farklılıklarında endoskopistin deneyimi, işlemin optimal şartlarda yapılamaması, HGM'nin kolaylıkla gözden kaçabilecek bir lezyon olması önemlidir. HGM için kabul edilmiş standart bir tedavi modalitesi yoktur. Özellikle argon lazer plazma koagülasyonu uygulanan olgularda striktür oluşumunun azaldığı görülmüştür. Cerrahi tedavi striktür gelişen olgularda tercih edilmektedir. Bu çalışmada daha az sıklıkla görülebilmesi nedeni ile distal özofagus yerleşimli inlet patch olgusu ve kliniğimizde 2013-2018 yılları arasında yapılan üst gis endoskopilerinde inlet patch rastlanma sıklığı vurgulanmak istenmiştir. Bu çalışmanın olgu sunumu haline getirilme aşamasında hastadan onam alınmıştır.

Geliş Tarihi: 11.03.2019

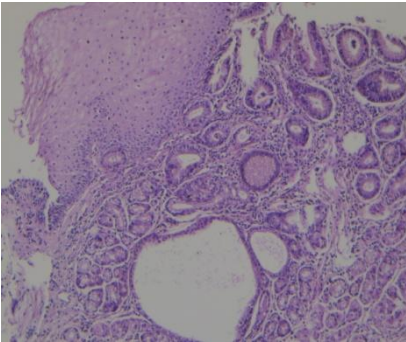
Kabul Tarihi: 13.05.2019

Olgu

38 yaşında erkek hasta dispeptik şikayetler nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Hastadan alınan anamnezde, şikayetlerinin yaklaşık bir yıldır devam ettiği, hastaya proton pompa inhibitörü başlandığı ancak şikayetlerinde azalma olmadığı öğrenildi. Şikayetlerinin devam etmesi üzerine tarafımıza başvuran hastaya üst gis endoskopisi istendi. Yapılan üst gis endoskopide kardiyaözofageal bileşkenin hemen üzerinde bir cm'lik bir alanda inlet patch izlendiği ve bu bölgeden endoskopik biyopsiler gönderildiği raporlandı. Hastanın endoskopik biyopsi sonucu inlet patch ile uyumlu geldi, H.pylori pozitifliği gözlemlendi, intestinal metaplazi ise saptanmadı (Resim1,2). Hastaya klaritromisin+lansoprazol+amoksisilin tedavisi 14 gün uygulandı. İki aylık lansoprazol tedavisi sonrasında hasta kontrole çağrıldı, şikayetlerinde belirgin düzelme olduğu görüldü. Poliklinik ve endoskopi kontrolü önerilerek hasta takibe alındı.



Resim 1: Özofageal skuamöz epitel altında gastrik mukoza varlığı, HE, X40



Resim 2: Skuamöz epitel-gastrik glandlar geçişi, HE,X40

Tartışma

Heterotopik gastrik mukoza(HGM), gastrik mukozanın gastrointestinal sistemin herhangi bir yerine ektopik olarak yerleşmesi ile tanımlanabilir. İlk olarak 1805 yılında Schmidt tarafından proksimal özofagusta yerleşik ektopik gastrik mukoza için tanımlanmıştır(1). Sıklıkla proksimal özofagusta yerleşimlidir, distal özofagus yerleşimi ise çok daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgumuzda da distal özofagus yerleşimli olması açısından ayırd edicidir. Endoskopik olarak 2-3 mm boyutlarında olabileceği gibi 4.5 cm' e kadar ulaşabilen dev inlet patch olgularına da rastlanabilmektedir(4).

Olgumuzda bir cm'lik bir alanda görülmüştür. Makroskopik olarak, koyu pembe veya somon rengi kadifemsi olarak görülebilmektedir. Tek bir parça veya multipl parçalar halinde olabilir ancak özofagusu sirküler şekilde çepeçevre de sarabilmektedir. Olgumuzda koyu pembe görünümde olup lümeni çepeçevre sarmamıştır.

Literatür verilerine bakıldığında HGM'nin insidansının %1 ile %13.8 arasında değişebildiği görülmektedir(5). İnsidans farklılıklarında endoskopistin deneyimi ve dikkati ön plana çıkmaktadır. Özellikle skop geri çekilirken pek çok lezyon gözden kaçabilmektedir. Kliniğimizde 2013-2018 yılları arasında yapılan üst gis endoskopilerinde üç olguda histopatolojik olarak tanımlanmış HGM'ye rastlanmıştır. Olgularımızın ikisi kadın cinsiyetinde, biri erkek cinsiyetinde, ortalama yaşları ise 40'dır. Olgularımızın ikisinde lezyona proksimal özofagusta rastlanırken birinde lezyona distal özofagusta rastlanmıştır. Doktora başvuru nedeni %66.7 disfaji, odinofaji ve ağrı, %33.3 dispeptik şikayetlerdir. Lezyonlara üst gis endoskopileri sırasında rastlantısal olarak tanı konulmuştur. İki olgumuzda H.pylori pozitifliği görülürken bir olguda H.pylori rastlanmamıştır. Her üç olgu için de medikal tedavi ve takip önerilmiştir. Olgularımıza üst gis endoskopisi öncesi proton pompa inhibitörü başlanmıştır ancak şikayetleri gerilememiştir. Bu nedenle tedaviye rağmen dispeptik şikayetleri devam eden ve reflü şikayetleri olan hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopisinde HGM açısından ayrıca taniya gidilmesi gerektiği kanısındayız.

HGM'nin patofizyolojisinde sorumlu tutulan temel faktör ektopik gastrik hücrelerden asid salınımı olmasıdır. Asit salgısı nedeni ile sıklıkla üst özofageal bölgede striktür, ülser, fistül gelişebilmekte bu durumlar klinikte odinofaji , disfaji olarak karşımıza çıkabilmektedir(5). Kronik asit salınımı sonucunda Barret özofagus nadir de olsa adenokarsinom gelişebilmektedir. Bu nedenle HGM varlığı olan olgular, nadir de olsa adenokarsinom gelişebilme riskinden dolayı, endoskopik olarak takip edilmelidir.

Sonuç

Heterotopik gastrik mukozanın genellikle proksimal özofagusta yerleşimli iken distal özofagusta daha nadir de olsa görülebileceği akılda tutulmalıdır. Adenokarsinom gelişebilme riski nedeni ile olgular periyodik olarak takibe alınmalıdır. Tanıda endoskopistin deneyimi, dikkati ve işlemin optimal şartlarda yapılabilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1.Schmidt FA. De mammalium esophagusat queven triculo. Inaugural dissertation; Halle, Bethenea, 1805

2.Tang P, McKinley MJ, Sporrer M, KahnE. Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis. Arch Path Lab Med 2004; 128: 444-447.

3. Lauwers GY, Scott GV, VautheyJN. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in cervical ectopic gastric mucosa: rare evidence of malignant potential of socalled "inlet patch". DigDisSci 1998; 43:901-907.

4.Chong Heng V. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. World J Gastroenterol 2013;19:331-8.

5. Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: Am J Gastroenterol2004 ;99:543-51.

Transvers Kolon Adenokarsinomuna Bağlı Gelişen Gastrokolik Fistül: Olgu Sunumu

Gastrocolic Fistula Related To Transvers Colon Adenocarcinoma: Case Report

Cenk YAZKAN*0000-0002-4252-8490

Cem DÖNMEZ*0000-0002-8828-2289

Özcan DERE*0000-0002-5589-4326

Okay NAZLI* 0000-0001-8500-5510

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Cenk YAZKAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

E-Mail: cenkyzkn@gmail.com

Özet

Gastrokolik fistüller gastrointestinal sistem kanserlerinin nadir komplikasyonlarından birisidir. Bu durum malign süreçlere bağlı gelişebildiği gibi, peptik ülser, crohn hastalığı gibi patolojilere de eşlik edebilir. Malignite görülen hastalarda en sık fistül gelişimi transvers kolon distalindeki ve/veya splenik kolon komşuluğundaki kanserlerde görülmektedir; bu durumun insidansı ise %0.3-0.4 arasında olabilir. Bu yazıda kolon kanserine bağlı gelişen ve distal subtotal gastrektomi, subtotal kolektomi, ileosigmoidal anastomoz, gastrojejunostomi, jejunojejunostomi uygulan bir gastrokolik fistül olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gastrokolik fistül, ileus, kolon kanseri

Summary

Gastrocolic fistulas are one of the rare complications of gastrointestinal system cancers. This may occur due to malignant processes and may also accompany pathologies such as peptic ulcer and crohn's disease. The most common occurrence of fistula in patients with malignancy is seen in cancers adjacent to the distal transverse colon and / or splenic colon; the incidence may be between %0.3-0.4. In this paper, a gastrocolic fistula case was presented that developed based on colon cancer and for which distal subtotal gastrectomy, subtotal colectomy, ileosigmoidal anastomosis, gastrojejunostomy, jejunojejunostomy were implemented.

Keywords: Gastrocolic fistula, ileus, colon cancer

Giriş

Gastrokolik fistüller nadir rastlanan bir durumdur. Bu durum benign sebeplere bağlı olarak karşımıza çıkabileceği gibi malign durumların da bir parçası olabilmektedir. Peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, endoskopik girişimlere bağlı gelişen iyatrojenik yaralanmalar benign sebeplerden bazılarıdır. Malignitelerde ise; mide ve kolon maligniteleri özellikle ön plana çıkmaktadır. Kilo kaybı, diyare, fekaloid kusmalar en önemli semptomlardır. Bu çalışmada transvers kolon adenokarsinomuna bağlı gelişen gastrokolik fistül olgusu sunularak, tümöral süreçlerin bu antitedeki yeri vurgulanmak istenmiştir.

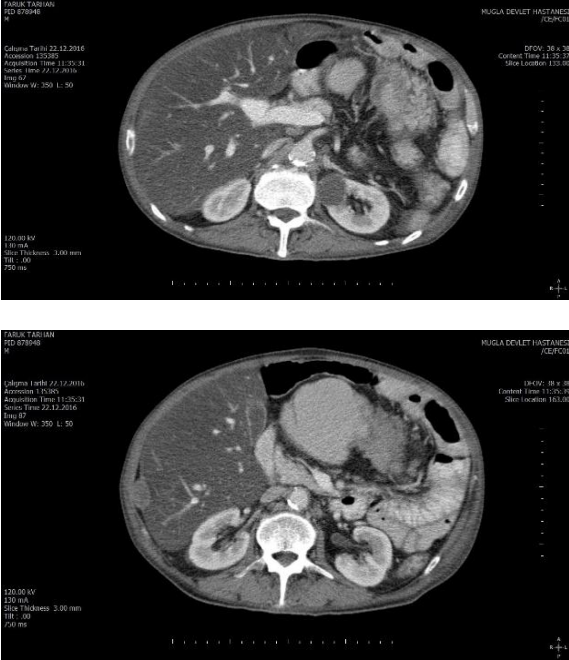
Olgu Sunumu

Bu çalışmanın olgu sunumu haline getirilme aşamasında hastadan onam alınmıştır.

66 yaşında erkek hasta, konstipasyon ve rektal kanama sebebiyle tarafımızca değerlendirildi. 3 aydır mevcut yakınmaları devam eden hastanın sistemik muayenesi normaldi.

Geliş Tarihi: 11.03.2019
Kabul Tarihi: 30.04.2019

Hastaya tarafımızca yapılan kolonoskopide splenik fleksuraya yakın yerleşimli lümeni tamamen tıkayan ve proksimale geçişi izin vermeyen hemorajili kitle lezyonu saptandı. Kitleden multipl biyopsiler alındı. Hastaneye yatış ve ileri tetkik önerildi. Hasta hastaneye yatışı ve ileri tetkikleri kabul etmedi. Kendi rızası ile taburcu edildi. Takip eden 4.günde acil servise başvurdu. İleus ön tanısı ile tarafımıza konsülte edildi. Fizik muayenede batın sol üst kadranda hassasiyet, batında distansiyon mevcuttu. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; lökosit değeri: 11.800, CRP değeri: 31,7 idi. Biyokimya değerlerinde karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz enzimlerinde yükseklik dışında özellik yoktu. Batın ultrasonografisi; "batın içerisinde orta derecede serbest sıvı, splenik fleksuraya yakın yaklaşık 6 cm'lik segmentte duvar kalınlaşması" olarak rapor edildi. Takiben hastaya kontrastlı tüm batın tomografisi istendi. Batın tomografisi; " transvers kolon distalinde, splenik fleksuraya uzanan yaklaşık 9 cm'lik segmentte devam eden lümeni obstrükte etmiş çevre yağ dokuda çizgisel kirlenme ve lenf nodları görülen malign karakterli çepeçevre duvar kalınlaşması" şeklinde yorumlandı(Resim 1).



Resim 1 : Mideye invaze tümoral kitleye ait tomografi görüntüleri

Hasta acil şartlarda opere edildi. Eksplorasyonda splenik fleksuraya yakın yerleşimli kolonu tamamen obstrükte etmiş olan tümoral kitle görüldü. Proksimalde çekum ve ince barsaklar dilateydi. Mide büyük kurvatur ile mevcut lezyon gato halindeydi. Elle bakıda gastrokolik fistül tespit edildi. Hastaya distal subtotal gastrektomi, subtotal kolektomi, ileosigmoidal anastomoz, gastrojejunostomi, jejunojejunostomi yapıldı (Resim 2).



Resim 2 : Distal subtotal gastrektomi, subtotal kolektomi materyali

Histopatolojik inceleme sonucunda; mideye fistülize olan, kolon yerleşimli 8x6x4 cm boyutundaki tümoral kitle orta diferansiye adenokarsinom olarak rapor edildi. Eksize edilen 28 adet lenf nodunun 23'ünde metastaz saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede; CK20(+), CDx2(+), MUC1(+), MUC2(fokal+), CK7(-), MUC5(-), izlenmiş olup, bulgular tümörün primer açısından kolon adenokarsinomu olduğunu düşündürdü. Yine histopatolojik incelemede; tümoral hücrelerin gastrokolik fistül boyunca ilerleyerek büyük kurvatur bölgesinden mideye invaze olmuş görünümde olduğu rapor edildi(Resim 3). Tüm cerrahi sınırlar salımdı



Resim 3 : Fistül traktı

Hasta postoperatif dönemde komplikasyonsuz izlendi ve postoperatif 20.günde eksterne edilerek, medikal onkoloji birimine yönlendirildi. Adjuvan kemoterapi uygulandı. Takip eden poliklinik kontrollerinde ek cerrahi patoloji tespit edilmedi.

Tartışma

Gastrokolik fistüllerde malign sebepler içerisinde en sık fistül gelişimi transvers kolon distalindeki kanserlerde görülmektedir; bu durumun insidansı ise %0.3-0.4 arasında olabilir(1,2). Geniş vaka serisine sahip olan bir çalışmada 1500 mide ve 3200 kolon kanserli hastanın sadece 11 tanesinde gastrokolik fistül görüldüğü bildirilmiştir(3).

Olgularda fistül gelişiminden tümöre bağlı invazyon veya tümöre bağlı çevre dokuda gelişebilecek inflamasyon sorumlu tutulabilir. Mide büyük kurvatur ve transvers kolonun distali, splenik fleksura arasındaki anatomik yakınlık ve komşuluk sebebi ile özellikle transvers kolon distalindeki agresif ve invazyon gösteren tümörlerde gastrokolik fistül gelişimi akla gelmelidir(4).

Gastrokolik fistül gelişmiş olan olgularda sıklıkla elektrolit imbalansı, kaşeksi, anemi gibi metabolik problemler gelişebilir(5). Olgumuzda yapılan NRS-2002 değerlendirmesinde; orta derecede malnütrisyon saptanmıştır. Hastanın başvuru anında serum albümin düzeyi 2.5 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Olgularda karakteristik klinik triad; diare, şiddetli bulantı kusma ve kilo kaybıdır. Bizim olgumuzda da kilo kaybı, kötü kokulu rekürren kusmalar görülmüştür.

Tedavide esas olan cerrahidir. Ancak bunun yanında fistül traktının kapatılabilmesine yönelik, fibrin yapıştırıcılar ile konservatif tedavi denenilen olgular da olmuştur(5). Preoperatif olarak malignite tanısı konulmuş olgularda cerrahi sınır negatif olacak şekilde rezeksiyon yapılmalıdır. Optimal tedavi gastrokolik alanın radikal en-blok olarak çıkarılmasıdır.

Sonuç

Transvers kolonun distalinde veya splenik fleksura yerleşimli tümöral kitlelerde kolonoskopi ile beraber hastalara üst gis endoskopisinin de yapılmasının gerekliliği kanaatindeyiz. Anatomik sebeplerden dolayı bu bölgede yerleşmiş olan tümörlerde gastrokolik fistül gelişimi akla gelmelidir. Kliniğimizde bu olgularda rutin olarak üst gis endoskopisi de yapılmaktadır. Endoskopi fistül ağzının görülmesi için önemli bir tanı aracı olmakla birlikte hastalığın preoperatif tanısının histopatolojik olarak kesinleştirilmesi için de oldukça yararlıdır.

Kaynaklar

1. Schweitzer RJ, Osborne MP: Gastrocolic fistul a complicating carcinoma; report of case due to carcinoma of colon, with successful resection. Am J Surg 1953, 85:775-779.
2. Amlicke JA, Ponka JL: Gastrocolic and gastrojejuno-colic fistulas. Are port of sixteen cases. Am J Surg 1964, 107:744-750.
3. Marshall SF, Knud-Hansen J: Gastrojejuno-colic and gastrocolic fistulas. Ann Surg 1957, 145:770-782.
4. Mallaiah L, Brozinsky S, Fruchter G, SirajUddin M. Malignant gastrocolic fistul a case report and review of the literature. Am J Proctol Gastroenterol Colon Rectal Surg. 1980; 31: 12-17.
5. Aydin U, Yazici P, Ozütemiz O, Güler A. Ou tcomes in the management of gastrocolic fistulas: a single surgical unit's experience. Turk J Gastroenterol. 2008; 19(3): 152-157.

Aort Koarktasyonu Olan Hastada Cerrahi Stratejimiz: Olgu Sunumu

Our Surgical Strategy in a Patient With Coarctation Of Aorta: A Case Report

Habib ÇAKIR*0000-0002-9968-5198

Yüksel BEŞİR*0000-0003-2059-5155

İsmail YÜREKLİ*0000-0002-4539-2736

Hüseyin DURMAZ*0000-0002-5180-8339

Çağrı KANDEMİR*0000-0002-9762-3153

Ali GÜRBÜZ*0000-0002-4344-992x

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Karabağlar, İzmir.

Yazışma Adresi: Habib ÇAKIR

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir.

E mail: habibcakir35@hotmail.com

Özet

Bu bildirimizde hipertansiyon nedeni ile yapılan tetkiklerinde aort koarktasyonu saptanan, tedavide sol subklavyan arter-desendan aort bypass (dacron greft ile) uyguladığımız 15 yaşında kadın hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Aort koarktasyonu, cerrahi tedavi

Summary

In this paper we aimed to present a 15-year-old female patient with a diagnosis of coarctation of aorta that underwent left subclavian artery to descending aorta bypass grafting (using Dacron graft)

Keywords: Coarctation of aorta, surgical treatment

Giriş

Tüm canlı doğup konjenital kalp hastalığı olan olguların % 4-6 sında aort koarktasyonu görülür. En sık gözlenen konjenital kalp hastalıkları içerisinde 6. sıradadır (1,2). En sık sol subklavyan arter çıkımının hemen distalinde (isthmus) görülmekle birlikte aortanın herhangi bir yerinde de görülebilir. Anatomik sınıflama koarktasyonun aortadaki lokalizasyonuna göre yapılır. Buna göre aort koarktasyonları istmus (preduktal, ductal, postduktal), inen aorta, arkus aorta ve abdominal aorta olmak üzere 4 sınıfta değerlendirilir. Olguların neredeyse yarısına biküspit aorta eşlik eder. Tedavi edilmeyen olgularda ölüm genelde 3 ve 4.dekatlar arasında gözlenir (3). Ölüm nedenleri genellikle konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyona sekonder erken koroner arter hastalığı ve intrakranial kanamadır. Aort koarktasyonunun tedavisinde endovasküler yöntemler yada cerrahi yöntemler tercih edilebilir. Hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağına kardiyolog ve kalp damar cerrahından oluşan kalp ekipleri karar verir.

Bu bildirimizde hipertansiyon nedeni ile yapılan tetkiklerinde aort koarktasyonu saptanan, tedavide sol subklavyan arter-desendan aort bypass (dacrongreft ile) uyguladığımız 15 yaşında kadın hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu

15 yaşında kadın hasta baş ağrısı ve çabuk yorulma şikâyeti ile dış merkeze başvurmuş. Yapılan tetkikleri ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonucuna göre postduktal tip aort koarktasyonu saptanması üzerine merkezimize sevk edilmiş. Hastanın fizik muayenesinde bilateral femoral arter ve distalinonpalpabildi. Hastaya transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Aort kapak normal olarak saptandı. Desendan aortada koarkte segment bölgesinde 33 mm hggradyent saptandı.

Geliş Tarihi: 08.04.2019

Kabul Tarihi: 28.05.2019

Hastanın MR anjiosunda postduktal tip aort koarktasyonu saptandı (Şekil 1). Hasta kalp ekibi tarafından değerlendirildi ve uzun segment darlık olması üzerine açık cerrahi tedavi edilmesine karar verildi. Genel anestezi altında 4. interkostal aralıktan lateraltorakotomi ile sol subklavyan arter ve desandan aorta (koarkte segmentin distali) eksplore edildi dönülerek kontrol altına alındı (Şekil 2). 10 mm dacron greft ile sol subklavyan arter-desandan aort bypass işlemi uygulandı (Şekil 3). Yoğun bakım takipleri olağan seyreden hasta servise alındı. Postoperatif bilateral femoral arter ve distal palpabl idi. Servis takiplerinde yapılan postoperatif transtorasik ekokardiyografide desandan aortada basınç farkı saptanmadı. Klinik takipleri stabil seyreden hasta postoperatif 5. günde taburcu edildi. Olgu sunumu için hasta onamı alınmıştır.



Şekil 1: Olgunun preoperatif MR görünümü



Şekil 2: Subklavyan arter ve desandan aortun bypass işlemi öncesi görünümü



Şekil 3: Subklavyan arter-desandan aort bypass (dacron greft ile)

Tartışma

Amerikan Kardiyoloji Birliği tarafından 2008 yılında aort koarktasyonu invaziv tedavi girişim için 2 endikasyon belirlenmiştir. Bunlardan birincisi daralmış segment üzerinde 20 mm hg den fazla basınç gradyent varlığıdır. İkincisi ise 20 mm hgnin altında basınç gradyenti olsa bile radyolojik olarak gelişmiş ve önemli kolleteraller mevcudiyetinin varlığıdır (4). Aort koarktasyonun tedavisinde endovasküler yöntemler ve açık cerrahi yöntemler olmak üzere 2 yöntem vardır. Hangi tedavi seçeneğinin tercih edileceğine kalp ekibi karar vermelidir (Kanıt düzeyi C). Genel olarak darlık segmenti uzun ise ve/veya aort koarktasyonuna diğer konjenital kalp hastalıkları eşlik ediyorsa açık cerrahi tercih edilir. Olgumuzda eşik eden başka bir konjenital kalp hastalığı mevcut değildi. Hastamız kalp ekibi tarafından değerlendirildi ve dar olan segmentin uzun olması nedeniyle açık cerrahi yöntemi tercih edildi.

Endovasküler yöntemlerde balon dilatasyon sonrası stent yerleştirilmesi ana prensiptir. Anevrizma varlığında kaplı stentler tercih edilmelidir. Cerrahi yöntemler olarak rezeksiyon ve uç uca anastomoz, greft ile bypass, greftinterpozisyonu subklavyan flep aortoplasti, asendan aort- desandan aort bypass (ekstra anatomik) işlemleri uygulanabilir. Olgumuzda dar olan segmentin uzun olması nedeni ile uç uca anastomoz yöntemi kullanılmadı. Bu yöntemde desandan aortanın klemp ile tamamen oklüde edilmesi nedeniyle iskemi süresi önemlidir. Hastamızda uzun segment olduğu için greft interpozisyonu işlemi düşünülebilirdi. Fakat side klemp kullanılamayacağı için iskemi süresi endişe nedeni ile bu yöntem tercih edilmedi. Side klemp kullanılması ile mümkün olabileceği nedeni ile dacron greft ile bypass yöntemi kullanıldı. Olgumuzda iskemik ya da embolik komplikasyon gözükmedi. Median sternotomi gerektirecek kardiyak hastalığı olan olgularda ilave olarak torakotomiden kaçınılmak amacı ile asendan aort-desandan aort ekstra-anatomik bypass (Vena kava inferiorun posteriorundan geçilerek) işlemi uygulanabilir.

Aortik devamlılığın olmadığı, distal perfüzyonun sadece kolleteraller aracılığı ile gerçekleştiği olgular anatomik bypass için uygun değilse, başka bir kardiyak patoloji olmasa bile ekstra-anatomik bypass işlemi için median sternotomi yaklaşımı tercih edilebilir. Olgumuzda median sternotomi kullanılmasını gerektirecek başka bir kardiyak patoloji olmaması üzerine bu yöntem kullanılmadı.

Aort koarktasyonun tedavisinde amaç sadece darlığı başarılı bir şekilde tedavi etmek midir? Tedavide asıl amaç basınç gradyentini ortadan kaldırmak kadar aort koarktasyonuna bağlı komplikasyonları da ortadan kaldırmaktır. Yapılan çalışmalarda, gradyent farkı ortadan kaldırılrsa dahi aort koarktasyonuna bağlı komplikasyon risklerinin devam ettiği konusunda çeşitli şüpheler oluşmuştur. Bu komplikasyonların en önemli, nedeninin başarılı cerrahi tedavi ya da endovasküler tedaviye rağmen hipertansiyonun devam etmesidir. Correia ve ark. 2013 yılında yaptığı çalışmada aort koarktasyonlu hastalarda başarılı cerrahi tedaviye rağmen olguların % 20-40'ı kadarında hipertansiyonun devam ettiğini saptamışlardır (5).

Bu nedenle aort koarktasyonu operasyonu olan hastalar hipertansiyon yönünden sürekli takip altında olmalıdır. Olgumuzda operasyon sonrası tansiyon değerleri normal seyretti. Aort koarktasyonu hastalarında operasyon zamanlaması oldukça önemlidir. Aort koarktasyonuna bağlı komplikasyonların oluşmasını engellemek için, erişkin hastalarda tanı konulur konulmaz operasyon planlaması yapılmalıdır.

Sonuç

Erişkin hastalarda uzun segment stenozlarda açık cerrahi yöntem tercih edilmelidir. Bu hastalarda iskemiden kaçınmak için side klemple ile yapılabilen greft ile bypass yöntemi daha uygun bir seçenek gibi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(6):807–813.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1890–1900.
3. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 1970;32: 633-640.

4. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, [Child JS](#), [Connolly HM](#), [Dearani JA](#), et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:714-833..
5. [Correia AS](#), [Gonçalves A](#), [Paiva M](#), [Sousa A](#), [Oliveira SM](#), [Lebreiro A](#), et al. Long-term follow-up after aortic coarctation repair: The unsolved issue of exercise-induced hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:879-883



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

