www.aydinichastaliklarigunleri.com

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

3. AYDIN İÇ HASTALIKLARI GÜNLERİ

13 - 15 Nisan 2018

KoruMar Ephesus Beach & Spa Resort Selçuk- İZMİR

BİLDİRİ KİTABI

MOTTO
www.motto.tc
0232 446 06 10
info@motto.tc

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
DAVET YAZISI	3
KURULLAR	4
BİLİMSEL PROGRAM	5-8
SÖZEL BİLDİRİLER	9-216
POSTER BİLDİRİLER	217-244
KONUŞMA METİNLERİ	245-258

Değerli Meslektaşlarımız;

"3. Aydın İçhastalıkları Günleri" ni 13-15 Nisan 2018 tarihleri arasında Korumar Ephesus Beach & Spa Resort Otel' de gerçekleştireceğimizi sizlere iletmek istiyoruz.

Amacımız son bilgileri ve gelişmeleri sizlerle paylaşmaktır. Toplantımız da yer almasını planladığımız konular, davetli konuşmacılarımız tarafından detaylı olarak işlenecek ve sizlerin sağladığı katkılarla zenginleşecektir. İki gün sürecek bilimsel sunumlar aracılığıyla, temel bilgilerin en iyi şekilde anlaşılmasını sağlarken, bir taraftan da son gelişmelerin klinik kullanımı ile ilgili bilgi ve becerimizi arttırmayı hedefliyoruz.

Toplantımızda konunun uzmanlarının deneyimlerinden yararlanabileceğimiz zengin bir bilimsel program hazırlanmıştır.

Sizleri aramızda görmekten mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla...

Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU
Sempozyum Başkanı

Onursal Başkan
Prof. Dr. Cavit Bircan
Adnan Menderes Üniversitesi Rektörü

Sempozyum Başkanı
Yavuz Yeniçerioğlu

Sempozyum Sekreterleri
Hakan Akdam
Mustafa Ünübol
Özlem Oltulu
Songül Çildağ

Bilim Kurulu
Yavuz Yenicerioglu
Gürhan Kadıköylü
Belda Dursun
İrfan Yavaşoğlu
Mustafa Ünübol
Songül Çildağ

Düzenleme Kurulu
Abdülvahit Yükselen
Engin Güney
Hadi Yaşa
Hakan Akdam
İrfan Yavaşoğlu
Mustafa Ünübol
Nezih Meydan
Sabri Barutca
Gürhan Kadıköylü
Belda Dursun
Songül Çildağ
Taşkın Şentürk
Yavuz Yeniçerioğlu
Zahit Bolaman

*İsme Göre Alfabetik Dizilmiştir.

www.aydinichastaliklarigunleri.com

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

3. AYDIN İÇ HASTALIKLARI GÜNLERİ

13 - 15 Nisan 2018

KoruMar Ephesus Beach & Spa Resort Selçuk- İZMİR

BİLİMSEL PROGRAM

MOTTO
www.motto.tc

ALEXION

13 NİSAN 2018 / CUMA

14.00	**Otele giriş ve Kayıt**
14.00-15.15	**Sözlü Sunum Oturumu I** *Oturum Başkanları: Songül Çildağ, Yelda Gün*
15.15-15.30	**Kahve Arası**
15.30 - 16.45	**Sözlü Sunum Oturumu II** *Oturum Başkanları: Ufuk Eryılmaz, Mustafa Ünübol*
16.45 - 17.00	**Kahve Arası**
17.00 - 18.15	**Sözlü Sunum Oturumu III** *Oturum Başkanları: Nezih Meydan, Altay Kandemir*
18.30 - 18.50	**Akılcı İlaç Kullanımı** *Yelda Gün*
19.00	**Akşam Yemeği**

14 NİSAN 2018 / CUMARTESİ

08.45-09.00	**Açılış Töreni**
	Endokrinoloji *Oturum Başkanı: Engin Güney*
09:00-09:30	**Olgularla Primer Hiperparatiroidi** *Mustafa Ünübol*
09:30-10:00	**Olgularla Hipotiroidi** *Engin Güney*
10.00-10.15	**Tartışma**
10.15 - 10.30	**Kahve Arası**
	Romatoloji *Oturum Başkanı:Taşkın Şentürk*
10.30 - 10.50	**Artritlere genel yaklaşım** *Taşkın Şentürk*
10.50 - 11.10	**Gut artriti** *Gökhan Sargın*
11.10 - 11.30	**Erişkinde sık görülen primer immün yetmezlikler** *Songül Çildağ*
11.30 - 11.45	**Tartışma**
11.45 - 12.05	**İntestinal Mikrobiata** *Serhan Sakarya*

12.05 - 13.30	**Öğle Yemeği**

Nefroloji
Oturum Başkanı: Belda Dursun

13.30 - 13.50	**Analjezikler ve böbrek** *Aykut Sifil*
13.50 - 14.10	**Kardiyorenal sendrom** *Bülent Hüddam*
14.10 - 14.30	**Böbrek Nakli Güncel durum** *Hakan Akdam*
14.30 – 14.45	**Tartışma**

14.45 - 15.00	**Kahve Arası**

Onkoloji
Oturum Başkanı: Sabri Barutca

15.00 - 15.25	**Onkolojik aciller** *Özlem Oltulu*
15.25 - 15.50	**Onkolojide destek tedavileri** *Esin Oktay*
15.50 - 16.00	**Tartışma**

16.00 - 16.15	**Kahve Arası**

Karma Oturum
Oturum Başkanı: Yavuz Yeniçerioğlu

16.15 - 16.35	**Kalp Yetmezliği** *Ufuk Eryılmaz*
16.35 - 16.55	**Olgularla ağır metal zehirlenmesi** *Sultan Pınar Çetintepe*
16.55 - 17.05	**Tartışma**

20.00	**Gala Yemeği**

15 NİSAN 2018 / PAZAR

Hematoloji
Oturum Başkanı: Gürhan Kadıköylü

09.00-09.30	**Kan ürünü transfüzyonu-Komplikasyonlar** *İrfan Yavaşoğlu*
09.30-10.00	**Benin'den Malin'e: Lenfadenopatiye yaklaşım** *Zahit Bolaman*
10.00-10.15	**Tartışma**

10.15 - 10.30 **Kahve Arası**

Gastroenteroloji
Oturum Başkanı: Hadi Yaşa

10.30 - 11.00	**Alt Gastrointestinal Kanamaları** *Adil Coşkun*
11.00 - 11.30	**Üst Gastrointestinal Kanamaları** *Altay Kandemir*
11.30 - 11.45	**Tartışma**

11.45- 13.30 **Öğle Yemeği ve Kapanış**

ALEXION

Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

SÖZEL BİLDİRİLER

S-01 - BİYOPSİ ENDİKASYONU TARTIŞMALI OLGULARDA BÖBREK BİYOPSİ SONUÇLARI, SONUÇLARIN KLİNİK VE ÖN TANI İLE KORELASYONU

Zehra Betül PAKÖZ[1], Taner ÇAMSARI[2]

[1]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Amaç:

Tartışmalı endikasyonlarla böbrek biyopsisi alınan olgularda, biyopsi ile sağlanan sonuçların ön tanı ile karşılaştırılması, doğru tanı koyma oranı, tanısı doğru olan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, doğru tanı konulamayan olguların laboratuvar ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve komplikasyon oranı- komplikasyon gelişiminde risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Yöntem:

Tartışmalı endikasyonla böbrek biyopsisi yapılan 130 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Biyopsi sonucu ile ön tanı uyumluluğu araştırıldı. Biyopsi ile ön tanı doğru bulunan ve bulunmayan hastaların laboratuvar verileri ve doku tanısı verileri karşılaştırıldı.

Sonuçlar:

Hastaların % 46.2'sinde biyopsi sonucu ön tanıdan farklı bulundu. Kronik börek yetmezliği hastalarının %47.5'inde biyopsi ile elde edilen tanı ön tanıdan farklı saptandı. Diyabetik nefropati ön tanısı olanların %33.3'ünde biyopsi ile başka bir tanı saptanmıştır. Kreatinin düzeyi ve yaş, diyabetik nefropati saptananlarda saptanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Hipertansik nefroskleroz ön tanısı olanların %63.6'sında biyopsi ile başka bir tanı elde edilmişti. Bu grupta hematüri oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı. Mikroskobik hematürili olguların % 42.9'unda ön tanı biyopsi ile doğrulandı. Post enfeksiyöz glomerulonefrit ön tanısı ile biyopsi yapılanlarda ön tanı %66.7 oranında biyopsi ile doğrulanmıştır. 65 yaş üstü hastalarda ön tanı hastaların %47.1'inde doğrulandı. Komplikasyon oranı %7.7 saptandı. Komplikasyonların %5.4'ü perirenal hematom ve %2.3'ü makroskobik hematüriydi. Komplikasyon olan grupta kretinin klirensi anlamlı olarak daha fazlaydı.

Tartışma:

Biyopsi öncesi ön tanılarımızın biyopsi ile doğrulanması %53 oranındadır. Bu durumda, endikasyonlarımızın titizlikle konulması gerektiğini, ön tanı gücümüzün düşük olmasını 'olması gereken klinik davranış' biçimi olarak tanımlayabiliriz. Çünkü ön tanı gücü zayıfladıkça, biyopsi endikasyonu gücü güçlenmektedir. Böyle invaziv bir işlemin de güçlü bir endikasyonla yapılması gerektiği açıktır.

Giriş ve Amaç

Perkütan böbrek biyopsisi, prognoz ve tedavide çok değerli bilgiler sağlaması nedeni ile böbreğin glomerüler, vasküler ve tübülointerstisyel hastalıklarının tanısında gereklidir.

Bununla beraber, pratikte patolojik bilgiler her zaman klinik bulgulara ek bulgu sağlamayabilir ve özgül bir tanı her zaman konulamaz (1). Böbrek biyopsi bulgularından en çok dört grup fayda görür: nefrotik sendromlu hastalar, sistemik hastalık varlığında böbrek tutulumu olan hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalardır (2). Klinik bulgulara göre kesin olmayan böbrek biyopsi endikasyonları: izole mikroskobik hematürisi olan hastalar, hafif derecede proteinüri ile birlikte olan mikroskobik hematürisi olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, 65 yaş üstü hastalar, diyabetik nefropati düşünülen hastalar, hipertansif nefroskleroz düşünülen hastalar ve tanı anında böbrek fonksiyonları hafif-orta derecede bozulmuş post-enfeksiyöz glomerülonefrit (PEGN) düşünülen hastalardır (2-6).

Biyopsi tekniğinin gelişmesi ve eşzamanlı ultrason kullanımı ile böbrek biyopsi işlemi güvenilir bir işlem haline gelmiştir. Buna rağmen periferik hematom, yoğun hematüri, kan ürünleri transfüzyonu, invaziv işlemlerin gerekli olması, akut böbrek yetmezliği, septisemi ve ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir (7). Bu nedenle fayda/zarar dengesi gözetilerek biyopsi işlemi yapılmalıdır.

Bu çalışmada amacımız tartışmalı endikasyonla böbrek biyopsisi yapılan hastalarda biyopsi sonuçlarının ön tanı ile karşılaştırılması, doğru tanı koyma oranı, doğru tanı konulan ve konulamayanlardaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi ve komplikasyon gelişimindeki risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından 1988-2005 yılları arasında yapılan böbrek biyopsi kayıtları incelendi ve böbrek biyopsi endikasyonu tartışmalı olanlar belirlendi. Hastaların dosyalarına ulaşılarak hastalığın öyküsü, laboratuvar özellikleri, biyopsi yapılma nedenleri belirlendi ve amaca uygun 130 hasta çalışmaya alındı. Çalışma amacına uygun olan hastaların biyopsi sonuçlarına Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden ulaşıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1- Klinik ve laboratuvar bulgularına göre KBY tanısı konularak etyolojinin belirlenmesi için biyopsi yapılanlar
2- Diyabetik nefropati ön tanısı ile biyopsi yapılanlar
3- Hipertansif nefroskleroz ön tanısı ile biyopsi yapılanlar
4- Böbrek biyopsisi yapılmış 65 yaş üstü hastalar
5- Hafif derecede proteinürinin eşlik ettiği ya da etmediği, öykü, klinik özellikler ve diğer laboratuvar bulgularının normal olduğu, semptomu olmayan mikroskobik hematürisi olan ve bu nedenle biyopsi yapılmış hastalar
6- Klinik ve laboratuvar bulguları ile PEGN tanısı konulmuş ve doğrulama amaçlı biyopsi yapılmış hastalar

Hastaların kreatinin düzeyi, klirens, 24 saatlik idrarda protein, ultrasonda böbrek boyutu ve ekojenitesi, hematüri, C3-4 düzeyi ve IgA düzeyi kaydedildi. Komplikasyonlar kaydedildi.

Biyopsi sonuçları taranarak, biyopsi sonucu, glomerül sayısı, skleroze glomerül oranı, tübüler atrofi derecesi, interstisyel fibrozis derecesi ve interstisyel inflamasyon derecesi kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS for Windows 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki ortalama değerler arasındaki anlamlılık, non-parametrik Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplar arası ölçülemeyen parametrelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 130 hasta incelemeye alındı. Ortalama yaş 49.28±17.25, 64'ü (%49.2) kadın ve 66'sı (%50.8) erkek olarak saptandı.

KBY hastalarında biyopsi sonuçları:

Toplam 61 KBY hastasının biyopsi sonuçları incelendi. Hastaların 13'ünde (%22.8) böbrek boyutu küçüktü. 29 hastada (%47,5) ön tanıdan farklı tanı konuldu.

KBY hastalarında biyopsi öncesi ön tanılar şu şekildeydi: 22 (%36.1) hastada hipertansif nefropati, 9 (%14.8) hastada diyabetik nefropati, 14 hastada (%23) kronik tübülointerstisyel nefrit (kronik TİN), 5 (%8.2) hastada amiloidoz, 4 (%6.6) hastada fokal segmentel glomerülosklerozz (FSGS), 7 (%11.5) hastada kronik glomerülonefrit.
Biyopsi ile elde edilen tanılar ise şunlardı: 8 (%13.1) hastada hipertansif nefroskleroz, 6 (%9.8) hastada diyabetik nefroskleroz, 15 (%24.6) hastada kronik TİN, 2 (%3.3) hastada IgA nefropatisi, 5 (%8.2) hastada amiloidoz, 5 (%8.2) hastada membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), 10 (%16.4) hastada FSGS, 1 hastada PEGN, 2 hastada kronik glomerülonefrit, 1 hastada membranöz glomerülonefrit, 1 hastada akut TİN, 2 hastada diğer glomerülonefritler ve 3 hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY).
Hastalar arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık elde edilmedi.
KBY nedeni ile biyopsi yapılan 9 hastada diyabetik nefroskleroz ve 22 hastada hipertansif nefroskleroz ön tanıları mevcuttu. Bu hastalar ayrıca incelendi.

Diyabetik nefropati ön tanısı olan hastalarda biyopsi sonuçları:
Olguların 3'ü (%33.3) kadın ve 6'sı (%66.7) erkekti. Retinopati 6 (%66.7) hastada mevcuttu. Hastaların 3'ünde ön tanıdan farklı bir tanı elde edildi.
Biyopsi ile elde edilen sonuçlar şu şekildeydi: 6 (%66.7) hastada diyabetik nefropati, 1 hastada IgA nefropatisi, 1 hastada FSGS ve 1 hastada PEGN.
Diyabetik nefropati saptanan grupta kreatinin düzeyi ($p=0.020$) ve yaş ($p=0.038$) anlamlı olarak yüksek bulundu.

Hipertansif nefroskleroz ön tanısı olanlarda biyopsi sonuçları:
Toplam 22 hasta mevcuttu. Hastaların 14'ünde (%63.6) biyopsi ile farklı bir tanı elde edildi.
Hastaların biyopsi sonuçları şu şekilde saptandı: 8 (%36.4) hastada hipertansif nefroskleroz, 3 (%13.6) hastada kronik TİN, 4 (%18.2) hastada MPGN, 4 (%18.2) hastada FSGS, 1 hastada amiloidoz, 1 hastada fokal proliferatif glomerülonefrit ve 1 hastada SDBY.

Hastalar arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık elde edilmedi.

Mikroskobik hematürisi olanlarda biyopsi sonuçları:
Toplam 28 hastaya mikroskobik hematüri nedeni ile biyopsi yapıldığı saptandı. Tüm hastalarda böbrek işlevleri ve boyutları normaldi. Hastaların 13'ünde proteinüri saptanmazken 15'inde 1 gram/gün altında proteinüri mevcuttu.
Proteinürisi olmayan hastalarda biyopsi sonuçları şu şekilde saptandı: 3 (%23.1) hastada IgA nefropatisi, 2 (%15.4) hastada membranöz glomerülonefrit, 2 hastada diğer glomerülonefritler ve 6 (% 46.2) hastada normal biyopsi bulguları.
Proteinürinin eşlik ettiği hastalarda ise 7 (%46.7) hastada IgA nefropatisi, 1 hastada hipertansif nefroskleroz, 1 hastada MPGN, 2 hastada FSGS ve 4 hastada normal biyopsi sonuçları.

PEGN ön tanısı ile biyopsi yapılan hastalarda biyopsi sonuçları:
Toplam 9 hastaya bu amaçla biyopsi yapıldığı saptandı. Hastaların tümünde mikroskobik hematüri mevcuttu ve böbrek boyutları normaldi. Böbrek biyopsisi ile 6 (%66.7) hastada PEGN, 1 hastada MPGN, 1 hastada endokapiller proliferatif glomerülonefrit ve 1 hastada normal biyopsi bulguları saptandı.

65 yaş üstü hastalarda böbrek biyopsi sonuçları:
34 hastanın biyopsi bilgilerine ulaşıldı. Hastaların 17'si erkek ve 17'si kadındı. Hastalarda ortalama yaş 71.41±4.98 (65-83) saptandı. Hastaarın 18'inde (%52.9) ön tanıdan farklı bir tanı elde edildi. Bu hasta grubunda %29.4 oranında kresentrik glomerülonefrit ve %32.3 oranında glomerülonefritler ön tanıların çoğunluğunu oluşturuyordu.
Biyopsi sonuçlarında ise %23.5 hastada kresentrik glomerülonefrit ve %23.5 oranında glomerülonefrit saptandı.
Tüm biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, 130 hastada biyopsi ile ön tanının doğrulanma oranı %53.8 olarak saptandı. Buna göre, ön tanının doğru tahmin edilme gücü orta derecede bulundu (kappa=0.538).

Komplikasyonlar:
130 biyopsi olgusunun 10'unda %7.7 komplikasyon geliştiği saptandı. Bu komplikasyonların 3'ü makroskobik hematüri ve 7'si perirenal hematomdu. Dosyalardan, hastaların izleminde komplikasyonların tümünün gerilediği saptandı. Komplikasyon olanlar ve olmayanların karşılaştırılmasında kreatinin klirensi komplikasyon olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.030).

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda tartışmalı endikasyonla biyopsi yapılan 130 hastanın %53.8'inde ön tanı biyopsi ile doğrulanmıştır.
Jerrassi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, böbrek boyutu 9 cm altında olan, kortikomedüller ayırımı net yapılamayan, grade 2-3 ekojenite artışı olan ve parankim kalınlığı 10 mm altında olan KBY hastalarında böbrek biyopsisinin kontrendike olması gerektiği sonucuna

varmışlardır (8). Parving ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, retinopati ve proteinürisi olan diyabetiklerin tümünde diyabetik nefropati saptamışlardır (9). Cordonnier ise diyabet süresi 7 yıl üstündeki hastalarda biyopsinin yararlı olmayacağını belirtmiştir (10). Yapılan bir başka çalışmada klinik olarak hipertansif nefroskleroz tanısı konulan 58 hastanın biyopsi incelemesinde %46 hastada tanının doğrulandığı görülmüştür (11). Mc Gregor ve arkadaşları izole mikroskobik hematürili hastaların %17.3'ünde normal biyopsi sonuçları saptamışlar ve bu hastaların öncelikle takibini önermişlerdir (12). Yamagata ve arkadaşları 432 asemptomatik hematürili hastayı takip etmişler ve hematüriye proteinürinin eşlik ettiği hastalarda yakın izlem gerektiğini berlitmişlerdir (13). Balfe ve arkadaşları, PEGN düşünülen hastalarda 4 hafta içinde düzelme olmazsa ya da nefrotik sendrom bulguları mevcutsa biyopsi önermişlerdir (14). Prakash ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yaşlılarda en sık klinik bulguların nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom ve kresentrik glomerülonefrit olduğu belirtilmiş ve biyopsi ile en sık saptanan nedenin membranöz glomerülonefrit olduğunu saptamışlardır (15). Bach ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 761 böbrek biyopsisini incelemişler ve komplikasyon oranını %2.3 saptamışlardır. Böbrek biyopsi komplikasyonlarının düşük olduğunu vurgulamışlardır (16).

Sonuç olarak, ön tanılarımız %53 oranında biyopsi ile doğrulanmıştır. Ön tanı gücünün düşük olması olması gereken klinik davranıştır. Ön tanı gücü zayıfladıkça biyopsi endikasyonu gücü artmaktadır. Böyle bir invaziv işlemin güçlü bir endikasyonla yapılması gerektiği açıktır.

Kaynaklar

1- Alexopoulos E. How important is renal biopsy in the management of patients with glomerular diseases? Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 6:83-5.
2- Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. J Am Soc Nephrol 1997;8(11):1778-87.
3- Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. J Am Soc Nephrol 2004;15 (1):142-7.
4- Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D ve ark. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. Nephrol Dial Transplant 1994;9(9):1255-9.
5- Sobh M, Moustafa F, Ghoniem M. Value of renal biopsy in chronic renal failure. Int Urol Nephrol 1998;20(1):77-83.
6- Barbiano Di Belgiojoso G, Ferrario F, Genderini A. Borderline indications for renal biopsy. G Ital Nephrol 2002;19(3):335-49.
7- Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Vol. Section 2. 2000, London; New York; Mosby. 7.1.
8- Jerassi R, Krusteva R, Kiperova B. Indications for renal biopsy in patients with renal failure based on ultrasound investigations. Int Urol Nephrol 1991;23(4):393-7.
9- Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE ve ark. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. Kidney Int 1992;41(4):758-62.
10- Cordonnier D. Glomerular involvement in Type II diabetes-is it all diabetic glomerulosclerosis? Nephrol Dial Transplant 1996;11(6):936-8.
11- Zucchelli P, Zuccala A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. Kidney Int Supp1998;68: S55-9.

12- McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA ve ark. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. Clin Nephrol 1998;49(6):345-8.
13- Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. Clin Nephrol 1996;45(5):281-8.
14- Balfe JW. What are the indications for renal biopsy in acute nephritic syndrome? Pediatr Nephrol 1995;9(5):678.
15- Prakash J, Singh AK, Saxena RK, Usha. Glomerular diseases in the elderly in India. Int Urol Nephrol 2003;35(2):283-8.
16- Bach D, Wirth C, Schott G, Hollenbeck M ve ark. Percutaneous renal biopsy: three years of experience with the biopsy gun in 761 cases-a survey of results and complications. Int Urol Nephrol 1999;31(1):15-22.

S-02 - ST SEGMENT ELEVASYONU İLE BAŞVURAN HASTALARDA, ÜRİK ASİT SEVİYESİNİN KONTRASTLA İNDÜKLENEN NEFROPATİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Yavuz KARABAĞ[1], Metin ÇAĞDAŞ[1]

[1]Kafkas Üniveristesi,

Giriş ve Amaç Kontrastla indüklenen nefropati (CIN), kontrast madde uygulamasıyla ilişkili renal fonksiyonda ani bir bozulma olarak tanımlanmaktadır. Perkütan koroner girişim (PCI) sonrası CIN, bazal kreatinin seviyeleri normal olan hastalarında bile % 2'nin altında değildir ve PCI öncesi bazal kreatinin> 2 mg/dl olan hastalarda bu oran % 20-30'a kadar çıkmaktadır.CIN, artmış mortalite, morbidite, uzun hastane yatış süresi ve maliyet ile ilişkilidir. Zayıf prognostik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, CIN gelişimini tahmin etmek önemli hale gelmektedir.

Ürik asit (UA), endojen ve ekzojen purin metabolizmasının son ürünüdür. UA'nın proinflamatuar bir belirteç olduğu; IL-1β, IL-6, TNF-α ve MCP-1'in salınımını indüklediği; ve oksidatif stresi, endotelyal disfonksiyonu ve vazokonstriksiyonu uyardığı gösterilmiştir. Bunun yanında bazal inflamatuar durumun CIN ile ilişkili olduğu da ortaya konulmuştur. Bununla birlikte ST segment elevasyonlu miyokard infarktüslü (STEMI) hastalarda bazal UA seviyesinin PCI sonrası CIN ile ilişkisi net değildir. Bu çalışmanın amacı primer PCI uygulanan STEMI hastalarında bazal UA ile CIN gelişim arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıdır.

Gereç - Yöntem Bu çalışmaya geriye dönük olarak, 2014 - 2017 yılları arasında primer PCI uygulanan 499 STEMI' li hasta dâhil edildi. Tüm hastaların hastaneye kabulde ve PCI öncesinde, alınan tam kan sayımı ve kan biyokimyasal parametreleri not edildi. Serum UA konsantrasyonu, otomatik bir biyokimyasal analiz cihazı kullanılarak belirlendi. CIN, bazal değere göre, 48 saat içinde, kreatininde % 25 veya 0.5 mg / dL'lik bir artış olarak tanımlandı. Çalışmada CIN gelişen ve gelişmeyen hastalar UA ve diğer parametreler açısından karşılaştırıldı. CIN açısından anlamlı bulunan parametreler multivariate analizle belirlendi ve bağımsız prediktörler tespit edildi.

Bulgular Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 56 ± 12 yıl ve %18.4 ü kadın cinsiyetti. Hastaların 80'inde (%16) CIN gelişti. CIN gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre serum ÜA düzeyi belirgin olarak daha yüksekti (5.43±1.00 vs. 3.52±0.84; $p<0.001$). Ayrıca CIN gelişenler daha yaşlı, daha fazla diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon, daha yüksek

sigara içiciliği, daha yüksek Killip sınıfı, daha düşük hematokrit ve daha yüksek kreatin kinaz MB'ye sahipti. Ayrıca CIN gelişen hastaların e-GFR ve LVEF'si daha düşük, bazal kreatinin değerleri daha yüksek, kabulde hipotansiyon, kardiyojenik şok, ve intraaortik balon kullanımı daha sık idi (Tablo 1). Multivariate analizde serum UA (OR: 1.202, 95%CI: 1.107–1.304; p<0.001), yaş (OR: 1.051, 95%CI: 1.008–1.095; p=0.020), kontrast madde miktarı (OR: 1.016, 95%CI: 1.008–1.024; p<0.001) CIN' ın bağımsız prediktörleri olarak izlendi (Tablo 2).

ROC eğrisi analizinde CIN prediksiyonu için, % 73.75 duyarlılık,% 63.25 özgüllük ile serum UA' nın en iyi cut-off değeri >3.9 olarak saptandı (AUC: 0.730,% 95CI: 0.668-0.792; p<0.001) (figür1)

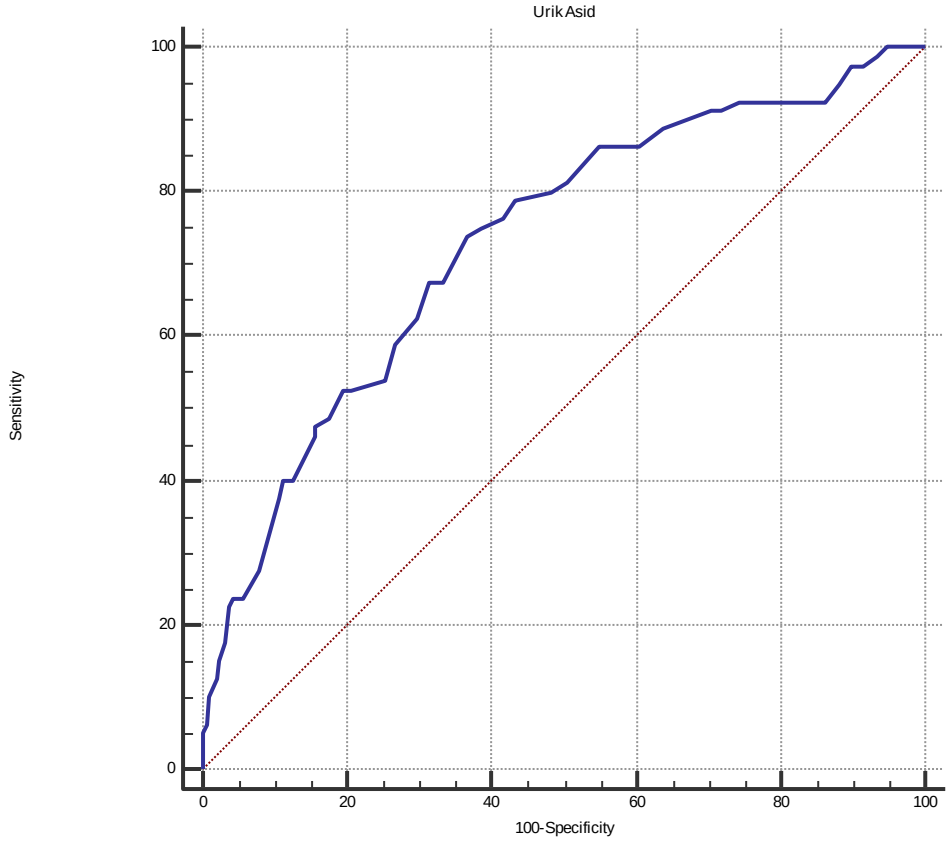
Tartışma ve Sonuç Bu çalışma, daha önce tanımlanmış risk faktörlerinin yanında, bazal UA seviyesinin STEMI hastalarında da CIN ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bu bulgular temelinde preprosedurel UA' nın ölçülmesi CIN'i predikte etme açısından yararlı olabilir.

	Kontrastın indüklediği nefropati (CIN)						
	CIN- (n:419)		CIN+ (n:80)		Tüm hastalar		p değeri
Yaş (yıl)	56	±12.00	66	±12.00	58	±12.00	<0.001
Cinsiyet (kadın) n, (%)	70	(14.0)	22	(4.4)	92	(18.4)	0.023
Diyabetes mellitus n, (%)	89	(17.8)	34	(6.8)	123	(24.6)	<0.001
Hipertansiyon n, (%)	172	(34.5)	50	(10.0)	222	(44.5)	<0.001
Dislipidemi n, (%)	193	(38.7)	26	(5.2)	219	(43.9)	0.025
KAH aile öyküsü n, (%)	91	(18.2)	14	(2.8)	105	(21.0)	0.397
Sigara öyküsü n, (%)	221	(44.3)	26	(5.2)	247	(49.5)	0.001
Sistolik Kan basıncı (mm Hg)	133.0	±28.0	132.0	±51.0	133.0	±33.0	0.663
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	79.0	±18.0	76.0	±30.0	79.0	±20.0	0.387
Kalp hızı, (atım/dk)	77.0	±15.0	78.0	±24.0	77.0	±17.0	0.066
Beyaz küre (/1000)	12.38	±3.64	13.11	±5.10	12.50	±3.91	0.621
Hematokrit (%)	41.70	±5.10	37.30	±5.80	41.00	±5.50	<0.001
Pik Kreatin Kinaz MB (ng/mL)	170.0	102.0-300.0	293.5	145.5-454.5	183.0	107.0-323.0	<0.001
Bazal kreatinin, mg/dl	0.88	±0.20	1.21	±0.55	0.93	±0.31	<0.001
eGFR	91.33	±22.80	71.56	±35.84	88.16	±26.32	<0.001
Pik kreatinin, mg/dl	0.96	±0.22	1.94	±1.17	1.12	±0.62	<0.001
Kreatinin artış oranı, %	9.09	0.00-16.30	46.97	35.65-63.61	11.11	2.67-20.37	<0.001
Bazal ürik asit, mg/dL	3.52	±0.84	5.43	±1.00	5.13	±1.20	<0.001
LVEF (%)	47.29	±8.14	41.03	±8.98	46.29	±8.58	<0.001
Kabulde Killip klas > 1 n, (%)	55	(11.0)	32	(6.4)	87	(17.4)	<0.001
Ağrı-balon zamanı, dk	140	80-230	200	108-300	150	90-240	0.002
İnfarkt ilişkili arter LAD n, (%)	220	(44.1)	41	(8.2)	261	(52.3)	0.837
Multivessel damar hastalığı n, (%)	151	(30.3)	39	(7.8)	190	(38.1)	0.032
Left main koroner arter hastalığı n, (%)	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(1.0)	0.808
Kabulde kardiyojenik şok n, (%)	10	(2.0)	17	(3.4)	27	(5.4)	<0.001
Hipotansiyon varlığı n, (%)	19	(3.8)	23	(4.6)	42	(8.4)	<0.001
Intra-aortic balon pump kullanımı n, (%)	15	(3.0)	16	(3.2)	31	(6.2)	<0.001
Kontrast madde, mL	257.4	59.6	331.0	85.7-375.0	269.2	69.9-300.0	<0.001

Tablo 1. Hastaların klinik, laboratuar ve anjiyografik özelliklerinin karşılaştırılması. KAH: Koroner arter hastalığı; eGFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LAD: Left anterior descending arter

	CIN'in Multivariate analizi			CIN'in Univariate analizi		
	Odds oranı	95% C.I.	P değeri	Odds oranı	95% C.I.	P değeri
Yaş (yıl)	1.051	1.008-1.095	0.020	1.076	1.052-1.100	<0.001
ürik asit	1.202	1.107-1.304	<0.001	1.395	1.290-1.509	<0.001
Kontrast media miktarı	1.016	1.008-1.024	<0.001	1.015	1.011-1.020	<0.001

Tablo 2.CIN gelişiminin bağımsız prediktörleri. CIN: Kontrastın indüklediği nefropati



Figür 1: Ürik asit'in CIN prediksiyonunu gösteren ROC curve analizi

S-03 - LİDOKAİN,BUPİVAKAİN VE PRİLOKAİN'İN KANSER HÜCRE KÜLTÜRÜ ÜZERİNE ETKİLERİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Sözel Bildiri İkincisi

Varlik K EREL[1], Çiğdem YENİSEY[2]

[1]Adnan Menderes Ünversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.D, [2] Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D,

Giriş

Lokal anestezikler kanser cerrahisi anestezisinde genel anestezi sırasında indüksiyonda, regional anestezide veya lokal anestezide sıklıkla kullanılmaktadır. Ek olarak, bölgesel anestezi ve lokal anesteziklerin, tümör hücrelerinin yaşamsal döngüsü ve metastazlar için kritik süreçlere etkisi olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Bizde lidokain, bupivakain ve prilokain gibi regional anestezide sıklıkla kullanılan üç lokal anestetiğin ishikawa endometrial adeno karsinom hücrelerinde hücre canlılığı ve apoptoza üzerine etkilerini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kanser Hücre Kültürü Seçimi

Bu çalışmada hali hazırda bulunan ve karakterizasyonu en iyi yapılmış olan insan endometrial kanser hücre dizisi olan **İshikawa hücreleri** kullanıldı. Bu hücreler, insan endometrial epitelyumunun iyi diferansiye olmuş adenokarsinom hücrelerinden oluşmuşlardır.

İlaç ve Konsantrasyon

Ishikawa hücrelerine Lidokain 1-50mM, Bupivakian 0,02-16mM ve Prilokain 2-80mMkonsantrasyonlarındauygulanarak 24, 48 ve 72 saatlik hücre canlılığı ve apoptoz sonuçları değerlendirilmiştir.

Hücre Canlılığı (Cell Viability)

Hücre canlılığı MTT yöntemine göre Biotium MTT Cell Viability Assay metoduna göre saptanmıştır. Hücrelerin canlılığı 24, 48 ve 72 saat sonunda ölçülmüştür. Elde edilen pozitif kontrol ve deney kuyucuklarındaki570 nm'de ölçülen absorbanlar yardımıyla % hücre canlılığı olarak hesaplanmıştır [(madde içeren kuyucuklardaki absorbans / pozitif kontrol absorbans)x100].

Apoptoz

Hücrelerdeki apoptoz miktarı Biocolorfirmasının APO Percentage Apoptosis Assay kiti yoluyla saptanmıştır. Hücreler boyandıktan sonra farklı sahalarda resimleri çekilmiş olup, sonra kuyucuklara boya salıcı reaktif konmuş ve absorbansları 550 nm'demikroplak okuyucuda ölçülmüştür. Hücrelerdeki apoptoz sadece 48 saatte ölçülmüş olup, çalışmalarda 48 saatin apoptoz için optimum bir süre olarak gösterilmesi ve 24 saatlik çok boya alan

örnekteki absorbanslar daha yüksek çıkmıştır. Hücrelerin nekroza gittiği ve daha az hücrenin bulunduğu kuyucuklardaki absorbanslar daha düşük okunmuştur.

Bulgular

Hücrelerde Canlılığın İnhibisyonu (Cell Viability Inhibition)

Lidokain etkilerini 10 mM'da24 saatte göstermeye başlamış olup,24 ve 72. saatler sonunda 10 ve 50 mM arasında hücre canlılığının en düşük düzeyde olduğu saptandı. Ayrıca 20 ile 50 mm arasında 24 saatte hücre canlılığının %20'lere kadar düştüğü gözlendi. Kuyucuklarda 48 ve 72 saatlik süre sonunda hemen hiç hücre kalmadığı gösterildi. Bupivakain etkilerini 0,02mM konsantrasyonda göstermeye başlamış olup 48 ve 72. saatlerde 12 ve 17 mM konsantrasyon arasında ortamda hemen hiç hücre kalmadı. Ayrıca 24 saat sonunda hücrelerdeki inhibitör etkileri çok fazla olup 12 ve 17 mM'da sadece hücrelerin %18'i canlıydı. Prilokain 24, 28 ve 72 saatlik etkilerini 12 mM'dan itibaren etkili bir şekilde göstermiş olup, 24 ve 48 saat sonunda 60 ve 80 mm'lık kuyucuklarda hemen hiç hücre kalmamıştı.

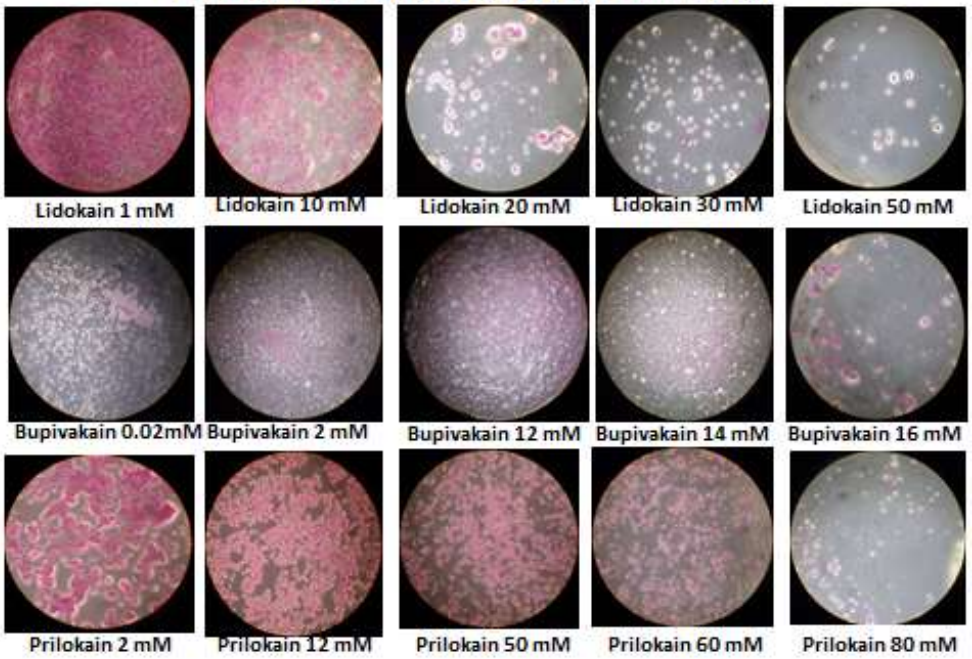
Apoptoz

Lidokain'in en düşük 1 mM'da dahi hücreleri apoptoza götürdüğü gözlendi. Bupivakain en yüksek apoptoz etkilerini 12 mM konsantrasyonda gösterdi. Prilokain apoptotik etkilerini en düşük doz olan 2 mM'da gösterdi. Her üç ilacında hücreleri en yüksek konsantrasyonlarda nekroza götürdüğü, özellikle de lidokain verilen kuyucukta 20 mM'dan sonra hücrelerin nekroza gittiği gözlenmiştir. Her üç ilacı karşılaştırdığımızda lidokainin 1mM'daki absorbansının çok daha yüksek olduğu yani hücreleri bu dozda apoptoza daha çok götürdüğü gözlenmiştir.

Sonuç/Tartışma

Her üç bileşiğin de en düşük dozları (1 mM Lidokain; 0.02 mM Bupivakain ve 2 mM Prilokain) itibari ile hücrelerde inhibitör etkisi göstermesi önemlidir. Her üç bileşik de ortalama 10 mM düzeyinde 24, 48 ve 72 saat sonunda hücrelerde % 50 den fazla canlılığı inhibe etmişlerdir. İlaçların tümü en düşük dozlardan itibaren hücreleri apoptoza götürmüş olup, daha yüksek dozlarda ortamda hemen hiç hücre kalmamıştır. Hücreler bilinmeyen bir nedenle nekroza gitmişlerdir. Çalışmamızdaki sonuçlarımız diğer araştırmacıları destekler nitelikte olup, ayrıca kanserli hücrelerin ölüme gitmesinde çok önemli bir mekanizma olan apoptoza etkileri de göstermiştir. Sonuç olarak, üç lokal anestetiğinde Ishikawa hücrelerinde anti-tümöral etkiler gösterdiği saptanmış olup, bu bulguların hem invazyon hem anjiyogenez deneyleri, hem de deneysel ve klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

HÜCRELERDE APOPTOZUN GÖSTERİLMESİ



Lidokainin apoptoza etkisi
Abs 550 nm
2
1,5
1
0,5
0
0,084
1,523
0,339
0,122
0,167
0,12
Kontrol
1 mM
10 mM
20 mM
30 mM
50 mM

Bupivakainin apoptoza etkisi
Abs 550 nm
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0,084
0,152
0,201
0,359
0,311
0,146
Kontrol
0.02 mM
2 mM
12 mM
14 mM
17mM

Prilokainin apoptoza etkisi
Abs 550 nm
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0,084
0,61
0,368
0,243
0,235
0,203
Kontrol
2 mM
12 mM
50 mM
60 mM
80 mM

S-04 - SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA AVASKÜLER NEKROZ

Gökhan SARGIN[1], Songül ÇİLDAĞ[1], Taşkın ŞENTÜRK[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın,

Sistemik lupus eritamatozus (SLE); deri, kas-iskelet sistemik, böbrek ve sinir sistemi olmak üzere birçok organı etkileyebilen kronik, otoimmün, romatizmal bir hastalıktır. Erken ölümler hastalık aktivitesine bağlı iken geç ölümler ise hızlanmış ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı ile ilişkili olabilir. SLE' de avasküler nekroz (AVN) prevelansı %2.8-40 arasında değişmekte olup emboli, intramedüller kanama, vaskülit, immunsupresif ajan kullanımı, yada hastalığın kendisine bağlı gelişebilir. Bu çalışmadaki amacımız, SLE'de AVN prevalansını, ilişkili faktörler ve hastalığa ait diğer bulgular ile ilişkisini araştırmaktır.

Son 5 yıl içerisinde 2012 EULAR/ACR sınıflama kriterlerine göre SLE tanısı konulan 124 hasta (6 erkek, 118 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve serolojik testler, görüntüleme yöntemleri, ilaç kullanımı ile hastalık aktivitesi tıbbi kayıtlardan elde edildi. Semptomatik AVN, direkt grafi ile taramadan sonra manyetik rezonans görüntülemeye dayanılarak tespit edildi. AVN'ye neden olabilecek heparin, gebelik veya alkol tüketimi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. AVN olan ve olmayan SLE hastaları arasındaki ilişki ve korelasyon analizleri için dağılıma göre t-testi ve Mean Whitney U testi kullanıldı. Veriler SPSS 18.0 kullanılarak değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen 124 SLE hastasının 8'inde (%6.5) AVN saptandı. AVN tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 44±14 yıl olup hepsi kadındı. Bu hastaların 5'inde renal tutulum vardı ve tümü kortikosteroid kullanmaktaydı. AVN olan hastalarda ANA pozitifti (3 hastada homojen, 4 hastada homojen ve granüler, 1 hastada granüler). Bu hastaların 2'sinde anti-dsDNA, 4'ünde anti-Smith ve 6 hastada anti-fosfolipid antikorları pozitifti. En sık AVN saptanan alanlar sırasıyla femur başı (n=5), distal tibia (n=2) ve scaphoid-lunatum-ayak bileği (n=1) idi. Düşük kortikosteroid dozu ile orta ($p=0.02$) ve yüksek doz ($p<0.001$) kortikosteroid kullanımı arasında AVN açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Kortikosteroid dozu, renal tutulum, kompleman düzeyi ve sedimantasyon açısından AVN olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 1).

SLE'de mortalite ve morbidite artmış olup AVN morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu hastalarda AVN etiyolojisini etkileyen birçok faktör vardır. Kortikosteroid kullanımı, yüksek hastalık aktivitesi ve renal tutulumu gibi AVN açısından riskli hastalarda erken tanı için dikkatli bir sorgulama, gerekirse direkt grafi ve MR ile tanıya gidilmelidir.

S-05 - PERKÜTAN TEKNİKLE KALICI PERİTON DİYALİZ KATETERİ YERLEŞTİME TEKNİĞİNİN ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Cevat TOPAL[1]

[1]MEDİCALPARK /TRABZON,

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde perkütan yolla takılan kalıcı periton kateterlerinin takılma yeri ve verilen intraperitoneal sıvı hacminin oluşan akut komplikasyonlar üzerine etkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2005 -Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimizde kalıcı periton kateteri takılan 436 hasta (292 Erkek/144 Kadın) retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı ve cinsiyeti, kateterlerin takılma endikasyonları, takılma yerleri, batına verilen sıvı volümü ve katetere bağlı akut komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 56.0±18.4 yıl idi Kateterlerin 248'i median, 150 'si sol lateral (paramedian) ve 38'i sağ lateral (paramedian) yerleştirildi. Takılan kateterlerden 16'sında (%3) drenaj bozukluğu, 11 hastada (%2.5) malpozisyon, 12 hastada (%2.7) düzelen ve kan replasmanı olmayacak kadar intraabdominal kanama, 35 hastada (%8) çıkış yerinde kendini sınırlayan kanama, 8 hastada (%1.8) kendiniliğinden düzelen sızıntı oluştu. İşlem sonrası erken dönemde çıkış yeri enfeksiyonu veya peritonit gelişmedi. Batın içine işlem öncesi ortalama 1500- 3500 cc sıvı verildi.

Sonuç: Kalıcı periton kateterlerinin takılmasında uygun kateter seçimi, uygun kateter giriş yeri, klinisyenin deneyimi, batına verilen sıvı hacmi ve işlemin tekniği ile doğrudan ilişkilidir.

Evaluation of Early Complications of Percutaneous Dialysis Catheterization Technique with Percutaneous Technique

Running Title: Permanent Peritoneal Dialysis Catheter Placement Techniques and Results

Objectives: In this study, the effect of peritoneal percutaneous catheter placement technic and fluid volume on the acute complications in early period was evaluated

Material and Method:

We retrospectively evaluated 436 patients (292 males / 144 females) who underwent permanent peritoneal catheterization in our clinic between January 2005 and December 2017. The age and sex of the patients, indications of catheterization, placement sites, fluid volume in the abdomen and acute complications due to catheter were recorded

Results:

Mean age of the patients was 56.0 ± 18.4 years. 248 of the catheters were placed in median, 150 were left lateral (paramedian), and 38 were right lateral (paramedian). Drainage problem was observed in 16 (3%) of the inserted catheters, malposition in 11 patients (2.5%) In 12 patients (2.7%) intraabdominal hemorrhage which improved without transfusion, in 35 patients (8%), self-limiting leakage observed. There was no exit site infection or peritonitis in

the early period. An average of 1500-3500 cc of liquid was filled to the peritoneum before the procedure

Conclusion:

Appropriate catheter selection for permanent peritoneal catheter insertion is directly related to the appropriate catheter entry site, clinician experience, volume of fluid filled to the abdomen, and technique of catheter placement.

Giriş:

Son yıllarda tıbbi ve teknik gelişmelere paralel olarak yaşam süresinin uzaması daha çok kişide kronik böbrek yetmezliği (KBY) görülmesine neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği ise mortalitesi ve morbiditesi fazla, yüksek tedavi maliyetleri gerektiren ve görülme sıklığı artış gösteren bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği hastaları için tedavi seçenekleri arasında böbrek nakli ilk sırada yer almakla birlikte periton diyalizi(PD) ya da hemodiyaliz (HD) nakle giden bu yolda zaman kazandıran önemli seçeneklerdir. Böbrek naklinde donör sıkıntısı bu tedaviyi kısıtlamaktadır. PD ise iyi bir hijyen ve eğitim düzeyi gerektirdiği için ancak sınırlı sayıda hastada uygun şekilde yapılabilmektedir.

PD de başarının anahtarı peritoneal kaviteye güvenli ve kalıcı kateterin takılması ile sağlanabilmektedir. Periton diyalizinde komplikasyonları en aza indirgemek amacıyla farklı kateter tipleri, farklı kateter yerleştirme teknikler ve farklı yerleştirme lokalizasyonları (median, paramedian çıkışlı) geliştirilmiştir (1-6).

En çok kabul gören kateter yerleştirme teknikleri seldinger (kılavuz eşliğinde körlemesine perkütan) tekniği, tenckhoff trokar yardımlı körlemesine perkütan teknik, laparoskopik teknikler ve cerrahi yerleştirme tekniklerdir.

Tenckhoff trokar ve seldinger yöntemi sık kullanılan perkütan tekniklerdir. Perkütan teknikle yapılan işlem daha iyi tolere edilir, daha kısa sürede PD'nin başlamasına olanak sağlar, daha küçük insizyon hattı ile yapılabilir ve lokal anestezi ile yapılabilmektedir. .

Cerrahi ve laparoskopik yöndemde kateter yerleştirme işleminde hastaya genel anestezi verilmesi gereklidir. Bu iki işlemde postoperetif ağrı ve immobilizasyon morbiditeyi artırmaktadır.

Gerek perkütan ve gerek cerrahi tekniklerin avantaj ve dezavantajlarının olması nedeniyle hangi yöntemin tercih edilmesi gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Her iki teknikle de PD kateter takılma işleminin gerçekleştirildiği ünitemizde sadece perkütan teknikler kullanıldı. .Oluşan akut komplikasyonların geriye dönük olarak değerlendirilmsi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nefroloji kliniği periton diyaliz ünitesinde son dönem böbrek yetmezliği tanısı almış ve PD kateteri takılan 436 hastanın kayıtları dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların verilerinden kateter takılma yöntemleri ve takıldıktan sonraki ilk bir ay içinde oluşan (erken dönem) komplikasyonlar tarandı ve kayıt altına alındı.

Kateter takılma işlemi öncesinde tüm hastalarda tüy temizliği, cilt temizliği ve lavman uygulanarak da bağırsak temizliği sağlandı. Tüm hastalara silikon çift keçeli Tenckhoff

kateteri (Quinton Instrument Company, Seattle, WA, ABD) takıldı. Hastaların hepsine operasyon öncesi profilaktik antibiyoterapi yapıldı, PD kateteri, seldinger yöntemi ile periton diyaliz ünitesinde aynı nefroloji uzmanı tarafından takıldı. PD kateteri takılan hastaların hepsine lokal anestezi altında göbek altı 2-3 cm'lik bölgeden16 G intraket vasıtasıyla periton zarı geçilerek batın içerisine organların hareket kabiliyetini ve organ travmasını önlemek amacıyla yaklaşık 1500-3000 ml (500Ü/L heparin ilaveli) %1,36/1,5 glukozlu diyaliz solüsyonu verildi.

Periton solüsyonun batın içine verilmesi sonrasında 436 hastanın 248'i median (göbek altı), 150 'si sol lateral (paramedian: rektus kasının sol kenarı) ve 38'i sağ lateral (paramedian: rektus kasının sağ kenarı) giriş yeri olarak kabul edildi. Median PD kateteri takılmasında göbek altı 2-3 cm'lik bölge, paramedian PD kateteri takılmasında rektus kasının sol veya sağ kenarı göbek hizasından 2-3 cm'lik altı giriş yeri kabul edilerek lokal anestezi yapıldı. Çıkış yeri belirlenerek tünel boyunca lokal anestezi uygulandı. Median PD kateteri takılmasında 3-4 cm uzunluğunda cilt – ciltaltı kesisi sonrası rectus kas fasyasına, paramedian PD kateteri takılmasında ise yine 3-4 cm uzunluğunda cilt-ciltaltı kesi ile rektus kasına kasına ulaşıldı. Seldinger iğnesi, ile batın içine girildi. İğne içinden kılavuz tel gönderildi ve ardından dilatatörle rektus kası ve periton zarı dilate edildi ve ardından batın içine kateter yerleştirildi. Kateter Douglas çukurunda olacak şekilde batın içine yerleştirildi. Kateterin iç keçesi rektus kası içine yerleştirilerek kesi bölgesi dikildi. Sonrasında açıklığı aşağıya bakan eğri hat oluşturularak çıkış yeri batın sağ veya sol alt kadranda Spina iliaca anterior superior düzeyinde olacak şekilde ve dış keçenin çıkış yerinden 3 cm içinde kalacak şekilde kateterin dış ucu oluşturuldu ve bu esnada batın içine verilen solusyonun dışa akışı da sağlanarak kateterin çalışıp çalışmadığı kontrol edildi.

PD kateteri takılan hastalara aynı gün içinde yatarak karın grafisi çektirildi ve kateterin lokalizasyonu belirlendi. Yatar pozisyonda karın grafisinde kateterin karın içinde pelvis minor içinde olması normal olarak değerlendirildi. Komplikasyon olmayan hastalara işlemden 6-7 gün sonra yıkama ve yara yeri pansumanı yapıldı. Kateterin takılma işleminden 6-7 gün sonra haftada 3 kez olacak şekilde eğitim ve yıkama periyodlarına başlandı. Periton diyaliz değişimlerine ortalama 3-6 hafta sonra, volümü hastanın yapısına göre 1-1,5 ve 2 L olarak başlandı.

Kateter takıldığı günden sonraki bir aylık süre içinde hastalarda gelişen enfeksiyoz ve mekanik komplikasyonlar kayıt altına alındı. Kateter takılma işlemi sonrasında yıkama periyodları sonrası değişim işlemine başlanması kateterin başarılı girişimi olarak değerlendirildi. Kateterin peroperatif dönemde takılamaması veya takıldıktan sonra yıkama ve eğitim dönemleri esnasında çalışmaması ise başarısız girişim olarak kabul edildi.

Kateter çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonit enfeksiyöz komplikasyonlar olarak değerlendirildi. Kateter çıkış yerinde kızarıklık, pürülan veya seropürülan akıntı kateter çıkış yeri enfeksiyonu, çıkış tüneli boyunca hassasiyet ve kızarıklık tünel enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Karın ağrısı, bulanık yıkama mayi, ve peritoneal mayii hücre sayımında lökosit sayımının >100/ml ve/veya %50 ve üzeri nötrofil oranı olması ise peritonit olarak değerlendirildi.

Kateter çıkış yeri diyalizat sızıntısı, kanaması, kateter malpozisyonu, hemorajik diyalizat ve perikateter hematom oluşumu ise mekanik komplikasyonlar olarak değerlendirildi. Kateterin ilk takıldığında ve bir aylık süre içinde herhangi bir zaman diliminde drenaj kusuru oluşan ve

bu nedenle de yatarak karın grafisi çekilen hastalarda kateterin pelvis minor dışında olması durumu malpozisyon olarak değerlendirildi.

Hastalardan elde edilen veriler Exel Windows programına yüklendi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± SD olarak verildi.

SONUÇLAR

PD ünitesinde 292 erkek,144 kadın toplam 436 hastaya PD kateteri takıldı. Hastaların yaş ortalamaları 56.0±18.4 yıl olarak bulundu. PD kateteri takılan 27 hastanın 16'sında (%3) drenaj bozukluğu, 11'inde (%2.5) malpozisyon gelişti. Bu hastalardaki sorun periton diyaliz merkezimizde lokal anestezi altında kateter değiştirilmeden kateter giriş yerine yapılan insizyonla kateteri yeniden yerleştirme işlemi ile düzeldi. Seldinger yöntemi ile kateter yerleştirmede başarısız işlem olmadı.

Kateterlerin 82'sinde (%5.3) erken dönemde komplikasyon saptandı. En sık rastlanan komplikasyon 35 hastada kendini sınırlayan çıkış yerinde kanama oldu. Hiçbir hastamızda erken dönemde çıkış yeri enfeksiyonu ve peritonit izlenmedi. Tüm kateterlerde görülen erken dönem komplikasyonlar Grafik 1'de verilmiştir.

PD Ünitemizde takılan 436 kateterin hepsi perkütan yolla takıldı. Hastaların 70'iTenckhoff trokar ile, 366'sı seldinger yöntemi ile takıldı. Perkütan teknikle yapılan işlemde batına verilen sıvı miktarı artıkça işlem daha kolay ve daha kısa sürdü. İşlem daha iyi tolere edildi.

İntraabdominal kanama (hemorajik diyalizat) oluşan 12 hastanın 8'i trokar ile takılan vakalardı. Seldinger yöntemi ile kateter takılan 366 hastanın sadece 4'inde hemorajik diyalizat oluştu. Perkütan yolla yapılan işlem batına verilen sıvı miktarı artıkça hem daha kısa sürmekte hemde kateter malpozisyonu ve drenaj bozukluğu daha az izlenmektedir.

TARTIŞMA

Periton diyalizi (PD), son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonik solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır. Periton diyaliz sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır (7).

Seröz bir membran olan peritonun yüzey alanı 1-2 m2 arasında değişir ve yaklaşık olarak vücut yüzey alanına eşit olduğu kabul edilir. Periton membranı, iç organları kaplayan ve visseral mezanter ile omentumu oluşturan visseral periton ile karın duvarının iç yüzünü kaplayan peritoneal peritondan oluşur. Peritonun yaklaşık % 80'ini visseral ve % 20' sini parietal periton oluşturur. Periton membranı, visseral yüzeyinde mikrovillüslar bulunan tek katlı mezotel tabakası ile bunun altında uzanan interstisyumdan oluşur. Jele benzeyen yapıdaki interstisyum içinde bağ dokusu, lifler, lenfatikjler ve kapillerler bulunur. Bunlar

içinde en önemlisi kapillerlerdir. Peritoneal kapillerlerde solüt ve sıvı transportunun gerçekleştiği başlıca üç tip por bulunur (8).

Periton diyalizinde (PD) başarının anahtarı peritoneal kaviteye güvenli ve kalıcı kateterin takılması ile sağlanabilmektedir. Periton diyalizinde komplikasyonları en aza indirgemek amacıyla farklı kateter tipleri, farklı kateter yerleştirme teknikler ve farklı yerleştirme lokalizasyonları (median, paramedian çıkışlı) geliştirilmiştir (1-6). En çok kabul gören kateter yerleştirme teknikleri seldinger (kılavuz eşliğinde körlemesine perkütan) tekniği, Tenckhoff trokar yardımlı körlemesine perkütan teknik, Laparoskopik teknikler ve cerrahi yerleştirme tekniklerdir. Tenckhoff trokar ve seldinger yöntemi sık kullanılan perkütan tekniklerdir. Perkütan teknikle yapılan işlem daha iyi tolere edilir, daha kısa sürede PD'nin başlamasına olanak sağlar, daha küçük insizyon hattı ile yapılabilir ve lokal anestezi ile yapılabilmektedir. Cerrahi ve Laparoskopik yöndemde kateter yerleştirme işleminde hastaya genel anestezi verilmesi gereklidir. Bu iki işlemde postoperetif ağrı ve immobilizasyon morbiditeyi artırmaktadır.

Gerek perkütan ve gerek cerrahi tekniklerin avantaj ve dezavantajlarının olması nedeniyle hangi yöntemin tercih edilmesi gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Komplike olgularda laparoskopik tekniklerin tercih edilmesi avantajlı olabilir. 3Her iki teknikle de PD kateter takılma işleminin gerçekleştirildiği ünitemizde sadece perkütan teknikler kullanıldı. PD Ünitemizde takılan 436 kateterin hepsi perkütan yolla takıldı. Hastaların 70'iTenckhoff trokar ile, 366'sı seldinger yöntemi ile takıldı. Perkütan teknikle yapılan işlemde batına verilen sıvı miktarı artıkça işlem daha kolay ve daha kısa sürdü. İşlem daha iyi tolere edildi.

Kateter yerleştirme işlemi sonrasında erken dönemde hastalarda mekanik ve enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilmektedir. En sık gelişebilecek mekanik komplikasyonlar sızıntılar, malpozisyonlar ve buna bağlı oluşabilecek drenaj bozukluklarıdır. Erken dönemde oluşan sızıntı komplikasyonları çoğunlukla çıkış yeri çevresinde oluşmaktadır. Bizim olgularımızda mekanik komplikasyonların en aza indirmek için batın içine 1500-3500 ml (500Ü/L heparin ilaveli) %1,36/1,5 glukozlu diyaliz solüsyonu verildi. Batına verilen sıvı artıkça kateteri yerleştirme işleminin daha kolay olduğu, hastanın batına girildiğinde daha az ağrı hissettiği ve intraabdominal kanamanın daha az olduğu izlendi. Bizim olgularımızın 82'sinde (%5.3) erken dönemde komplikasyon saptandı. En sık rastlanan komplikasyon 35 hastada kendini sınırlayan çıkış yerinde kanama oldu. Kör teknik olması nedeni ile Seldinger tekniğinde çıkış yeri kanama komplikasyonlarını daha fazla saptadık, bunun nedeni tünel oluşturulurken sivri uçlu metal bir aletle cilt altı geçilmekte ve bu esnada oluşan küçük damar yaralanmalarına bağlanmaktadır.

Erken dönemde SAPD'ye hemen başlanması, büyük volümlerle değişimlere başlanması ve median kateter yerleştirilmesi durumunda erken dönemde oluşan sızıntılara daha sık saptandı. PD'ne başlamanın geciktirilmesi, (3-6 hafta bekleme süresi) ve düşük volümlerle değişimlere başlanması erken dönemde oluşan sızıntıyı önleyebilir (8). Seldinger tekniği ile takılan kateterlerimizde erken dönem sızıntı komplikasyonunu vakaların % 1.8 (8 hastada)'ünde saptadık. Sızıntıların tamamı perikateter sızıntısı idi ve sorunsuz düzeldi. Perkütanöz kateter yerleştirme tekniklerinde erken dönem sızıntı çalışmalarda %2,6 ile %22 arasında değişik oranlar verilmektedir (9-11). Smith ve ark. en yaygın erken komplikasyonun sızıntı olduğunu (%13) bildirmişlerdir (12), Swartz ve ark. ise erken dönemde sızıntı gelişme oranını ise %21,6 gibi yüksek oranda olduğunu saptamıştır (13). Seldinger tekniği ile yapılan

kateter implantasyonlarında ülkemizden verilerde erken dönemde sızıntı oranı %4,8 olarak bulunmuş ancak aynı seride hastalarda değişimlere erken başlandığı (6. günde) belirtilmiştir (14). Başka bir çalışmada ise 368 perkütan kateter yerleştirme işleminin 18'inde (%4,9) erken dönemde sızıntı rapor edilmiştir (15). Özener ve ark. yaptıkları çalışmada perkütan teknik uygulanan vakalarda erken dönem sızıntı gelişme sıklığını %0,7 gibi oldukça düşük bir oranda bulmuşlardır (16).

Drenaj bozuklukları ve malpozisyonlar; kateter içi pıhtı veya fibrin oluşumu, kateterin tünel içinde kıvrım yapması, omentumun kateteri sarması, pelvis içinden daha yukarılara, batın içine doğru yer değiştirmesi gibi pek çok nedene bağlı oluşabilir ve en önemli kateter çıkarılma nedenleridir. PD kateteri takılan 27 hastanın 16'sında (%3) drenaj bozukluğu, 11'inde (%2.5) malpozisyon gelişti. Bu hastalardaki sorun periton diyaliz merkezimizde lokal anestezi altında kateter değiştirilmeden kateter giriş yerine yapılan insizyonla kateteri yeniden yerleştirme işlemi ile düzeldi. Hiçbir hastamızda seldinger yöntemi ile kateter yerleştirmede başarısız işlem olmadı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, cerrahi teknik kullanılan hastalarda malfonksiyon oranını %12,63, Seldinger yöntemi ile takılan kateterlerde ise %8,86 olarak saptamışlar ve iki yöntem arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (16). Bizim çalışmamızda malfonksiyonun düşük olması batına verilen sıvı miktarının fazla olması ile ilgili olabileceğine bağlı olabileceğine bağlandı.

Erken dönemde gelişebilecek enfeksiyöz komplikasyonlar kateter çıkış yeri, tünel enfeksiyonları ve peritonitlerdir. Kılavuzlarda enfeksiyöz komplikasyonları önlemede standart silikon Tenckhoff kateterlerden daha üstün kateter tipi olmadığı ve çift keçeli kateterlerin daha üstün olduğu belirtilmiştir. Kateter takılma işlemi esnasında profilaktik antibiyotik kullanımının enfeksiyon riskini azalttığı saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda bütün hastalara işlemden 2 saat öncesi birinci jenerasyon sefalosporin verildi. Hiçbir hastamızda erken dönemde çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonit gelişmedi.

Özener ve ark. yaptıkları çalışmada Seldinger tekniğinde, erken dönemde enfeksiyöz komplikasyon gelişme oranını %3,16 olarak bulmuşlar, ancak bu çalışmada tüm hastalara işlemden 2 saat öncesi birinci jenerasyon sefalosporin verilmiş olduğu görülmüştür (16). Cerrahi ve laparoskopik tekniklerin karşılaştırıldığı ülkemizden bir çalışmada erken dönemde peritonit ve KÇY enfeksiyon oranı sırasıyla %38 ve %38 bulunurken bu oranlar laparoskopik teknikte %9,5 ve %19 saptanmış (22). Başka bir çalışmada, cerrahi teknik kullanılmış ve erken dönemde peritonit oranı %12,5 olarak bulunmuş, bu çalışmada çıkış yeri sızıntısı ile ilişkisi olabileceği saptanmıştır (20).

Perkütan teknikler, kör teknik olduğundan az da olsa karın içi organlarda perforasyon yapma riski bulunmaktadır. Daha önceki perkütan teknikle olan çalışmalarda çok düşük oranda (%0-1,3) perforasyon olduğu rapor edilmiştir (9,12,21). İşlem esnasında veya hemen öncesinde batın içi sıvı ile doldurularak bu komplikasyon riski minimize edilmeye çalışılmaktadır. Kliniğimizde takılan hiçbir kateter işlemi esnasında da bu komplikasyon görülmemiştir.

Uluslararası Periton Diyaliz Derneği (ISPD) 1988 raporuna göre cerrahi ve Seldinger tekniklerinin hiçbirinin birbirine göre üstün olmadığı belirtilmiştir. Ancak komite obez veya intra abdominal adhezyonları olanlarda Seldinger tekniğini önermemektedir. Seldinger tekniği daha az invaziv diğer teknikler kadar güvenli daha ekonomik olması genel anestezi ve ameliyathane odasına ihtiyaç olmamasından dolayı öncelikle tercih edilebileceği sonuç

alınamayan batın içi yapışıklığı olan ve obez hastalarda bunlara ilave herni vb sekonder nedenleri olan vakalarda ise cerrahi tekniğin düşünülmesi gerektiği kanısına varılmıştır (23). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde kateter yerleştirme teknikleri arasında hiçbirinin diğerine üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (24). Seldinger tekniği diğer tekniklerle düşük riskli olarak tanımlanan batın içi cerrahi operasyon geçirmemiş, yapışıklık olmadığı düşünülen hastalarda karşılaştırıldığında daha güvenilir, basit, daha iyi tolere edildiği ve daha ekonomik olduğu görülmüştür (21).

Sonuç olarak; Perkütan yöntemler daha az invaziv, ameliyathane ortamı gerektirmemekte, genel anestezi verilmemesi, buna bağlı komplikasyonların olmaması ve en az diğer yöntemler kadar güvenilir olması nedeniyle öncelikle tercih edilebilir yöntemlerdir. Kör teknik olması dolayısıyla periton içine girilememesi en büyük başarısızlık nedenidir. Ancak verilen sıvı miktarı arttıkça başarı oranın artığını ve mekanik komplikasyonların azaldığını düşünmekteyiz. Geçirilmiş cerrahi hikayesi olan, sorunlu hastalarda ve perkütan yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda cerrahi yöntemlerin denenmesi daha uygun olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ogunc G: Minilaparoscopic extraperitoneal tunneling with omentopexy: A new technique for CAPD catheter placement. Perit Dial Int 2005;25: 551-555

2. Zaman F, Pervez A, Atray NK, Murphy S, Work J, Abreo KD: Fluoroscopy-assisted placement of peritoneal dialysis catheters by nephrologists. Semin Dial 2005;18:247-245

3. Comert M, Borazan A, Kulah E, Uŋan BH: A new laparoscopic technique for the placement of a permanent peritoneal dialysis catheter: The preperitoneal tunneling method. Surg Endosc 2005;19:245-248

4. Jo YI, Shin SK, Lee JH, Song JO, Park JH: Immediate initiation of CAPD following percutaneous catheter placement without breakin procedure. Perit Dial Int 2007;27:179-183

5. Tarhan ÖR, Eroğlu E, Sezer T, Barut İ, Çerçi C, Akdeniz Y, Bülbül M: Complication of tenckhoff catheter insertion via rectus musclesplitting technique: Six year experience and review of the literature. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27:44-51

6. Borazan A Comert M, Ucan BH, Comert FB, Sert M, Sekitmez N, Cesur A: The comparison in terms of early complications of a new technique and percutaneous method for the placement of CAPD catheters. Renal Failure 2006; 28(1): 37-42

7. Bernardini J, Price V, Figueiredo A. Peritoneal dialysis patienttraining, 2006. Perit DialInt 2006;26-625-632.

8.Gokal R, Khanna R, Krediet R texbook of Peritoneal Dialysis. Second edition. Dordrecht: kluwer Academic Publishers,2000.

9. Moreiras Plaza M, Cuina L, Goyanes GR, Sobrado JA, Gonzalez L: Mechanical complications in chronic peritoneal dialysis. Clin Nephrol 1999; 52:124-130

10. Allon M, Soucie JM, Macon EJ: Complications with permanent peritoneal dialysis catheters: Experience with 154 percutaneously placed catheters. Nephron 1988; 48:8-11

11. Sampathkumar K, Mahaldar AR, Sooraj YS, Ramkrishnan M, Ajeshkumar, Ravichandran R: Percutaneous CAPD catheter insertion by a nephrologist versus surgical placement: A comparative study. Indian J Nephrol 2008; 18:5-8

12. Smith SA, Morgan SH, Eastwood JB: Routine percutaneous insertion of permanent peritoneal dialysis catheters on the nephrology ward. Perit Dial Int 1994; 14:284-286

13. Swartz R, Messana J, Rocher L, Reynolds J, Starmann B, Lees P: The curled catheter: Dependable device for percutaneous peritoneal access. Perit Dial Int 1990;10:231-235

14. Banli O, Altun H, Oztemel A: Early start of CAPD with the Seldinger technique. Perit Dial Int 2005; 25(6):556-559

15. Tzamaloukas AH, Gibel LJ, Eisenberg B: Early and late peritoneal dialysate leaks in patients on CAPD. Adv Perit Dial 1990; 6:64-71

16. Ozener C, Bihorac A, Akoglu E: Technical survival of CAPD catheters: Comparison between percutaneous and conventional surgical placement techniques. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1893–1899

17. Eklund BH: Surgical implantation of CAPD catheters: Presentation of midline incision-lateral placement method and a review of 110 procedures. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:386-390

18. Apostolidis NS, Panoussopoulos DG, Manouras AJ, Pararas BN, Voudiklari SG, Zirogiannis PN: The use of TWH catheters in CAPD patients: Fourteen-year experience in technique, survival and complication rates. Perit Dial Int 1998; 18:424-428

19. Tiong HY, Poh J, Sunderaraj K Wu YJ, Consigliere DT: Surgical complications of tenckhoff catheters used in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Singapore Med J 2006; 47(8): 707-711

20. Gadallah MF, Mignone J, Torres C, Ramdeen G, Pervez A: The role of peritoneal dialysis catheter configuration in preventing catheter tip migration. Adv Perit Dial 2000; 16: 47–50

21. Zappacosta AR, Perras ST, Closkey GM: Seldinger technique for Tenckhoff catheter placement. ASAIO Trans 1991; 37:13-15

22. Ogunc G, Tuncer M, Ogunc D, Yardimsever M, Ersoy F: Laparoscopic omental fixation technique versus open surgical placement of peritoneal dialysis catheters. Surg Endosc 2003; 17(11):1749-1755

23. Veys N, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N: Peritoneal dialysis catheters: The beauty of simplicity or the glamour of technicality? Percutaneous vs surgical placement. Nephrol Dial Transplant 2002;17:210-212

24. Strippoli GFM, Tong A, Johnson D: Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: A systematic review of randomized, controlled trials. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2735- 2746

S-06 - KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KIRILGANLIĞIN NÜTRİSYONEL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

RECEP EVCEN[1], MEHMET ZAHİD KOÇAK[2], RENGİN ELSÜRER AFŞAR[3]

[1]SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, [2]ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, [3]SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NEFROLOJİ BÖLÜMÜ,

Kırılganlık, birden fazla organ sisteminin etkilenmesi sonucunda stresörlere artmış duyarlılıkla karakterize yaşlanma ile birlikte sıklığın arttığı önemli bir sendromdur. Kronik böbrek hastalarında (KBH) kırılganlık birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Fakat kırılganlığa etki eden malnütrisyon durumları üzerinde yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma kırılganlık ile nütrisyonel parametreler arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamıştır.

Kesitsel nitelikteki bu çalışmaya 50 yaş üzerindeki KBH olan 100 hasta alındı. Kırılganlık, Türkiye'de geçerliliği ve güvenirliği kanıtlanmış Edmonton Kırılganlık Skalası (EKS) ve pek çok hasta popülasyonunda yüksek geçerlilik ve güvenirliği olan ve Türk popülasyonunda da daha önce kullanılmış olan Fried's Kırılganlık Skalası (FKS) ile değerlendirildi. Hastaların rutin poliklinik muayeneleri sırasında antropometrik ölçümleri (boy, kilo, orta kol kas çevresi, baldır çevresi, kaliper ile deri kıvrım kalınlıkları) yapıldı. Ayrıca, dinapeni için dinamometre ile el kavrama gücü ölçümü yapıldı. Hastaların beslenme durumları, rutin laboratuar testlerinden elde edilen parametrelerin yanı sıra (serum albümin, kolesterol vb.), Türkiye'de geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanan Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MND) testi ile değerlendirildi.

Çalışmaya katılan 100 hastanın 41'i kadın, 59'u erkek idi. Yaş ortalamaları 65,3±9,3 idi. MND'ye göre malnütrisyon görülen hasta sayısı 22, malnütrisyon riskli hasta sayısı 63 saptandı. EKS'ye göre hastaların 4'ü (%4) kırılgan değil, 11'i (%11) görünüşte incinebilir, 25'i (%25) hafif kırılgan, 21'i (%21) orta kırılgan ,39'u (%39) şiddetli kırılgan idi. FKS'ye göre hastaların 6'sı (%6) kırılgan değil, 30'u (%30) prekırılgan, 64'ü (%64) kırılgan idi. EKS'ye göre hastalar gruplara ayrıldı ve hastaların laboratuar parametreleri ve antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda serum albümin (p=0.003), total kolesterol (p=0.019), LDL-kolesterol (p=0.025), demir (p=0.008) ve biseps deri kıvrım kalınlığı (DKK) (p=0.008), triseps DKK (p=0.047), kas gücü (p<0.0001) anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. FKS'ye göre hastalar gruplara ayrıldı ve hastaların laboratuar parametreleri ve antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda hemoglobin (p=0.004), üre (p<0.0001), serum kreatinin (p=0.032), potasyum (p=0.003), kalsiyum (p=0.041), serum albümin (p=0.034), ürik asit (p=0.028), vitamin D (p=0.018), glomerüler filtrasyon hızı(GFH) (p=0.012) ve orta kol çevresi (p=0.009), biseps DKK (p=0.06), triseps DKK (p=0.011) ölçümlerinde anlamlı olarak fark olduğu tespit edildi. EKS ve FKS ile bağımsız ilişkili faktörlerin belirlenmesi için çoklu değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, MND, hemoglobin, trigliserid, albumin, transferrin, diyabetes mellitus, GFH(ml/dk/1.73 m2) parametreleri değerlendirildi. EKS ile yaş (Beta: 0,342, %95 CI: 0,021-0,066, p<0.0001), MND (Beta: 0,334, %95 CI: 0,309-1,000, p<0.0001), Serum albümin düzeyi (Beta:-0,208, %95 CI:-0,885-(-0,022), p=0.040) ve GFH (Beta: -0,232, %95 CI: -0,032-(-0,001), p=0.032) diğer faktörlerden bağımsız bir ilişkili saptandı. FKS ile bağımsız ilişkili faktörler; yaş (Beta:0,232, %95 CI: 0,004-0,026, p=0.007), MND (Beta:0,371, %95 CI: 0,202-0,538, p<0.0001) ve GFH (Beta:-0,244, %95 CI:-0,016-(-0,002), p=0.008) idi.

Bu çalışma KBH olanlarda kırılganlık ve nütrisyonel parametrelerin ilişkisinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda, KBH olan hastalarda malnütrisyon MND ile değerlendirilerek kırılganlık ile bağımsız olarak ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak hem kırılganlık, hem de malnütrisyon morbidite ve mortalite ile ilişkili olup, her ikisi de KBH'da sık görülmesine rağmen, bu hasta gruplarında kırılganlığın nütrisyonel parametrelerle ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. KBH'da erken evrelerden itibaren malnütrisyon taramalarının yapılması ve uygun hastaların tedavi edilmesi, gelişmesi muhtemel kırılganlığın önlenebileceğini düşündürmektedir.

S-07 - KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BÖLÜMÜNDEN İSTENİLEN İÇ HASTALIKLARI KONSÜLTASYONLARI

Tolga ATAKUL[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum AD,

Giriş:

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı hem obstetrihemde jinekoloji hastalarına multidisipliner yaklaşım ihtiyacının sık olduğu bir disiplindir. Gebelikte sık karşılaşılan trombositopeni ve gestasyonel diyabet gibi sorunlar, preeklampsi gelişimi ve komplikasyonları ile beraber hali hazırda ek dahili problemleri olan hastaların gebe kalması ile obstetri polikliniği ve servisinde hematoloji, nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinden konsültasyon istenebilmektedir.Jinekoloji poliklinik ve servisinde ise özelliklepreoperatif hazırlık ve postoperatif takiplerde endokrinoloji, nefroloji ve hematoloji kliniklerinden sıkça konsültasyon ile görüş ve yardım istenilebilmektedir. Onkoloji kliniğinden ise hem servis hem de polikliniğimizden adjuvan ve neoadjuvan tedaviler ile takip konusunda yardım istenebilmektedir.

Özellikle bizim gibi 3. basamak hizmet veren kuruluşlarda ek dahili hastalıkları olan hastalar ile takip-tedavi sürecinde dahili problemler ile kompike olan hastalarrefere edildiği için konsültasyon ihtiyacı daha da sık oluşabilmektedir. Bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanının dahili branşlar ile iletişimi ve koordine çalışması hem hekim hem de hastası için çok faydalı olacaktır. Özellikle üniversite hastanelerinde takiplerinde komplikasyon riski yüksek olan veya komplike olmuş hastalar daha çok yönlendirildiği için bizim hastanemizdeki gibi sistematik ve düzenli çalışan dahiliye kliniklerinin varlığı gücümüzü artıracak ve komplikasyon riskini azaltacağı gibi oluşan komplikasyon veya süreçlerin daha uygun takip ve tedavisine olanak sağlayacaktır.

Sonuçlar:

Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim dalımızca 2017 yılında endokrinoloji, nefroloji, hematoloji ve onkoloji bölümlerinden 722 kez konsültasyon istenmişti. Bunların 283 tanesi Servisten yatan hastalara, 439 tanesi ise polikliniklerimizden istenmiştir.

181 kez servisten, 312 kez ise poliklinikten olmak üzere toplam 493 kez Endokrinoloji konsültasyonu istenmiştir.

139 kez hematolojiden konsültasyon istenmiş. Bu konsültasyonların 90'ı poliklinikten ve 49'u ise servisten istenmiştir.

Nefrolojiden 50 kez konsültasyon istenmiş. 12 kez poliklinik 38 kez de servisten konsültasyon istenmiş.

Tıbbi onkolojiden 40 kez konsültasyon istenmiş. 15 kez sevisinden 25 kez ise poliklinikten konsültasyon istenmiş.

	Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinden İstenen Konsültasyonlar	Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinden İstenen Konsültasyonlar	Toplam
Endokrinoloji	312	181	493
Hematoloji	90	49	139
Nefroloji	12	38	50
Tıbbi Onkoloji	25	15	40
	439	283	722

Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 23550 kez hasta girişi olurken servisimize ise 3945 kez yatış olmuş. Polikliniğe başvuran her 1000 hastanın 18'inden ve servisimize yatan her 1000 hastanın 71'inden bu 4 ana branştan konsültasyon istenmiş.

Nefroloji hariç tüm bölümlerden poliklinikten istenen konsültasyonlar çoğunlakta iken Nefroloji bölümünden çoğu kez servisten yani yatan hastaya konsültasyon istenmiştir.

Tartışma:

Üçüncü basamak hizmeti veren bir üniversite hastanesi olarak çalışan tüm kurumlara dahili problemi gebeliğin veya jinekolojik rahatsızlığından önce de var olan hastalar ve dahili problem ile gebelik veya jinekolojik müdahele-tedaviler sonrası komplike olmuş hastalar yönlendirilmektedir. Ayrıca günümüzde eğitim ve kariyer gibi nedenlerle geç evlenmeler sonucu gebelik yaşlarının ileri olması sözkonusudur. Bu durum diyabet, hipertansiyon gibi bazı hastalıkların gebeliğe eşlik etmesine neden olmaktadır. Özellikle bizim üniversitemiz gibi tüm bölgeye hitap eden bir merkez olunca endokrinoloji, hematoloji, nefroloji ve tıbbi onkoloji gibi 4 ana dahili branşa ayaktan başvuran hastaların yüzde 1,8'i ve yatış yapılan hastaların ise yüzde7,1'i gibi yüksek bir konsültasyon oranı karşımıza çıkmaktadır.

Endokrinoloji, Hematoloji ve Tıbbi onkolojide konsültasyonlar çoğu kez ayaktan istenmiştir. Sadece Nefrolojidekonsültasyonların çoğu yatan hastalara istenmiştir. Bu durum çoğunluğunu trombositopeni, trombofilinin oluşturduğu hemtolojik hastalıklar, diyabet ve hipo-hipertiroidi gibi endokrinoloji ile ilgili hastalıklar, adjuvan veya neoadjuvan tedaviler gibi tıbbi onkoloji ile ilgili durumlarda ve preoperatif hazırlıkta da konsültasyonlar ayaktan yapılabilmektedir. Ancak böbrek tutulumu ile komplike olmuş hastalar gibi nefrolojiyekonsülte edilen hastaların çoğu kez yatırılaraktakip-tedavisi gerekmektedir.

Sonuç olarak dahili branşlar ile konsültasyon ihtiyacının sık olduğu kadın hastalıkları ve doğum bölümünün özelliklede 3. Basamak hizmeti veren hastanelerde endokrinoloji, hematoloji, nefroloji ve tıbbi onkoloji ile iyi bir uyum içinde çalışması esas haline gelmiştir. Uzun süredir bölgesinin referans üniversite hastanelerinden biri olarak hizmet veren Adnan Menderes Üniversitesinde bu ana dahili branşların düzenli ve etkin çalışma disiplini bölümümüzün gücüne güç katmakta ve tüm bölgeye hizmet etmektedir.

S-08 - ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA EROZYON ŞİDDETİ FONKSİYONEL DURUMUN BELİRLEYİCİSİ OLABİLİR Mİ?

Gülnur TAŞÇI BOZBAŞ[1], Ömer Faruk ŞENDUR [1]

[1] Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Aydın

Giriş: Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalık özellikle eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyonla karakterizedir. Romatoid artritte sinovite bağlı olarak eklem hasarı oluşmaktadır. Bu eklem hasarının, kartilaj yıkımı ve eklem destrüksiyonu olmak üzere iki komponenti vardır. RA etkin tedavi edilmediği takdirde anatomik hasarın yanı sıra ciddi disabiliteye, yaşam kalitesinde bozulmaya ve erken mortaliteye yol açabilmektedir.Fiziksel fonksiyonlar hastalığın seyri boyunca progresif olarak bozulmaktadır. Hastalığın başlangıcından itibaren 10 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında mesleki çalışmasını bozacak şekilde özürlülük ortaya çıkmaktadır. Gerek eroziv değişiklikler, gerekse fonksiyonel kayıp hastalığın uzun dönem sonuçları arasındadır. Hastalığın tedavisinde amaç, fonksiyonel düzeyi koruyarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Çalışmamızda radyolojik değişikliklerin fonksiyonel durum üzerine etki edip etmediğini ve etki eden diğer faktörleri incelemeyi amaçladık.

Materyal-metod: Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konmuş olan 68 hasta çalışmaya alındı. Hemipleji, MS gibi fonksiyonel düzeyi etkileyecek nörolojik bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Sabah tutukluğunun süresi, verbal ağrı skalasına göre ağrının şiddeti ve görsel analog skalasına (VAS) göre (0-100mm) tutukluğun şiddeti kaydedildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmede DAS28 (hastalık aktivite skoru), ritch artiküler indeksi (RAİ) kullanıldı. Fonksiyonel durum Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve Duruöz El Skalası (DHI) ile değerlendirildi. Erozyonların değerlendirilebilmesi için hastaların anteroposterior el ve ayak grafileri çekilerek, grafiler Larsen metoduna (1995) göre değerlendirildi. Erozyonların değerlendirilmesinde bu yöntemin gerek sensitivitesi (SRM:0.88), gerekse güvenilirliği (ICC:0.90) oldukça yüksektir.

Bulgular: Hastaların 59'u (%86,8) kadın ve 9'u(%13,2) erkekti ve tümü hastalığı modifiye edici ajan kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 54.30±11.27 (25-76 aralığında) ve ortalama hastalık süresi 8,4±6,4 yıldı. Hastaların klinik, radyolojik ve fonksiyonel parametreleri tablo 1'de gösterilmiştir. Romatoid artritli hastalarda Larsen skoru ile HAQ ve DHI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Ancak gerek HAQ, gerekse DHI ile sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti, verbal ağrı skoru, ritch indeksi ve DAS 28 skorları arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$) (tablo 2)

Sonuç: RA'lı hastalarda radyolojik olarak saptanan erozyonlar fonksiyonel durumun bir göstergesi olmayabilir. Bu nedenle RA'da tedavinin planlanmasında ve takibinde sadece radyolojik değerlendirmelerle sınırlı kalınmayarak hastaların fonksiyonel durumlarının da mutlaka düzenli takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz

	Ortalama ±Standart sapma
Tutukluk süre (dakika)	52.42 ±72.71
Tutukluk şiddet	3.51 ± 3.23
Verbal ağrı	2,01 ±1.38
Ritch indeks	9.85±10.21
DAS28	3,87 ±1.18
HAQ	15,01 ±12.39
DHI	16,83±14.37
Larsen	15,01 ±16.17

Tablo1: Romatoid artritli hastalarda klinik ve laboratuar parametreleri, fonksiyonel durum ve radyolojik skorları (DAS28:Hastalık aktivite skoru; HAQ:Sağlık Değerlendirme Anketi , DHI: Duruöz El Skalası)

	HAQ		DHI	
	r	p	r	p
Tutukluk süresi	0,406	**<0.001**	0,331	**0.006**
Tutukluk şiddeti	0,548	**<0.001**	0,477	**<0.001**
Verbal ağrı skalası	0,334	**0.002**	0,353	**0.003**
Ritch indeksi	0,439	**<0.001**	0,403	**0.001**
DAS-28 skoru	0,483	**<0.001**	0,440	**<0.001**
Larsen skoru	0,079	0.486	0,102	0.409

Tablo 2- Romatoid artritli hastalarda Sağlık Değerlendirme Anketi(HAQ) ve Duruöz El İndeksi (DHI) ile klinik ve radyolojik parametrelerin korelasyonu

Kaynaklar:

1) Navarro-Compan V, Landewe R, Provan SA, Odegard S, Uhlig T, Kvien TK, et al. Relationship between types of radiographic damage and disability in patients with rheumatoid arthritis in the EURIDISS cohort: a longitudinal study. Rheumatology (Oxford) 2015;54(1):83-90.

2) Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. Ann Rheum Dis 2011;70(5):733-9.

3) Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011;50(2):381-8.

S-09 - BEHÇET SENDROMLU HASTALARIN KAN GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMLARI

Atıl AVCI[1]

[1]Kayseri EAH Dermatoloji,

Behçet hastalarının herhangi bir kan grubuna yatkınlığı varlığı veya yokluğunu araştırmak amacıyla çalışma yapıldı

Çalışma Kayseri Eğitim ve araştırma hastanesine 2005-2017 yılları arasında başvurmuş olan ve sistemde kayıtlı kan grubu olan 263 Behçet sendromlu hastanın geriye dönük incelenmesi yoluyla yapıldı. Kontrol grubu olarak aynı şehirde herhangi bir sebepten kan grubu tayini yapılmış 6068 hastanın verileri kullanıldı.

Behçet sendromlu hastaların kan grupları, sağlıklı kontrollerin kan gruplarıyla karşılaştırıldı. A kan grubu Behçet sendromlu hastalarda % 48,7 (n=128), toplumda ise % 42,6 (n=2586) oranında görülmekteydi (p=0,052). B kan grubu Behçet sendromlularda % 12,5 (n=33) toplumda ise %15,9 (n=965) oranında görülmekteydi (p=0,144). Çalışmadaki karşılaştırmalar Tablo 1'de toplu olarak verildi.

Behçet sendromunun belirli bir kan grubunda daha fazla görüldüğüne dair elimizde kanıt yoktur. Her ne kadar A grubu hastalar daha yatkınsa da, bunun istatistiksel kanıtı bulunmamaktadır.. O, O (+), B ve B (-) kan grupları da Behçet sendromlu hastalarda biraz fazla görülmekteydi.

S-10 - OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, PLATELET LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN BELİRLENMESİ

Sibelnur AVCİL[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal ilişki ve iletişim alanlarında belirgin güçlükler, yineleyici-sınırlı-olağan dışı davranış ve ilgilerin olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB'nin nedeni halen net olarak bilinmemektedir fakat genetik, immünolojik, metabolik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan multifaktoriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun OSB patofizyolojisinde rol oynayabileceği ile ilgili literatürde giderek artan bir fikir birliği vardır. Kan nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH), basit, ucuz ve inflamasyonun güvenilir göstergeleridir. Bu çalışmanın amacı; OSB ile NLO, PLO ve OTH arasındaki ilişkiyi incelemek ve eğer bir ilişki varsa bunun hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya yaşları 2-10 yaş aralığında olan DSM-V ölçütlerine göre OSB tanısı alan 35 çocuk ve yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Bilinen her hangi bir genetik, metabolik ve/veya nörolojik hastalığı olan, akut enfeksiyonu olan, son üç aydır ilaç tedavisi alan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. OSB şiddetini belirlemek için Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmıştır. Tüm çocuklardan alınan kan örneklerinde lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları ve OHT gibi hematolojik parametrelerin ölçümü yapılmıştır.

OSB tanısı olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre NLO ve OTH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0.027$, $p=0.015$, sırasıyla) bulunmuştur. PLO açısından hasta ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.539$). Ayrıca NLO,PLO ve OTH ile ÇODÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızda; fiziksel olarak sağlıklı OSB hastalarında NLO ve OTH fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı katılımcılara göre yüksek çıkmıştır. Bu bulgular inflamasyonun OSB etyolojisinde rol alabileceğini desteklemektedir. OSB ve inflamatuvar göstergeçler arasındaki ilişkinin ortaya konması için yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

S-11 - AKUT ZEHİRLENME OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE CİNSİYETLER ARASINDA FARKLILIĞIN İNCELENMESİ

Selçuk Yaylacı

Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilimdalı

ÖZET

AMAÇ: Zehirlenme potansiyel olarak zarar verebilen herhangi bir kimyasal, fiziksel veya organik maddeye maruziyet sonrası organizmada bazı istenmeyen belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır.

Zehirlenme olguları gelişmiş ülkelerde hastane başvurularında önemli yer tutmaktadır (%1-%5). Zehirlenme olguları demografik özelliklere, zehirlenme şekline ve yöntemine göre literatürde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Zehirlenme olguları kazayla veya suisid amaçlı ortaya çıkabilir.

Çalışmamıza Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nden İç hastalıkları kliniği tarafından yatırılarak takip ve tedavi edilen zehirlenme olguları dahil edildi. Zehirlenme nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, yatış süresi, zehirlenme çeşidi, zehirlenme şekli, özgeçmiş özellikleri, mevsim, hastane maliyeti, uygulanan tedavi ve tedavi sonucunu retrospektif olarak incelemeyi ve çeşitli parametrelerin cinsiyete göre farklılık olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından 01.01.2009-31.12.2011 tarihleri arasında, zehirlenme tanısı ile izlenen 17 yaş üzeri olgular çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, yatış süresi, zehirlenme çeşidi (ilaç, gıda ve mantar, alkol, fare ve böcek ilacı, korozif madde ve toksik gazlar), zehirlenme şekli (intihar, kaza), özgeçmiş özellikleri (psikiyatrik hastalık, suisit girişimi), mevsim, hastane maliyeti, uygulanan tedavi ve tedavi sonucu (şifa, tedavi reddi, sevk, ölüm) parametreleri dosyalar geriye dönük taranarak kaydedildi. Cinsiyetler arasında çeşitli parametreler arasında farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR: Üç yıllık dönemde İç Hastalıkları Kliniğimiz tarafından akut zehirlenme nedeniyle takip edilen 412 hastanın yaş ortalaması 28±11 yıl ve 288'i (%69.9) kadın idi. Zehirlenmenin en sık görüldüğü yaş grubu 17-25 arası olup hastaların %79.6'sı 35 yaş altında idi. Zehirlenme olgularının 382'si (%92.5) intihar amaçlı, zehirlenme nedeni olarak en sık %88.1 ile ilaç zehirlenmeleri ve başvuru semptomu olarak en sık %80.8 bulantı ve kusma görüldü. İlaç zehirlenmeleri içerisinde en sık çoklu ilaç kullanımı görülürken, antidepresan, antipsikotik ve analjeziklerle zehirlenmenin sık olduğu saptandı. Zehirlenmeler %29.1 oranıyla en sık kış aylarında görüldü. Ortalama hastane yatış süresi 1.8±1.2 gün ve ortalama hastane maliyeti 435±605 türk lirasıydı. Hastaların 5'i (%1.2) solunum yetmezliği nedeniyle entübe edildi. Tüm hastalara parenteral sıvı tedavisi uygulandı, 408 (%99) hastaya mide lavajı ve aktif kömür uygulandığı belirlendi. Hastaların 372'si (%90.3) şifa ile taburcu edilmişken, mortal seyreden vaka görülmedi. Cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular Tablo 'da özetlendi.

SONUÇ: Zehirlenmeler önemli bir sağlık problemi olup, hastane maliyetlerini artırmakta ve hastanelerde önemli ölçüde hasta yogunluğuna sebep olmaktadır. Zehirlenmelerde intihar girişimi ön planda olup, genç ve kadın populasyon yüksek risk altındadır. En sık zehirlenme nedeninin ilaçlar olduğu, özellikle psikiyatrik ve analjezik ajanların kullanıldığı saptanmıştır. Bu ilaçlara erişimin reçete ile olması ve psikiyatrik ilaç yazılırken intihar riskinin göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

GİRİŞ: Zehirlenme potansiyel olarak zarar verebilen herhangi bir kimyasal, fiziksel veya organik maddeye maruziyet sonrası organizmada bazı istenmeyen belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır (1).

Zehirlenme olguları hastane başvurularında önemli yer tutmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda acil servise zehirlenme nedeniyle başvuran olguların oranlarında farklılıklar olduğu görülmektedir (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Çalışmamıza Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nden İç hastalıkları kliniği tarafından yatırılarak takip ve tedavi edilen zehirlenme olguları dahil edildi. Zehirlenme nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, yatış süresi, zehirlenme çeşidi, zehirlenme şekli, özgeçmiş özellikleri, mevsim, hastane maliyeti, uygulanan tedavi ve tedavi sonucunu retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından 01.01.2009-31.12.2011 tarihleri arasında, zehirlenme tanısı ile izlenen 17 yaş üzeri olgular çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, yatış süresi, zehirlenme çeşidi (ilaç, gıda ve mantar, alkol, fare ve böcek ilacı, korozif madde ve toksik gazlar), zehirlenme şekli (intihar, kaza), özgeçmiş özellikleri (psikiyatrik hastalık, suisit girişimi), mevsim, hastane maliyeti, uygulanan tedavi ve tedavi sonucu (şifa, tedavi reddi, sevk, ölüm) parametreleri dosyalar geriye dönük taranarak kaydedildi. Cinsiyetler arasında çeşitli parametreler analiz edildi.

İstatistiksel analiz olarak; SPSS 18.0 software kullanıldı. Kantitatif değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma, kalitatif değişkenler % olarak ifade edildi.

BULGULAR: Üç yıllık dönemde İç Hastalıkları Kliniğimiz tarafından akut zehirlenme nedeniyle takip edilen 412 hastanın yaş ortalaması 28±11 yıl ve 288'i (%69.9) kadın idi. Zehirlenmenin en sık görüldüğü yaş grubu 17-25 arası olup hastaların %79.6'sı 35 yaş altında idi. Zehirlenme olgularının 382'si (%92.5) intihar amaçlı, zehirlenme nedeni olarak en sık %88.1 ile ilaç zehirlenmeleri ve başvuru semptomu olarak en sık %80.8 bulantı ve kusma

görüldü. İlaç zehirlenmeleri içerisinde en sık çoklu ilaç kullanımı görülürken, antidepresan, antipsikotik ve analjeziklerle zehirlenmenin sık olduğu saptandı. Zehirlenmeler %29.1 oranıyla en sık kış aylarında görüldü. Ortalama hastane yatış süresi 1.8±1.2 gün ve ortalama hastane maliyeti 435±605 türk lirasıydı. Hastaların 5'i (%1.2) solunum yetmezliği nedeniyle entübe edildi. Tüm hastalara parenteral sıvı tedavisi uygulandı, 408 (%99) hastaya mide lavajı ve aktif kömür uygulandığı belirlendi. Hastaların 372'si (%90.3) şifa ile taburcu edilmişken, mortal seyreden vaka görülmedi. Bulgular Tablo 1 ve 2'de özetlendi.

TARTIŞMA: Akut zehirlenmeler; morbidite ve mortaliteye neden olması ve sağlık harcamalarını artırması nedeniyle önemli bir sağlık ve sosyoekonomik problemdir. Klinik olarak akut zehirlenmeden şüphelenildiğinde morbidite ve mortalite riski nedeniyle erken tanı ve tedavi yapılmalıdır. Bunun için etiyoloji ve demografik özelliklerin bilinmesi gerekmektedir (2, 7, 8, 9).

Zehirlenme olgularının genç yaşta ve kadın cinsiyette daha sık olduğu rapor edilmiştir (10). Chan ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %60' ı bayan ve en sık 21-30 yaş arası zehirlenme olduğu raporlanmıştır (2). Tufekci ve arkadaşları çalışmalarında kadın erkek oranın 3:1, ortalama yaşın 27±12 ve %73.2 hastanın 30 yaş altı olduğunu belirlendi (5). Köylü ve arkadaşlarının çalışmasında %71.4 bayan ve olguların %32.9'u 16-20 yaş arasındaydı (7). Kristinsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın erkek oranı 1.23 saptandı (11). Çalışmamızda kadın cinsiyeti oranı %69.9 idi. Zehirlenmenin en sık görüldüğü yaş grubu 17-25 arası olup hastaların %79.6'sı 35 yaş altında idi. Bu yönleriyle çalışmamız zehirlenmenin en sık genç kadın hastalarda olduğunu literatür ile uyumlu olarak göstermektedir (tablo 1).

Zehirlenme olgularında başvuru yakınmaları olan bir çalışma literatürde tespit edilemedi. Çalışmamızda en sık bulantı kusma şikayetiyle (%80.8) başvurulduğu tespit edildi. (tablo 1).

Zehirlenme olgularında intihar amaçlı zehirlenme kaza ile zehirlenmeye göre daha sık görüldüğü rapor edilmektedir. Tufekci ve arkadaşlarının çalışmasında zehirlenme olgularının %71'i, Islambulchilar ve arkadaşlarının çalışmasında %90.2'si ve Lee ve arkadaşlarının çalışmasında %66.1'i intihar amaçlı zehirlenme olduğunu belirledi (5, 6, 12). Çalışmamızda vakaların %92.5'inde intihar amaçlı zehirlenme olduğu belirlendi. Ayrıca hastaların %7.8'inde psikiyatrik hastalık olması ve %1.5 oranında özgeçmişte suisit girişim olması önemli olarak vurgulanmalıdır (tablo 1).

İlaç alımı akut zehirlenmelerde en sık saptanan sebeptir. Çalışmalarda %69.37, %60.8 ve %65.5 oranında zehirlenmelerin ilaç alımı ile olduğu bildirilmiştir (5, 6, 7). Çalışmamızda zehirlenme nedeni olarak en sık %88.1 ile ilaç zehirlenmeleri tespit edilmiştir ve literatür ile

benzer yüksek oranda saptanmıştır. Reçetesiz ilaç temininin bu oranı artırdığını düşünüyoruz. Koroziv madde içimi, mantar zehirlenmesi, pestisid zehirlenmesi ise daha çok kaza sonucu oluşan zehirlenmeleri oluşturmaktadır. Çalışmamızda %7.5 oranında kaza ile zehirlenme olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada zehirlenme sebebi olarak %54.55 oranında alkol zehirlenmesi saptandı ve %25.95 oranında medikal zehirlenme olduğu belirlendi (13). Bu oranın literatüre göre farklı olması bölgesel farklılık olarak düşünüldü.

Çalışmalarda zehirlenme olgularında ilaç gruplarından en sık analjezik ve antidepresan ilaçların kullanıldığı belirlendi. Bir çalışmada %57.2 analjezik, %25.4 antidepresan ve %5.7 bilinmeyen ilaçlarla zehirlenme olduğu tespit edilmiş (7). Diğer bir çalışmada %31.98 antidepresan ile zehirlenme olduğu saptanmıştır (6). Farklı bir çalışmada %72.5 oranında tekli ilaç ile zehirlenme olduğu, bu ilaçlarında en sık %17.6 antidepresan ve %12.8 analjezik ilaçlarla zehirlenme olduğu tespit edilmiştir (3). Çalışmamızda %35.7 oranında çoklu ilaç ile zehirlenme saptanmış, %64.3 oranında tek bir ilaç ile zehirlenme olduğu belirlenmiştir. Literatürle benzer olarak çalışmamızda da en sık analjezik ve antidepresan ilaçlarla zehirlenme tespit edilmiştir (tablo 2).

Zehirlenme vakalarının mevsimlere göre dağılımı bir çalışmada yaz %31.7, kış %30.9, ilkbahar %22.9 ve sonbahar %14.5 olduğu bildirimiştir (5). Diğer bir çalışmada ilkbbahar %28 ve yaz %27.5 aylarında daha sık olduğu belirtilmiştir (6). Çalışmamızda ise zehirlenme olgularının en sık kış (%29.1) ve ilkbahar (%26.7) mevsimlerinde görüldüğü tespit edilmiştir.

Zehirlenme tedavisinde aktif kömür ve gastrik lavaj önemli bir yer tutmaktadır (14). Zehirlenme olgularımızın %99'u aktif kömür ve gastrik lavaj tedavisi almıştır. Çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi 1.8±1.2 gün olarak tespit edildi. Karbamazepin zehirlenmesi olan hastaya hemodiyaliz tedavisi, mantar zehirlenmesi nedeniyle penisilin, deli bal zehirlenmesi nedeniyle atropin, tatula zehirlenmesi nedeniyle fizostigmin, organofosfat zehirlenmesi nedeniyle pralidoksim ve parasetamol zehirlenmesi nedeniyle de asetilsistein tedavisi gibi spesifik tedaviler uygulanan hastalarımız olduğu tespit edildi. Zehirlenmelerde hayatı tehdit eden, yoğun bakım tedavisi gerektiren, entübasyon gerektiren ve uygulanan tedavilere rağmen mortal seyredebilen vakalara rastlanabilmektedir (3,12,15). Çalışmalarda organofosfat ve alüminyum fosfit zehirlenmelerinde mortalitenin daha yüksek olduğu ve %0-27 mortalite oranları bildirilmiştir (4,7,9,17,18,19). Çalışmamızda %90.3 şifa, %9.2 kendi isteği ile taburcu ve mortalite görülmedi. Mortal seyreden vakanın görülmemesi, hastaların erken başvurmuş ve erken tedavi edilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmalarda zehirlenme nedeni ile tedavi edilen hastaların ortalama maliyeti sırasıyla erkeklerde 401±326 USD, bayanlarda 329±218 USD, 271±315 USD ve 144±90.83 USD

olarak bildirilmiştir (9, 15,16). Çalışmamızda ortalama hastane maliyeti 435±605 türk lirası= 150±208 USD (bayan 416±466, erkek 479±845) olarak tespit edildi. Vaka sayısının tek merkezde elde edilen rakamlar olduğu ve zehirlenme olgularının hastaneye basvurma sıklıkları dikkate alındığında, zehirlenmelerin ülke ekonomisine getirdigi yük ortadadır.

SONUÇ: Zehirlenmeler önemli bir sağlık problemi olup, hastane maliyetlerini artırmakta ve hastanelerde gereksiz hasta yogunluğuna sebep olmaktadır. Zehirlenmelerde intihar girişimi ön planda olup, genç ve kadın populasyon yüksek risk altındadır. En sık zehirlenme nedeninin ilaçlar olduğu, özellikle psikiyatrik ve analjezik ajanların kullanıldığı saptanmıştır. Bu ilaçlara erişimin reçete ile olması ve psikiyatrik ilaç yazılırken intihar riskinin göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Tablo 1: Demografik inceleme ve prognoz özellikleri

Parametre	**Tüm hastalar n (%)**	**Kadın n (%)**	**Erkek n (%)**
n (%)	412	288 (69.9)	124 (30.1)
Yaş ortalaması (yıl)	28±11	27±9	32±14
Yaş grubu			
17-25 arası	207 (50.2)	153 (53.1)	54 (43.5)
26-35 arası	121 (29.4)	90 (31.3)	31 (25)
36-45 arası	48 (11.7)	29 (10.1)	19 (15.3)
46-55 arası	19 (4.6)	10 (3.5)	9 (7.3)
56 ve üstü	17 (4.1)	6 (2.1)	11 (8.9)
Zehirlenme sebebi			
Kaza-yanlışlık	31 (7.5)	15 (5.2)	16 (12.9)
İntihar	382 (92.5)	273 (94.8)	108 (87.1)
Semptomlar			
Bulantı-kusma	333 (80.8)	234 (81.3)	99 (79.8)
Bilinç bulanıklığı	121 (29.4)	77 (26.7)	44 (35.5)
Baş dönmesi	20 (4.9)	11 (3.8)	9 (7.3)
Çarpıntı	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.8)
Mevsim			
İlkbahar	110 (26.7)	74 (25.7)	36 (29)
Yaz	78 (18.9)	58 (20.1)	20 (16.1)
Sonbahar	104 (25.2)	67 (23.3)	37 (29.8)
Kış	120 (29.1)	89 (30.9)	31 (25)
Özgeçmiş			
Psikiyatrik hastalık	32 (7.8)	18 (6.3)	14 (11.3)
Suisit öyküsü	6 (1.5)	6 (2.1)	0 (0)
Tedavi			
Mide lavajı-aktif kömür	408 (99)	284 (98.6)	124 (100)
N acetil sistein	25 (6.1)	14 (4.9)	11 (8.9)
Hemodiyliz (karbamazepin)	1 (0.24)	1 (0.35)	0

Tablo2: Zehirlenme sebebi ve ilaç gruplarının analizi			
Zehirlenme nedeni	**Tüm hastalar n (%)**	**Kadın n (%)**	**Erkek n (%)**
İlaçlar	363 (88.1)	262 (91)	101 (81.5)
Besin ve mantar	22 (5.3)	13 (4.5)	9 (7.3)
Koroziv madde ve toksik gaz	2 (0.5)	2 (0.7)	0 (0)
Alkol	5 (1.2)	0 (0)	5 (4.0)
Fare zehiri ve pestisit	20 (4.9)	11 (3.8)	9 (7.3)
İlaç grupları			
Çoklu ilaç	147 (35.7)	110 (38.2)	37 (29.8)
Antidepresant-antipsikotik	83 (20.1)	67 (23.3)	16 (12.9)
Analjezik	49 (11.9)	26 (9)	23 (18.5)
Bilinmeyen	57 (13.8)	38 (13.2)	19 (15.3)
Diğer (antihipertansif, antidiabetik, antikoagulan, antiepileptik, antibiotik, vb.)	27 (6.6)	21 (7.3)	6 (4.8)
Penisilin (mantar)	1 (0.24)	1 (0.35)	0
Atropin (delibal)	1 (0.24)	0	1 (0.8)
Fizostigmin (tatula)	1 (0.24)	0	1 (0.8)
Pralidokime (organofosfat)	2 (0.5)	0	2 (1.6)
Yatış süresi (gün)	1.8±1.2	1.8±1.2	1.9±1.4
Maliyet (TL-USD)	435±605-150±208	416±466-143±160	479±845-165±291
Mekanik ventilatör gereksinimi	5 (1.2)	4 (1.4)	1 (0.8)
Sonuç			
Şifa ile taburcu	372 (90.3)	263 (91.3)	109 (87.9)
Kendi isteği ile taburcu	38 (9.2)	24 (8.3)	14 (11.3)
Başka merkeze sevk (mantar zehirlenmesi, karaciğer yetmezliği? Akut pankreatit?	2(0.5)	1 (0.3)	1 (0.8)
Mortalite	0	0	0

KAYNAKLAR

1. Dogan FS, Ozaydın V, Varıslı B, Incealtın O, Ozkok Z. The Analysis of Poisoning Cases Presented to the Emergency Department within a One-Year Period. Turk J Emerg Med 2014;14(4):160-164.
2. YC Chan, HT Fung, CK Lee, SH Tsui, HK Ngan, MY Sy, ML Tse, CW Kam, GCK Wong, HK Tong, ACH Lit, TW Wong, FL Lau. A prospective epidemiological study of acute poisoning in Hong Kong. Hong Kong j. emerg. Med. 2005:12(3):156-61.

3. Zöhre E, Ayrık C, Bozkurt S, Köse A, Narcı H, Çevik İ, Toker İ, Demir F, Ovla D. Retrospective analysis of poisoning cases admitted to the emergency medicine.Arch Iran Med. 2015 Feb;18(2):117-22.

4. Avsarogullari L, Senol V, Akdur O, Akin A, Durukan P, Ozkan S. Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis.J Pak Med Assoc. 2012 Feb;62(2):129-33.

5. Tüfekçi IB, Curgunlu A, Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. Hum Exp Toxicol. 2004 Jul;23(7):347-51.

6. Islambulchilar M, Islambulchilar Z, Kargar-Maher MH. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. Hum Exp Toxicol. 2009 Apr;28(4):185-90. doi: 10.1177/0960327108099679.

7. Koylu R, Dundar ZD, Koylu O, Akinci E, Akilli NB, Gonen MO, Cander B. The experiences in a toxicology unit: a review of 623 cases. J Clin Med Res. 2014 Feb;6(1):59-65.

8. Khodabandeh F, Emamhadi MA, Mostafazadeh B. Epidemiological Assessment of Acute Poisoning Death–One Year Survey. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine. 2012; 2(3):103-109.

9. Kavalci G, Ethemoglu FB, Batuman A, Kumral D, Emre C, Surgit M, Akdikan A, Kavalci C. Epidemiological and cost analysis of self-poisoning cases in ankara, Turkey. Iran Red Crescent Med J. 2014 Nov 17;16(11):e10856.

10. Spiller HA, Appana S, Brock GN. Epidemiological trends of suicide and attempted suicide by poisoning in the US: 2000-2008. Leg Med (Tokyo). 2010 Jul;12(4):177-83.

11. Kristinsson J, Palsson R, Gudjonsdottir GA, Blondal M, Gudmundsson S, Snook CP. Acute poisonings in Iceland: a prospective nationwide study. Clin Toxicol (Phila). 2008 Feb;46(2):126-32.

12. Lee HL, Lin HJ, Yeh SY, Chi CH, Guo HR. Etiology and outcome of patients presenting for poisoning to the emergency department inTaiwan: a prospective study. Hum Exp Toxicol. 2008 May;27(5):373-9.

13. Chen F, Wen JP, Wang XP, Lin QM, Lin CJ. Epidemiology and characteristics of acute poisoning treated at an emergency center. World J Emerg Med. 2010;1(2):154-6.

14. http://gaheder.org/upload/dosyalar/tani_tedavi_rehberi_2.pdf

15. Yaylaci S, Genç AB, Demir MV, Cinemre H, Tamer A. Retrospective evaluation of patients at follow-up with acute poisoning in Intensive Care Unit. Niger J Clin Pract 0;0:0. DOI:10.4103/1119-3077.164340

16. Serinken M, Karcioglu O, Sengul C, Turkcuer I, Keysan MK. Hospital costs of managing deliberate self-poisoning in Turkey. Med Sci Monit. 2008;14:152-8.

17. Jesslin J, Adepu R, Churi S. Assessment of prevalence and mortality incidences due to poisoning in a South Indian tertiary care teaching hospital. Indian J Pharm Sci 2010;72:587-91.

18. Singh O, JaveriY, Juneja D, Gupta M, Singh G, Dang R. Profile and outcome of patients with acute toxicity admitted in intensive care unit: Experiences from a major corporate hospital in urban India. Indian J Anaesth 2011;55:370-4

19. Juárez-Aragón G, Castañón-González JA, Pérez-Morales AJ, Montoya Cabrera MA. Clinical and epidemiological characteristics of severe poisoning in an adult population admitted to an intensive care unit. Gac Med Mex 1999;135:669-75.

S-12 - İNDUKSİYON SIRASINDA VÜCUDA SEVOFLURAN ALIMINA AZOT PROTOKSİTİN ETKİLERİ

Varlik K EREL[1], Feray GÜRSOY[1], İbrahim KURT[1], Ayşe GÜREL[2]

[1]ADU TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON A.D, [2]BAYINDIR HASTANESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON,

ÖZET

HEDEF: İnhalasyon indüksiyonu sırasında azot protoksit gazının (N_2O) sevofluranın vücuda alınması sürecinin hızı ve kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak.

MATERYEL VE METOT: Jinekolojik müdahale yapılması planlanan ASA I-II grubu 84 kadın hasta randomizasyonla iki gruba ayrıldı. Tek soluk indüksiyonu yöntemi ile anestetize edilen hastalarda birinci gruba (Grup SA) indüksiyonda %8 sevofluran, %67 azot protoksit ve %33 oksijen, ikinci gruba (Grup S) %8 sevofluran ve %100 oksijen uygulandı. İndüksiyon sırasında oksijen, karbondioksit ve sevofluranın end-tidal ve inspiratuvar yoğunlukları, kirpik refleksinin kaybolmasına kadar geçen süre, gözlerin orta hatta gelmesi için geçen süre ve spontan solunumun başlaması için geçen süre kaydedildi. Hastalar indüksiyonun 5. dakikasında entübe edildi ve entübasyondaki vital bulguları, bispektral indeks değerleri, entübasyona verdikleri refleks yanıt ve ek ilaç gereksinimleri de kaydedildi.

SONUÇLAR: İndüksiyonun 2., 3., ve 4. dakikasında Grup SA daki end-tidal sevofluran konsantrasyonları ve alveoler sevofluran yoğunluğunun inspiratuvar sevofluran yoğunluğuna oranları, Grup S'ye göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup SA'da kirpik refleksinin kaybolması için geçen süre %25, ve gözlerin orta hatta gelmesi için geçen süre %13 oranında kısalmış olarak bulundu. Entübasyona refleks cevabı olan hasta yüzdeleri Grup SA'da %25, Grup S'de %63.8, entübasyona ek ilaç gereksinimi olan hasta yüzdesi Grup SA'da %13, Grup S'de %41.6 olarak saptandı.

TARTIŞMA: Bu bulgular, sevoflurana azot protoksit eklenmesinin maskeyle anestezi indüksiyonunun hızını ve kalitesini arttırdığı görüşünü destekler niteliktedir. Azot protoksitin konsantrasyon ve ikinci gaz etkisine atfedilen bu yararlar anestezi indüksiyonunun 2., 3. ve 4. dakikasında ve entübasyonda belirgin hale gelmektedir.

Abstract

Objective: To determine the effects of nitrous oxide (N_2O) on the speed and quality of mask induction with sevorane in adult patients.

Material and Method: Eighty-four ASA I-II patients undergoing gynecological interventions were randomly assigned to receive an 8% sevoflurane mixture with either 67% N_2O plus 33% oxygen (Group SA) or 100% oxygen only (Group S). Both groups were induced by a single-breath induction. End-tidal and inspiratory concentrations of respiratory and anesthetic gases were continuously assessed during induction as well as time to loss of eyelash reflex, time to cessation of eye movements, and time to initiation of spontaneous breaths. Patients were intubated by the 5th minute of induction and their vital signs, bispectral

indexes, reflex responses to intubation and additional drug requirements for intubation were also recorded.

Results: End-tidal sevoflurane concentrations and the ratio of alveolar to inspiratory sevoflurane concentrations (F_A/F_i) of patients in Group SA recorded at the 2nd, 3rd and 5th minute of inducton showed statistically significant increases when compared with patients in Group S. Time to loss of eyelash reflex and time to cessation of eye movements were found to be decreased in Group SA by 25 and 13%, respectively. Patients who presented with a reflex response to intubation in Group S exceeded patients in group SA by 38.8% and patients who required additonal medication for intubation in Group S exceeded patients in Group SA by 28.6%.

Conclusion: The findings in this study support the view that administration of N_2O improves the rate and quality of mask induction with sevoflurane. The benefits provided by N_2O attributable to concentrating and second gas effects appear during the first few minutes of induction (2nd, 3rd and 4th minutes) as well as during intubation when sevorane is used for mask induction.

Giriş

Azot protoksit maske indüksiyonu sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Konsantrasyon ve ikinci gaz etkileri nedeniyle indüksiyona azot protoksit eklenmesinin yararlı olduğu bildirilmiştir (1,2,3,) İkinci gaz etkisini ilk olarak Epstein ve ark (1) yaptıkları çalışmada tespit ederek tanımlamışlardır. Ayrıca çocuklarda maske indüksiyonuyla yapılan çalışmalarda ikinci gaz etkisi gösterilmiştir. Çocuklarda indüksiyonda N_2O eklenmesinin yararlı olduğu bir çok çalışmada saptanmıştır (2,3,4). Ancak yetişkinlerde bu durum çalışmalarda çok net olarak gösterilememiş ve yararlı olmadığı yönünde yayınlar da mevcuttur (5,6,7). Biz de bu çalışmayı yetişkinlerde inhalasyon indüksiyonu sırasında sevofluranla birlikte verilen azot protoksit gazının (N_2O) sevofluranın vücuda alınması sürecinin hızı ve kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla planladık.

Gereç ve Yöntemler

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra jinekolojik müdahale yapılması planlanan ASA I-II grubu 84 kadın hasta çalışma kapsamına dahil edildi. Hastalara preoperatif değerlendirme sırasında yapılacak çalışma ve tek soluk yöntemi ile anestezi indüksiyonu hakkında bilgi verildi. Acil ameliyata alınan hastalar, 20 yaşın altında 60 yaşın üstündeki olgular, kardiak problemleri ve hipertansiyonu olan hastalar [sistolik arter basıncı (SAB) 160 mmHg, diastolik arteriyel basıncı (DAB) 100 mmHg üzerinde], hipotansif hastalar (SAB 90 mmHg altında), kanama diatezi olan, mental retarde ve kooperasyon kurulamayan, nefesini tutamayacağını belirten, klostrofobisi olan ve maske ile havalandırma süresince havalandırmada güçlük olacağı öngörülen olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm hastalara operasyondan 30 dakika önce premedikasyon amacıyla 0.07 mg/kg dozunda midazolam intramuskuler uygulandı. Sol el sırtından 20G kanül ile intravenöz yol açılarak hastalar ameliyathaneye alındı. Hastaların EKG (DII derivasyonu), kalp atım hızı

(KAH), noninvaziv arter basıncı (NIAB), doku oksijen satürasyonu (SpO_2) ve anestezik gaz monitörizasyonu Datex Engstrom AS/3 (Helsinki, Finland) anestezi cihazı ve monitörü ile yapıldı. Anestezik gaz monitörizasyonu hem inspirasyon hem de ekspirasyonda kızıl ötesi spektrometri yöntemi ile yapıldı (sidestream yöntemi).

Çalışma sırasında Datex Engstrom AS/3 (Helsinki, Finland) anestezi cihazı, anestezi devresi, 2 litrelik anestezi balonu ve hastanın yüzüne uygun yüz maskesi kullanıldı. Maskeye takılan dirseğin üstüne hastanın ventilasyonu sırasında alıp verdiği gaz ölçümleri için solunum gaz ölçüm hattı (kapnometre hattı) yerleştirildi.

Hastalar, her hasta başında yazı tura atılarak uygulanacak indüksiyon yöntemine göre sevofluran ve azot protoksitin (N_2O) birlikte kullanıldığı grup (Grup SA, n=44), yalnızca sevofluranın kullanıldığı grup (Grup S, n=40) olmak üzere ikiye ayrıldı. Grup SA'da sevofluran %8, N_2O %67 (4 lt/dak), oksijen %33 (2lt/dak), Grup S'ye ise sevofluran %8 ve oksijen %100 (6lt/dak) açılarak sistem dolduruldu. Anestezi monitöründe F_i sevofluran % 8 olarak okunduğunda sistem hazır kabul edildi,. Sistem doldurulurken hastaya iki kere oda havasında vital kapasite solunumu (derin bir nefes alıp verme egzersizi) yaptırıldı. Anestezi başlamadan önce kalp atım hızı (KAH), SAB, DAB, ortalama arter basıncı (OAB), oksijen saturasyonu (SpO_2) ve bispektral index (BIS) değerleri kaydedildi. Anestezi maskesi kaçak yapmayacak şekilde hastanın yüzüne yerleştirilerek kronometreye basıldı. Hastadan derin bir nefes alarak tutması istendi. Yüz maskesi yerleştirildikten sonra 10 saniyelik aralıklarla kirpik refleksi kaybolma süresi (KRKS) ve gözlerin orta hatta gelme süresi (GOHGS) kontrol edilerek kaydedildi. Nefes tutma (apne) süreleri kaydedildi. Hastaların spontan solunumları başlayınca end-tidal karbondioksit ($ETCO_2$)35-40mmHg olacak şekilde solunumları desteklendi. Solunumu 90 sn içinde gelmeyen hastalar $ETCO_2$ 35-40mmHg olacak şekilde maske ve anestezi balonu ile solutuldu. Hastaların KAH, SAB, DAB, OAB, SpO_2, inspirasyon havasındaki oksijen konsantrasyonu (FiO_2), inspirasyon havasındaki azot protoksit konsantrasyonu (FiN_2O), inspirasyon havasındaki sevofluran konsantrasyonu (Fisev), end-tidal oksijen konsantrasyonu (ETO_2), end-tidal azot protoksit (ETN_2O), end-tidal sevodluran (ETsev), end-tidal karbondioksit ($ETCO_2$)ve BIS değerleri bir dakika ara ile kaydedildi. Her iki grup hasta kendi gruplarına özgü gaz konsantrasyonları ile 5 dakika solutuldu. Beşinci dakikada hastalar 7.5 mm ID endotrakeal tüp ile entübe edildi. Entübasyonda entübasyona verilen refleks cevap ve ek ilaç gereksinimi kaydedildi. Entübasyona refleks cevap, KAH ve OAB'da en son ölçüme göre %10'dan daha fazla bir artış ve entübasyon sırasında hareket ve ıkınma olarak kabul edildi. Bu cevabı olan hastaya 1 microgram/kg dozunda i.v. fentanil uygulandı. Bu fentanil dozuna rağmen cevap baskılanmazsa fentanil 1 microgram/kg ve lidokain 1,5 mg/kg iv uygulandı. Entübasyon sırasında veya sonrasında bronkospazm olan hastalara kas gevşetici (vekuronyum 0.1 mg/kg) iv verildi. İlk entübasyondan sonra gereksinim duyularak yapılan diğer ilaçlar entübasyona ek ilaç gereksinim olarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler ''SPSS 9.0 For Windows'' (SPSS Inc., Chicago, Ilinois) programı ile yapıldı. Araştırmanın başında düzenlediğimiz pilot çalışmanın verileri esas alınarak G*Power 3 ile yapılan ''a priori'' hesaplamalarda 2 grup arasında 2. dakikada end-tidal sevofluran konsantrastyonundaki %10'luk farkı hatasız saptayabilmek için (çalışma gücü %90) hasta sayısının 64 olması gerektiği belirlendi. KRKS için geçen süreler arasındaki %30'luk farkı % 90 oranında hatasız saptayabilmek için (çalışmanın gücü %90), denek sayısının en az 40 olması gerektiği saptandı (8).

Bulgular

. Bu çalışmaya jinekolojik müdahale yapılması planlanan ASA I-II grubu 84 kadın hasta dahil edildi. Ancak bir hastada 2:1 cevaplı ventiküler ektrasistol, birinde bronkospazm gelişti. Bir hastada SpO_2 değerinin %90'ın altına düşmesi, bir diğerinde de öksürük refleksi gelişmesi nedeniyle maske ile indüksiyon gerçekleştirilemedi. Bu sadece sevofluran verilen gruptaki 4 hasta gereken müdahaleler yapılarak çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar arasında yaş ve vücut kitle indeksleri (BMI) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05, Tablo 1)

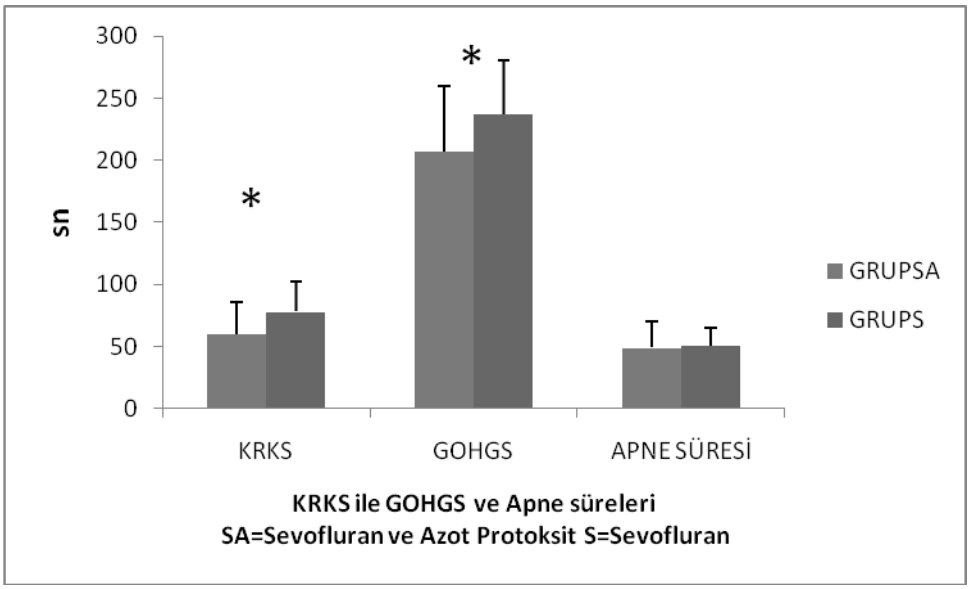
Tablo 1: Yaş ve BMI açısından grupların karşılaştırılması

	GRUP SA n=44	GRUP S n=36
YAŞ	41.1± 9.6	42.3±8.4
BMI	26.5± 3.2	25.6±2.8

Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

SA= Sevofluran ve azotprotoksit S= Sevofluran BMI= Vücut kitle indeksi

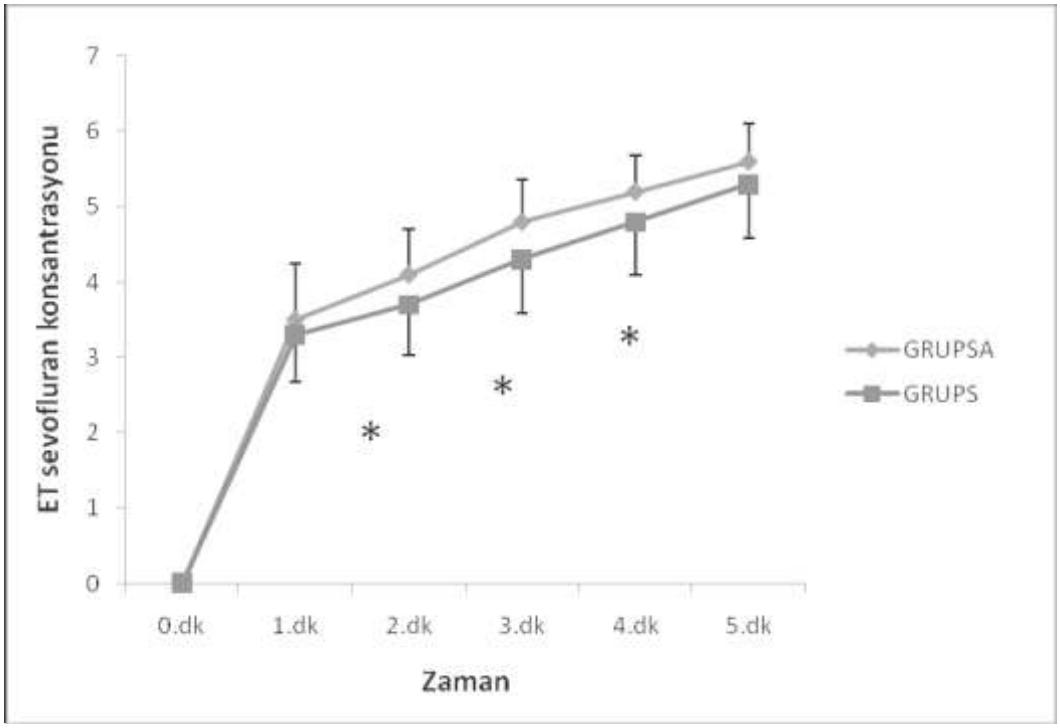
KRKS ile GOHGS gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdi (p<0.01). Kirpik refleksi Grup SA'da 59.9±25.8 saniyede kaybolurken, Grup S'de 78.0±24.1 saniyede kayboldu. Gözlerin orta hatta gelme süresi GrupSA' da 207.3±52 saniye iken, Grup S'de 236.9±43.5saniye olarak saptandı (p<0.01). Apne süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05, Şekil 1)



Şekil 1. Çalışma gruplarında kirpik refleksi kaybolma (KRKS) ve gözlerin orta hatta gelme (GOHGS) ve apne süreleri, SA=sevofluran ve azot protoksit S=sevofluran * p<0.01

ET sevofluran konsantrasyonları 1. dakikada Grup SA'da %3.5±0.74 Grup S'de %3.3±0.62, , 2. dakikada Grup SA'da %4.1±0.59 Grup S'de %3.7±0.67, 3. dakikada Grup SA'da %4.8±0.56 Grup S'de %4.3±0.71, 4. dakikada Grup SA'da %5.2±0.48 Grup S'de %4.8±0.71, 5. dakikada Grup SA'da %5.8±0.5 Grup S'de %5.3±0.72 olarak saptandı. Birinci ve 5.dakikalarda Grup SA lehine fark olmasına rağmen 2 grup arasında sevofluran değerleri

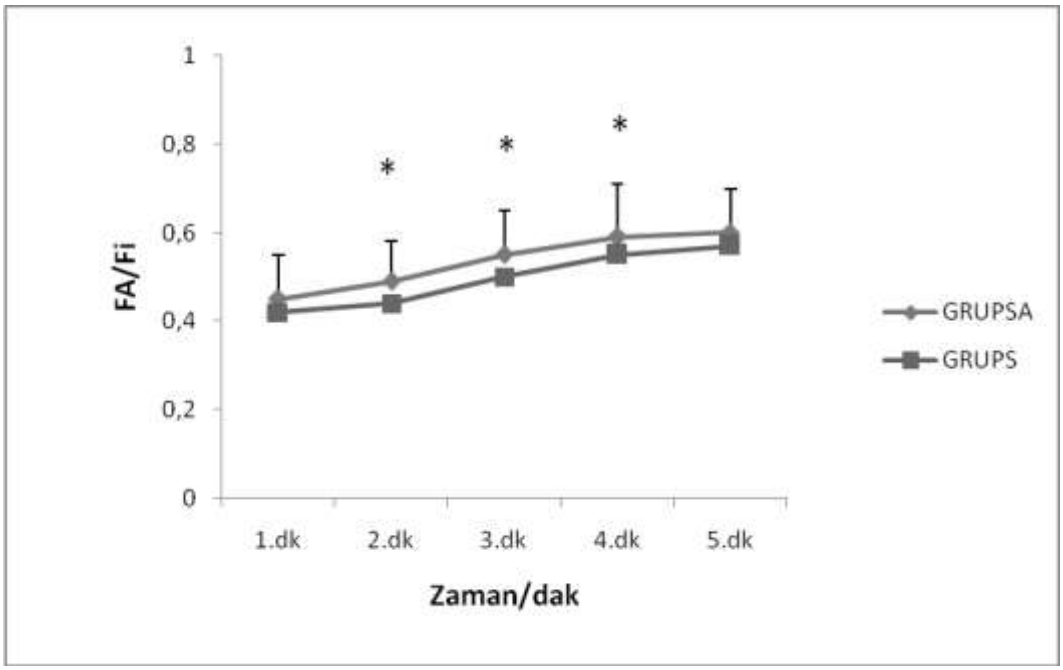
açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ancak 2.,3.,4. Dakikalarda iki grup arasında ET sevofluran değerleri açısından anlamlı fark saptandı (p<0.01, Şekil 2).



Şekil 2. ET sevofluran- zaman grafiği * p<0.01

ETsev = ekspiryum sonu sevofluran konsantrasyonu SA=sevofluran ve azot protoksit, S=sevofluran

Sevofluranın dakikalık F_A/F_i ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırmasında ETsev karşılaştırmalarına benzer sonuçlar elde edildi. ($F_A$sev olarak ETsev konsantrasyonları kabul edildi). F_A/F_i değerlerinde 2., 3. ve 4. dakikalarda azot protoksit eklenmiş gupta eklenmemiş olana göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.01). Birinci ve 5. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azot protoksit eklenmiş grupta bu değerler daha yüksekti (p>0.05 Şekil 3).



Şekil 3. Sevofluranın Alveolar konsantrasyonunda görülen artış F_A/F_i = Alveolar anestezik konsantrasyonunun, inspire edilen anestezik konsantrasyonuna oranı * $p<0.01$

İki grup arasında BIS değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$, Tablo 2). veriler±standart sapma olarak gösterilmiştir.

	GRUP SA n=44	GRUP S n=36
BIS 0.dak	96±1.7	95±3.9
BIS 1.dak	89±12.3	87±12.1
BIS 2.dak	55±22.4	62±19.5
BIS 3.dak	41±17.7	45±17.4
BIS 4.dak	33±13.2	36±12.1
BIS 5.dak	35±13.1	36±11.9
BIS 6.dak	42±16.7	41±13.2

Tablo 2. BIS değerleri

BIS= Bispektral indeks SA=sevofluran ve azot protoksit S=sevofluran

İki grup arasında entübasyona refleks cevap verme ve entübasyona ek ilaç gereksinimi açısından Grup SA lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.01$, tablo 3).

		GRUP SA n=44	GRUP S n=36	Ki kare
Entübasyona refleks cevap	var	11	23	p<0.01
	yok	33	13	
Entübasyona ek ilaç gereksinimi	var	6	15	p<0.01
	yok	38	21	

Tablo 3. Entübasyona refleks cevap, entübasyona ek ilaç gereksinimi

Her iki grup arasında KAH, SAB, OAB, SPO_2 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu değerler stabil olarak izlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada sevofluran ile yapılan tek soluk indüksiyonuna azot protoksit gazının eklenmesinin anestezi indüksiyonunu hızlandırdığı, cerrahi anestezi evresine geçme süresini kısalttığı ve kas gevşetici verilmeden yapılan endotrakeal entübasyonu kolaylaştırdığı saptandı.

N_2O eklenen kirpik refleksi kaybolma süresinin %25, gözlerin orta hatta gelme süresinin %13 oranında kısalmış olduğu saptandı. Muzi M ve ark (9) yetişkinlerde yaptıkları çalışmada KRKS benzer sürelerde bulmuşlardır. Yurino ve ark (10) azot protoksitin indüksiyon süresini %15 kısalttığını saptamışlar ancak istatistiksel olarak ispatlayamamışlardır. Hall ve ark (11) ise azot protoksitin eklenmesinin kirpik refleksi kaybolma süresi ve çene gevşeme süresini kısaltmadığı sadece eksitatuar yanıtı azalttığını iddia etmişlerdir. Stan Lee ve ark.'nın (12) çocuklarda tek soluk indüksiyonu ile yaptığı benzer bir çalışmada kirpik refleksi kaybı ile ilgili anlamlı sonuçlar tespit emişlerdir.

Sevofluran'ın ET_{sev} konsantrasyonları ve F_A/F_i oranları 2.3.4. dakikalarda ortalama azot protoksit eklenmiş grupta %6,3 daha yüksek saptandı. Bu çalışmada ETsev konsantrasyonunun azot protoksit eklenmesiyle daha kısa sürede yükselmesi bize indirekt olarak beyindeki anestezik konsantrasyonunun da daha hızlı yükseldiği kanısını vermektedir. Sarner ve ark'da (13) çalışmalarında ETsev'nın %2 lik konsantrasyona ulaşma süresinin N_2O'lu grupta anlamlı kısalmış olarak saptamışlardır.

N_2O eklenen grupta F_A/F_i oranlarındaki yükseklik sevofluran indüksiyonunu hızlandırdığı anlamına gelmektedir. Anestezik maddenin inspiryumdaki konsantrasyonu (F_i), alveoler konsantrasyonu (F_A) belirlemekte bu da anesteziğin arteriyel konsantrasyonunu (F_a) etkilemekte dolayısıyla beyin dokusundaki anestezik konsantrasyonunu belirlemektedir. Ekspiryum sonu alveolar anestezik konsantrasyonuda beyindeki anestezik konsantrasyonun bir göstergesidir (14). İkinci gaz etkisi Epstein ve ark tarafından ortaya atılmış (1) ve izleyen çalışmada doğrulanmıştır (15). Ancak Xing-guo ve Feng'in (16) çalışmasında enflurana azot protoksit eklenmesi ile ilk 5 dakika da F_A/F_i oranının ve arteriyel kan konsantrasyonunun farklılık göstermediğini saptamış ve ikinci gaz etkisinin klinik olarak geçerli bir kavram olmadığını savunmuştur. Mutah ve Nishumura (17), sevofluran ve isofluran verilen köpeklerde azot protoksit verilen ve verilmeyen grupları karşılaştırdıklarında azot protoksitin maske indüksiyonu kalitesini arttırmadığını, konsantrasyon etkisi ile ikinci gaz etkisinin minimal olduğunu belirtmişlerdir. Desfluran ile ilgili olarak Sharam ve ark (18) %65 ve %5 lik N_2O'un karşılaştırmasında desfluranın F_A/F_i oranını %7-8 daha fazla yükselttiğini saptamışlardır. Koh-ichi ve ark larının (19). N_2O'nun oksijen üzerindeki ikinci gaz etkisini araştırdıkları çalışmalarında EtO_2 ve PaO_2 değerlerinde N_2O ile birlikte artış saptamışlar bu durumun ikinci gaz etkisini doğruladığını savunmuşlardır. Swan ve ark (20) benzer bir çalışmada N_2O'nun halotan'ın MAC değerini %40 oranında düşürdüğünü saptamışlardır. Dubois ve ark (21) N_2O lu grupta bilinç kaybolma süresi ve hareketlerin klaybolma süresini anlamlı kısa saptamışlardır. Watanabe ve ark (22) ının çift lümenli tüp ile akciğerleri ayrı ayrı havalandırdığı çalışmada halotan ve azot protoksitin tek akciğere birlikte verilmesinin, iki akciğere verilmesine göre halotan alınma oranını daha fazla arttırdığını saptamışlardır. Bu durumu supramaksimal ikinci gaz etkisi olarak tanımlamışlardır. Ancak Chung-Yuan ve ark

(23) ise supramaksimal ikinci gaz etkisinin var olmayan bir fenomen olarak eleştirmekte Watanabe ve ark çalışmalarının tümüyle yanlış tasarlanarak verilerin yanlış değerlendirildiğini iddaa etmişlerdir. Çalışmada azot protoksitin tek ve çift lümenli tüp ile karşılaştırmanın hatalı olduğunu, azot protoksit verilen ipsilateral akciğer ile azot protoksit verilmeyen ipsilateral akciğer ile karşılaştırılması gerektiğini vurgulamışlardır. Yine Goldman'ın (24) çocuklarda maske indüksiyonu ile yaptığı bir çalışmada N_2O'nun ikinci gaz etkisi ve konsantrasyon etkileri destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. H.O. Shea ve ark'nın (25) yaptığı yine benzer bir çalışmada ise iki grup arasında indüksiyon zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark bulamamışlar. Ancak bu çalışmada sevofluran maske indüksiyonu 0,5 den başlayarak kadameli 8 konsantrasyonuna getirilmiş. Bu şekildeki indüksiyon zamanı açısında farkı görmek için biz hasta sayısının daha yüksek olmasının gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca F_A/F_a konsantrasyonlarının da ölçülmemiş olması ikinci gaz ve konsantrasyon etkisini görmemizi engellemiş olabilir.

BIS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak 2.3. ve 4. dakikalarda daha düşük BIS değerleri ölçüldü. Çalışmanın BIS değerleri açısından istatistiksel gücü bu hasta sayıları ile yetersiz kalmıştır. Hasta sayılarının arttırıldığı daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Literatüre baktığımızda yine BIS değerini değiştirmediğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (26,27,28,29,30,31,32). Bunun nedeninin N_2O'nun BIS'teki beta oranını (çok yüksek beta aktivitesinin yüksek alfa ve beta aktivitesinin toplamına oranını) değistirmesi ile ilgili olduğu yönünde hipotezler bulunmaktadır (26).

Yine azot protoksit eklenmiş grupta entübasyona refleks cevabın %39, entübasyona ek ilaç gereksinimininde %32 daha düşük olduğu saptanmıştır. Biz bu farklılığın azot protoksitin hem indüksiyonu hızlandırıcı etkisine hem de güçlü analjezik etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Volatil ajanların vücuda alınmasını ventilasyon, kardiyak output, akciğer kapasiteleri, fonksiyonel rezidüel kapasite, inspire edilen ve ekspire edilen anestezik konsantrasyonu, arteriyel ve vönöz kan anestezik konsantrasyonu (Ca ve Cv) gibi pek çok faktör etkilemektedir. Bu parametrelerin hepsini sabit tutarak azot protoksitin ikinci gaz etkisini değerlendirmek zordur.

Xing-guo ve Feng'in (16) ikinci gaz etkisini kabul etmedikleri çalışmalarında ventilasyon parametreleri sabit tutulmamış ve azot protoksitin kardiyak etkileri göz ardı edilmiştir. Azot protoksitin kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını üzerine etkisi sempatik sinir sistemini stimüle ederek kalp hızı ve arteriyel kan basıncını, dolayısıyla kardiyak outputu biraz yükseltmesidir. Bu etki yüksek konsantrasyonlarda daha da belirginleşir (33). Xing-guo ve Feng (16) deney grubunda yüksek konsantrasyonlarda azot protoksit kullanmışlardır. Bu çalışmayı eleştiren Sharam ve ark (18) Xing-guo ve ark 'nın çalışma gruplarında ventilasyon farklılıklarını engellemek ve solunum katsayısını (RQ) sabit tutabilmek için ventilasyon parametrelerinin ET_{CO_2} konsantrasyonunu sabit tutacak şekilde ayarlanması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle Xing-guo ve ark'nın (16)ç yaptığı çalışmada, kardiak output ve solunum parametreleri sabit tutulmadığı için, ikinci gaz etkisini reddetmeleri tartışmalıdır.

Sevofluran indüksiyonuna azot protoksit eklenmesi ile ilgili olarak araştırmacılar iki farklı görüş belirtmektedir. İndüksiyon süresini kısalttığını savunanlar, azot protoksitin bu işi ikinci gaz etkisi ve daha önceden gösterilmiş additif etkileri ile yaptığını ileri sürmektedir (13,20,21,34). Karşıt görüşte olan grup yaptıkları çalışmalarda azot protoksitin indüksiyon

süresini kısaltmadığını ve indüksiyonda azot protoksit eklenmesinin gereksiz olduğunu savunmaktadırlar (10,11,25). Ancak her iki görüşteki çalışmalarda da azot protoksit eklenmiş gruplarda eksitasyon ve hareket cevabının daha az olduğu saptanmıştır..

Hem indüksiyonu kısalttığını belirten, hem de fark olmadığını belirten çalışmalarda da hasta yaşlarının farklı olması (yetişkin, çocuk, infant), kullanılan anestezi sistemlerinin farklılığı (halka sistem, mapleson A, B, D) akım farklılıkları (3 lt/dk ile 10 lt/dk arasında değişen miktarlarda) olması (yani ventilasyon, kardiak output ve akciğer kapasiteleri açısından tam bir standardizasyon yapılamaması) bu kadar farklı sonuçların alınmasının bir nedeni olabilir.

Bu çalışmada azot protoksit indüksiyon için tavsiye edilen dozunda %67 oranında kullanıldı. Ayrıca ventilasyon parametreleri $ETCO_2$ konsantrasyonu sabit tutulacak şekilde ayarlandı. Anestezik ajanın alımını etkileyecek sabit tutulamayan faktörlerin tüm çalışma grupları için aynı oranda etkili olmasına çalışıldı. Arteriyel anestezik konsantrasyonu teknik yetersizliklerden dolayı ölçülemedi.

Bizim çalışmamızda ki veriler N_2O 'in indüksiyon süresini kısalttığını bildiren çalışmaları destekler nitelikteydi. Azot protoksit ilk üç dakikada indüksiyondaki avantajını 5. dakikada kaybediyor gibi gözükse de yine de azot protoksitsiz grubun entübasyonda daha fazla ilaca gereksinim duyması bize İV indüksiyon yapılamayan özel ve sınırlı bir grup yetişkin hastada azot protoksitin bu etkilerinden yararlanılabilir olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, azot protoksit eklenmesi ile sevofluran indüksiyonunun hızlandığını, kas gevşetici verilmeden yapılan entübasyonun kolaylaştığını göstermiştir ve bize erişkenlerde de azot protoksitin sevofluranın vücuda alınması (ikinci gaz etkisi) sürecinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. **RM Epstein, H Rackow, E Salanitre, GL Wolf:** İnfluence of the concentration effect on the uptake of anestehetic mixture: The second gas effect. Anesthesiology. 1964;25:364-67

2. **S. Y. Lee, S. L. Cheng, S. B. Ng and S. L. Lim:** Single-breath vital capacity high concentration sevoflurane induction in children: with or without nitrous oxide? Br J Anaesth. 2013:110(1):81-6. doi: 10.1093/bja/aes319.

3. **Luis J. Goldman:**Anesthetic Uptake of Sevoflurane and Nitrous Oxide Duringan Inhaled Induction in Children. Anesth Analg 2003;96:400–6

4. **Ross C, Sikich B:** Single-breath Vital Capacity Rapid Inhalation Induction in Children: %8 Sevoflurane versus %5 Halotane Anesthesiology. 1998;89:379-84

5. **Kah L, Leng H:** Single Vital Capacity Inhalation Induction in Adults-isoflurane vs Sevoflurane Can J Anaesth. 1998;45:949-953

6. **Peyton PJ, Horriat M, Robinson GJ, Pierce R, Thompson BR:** Magnitude of the second gas effect on arterial sevoflurane partial pressure. Anesthesiology 2008; 108:381–7

7. **Hendrickx JF, Carette R, Lemmens HJ, De Wolf AM:** Largevolume N_2O uptake alone does not explain the second gaseffect of N_2O on sevoflurane during constant inspired ventilation.Br J Anaesth 2006; 96:391-5

8. **Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A:** G*Power 3: a flexible statical power analysis program fort he social, behavioral, and biomedical sciences Behav Res Methods 2007 May; 39(2):175-91

9. **Muzi M. Robinson BJ. Ebert TJ. Brien TJ:** Induction of Anesthesia and Tracheal Intubation with Sevoflurane in Adults. Anesthesiology. 1996;85:536-43

10. **Yurino M, Kimura H:** Comparison of Induciton Time and Characteristics between Sevoflurane/Nitrous Oxide.Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:356-58

11. **Hall JE, Stewart JI, Harmer M**: Single-breath Inhalation Induction of Sevoflurane Anaesthesia with and without Nitrous Oxide: A Feasibilty Study in Adults and Comparison with an Intravenous bolus of Propofol. Anaesthesia 1997;52:410-5.

12. **Lee SY, Cheng SL, Ng SB, Lim SL:** Single-breath Vital Capacity High Concentration Sevoflurane Induciton in Children: with or without Nitrous Oxide. Br J Anaesth. 2013;110(1):81-6

13. **Sarner JB, Levine M, Davis PJ, Lerman J, Cook DR, Motoyoma EK:** Clinical Characterictics of Sevoflurane in Children. A Comparison with Halotane. Anesthesiology. 1995;82:38-46

14. **Morgan GE, Michael SM, Murray JM:** Clinical Anesthesiology.Third Edition, Lange and Mc Graw Hill, Newyork. 2002;p.129

15. **Stoelting RK, Eger I II:** An addition explanation fort he second gas effect: a concentration effect. Anesthesiology.1969;24:153-55

16. **Xing-guo S, Feng S:** The Second Gas Effect is not a Valid Concept. Anaeshtesia Analgesia. 1999;88:188-92

17. **Mutah T, Nishimura R:** Effects of Nitrous Oxide on Mask Induction with Sevoflurane or Isoflurane in Dogs. Am J Vet-Res. 2001;62:1727-33

18. **Sharam T, Edmond I, Eger II:** A Demonstration of the Concentration and Second Gas Effects in Humans Anesthetized with Nitrous Oxide and Desflurane Anesthesia nd Analgesia. 1999;89:774-80.

19. **Koh-ichi N, Fumio K:** Second Gas Effect of N_2O on Oxygen Uptake. Can J Anesth. 2000;47:506-10

20. **Swan HD, Crawford MW:** Additive Contribution of Nitrous Oxide to Sevoflurane Minimum Alveolar Concentration for Tracheal Intubation in Children Anesthesiology. 1999; 91667-71.

21. **Dubois MC, Piat V, Constant I, Lamblin O, Murat I:** Comparison of Three Techniques for Induction of Anaesthesia with Sevoflurane in Children. Paediatr Anaesth. 1999;9:19-23

22. **Watanabe S, Asakura N: Supramaximal Second Gas Effect:** More Rapid Rise of Alveolar Halotane Concentration during Ipsilateral Lung N_2O Administration Compared to Bilateral Administration Anesth Analg. 1993;77:870-72.

23. **Chuan-Yuan L, Jian –Sheng W:** (Letter) Supramaximal Second Gas Effect: A Nonexistent Phenomenon. Anesth. Analg. 1993;77:870-71

24. **Goldman L:** Anesthetic Uptake of Sevoflurane and Nitrous Oxide During and Inhaled Induction Children. Anesth Analg. 2003;96:400-6

25. **O'Shea H, Moultrie S, Drummond G.B:** Influence of Nitrous Oxide on Induction of Anesthesia with Sevoflurane. Br J Anesth. 2001;87(2):286-8

26. **Puri GD:** Paradoxical Changes in Bispectral Index during Nitrous Oxide Administration Br J Anaesth. 2001;86:141-142

27. **Barr G, Jakobsson G:** Nitrous Oxide does not Alter Bispektral Index: Study with Nitrous Oxide as Sole Agent as an adjunct to i.v. Anaesthesia. Br J Anaesth. 1999;82:827-30

28. **Porkkala T, Jannti V, Kaukinen S, Hakinken V:** Nitrous Oxide has Different Effects on the EEG and Somotosensory Evoked Potentials during Isoflurane Anaesthesia in Patients. Acta Anaesthesiol Scand. 1997;41:497-501

29. **Yli-Hankala A, Lingrean L, Porkkala T, Jannti V**: Nitrous Oxide – mediated Activation of EEG during Isoflurane Anaesthesia in Patients. Br J Anaesth. 1997;70:54-57

30. **Rökceke H, Schwilden H:** Interaction of Isoflurane and Nitrous Oxide Combinations similar for median Encephalographic Frequency and clinical anesthesia. Anesthesiology. 1996;84:782-88

31. **Sebel P, Lang E, Rampil L:** A Multicenter Study of Bispectral Encaphalogram Analysis for Monitoring Anesthetic Effect. Anesth Analg. 1997;84:891-99

32. **Ranpil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI:** Bispectral EEG Index during Nitrous Oxide Administration. Anesthesiology. 1998;89:671-77

33. **Morgan GE, Michael SM, Murray JM:** Clinical Anesthesiology.Third Edition, Lange and Mc Graw Hill, Newyork 2002; p 137

34. **Sivalingam P, Kandasamy R**: Tracheal Intubaiton without Muscle Relexant-a Technique using Sevoflurane Vital Capacity Induction and Alfentanil. Anaesth Intens Care. 2001;29:383-87

S-13 - PALYATİF BAKIMA EVDEN GELEN KANSER HASTALARI HASTANEDEN ALINAN HASTALARA GÖRE DAHA FAZLA YAŞIYORLAR

Deniz AVCI[1]

[1]SBÜ KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Bu çalışmada palyatif bakım ünitesinde yatırılmış olan hastaların palyatif servise geliş yerlerine göre (evden ya da hastaneden) bazı sonlanımlarında fark olup olmadığı incelendi.

Çalışma Sağlık bilimleri üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma hastanesine bağlı olarak çalışan Palyatif Bakım Merkezinde tedavi görmüş olan 65 kanser hastasının bilgilerinin geriye dönük incelenmesi yoluyla gerçekleştirildi. Hastaların yaşları ve cinsiyetleri, kanserlerinin türleri, PBM'ne nereden geldikleri (Evden veya hastaneden), hastaneden geldilerse hangi servisten geldikleri (onkoloji, yoğun bakım ünitesi, diğer servisler) yatış süreleri, taburcu oldularsa taburculuk sonrası ne kadar yaşadıkları, sonlanım türleri (taburcu veya eksitus), her hastanın PBM yatış gününden sonra ne kadar süre yaşadıkları ve NRS-2002 skorları kaydedildi. Hastalar taburcu edildilerse taburculuktan sonra ne kadar yaşadı diye resmi bilgi sitelerinden gidişatlarına bakıldı. Bunun yanında hastaların yatış gününe ait total kolestrol, LDL, HDL ve trigliserid değerleri de var ise kaydedildi.

Hastalar evden gelenler ve hastaneden gelenler olarak iki gruba ayrıldıklarında hastaların cinsiyet olarak istatistiksel anlamlı farkları yoktu (p=0,225). Evden gelen hastaların yatış sürelerinin median değerleri olan 11 (2-42) gün ile hastaneden gelen hastaların median yatış süreleri olan 22 (2-180) gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001). Benzer şekilde, eğer hastalar taburcu edilebilmişlerse, taburculuk sonrası sağkalımları ev-kökenli hastalar lehine daha fazlaydı. Evden gelen hastaların taburculuk sonrası sağkalım süreleri median olarak 87,5 (2-323) gün iken, hastaneden devralınan hastalarda bu süre median olarak 9 (2-104) gün idi (p=0,017). Ev-kökenli hastaların lipid parametreleri hastaneden devralınanlarınkiyle karşılaştırıldığında fark belirgindi, ama istatistiksel anlam yoktu. Evden-kökenli hastaların median LDL değerleri 93 (47-223) mg/dL iken, bu değer hastane-kökenli gelen hastalarda 71 (20-139) mg/dL idi (p=0,069). Ev-kökenli hastaların median trigliserid değerleri 174 (41-227) mg/dL iken, bu değer hastane orijinli hastalarda 110 (20-139) mg/dL idi (p=0,083). Evden gelen hastaların median HDL değerleri 22 (15-64) mg/dL iken, bu değer hastaneden gelen hastalarda 27 (10-50) mg/dL idi (p=0,221). Evden gelen hastaların ortalama serum albumin düzeyleri 2,73±0,57 mg/dL iken, bu değer hastaneden devralınan hastalarda 2,57±0,56 mg/dL idi (p=0,266). Evden gelen hastaların %29,5 (n=13/27) tanesi palyatif bakım merkezinde ölümle sonuçlanmışken, hastaneden devralınan hastaların palyatif bakım merkezinde ölümle sonuçlanma oranları %70,5 (n=31/37) idi. Bu iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Evden gelen kanser hastalarının median NRS-2002 skorları olan 3 (1-5) il hastane servislerinden devralınan hastaların değerleri olan 3,58 (1-5) arasındaki evden gelen hastaların NRS-2002 değerlerinin daha iyi olduğuna dair farkın istatistiksel anlamı yoktu (p=0,675).

Palyatif bakım ünitesine evden gelen hastalar ölüm dahil bazı sonlanımlarda hastaneden alınan hastalardan daha iyi durumda gibi görünmektedir. Palyatif bakıma evden gelen hastaların daha iyi performansta olması, hastaneden gelen hastaların ise daha düşkün durumda olmaları bu sonucu doğuruyor olabilir.

S-14 - KORONER ARTER HASTALıĞı NEDENİYLE OPERE OLAN HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANı İLE CERRAHİ SONRASı DÖNEMDEKİ KOMPLİKASYONLAR ARASıNDAKİ İLİŞKİ

Ahmet DOLAPOGLU[1], Eyüp AVCI[2]

[1]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi/Kalp Ve Dmar Cerrahisi Kliniği, [2]Balıkesir Universitesi Tıp Fakültesi/Karditoloji AD,

Giriş

Yapılan çalışmalardasistemik inflamasyonun bir göstergesi olan nötrofil lenfosit oranın kardiovasküler hastalıklarda mortalite ve morbidite için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda stabil koroner arter hastalığı nedeniyle koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda cerrahi öncesi tam kandaki nötrofil lenfosit oranının postoperatif komplikasyonlar ile arasındaki ilişkiyi araştırdık

Yöntemler

Çalışmamıza Ağustos 2017 ile şubat 2018 tarihleri arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi'nde koroner arter hastalığı nedeniyle elektif olarak koroner bypass cerrahisi uygulanan 70 hasta dahil edilmiştir. Akut koroner sendromu, kronik böbrek yetmezliği, malignite nedeniyle tedavi görmüşler, son 3 ay içinde kan transfüzyonu alanlar, düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF<40) olan, ciddi kapak patolojisi olan, aritmisi ve eş zamanlı ek prosedür gereken hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tüm hasta dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Cerrahi öncesi alınan tam kandaki nötrofil lenfosit oranı hesaplanmış ve post-operarif erken dönemde görülen yara enfeksiyonu/dehisansı, düşük debi sendromu, venöz tromboembolizm, aritmi, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, inme gibi komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri araştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 53 ü erkek (% 75) olup ortalama yaş 61.8 idi. Post-operatif mortalite sayısı bir olup, yapılan korelasyon analizinde hastaların cerrahi sırasında kullanılan kardiyopulmoner bypass süreleri ile nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p=0.223). Post-operatif erken dönemde yara enfeksiyonu/dehisansı ve düşük debi sendromu gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında nötrofil lenfosit oranı açısından anlamlı olarak fark izlenmiştir (sırasıyla p=0.008 ve p=0.004). Ayrıca korelasyon analizinde nötrofil lenfosit oranı ile cerrahi sonrası hastanede kalış süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p=0.017).

Sonuç

Nötrofil lenfosit oranı stabil koroner arter hastalığı nedeniyle koroner bypass uygulanan hastalarda post-operatif dönem komplikasyonları göstermede yeni bir parametre olarak kullanılabilir.

S-15 - ST SEGMENT ELEVASYONU İLE BAŞVURAN HASTALARDA, ÜRİK ASİT SEVİYESİNİN NO-REFLOW (AKIMSIZLIK) FENOMENİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

İbrahim RENCÜZOĞULLARI[1], Metin ÇAĞDAŞ[1]

[1]Kafkas üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D, Kars, Türkiye

Amaç: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) tanısı konulan hastalarda semptom başlangıcından sonraki ilk 120 dk içinde primer perkütan koroner girişim (PKG) önerilmektedir. Ancak PKG uygulanan hastaların hepsinde kusursuz perfüzyon sağlanamamaktadır. No-reflow (akımsızlık) fenomeni STEMI'den sorumlu oklüde damarın mekanik olarak (balon/stent/balon+stent) açılmasından sonra, mikrovasküler obstrüksyona bağlı olarak koronerde akımın yavaş olması veya olmaması olarak tanımlanmıştır. No-reflow sıklığı çağımızda bile %5-50 arasındadır ve hem kısa hem de uzun dönem kötü prognozla ilişkilidir.

Ürik asit (UA), endojen ve ekzojen purin metabolizmasının son ürünüdür. UA' nın proinflamatuar bir belirteç olduğu; interlökin-1β, interlökin-6, TNF-α ve Monocyte chemoattractan protein-1'in (MCP-1) salınımını indüklediği; ve oksidatif stresi, endotelyal disfonksiyonu ve vazokonstriksiyonu uyardığı gösterilmiştir. No-reflow etiyopatogenezinde, serbest radikal kaynaklı endotelyal disfonksiyon, endotelial düzeyde inflamasyon, makroskobik ve mikroskobik aterosklerotik debris embolizasyonu, eritrositler ve nötrofillerle kapiller tıkanıklık ve intramural hemoraji ile hücresel ödem dâhil olmak üzere bir dizi mekanizma suçlanmıştır. Ancak STEMI hastalarda bazal UA seviyesinin PKG sırasındaki no-reflow ile ilişkisi net değildir. Bu çalışmanın amacı primer PKG uygulanan STEMI hastalarında bazal UA ile no-reflow gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıdır.

Yöntem: Bu çalışmaya geriye dönük olarak, 2013-2016 yılları arasında primer PKG uygulanan 533 STEMI'li hasta dâhil edildi. Tüm hastaların hastaneye kabulde ve PKG öncesinde, alınan tam kan sayımı ve UA dahil, kan biyokimyasal parametreleri not edildi. No-reflow, spazm, trombüs, diseksiyon ve/veya belirgin rezidüel lezyon yokluğunda hedef damarda koroner akım azalması (thrombolysis in myocardial infarction [TIMI] akım derecesinin <3 olması veya final miyokardiyal blush grade [MBG] <2 olması olarak tanımlandı. Çalışmada no-reflow gelişen ve gelişmeyen hastalar UA ve diğer parametreler

açısından karşılaştırıldı. No-reflow açısından anlamlı bulunan parametreler multivariate analizle belirlendi ve bağımsız prediktörler tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 58±13 yıl ve %21.8i kadın cinsiyetti. Hastaların 163'ünde (%44) no-reflow gelişti. No-reflow gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre serum ÜA düzeyi belirgin olarak daha yüksekti (6.4±1.7 vs. 4.9±1.2; p<0.001). Ayrıca no-reflow gelişenler daha yaşlı, daha yüksek sigara içiciliği, daha yüksek Killip sınıfı, kalp hızı, açlık kan şekeri, kreatin kinaz MB, beyaz küre ve nötrofil oranı ile daha düşük hematokrit ve lenfosit seviyesine sahipti. Ayrıca No-reflow gelişen hastaların e-GFR ve LVEF'si daha düşük; total iskemik süre, infarktla ilişkili arterin LAD olması, bazalde TIMI akımının<3 olması, high–grade trombüse sahip olma ve uzun stent daha sık idi (Tablo 1). Multivariate analizde serum UA (OR: 2.009, 95%CI: 1.622–2.489; p<0.001), Nötrofil/lenfosit oranı (OR: 1.054, 95%CI: 1.006–1.105; p=0.028), pik kreatin kinaz-MB (OR: 1.003, 95%CI: 1.001–1.004; p=0.003), high-grade trombüs varlığı (OR: 2.627, 95%CI: 1.391–4.961; p=0.003) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) (OR: 0.943, 95%CI: 0.906–0.981; p=0.003) no-reflow'un bağımsız prediktörleri olarak izlendi (Tablo 2).

ROC eğrisi analizinde no-reflow prediksiyonu için, % 94.5 duyarlılık,% 47.6 özgüllük ile serum UA' nın en iyi cut-off değeri >4.6 olarak saptandı (AUC: 0.778,% 95CI: 0.739-0.816; p<0.001) (figür 1)

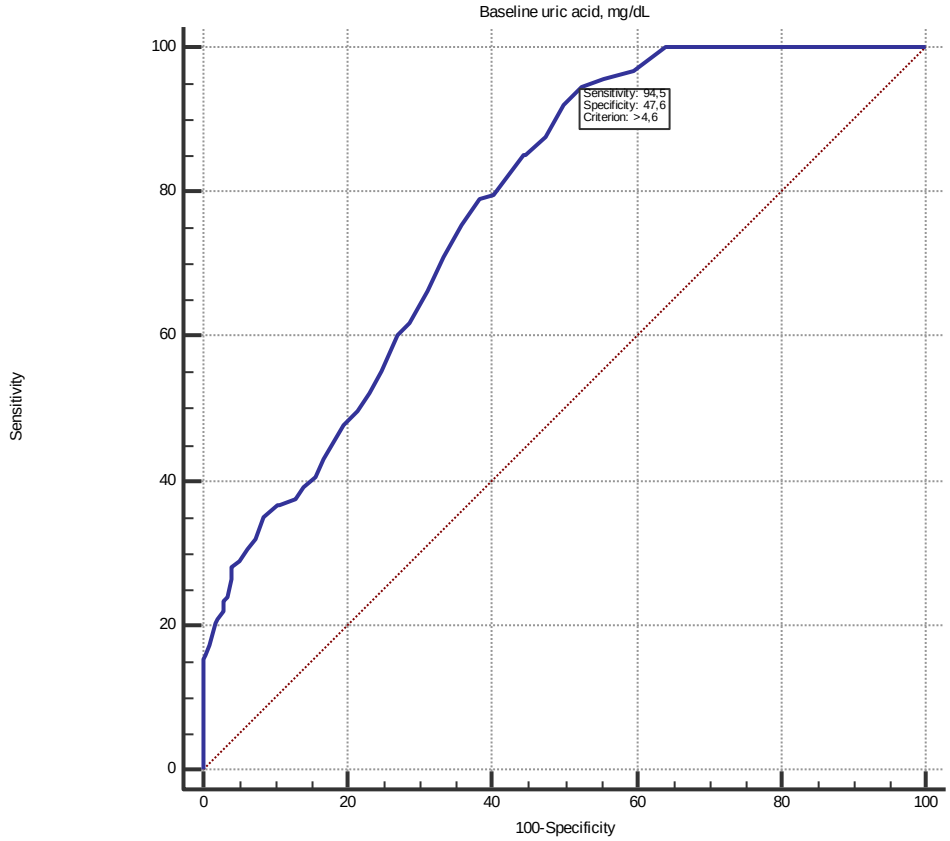
Sonuç: Bu çalışma, daha önce tanımlanmış risk faktörlerinin yanında, bazal UA seviyesinin STEMI hastalarında da no-reflow ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bu bulgular temelinde ve no-reflow'un prognostik etkileri göz önünde bulundurulduğunda preprosedurel UA' nın ölçülmesi, no-reflow'u predikte etme açısından yararlı olabilir.

	No-reflow (NR) gelişimi						
	NR olmayan hastalar (n:370)		NR gelişen hastalar (n:163)		Tüm hastalar		p değeri
Yaş (yıl)	56.7	±12.8	60.7	±13.2	57.9	±13.0	0.001
Cinsiyet (Kadın), n (%)	73.0	(19.7)	43.0	(26.4)	116.0	(21.8)	0.087
Diyabetes mellitus, n (%)	91.0	(24.6)	46.0	(28.2)	137.0	(25.7)	0.378
Hipertansiyon, n (%)	160.0	(43.2)	83.0	(50.9)	243.0	(45.6)	0.101
Hiperlipidemi, n (%)	175.0	(47.3)	70.0	(42.9)	245.0	(46.0)	0.353
KAH aile öyküsü, n (%)	76.0	(20.5)	35.0	(21.5)	111.0	(20.8)	0.807
Sigara içiciliği, n (%)	196.0	(53.0)	71.0	(43.6)	267.0	(50.1)	0.045
Başvuruda Killip Klas > 1, n (%)	61.0	(16.5)	60.0	(36.8)	121.0	(22.7)	<0.001
Sistolik kan basıncı, mm Hg	133.3	±30.9	137.3	±45.7	134.5	±36.1	0.289
Kalp hızı, (vuru/dk)	77.3	±15.4	80.9	±19.8	78.4	±16.9	0.011
Başvuruda açlık kan şekeri (mg/dL)	125.0	104.0-176.0	136.0	116.0-195.0	129.0	108.0-181.0	0.007
eGFR	90.3	±24.7	72.3	±26.5	84.8	±26.6	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.6	±1.8	13.5	±2.1	13.6	±1.9	.536
Platelet sayısı (10000/microliter)	257.8	±62.1	262.3	±73.6	259.2	±65.8	0.550
Beyaz küre sayısı (/1000)	12.2	±3.8	14.0	±4.5	12.8	±4.1	<0.001
Nötrofil sayısı (/1000)	9.5	±3.6	11.4	±4.1	10.1	±3.9	<0.001
Lenfosit sayısı (/1000)	1.8	1.3-2.4	1.6	1.1-2.1	1.7	1.2-2.3	0.007
Nötrofil/Lenfosit oranı	4.9	3.4-7.8	7.1	4.2-10.8	5.4	3.6-8.9	<0.001
Bazal Ürik asit, mg/dL	4.9	±1.2	6.4	±1.7	5.4	±1.6	<0.001
Pik kreatin Kinaz MB (ng/mL)	175.5	105.0-274.0	361.0	234.0-476.0	212.0	123.0-367.0	<0.001
LVEF (%)	47.1	±7.8	39.6	±7.5	44.7	±8.5	<0.001
Total iskemik süre, dk	258.5	209.0-337.0	310.0	241.0-384.0	270.0	214.0-358.0	<0.001
Infarkt ilişkili arter, n LAD (%)	184.0	(49.7)	98.0	(60.1)	282.0	(52.9)	0.027
İnfark ilişkili arterde lezyonun Proximal/ostial olması, n (%)	202.0	(54.6)	125.0	(76.7)	327.0	(61.4)	<0.001
üç damar hastalığı, n (%)	44.0	(11.9)	29.0	(17.8)	73.0	(13.7)	0.068
Bazal TIMI flow 3, n(%)	52.0	(14.1)	2.0	(1.2)	54.0	(10.1)	<0.001
High-grade trombüs varlığı, n (%)	234.0	(63.2)	143.0	(87.7)	377.0	(70.7)	<0.001
Stent uzunluğu, mm	21.7	±9.3	25.5	±11.2	22.8	±10.1	<0.001

Tablo 1. Hastaların klinik, laboratuar ve anjiyografik özelliklerinin karşılaştırılması. KAH: Koroner arter hastalığı; eGFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LAD: Left anterior descending arter

	No-reflow' un Univariate analizi			No-reflow' un Multivariate analizi		
	Odds oranı	95% C.I.	P değeri	Odds oranı	95% C.I.	P değeri
ürik asit , mg/dL	2.188	1.849-2.589	<0.001	2.009	1.622-2.489	<0.001
Nötrofil/Lenfosit oranı	1.104	1.060-1.150	<0.001	1.054	1.006-1.105	0.028
Pik kreatin kinaz-MB izoform, ng/mL	1.005	1.004-1.007	<0.001	1.003	1.001-1.004	0.003
LVEF (%)	0.884	0.859-0.910	<0.001	0.943	0.906-0.981	0.003
High grade trombüs varlığı	4.156	2.487-6.944	<0.001	2.627	1.391-4.961	0.003

Tablo 2. No-reflow gelişiminin bağımsız prediktörleri. LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu



Figur 1: Ürik asit'in no-reflow prediksiyonunu gösteren ROC curve analizi

S-16 - PLATELET/ LENFOSİT ORANI KORONER ARTER HASTALIĞINDA DİAGNOSTİK AMAÇLI KULLANILABİLİR Mİ?

GÜNDÜZ YILDIZ[1], MÜCAHİD YILMAZ[1]

[1]ELAZIĞ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KARDİYOLOJİ BÖLÜMÜ,

ÖZET

Amaç: PLR (platelet/lenfosit oranı)'nin birçok inflamatuar hastalıkta yüksek ölçüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle ile akut inflamatuar süreçlerin dışlandığı, kronik inflamatuar bir süreç olan koroner arter hastalığı (KAH)'ında PLR'nin diagnostik amaçlı kullanılıp kullanılamayacağını analiz etmeyi hedefledik.

Araç ve Gereçler: Çalışmaya daha önce hastanemizde koroner anjiyografi yapılan, yaş cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri eşitlenmiş, anjiyografide normal koroner anatomi (NKA) tespit edilen 50 hasta, en az bir koroner arterinde %50 ve üzeri lezyon tespit edilen 50 hasta ve yine klinik ve laboratuar verileri ile akut ST-Elevasyonlu miyokart enfarktüsü tespit edilen 50 hasta olmak üzere toplam 150 hasta retroprospektif olarak alındı ve tüm laboratuar ve anamnez bilgileri dosyalarından tarandı. PLR ileSTEMI ve KAH arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: STEMI grubunda Platelet/Lenfosit (PLR) değerleri , KAH ve NKA grubuna ait değerlere kıyasla (sırası ile 191.20±72.82, 115.08±30.81, 124.56±37.441, P1<0.0001, P2<0.0001, P3= 1) yüksek gözlendi. KAH ve NKA grupları , PLR değerleri açısından benzerdi (Tablo 1).

Sonuç: Platelet/ lenfosit oranıSTEMI (ST Elevasyonlu miyokard infarktüsü) gibi akut bir süreç varlığında belirgin olarak yüksek gözlenmekte fakat koroner arter hastalığı gibi kronik bir hadisenin varlığında, normal koroner anatomi (NKA) olguları ile benzerlik göstermektedir. Bu bulgular PLR ölçümlerinin kronik seyirli koroner arter hastalığında diagnostik amaçlı kullanımının doğru bir yaklaşım olmayacağını akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, STEMI (ST Elevasyonlu miyokard infarktüsü), platelet/lenfosit oranı.

TABLO 2: Gruplar arası laboratuar değerleri

DEĞİŞKEN	STEMI	KAH	NKA	P1	P2	P3
Yaş,(yıl)	63.04±8.55	64.60±10.59	58.44±8.82	1	0.46	0.04
PLT,($10^3/mm^3$)	293.06±81.70	240.68±58.37	258.94±64.06	0.01	0.043	0.56
LYM,($10^3/mm^3$)	1.70±0.64	2.23±0.75	2.20±0.68	0.01	0.01	1
PLR	191.20±72.82	115.08±30.81	124.56±37.44	<0.0001	<0.0001	1
WBC,($10^3/mm^3$)	11.15±3.38	7.95±1.83	6.90±1.73	<0.0001	<0.0001	0.95
Htc,(%)	40.85±5.25	41.80±4.91	40.45±3.88	0.95	1	0.46
Hb,(g/dl)	13.70±1.93	13.86±1.88	13.63±1.53	1	1	1
Glikoz,(mg/dl)	127.82±51.20	121.78±68.06	106.11±21.75	1	0.14	0.28
Na,(mmol/L)	138.57±2.96	138.56±3.64	140.08±2.73	1	0.07	0.05
K,(meq/L)	4.22±0.42	4.27±0.41	4.13± 0.35	1	0.89	0.24
Üre,(mg/dl)	34.57±7.34	34.54±7.06	31.90±6.83	1	0.18	0.19
Kreatinin,(mg/dl)	0.73±0.12	0.67±0.14	0.68 ±0.16	0.27	0.55	1
LDL,(mg/dl)	121.74±31.16	124.57±38.17	115.51±32.40	1	1	0.56

PLR: Platelet Lenfosit Ratio (Platelet/Lenfosit Oranı), PLT: Platelet, LYM: Lenfosit, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, WBC: Beyaz küre, Htc: Hematokrit, Hb: Hemoglobin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, Na: Sodyum, K: Potasyum,

P1= STEMI ile KAH arasında, P2= STEMI ile NKA arasında, P3=KAH ile NKA arasında

S-17 - HEMODİYALİZ HASTALARINDA ABDOMİNAL AORT ANEVRİZMASI SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Altay KANDEMİR[1], Gökhan NERGİZOĞLU[2]

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, [2]ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olarak kardiyovasküler hastalıklar gösterilmektedir. Ancak geleneksel risk faktörleri diyaliz hastalarında artmış kardiyovasküler mortaliteyi tam olarak açıklayamamaktadır. Yanı sıra, bu hastalar volüm yüklenmesi, anemi, yüksek üremik toksin düzeyi, proteinüri, malnütrisyon, hipoalbüminemi, inflamasyon, protrombotik faktörler, artmış oksidatif stres, anormal kalsiyum-fosfor metabolizması, hiperparatiroidizm, arterio-venöz fistül varlığı ve vasküler kalsifikasyonlar gibi ek risk faktörlerine sahiptir. Abdominal aort anevrizması (AAA) erişkin erkeklerdeki ölüm nedenlerinin başta gelen nedenlerinden biridir. Asemptomatik ve rüptüre AAA nın sıklığı ve yaş-standartize mortalitesi son yıllarda giderek artmaktadır. Ultrasonografi gibi; kolay ve ucuz inceleme yöntemlerin kullanıma girmesi ve giderek artan ortalama yaşam süresi bu duruma katkıda bulunmaktadır. Altmış yaş üzeri erkeklerde sıklık % 4-9 olarak bildirilmektedir. Avrupa'da altmış yaş üzerindeki ölümlerin % 2' sinin AAA'na bağlı olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda AAA taramasının değerlendirilmesine yönelik çalışmaların sayısı artmaktadır. Biz bu çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda geleneksel risk faktörleri ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili risk faktörlerinin AAA etiopatogenezinde de temel faktörler olması nedeniyle ultrasonografi (USG) ile AAA sıklığını saptamayı amaçladık.

Çalışmaya en az 3 aydır hemodiyalize giren, 40 yaş üzeri 647 hemodiyaliz hastası ve sağlıklı kontrol populasyondan 40 yaş üzeri 185 hasta dahil edildi. HD hastaları hemodiyaliz işleminin ortasında supin pozisyonunda B-mode gri skala ultrasonografik projeksiyon kullanılarak infrarenal aorta ve suprarenal aortanın transvers çap ve anterior-posterior çap ölçümleri yapıldı. Abdominal aortanın ultrasonografi ile taramasında 3,5 mHz problu portabl ultrasonografi kullanıldı (Hitachi EUB-405 plus). Hastalarda AAA sıklığı ve bunun yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, vücut kitle indeksi, kan basıncı, DM, sigara, hemoglobin, hemotokrit, serum albümin, CRP, homosistein, kalsiyum, fosfor, PTH, total kolesterol, TG, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Değerlendirmede AAA sıklığının, HD hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak HD grubunda yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Çalışmaya alınan bireyler cinsiyete göre ayrıldığın da ; Hemodiyaliz grubundaki erkeklerde AAA sıklığı anlamlı yüksek saptandı ($p< 0.05$). Univariate analizde hemodiyaliz hastaları ve çalışma parametreleri incelendiğinde yaş, erkek cinsiyet, DM, hiperlipidemi ve PTH arasında anlamlı ilişki gözlendi. Ancak multivariate analizde bağımsız değişkenler yalnızca yaş, erkek cinsiyet ve DM olarak saptandı. Hemodiyaliz hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında, kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein, CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı, fakat anevrizma gelişiminde homosistein ve CRP ile anevrizma arasında ilişki ortaya konulamadı. Hemodiyaliz tedavisinin anevrizma gelişiminde riski arttırdığı göstermiş olmasına rağmen, hemodiyaliz süresi ve anevrizma gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışma, kronik hemodiyaliz uygulanan SDBY hastalarında AAA sıklığının arttığını gösteren ilk çalışmadır. Farklı hasta populasyonlarına sahip 8 hemodiyaliz merkezinde, 40 yaş üzeri 647 hastada portabl USG cihazı kullanılarak hastalarda AAA sıklığı araştırılmış ve anevrizma gelişimi üzerine etkili faktörler değerlendirilmiştir. Çalışmamız da, hemodiyaliz hastalarında abdominal aorta anevrizması riskinin arttığını ve risk artışında en temel faktörler olarak ileri yaş, erkek cinsiyet ve diyabet varlığının ön plana çıktığını saptadık. Bulgularımız ; bu risk faktörlerine sahip hemodiyaliz hastalarında düzenli tarama programları ile AAA lı olguların saptanarak gerekli girişimlerin yapılmasının hastaların yaşam sürelerine katkıda bulunulabileceğini düşündürmektedir.

S-18- PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA KAN ÜRE AZOTUNUN SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONUNA ORANI.

Tuncay KIRIŞ[1], Eyüp AVCI[2]

[1]Katip Çelebi Üniversitesi,İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, [2]Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,

[1]: Kardiyoloji, Izmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,İzmir

[2]:Kardiyoloji, Balikesir Universitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir

Giriş: Kan üre azotu (BUN) böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir. Yüksek BUN seviyesi, akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında kötü prognoz için bir risk faktörüdür. Yüksek BUN seviyeleri; hipovolemi, renovasküler hastalık ve azalmış kardiyak outputtan kaynaklanabilen renal hipoperfüzyon nedeniyle, renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Böylece BUN, bozuk kardiyorenal fonksiyonu ve nörohormonal aktivasyonu yansıtan geniş kapsamlı bir marker görevi görebilir. Akut koroner sendromlu (AKS) hastada BUN ve mortalite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun(LVEF) AKS'li hastalarda mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermiştir. Biz bu çalışmamızda perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen AKS hastalarında BUN - LVEF oranının (BUNEFr) prognostik değerini araştırdık.

Yöntemler: Çalışmaya toplam 1.476 AKS olan ve PKG uygulanan hasta dahil edildi.Hastalar survivors ve nonsurvivors olarak iki gruba ayrıldı. BUNEFr ve tüm nedenlere bağlı uzun dönem mortalite arasındaki ilişki analiz edildi. BUNEFr doğruluğunu test etmek için BUNEFr ile LVEF ve BUN'u karşılaştırdık.

Bulgular: 1994 günlük takipte 388 hasta öldü. Hastaların temel klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1 de verildi. Çoklu değişkenli regresyon analizinde yaş, diyabet öyküsü, Killip sınıfı ≥2, ACE / ARB ve BUNEFr ((HR: 2.267 [1.785-2.880], $p < 0.05$) uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüleriydi(Tablo 2). BUNEFr'in ayrımcı performansı, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmek için tek başına BUN ve tek başına LVEF'den daha iyiydi (BUNEFr vs BUN: AUC: 0.712 ile 0.672, $z = 4.33$, $p < 0.0001$; BUNEFr ile LVEF: AUC: 0.712 ile 0.644, $z = 4.26$, $p < 0.0001$) (Figure 1)

Sonuçlar: BUNEFr, PKG uygulanan AKS hastalarında uzun dönem mortaliteyi gösteren yeni, kullanışlı bir belirteç olabilir.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	Survivors (n = 1088)	Non-survivors (n = 388)	p - value
Yaş (yıl)	59 ± 11	68 ± 12	< 0.001
Kadın, n (%)	158 (23)	94 (33)	0.002
Diabetes mellitus, n (%)	243 (24)	145 (39)	< 0.001
Hypertension, n (%)	495 (49)	235 (64)	< 0.001
Sigara, n (%)	458 (47)	119 (33)	< 0.001
Stroke öyküsü, n (%)	29 (3)	28 (8)	< 0.001
Hyperlipidemia, n (%)	248 (25)	83 (23)	0.387
Eski KAH, n (%)	259 (26)	142 (38)	0.281
Killip ≥ 2, n (%)	43 (4)	68 (18)	< 0.001
LVEF (%)	49.3 ± 10	43.7 ± 12	< 0.001
Çok damar hastası, n (%)	344 (32)	186 (48)	< 0.001
Infarktüsle ilişkili arter			0.003
LAD, n (%)	486 (45)	148 (38)	
CX, n (%)	187 (17)	52(13)	
RCA, n (%)	335 (31)	155 (40)	
Diğerleri, n (%)	80 (7)	33 (9)	
Tirofiban kullanımı, n (%)	302 (28)	10 (26)	0.512
Taburculuktaki ilaçlar			
Beta-blockers, n (%)	984 (88)	304 (79)	< 0.001
ACE/ARB, n (%)	935 (87)	282 (74)	< 0.001
Statin, n (%)	910 (85)	310 (81)	0.035
Klinik sonuçlar			
Kalp yetmezliği, n (%)	22 (2)	47 (10)	< 0.001
Tekrarlayan stroke, n (%)	20 (2)	19 (5)	0.001
Myocardial reinfarction, n (%)	109 (10)	37 (10)	0.785
TVR, n (%)	137 (13)	35 (9)	0.060
BUN (mg/dl)	15 (13-20)	19 (15-27)	< 0.001
Hemoglobin (mg/dl)	14 ± 2	13 ± 2	< 0.001

Creatinine levels (mg/dl)	0.85 (0.76-1.00)	0.97 (0.82-1.30	< 0.001
BUNEFr	0.32 (0.25-0.43)	0.46 (0.33-0.70)	< 0.001

KAH:Koroner Arter hastalığı, LVEF: Sol ventricular ejection fraction, LAD: Sol anterior desending artery, Cx: Circumflex koroner arter, RCA:Sağ koroner arter, ACE/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin-reseptor blocker, TVR: Hedef damar revaskülarizasyonu, BUN: Kan üre azotu , BUNEFr:Kan üre azotu sol ventrikül ejection fraction oranı.

Tablo 2.Toplam mortaliteyi tahmin etmek için çok değişkenli analiz

Variables	HR	95% CI	p-value
Hemoglobin	0.989		0.736
Kreatinin	1.013	0.927 –1.055	0.614
Yaş (yıl)	1.047	0.965 –1.063	<0,001
Kadın	1.027	1.034 –1.060	0.852
Hypertension	1.082	0.779 –1.352	0.547
DM	1.322	0.836 –1.401	0.037
CVO	1.374	1.017 –1.720	0.148
IRA	0.941	0.893 –2.116	0.218
ACE/ARB	0.715	0.854 –1.037	0.014
STATİN	0.981	0.547 – 0.936	0.894
BBLOKER	1.049	0.740 –1.301	0.109
BUNEFr	2.267	0.989 –1.111	<0.001
Killip Sınıf	4.176	1.785 –2.880	<0.001
Çok Damar	1.167	3.099 –5.627	0.217
		0.913 –1.491	

ACE/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, BUNEFr: Blood urea nitrogen left ventricular ejection fraction oranı, BBLOKER:Beta bloker, CVO:Serebro vasküler hastalık, DM:Diabetes mellitus,IRA:Infarktüsle ilişkili arter

S-19 - POSTMENOPOZAL KADINLARDA OSTEOPOROZ VE VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Halis ELMAS[1], İbrahim GÜNEY[2], Zeynep BIYIK[2], İsmet TOLU[3], Cevdet DURAN[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, [3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, [4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bilim Dalı,

Visseral obezitenin belirlenmesinde en iyi yöntem bel çevresi görünse de son yıllarda tek başına bel çevresi ölçümü yerine; diğer aterojenik risk faktörleri olan vücut kitle indeksi (VKİ), HDL-kolesterol ve trigliserit (TG) ölçümlerini içeren visseral adipozite indeksi (VAİ) kullanılması önerilmektedir.Bu çalışmamızda kemik dansitometri ölçümüne göre normal kemik mineral yoğunluğuna (MKY) sahip, osteopenik ve osteoporotik hastalarda VAİ düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya 50-70 yaş arası postmenopozal 40 normal KMY'ye sahip, 40 osteopenik, 40 osteoporotik olmak üzere 120 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan Total kolesterol, TG, LDL, HDL-kolesterol, glukoz, insülin ve ürik asit ölçümü için kan örnekleri alındı. Tüm hastaların bel çevresi ve tansiyon ölçümleri yapıldı. Kadınlar için VAİ ; (Bel çevresi/[36.58+(1.89xVKİ)]) x [(TG(mmol/L)/0.81) x (1.52xHDL-kolesterol(mmol/L))] formülüne göre hesaplandı.

Normal KMY'ye sahip grubun VAİ değerini 7,12 (2,28-30,06), osteopenik grubun VAİ değerini 6,03 (1,76-18,44), osteoporotik grup VAİ değerini 4,34 (1,45-15,84) olarak tespit ettik. 3 grup arasında VAİ değerleri açısından anlamlı bir fark mevcuttu (p= 0,009). Osteoporozla ilişkili olan faktörlerin belirlenmesi için yapılan korelasyon analizinde osteoporoz ile bel çevresi (r=0,383 p<0,001) trigliserid (r=0,241 p=0,008)ve VAİ (r=0,255 p=0,005) ile pozitif, menopoz yaşı (r=-0,221 p=0,015) ile negatif korelasyon tespit edildi. Osteoporoz varlığı için bağımsız risk faktörünü belirlemek için amacıyla lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Lojistik regresyon analizine göre VAİ de ki artış osteoporoz için koruyucu iken menapoz yaşındaki artış osteoporoz için risk faktörüdür.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak yaş ve VKİ'si benzer gruplar arasında VKİ yerine visseral yağ dokusunun göstergesi olan VAİ yi kullandık. Sonuç olarak KMY artışı ile VKİ'nin değil VAİ'nin ilişkili olduğunu yani VAİ yüksekliğinin osteoporozdan koruyucu olduğunu tespit ettik.

S-20 - ÖN ÇALIŞMA VERİLERİ: AKUT ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART ENFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN VE PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA KAPI BALON ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

CEMİL ZENCİR[1]

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI,

Primer perkütan koroner girişim (PKG), akut ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) geçiren hastalarda hızlı ve etkin koroner reperfüzyonun sağlanmasında çok önemlidir. Primer perkütan koroner girişim kardiyovasküler morbitite ve mortalitede önemli düşüşler sağlar. Bu çalışmada, acil servise ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) ile başvuran hastaların primer perkütan girişim tedavisinin güncel kılavuzlara uygunluğu araştırıldı. Ayrıca primer perkütan girişim tedavisinin başarısını etkileyen kapı-balon zamanın hastane içi mortalite üzerine etkisinin ortaya çıkarılması hedeflendi.

Hastanemiz acil servisine Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında STYME ile başvuran hastalar retrospektif tarandı. Taramaya alınan ve verileri tam olan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz acil servisinde balon anjiyoplasti başlama anına kadar geçen süre (kapı-balon zamanı) hesaplandı. Kapı-balon zamanın hasta içi mortalite üzerine etkisi değerlendirildi. AHA STEMI 2013(1) ve ESC STEMI 2017(2) tedavi kılavuzuna göre kapı-balon zamanı süresi karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan 80 hastanın 72'i (%90) erkek, 8'i (%10) kadındı. 80 STYME' lı hastanın yaş ortalaması 63.3±12.3 idi. Hastane yatış süresi 4.1 ±1.9 gün olarak saptandı. Hastane içi mortalitesi olan hastalarda median kapı-balon zamanı 65.0(45.0-115.0) dk iken olmayanlarda 30.0(22.5-60.0) dk idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.005). Acil servisimize başvuran hastalarda ise kapı-balon zamanı ortalama 44,6 dakika olarak hesaplandı. Acil servisimize başvuran hastalarda bu oranlar AHA kılavuzuna göre uygunluğu %95 iken ESC kılavuzuna göre %72.5 idi.

Hastanemiz acil servisine gelip STYME tanısı konulan hastaların primer perkütan girişim tedavisinde kapı-balon zamanın hedef sürede gerçekleştirilmesinde günümüz kılavuzlarına göre kabul edilebilir oranda uyulduğunu saptadık. Kapı-Balon zamanının uzamasının hasta için mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptadık.

S-21 - ATRİAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA ÖN HİPOFİZ HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Reyhan KÖSE[1], Derun Taner ERTUĞRUL[2], Bünyamin YAVUZ[3], Esin BEYAN[4]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın, [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, [3]Medical Park Ankara Batıkent Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, [4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara,

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF), en sık görülen kardiyak aritmi olup genel populasyonun %1-2'sinde görülmektedir. Yaş, hipertansiyon, kalp yetersizliği, romatizmal kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati, mitral valv prolapsusu ve tirotoksikoz AF için risk faktörleridir. Hastalarda iskemik inme riski 5 kat artmıştır. Hipofiz bezi infarktı, Sheehan sendromu ve hipofizer apopleksi ön hipofiz bezi yetersizliğinin vasküler bozuklukları arasında yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı, aşikar inme kliniği olmayan AF tanılı hastalarda, ön hipofiz hormonlarında yetersizlik gelişip gelişmediğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Bu çalışmaya 50-85 yaş arasında kronik A veya paroksismal AF tanısı konulan 65 hasta ile ritm bozukluğu olmayan 65 sağlıklı kontrol grubu alındı. AF tanısı EKG veya 24 saatlik ritm holter ile konuldu. Hasta ve kontrol grubunda serum insülin, C-peptid, TSH, serbest T3, T4, ACTH, kortizol, total testosteron, estradiol, FSH, LH, SHBG, prolaktin, ve HbA1c değerlendirildi. Verilerin normal dağılım analizi Kolmogorov Smirnov ile yapıldı. Normal dağılan veriler Student-t test, normal dağılmayan veriler Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Kikare testi ve korelasyon analizleri Pearson, Spearman ile yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:Atriyal fibrilasyon gurubuna alınan 65 hastanın 16'si (%24,6) erkek, 49'u (%75,4) kadındı. Kontrol grubuna alınan 65 olgunun 18'i (%27,7) erkek, 47'si (%72,3) kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 68 ± 7, kontrol grubunun yaş ortalaması 67 ± 6 idi. Cinsiyet ve yaş dağılımı arasında istatiksel fark saptanmadı. AF grubunda hastaların 31'i (%47,7) warfarin, 26'sı (%40) asetilsalisilik asit (ASA), 3'ü (%4,6) klopidogrel kullanıyordu. Kontrol grubunda ise warfarin kullanan hasta yoktu ve 5'i (%7,7) ASA, 1'i (%1,5) klopidogrel kullanıyordu.Serum IGF-1, ACTH ve kortizol düzeyleri AF'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. AF grubunda SHBG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ve LAD ile pozitif koreleydi. Serum sT3 düzeyi AF'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu.

Sonuç: AF'da meydana gelen sessiz serebral emboliler, inme habercisi olmakla beraber, klinik olarak inme belirtisi meydana gelmeden de serebral infarktlar gelişebilmektedir. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda başlıca IGF-1, ACTH ve kortisol düşüklüğü saptandı ve bunun hipofizer iskemiye bağlı bir büyüme hormonu ve ACTH eksikliği olabileceği düşünüldü. Hipopituitarizm gelişen bireyler, sağlıklı bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Bulgularımız AF'si olan ve serebrovasküler olay öyküsü olmayan hastalarda sessiz serebral iskemilerin pitutiter disfonksiyona yol açabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: atrial fibrilasyon, ön hipofiz hormonları, mikroemboli

GİRİŞ

Atrial fibrilasyon (AF) genel populasyonun %1-2'nde meydana gelen ve en sık görülen kardiyak aritmidir (1). AF iskemik inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte birinden sorumludur (2). Atrial fibrilasyonun gelişmesine yol açan risk faktörlerinin başında yaş, hipertansiyon, kalp yetersizliği, romatizmal kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati, mitral valv prolapsusu ve tirotoksikoz gelmektedir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla AF'nin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2).Majör tromboemboliler dışında AF hastalarında mikroemboliye bağlı serebral enfarktlar tanımlanmıştır (3,4).

Hipofiz bezi iyi kanlanan bir organdır ve bu organdaki hücreler iskemiye çok hassastır. Ön hipofiz bezi yetersizliği, 'hipopituitarizm', bu bezde üretilen bir veya birden fazla hormonun yetersizliği sonucu gelişen klinik sendroma verilen isimdir. Biz, bu çalışmada aşikar bir inme kliniği olmayan AF'li hastalarda, ön hipofizer hormonlarda yetersizlik gelişip gelişmediğinin araştırılmasını amaçladık.

MATERYAL VE METODLAR

Çalışmaya dahiliye kliniği polikliniğine başvuran 50-85 yaşları arasında hastalar alındı. Hasta grubu, kronik AF tanısı olan veya paroksismal AF atağı olup daha önce çekilen elektrokardiyografi (EKG) veya 24 saatlik ritm Holter tetkiklerinde AF atağı gösterilmiş olan hastalardan oluşturuldu. AF'si veya başka bir ritm problemi olmayan hastalar kontrol grubuna alındı. Serebrovasküler hastalığı olanlar, malignansiler, akromegali, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı olanlar ve glukokortikoid, oral kontraseptif (OKS) , estrojen ve androjen kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların tamamı postmenopozal dönemdeydi.

Hastaların tümünün biyokimyasal testleri, lipid profili, tam kan sayımı, serum insülin, c-peptid, serbest triiyodotiroksin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, Brain Natriüretik Peptid (BNP), ACTH, kortisol, total testosteron (TT), FSH, LH, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), PRL, estradiol (E2), HbA1c, D-dimer ölçümleri yapıldı. Hastalardan 10-12 saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri bekletilmeden soğutmalı santrifüjde 3000 devirde 4 dakika santrifüjlendi ve -80 oC'de muhafaza edildi. İstenmeyen varyasyonların meydana gelmemesi için örnekler aynı günde aynı kitle çalışıldı. Hastalara ekokardiyografi (EKO) ölçümleri Vivid 3 kardiyak ultrason cihazı kullanılarak (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ve 2.5 - 3.5-MHz prob ile yapıldı.

İstatiksel analiz için SPSS version 15.0 paket programı kullanıldı. Normal dağılan veriler için gruplar arası farklar Student-t testi ile normal dağılmayan veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım analizi Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Kategorik değişkenler Kikare testiyle karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri normal dağılan

veriler için Pearson bağlantı analizi ile, normal dağılmayan veriler için ise Spearman bağlantı analizi ile yapıldı. Sonuçlar %95' lik güven aralığında değerlendirildi, istatistiksel anlamlılık için p<0.05 değeri kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 130 hastanın 34'ü erkek, 96'sı kadındı. Atriyal fibrilasyon grubunu 65 hasta, kontrol grubunu 65 hasta oluşturmaktaydı. Cinsiyet, yaş ve VKİ her iki grupta benzer bulundu. AF grubunda hastaların 31'i (%47,7) warfarin, 26'sı (%40) asetilsalisilik asit (ASA), 3'ü (%4,6) klopidogrel kullanıyordu. Kontrol grubunda ise warfarin kullanan hasta yoktu ve 5'i (%7,7) ASA, 1'i (%1,5) klopidogrel kullanıyordu. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubuna ait hormon düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki gruba ait serum TSH, insülin, FSH, LH, PRL, E2, TT düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Serum c-peptid, BNP, SHBG düzeyleri AF grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı, aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,0001). Serum sT3, ACTH, kortisol, IGF-1 düzeyleri ise AF grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,05). Ayrıca serum BNP ile c-peptid düzeyleri (r=0,288, p:0,003) ve SHBG düzeyleri (r=0,305, p:0,002) arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografi bulguları değerlendirildi. İki gruba ait sol atriyum çapı (LAD) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) AF grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p<0,0001). İki gruba ait sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerine bakıldığında AF grubunda daha düşük bulundu (p<0,0001). LAD ile BNP düzeyleri (r=0,666, p<0,0001) ve SHBG

düzeyleri (r=0,406, p<0,0001) arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı.

TARTIŞMA

Atrial fibrilasyon, her on yılda bir ikiye katlanan sıklığı ile gittikçe yaygınlaşan, önemli ölçüde morbidite ve mortalite nedeni olan bir aritmidir ve tüm iskemik inmelerin beşte birinden sorumludur (2, 5). Majör tromboemboli dışında AF hastalarında mikroemboliye bağlı serebral enfarktlar tanımlanmıştır (3, 4). Bilindiği gibi, hipofiz bezi çok kanlanan bir organdır ve iskemiye çok duyarlıdır. Hücrelerin iskemiye duyarlılıkları en fazladan en aza doğru sırasıyla; somatotroflar, gonadotroflar, kortikotroflar, tirotroflar ve laktotroflar şeklindedir. Çalışmamızda AF'li hastalarda serum IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Hastalarımızda karaciğer fonksiyon bozukluğu yoktu ve AF grubu ile kontrol grubunun karaciğer fonksiyon testleri arasında istatiksel olarak fark saptanmadı. Bu nedenle IGF-1 düşüklüğünün karaciğer fonksiyon bozukluğundan ziyade hipofizer kaynaklı olabileceği düşünüldü. Bununla beraber ACTH seviyeleri ve kortisol seviyeleri hasta grubunda düşük saptandı. Salgılanma pulslarının belirsiz olması ve yarı ömrünün kısa olması sebebiyle, ACTH seviyesinde gün içinde belirgin değişimler meydana gelir, bu nedenle rasgele ACTH ölçümlerinin değeri yoktur. Benzer şekilde kortisol da diurnal bir ritm gösterir ve seviyeleri sabah erken saatlerde en yüksektir, öğlenin geç saatlerinde ve akşam en düşük seviyelere iner. Hastalarımızın sabah alınan serumlarında hormon düzeyleri çalışılmıştır, ancak büyüme hormonu yetmezliği ve ACTH rezervini saptamak için gold standart olan

insülin tolerans testi (ITT) gerekmektedir. AF hastalarında ITT çok riskli olduğu için kontraendikedir. Bu nedenle hastalarımıza ITT yapılamadı. Atriyal fibrilasyon hastalarında hiperkoagülan bir ortam olduğu ve serebral mikroemboliler meydana geldiği daha önce yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (6-8). Ancak AF hastalarında hipofizer mikroemboli ile daha önce yapılmış bir çalışma literatürde bulunamadı bu nedenle bulgularımızı başka bir çalışma ile karşılaştıramadık. Boehncke ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada iskemik inme sonrası hastaların takibinde, hastaların %82'sinde değişken derecelerde pituiter disfonksiyon geliştiği görülmüş ve ağırlıklı olarak (%79,5) büyüme hormonu yetersizliği ve sekonder adrenal yetmezlik (%14,6) geliştiği gösterilmiştir (9). Hastaların %4,3'ünde ise sekonder gonadal yetmezlik saptanmıştır. Ayrıca pituiter disfonksiyon inme sonrası süreden, inme tipinden ve cinsiyetten bağımsız bulunmuştur (9). Bu çalışma sonucunda iskemik inme komplikasyonu olarak pituiter iskemi ve buna bağlı pituiter disfonksiyon gelişebileceği gösterilmiş ve bu nedenle inme geçiren hastalarda pituiter fonksiyon testlerinin yapılmasını önerilmiştir. Ancak artık bilinmektedir ki, AF'da meydana gelen sessiz serebral emboliler, inme habercisi olmakla beraber, klinik olarak inme belirtisi meydana gelmeden de serebral infarktlar gelişebilmektedir. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde, hasta grubunda başlıca IGF-1, ACTH ve kortisol düşüklüğü saptandı ve bunun hipofizer iskemiye bağlı bir büyüme hormonu ve ACTH eksikliği olabileceği düşünüldü.

Kan dolaşımındaki testosteron ve östrojenin çoğu SHBG'e bağlı olarak bulunur, total seks hormonu konsantrasyonun çok az bir kısmı (%1 - %5) serbesttir ve biyolojik aktivite serbest fraksiyonlar tarafından oluşturulur. Bu nedenle SHBG düzeyleri direkt olarak seks hormonu biyoyararlanımını değiştirebilir. Yakın zamanda yapılmış 3 geniş ölçekli nüfus tabanlı çalışma, kardiyak endokrin fonksiyonlarda erkek seks hormonlarının modülatör olabileceğini göstermiştir (10-12). Bu çalışmalarda dolaşan BNP ve N-terminal proBNP düzeylerinin her iki cinste de serbest ve total testosteronla ters orantılı olduğu, bunun yanında yine her iki cins adelösan ve erişkinlerde SHBG, BNP ve N-terminal proBNP düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir, östrojenle ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçların ışığında, androjenlerin N-terminal proBNP'yi süprese ettiği, bu durumun natriüretik peptidlerin seks hormon ilişkili farklılıkların serbest testosteron düzeylerindeki değişiklik ile açıklanabileceği öne sürülmüştür (10-12). Bizim çalışmamızda AF'li hastalarda kontrol grubuna göre SHBG düzeyleri anlamlı olarak yüksek ve artan BNP düzeyleri ile korele bulunmuştur. Her iki grubun yaş ortalaması ve VKI arasında anlamlı fark yoktu. Yüksek SHBG düzeyleri AF'li hastalarda dolaşan serbest androjen düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olabileceğini düşündürmektedir. AF ve kontrol grupları arasında sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, sT3 düzeyi AF grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur, ancak hipotiroidi sınırları içinde saptanmamıştır. Bu durumun 'ötiroid hasta sendromu' adı ile anılan klinik tablonun patogenezinde öne sürülen, ekstratiroidal dokulardaki periferik metabolizmanın yetersizliği, kronik sistemik hastalıkların sürecinde salınan inflamatuar sitokinlerin, periferde T4'ün T3'e dönüşmesini sağlayan 'tip 1 deiyodinaz' enzimini inhibe etmesi gibi mekanizmalar sonucu gelişmiş olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, bulgularımız AF'si olan ve serebrovasküler olay öyküsü olmayan hastalarda sessiz serebral iskemilerin pitutiter disfonksiyona yol açabileceği düşüncesini desteklemektedir. Serebral iskemi ile pituiter disfonksiyon arasındaki ilişkinin patogenezi halen açık değildir. Bilindiği gibi, hipopituitarizm gelişen bireyler, sağlıklı bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Aşikar bir inme meydana gelmese de,

AF'li hastalarda pituiter disfonksiyon, şüphenilen durumlarda mutlaka araştırılmalıdır. Bu tür

Yaş (yıl)	68 ± 7		67 ± 6		AD
Cinsiyet(n(%))	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	AD
	49 (%75,4)	16 (%24,6)	47 (%72,3)	18 (%27,7)	
HbA1c (%)	6,28 ± 0,88		6,25 ± 0,64		AD
VKİ (kg/m2)	29,4 ± 4,2		29,2 ± 3,4		AD
Bel Çevresi (cm)	88,15 ± 7,13		86,95 ± 6,13		AD

hastalara yerine koyma tedavisi, özellikle kortikotrof yetmezliği varsa, hayat kurtarıcı olabilir.

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

*AD: Anlamlı Değil

Tablo 2: Atrial Fibrilasyon ve Kontrol Gruplarının Hormon Düzeyleri

	ATRİAL FİBRİLASYON	**KONTROL**	**P**
İnsülin (µIU/ml)	13,75 ± 14,13	11,48 ± 6,39	AD
C-peptid (ng/ml)	4,53 ± 3,12	2,94 ± 1,36	**<0,0001**
Serbest T3 (pg/ml)	2,65 ± 0,61	2,80 ± 0,41	**0,039**
Serbest T4 (ng/dl)	1,17 ± 0,37	1,14 ± 0,42	AD
TSH (µIU/L)	1,94 ± 2,16	2,42 ± 2,38	AD
BNP (pg/ml)	1600,76 ± 1565,76	125 ± 80,34	**<0,0001**
ACTH (pg/ml)	16,68 ± 12,78	22,88 ± 15,90	**0,005**
Kortisol (µg/dl)	11,46 ±5,18	13,48 ± 5,60	**0,023**
TTest (ng/ml)	0,93 ± 1,45	1,44 ± 1,97	AD
FSH (mIU/ml)	49,09 ± 30,39	52,88 ± 41,55	AD
LH (mIU/ml)	20,19 ± 13,21	20,91 ± 15,56	AD
SHBG (nmol/L)	59,77 ± 28,30	34,48 ± 15,87	**<0,0001**
IGF-1 (ng/ml)	88,83 ± 36,19	109,64 ± 55,92	**0,048**
PRL (ng/ml)	9,41 ± 5,90	7,58 ± 3,94	AD
E2 (pg/ml)	22,87 ± 19,11	29,83 ± 24,88	AD

*AD: Anlamlı Değil

KAYNAKLAR

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the Europan Society of Cardiology (ESC).

2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalance, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation:population-based estimates. Am J Cardiol 1998;82:2-9.

3. Akdemir İ, Dağdelen S, Çelik Ş, Akdemir N, Erkal H, Mısırlı H, Yüce M, Akçay M. Romatizmal mitral darlığı olan hastalarda sessiz beyin infarktı sıklığı. Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:673-77.

4. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients nonvalvular atrial fibrillation. Arch Intern Med 1990;150:2340-4.

5. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2009;27:13-24.

6. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. Cerebrovasc. Dis. 2001;12:192-6

7. Zito M, Muscari A, Marini E, Di Iorio A, Puddu GM, Abate G. Silent lacunar infarcts in elderly patients with chronic non valvular atrial fibrillation. Aging (Milano) 1996;8:341-6.

8. Tinkler K, Cullinane M, Kaposzta Z, Markus HS. Asymptomatic embolisation in non-valvular atrial fibrillation and its relationship to anticoagulation therapy. Eur J Ultrasound 2002;15:21-7.

9. Boehncke S, Ackermann H, Badenhoop K, Sitzer M. Pituitary function and IGF-1 levels following ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2011;31:163-9.

10.Chang AY, Abdullah SM, Jain T. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. J AmColl Cardiol 2007;49:109-16.

11. Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC, Grebe SK, Jaffe AS. Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone. Clin Chem 2009;55:1869-75.

12. Lam CSP, Cheng S, Choong K, et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol 2011;58:618-26.

S-22 - POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA SERUM ALARİN DÜZEYİ

Murat ALAN[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim-Araştırma Hastanesi,

Alarin yeni tanımlanan ve galanin ailesinin bir üyesi olan bir peptid yapıda olan bir hormondur. Erkek farelerde yapılan araştırmada alarinin lüteinize hormone (LH) sekresyonunu arttırdığı görülmüştür. Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bir hastalıktır. PKOS'un etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, artmış LH sekresyonunun fizyopatolojide önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bizde araştırmamızda PKOS'lu kadınlarda serum alarin düzeyini kontrol grubundaki PKOS'u olmayan kadınlar ile karşılaştırdık. Ayrıca araştırmamızda alarin ile LH arasındaki ilişkiyi inceledik.

Araştırmamıza toplam 168 kadını dahil edildi, bu kadınlardan 84'ünde PKOS vardı. Kontrol grubu olarak da PKOS'u olmayan benzer yaş ve vücut ağırlığına sahip 84 kadın araştırmaya alındı. PKOS tanısı için Rotterdam 2003 tanı kriteri kullanıldı. Araştırmaya dahil edilen bireylerin metabolik ve hormonal parametreleri değerlendirildi. Serum alarin düzeyi ise ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Serum alarin düzeyi PKOS'lu kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (PKOS: 6.11 ± 1.91 ng/ml; Kontrol: 3.93 ± 1.60 ng/ml, $P < 0.001$). Alarin düzeyi ile insülin direnci, vücut kitle indeksi, LH ve androjenler arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Ayrıca insülin direnci olan PKOS'lu kadınlarda serum alarin düzeyi insülin direnci olmayan PKOS'lu kadınlara göre daha yüksek bulundu. Logistik regresyon analizinde ise alarin düzeyinin artışı ile PKOS riskinin artığı görüldü.

PKOS'lu kadınlarda alarin düzeyi yüksek saptandı. Alarin ile LH arasında ve diğer metabolik parametreler arasında positif bir ilişki bulundu.

S-23 - POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA SERUM İNSL-5 DÜZEYİ VE METABOLİK, KARDİOVASKÜLER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Mehmet ÇALAN[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim-Araştırma Hastanesi,

İnsulin-like peptide 5 (İNSL5) gastrointestinal sistemden salgılanan, glikoz metabolizmasında ve reprodüktif sistem üzerinde önemli etkileri olan peptid yapıda bir hormondur. Polikistik over sendromu (PKOS) metabolik ve repordüktif sistemi ilgilendiren üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bir problemdir. PKOS hastalarının % 70'e yakın kısmında insülin direnci bulunmaktadır. Bizde araştırmamızda PKOS'u olan kadınlar ile olmayan kadınların serum İNSL5 düzeyini karşılaştırdık. Ayrıca İNSL5 ile metabolik-hormonal parametreler ve karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceledik.

Araştırmamıza 82 PKOS hastası kadın dahil edildi. Kontrol grubu olarak da PKOS'u olmayan benzer yaş ve vücut ağırlığına sahip 82 kadın araştırmaya alındı. PKOS tanısı için Rotterdam 2003 tanı kriteri kullanıldı. Araştırmaya dahil edilen bireylerin metabolik ve hormonal parametreleri değerlendirildi. Karotis intima media kalınlığı B-mode ultrason ile, serum İNSL5 düzeyi ise ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

PKOS'lu kadınlarda serum İNSL5 düzeyini kontrol grubundaki kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (PKOS: 27.63 ± 7.74; Kontrol: 19.90 ± 5.85 ng/ml, $P < 0.001$). Her iki grupta da İNLS5 düzeyi fazla kilolu/obez bireylerde normal kilolu bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İnsülin direnci olan PKOS'lu kadınlarda ise İNSL5 düzeyi insülin direnci olmayan PKOS'lu kadınlara göre daha yüksek bulundu. İntima media kalınlığı PKOS'lu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Çoklu regresyon analizinde ise İNSL5 düzeyi ile vücut kitle indeki, insülin direnci, luteinize hormone ve free-androgen indeksi arasında positif ve diğer değişkenlerden bağımsız bir ilişki saptandı. İntima media kalınlığı ile İNSL5 düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Serum İNSL5 düzeyi PKOS'lu kadınlarda yüksek bulundu ayrıca İNSL5 düzeyi ile hormonal ve metabolik parametreler arasında ilişki saptandı.

S-24 - TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI, NODÜLER HİPERPLAZİ VE MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ İYİ DİFFERANSİYE TÜMÖRLERDE CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2 VE VEGF EKSPRESYONU

BETÜL DEMİRCİLER YAVAŞ[1], ÇİĞDEM TOKYOL[1], FATMA AKTEPE[2]

[1]AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ AD, [2]FLORENCE NIGHTINGALE HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ,

GİRİŞ:

Tiroid kanserleri endokrin sistemde en sık görülen malign tümörlerdir. (1,2). Son zamanlarda tiroid papiller kanserlerinde oldukça belirgin bir artış meydana gelmiştir (3). Gerek benign lezyonlarda gerekse malign tümörlerde benzer histomorfolojik özelliklerin varlığı, ayırıcı tanıda sorun yaratmakta ve bu durum patologlar arasında tanı uyuşmazlığına yol açmaktadır. Bu nedenle histolojik tanıya katkı sağlayıcı immunohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmakta ve bunların rutin uygulamada kullanılabilirlikleri halen araştırılmaktadır (4).

Son yıllarda en çok araştırılan belirteçler sitokeratin 19 (CK-19), mezotelyoma antikoru (HBME-1) ve galektin-3 olmuştur. Bu üç belirtecin papiller karsinomlarda (PK) daha sık pozitif boyanma gösterdikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve tanıyı desteklemek için kullanılabileceği düşünülmüştür (5).

Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) tiroid papiller karsinomlarında, benign tiroid spesmenlerine göre daha fazla eksprese edildiği, tanı zorluğu olan papiller tiroid karsinomlarında faydalı bir immunohistokimyasal belirleyici olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6-8).

Çalışmamızın amacı nodüler hiperplazi (NH), malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör (MPBİDT), papiller mikrokarsinom (PMK), PK olgularında CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2, VEGF immunreaktivitelerini belirlemektir.

MATERYAL METOD:

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2002- Temmuz 2012 tarihleri arasında tanı almış 30 NH, 7 MPBİDT, 30 (klasik ve folliküler varyant) ve 30PK (klasik ve folliküler varyant) olmak üzere 4 grupta toplam 97 olguya ait hematoksilen&eozin boyalı preperatlar ile bloklar retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Olguların cinsiyet, yaş, tümör çapı, tümör tipi (klasik-folliküler), multifokalite, kapsül invazyonu ve damar invazyonu durumları belirlendi (Tablo I).

Tablo I. Klinik ve histopatolojik özellikler

ÖZELLİK	NH	MPBİDT	PMK	PK
OLGU SAYISI	30(%30,9)	7(%7,3)	30(%30,9)	30(%30,9)
YAŞ ORTALAMALARI	56,1±2,3	56,3±6,7	45,7±2,4	49,7±2,7
CİNSİYET **Kadın** **Erkek**	 19(%63,3) 11(%36,7)	 6(%85,7) 1(%14,3)	 23(%76,7) 7(%23,3)	 24(%80) 6(%20)
YAŞ **≤40** **>40**	 5(%16,7) 25(%83,3)	 2(%28,6) 5(%71,4)	 11(%36,7) 19(%63,3)	 8(%26,7) 22(%73,3)
TİP **Klasik** **Folliküler**			 23(%76,7) 7(%23,3)	 20(%66,6) 10(%33,4)
TÜMÖR ÇAPI **≤2cm** **>2cm** **≤4cm** **>4cm**		 7(%100) - - -	 30(%100) - - -	 20(%66,7) 10(%33,3) - -
MULTİFOKALİTE **Tek odak** **Multifokal**		 6(%85,7) 1(%14,3)	 30(%100)	 21(%70,0) 9(%30,0)
KAPSÜL İNVAZYONU **Yok** **Var**			 30(%100) -	 20(%66,7) 10(%33,3)
DAMAR İNVAZYONU **Yok** **Var**			 30(%100) -	 29(%96,7) 1(%3,3)

NH: Nodüler hiperplazi, MPBİDT: Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör, PMK: Papiller mikrokarsinom, PK: Papiller karsinom

NH vakalarından birer blok, MPBİDT'ler, PK'lar, PMK'lardan ikişer blok (tümörlü alan ve karşı lob tümörsüz alandan) olmak üzere toplamda 164 blok seçildi. Bloklar seçilirken, pozitif/negatif kontrol oluşturması açısından, tümör alanı ile birlikte, normal tiroid dokusunu da bulunduranlar tercih edildi. Seçilen bloklardan 1,5 mikronluk kesitler alınarak, bu bloklara ait kesitlere, indirekt immunperoksidaz (avidin-biotin peroksidaz) immunohistokimyasal yöntemi ile CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX-2 ve VEGF boyandı.

Değerlendirmede CK-19'da sitoplazmik, HBME-1'de hücre membranı, galektin-3'de nükleer/sitoplazmik, COX-2'de sitoplazmik/membranöz, VEGF'de sitoplazmik/hücre yüzeyi boyanması pozitif olarak kabul edildi. Kesitler CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF ile boyandıktan sonra, boyanma yoğunluğu ve yüzdesine göre Tablo II'ye uygun

şekilde derecelendirildi. Boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğundan elde edilen dereceler toplanarak skorlandı (Tablo II).

Tablo II. CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2, VEGF skorlaması

BOYANMA YOĞUNLUĞU	BOYANMA DERECESİ
Boyanma yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3
BOYANMA YÜZDESİ	
Boyanma yok	0
% 0-25	1
% 26-50	2
% 51-75	3
% 76-100	4

İstatistiksel analizde "Windows XP" yazılımında SPSS 18.00 versiyonu ile "Kruskall-Wallis" testi, "Mann-Whitney" testi, "Wilcoxon Signed Ranks" testi uygulandı; "MedCalc" paket programında "Kruskall-Wallis" testi uygulandı, farklılığı yaratan grup ya da grupların belirlenmesinde çoklu karşılaştırma testlerinden "Conover" testi kullanıldı. $p \leq 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli veriler ortalama ± "Standart error of mean" (SEM) olarak verildi.

BULGULAR:

Olguların 30'u NH (%30,9), 7'si MPBİDT, (%7,3), 30'u PMK (%30,9) (20'si klasik varyant, 10'u folliküler varyant), 30'u PK (%30,9) (23'ü klasik varyant, 7'si folliküler varyant) tanısı almıştı.

Hastaların 72'si kadın (%74,2), 25'i erkekti (%25,8). Tüm hastaların yaş aralığı 20 ile 81 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları 50,9±1,4 yıl olarak saptandı. Olguların cinsiyet, yaş, tümör çapı, tümör tipi (klasik-folliküler), multifokalite, kapsül invazyonu ve damar invazyonu durumları belirlendi (Tablo I).

CK-19:

CK-19 ile normal tiroid epitel hücrelerinde ve tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi (Resim 1).

NH olgularının ortalama CK-19 boyanma skoru 4,23±0,9 idi (Tablo III).

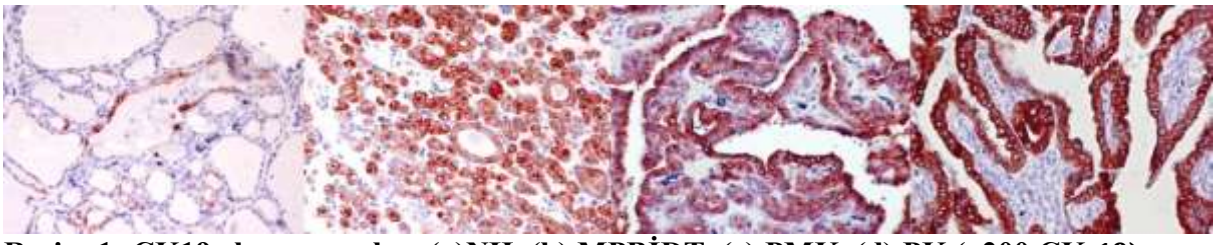
MPBİDT'lerde CK-19 boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda 6,14±0,46, tümör dışı alanlarda 5,14±0,51 idi. MPBİDT'lerde tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında CK-19 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo III).

PMK olgularında CK-19 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 6,43±0,21, tümör dışı alanlarda 3,90±0,18 idi. PMK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar

arasında CK-19 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK olgularında CK-19 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 6,67±0,13, tümör dışı alanlarda 3,83±0,20 idi. PK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında CK-19 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

MPBİDT, PMK, PK olgu grupları CK-19 boyanma skorları NH olgu grubu boyanma skorundan yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001) (Tablo III).



Resim 1: CK19 ekspresyonları (a)NH, (b) MPBİDT, (c) PMK, (d) PK (x200 CK-19)

HBME-1:

HBME-1 ile normal tiroid epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde membranöz boyanma izlendi (Resim 2).

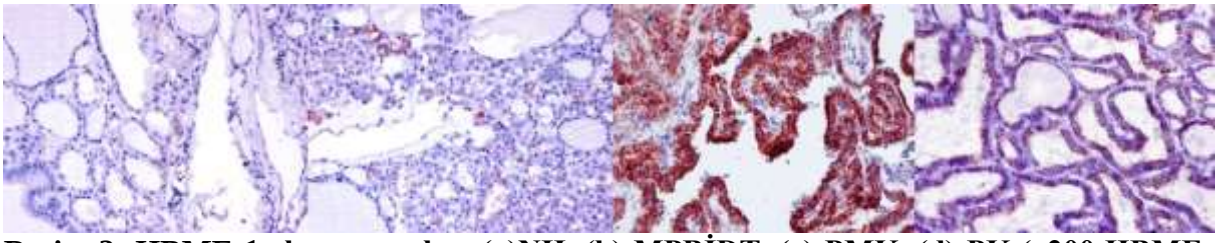
NH olgularının ortalama HBME-1 boyanma skoru 0,80±0,18 idi (Tablo III).

MPBİDT'lerde HBME-1 boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda 3,71±1,02, tümör dışı alanlarda 1,86±1,01 idi. MPBİDT'lerde tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo III).

PMK olgularında HBME-1 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 6,63±0,19, tümör dışı alanlarda 3,83±0,26 idi. PMK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK olgularında HBME-1 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 6,07±0,31, tümör dışı alanlarda 2,53±0,22 idi. PK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK, PMK, MPBİDT olgu grupları HBME-1 boyanma skoru, NH olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,001) (Tablo III).



Resim 2: HBME-1 ekspresyonları (a)NH, (b) MPBİDT, (c) PMK, (d) PK (x200 HBME-1)

Galektin-3:

Galektin-3 ile normal tiroid epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik boyanma izlendi (Resim 3).

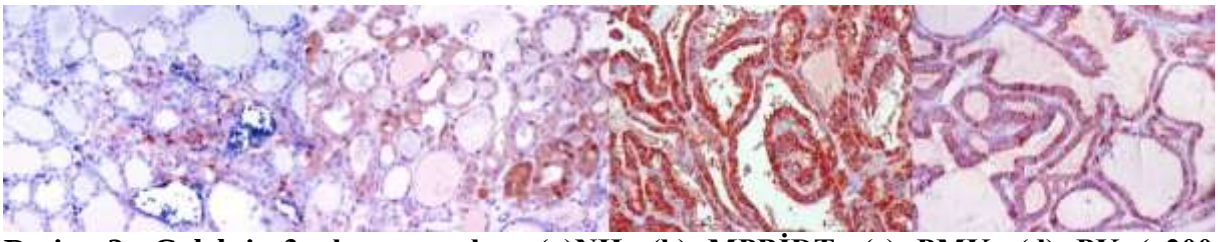
NH olgularının ortalama galektin-3 boyanma skoru ortalaması 3,63±0,16 idi (Tablo III).

MPBİDT'lerde galektin-3 boyanma skoru tümöral alanlarda 4,00±0,62, tümör dışı alanlarda 4,29±0,57 idi. MPBİDT'lerde, tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında galektin-3 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo III).

PMK olgularında galektin-3 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 5,90±0,25, tümör dışı alanlarda 2,53±0,21 idi. PMK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında galektin-3 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK olgularında galektin-3 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 5,23±0,32, tümör dışı alanlarda 2,33±0,25 idi . Tiroid PK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında galektin-3 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK ve PMK olgu grupları galektin-3 boyanma skoru NH olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (Tablo III).



Resim 3: Galektin-3 ekspresyonları (a)NH, (b) MPBİDT, (c) PMK, (d) PK (x200 Galektin-3)

COX-2:

COX-2 ile normal tiroid epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi (Resim 4).

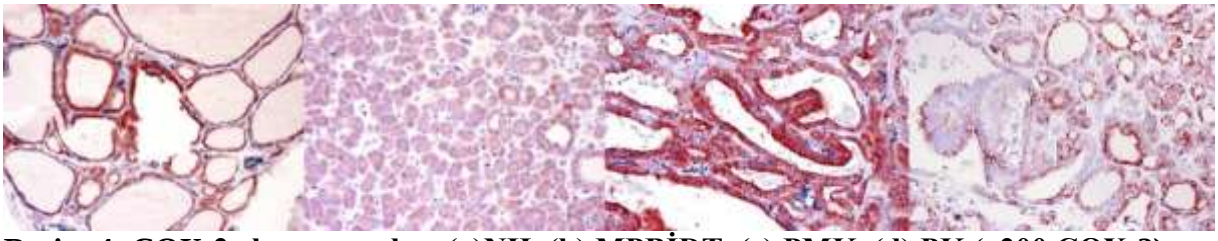
NH olgularının COX-2 boyanma skoru ortalaması 6,73±0,12 idi (Tablo III).

MPBİDT'lerde COX-2 boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda 6,29±0,36, tümör dışı alanlarda 7,00±0,00 idi. MPBİDT'lerde, tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında COX-2 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo III).

PMK olgularında COX-2 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 6,90±0,06, tümör dışı alanlarda 6,77±0,08 idi. PMK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında COX-2 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo III).

PK olgularında COX-2 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 6,60±0,11, tümör dışı alanlarda 5,83±0,31 idi. PK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında COX-2 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,02) (Tablo III).

NH, MPBİDT, PMK, PK olgu grupları arasında COX-2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05) (Tablo III).



Resim 4: COX-2 ekspresyonları (a)NH, (b) MPBİDT, (c) PMK, (d) PK (x200 COX-2)

VEGF:

VEGF ile normal tiroid epitel hücrelerinde ve tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi (Resim 5).

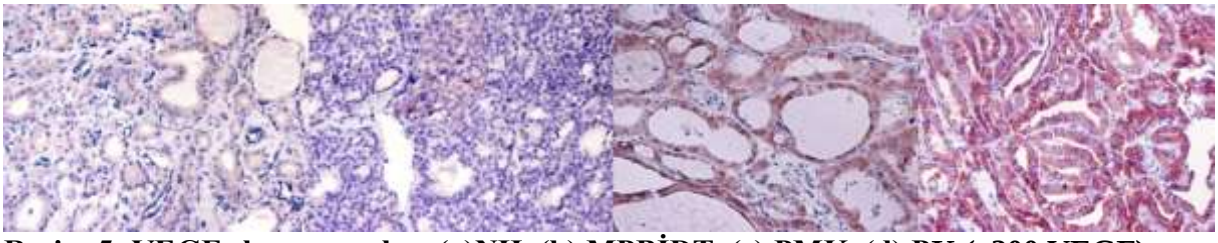
NH olgularının VEGF boyanma skor ortalama 1,03±0,23 idi (Tablo III).

MPBİDT'lerde VEGF boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda 0,57±0,37, tümör dışı alanlarda 1,00±1,00 idi. MPBİDT'lerde tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo III).

PMK olgularında VEGF boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 4,13±0,35, tümör dışı alanlarda 3,00±0,20 idi. PMK'larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK olgularında VEGF boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında 4,90±0,47, tümör dışı alanlarda 2,50±0,26 idi. PK'larda tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001) (Tablo III).

PK ve PMK olgu grupları VEGF boyanma skorları NH olgu grubundan yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001) (Tablo III).



Resim 5: VEGF ekspresyonları (a)NH, (b) MPBİDT, (c) PMK, (d) PK (x200 VEGF)

Tablo III. PMK, PK, MPBİDT, NH olgularında CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX2, VEGF TA-TDA BS'ları

	PMK TABS ortalaması ±SEM	PMK TDABS ortalaması ±SEM	PMK için TA-TDA'lar arası kıyaslamada p değerleri	PK TABS ortalaması ±SEM	PK TDABS ortalaması ±SEM	PK için TA-TDA'lar arası kıyaslamada p değerleri	MPBİDT olgularında TABS ortalaması±SEM	MPBİDT olgularında TDABS ortalaması±SEM	MPBİDT TA-TDA'lar arası kıyaslamada p değerleri	NHBS ortalaması ±SEM	MPBİDT, PMK TA'ları ile NH arası kıyaslamada p değerleri
CK-19	6,43± 0,21	3,90± 0,18	p= 0,04	6,67± 0,13	3,83 ± 0,20	p= 0,01	6,14 ± 0,46	5,14± 0,51	p>0,05	4,23± 0,9	p< 0,001
HBME-1	6,63± 0,19	3,83± 0,26	p< 0,001	6,07± 0,31	2,53 ± 0,22	p< 0,001	3,71 ± 1,02	1,86± 1,01	p>0,05	0,80± 0,18	p< 0,001
Galektin-3	5,90± 0,25	2,53± 0,21	p< 0,001	5,23± 0,32	2,33 ± 0,25	p< 0,001	4,00 ± 0,62	4,29± 0,57	p>0,05	3,63± 0,16	p< 0,001
COX-2	6,90± 0,06	6,77± 0,08	p> 0,05	6,60± 0,11	5,83 ± 0,31	p= 0,02	6,29 ± 0,36	7,00± 0,00	p>0,05	6,73± 0,12	p> 0,05
VEGF	4,13± 0,35	3,00± 0,20	p= 0,01	4,90± 0,47	2,50 ± 0,26	p< 0,001	0,57 ± 0,37	1,00± 1,00	p>0,05	1,03± 0,23	p< 0,001

PMK: Papiller mikrokarsinom, PK: Papiller karsinom, MPBİDT: Malignite potensi belirsiz iyi diferansiye tümör, NH: Nodüler hiperplazi, TA: Tümör alanı, TDA: Tümör dışı alan, BS: Boyanma skoru

V-TARTIŞMA

Papiller tiroid kanseri insidansında son zamanlarda belirgin bir artış meydana gelmiştir. Gerek benign gerekse malign epitelyal tümörlerin histolojik tiplerinde benzer

morfolojik özelliklerin varlığı ayırıcı tanıda sorun yaratmakta ve bu durum patologlar arasında tanı uyuşmazlığına yol açmaktadır (9-12). İyi tanımlanmış kriterlere rağmen patologlar arası tanı uyumunun kötü olduğunu söyleyebiliriz.PK'un histopatolojisinde, ince kromatin yapılı, büyük çaplı ve büyük nükleollü, soluk boyanan, oval ya da elonge şekilli düzensiz sınırlı, buzlu cam görünümlü nükleuslar, longitudinal yarıklanmalar, intranükleer psödoinklüzyonlar, sitoplazmik invajinasyonlar, nükleer kalabalıklaşma tanıda kullanılan genel kriterlerdir. Bu bulguların biri veya bir kaçının beraberce diğer tiroid lezyonlarında da görülmesi bu konuda ek tanısal markırlara gereksinim olduğunu düşündürmektedir (9,13,14).

Günümüzde patolojik incelemelerde tiroid tümörlerinin tanısında altın standart halen rutin H&E inceleme olmakla birlikte çok sayıda araştırmacı özellikle benign-malign ayrımının yapılmasında, rutin H&E kesitlerin incelenmesi dışında tanıya yardımcı yöntemler arayışına gitmektedir. Son yıllarda yapılan yayınlarda differansiye tiroid tümörlerinin ayırıcı tanısı için özellikle üç immunohistokimyasal belirteç ön plana çıkmaktadır. Sık olarak kullanılan bu belirteçler CK-19, HBME-1 ve galektin-3'tür. COX-2 ve VEGF'nin de tiroid PK'larında, benign tiroid spesmenlerine göre daha fazla eksprese edildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3, 15, 16).

Karsinom olgularımızın cinsiyet yönünden incelendiğinde 53'ünün kadın, 14'ünün erkek olduğu. (K/E: 2:1 ya da 4:1) ve literatür bilgileriyle uyumlu olarak kadın vakaların erkeklere oranla fazla olduğu gözlendi.Karsinom olgularımızın %68'inin ilk tanı aldığı yaş 40 ve üzeridir ve literatür bilgileriyle uyumludur (17).

PK tanısı açısından problem yaratan olgularla yapılan çalışmalarda, papiller tiroid karsinomu tanısı koymak için yeterli olmayan ancak histopatolojik incelemede papiller tiroid karsinomu açısından şüphe uyandıran nükleer bulgular papiller tiroid karsinomu için sınırlı nükleer özellik olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarda bahsedilen papiller tiroid karsinomu için sınırlı nükleer özellikler, belirgin nükleer membranları olan iri nükleusların tümörün bazı alanlarına saçılmış olması, neoplastik hücrelerin üçte birinden azında nükleer çentiklerin ya da psödoinklüzyonların bulunması veya zor seçilen nükleer çentikler ve nadir nükleer inklüzyonların görülmesidir (3, 18). Olgularımız arasında nükleer değişikliklerin şüpheli olduğu, enkapsüle, folliküler paternli nodüllere MPBİDT tanısı verilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda PK, PMK'ların CK-19 ile benign tiroid hastalıklarına göre daha fazla boyandığı tespit edilmiştir (5, 19). HBME-1 ve CK-19 kombinasyonunun PK tanısı için daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (20). Bazı çalışmalarda PK'larda PMK'lara göre galektin-3 ekspresyonunu anlamlı olarak yüksek bulunmuş, tümör boyutu arttıkça galektin-3 ekspresyonunun arttığını belirtilmiştir (19).

Buna karşılık bazı çalışmalarda CK-19'un benign lezyonlar ile normal tiroid dokularında da yüksek ekspresyon gösterdiği ve bu antikorun PK ayrımında kullanılamayacağı bildirilmektedir. CK-19 reaktivitesinin kısmen güçlü bile olsa tek başına PK tanısı için yeterli olmadığını, ancak PK şüphesini arttırdığını, bu lezyonların PK'un nükleer ve diğer özellikleri açısından dikkatlice incelenmesi gerektiğini vurgulanmıştır (21).

HBME-1 ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında HBME-1 ekspresyonunun PK'un tanısında faydalı olduğu (20, 22, 23). Bazı çalışmalarda ise genel olarak tiroid neoplazilerinin benign ve malign gruplarını ayırmada önemli olduğu söylenmiştir (13).

Galektin-3 ile PMK, PK olgularının daha çok boyandığı, buna karşılık benign olgularda boyanmadığı veya fokal zayıf boyanma olduğu bildirilmiştir (13).

Bir metaanalizde HBME-1'in %77 sensitivite, %88 spesifite gösterdiğini tespit edilmiş ve üzerinde çalışılan 3 immun markırın (CK-19, Galektin-3, HBME-1) malign-benign tiroid lezyonlarının preoperatif ve postoperatif ayrımını yapmada immunohistokimyasal ve immunositokimyasal olarak %90 oranında doğruluk gösterdiği, tanısal doğruluğu arttırabilmek için diğer moleküler markırlar için de araştırma yapmanın gerektiği, çünkü hala yanlış negatif ve yanlış pozitif test sonuçlarının devam ettiği sonucuna varılmıştır (24).

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu PK ve PMK'larda CK-19, HBME-1 ve Galektin-3 ekspresyonunun diğer tiroid lezyonlarına oranla daha fazla olduğunu göstermiştir. Bizim bulgularımız da CK-19, HBME-1, galektin-3 için literatür ile uyumlu idi.

Yirmidokuz MPBİDT olgusunu içeren bir seride ,bu lezyonların çeşitli immunohistokimyasal markırlar ile oldukça heterojen boyanma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda MPBİDT'lerde immunohistokimyasal incelemelerin morfolojik kriterleri ancak desteklemek için kullanılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır(1).

Çalısmamızda 7 adet MPBİDT vakası dahil edilmistir. MPBİDT olgularında tümöral alanlar tümör dısı alanlardan yüksek CK-19, HBME-1, galektin-3 ekspresyonlarına sahip olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıstır. Sadece CK-19 ekspresyon skorları MPBİDT'lerde NH'den yüksek bulmamız ise CK-19'un daha sensitif olduğunu ve immunohistokimyasal incelemelerin morfolojik kriterleri ancak desteklemek için kullanılması gerektiğini bize düşündürttü.

İmmunohistokimyasal ve moleküler çalışmalarda COX-2'nin PK ve PMK'larda, benign lezyonlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (25).Rusiecka ve ark.'ları ince iğne aspirasyon biyopsisi olarak örneklenmiş 23'ü PK, 22'si benign tiroid lezyonu tanılı toplam 45 tiroid örneğinde moleküler çalışmalar yapmış ve PK'lu vakalarda COX-2 ekspresyonunun, benign tiroid lezyonlarına göre belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiş ve COX-2'nin bu kanser tipinin patogenezinde rolü olabileceğini öne sürülmüştür (15). Hatta COX-2'nin invaziv ve metastatik potansiyeli artıran moleküler mekanizmalardan biri olabileceği bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda NH, MPBİDT, PMK ve PK vaka grupları arasında COX-2 ekspresyonu skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak PK'larda tümöral alanlarda, tümör dışı alanlardan daha istatistiki olarak anlamlı COX-2 ekspresyonu olması özellikle daha büyük lezyonlarda değerli olabileceğini düşündürtmüştür.

VEGF de tiroid karsinomlarında ekspresyonu değerlendirilen bir diğer markırdır. Bir çalışmada PK'da yaşla beraber VEGF-C ekspresyonunun belirgin olarak arttığını, ölen veya uzak metastaz gelişen hastaların tümünün yaşlı hastalar olduğunu ve aynı vakaların primer operasyon sırasında lenf nodu metastazları olduğunu da belirtmişlerdir. VEGF-C ve COX-2 ekspresyonlarının korele olup olmadığını da kantitatif eş zamanlı PCR ve enzim immunoassay yöntemi ile araştırmışlardır. Yaşlı PK'lu hastalarda COX-2 ekspresyonunun da yükseldiğini ve COX-2 değerlerinin VEGF-C ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (27).

Başka bir çalışmada, PK ve papiller hiperplazide immunohistokimyasal olarak VEGF ekspresyonunu değerlendirilmiş, PK'un %78,9, papiller hiperplazinin %25 oranında boyanma gösterdiği belirlenmiştir. Lenf nodu metastazı olan PK'larda VEGF ve COX-2'nin lenf nodu metastazı olmayan PK'lara göre daha yüksek olduğunu saptanmış ve COX-2 ve VEGF-C'nin PK'larda lenf nodu metastazında kritik rol oynayabileceği belirtilmiştir (6, 7).

VEGF ekspresyonuna ilişkin bulgularımız benzer bir şekilde PK'larda benign tiroid dokusuna ve nodüler hiperplazilere göre daha yüksek çıkmıştır. VEGF PK tanısını desteklemek için kullanılabilir bir markırdır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda lenf nodu metastazı ile VEGF ekspresyonunun ilişkisi de araştırılmış ve pozitif korele bulunmuştur. Bunun için lenf nodu metastazı da bulunan PK'lu daha geniş vaka grupları ile hem immunohistokimyasal hem de moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Özellikle VEGF'nin alt grupları ile yapılacak çalışmaların metastaz riski olan PK'ların tespiti açısından önemli olabileceğini düşünüyoruz.

MPBİDT'lerde VEGF ekspresyonu açısından istatistiki anlamlı bir bulgu tespit etmedik. Literatürde, daha agresif seyirli giden, lenf nodu metastazı yapan papiller tiroid kanserlerinde VEGF ekspresyonunun yüksek tespit edildiği belirtilmiştir. MPBİDT'ler iyi sınırlı, histomorfolojik bulguları belirgin olmayan lezyonlar olduğu için, VEGF'nin bu gibi vakalarda çok faydalı olamayacağı düşüncesindeyiz. Yine de vaka sayımızın sınırlılığı sebebiyle MPBİDT'lerde daha çok sayıda vaka ile çalışmalar yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

SONUÇ:

CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısında yardımcı olabilecek immunohistokimyasal markırlar olduğunu düşünüyoruz.

Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümörlerin CK-19 ve HBME-1 ekspresyonunu nodüler hiperplaziden anlamlı olarak daha yüksek bulmamız şüpheli nodüllerin ayırıcı tanısında bu markırların daha çok yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu lezyonlarda immunohistokimyasal markırların, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısında yardımcı rol oynayabileceği, ancak nükleer kriterler olmadan tek başına tanı koyduramayacağı düşüncesindeyiz. Ancak malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör grubunda vaka sayımız az olduğu için bu konuda daha fazla sayıda olgu ile ileri immunohistokimyasal, moleküler çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR:

1. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Cătană R, Borson-Chazot F, et al. Thyroid tumors of uncertain malignant potential: morphologic and imunohistochemical analysis of 29 cases. Pathology-Research and Practice. 2015;211(4):320-325.
2. Meng X-Y, Zhang Q, Li Q, Lin S, Li J. Immunohistochemical levels of cyclo-oxygenase-2, matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in papillary thyroid carcinoma and their clinicopathological correlations. Journal of International Medical Research. 2014;42(3):619-627.
3. Wu G, Wang J, Zhou Z, Li T, Tang F. Combined staining for immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: improvement in the sensitivity or specificity? Journal of International Medical Research. 2013;41(4):975-983.
4. Polat i. Tiroid karsinomlarında sitokeratin-19, yüksek molekül agırlıklı keratin, galektin-3 Ve Hbme-1ekspresyonunun. ayırıcı tanıdaki yeri. Tıp Arastırmaları Dergisi 2009;7 (1) :37-46.
5. Seçkin S, Karagece Ü. Expression of CK-19, cErbB2, galectin-3, and p53 in papillary thyroid carcinomas. Turkish Journal of Medical Sciences. 2010;40(2):207-212.
6. Ji B, Liu Y, Zhang P, Wang Y, Wang G. COX-2 expression and tumor angiogenesis in thyroid carcinoma patients among northeast Chinese population-result of a single-center study. International journal of medical sciences. 2012;9(3):237.

7. Miao A, Wan M, Cheng L. Expression of COX-2 and VEGF-C in papillary thyroid carcinoma and their relationship to cervical lymph metastases. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. 2009;23(19):881-883.
8. de Araujo-Filho VJF, Alves VAF, de Castro IV, Lourenço SV, Cernea CR, Brandao LG, et al. Vascular endothelial growth factor expression in invasive papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2009;19(11):1233-1237.
9. DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. In:Tumors,Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Looks Lyon IARC Pres, 2004;49-133.
10. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. Diagnostic pathology. 2008;3(1):5.
11. Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. Archives of pathology & laboratory medicine. 2006;130(7):984-988.
12. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2004;28(10):1336-1340.
13. Beesley M, McLaren K. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. Histopathology. 2002;41(3):236-243.
14. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Modern Pathology. 2005;18(1):48.
15. Krawczyk-Rusiecka K, Wojciechowska-Durczyńska K, Cyniak-Magierska A, Adamczewski Z, Gałecka E, Lewiński A. COX-2 expression in papillary thyroid carcinoma (PTC) in cytological material obtained by fine needle aspiration biopsy (FNAB). Thyroid research. 2011;4(1):3.
16. Hung CJ, Ginzinger DG, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Kebebew E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C in benign and malignant thyroid tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(8):3694-3699.
17. Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10 th. Ed. New York USA: Elsevier Mosby, 2011;Vol I(9): 487-564.
18. Mai K, Landry D, Thomas J, Burns B, Commons A, Yazdi H, et al. Follicular adenoma with papillary architecture: a lesion mimicking papillary thyroid carcinoma. Histopathology. 2001;39(1):25-32.
19. Gong L, Chen P, Liu X, Han Y, Zhou Y, Zhang W, et al. Expressions of D2-40, CK19, galectin-3, VEGF and EGFR in papillary thyroid carcinoma. Gland surgery. 2012;1(1):25.
20. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein A-LA. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. Modern Pathology. 2006;19(12):1631.
21. Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a note of caution. American journal of clinical pathology. 2001;116(5):696-702.
22. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen Y-T. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. American journal of clinical pathology. 2006;126(5):700-708.

23. Nga ME, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Diagnostic cytopathology. 2008;36(8):550-556.
24. de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. Diagnostic pathology. 2012;7(1):97.
25. Lo C-Y, Lam K-Y, Leung PP, Luk JM. High prevalence of cyclooxygenase 2 expression in papillary thyroid carcinoma. European journal of endocrinology. 2005;152(4):545-550.
26. Scarpino S, Duranti E, Giglio S, Di Napoli A, Galafate D, Del Bufalo D, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: high expression of COX-2 and low expression of KAI-1/CD82 are associated with increased tumor invasiveness. Thyroid. 2013;23(9):1127-1137.
27. Siironen P, Ristimäki A, Narko K, Nordling S, Louhimo J, Andersson S, et al. VEGF-C and COX-2 expression in papillary thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer. 2006;13(2):465-473.

S-25 - SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİNİN PERKUTAN KORONER GİRİŞİM İLE TEDAVİ EDİLEN KOMPLEKS KORONER ARTER HASTALIĞINA SAHİP BİREYLERDE SYNTAX SKORU II VE UZUN DÖNEM MORTALİTE İLE OLAN İLİŞKİSİ

Metin ÇAĞDAŞ[1]

[1]KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI,

Giriş ve amaç: Koroner arter hastalığı(KAH) erişkin bireylerde en sık ölüm sebebidir. KAH'ında koroner aterosklerozun yaygınlığı mortalite ile yakından ilişkilidir. Klinik pratikte bu amaçla kullanılan en sık yöntem SYNTAX skorudur. SYNTAX skoru(SS) koroner anjiyogram ile tespit edilen lezyonların anatomik ve fonksiyonel etkileri dikkate alınarak puanlanması ile elde edilmektedir. SS'na prognozla ilişkili klinik ve laboratuar parametrelerinin(yaş, cinsiyet, kronik obstriktif akciğer hastalığı(KOAH), periferik arter hastalığı(PAH), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(SVEF) ve glomerüler filtrasyon hızı(GFR)) eklenmesi ile elde edilen SS II'nin SS'na göre daha iyi prognostik etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Endojen pürin metabolizmasının bir ürünü olan proinflamatuar ürik asidin KAH şiddeti ve istenmeyen kardivasküler sonlanımlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı perkutan koroner girişim ile tedavi edilen kompleks KAH'na sahip bireylerde ürik asit seviyesinin, SS, SSII ve uzun dönem mortalite ile ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Kliniğimizde ocak 2014 ve temmuz 2015 tarihleri arasında başarılı perkutan girişim ile revaskülarize edilmiş kompleks KAH'na sahip stabil 290 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastalar medyan SSII değerine(32,9) göre düşük SSII(n:145) ve yüksek SSII(n:145) gruplarına ayrıldı. Yüksek SSII grubuna dahil edilen hastalarda hipertansiyon sıklığı ve serum ürik asit seviyeleri daha fazlaydı(5.53±1.95 vs. 6.07±1.88; p=0.001)(Tablo 1). Lojistik regresyon analizinde ürik asit(OR: 1,306 %95CI:1,119-1,525; p=0,001), vücut kitle indeksi, hipertansiyon yüksek SSII'nin bağımsız prediktörleri olduğu saptandı. Serum ürik asit düzeyinin 4,45'den büyük olması yüksek SSII'nu %82 spesifite, %35 sensitivite ile predikte etmekteydi(AUC: 0.604; 95%CI 0.538-0.670; p =0.001). hastaların uzun dönem mortalite oranı %9,7'ydi(n:28). Uzun dönem mortalitenin bağımsız prediktörlerini saptamak için COX regresyon analizi kullanıldı. Univarite analizde mortalite ile ilişkili parametreler analize dahil edildi. SSII (HR: 1.042, 95% C.I: 1.007−1.079; p=0.018) ve serum ürik asit seviyesi(HR: 1.245, 95% C.I: 1.046−1.482; p=0.014) bağımsız prediktör olarak saptandı. SSII

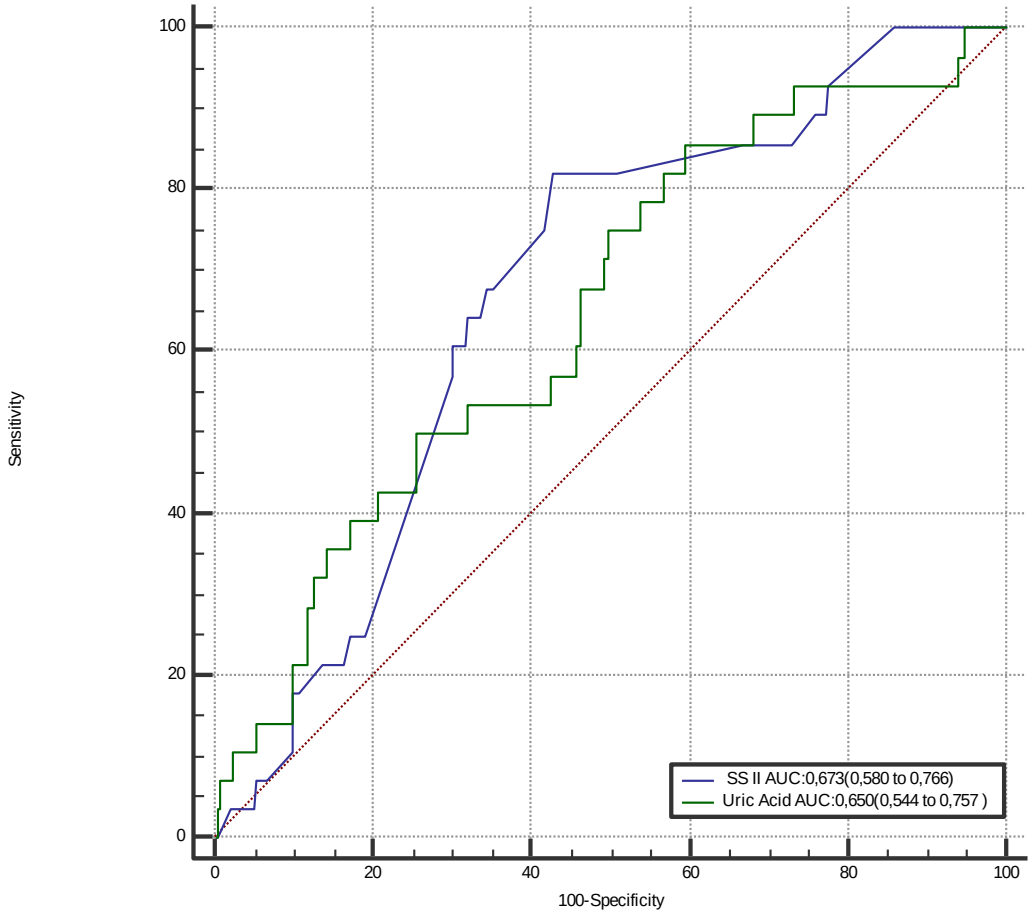
ve ürik asit seviyesinin mortaliteyi öngördürme performansları ROC curve karşılaştırılmasıyla analiz edildi. Serum ürik asit seviyesi, SSII ile benzer performansa sahipti(AUC: 0.650, 95% CI: 0.544-0.757 vs. AUC: 0.673, 95% CI: 0.580-0.766)(Grafik 1).

Sonuç: SSII KAH sahip bireylerde tüm klinik presantasyonlarda prognozla ilişkili olduğu saptamıştır. Çalışmamızda literatüre uyumlu bir şekilde SSII, uzun dönem mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu saptanmıştır. Serum ürik asit seviyesi SSII ile ilişkili olup, mortaliteyi öngördürmede SSII ile benzer perfomansa sahip olduğu görüldü. Bizler bu sonucun serum ürik asit seviyesinin SSII'nin bileşenleri ile olan yakın ilişkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Daha önce yapılan çalışmalarda serum ürik asit seviyesinin, SS, ileri yaş, KOAH, PAH ve bozulmuş böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda yüksek SSII grubunda hipertansiyonun daha sık gözlenmesi ürik asit seviyelerindeki farklılığın bir sebebi olabilir.

	SYNTAX skor II tertilleri						
	Tüm hastalar (n:290)		SSII≤32.9(n:145)		SSII>32.9(n:145)		P Value
Age (years)	62	±11	58	±11	67	±9	<0.001
Male Gender n (%)	233	(80.3)	136	(93.8)	97	(66.9)	<0.001
Body Mass Index (kg/m2)	27	±3	27	±3	28	±4	0.007
Diabetes mellitus n (%)	68	(23.4)	33	(22.8)	35	(24.1)	.782
Hypertension n (%)	128	(44.1)	46	(31.7)	82	(56.6)	<0.001
PAD n (%)	41	(14.1)	30	(2.1)	38	(26.2)	<0.001
COPD n (%)	143	(49.3)	52	(35.9)	91	(62.8)	<0.001
Smoking n (%)	94	(32.4)	54	(37.2)	40	(27.6)	0.080
ACEi or ARB n (%)	83	(28.6)	38	(26.2)	45	(31.0)	0.092
CCB n (%)	26	(9.0)	9	(6.2)	17	(11.7)	0.101
β-Blocker n (%)	21	(7.2)	8	(5.5)	13	(9.0)	0.258
Statin n (%)	48	(16.6)	17	(11.7)	31	(21.4)	0.027
ASA n (%)	48	(16.6)	17	(11.7)	31	(21.4)	0.027
LVEF (%)	48	±10	49	±10	47	±11	0.155
Glucose (mg/dl)	115	±47	118	±48	112	±45	0.368
Creatinine (mg/dl)	1.02	±0.58	.85	±0.19	1.18	±0.76	<0.001
eGFR (ml/min)	88	±33	106	±29	74	±29	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	14.4	±12.7	13.3	±2.6	15.4	±5.7	0.018
WBC Count (10^3/µl)	9.2	±3.1	9.1	±2.8	9.4	±3.4	0.961
Uric acid level (mg/dl)	5.80	±1.93	5.53	±1.95	6.07	±1.88	0.001
LMCA disease n (%)	15	(5.2)	13	(8.9)	2	(1.3)	0.004
Multivessel disease n (%)	284	(97.9)	139	(95.9)	145	(100.0)	0.013

Gensini score	59.84	±23.24	56.77	±22.72	62.91	±23.43	0.025
Basal syntax score	31.78	±13.19	26.66	±12.97	36.89	±11.32	<0.001
Basal syntax II PCI score	34.09	±10.02	25.95	±4.59	42.23	±6.87	<0.001

Tablo 1. Demographic, clinical, laboratory, and coronary angiographic characteristics of patients with high SSII, patients with low SSII, and all patients. Acronyms and their meanings are: COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; PAD: Peripheral Arterial Disease; ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensin II receptor blocker; CCB: Calcium channel blocker; ASA: Acetylsalicylic acid; LVEF: Left ventricle ejection fraction; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; WBC: White blood cell; LMCA: Left main coronary artery;



Grafik 1. ROC curves comparison to detect the best parameter in predicting long-term mortality. A >5.7 cutoff value of SUA, with sensitivity of 85.71% and specificity of 40.46% (AUC: 0.650 95% CI: 0.544-0.757) was found non-inferior to SSII >30.0, with sensitivity of 82.14% and specificity of 57.25% (AUC: 0.673 95% CI: 0.580-0.766); p= 0.771

S-26 - İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATAN PNÖMONİ HASTALARINDA DİYABET SIKLİĞI VE DİYABET HASTALARINDA PNÖMONİ SIKLIĞI

Mahmut POLAT[1], Muhammed KIZILGÜL[2], Mümtaz TAKIR[3]

[1]Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Ve Araştirma Hastanesi, İç Hastaliklari Kliniği, İstanbul, Türkiye, [2]Sağlık Bakanlığı Kilis Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Kilis, Türkiye, [3]Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Ve Araştirma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye,

Diabetes mellitus'lu (DM) olgularda infeksiyon, infeksiyona bağlı hospitalizasyon ve mortalite riski yüksektir. Bu çalışmanın amacı İç Hastalıkları kliniklerine DM tanısıyla yatan hastalardaki pnömoni sıklığını ve pnömoni tanısı ile yatan hastalardaki DM sıklığını, olguların yatış sürelerini, mortalite, taburculuk ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereksinimi olan hasta sıklıklarını belirlemek ve mortalite ile ilişkili faktörleri saptamaktı

İç hastalıkları Kliniğine Haziran 2009 - Haziran 2013 tarihleri arasında yatış yapılan toplam 9775 hasta dosyası ardışık olarak değerlendirildi. Aspirasyon pnömonisi, ventilatör ilişkili pnömoni, immunsupresif hastalığı olan veya immünsupressif tedavi alanlar çalışma dışı tutuldu. Pnömoni tanısı ile yatan 1100 hastadan çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 409 hasta pnömoni grubunu (239 erkek,170 kadın, ortalama yaş: 73±14), DM tanısı ile yatan 627 hastadan çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 399 hasta (170 erkek, 229 kadın) DM grubunu oluşturdu. Pnömoni grubundaki DM sıklığı ve DM grubundaki pnömoni sıklığı belirlendi. Gruplardaki yatış süresi, mortalite, taburculuk ve YBÜ gereksinimi olan hasta sıklıkları ve mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirildi

Pnömoni grubunda DM sıklığı %33 (136 olgu), DM grubunda pnömoni sıklığı %12 (48 olgu) idi. Her iki grupta da en sık komorbidite hipertansiyondu (sırasıyla %31.8 ve %32.8). Taburculuk, mortalite ve yoğun bakıma devir olan hasta sıklıkları; pnömoni grubunda sırasıyla %80 (327 olgu), %7 (29 olgu) ve %13 (53 olgu), diyabet grubunda sırasıyla %92 (367 olgu), %4 (16 olgu) ve %4 (16 olgu) idi. Pnömoni grubunda kronik kalp hastalığı, hipertansiyon, cinsiyet, CRP ve üre düzeyleri mortalite ile ilişkili idi (tümü için $p<0.05$). Pnömoni grubunda DM olanlar ve olmayanlar arasında yatış süresi, taburculuk, mortalite ve yoğun bakıma devir olan hasta sıklıkları benzerdi (tümü için $p>0.05$). DM grubunda pnömonisi olan ve olmayanlar arasında mortalite sıklığı benzer ($p>0.05$), yatış süresi ve yoğun bakıma devir olan hasta sıklıkları pnömonisi olan hastalarda daha yüksekti (her ikisi içinde $p<0.05$)

Bu çalışmanın sonuçları pnömoni olgularında diyabet sıklığının yüksek bulunduğunu ancak diyabet varlığının yatış süresi, taburculuk, mortalite ve yoğun bakıma sevk sıklığı üzerinde etkili olmadığını ortaya koymuştur

S-27 - ERKEN DOYMA VE BULANTI DİYABETİK GASTROPAREZİSİ OLAN VE OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KÖTÜ HAYAT KALİTESİNİN BAĞIMSIZ BELİRLEYİCİLERİDİR

Özlem ÖZER ÇAKIR[1]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ve Hepatoloji Bilim Dalı,

Amaç: Biz diyabetik gastroparezi varlığı ile demografik özellikler, semptom ciddiyeti ve hayat kalitesi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya Tip 2 Diyabetes Mellituslu (DM) hastalar alındı. Hastalara yüz yüze demografik profili, üst gastrointestinal sistem bozukları semptom ciddiyeti (PAGI-SYM) ve hayat kalitesi (PAGI-QOL) hasta değerlendirilmesi ile ilgili sorular soruldu.

Bulgular: Bu çalışmaya Tip 2 DM'li toplam 51 hasta alındı.Diyabetik gastroparezisi olmayan ve olan Tip 2 DM'li hastaların ortalama yaşları sırasıyla 53.35±6.98 and 57.04±9.41 (p=0.192). Diyabetik gastroparezisi olan ve olmayan hastaların her ikisindede PAGI-SYM skoruna göre en ciddi semptomu şişkinlik idi (2.69±2.21 and 2.57±2.22). Çalışmamızda bulantı PAGI-QOL temel alınarak kötü hayat kalitesi ile korele idi, fakat bulantı uzamış mide boşalma zamanı ile korele değildi (coef: 0.351, 95% CI: 0.035-0.667, p=0.030). Bulantı skoru bozulmuş hayat kalitesi ile korele idi (coef: 0.207, 95% CI: 0.085-0.330, p<0.001). Erken doyma ve erken doyma skorunun her ikiside kötü hayat kalitesi ile güçlü korele idi (coef: 1.061, %95CI:0.699-1.424, p<0.001 and coef:1.136, 95%CI:0.791-1.480, p<0.001).
Sonuç: Erken doyma ve bulantı diyabetik gastroparezisi olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastalarda istatistiksel anlamlı olarak kötü hayat kalitesinin bağımsız belirleyicileridir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik gastroparezi, hayat kalitesi, PAGI-SYM, PAGI-QOL.

S-28 - ERKEN EVRE MEME KANSERİ HASTALARINDA KOMORBİD HASTALILARIN SIKLIĞI

Esin OKTAY [1]

[1] Aydın Atatürk Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

Amaç: Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür[1]. 40 yaş ve üstünde daha sık görülür[2]. Meme kanserinin etyolojisi kesin bilinmemekle birlikte bir çok risk faktörü de tanımlanmıştır. Obezite, alkol ve sigara kullanımı özellikle postmenapozal kadınlarda meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir[3].Bu çalışmada meme kanseri hastalarındaki obezite dışında diğer komorbit hastalıkların sıklığı incelendi.

Gereç ve Yöntemler: 2012 ile 2014 yılları arasında Aydın Atatürk Devlet Hastanesi onkoloji polikliniğine başvuran erken evre meme kanseri tanısı almış 103 hastanın verileri retrospektif olarak derlendi. Yaş, evre ve komorbit hastalıkları IBM SPSS istatistik programına kaydedildi. Bu verilerin birbiri ile ilişkisi ve sıklığı incelendi.

Bulgular: 103 hastanın verileri incelendiğinde median yaş 54'tü. Hastaların %49,5(51)'inde komorbid hastalık olduğu tesbit edildi. Komorbid hastalıkların sıklığı değerlendirildiğinde Diyabetes Mellitus Tip2'nin %22,3, Hipertansiyonun %34, Koroner Arter Hastalığının %4,9,ve Hipotiroidinin %4,9 olduğu hesaplandı. Hastalar yaş gruplarına göre 35 yaş ve altı, 35-65 yaş arası ve 65 yaş üstü şeklinde sınıflandırıldı. Komorbid hastalıkların en sık 35-65 yaş arasında olduğu tesbit edildi. Alt gruplara bakıldığında Hipertansiyonun 65 yaş üstü hastalarda daha sık olduğu ve sadece Hipertansiyon ile yaş arasında istatistiksel anlamlılık olduğu görüldü (Tablo1). Hastalar evrelerine göre de ek hastalıkları açısından sınıflandırıldı. Ancak hastalık evresine göre de istatistiksel bir fark olmadığı tesbit edildi(Tablo2).

Sonuç: Çalışmamızda meme kanserli hastalarının toplumda sık görülen hastalıklar açısından demografik değerlenmesi yapıldı. 2010 yılında yapılan ulusal TURDEP II çalışmasında hipertansiyon prevalansı %32.3, diyabet prevalansı %13,7 olarak bulundu[4]. Türkiye'de Koroner Arter Hastalığı prevalansı kadınlarda %3,5, Hipotiroidizm 2,42'dir[5,6]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak meme kanseri hastalarında Diyabetes Mellitus tip2 ve Hipotiroidi'nin normal popülasyona göre daha sık olduğunu tesbit ettik. Diyabetes Mellitus tip2'nin obezite ile birlikteliği, postmenapozal dönemde fiziksel aktivitenin azalması, hormonal tedavilerin kullanılması ve alkol alımının artması sebebiyle meme kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir[7]. Meme kanserinde hipotiroidizm sıklığının mekanizması için hem tiroid dokusunda hem de meme dokusunda bulunan iyot bağımlı membran transport mekanizmaları, yağ dokusunda bulunan TSH reseptörleri ve tiroid dokusundan salgılanan çeşitli endokrin uyarıların normal meme dokusunu aktive ettiği ayrıca tiroid antikorlarının meme kanseri dokusundaki reseptörleri aracılığı ile etkileşime geçmesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir[8].

Normal populasyonda komorbid hastalıkların sıklığı ileri yaşlarda artış gösterirken erken evre meme kanseri hastalarında sadece Hipertansiyon sıklığının yaş ile arttığı görüldü. Ancak Hipertansiyon sıklığı evre ile ilişkili değildi. Evre ve yaş ile diğer komorbid hastalıklar arasında istatistiksel ilişki yoktu. Bu bulguları doğrulamak için büyük prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Tablo 1. Hastaların Yaş Dağılımının Komorbit Hastalıklar ile İlişkisi

	Hasta Sayısı(n)	%	p
Komorbit Hastalıklar			
Tüm Hastalar	49	47.6	0,06
< 35 yaş	0		
35-65yaş	29		
≥ 65 yaş	20		
Hipertansiyon		34	
Tüm Hastalar	35		**0,001**
35-65yaş	16		
≥ 65 yaş	19		
Koroner Arter Hastalığı		4.9	
Tüm Hastalar	5		0,62
35-65yaş	3		
≥ 65 yaş	2		
Hipotiroidi		4.9	
Tüm Hastalar	5		0,66
35-65yaş	4		
≥ 65 yaş	1		
Tip2 Diabetes Mellitus		22.3	
Tüm Hastalar	23		0,80
35-65yaş	16		
≥ 65 yaş	7		

Tablo 2. Hastalık Evresinin Komorbit Hastalıklar ile İlişkisi

	Hasta Sayısı(n)	p
Tüm Hastalar		
Evre I	12	0,73
Evre II	23	
Evre III	14	
Hipertansiyon		
Evre I	10	0,97
Evre II	16	
Evre III	9	
Koroner Arter Hastalığı		
Evre I	2	0,82
Evre II	2	
Evre III	1	
Hipotiroidi		
Evre I	0	0,35
Evre II	3	
Evre III	2	
Tip2 Diabetes Mellitus		
Evre I	6	0,91
Evre II	10	
Evre III	7	

Kaynaklar

1- Krieger N, Bassett MT, Gomez SL. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1391-2. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60596-0. No abstract available.PMID:22500876
2-DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. Send to CA Cancer J Clin. 2014 Jan-Feb;64(1):52-62. doi: 10.3322/caac.21203. Epub 2013 Oct 1.

3-Argolo DF, Hudis CA, Iyengar NM. The Impact of Obesity on Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 2018 Apr 11;20(6):47. doi: 10.1007/s11912-018-0688-8.
4-Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.
5-Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ et al. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1996;24:8-15.
6-Delibaşı T. Orta derecede iyot eksikliği olan bir bölgede yaşayan 18-69 yaş arası erişkin popülasyondaki otoimmün olmayan tiroid hastalıkları prevalansının araştırılması, Uzmanlık Tezi, AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara 2003.
7- Maskarinec G, Fontaine A, Torfadottir JE, Lipscombe LL, Lega IC, Figueroa J, Wild S. The Relation of Type 2 Diabetes and Breast Cancer Incidence in Asian, Hispanic and African American Populations-A Review. Can J Diabetes. 2018 Feb;42(1):100-105. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.02.005. Epub 2017 May 12.
8-Orhan Turken, Yavuz Narin, Sezai Demirbas, M Emin Onde, Ozkan Sayan, E Gokhan Kandemir, Mustafa Yaylaci, Ahmet Ozturk.Breast Cancer in Association With Thyroid Disorders.Breast Cancer Res. 2003;5(5).

S-29 - KOLON POLİPLERİ: LOKALİZASYON, HİSTOLOJİ, BOYUT - 5 YILLIK KOLONOSKOPİK DEĞERLENDİRME

YASİN ŞAHİNTÜRK[1]

[1]SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ,

Kolon polipleri konusunda hasta sayısı fazla olan bir çalışma yaparak prevelans, histoloji, boyut ve lokalizasyon konusunda literatürde bulunan çelişkili bilgilere katkı yapmak.

2012-2017 yılları arasında kolonoskopi yapılan 2512 hasta kolon polip prevelansı, histolojisi (hiperplastik, adenomatöz, serrated), boyutu (<1 cm ve >1 cm) ve lokalizasyonuna (rektum, sigmoid kolon, inen kolon, transvers kolon,çıkan kolon,çekum) göre değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 2512 hastanın 876 (%34,9)'sında polip saptandı. 104 (%11,9)'ünde hiperplastik polip saptanırken, 10 (%1,1) hastada serrated polip, 650 (%74,3) hastada adenomatöz polip saptandı. Saptanan poliplerin 696 (%79,4) tanesi 1 cm'den küçükken, 180 (%20,6) tanesi 1 cm'den büyüktü. Yerleşim bölgeleri incelendiğinde en sık rektal bölgede 323 (%36,9) polipler saptanıtken proximal kolon kesimlerinde polip görülme yüzdesi azalmaktaydı. Yaş arttıkça polip görülme sıklığı, adenamatöz histoloji varlığı ve polip boyutu artmaktaydı. Erkeklerde polip saptanma yüzdesi, kadınlarda ise >1cm polip saptanma sıklığı daha fazlaydı.

Çalışmamız literatüre göre yüksek hasta sayısı içermesi nedeniyle değerli sonuçlar içermektedir. Özellikle literatür verilerine göre saptadığımız yüksek polip prevelansı tüm klinisyenler için uyarıcı nitelikte olmalı, tarama programları modifiye edilerek hastalar tarama programları hakkında ayrıntılı bilgilendirilmelidir.

S-30 - KOLOREKTAL KANSERDE VÜCUT KİTLE INDEKSİ VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Süleyman ŞAHİN[1], Fatih KARATAŞ[2]

[1]TC SB SBU VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, [2]Karabuk Universitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Giriş: Kolorektal kanser (KRK), dünyada en çok görülen kanserlerden birisidir. KRK prognozu ile Vücut Kitle Indeksi (VKI) arasındaki ilişki ise net değildir. Mevcut klinik çalışmalarda, sağ kalım ve KRK prognozu ile VKI arasındaki ilişki üzerine çelişkili sonuçlar mevcuttur. Muhtemel kanser progresyonu ilişkili kilo kaybına bağlı olarak, düşük kilolu olmanın artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda açıkca gösterilmiştir. Ancak kilolu olmak ile mortalite riski arasındaki ilişki ise daha az nettir. Bu çalışmada, KRK'li hastalarda tanı anındaki VKI ile sağ kalım arasındaki ilişki incelenmiştir.

Hastalar ve Metod: Çalışmaya merkezimizde KRK tanısı alan ve tanı anında VKI datası ile beraber sağ kalım verileri mevcut olan toplam 61 hasta dahil edilmiştir. Vaka sayısı az olduğundan dolayı hastalar VKI'ne göre; VKI <25 kg/m2 ve VKI >25 kg/m2 olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri (yaş, VKI, tanı anındaki evresi, operasyon, tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları) ve sağ kalım özellikleri retrospektif olarak incelendi. Kaplan Meier ve Cox-regression analizi, sağ kalım dataları ve sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen toplam 61 hastanın; 33'ü erkek, 28'i kadındı, hastaların median yaşı 57 olarak saptandı. Median 19.8 (5.6-82.6) aylık takip süresince, VKI< 25 kg/m2 olan hastalar ile VKI> 25 kg/m2 olan hastalar sağ kalım süreleri açısından kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir sağ kalım farkı saptanmadı. Ancak, VKI<25 kg/m2 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın azalmış bir sağ kalım trendi gözlendi (P=0,06). VKI<25 kg/m2 hastalardaki azalmış sağ kalım trendi, çok değişkenli regresyon analizinde sağ kalımı etkileyen bir faktör olarak saptanmadı (P=0.20, HR=1,56, CI 0.781-3.152). Multivariate analizde sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler, metastazektomi (P=0.03, HR=2.76, CI 1.067-7.140) ve ikinci basamak kemoterapinin verilmiş olması (P=0.008, HR=2.96, CI 1.327-6.609) olarak saptandı. VKI'ne göre hastaların progresyonsuz sağ kalım süreleri incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı sağ kalım farkı saptanmadı (P=0,7)

Tartışma ve Sonuç: VKI ile KRK prognozu arasındaki sonuçlar çekişkili olsa da, düşük kilolu yada obez KRK'li hastalarda kanser spesifik mortalitenin artmış olduğu yapılan meta analizlerde gösterilmiştir. Çalışmamızda vaka sayısı az olsa da, VKI<25 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın azalmış sağ kalım farkının saptanması da literatür bilgisini destekler niteliktedir. Ancak sonuçların, daha fazla sayıda hasta içeren büyük çalışmalar ile konfirme edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: vücut kitle indeksi, kolorektal kanser, prognoz

S-31 - GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE Kİ-67, WWOX VE FHİT PROTEİN EKSPRESYONU VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

HAVVA SOLAK ÖZŞEKER[1], BİLGE CAN[2], BURAK ÖZŞEKER[3], GAYE GÜLER TEZEL[4], CENK SÖKMENSÜER[4]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi EAH Patoloji Bölümü, [2]19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, [3]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi EAH Gastroenteroloji Bilim Dalı, [4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

ÖZET

Solak Özşeker, H. Gastrointestinal stromal tümörlerde Ki-67, WWOX ve fhit protein ekspresyonu ve prognozla ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi, Ankara, 2009. Gastrointestinal Stromal Tümörler (GİST) insanda görülen en sık gastrointestinal mezankimal tümör olarak kabul edilmektedir. 1994 yılında Van de Rijn ve ark. ile Monihan ve ark. Gastrointestinal (GI) mezankimal tümörlerin büyük bir kısmında CD34 ekspresyonunu göstermişlerdir. 1995 yılında Miettinen ve ark. tipik leiomyom veya schwannoma özellikleri taşımayan GI mezankimal tümörlerde yüksek oranda CD34 pozitifliği saptamışlardır. 1998 yılında Selichi Hirota ve ark. c-kit tarafından kodlanan bir reseptör tirozin kinazı (TK) olan KIT'in, GI mezankimal tümörlerin bir bölümünde pozitif olduğunu göstermiş ve bu grup tümörler de GİST olarak adlandırılmıştır. İmmünhistokimyasal profilleri literatürdeki çalışmalarla ortaya konmaya çalışılan GİST'lerin prognostik parametreleri de literatürde halen tartışılmaya devam etmektedir. Tümör nekrozu, mitotik aktivite, tümor çapı, proliferasyon indeksi gibi ölçütler kötü prognostik parametreler olarak kabul edilmiştir. Ancak malignite potansiyeli açısından riskli hastaları daha iyi belirleyecek kriterlere ulaşmak için çalışmalar sürdürülmeye devam etmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sindirim kanalını da içeren tümörlerde frajil bölge ilişkili genlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki amaçlardan biri GİST'lerin malignite potansiyelini daha iyi ortaya koyacak bir skorlama sistemini oluşturmaya çalışmak olup diğer amacımız immünhistokimyasal olarak Fhit ve wwox olarak adlandırılan frajil bölge ilişkili genlerin GİST patogenezine olan etkisini araştırmaktır: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı'nda tanı almış 102 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olgulardan en az 6 ay takibi bulunan 60 olguya morfolojik prognostik parametreler ile skorlama yapılmıştır. Olguların aldığı toplam skor ile metastaz/rekürrens arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca bu olguların fhit ve wvox protein ekspresyonu da değerlendirilmiştir. Morfolojik skorlamada 7 ve üzerinde toplam skoru olan olguların metastaz ile ilişkisi olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Olguların skorları 6 ve altında ve 7 ve üzerinde olmak üzere gruplandığı takdirde metastaz ya da rekürrens tayininde sensitivitesi %70, spesifitesi %84 olarak bulunmuştur. 102 olgunun %27,5'inde fhit protein, %22'sinde Wvox ekspresyon kaybı değişen derecedegöstermiştir. Fakat bu kayıp olumsuz prognostik parametre olarak anlamlı bulunmamıştır. Ki-67 işaretlenme indeksi anlamlı prognostik parametre olarak bulunmuştur. Morfolojik değerlendirmeyi esas alarak yaptığımız skorlama sistemi ile risk değerlendirmesinin somut avantajı çok sayıda hastanın taşıdıkları risk açısından birbiri ile kıyaslanmasını kolaylaştırmaktır. *Anahtar Sözcükler:* GİST, Wwox, FHİT, prognoz. Destekleyen kurum: HÜBAB(09D09101001)

ABSTRACT
Solak Özşeker, H Expression of Ki-67, WWOX ve fhit protein and its correlation with prognosis in Gastrointestinal Stromal Tumors. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, 2009. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are considered to be the most common gastrointestinal (GI) mesenchymal tumor in humans. In 1994, Van de Rijn *et al*. and Monihan *et al*. reported that expression of CD34 was observed in a large proportion of GI mesenchymal tumors. In 1995, moreover, Miettinen *et al*. also reported high positivity of CD34 (49/67, 73%) In 1998 Selichi Hirota *et al*. found that KIT, a receptor tyrosine kinase (TK) encoded by protooncogene c-*kit*, was expressed by a particular group of GI mesenchymal tumors, that is, GIST. Prognostic profiles of GIST's are still being discussed as their immunohistıchemical profiles in the literature. The measures like tumor necrosis, mitotic activity, tumor diameter, proliferation index are poor prognostic factors. But, to identify new criterias for the malignancy potential of high risk patients, studies are going on by some authors. In this study, our aim is to identify the role of the fragil site genes, Fhit and Wwox, in the pathogenesis of GIST, immunohistochemically. Also we aimed to design a scoring system to determine better the malignancy potential of GIST. Recent studies indicate that these fragile-site-related genes play an important role in the process of malignant transformation in human malignancies, including digestive tract cancers. In our department, 102 patients with GIST were analyzed for this study. Scoring ,based on the morphological prognostic factors, was performed in 60 patients who had at least 6 months of follow up period. The relation between the scores and metastasis and/or recurrences were analyzed. Also Fhit and Wwox expression of the tumoral cells were analyzed. The patients with a score of seven and above were found to have higher rates of metastasis, statistically. 27.5% of 102 patients had Fhit protein expression loss and 22% had Wwox expression loss. But this was not found to be statistically significant. Ki-67 proliferation index was found to be a statistically significant prognostic factor in this study. The advantage of the scoring system we recommended, based on mophologic prognostic factors, is the possibility to compare different patients and predict the prognosis. *Key WordsGİST, Wwox, FHİT, prognosis.*

GİRİŞ

Gastrointestinal kanalın mezenkimal tümörleri epitelyal neoplazmlara göre daha az görülmesine rağmen nadir tümörler değildir. Gastrointestinal mezenkimal tümörler iki ana grub altında incelenmektedir. Küçük bir kısmını oluşturan birinci grupta yumuşak dokuda görülen lipom, leiomyom, hemanjiom gibi histolojik özelliklere ve benzer tanı kriterlerine sahip tümörler bulunmaktadır. Diğer daha geniş olan grup heterojen olup gastrointestinal stromal tümörler (GİST) olarak adlandırılır. Bunlar gastrointestinal (GI) kanalda herhangi bir yerden köken alabilirler ve köken aldıkları bölgeye has histolojik ve klinik özelliklere sahiptirler.

GİST'de onkojenik kinaz mutasyonlarının saptanması ile kinaz inhibitör tedavilerinin kullanılmaya başlanması hemen hemen aynı dönemlerde olmuştur. Bu da bu tümörlerin biyolojik özellikleri ile ilgili bilgilerde hızlı gelişmelere yol açmıştır.

Diğer tümörlerde olduğu gibi gastrointestinal stromal tümörlerin de biyolojik davranışlarını önceden tahmin edebilmek, uygun tedavinin seçilmesinde çok önemlidir. Klinik davranışın

tahmininde GİST için üzerinde görüş birliğine varılmış olan en önemli prognostik parametre, tümöre tanı konduğu sıradaki yaygınlık derecesidir [1-2]. Morfolojik parametrelerin prognostik değerini belirmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tümör çapı, selülarite, hücresel pleomorfizm, organoid büyüme paterni, mitoz sayısı, mukozal invazyon, tümör nekrozu ve Ki-67 proliferasyon indeksi literatürde bahsedilen kötü prognostik parametrelerdir.

1981-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı'nda tanı almış 102 GİST olgusunu kapsayan bu retrospektif araştırmanın amaçlarından biri, morfolojik kriterler ışığında malignite risk analizi yapılmasıdır. Ayrıca daha önce farklı tümörlerde denenmiş olan immünhistokimyasal belirteçlerin (FHİT, WWOX ve Ki-67) GİST'teki durumunu araştırmak da amaçlanmıştır .

GENEL BİLGİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER

GİST'in morfolojileri oldukça değişkendir. 1950'li yıllarda bu tümörler iğsi hücre morfolojisi göstermesi ve muskülaris propria ile ilişkileri nedeniyle düz kas tümörleri altında sınıflanmaktaydı. Elektron mikroskopi ve immünhistokimyanın kullanımı ile birlikte GİST'in ayrı bir antite olduğu kabul edilmeye başlandı. 1983 yılında Mazur ve Clark bunları stromal tümör olarak adlandırmayı önermiştir [3]. Bu öneriden on yıl sonra bu tümörlerin benign yada malign olup olmadıkları tartışmalı olmasına rağmen CD34 pozitif olmalarının tespit edilmesi ile bu tümörlere dair yeni bir klasifikasyonun olması geniş kabul görmüştür. 1990'lı yıllarda bir grup araştırmacı GİST ile gastrointestinal duvardaki Cajal'ın interstisyel hücreleri arasında benzerlik tespit etmişlerdir. İntertisyel Cajal hücreleri gastrointestinal kanalda peristaltik kontraksiyonlar için *pacemaker* görevi görmektedir. Aynı dönemler içersinde intertisyel Cajal hücrelerinin (ICC) KIT tirozin kinaz (CD117) eksprese ettikleri gözlemlenmiştir [4]. Bunun üzerine 1998 yılında, iki farklı grup tarafından, GİST'lerin sıklıkla CD117 eksprese ettikleri yönünde çalışmalar yayınlanmıştır [5-6]. Artık CD117'nin bu tümörlerin %95'inde pozitif olduğu ve tek spesifik marker olduğu bilinmektedir.

Günümüzde GİST'ler, Gİ traktın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen ve spesifik ve tipik olarak kit (CD117)-positive ve *KIT* ya da platelet-derived growth factor receptor alpha *(PDGFRA)* mutasyonu gösteren mezenkimal tümörler olarak tanımlanmaktadır [7-9]. GİST'ler relatif olarak nadir tümörlerdir. Örneğin İsveç'te yıllık insidansı yılda 14,5 /milyon olarak tahmin edilmektedir [10]. Yine Amerika birleşik devletlerinde yılda yaklaşık 4000 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir [9]. Bu tümörler genellikle orta yaş ve ileri yaş grubunda ortaya çıkmakla birlikte bazıları konjenital olarak ya da çocuklarda gelişebilmektedir. Bu tümörler cinsiyet ayırımı göstermemektedir. En sık midede (%60), daha az olarakta jejunum ve ileum (%30), duodenum (%5) ve kolorektal bölgede (%5'in altında) görülürler [8-9]. Nadiren özefagus ve apendikste de tanımlanan vakalar mevcuttur [11-13]. Ayrıca retroperiton veya karın boşluğunda da (omentum veya mezenter) primer GİST görülebilmekte ve ekstra Gİ stromal tümörler olarak adlandırılmaktadır [14-15].

Başlangıç semptomları tümörün lokalizasyonuna, boyutuna ve bağırsak duvarının ne kadarının tutulduğuna bağlıdır. Benign tümörlerin büyük bir kısmı asemptomatik olup farklı

nedenlerle yapılan cerrahi işlemler sırasında tesadüfen saptanır. Ancak benign tümörler gastrointestinal kanama veya karın ağrısına neden olabilmektedirler. Ayrıca bu tümörler bulantı, kusma, kilo kaybı veya karında kitleye neden olabilirler. Malign tümörler ise nadiren asemptomatiktirler. Belirti ve bulgular çoğunlukla endoskopi ve biyopsi ile sonuçlanır. Bazı vakalarda GİST histolojik tanısı derin biyopsi alındığında veya neoplazm mukozal tabakayı infiltre ettiğinde konabilir. Mukozal infiltrasyon çoğunlukla malignite göstergesi olmakla birlikte endoskopik olarak veya frozen örneklerinde benign-malign ayrımı her zaman mümkün olmamaktadır. Baryumlu grafiler, tomografi ve endoskopik USG'de sıklıkla tanıda kullanılmaktadır [16-17]. Ek olarak bazı tümörlerde ince iğne aspirasyon sitolojisi tanıya yardımcı olabilmekte ancak bu teknikle genellikle benign- malign ayrımı yapılamamaktadır [18].

GİST'in çoğu sporadik olmasına rağmen yaklaşık %5'inde nörofibromatozis tip 1 (NF1), Carney triadı ve ailesel GİST sendromuna eşlik edebilmektedir. NF1 vakalarındaki GİST'ler NF1 de görülen en sık gastrointestinal tümörlerdir [9]. Yapılan bir çalışmada NF1'li vakalarda duodenal GİST riski, normal popülasyona göre 180 kat fazladır [19]. Bu sendromda genellikle ince barsakta ve multipl olma eğilimindedirler [20-21]. NF1 ile ilişkili GİST'ler küçük, sitolojik olarak sakin, mitotik olarak inaktif ve silik klinik seyir gösterirler. İnce barsakta multiple küçük GİST olguları saptandığında NF1 mutlaka akla gelmelidir. ICC deki difüzhiperplazi çoğunlukla bu tümörlere komşu myenterik pleksusta gözlenir. NF1 ile ilişkili GİST'lerin patogenezi sporadik GİST'lerden faklı gibi görünmektedir. Bazı çalışmalar bu tümörlerde KIT veya PDGFRA mutasyonlarının oldukça seyrek olduğunu göstermiştir [20, 22-24].

Gastrik GİST, paragangliom ve pulmoner kondrom'dan oluşan Carney triadında GİST genelde midede olmaktadır [25-26]. Daha genç yaşlarda ve kadınlarda belirgin olarak daha fazla (%85) görülür. Bu tümörlerin çoğu epiteloid morfolojiye sahip olup yavaş klinik seyirlidirler. Carney, bu olgularda %13 oranında mortalite saptamış olup karaciğer metastazı olan bazı vakalarda bile hastalığın uzun yıllar stabil seyrettiğini gözlemiştir [25].

Familyal GİST sendromlu bazı aileler tanımlanmıştır. Bu tümörler OD geçişli olup yapısal heterozigot aktive edici KIT ve PDGFRA mutasyonuna sahiptir [27-30]. Tipik olarak bu hastalar orta yaşlarda olup çok farklı klinik durumlarla ortaya çıkan multiple GİST geliştirme potansiyeline sahiptir. Mastositoz ve hiperpigmentasyon gibi KIT aktivasyonunun diğer klinik belirtileri de bu hastalarda bulunabilir. İlginç olarak poliklonal ICC proliferasyonu da bu hastalarda GİST'e eşlik edebilir. Bu da hiperplaziden neoplazi gelişim ihtimalini artırır. Bunun yanında başka genetik değişikliklerde hiperplazi GİST dönüşümünde gereklidir [21, 31].

Çocuklarda GİST oldukça nadirdir. Tüm vakaların %1'inden azı pediatrik popülasyonda görülür [32]. Bu tümörler daha çok ikinci dekatta kızlarda ve genellikle de midede görülür. KIT ve PDGFRA mutasyonları genellikle bulunmaz [32-33].

GİST PATOGENEZİ

GİST'ler ICC veya onların kök hücre prekürsörlerinden gelişir veya farklılaşırlar [5-6]. ICC'ler barsağın pacemaker'ı gibi davranırlar [34-35]. Gİ otonomik sinirler ile düz kas hücreleri arasındaki iletişimi sağlayıp Gİ motiliteyi düzenler ve peristaltizmi koordine ederler [36]. GI kanalda lokalizasyon ve yoğunlukları bölgeden bölgeye değişmekle birlikte,

myenterik pleksus çevresinde yoğun olarak bulunurlar [36]. Muskularis propria'nın iç ve dış tabakalarına doğru uzanım gösterirler. Bu hücreler kit (CD117) pozitiftirler. Kit veya kök hücre faktörü (kit ligandı) defektif olan farelerde intestinal dismotilite görülmektedir [4].

GİST'TE SİTOGENETİK

1998 yılında Hirota ve ark. GİST'de aktive edici KIT mutasyonlarını tanımladılar [5]. Bu reseptörün aktive edilmesi, kontrolsüz büyümeye neden olur [37-38]. GİST'in %85'i en sık exon 11 de meydana gelen KIT gen (4q12) mutasyonu içerirler. Daha az olarakta exon 9, 13 ve 17 de mutasyonlar saptanmıştır [39-41]. Tam KIT mutasyonunun prognostik anlamı olmamasına rağmen mutasyon bölgesi ile imatinib (Gleevec) tedavisine yanıt arasında korelasyon vardır. Exon 11 deki mutasyonlar tedaviye yanıtı artırmaktadır [42].

GİST'lerin yakın zamanda PDGFRA gen mutasyonu içerdikleri saptanmıştır. Bu mutasyonlar genellikle exon 18 de saptanmakla beraber daha az olarak da exon 12 ve 14 de saptanmıştır [38, 42-43]. PDGFRA mutasyonu tüm GİST'in %10'undan azında ortaya çıkmaktadır ve CD117 pozitif ya da negatif olgularda bulunabilmektedir. PDGFRA mutasyonu gastrik GİST'de ve epiteloid morfolojiye sahip tümörlerde daha sıktır [44-46].

İmatinib tedavisinden sonra bir çok hasta tümör remisyonu göstermekle birlikte kazanılmış ilaç rezistansı ve sonrasında görülen metastazlar sıktır. İlaç rezistansında KIT ve PDGFRA genlerinde sekonder nokta mutasyonları bulunmuştur [47]. 14q ve 22q kaybı gibi diğer genetik değişiklikler de GİST'de bulunabilir. Spesifik bir gen henüz tanımlanmamış olmasına rağmen bu değişiklikler erken karsinogeneziste ortaya çıkıyor gibi görünmektedir [48-50].

PATOLOJİK ÖZELLİKLER

GİST'ler, barsak duvarının herhangi bir tabakasından gelişebilir ancak genellikle, submukoza veya muskularis propria'da yerleşir. Bazı tümörler ekstramural olabilir, hatta komşu organları infiltre edebilir.

Çoğu vakada tümör sınırları bellidir ancak bazen multinodüler olabilir. Üzerindeki mukoza normal olabileceği gibi ülsere de olabilir. Ülser benign veya malign tümörlerde görülebilmektedir. Kesit yüzeyleri tipik olarak granülerdir ve hemoraji, nekroz ve kistik değişiklikler içerebilir. Tümör boyutu veya makroskopik görünümü benign-malign ayrımında tek başına kullanılamaz.

Bu tümörler geniş bir histolojik spektruma sahiptirler ve bulundukları bölgeye göre farklı görünürler. Histolojik olarak olguların %70'i iğsi hücreli, %20'si epitelyal, %10'u mikst tiptedir. İğsi hücreler storiform paternde olabileceği gibi palizatlanma yapabilir ya da "herringbone" patern gösterebilirler. Nükleuslar genellikle künt uçlu, mermi ya da sigara şeklinde olup bazen uzun ya da nokta şeklinde olabilir. Bazı tümör hücreleri geniş sitoplazmaya sahip olup hyalinize alanlar ya da skenoid fiberler içerebilir. Epiteloid tümör hücreleri birbirine yakın duran poligonal hücrelerden oluşur. Bazı tümörler alveoler patern gösteren küçük hücre yuvaları içerebilir. Stromal tümörlerin küçük bir kısmı fokal olarak belirgin pleomorfizm gösteren hücreler içerebilir ki bu tümörlerin mitoz sayısı >10/10BBA olarak sayılabilir.

Çok nadir bir histolojik varyant olan "gastrointestinal autonomic nerve tumors (GANT)" GI sistemin herhangi bir yerinde bulunabilmekle birlikte daha çok ince barsak ve midede bulunurlar. Bu tümörler solid büyüme paterni göstermekte ve küçük ya da orta büyüklükte,

iğsi yada epiteloid hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler komşu hücreleri saran adrenerjik yada kolinerjik uzun aksonal uzantılara sahiptir. Mitoz oranları 1-23/BBA olarak bulunabilir.

Bir başka histolojik GİST varyantı taşlı yüzük hücreleri içeren tümörlerdir. Bunlar genellikle kadınlarda görülüp boyutları küçüktür (<2.5cm). Midede, ince barsakta ve rektumda serozal nodüller şeklinde görülürler. Hücreler histolojik olarak yuvarlak-oval nükleuslu, çekirdeği perifere itilmiş şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bu taşlı yüzük benzeri hücreler iğsi hücreler ile birleşme eğilimi gösterir. Tümör hücreleri belirgin miksoid matrikse sahiptirler.

Mezotelyoma benzeri GİST varyantı tipik olarak miksoid stroma içerisinde epiteloid hücre grupları ve psödoglandüler alanlar içerir. Rabdoid hücreler içeren GİST'ler paranükleer girdap benzeri vimentin flamentler içerir. Onkositik varyant büyük miktarda mitokondri içerir. Küçük hücreli varyant angüle nükleuslu kalabalık görünümlü hücrelerden oluşur. Bazen tümör hücreleri paraganglioma benzeri alanlar oluşturabilir. Sitotoksik T hücrelerinden zengin GİST de olabilir. Genellikle mide özefagus ve mezenterde bulunurlar. Histolojik olarak klasik tümör hücreleri arasında sitotoksik T hücreleri içerirler.

Özefagial GİST''ler nadirdir ve genellikle malignderler. İntramural olabilecekleri gibi polip şeklinde de görülebilirler.

Mide, bu tümörlerin en sık görüldüğü bölge olup genellikle benigndirler. Fundik ya da gastroözefagial bölgede yerleşenler antral tümörlere göre daha malignderler. Selüler, iğsi hücreli ya da epiteloid olabilirler, hyalinizasyon ve miksoid dejenerasyon sıktır.

İnce barsak tümörleri ise mide lokalizasyonuna göre daha malignderler. Benign olanlar genellikle küçük (<5cm), düşük selülaritede ve sakin iğsi hücrelerden oluşur. Eozinofilik kollajen globüller (skenoid fiber) karakteristiktir ve genellikle duodenal tümörlerde görülür. Mitoz düşüktür (<5/50BBA) ve nekroz ve mukozal invazyon içermezler. Malign tümörler selülerdir ve sitolojik atipi belirgindir. Mitoz %5'in üzerindedir. Organoid büyüme paterni daha azdır. Skenoid fiber'lar çok az ya da görülmezler.

Kolorektal GİST'ler genellikle iğsi hücrelidirler ve %50'si malignder. İnfiltratif sınırlar, %5'in üzerinde mitoz sayısı ve mukozal invazyon kötü prognostik parametrelerdir. Tedavi sonrası tümör hücrelerinde birtakım histolojik değişiklikler meydana gelebilir. İğsi hücreler eozinofilik sitoplazmalı küçük yuvarlak/ovoid nükleuslu hücrelere dönebilir. Miksohyalin stroma artabilir. Hemorajik, nekrotik ve kistik transformasyon olabilir. Proliferatif aktivite düşüp CD117 pozitifliği kaybolabilir.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

GİST'te CD117'nin bir belirteç olarak kabul edilmesi, bu tümörlerde gözlenebilen morfolojileri daha da netleştirdi. Selim iğsi hücre proliferasyonundan, nükleer pleomorfizmle birlikte yüksek selülaritede epiteloid tümörlere kadar değişik morfolojik yapılar izlenebilmektedir. Ancak CD117'ye bakarak GİST tanısı koymanın bazı riskleri vardır. Öncelikle antikorun düzgün titrasyonu kritik öneme sahiptir. Yalancı pozitiflik, fibromatozis, leiomiyosarkom ve diğer mezankimal tümörlerin yanlışlıkla GİST olarak kabul edilmesine neden olabilecektir [51]. CD117 de diğer immünhistokimyasal (İHK) belirteçler gibi tümör morfolojisi ve anatomik lokalizasyona göre değerlendirilmelidir. İkinci olarak, CD117 boyanması, yoğunluk ve dağılım açısından dikkate alınmalıdır. KİT, normalde hücre yüzeyinde bulunan bir glikoprotein reseptör tirozin kinaz'dır. Ancak bazı tümörlerde

boyanma sitoplazmik olabilmektedir. Bu durum GİST'i ekarte ettirmemektedir. Son olarak, yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, CD117 veya KİT negatif GİST'ler tanımlanmıştır. Bu konulara dikkat edildiğinde CD117 GİST'lerin çoğunda tanıya yardımcı olmaktadır.

Moleküler çalışmalarda, GİST'lerde yine bazı diğer immün belirteçler tanımlanmıştır. Bunlardan biri, protein kinaz C ailesinin bir üyesi olan ve GİST'lerin çoğunda ve T hücreleri gibi diğer bazı hücrelerde de bulunan PKCθ'dir. PKCθ 'nin GİST'lerde immünohistokimyasal olarak boyanması dökümente edilmiştir [52-54]. Ancak fazla miktarda zemin boyaması nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır. PDGFRA boyanması KİT negatif GİST'leri tanımlamak için geliştirilmiştir. Ancak diğer mezenkimal tümörlerde de eksprese edilmektedir. DOG-1, gen ekspresyonu analizleri esnasında saptanan fonksiyonu bilinmeyen bir yüzey membran proteinidir [55]. Buna karşı geliştirilen monoklonal antikor, KİT negatif GİST'leri diğer sarkomlardan ayırmada kullanılabilir.

GİST'lerin immünhistokimyası ile ilgili bulgular son 25 yılda gelişmiştir. İlk çalışmalar miyoid ve nöral antijenlerin ekspresyonu üzerine odaklanmış ancak sonuçlar çelişkili olmuştur. Daha sonra bir hematopoietik kök hücre belirteci olan CD34 GİST'lerin yaklaşık %70'inde eksprese olduğu saptanmıştır [56-58]. Ancak son yıllardaki çalışmalar GİST'deki en sensitif belirtecin CD117 olduğunu göstermiştir. Bu marker GİST'lerin %95'inden fazlasında eksprese olmaktadır [6,8]. Boyanma paterni genellikle kuvvetli difüz ve sitoplazmiktir. Ancak epiteloid morfolojideki bazı tümörlerde membranöz boyanma ve yine bazı tümörlerde perinükleer noktasal boyanma (golgi zon paterni) görülebilmektedir. Bazı vakalarda özellikle küçük biyopsi örneklerinde yamalı immünreaktiviteye bağlı yalancı negatif boyanmalar olabilmektedir. Vakaların %5 kadarlık kısmında CD117 negatif olabilir. Bunlarında çoğunda PDGFRA mutasyonu mevcuttur [46]. Nadiren CD117 boyanması olmaksızın tümörlerde KİT mutasyonu saptanabilmektedir. GİST'lerin çok küçük bir kısmında CD117 boyanması, KİT ya da PDGFRA mutasyonu saptanamamaktadır. CD117 GİST'de yüksek sensitiviteye sahip olmasına rağmen seminom, mastositom ve granülositik sarkom gibi bir çok diğer tümörde de bulunabildiğinden GİST için spesifik olmaktan uzaktır. Ayrıca intraabdominal anjiosarkom, metastatik melanom, şeffaf hücreli sarkom, PNET/Ewing sarkomlarda da CD117 ekspresyonu olabilmektedir [46]. Bu noktada PDGFRA ekspresyonu ile ilgili veriler çok tutarlı değildir. Parafine gömülü dokularda tekrarlanabilir sonuçlar elde edilememiştir. [59].

Yakın zamanda PKCθ GİST'ler için mükemmel bir belirteç olduğu düşünülmüştür [52-53]. Gen ekspresyon çalışmaları ile nöronal diferansiyasyonda rol aldığı saptanan bu gende overekspresyon saptanmıştır [54]. Yakın zamanda Kim ve arkadaşları CD117 negatif tümörlerinde içinde bulunduğu 220 vakalık bir GİST serisinde PKCθ ekspresyonunu 212 vakada saptamışlardır [52].

GİST'lerin yaklaşık %30''unda düz kas aktini, kalponin ve H-kaldesmon gibi kas belirteci ekspresyonu mevcuttur. Ancak Desmin çok nadiren eksprese edilmektedir. İlginç olarak İmatinib mesilat tedavisi bazı GİST'lerde desmin ekspresyonunu artırmaktadır [60]. S100 protein ekspresyonu çok nadirdir. Vakaların yalnızca %5'inde fokal S100 immünreaktivitesi mevcuttur. İnce barsak tümörlerinde S100 daha sık olarak saptanır [61]. Bu tümörler diğer nöral antijenler olan nöroflaman protein ve GFAP gibi antijenler yönünden negatiftir. Nestin tipVI intermediate flament olup kök hücreler tarafından eksprese edilmektedir. GİST'lerde de yine büyük oranda pozitif olup diğer gastrointestinal mezenkimal tümörlerde örneğin

schwannomlarda pozitif olmaktadır [62-63]. GİST'lerin küçük bir kısmında CK8 ve CK18 için fokal immünreaktivite saptanabilmektedir. Buda epiteloid GİST'lerin karsinomlardan ayrılmasında akılda tutulmalıdır [62].

ONKOJENİK KİT MUTASYONU

Hirota ve arkadaşları 1998 yılında GİSTde KİT kinaz mutasyonu ile ilgili gözlemlerini yayınladılar [5]. Bu dünya çapındaki birçok laboratuvar tarafından doğrulanmıştır. Bu mutasyon kinazın yapısal aktivasyonuna neden olmaktadır ve mutant KİT GIST'te mükemmel bir terapötik hedeftir. Bu nedenle GİST'lerdeki KİT mutasyon tiplerini ve bunların biyolojik sonuçlarını incelemek uygun olacaktır. KİT tip III reseptör tirozin kinazdır ve PDGFRA ve PDGFRB ile yakın ilişkidedir. Ayrıca makrofaj koloni stimüle edici faktör reseptörü (CSF1R) ve Fl sitokin reseptörü (FLT3) ile de yakın ilişkidedir. KIT mutant GİST'de kuvvetli KIT fosforilasyonu ile birlikte MAP kinaz (RAF, MEK, ERK), STAT ve fosfotidil inositol 3 kinaz /AKT yolaklarında aktivasyon saptanmıştır [7, 54, 64-65].

ONKOJENİK PDGFRA MUTASYONU

KİT gen mutasyonu göstermeyen GİST'lerde başka bir reseptör tirozin kinaz olan PDGFRA tanımlanmıştır [42]. PDGFRA KİT ile benzer şekilde ekstraselüler ve sitoplazmik bölgelere sahiptir.

AYIRICI TANI

GİST'lerin ayırıcı tanısına bu bölgede ortaya çıkan diğer iğsi ve epiteloid neoplazmlar girmektedir. Bunlardan en önemlileri düz kas tümörleri, sinir kılıfı tümörleri, fibromatozis, inflamatuvar fibroid polip, inflamatuvar myofibroblastik tümör, foliküler dendiritik hücreli tümör ve diğer tip sarkomlardır.

Düz kas tümörleri (leiomyom ve leiomiyosarkom) GI traktta ortaya çıkabilir. Bu tümörler genellikle sakin, daha koyu eozinofilik sitoplazmaya sahip olup genellikle aktin, desmin pozitif, CD117 negatiftirler.

GI schwannomlar en sık sinir kılıfı tümörü olup genellikle midede görülürler. Bunlar fokal atipi gösteren iğsi hücre demetlerinden oluşurlar. Mikrotrabeküler gelişim paterni sergilerler ve yoğun periferal lenfoid infiltrat ile ilişkilidirler. Bunlar kuvvetli S100 ve GFAP pozitif olup CD117 negatiftirler.

İntraabdominal fibromatozis sporadik olarak, familyal adenomatöz polipozis ya da Gardner sendromunun komponenti olarak GI traktta gelişebilirler. Bu hücreler iğsi ya da yıldızsı görünümde olup sakin nitelikte kollajenle ilişkili demetler oluştururlar ve homojen dağılımlı ince duvarlı vasküler yapılara sahiptirler. Bazı otorler bu tümörlerde CD117 ekspresyonu saptamışlardır [63]. Ancak fibromatozisler genellikle GİST de eksprese olmayan β katenin eksprese ederler [66].

İnflamatuvar fibroid polip ve inflamatuvar myofibroblastik tümör daha az sıklıkla ayırıcı tanıya girerler. İnflamatuvar fibroid polip genellikle terminal ileum ve midede görülmekle birlikte intamural yerleşimlidir ve mukozal ülserasyona neden olmaktadır. Bu lezyon iğsi ve yıldızsı hücrelerden oluşmakta genellikle kan damarları ve inflamatuvar hücreler (özellikle eozinofil) ile ilişkidedir. Birçoğu CD34 boyanmakla birlikte CD117 negatiftirler [67-68].

İnflamatuvar myofibroblastik tümör çocuklar ve genç erişkinlerde GI traktı da etkileyen intraabdominal kitle olarak görülürler. Yapısal hücresi myofibroblastlar olup kollajen ve inflamatuvar hücrelerle içiçedirler. Bu hücreler CD117 negatif, ALK (anaplastik lenfoma kinaz) pozitiftirler [68]. Foliküler dendritik hücreli tümör çok nadir olup GİST'i taklit edebilirler. Ancak tümör hücreleri CD21 ve CD35 eksprese edip CD117 negatiftirler [69].

Epiteloid morfolojideki GİST'ler karsinomlar, lenfoma, melanoma/şeffaf hücreli sarkom ve diğer yuvarlak hücreli sarkomlarla karışabilirler. İmmünhistokimya paneli ve moleküler genetik çalışmalar bu tümörlerin ayrımında yardımcıdır.

TEDAVİ

GİST'lerin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi ile düşük ya da intermediyet riskli tümörlerde kür sağlanabilir. Lenfadenektomi gerekli olmayıp pediatrik olgularda korunabilirler. Bu yüzyılın başlarında unrezektable yada metastatik tümörlerde tedavi seçenekleri çok yoktu. Kemoterapi yada radyoterapi etkili değildi ve ortalama yaşam süresi 18 ay kadardı. Kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile (GleevecTM) umutlar artmıştır ve yaşam süresi 6 yıla kadar artan vakalar saptanmıştır.

PROGNOZ

1980'li yıllardan beri GİST'in histolojik özellikleri ve klinik davranışları arasında ilişki kurmak için çeşitli çalışmalar yayınlandı. Bazı özellikler klinik sonuçlarla korele olsada pratikte bu kurallar her zaman geçerli değildir. Nadiren histolojik olarak benign görünümlü tümör klinik olarak malign davranabilmektedir. Bazı yazarlar bu tümörlerin çoğunu histolojik özelliklere göre benign ya da malign olarak ayrılabileceğini söylesede bazı yazarlar bu tümörlerin en azından düşük malign potansiyelli tümörler olabileceğini öne sürmektedir. Nisan 2001 yılında National Institutes of Health (NIH) tanı ve prognostik özellikler için bir çalışma toplantısı düzenledi [1]. Bu tümörler boyut ve mitoz sayısına göre çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak sınıflanmıştır. Ancak bazı diğer karakteristik özelliklerin bu değerlendirilmeye alınmaması ve tümör lokalizasyonu ile ilgili bir değerlendirmenin yapılmamış olması göze çarpmaktadır. Yakın zamanda Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) geniş bir klinikopatolojik çalışma yapmıştır [8, 32, 61]. Bu çalışmada da tümör boyutu ve mitotik aktivite göz önünde bulundurulmuş, ancak bu kriterlerin mide ve ince barsak için farklı olduğu saptanmıştır.

FHİT ve WWOX

İnsanda kanser gelişimi çevresel karsinojenlere maruziyetle yakından ilişkilidir. İnsan genomundaki frajil bölgeler, DNA değişikliklerine ve sonuçta, bir çok mutajen ve karsinojenlere oldukça hassastır [70]. Çok basamaklı kanser gelişimi sürecinde bu frajil bölgeler ve bunlarla ilişkili genler karsinogeneze neden olmaktadır [71-73]. FRA3B ve FRA16D, en sık eksprese edilen frajil bölge lokuslarıdır [74-75]. Frajil histidin triad (FHIT) ve WW domain-containing oxidoredüktaz (WWOX) sırasıyla FRA3B ve FRA16D bölgelerinde yer alan tümör süpresör genlerdir [71, 73]. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sindirim kanalını da içeren tümörlerde frajil bölge ilişkili genlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir [56]. Fhit ekspresyon kaybı invaziv tümörlerde kötü prognostik faktörler ile ilişkili bulunmuştur [76]. Sigara içenlerde oksidatif stres, onarılmaz DNA hasarlarına neden

olur. FHIT geninin genomik yerleşimi 3p14.2 olup bu bölge, insan genomunun bu tür hasarlara en hassas bölgelerinden biridir. Önceki çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde uzun süre sigara kullanım hikayesi olanlarda bronş epitelinde 3p14.2 alel kaybı sıklıkla gözlenmiştir. Fhit proteinin fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen hücre proliferasyonun da rol oynadığı ve sigara içenlerde erken moleküler lezyon olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde Fhit bölgesindeki moleküler alterasyonlar sigaranın indüklediği karsinogenezde erken hedeftir [77]. Literatürde Fhit protein ekspresyon kaybı ya da belirgin azalmanın olmasının prognostik değeri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda fhit ekspresyon kaybı olanlarda, olmayanlara göre daha kötü prognoz saptanmışken, bazı çalışmalarda ikisi arasında fark anlamlı bulunmamıştır [27]. Skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinomda fhit ekspresyon kaybı daha düşük sağkalım süreleri ile ilişkili olarak bulunmuştur [77]. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden özellikle SCC gelişiminde Fhit proteini önemli bir rol oynamaktadır. Fhit kaybının tümör hücrelerinde yüksek proliferasyon ve düşük apopitotik indeks ile korele olduğu ve bağımsız bir kötü prognostik parametre olduğu gösterilmiştir [78] . Mide kanserlerinde Fhit protein ekspresyonu invazyon derinliği, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı ve evreleme ile negatif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. İntestinal tip mide kanserlerinde diffüz tipe göre Fhit daha yüksek oranda eksprese edilmektedir. Fhit ekspresyonu mide kanserlerinde p53 ekspresyonu ile pozitif ilişkilidir. Fhit ekspresyonunun down regülasyonu hücrelerde apopitoz ve proliferasyon arasındaki dengeyi bozarak gastrik karsinogeneze yol açmaktadır [79]. Fhit ve wwox ekspresyonu prekanseröz serviks lezyonları ve invaziv serviks kanserinde araştırılmış olup kanser hücre dizilerinde bu iki gendeki protein ekpresyonu azalmış ya da kayıp olarak bulunmuştur ve fhit ve wwox ekspresyonundaki değişiklikler bu neoplazinin progresyonunda kritik öneme sahiptir [80] . Fhit ekspresyon kaybı HSIL'in invaziv karsinoma progresyon göstergesi olarak kullanılabilecek bir marker olduğu gösterilmiştir [81]. GİST'te daha önce hiç denenmemiş olan bu proteinler ilk kez burada imünhistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Oral kavite skuamoz hücreli kanserlerde Fhit ekspresyon kaybı kötü prognozla ilişkilidir [82]. Dediferansiye kondrosarkomda Fhit ekspresyon değişikliklerinin high grade anaplastik sarkom dönüşümünden sorumlu olabileceği gösterilmiştir [83]. Memenin malign filloides tümörlerinde ise yapılan analizlerde Fhit gen ekspresyon kaybı gösterilememiştir [84]. GİST'te daha önce hiç denenmemiş olan bu proteinler ilk kez burada imünhistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Bu çalışma kapsamına 1981-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 102 olgu alınmıştır. Olguların klinik verileri hasta dosyalarından temin edilmiş olup makroskopik veriler ameliyat raporu ve patoloji raporlarından derlenerek elde edilmiştir. Değerlendirme kapsamına aldığımız veriler; metastaz varlığı, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu olarak en geniş çap, selülarite, pleomorfizm, mitoz sayısı, organoid büyüme paterni, nekroz varlığı, mukozal invazyon varlığıdır. Ayrıca bu tümörlerde Ki-67, fhit ve wwox protein ekspresyonları değerlendirilmiştir. 102 olgunun

74'ünün takibine ulaşılmıştır. Klinik takipler 1 ay ile 240 ay arasında değişmektedir. 6 ay ve üzerinde takibi olan 60 olgumuz mevcuttur.

HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Olgulara ait hematoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirilmiş olup şu parametreler dikkate alınmıştır; gelişim paterni, hücresel morfoloji (iğsi ya da epiteloid), organoid büyüme paterni, hücresel yoğunluk, pleomorfizm, tümör nekrozu varlığı, mukozal invazyon varlığı ve mitoz sayısı. Tümör hücrelerinin tek tek ya da gruplar halinde muskülaris propriayı ya da serozal dokuyu ayırır tarzda gelişmiş olmaları "infiltratif gelişim paterni" olarak değerlendirilirken, tümor ve çevre doku arasında iyi bir sınır olması "ekspansil gelişim paterni" kabul edilmiştir. Hücresel yoğunluk az yada çok yoğun şeklinde iki değer arasında derecelendirilmiş olup "yoğun selülarite" olarak arada sitoplazmaların az izlenebildiği nükleer üstüste binmelerin olduğu alanların olup olmaması gözönünde bulundurulmuştur. Pleomorfizm 100x büyük büyütmede değerlendirilmiş olup nükleer boyut ve şekil farklılıklarına göre yok-fokal-şiddetli (0-1-2) olarak değerlendirilmiştir. Bizarre nükleuslu ya da multinükleer tümör dev hücrelerinin varlığı şiddetli pleomorfizm grubunu oluşturmuştur. Nekroz varlığı için mukozal ülserasyon alanından uzak koagülasyon nekroz alanları aranmıştır. Mukozal invazyon 80 olguda değerlendirilmiş olup kriter olarak tümör hücrelerinin lamina propriada kriptler arasında infiltrasyonu esas alınmıştır. Mitoz sayımı hücresel yoğunluğun en yüksek olduğu varsa ilk mitozun görüldüğü alandan başlanarak ardışık 10 büyük büyütme alanında (1BBA:axioscope, Zeiss, Germany/400x/0,08 mm2) yapılmıştır.

İMMÜNHİSTOKİMYA

İmmünhistokimyasal inceleme %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş olan dokuların parafin bloklarından hazırlanan kesitlerde yapılmış olup her olgu için tek bir blok seçilmiştir. Seçilen blokların tümöral gelişimi en iyi yansıtıyor olması yanısıra pozitif iç kontrol olarak kullanılması amacıyla normal dokuyu da temsil ediyor olmasına dikkat edilmiştir. Her bir antikor için immünhistokimyasal uygulama tüm olgulara tek seansta uygulanmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama avidin-biotin peroksidaz metodu kullanılarak yapıldı. Formaldehitte fikse olmuş, parafine gömülmüş dokulardan hazırlanan bloklardan hazırlanan kesitler, 40 dakika boyunca 75°C'de etüvde deparafinize edildikten sonra ksilende 10 dakika ve takiben %96'lık etil alkolde rehidrate edildi. Daha sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için 10 dakika boyunca %3'lük hidrojen peroksit-metanol solüsyonu ile muamele yapıldı. Antijen açığa çıkarma (retrieval) için preparatlar önceden ısıtılmış 10 mmol/L tamponlanmış sitrat (pH 6,0) içerisinde basınçlı tencereye kondu. Kaynamaya başladıktan ve düdük öttükten sonra ısıtıcı ayarı düşürüldü ve 3 dakika sitrat ile kaynamaya bırakıldı. Tencere çeşme altına alınarak soğuması sağlandı ve preparatlar tencere içinde 5 dakika boyunca yıkandı. Kesitler *phosphate buffer saline(PBS:* 0,5 M NaCl, 25mM Sodium Phosphate, 100 mM NaCl (pH: 5,0)) solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler Skytek® HRP Anti-Polyvalen kit kullanılarak önce süper blokta 5 dakika bekletilip PBS ile yıkandı. Daha sonra 1:1000 anti-Fhit, 1:750 dilüsyonda anti-Wwox antikoru ve hazır dilüsyonla gönderilmiş Ki-67 antikoru damlatıldı ve 40 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kesitler tekrar PBS ile yıkanıp önce biotin bağlı ikinci bir antikor ile ardından da tekrar PBS ile yıkandıktan sonra peroksidaz ile eşleştirilmiş streptavidin ile 10'ar

dakika muamele edildi. Kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) kullanıldı ve zemin boyaması Hematoksilen ile yapıldı. Bu çalışmada kullanılan antikorlar, kaynakları ve dilüsyonları Tablo 1 İmmünohistokimyasal Çalışmada Kullanılan Antikorlar

Kaynakları ve Dilüsyonları

'de verilmiştir.

Antikor	Kaynak	Klon	Dilüsyon
Ki-67	Diagnostic bio system	Tavşan monoklonal	Predilüe
Anti-Wwox	Huebner Laboratuarı	Tavşan poliklonal	1:750
Anti-Fhit	Huebner Laboratuarı	Tavşan poliklonal	1:1000

Tablo 1 İmmünohistokimyasal Çalışmada Kullanılan Antikorlar

Kaynakları ve Dilüsyonları

Tüm değerlendirmeler olguların klinik bilgilerine kör bir şekilde yapıldı. Daha önce yapılmış çalışmalardan Fhit ve Wwox proteinlerinin ekspresyonunun tümörlerde heterojen olduğu saptandığından tümör dokularında Fhit ve Wwox değerlendirmesi hem intensite hem de boyanmanın yaygınlığı ayrı ayrı hesaplanarak yapıldı. Boyanma intensitesi benign meme dokusuna yapılan kontrol boyama preparatı referans alınarak yapıldı. Zayıf sitoplazmik boyanmaya 1, orta şiddette sitoplazmik boyanmaya 2, kuvvetli sitoplazmik boyanmaya 3 puan verildi. Boyanma yaygınlığının değerlendirilmesinde %10'dan az boyanmaya 1 puan, %11–25 boyanmaya 2 puan, %26–50 boyanmaya 3 puan, %51–75 boyanmaya 4 puan ve %76–100 boyanmaya 5 puan verildi. Son skor ise bu iki puanın çarpılmasıyla elde edildi. Bu çarpım değeri 12-15 olan vakalar *ekspresyon kaybı minimal* olan; 12'den küçük değerler ise *kayıp veya azalmış ekspresyon* olan vakalar olarak ayrıldı. Puanlama ve skorlama şeması Tablo 2 İnvaziv Meme Karsinomu esas alınarak yapılan Wwox ve Fhit İmmünohistokimyasal Analizi Puanlaması ve Skorlaması'de özetlenmiştir.

Boyanma Yaygınlığı (Boyanan hücre yüzdesi)	Puan
<%10	1
%11–25	2
%26–50	3
%51–75	4
%76–100	5
Boyanma şiddeti	Puan
Zayıf	1
Orta şiddette	2
Kuvvetli	3

Tablo 2 İnvaziv Meme Karsinomu esas alınarak yapılan Wwox ve Fhit İmmünohistokimyasal Analizi Puanlaması ve Skorlaması

Ki-67 protein ekspresyonu araştırılmasında 20'lik büyütmede tümör alanları taranmıştır. En yoğun boyanmanın olduğu bölge bulunup 40'lık büyütmeye geçilmiştir. 10BBA da pozitif boyanan nükleuslar sayılmıştır. Nükleusun herhangi bir yerinde ve herhangi bir yoğunlukta olan alanlar, pozitif kabul edilmiştir.

HİSTOLOJİK SKORLAMA

Tüm olguların H&E boyalı preperatları tekrar incelenerek morfolojik parametrelere puan verilmiş ve histolojik skorlama yapılmıştır. Skorlama için kullandığımız parametreler; tümör çapı, selülarite, hücresel pleomorfizm, organoid büyüme paterni, mitoz, mukozal invazyon varlığı, tümor nekrozu varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksidir. Tümör çapı ≤5 ise puan 1, 6-10 cm ise puan 2, ≥10 cm ise puan 3, selülarite az ise puan 1, çok ise puan 2 olarak, hücresel pleomorfizm yok ise puan 0, fokal pleomorfizm varsa puan 1, yaygın pleomorfizm varsa puan 2, organoid büyüme paterni var ise puan 1, yok ise puan 2, mitoz 0/10BBA ise puan 0, ≤4/10 BBA ise puan 1, ≥5/10BBA ise puan 2, mukozal invazyon yok ise puan 1, var ise puan 2, tümör nekrozu yok ise puan 0, fokal ise puan 1, yaygın ise puan 2, Ki-67 proliferasyon indeksi %1'in altında ise puan 0, %1-9 ise puan 1, ≥%10 ise puan 2 olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde tüm hastalar toplam16 üzerinden belli bir skor almışlardır. Puanlama ve skorlama

şeması Tablo **2** İnvaziv Meme Karsinomu esas alınarak yapılan Wwox ve Fhit İmmünohistokimyasal Analizi Puanlaması ve Skorlaması3'de özetlenmiştir.

A- Tümör çapı	**Skor**
5 cm ve altı	1
6-10 cm	2
10 cm üzeri	3
B- Selülarite	**Skor**
Az	1
Çok	2
C- Hücresel Pleomorfizm	**Skor**
Yok	0
Fokal	1
Yaygın	2
D- Organoid büyüme paterni	**Skor**
Var	0
Yok	1
E- Mitoz	**Skor**
0 /10hpf	0
4 ve altı /10hpf	1
5 ve üzeri /10hpf	2
F- Mukozal invazyon	**Skor**
Yok	0
Var	1
G- Tümör nekrozu	**Skor**
Yok	0
Fokal	1
Yaygın	2
H- Ki-67 indeksi	**Skor**
%1'in altında	0
%1-9	1
%10 ve üzeri	2
Toplam Skor	

Tablo 3 Histolojik skorlamadaki parametreler ve karşılık gelen puanlar

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel değerlendirme Statistical package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± std.sapma, kategorik değişkenler için % olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t veya Mann Whitney U testiyle bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi ya da Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun anlamlı görüldüğü yerlerde farka neden olan grubu belirlemek amacıyla Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar içerisinde farkın önemliliği Bağımlı-t testi veya Wilcoxon İşaret testi ile incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişkilerin olup olmadığı Pearson korelasyon testleriyle değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca yapılan histolojik skorlama ile hastalıksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki Log rank testi ile araştırıldı.

BULGULAR

KLİNİK, HİSTOMORFOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Retrospektif olarak incelenen 102 olgunun 44'ü kadın, 58'i erkekti. Hastaların yaşları 1,5 ay ile 86 yaş arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 53,8±14.4 olarak tespit edildi (Tablo 4). Hastalar maksimum 240 ay (ortalama 33,7±42,3 ay) takip edilmişti. En az altı ay takibi olan hastalar dikkate alındığında median takip süresi 24 ay olarak bulunmuştur. Tüm hastaların takip sürelerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tüm olgularda küratif amaçlı tümöral eksizyon ya da radikal cerrahi uygulanmıştır. Yine metastatik ve rekürren kitlelerde, inoperabl olgular dışında, cerrahi eksizyon yapılmış ve çoğu histopatolojik tanı ile desteklenmiştir. Cerrahiye rağmen nüks ya da metastaz olan olgularda ifosfamid, doksorubisin ve İmatinib içeren kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Neoadjuvan tedavi uygulanan bir olguda histopatolojik incelemede tümör dokusunda regresif değişiklikler dikkati çekmiştir (Bakınız Resim 1e).

			Yaş		
			0-20	21-40	>40
lokalizasyon	mide	kadin	0	4	**10**
		erkek	0	5	**19**
	incebarsak	kadin	0	6	**12**
		erkek	0	**9**	**9**
	kolon	kadin	1	1	4
		erkek	0	4	5
	mezenter	kadin	0	2	4
		erkek	0	2	3
Toplam			1	33	66
Genel Toplam			100*		

* Toplam 102 vakadan 2'sinin lokalizasyon bilgisine ulaşılamamıştır.

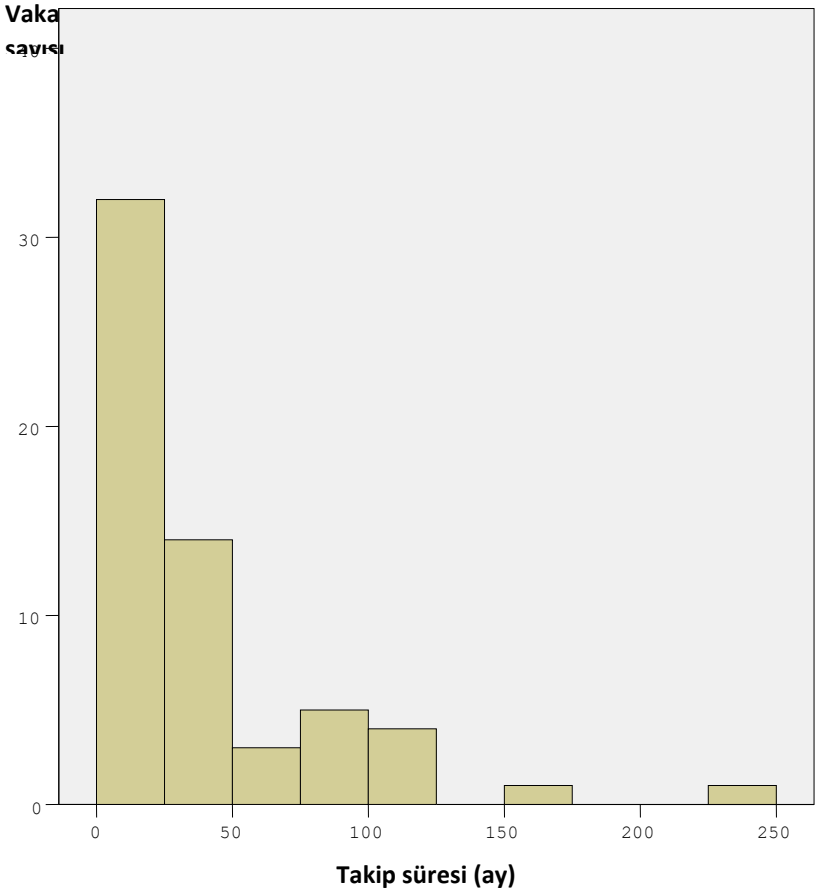
Tablo 4 Vakaların lokalizasyonlarına göre dağılımı

	Yaş

		0-20	21-40	>40
lokalizasyon	mide-incebarsak	0	17	28
	kolon-mezenter	0	5	8
Toplam		0	22	36
Genel Toplam		58*		

* Toplam 60 vakadan 2'sinin lokalizasyon bilgisine ulaşılamamıştır.

Tablo 5 Altı ay ve üzeri takip edilen hastaların lokalizasyonlarına göre yaş dağılımları



Şekil 1 Hastaların takip sürelerinin dağılımı

Rekürrens ve/veya metastazla ilgili bilgilere ancak olguların 42'sinde ulaşılabilmiştir. Kırk iki vakanın 8'i (%19) tanı anında metastatikti. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmeler en az 6 ay ve üzerinde takibi olan 60 olgu üzerinden yapılmıştır. Ortalama rekürrens ve/veya metastaz 15.8±20,8 ayda saptanmış olup en geç 92. ayda saptanmıştı. Nekroz, mukozal invazyon, mitoz (Mantel Haenszel $p<0,001$) ve histolojik skor (6'nın altı ve üstü) arasında istatistiksel olarak (Ki-kare) anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Serimizde yer alan morfolojik verilerden metastazla ilişkisi en fazla olan bir parametre saptamadık. Çünkü kötü birkaç parametre hep birarada gitmektedir.

Tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde, mide (n=38, %37,3), ince barsak (n=36, %35,3) (Resim 3a ve 3b), kolon (n=15, %14,7), mezenter ve omentum (n=11, %10,8) olarak saptanmıştır (Tablo 4-5). Bu bulgu daha önceki çalışmalarla benzer niteliktedir [1-2,7]. Literatürde nadir de olsa görülen özefagus ve apendiks lokalizasyonlu tümörler bizim

serimizde yer almamaktadır. Olgular mide, ince barsak, kolon ve mezenter olarak ayrıldığında mide lokalizasyonlu tümörler %23.8 oranında metastaz yaparken bu oran ince barsak, kolon ve mezenter için sırasıyla %66.7, %100 ve %85.7 olarak bulunmuştur. 6 ay ve üzerinde takibi olan 60 olgu mide-ince barsak ve kolon-mezenter olarak iki gruba ayrıldığında metastaz oranları sırasıyla %46 ve %92 olarak bulunmuştur. Ki-67 indeksi ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Vakaların 24'ünde (%23,5) tümör çapı 10 cm ve üzerinde iken 39 vakada (%38,2) 6 cm'nin altındaydı. Yine 31 vakada (%29,5) tümör çapı 6-10 cm arasındaydı. Bizim çalışmamızda tümör çapının metastazla olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakındır (Mantel Haenszsel p=0,069). Yine Ki-67 proliferasyon indeksi ile çap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (Spearman's rho p=0.023)

Hücresel yoğunluk 47 (%46,1) olguda düşükken 55 (%53,9) olguda yüksek bulunmuştur. 0-1-2 şeklinde derecelendirerek incelediğimiz pleomorfizmin olgulara göre dağılımıda sırasıyla, 18(%17,6), 68(%66,7) ve 16(%15,7)(Resim1a) şeklinde saptandı. Pleomorfizm gösteren olgularımızın oranı literatüre (%1-2) göre daha yüksekti. Sellülarite ve pleomorfizmin rekürrens ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak Ki-67 proliferasyon indeksi ile arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. (Spearman's rho p=0.022 ya da p<0.05)

Mitotik aktivite 10BBA'da 53 vakada (%52) 5 ve üzerinde saptanmıştı (Resim1b). Mitoz sayısı ile rekürrens/metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (Ki-kare p<0.001). Ki-67 proliferasyon indeksi ile beklenildiği üzere pozitif bir ilişki mevcuttu (Spearman's rho p=0.000).

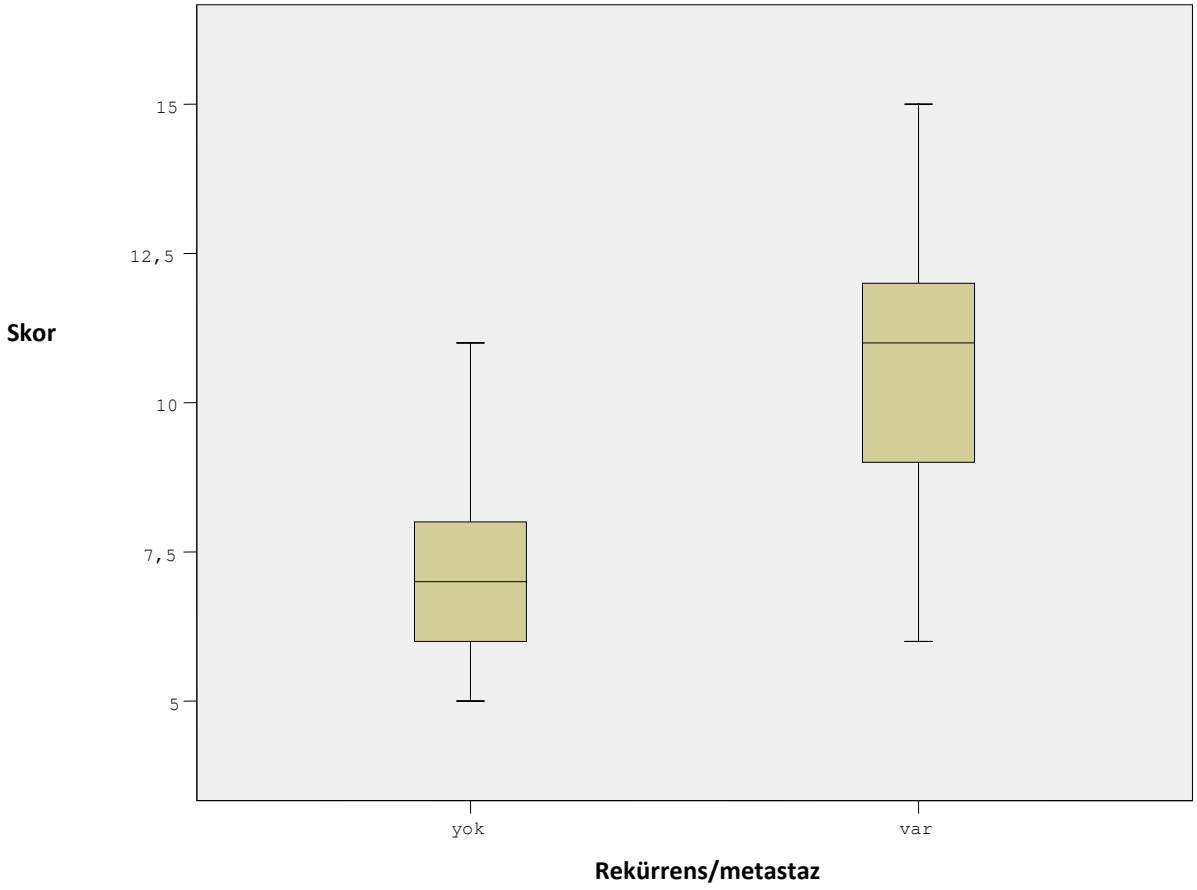
Mukozal invazyon 102 olgunun 80'inde değerlendirilmiş olup bunların 30'unda (%29,4) pozitifti. Mukozal invazyon ile rekürrens/metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (Ki-kare p<0.0015). Ki-67 indeksi ile mukozal invazyon arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001, Ki-kare). Buna göre mukozal invazyon olan 27 vakanın sadece 3'ünde (%11) Ki-67 %1'in altındayken, mukozal invazyonu olmayan 40 vakanın 22'sinde (%55), Ki-67 indeksi %1'in altındaydı.

Koagülasyon nekrozu 57 (%55,9) olguda mevcuttu. İstatistiksel olarak (Ki-kare p<0.001) rekürrens ve metastaz ile anlamlı bir ilişki saptandı. Nekroz ile Ki-67 indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01).

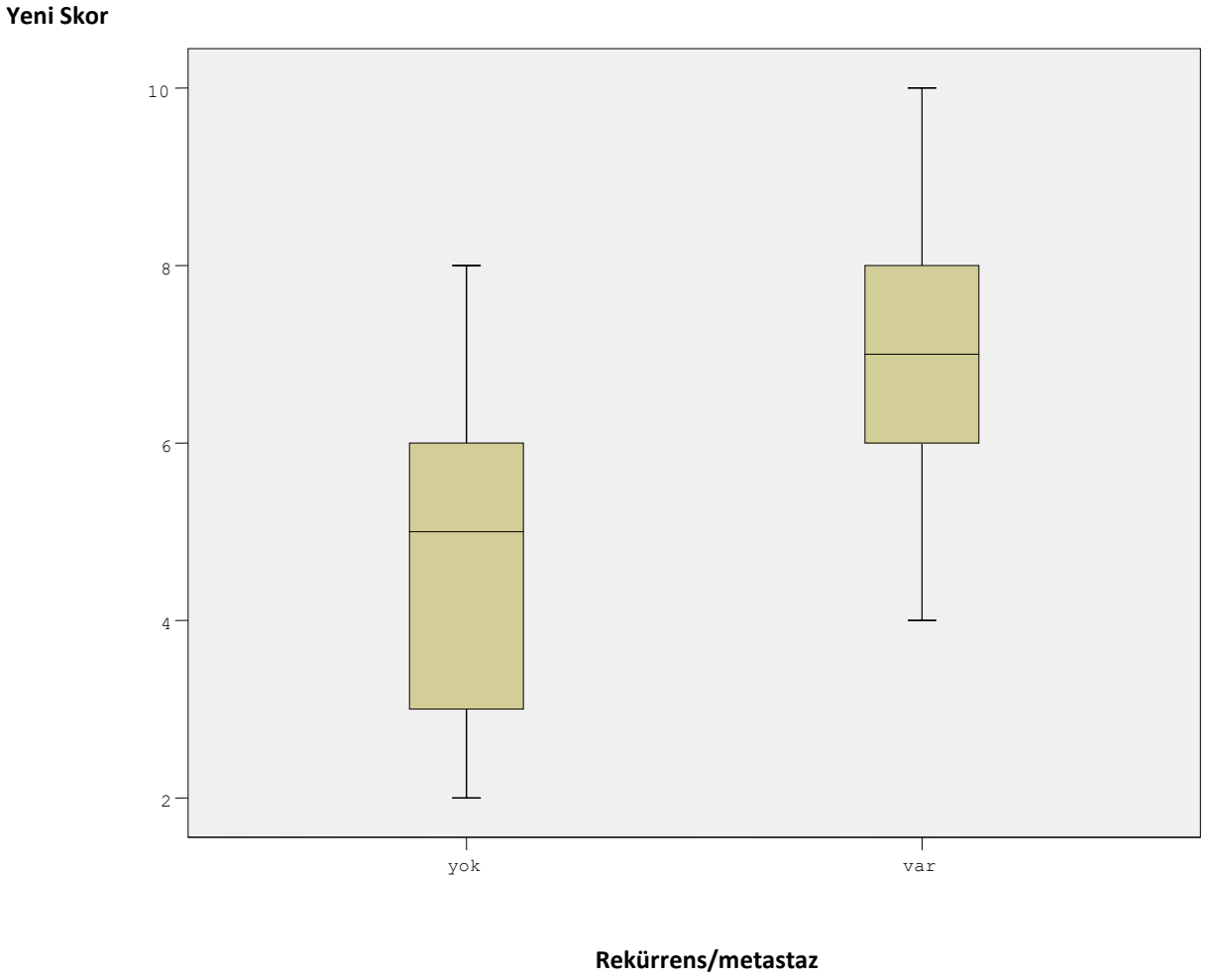
Histomorfolojik incelemede çevre dokuya komşuluğu değerlendirilebilen 88 olgudan 50'sinde (%56,8) infiltratif gelişim paterni izlenmiş olup 38 vakada (%37,3) ekspansil patern izlenmiştir. Olguların 77'si (%75,5) tamamen iğsi (Resim 1d), 4 (%3.9) olgu tamamen epiteloid (Resim 1a), 21'i (%20,6) ise hem iğsi hem de epiteloid morfolojiye sahipti. Epiteloid olan toplam 4 vakanın 3'ü mide, biri ince barsak lokalizasyonluydu.Skenoid fiber olan bir olgumuz ince barsak lokalizasyonlu idi. Mukozal invazyonla cinsiyet, yaş, tümör çapı, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (p>0,05). Ancak mukozal invazyonla hücre tipi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,02).Olgularımızdan birinde endoskopik biyopsi ile tanı konulmuş olup neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Bu olguya 4 ay sonra uygulanan cerrahi operasyon materyalinden hazırlanan kesitlerin incelenmesinde belirgin regresif değişiklikler dikkati çekmiştir (Bakınız Resim 1e ve 1f).

Histolojik skorlama ile metastaz/rekürrens arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise sayısal olarak Tablo 4'te belirtilen şekilde hesaplanan Histolojik Skor'ların 6 ay ve üzerinde takibi

olan 60 olguda rekürrens olan ve olmayan bireyler arasında farklı seyrettiği görüldü (Şekil 2). Bu skorlamada rekürrensi öngörmede 7 ve üzeri kesim değerinin anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) Histolojik skorları 7 ve üzerinde olan bireylerin metastaz oranını öngörmede sensitivite %70, spesifite ise %84 olarak bulunmuştur. Histolojik skorlamanın pozitif prediktif değeri %85,7 iken negatif prediktif değeri %68,8 olarak değerlendirilmiştir. Yani ön planda metastaz olup olmayacağını öngörmeyi kolaylaştırmaktadır. Histolojik skorlama parametreleri içerisinden değerlendirmesi daha subjektif olan hücresel pleomorfizm ve organoid büyüme paterni çıkarılıp yeni skorlama yapılmıştır. Ancak yeni skorlama ile de benzer sonuçlar alınmıştır (Şekil 3). Her iki değerlendirmenin birbirine üstünlüğü bulunamamış her iki değerlendirme de benzer etkinlikte sonuç vermiştir.



Şekil 2 Histolojik skorla rekürrens/metastaz arasındaki ilişki



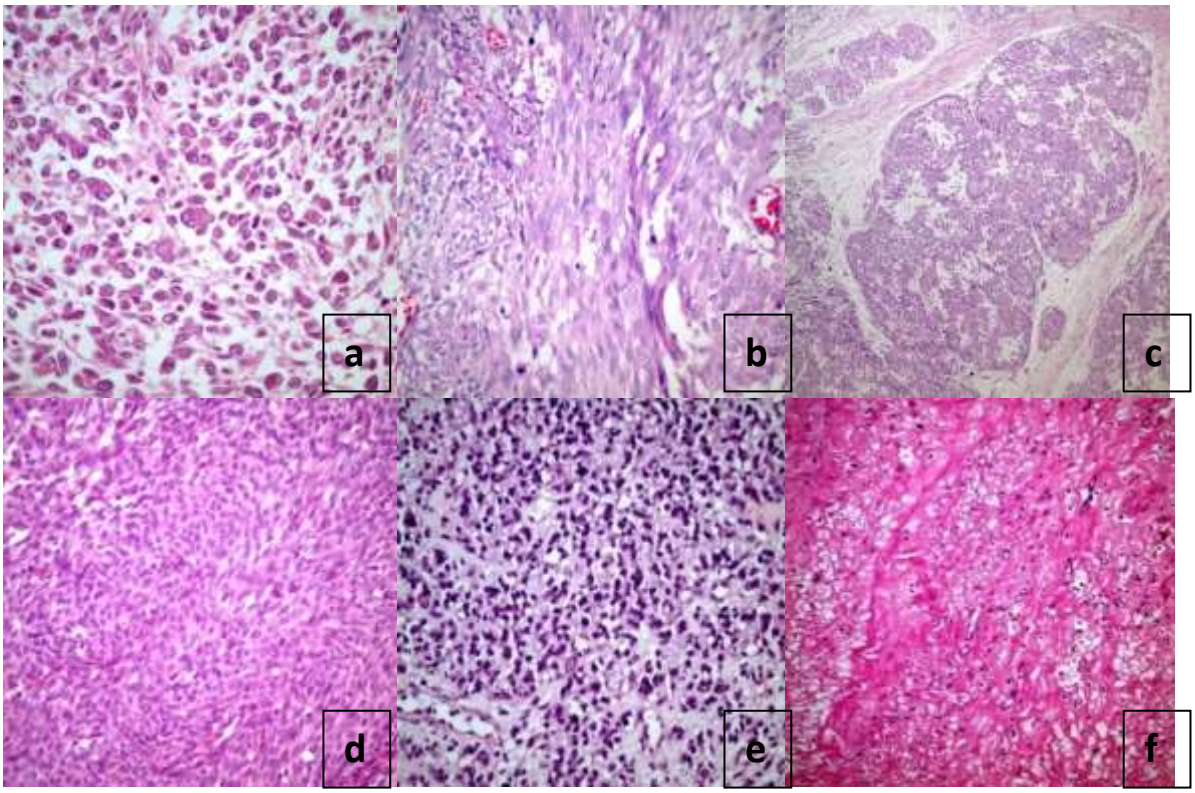
Şekil 3 Yeni histolojik skorla rekürrens/metastaz arasındaki ilişki

İmmünhistokimyasal olarak Ki67 ekspresyon kaybı, 6 ay ve üzerinde takibi olan 60 olguda rekürrens ve/veya metastaz saptanan hastaların 38'inde (38/42) değerlendirildi. Vakalar Ki67 indeksine göre <%1 8 vaka, %1-9 arası 17 vaka ve %10 ve üzeri 13 vaka şeklinde üç gruba ayrıldı (Resim 3). Ki-67 ile rekürrens ve/veya metastaz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak kademeli olarak artış gösteren bir ilişki saptandı (p<0,05). Ki-67 proliferasyon indeksi önemli bir bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (Tablo 6).

		Rekürrens/Metastaz		Toplam
		yok	var	
ki67	<%1	11 (%57,9)	8 (%42,1)	19 (%100)
	%1-9	12 (%46,2)	14 (%53,8)	26 (%100)
	%10 ve üzeri	0	8 (%100)	8 (%100)
Toplam		23 (%43,4)	30 (%56,6)	53 (%100)

Tablo 6 Ki-67 ile rekürrens/metastaz arasındaki ilişki

İmmünhistokimyasal çalışmada Fhit ekspresyonu toplam 80 vakada değerlendirilmiş olup, bunlardan 22'sinde (%27,5) (Resim 2b) ekspresyon kaybı izlenmiştir. Seksen iki vakada değerlendirilen Wwox ekspresyon kaybı vakaların 18'inde (%22)(Resim 2d) izlenmiştir. Bu proteinler bu tümörlerde ilk kez değerlendirildiği için ayrı bir cut of değeri saptanmaya çalışılmıştır. Fakat istatistiksel olarak değerlendirildiğinde meme tümörlerinde saptanan değerlerden farklı bir kesim değeri bulunamamıştır. Bu nedenle literatürde daha önce meme tümörleri için tanımlanmış olan kesim değerleri (12 ve 15) dikkate alınmıştır [76]. Böylelikle GİST için bu proteinlerin kayıp oranı yaklaşık %20 olarak tespit edilmiştir. Fhit ekspresyon kaybı olan olgularda wwox ekspresyon kaybı da mevcuttu. Her iki proteinin ekspresyon kayıplarının korele olması da immünhistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapıldığını göstermiştir. Fhit protein ve wwox protein ekspresyon kaybı ile pleomorfizm, nekroz, mukozal invazyon, mitoz ve metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Ancak selülaritesi ve mitozu yüksek olan tümörlerde fhit ve wwox protein ekspresyon kaybı daha belirgin bulunmuştur (p=0.04).



Resim 1 Histomorfolojik bulgular

a- Belirgin pleomorfizm gösteren bir olgumuz. (HÜTF-B-14635-04) (H&E)

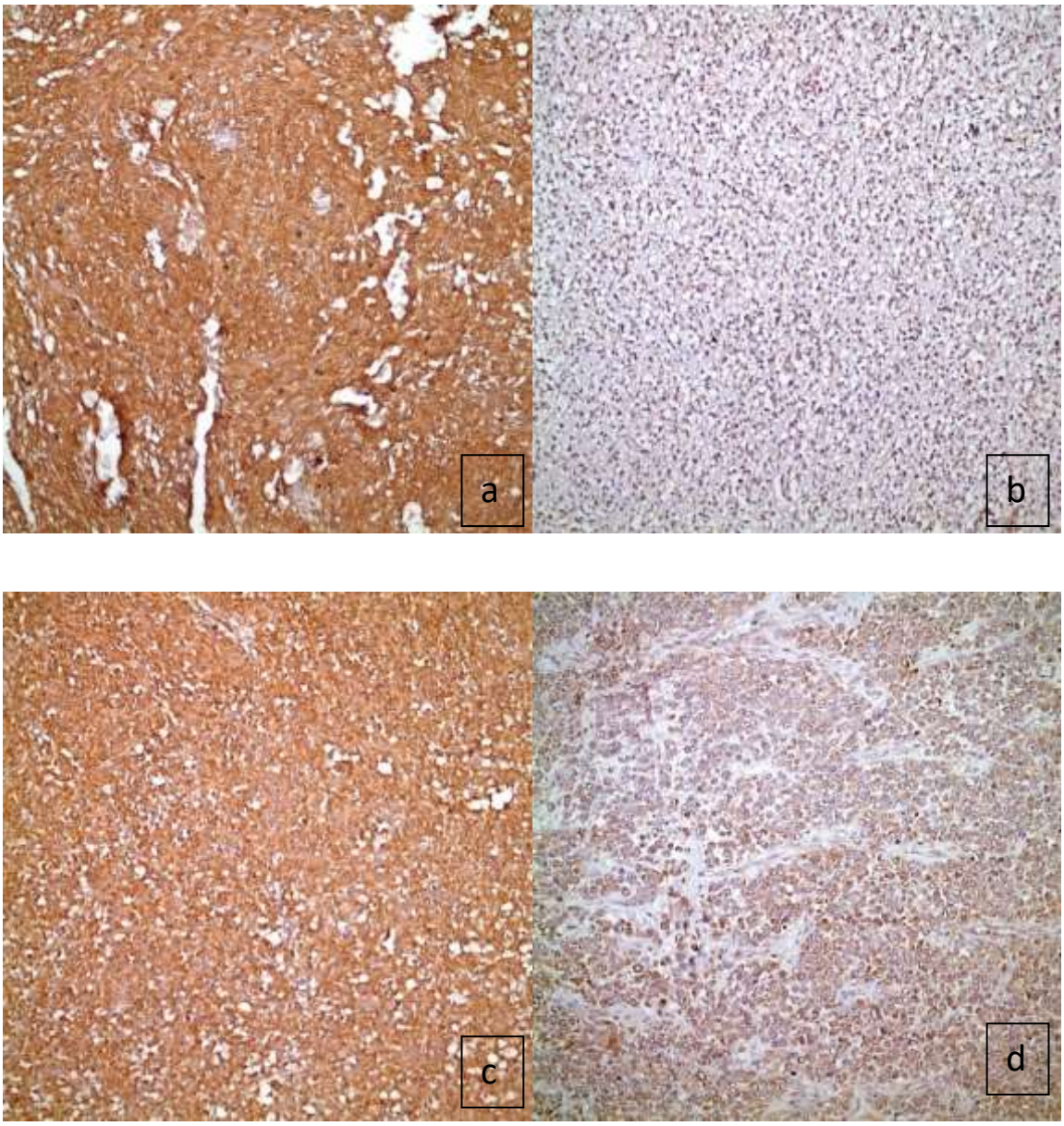
b- Mitoz sayısı ≥5/10 BBA saptanan olgumuz (HÜTF-B-15283-00) (H&E)

c- Organoid büyüme paterni gösteren bir olgumuz. (HÜTF-B-14635-04) (H&E)

d- Selülaritesi çok olarak değerlendirilen bir olgumuz. (HÜTF-B-6563-02) (H&E)

e- Endoskopik biyopsi ile tanı konulmuş bir olgumuz (HÜTF-B-15558-07) (H&E)

f- Neoadjuvan tedavi almış bir olgumuzdaki regresif değişiklikler (HÜTF-B-6890-08) (H&E)



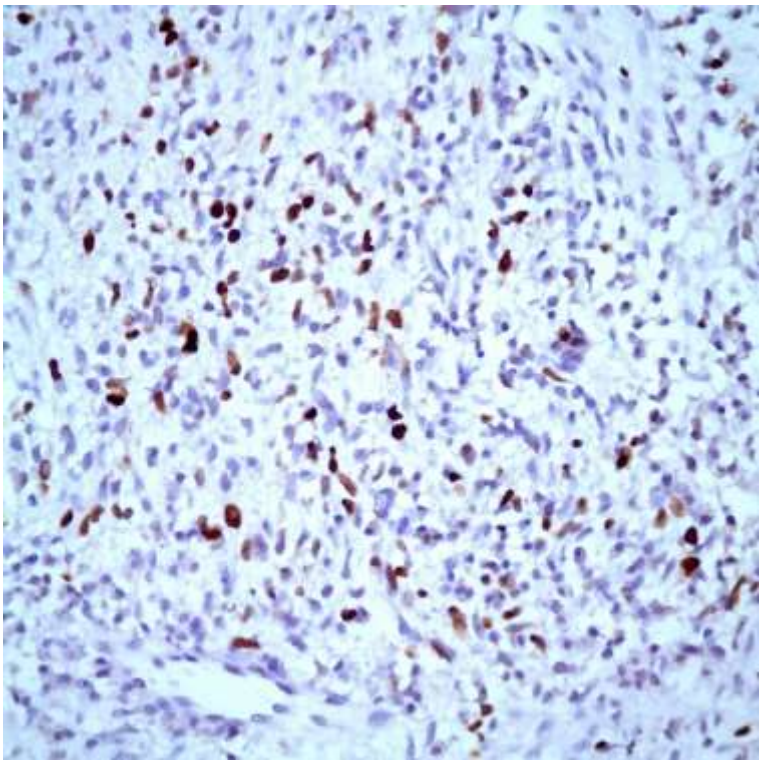
Resim 2FHİT ve WWOX ekspresyonu

a- FHİT için kaybın olmadığı (skor 15) olgumuz (HÜTF-B-6563-02)

b- FHİT için kaybın olduğu olgumuz (skor 4)(HÜTF-B-12313-05)

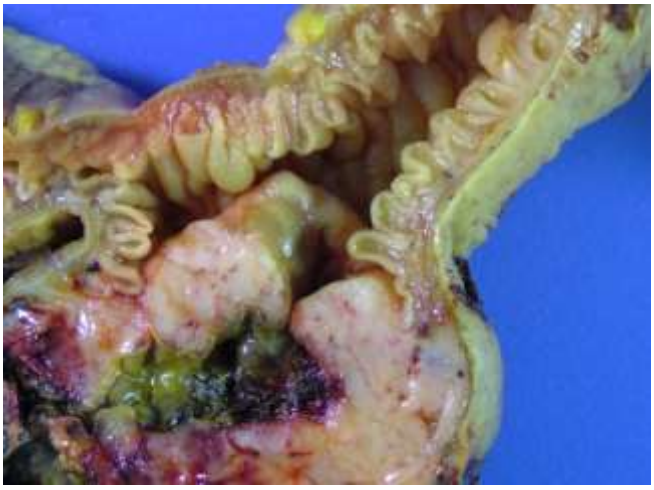
c- Wwox için kaybın olmadığı olgumuz (skor 15))(HÜTF-B-15733-04)

d- Wwox için kaybın gözlendiği olgumuz (skor 5) (HÜTF-B-14635-04)



Resim 3 Ki-67 işaretlenme indeksi %10'nun üzerinde olan olgumuz (HÜTF-B-15558-07)

Resim 4İnce barsak yerleşimli bir olgumuzdan makroskopik görünüm (HÜTF-B-21438-08)



Resim 5İnce barsak duvarında perforasyonu olan bir olgumuzdan makroskopik görünüm (HÜTF-B-10207-08)

TARTIŞMA

GİST'ler primer olarak gastrointestinal sistem, mezenter, omentum ve retroperiton kökenli iğsi ve/veya epiteloid hücrelerden oluşan heterojen bir neoplazi grubudur. Histomorfolojik

özellikleri ve klinik seyirleri kendi içinde farklılıklar gösterebilen bu neoplazmların ortak immünhistokimyasal özelliklere ve sitogenetik anormaliklere sahip oldukları bilinmektedir [1-3]. Elektronmikroskopik ve immünhistokimyasal bulgular bu neoplazmların değişen oranlarda düz kas ya da nöronal diferansiyasyon gösterebileceklerini ortaya koymaktadır. Ultrastrüktürel ve immünhistokimyasal olarak intestisyel Cajal hücresi ile benzer özellikler taşımaları nedeniyle bu hücreden köken alabilecekleri belirtilmektedir. Ancak primer olarak mezenter, omentum ve retroperiton yerleşimli olguların mevcudiyeti nedeniyle İCH'in de köken aldığı daha primitif multipotent bir mezenkimal hücrenin varlığıda akılda tutulmalıdır [6, 14, 85]. Genellikle ileri yaş grubunun etkilendiği ve her iki cinsiyetide benzer şekilde etkileyen stromal neoplazilerin NF1, Carney triadı gibi bazı sendromlarla birlikteliği, konjenital ve ailesel olguların varlığı bilinmektedir (1-9).Günümüzde GİST'lere yönelik tedavi yönetimi ve prognozu tahmin etmek için çeşitli moleküler sınıflamalar da yapılmaktadır [86].

Gastrointestinal stromal tümörler netleşmemiş histogenetik ve diferansiyasyon özellikleri ve tahmin edilmesi zor klinik seyirleri nedeniyle son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan birini oluşturmaktadır. Gastrointestinal traktın mezenkimal tümörlerinden olan bu özel tümörün c-kit reseptör tirozin kinazının inhibisyonunu hedefleyen ilaç tedavisinde (imatinib) prototip olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle 2001 yılında yapılan bir konsensus toplantısında patologların standart tanı kriterleri kullanmaları gerekliliği vurgulanmıştır [1-2, 10].Bu toplantı sonucunda histomorfolojik ve klinik özellikleri ile özel bir mezenkimal tümör grubu olan bu tümörlerin çoğunlukla immünhistokimyasal olarak CD117 (c-kit protein)pozitifliğine sahip olduklarını ve "gastrointestinal stromal tümör" tanımının kullanılmasını önermişlerdir ve c-kit pozitifliğinin primer tanısal belirleyici olduğunu öne sürmüşlerdir. 4. Kromozomun uzun kolunda yer alan c-kit geninin ürünü olan KİT proteini, intrensek tirozin kinaz aktivitesi taşıyan bir hücre membran reseptörüdür. Fonksiyonları ile embriyolojik gelişim ve erişkin yaşamda önemli role sahiptir ve bir çok hücrede (mast hücresi, melanosit, İCH, meme, tükrük bezi vs) eksprese edilmektedir.

Çalışmamızda 102 stromal tümör olgusunun morfolojik özellikleri immünhistokimyasal olarak fhit, wwox protein ekspresyonları ve Ki-67 proliferasyon indeksleri incelenmiştir. 44'ü kadın, 58'i erkek hastadan oluşan çalışma grubumuzda bir konjenital GİST olgusu dışında hastaların tanı yaşı orta ileri olup ortalama yaş 53.8'dir. Bu demografik veriler diğer seriler ile benzerlik göstermektedir. Serimizdeki lokalizasyona göre olgular en sık literatürde de belirtildiği gibi mide (n=38), ince barsak (n=36), kolon (n=15), mezenter (n=11) olarak sıralanmıştır [1, 61, 79]. Literatürde nadir de olsa bulunan özefagus, safra kesesi, ve pankreas yerleşimli olgular bizim serimizde yer almamaktadır [12, 87-88]. Olguların lokalizasyona göre dağılımı tablo 4 ve 5'de verilmiştir.

Gastrointestinal stromal tümör tanısı konulan bir olguda cevaplanması gereken en önemli soru nasıl bir klinik davranış sergileyeceğidir. Araştırmacılar bu neoplazmların tümünün malignite potansiyeline sahip oldukları ve malign potansiyeli ön görmede patoloğun önemli bir rolü olduğu vurgulanmıştır [1, 2]. Sadece morfolojik verilerle biyolojik davranışın belirlenmesi bazen oldukça zor olmaktadır. Literatürde bu yönde yapılmış çalışmalar oldukça fazladır. Prognozun belirlenmesi için üzerinde durulması gereken en önemli özellikler; tümörün çapı ve mitoz sayısıdır. Ancak bu parametrelerinde tümörün lokalizasyonuna göre yorumlanması önemlidir. Araştırmacıların önerdiği farklı değerler olsada genel olarak agresif klinik seyir için belirtilen kriterler tümör çapının 5 cm ve mitoz sayısının 5/10BBA'nın üzerinde

olmasıdır [9]. GİST'in klinik davranışını öngörmek için makroskopik ve mikroskopik bulgular iyi değerlendirilmelidir. Tümör çapı, mitotik indeks, hasta yaşı ve tümör lokalizasyonu tümörün klinik davranışını tahmin etmekte kullanılabilecek en iyi parametrelerdir [1]. Bazı otörlere göre tümör çapı ve mitotik indeks uzun dönem davranışı tahmin etmek için yeterli değildir[89].

GİST'in anatomik yerleşimlerinin prognozla ilgisi olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur [11, 89-92]. Buna göre aynı büyüklükteki gastrik ve ince barsak GİST'leri karşılaştırıldığında gastrik GİST'lerin daha iyi prognozlu olduğu öne sürülmüştür. Özellikle tümör çapı 5 cm in üzerinde olan ve düşük mitotik indeksi olanlarda bu daha belirgindir. Ancak yakın zamanda yapılan 1765 GİST vakasından oluşan geniş çaplı bir araştırmada bu bulgu desteklenmemiştir [7]. Bizim çalışmamızda ise olgular mide, ince barsak, kolon ve mezenter olarak ayrıldığında mide lokalizasyonlu tümörler %23.8 oranında metastaz yaparken bu oran ince barsak, kolon ve mezenter için sırasıyla %66.7, %100 ve %85.7 olarak bulunmuştur. 6 ay ve üzerinde takibi olan bu 60 olgu mide-ince barsak ve kolon-mezenter olarak iki gruba ayrıldığında metastaz oranları sırasıyla %46 ve %92 olarak bulunmuştur. Ki-67 indeksi ile lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,07, Ki-kare). Literatürde daha geniş kapsamlı yapılan çalışmalarda ise bu bulgumuz desteklenmemiştir. Bizim çalışmamızda olguların histolojik skorları ile lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Serimizde mevcut olmayan özefagial tümörlerin ise en iyi prognoza sahip oldukları düşünülmektedir. Serimizde bu lokalizasyon saptanmadığından bu durumla ilgili yorum yapılamamıştır. Ancak özefagial tümörler klinik olarak daha erken semptom verip daha küçük çaplarda tespit ediliyor olabileceğinden benign klinik gidiş saptanıyor olabilir.

Hücresel yoğunluğun (selülarite), biyolojik davranışı belirlemedeki rolüne ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar vardır. İnce barsak tümörlerinde olumsuz parametre olarak görülen selülarite ile ilgili olarak kolon tümörlerinde benzer ilişki gösterilememiştir [91, 93-95]. Selülarite değerlendirmesi subjektif ve örneklemeye bağlı olduğundan bu parametre geniş kabul görmemiştir. Bizim çalışmamızda da selülarite anlamlı bir prognostik parametre olarak bulunmamıştır. Dolayısıyla artmış hücresel yoğunluğun prognozun belirlenmesinde kullanımının sınırlı olması gerektiğini düşünmekteyiz.

GİST'de %1-2 oranında saptanan pleomorfizm leiomyosarkom ve diğer malign mezenkimal tümörlerde daha belirgindir. Klinik seyri belirlemedeki önemine dair literatürde çelişkili sonuçlar vardır [96]. Bizim çalışmamızda pleomorfizm ile rekürrens/metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Diffüz infiltrasyonla karakterize mukozal invazyon kötü prognostik parametre olarak değerlendirilmekte olup [94] bizim vakalarımızda mukozal invazyonla rekürrens/metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) .

Tümör boyutu tek başına benign ve malign tümör ayırımında kullanılmamalıdır. Çapı > 7 cm olan tümörler daha küçük tümörlere göre daha çok metastaz yaparlar. Ancak %35 vakada <7 cm olup kötü seyreden vakalarda vardır. Ayrıca > 7 cm olup iyi klinik seyir gösteren olgular da mevcuttur. >10 cm çapta olan bütün tümörler metastaz yaparlar. Ancak ince barsak için cut off değeri 5 cm olmalıdır. Daha büyük tümörler genellikle kötü prognoza sahiptir. Çünkü cerrahi olarak daha zor çıkarılırlar ya da genellikle çevre dokuya invaze olurlar. Bizim çalışmamızda tümör çapının metastazla olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakındı (p=0,069).

Mitotik aktivite lokalizasyona bağlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca mitoz sayısı tümör içinde değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle mitoz sayısı bulunan en yüksek alana göre hesaplanmalıdır. Genellikle en selüler alanlarda mitotik aktivite daha yüksektir. Bizim çalışmamızda 53 vakada (%52) 10BBA'da 5 ve üzerinde mitoz sayısı saptanmıştır (Resim1b). Mitoz sayısı ile rekürrens/metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Ki-kare p<0.001). Ki-67 proliferasyon indeksi ile mitoz arasında beklenildiği üzere pozitif bir ilişki mevcuttu (Spearman's rho p=0.000).

Nekroz varlığı mezenkimal tümörlerde genellikle malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir. GİST'lerde de metastaz ya da rekürrens ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. Bu nedenle koagülasyon nekrozu önemli bir prognostik parametre olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda koagülasyon nekrozu 57 (%55,9) olguda saptanmıştır. İstatistiksel olarak rekürrens ve metastaz ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.001). Nekroz ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,01).

Hücre tipi ve gelişim paterni istatistiksel olarak anlamlı prognostik parametre olarak bulunmamış olup bu morfolojik özelliklerin prognoz tayininde minör öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bazı çalışmalarda gastrointestinal stromal tümörlerin herhangi bir nedenle endoskopi ve laparotomilerde tesadüfen rastlanabildiği gözlenmiştir [9]. GİST' e eşlik eden adrenokortikal adenomu olan bir vaka da literatürde rapor edilmiştir [97]. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda 486 GİST vakasında 518 tümör saptanmıştır. GİST'e %4,5 ile %33 arasında diğer tümörlerin eşlik ettiği görülmüştür ve mide lokalizasyonlu GİST'lerde diğer neoplazmların görülme sıklığı daha fazla olduğu bildirilmektedir. En sık eşlik eden kanserler sıklık sırasına göre gastrointestinal kanserler, lenfoma, lösemi, prostat, meme, böbrek, akciğer, kadın genital ve karsinoid tümörlerdir. Ayrıca malign melanom, kemik sarkomları ve seminomda görülmüştür [98]. Bizim çalışmamızda olguların beşinde ikinci bir neoplazi saptanmıştı. Bunlar paratiroid adenomu, menenjiom, adrenal adenom, hipofiz adenomu ve meme tümörü idi. Bu vakaların 4'ü mide lokalizasyonlu, paratiroid adenoma mevcut olan bir vaka ise ince barsak lokalizasyonlu idi.

Günümüze dek GİST malignite potansiyelini belirlemek için birçok parametre üzerinde durulmuştur. Morfolojik özellikler göz önünde tutulduğunda tümör çapı ve mitoz en önemli prediktif parametre olarak kabul edilmektedir. Ancak 2 cm'nin altında olan ve düşük mitoz oranı gösteren tümörlerde metastaz yapabilmektedir. Bu nedenle bu parametrelerin bir kesin mi yoksa relatif risk faktörü olup olmadığı tam net değildir. Tümör çapı, mitoz oranı ve tümör nekrozu malign davranışla yakından ilişkilidir [1]. Bütün bu bilgiler ışığında ve bahsettiğimiz tüm bu morfolojik parametreleri göz önüne alan bir skorlama şeması oluşturduk (Tablo 3) Histolojik skorlama ile metastaz/rekürrens arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise rekürrensi öngörmede 7 ve üzeri kesim değerinin anlamlı olduğu görüldü (p<0.001) Histolojik skorları 7 ve üzerinde olan bireylerin metastaz oranını öngörmede sensitivite %70, spesifite ise %84 olarak bulunmuştur. Histolojik skorlamanın pozitif prediktif değeri %85,7 iken negatif prediktif değeri %68,8 olarak değerlendirilmiştir. Yani ön planda metastaz olup olmayacağını belirlemeyi kolaylaştırmaktadır. Histolojik skorlama parametreleri içerisinden değerlendirmesi daha subjektif olan hücresel pleomorfizm ve organoid büyüme paterni çıkarılıp yeni skorlama yapılmıştır. Ancak yeni skorlama ile de benzer sonuçlar alınmıştır

(Şekil 3). Her iki değerlendirmenin birbirine üstünlüğü bulunamamış her iki değerlendirme de benzer etkinlikte sonuç vermiştir. Bu nedenle bu iki skorlama sisteminin kullanılmasının pratik ve uygulanabilir olacağını düşünmekteyiz. Bu ihtiyaç daha önce viral hepatitler için ortaya çıkmıştır [99]. Çünkü hangi hastanın nasıl seyredeceği nümerik bir kıyaslama olmaksızın klinikte çok zor olmaktadır. Klinik uygulamada GİST'lerde de benzer ihtiyaç nedeniyle bu histolojik skorlama sisteminin hastaların tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesinde verimliliği artıracağını öngörmekteyiz. Literatürde histomorfolojik parametrelerin prognostik önemine yönelik çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle günümüzde moleküler çalışmalar önem kazanmış ve hatta bu tümörlerin moleküler sınıflamaları yapılmaya çalışılmıştır. Biz bu çalışmamızda morfolojik değerlendirmeyi esas alarak yaptığımız skorlama sistemi ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik. Oluşturduğumuz skorlama sistemi ile metastatik potansiyeli öngörmede başarılı olduk. Bu skorlama şemasından bazı subjektif kriterlerin çıkarılıp tekrar değerlendirme yapıldığında yine anlamlı sonuçlar elde ettik. Buda bize bu skorlama sisteminin sağlamlılığını göstermiştir. Risk değerlendirmesinin en somut avantajı çok sayıda hastanın taşıdıkları risk açısından birbiri ile kıyaslanmasını kolaylaştırmaktır. Bu konuda bundan sonra yapılacak çalışmalarda daha fazla bilgi birikeceğine ve daha kullanışlı hale geleceğine inanmaktayız. Literatürde bu şekilde skorlama sistemi ile değerlendirilen neoplazmlar mevcut değildir. Daha çok klinikte hasta performansını değerlendirmeye yönelik skorlamalar bulunmaktadır. GİST gibi malign potansiyeli net değerlendirilemeyen bu tür neoplazmlarda skorlama sistemleri faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ki-67 antijeni hücre proliferasyonu ile ilişkili insan nükleer antijenidir. Antijenin adı Almanyanın Kiel şehrinden ve hücre plate numarasından gelmektedir. Ki-67 antikorları prolifere olan hücrelerde eksprese olup durağan hücrelerde (Go) bulunmaz Ki-67 nükleer antijeni malign ya da benign hücrelerdeki proliferasyonun G1, S, G2 ve mitoz aşamalarında eksprese olur. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör grade'nin saptanması ve prognozun belirlenmesinde yardımcıdır [100]. Literatürde bahsedildiği gibi Ki-67 proliferasyon indeksinin %10'un üzerinde olması kötü prognostik belirteçtir ancak bazı çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiş [101-102] olmakla birlikte diğer bazı çalışmalarda benign ve malign grup arasında Ki-67 işaretleme indeksinin %10'un üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer bir çok malign neoplazmda da (akciğer, mide, kolorektal ve meme tümörleri) Ki-67 indeksi prognozla yakından koreledir [103]. Bizim çalışmamızda ise 6 ay ve üzerinde takibi olan 60 olguda Ki-67 ile rekürrens ve/veya metastaz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p<0,05$) ve proliferasyon indeksi kademeli olarak arttıkça metastaz potansiyeli artmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi önemli bir bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (Tablo 6). Klinik pratikte Ki-67 proliferasyon indeksinin de kullanılmasının değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Çok basamaklı kanser gelişimi sürecinde frajil bölgeler ve bunlarla ilişkili genler karsinogeneze neden olmaktadır [71-73]. FRA3B ve FRA16D, en sık eksprese edilen frajil bölge lokuslarıdır [74-75]. Frajil histidin triad (FHIT) ve WW domain-containing oxidoredüktaz (WWOX) sırasıyla FRA3B ve FRA16D bölgelerinde yer alan tümör süpresör genlerdir [71, 73]. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sindirim kanalını da içeren tümörlerde frajil bölge ilişkili genlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir [56]. Fhit ekspresyon kaybı invaziv tümörlerde kötü prognostik faktörler ile ilişkili bulunmuştur [76]. Önceki çalışmalarda

küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde uzun süre sigara kullanım hikayesi olanlarda bronş epitelinde 3p14.2 alel kaybı sıklıkla gözlenmiştir. Sigara içenlerde Fhit bölgesindeki moleküler alterasyonlar sigaranın indüklediği karsinogenezde erken hedeftir [77]. Literatürde Fhit protein ekspresyon kaybı ya da belirgin azalmanın olmasının prognostik değeri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda fhit ekspresyon kaybı olanlarda, olmayanlara göre daha kötü prognoz saptanmışken bazı çalışmalarda ikisi arasında fark anlamlı bulunmamıştır. Akciğerin skuamoz hücreli karsinomu (SCC) ve adenokarsinomunda fhit ekspresyon kaybı daha düşük sağkalım süreleri ile ilişkili olarak bulunmuştur [77]. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden özellikle SCC gelişiminde Fhit proteini önemli bir rol oynamaktadır. Fhit kaybının tümör hücrelerinde yüksek proliferasyon ve düşük apopitotik indeks ile korele olduğu ve bağımsız bir kötü prognostik parametre olduğu gösterilmiştir [78] . Mide kanserlerinde fhit protein ekspresyonu invazyon derinliği, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı ve evreleme ile negatif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. İntestinal tip mide kanserlerinde diffüz tipe göre Fhit daha yüksek oranda eksprese edilmektedir. Fhit ekspresyonu mide kanserlerinde p53 ekspresyonu ile pozitif ilişkilidir. Fhit ekspresyonunun down regülasyonu hücrelerde apopitoz ve proliferasyon arasındaki dengeyi bozarak gastrik karsinogeneze yol açmaktadır [79] . Fhit ve wwox ekspresyonu prekanseröz serviks lezyonları ve invaziv serviks kanserinde araştırılmış olup kanser hücre dizilerinde bu iki gendeki protein ekpresyonu azalmış yada kayıp olarak bulunmuştur ve fhit ve wwox ekspresyonundaki değişiklikler bu neoplazinin progresyonunda kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır [80]. Fhit ekspresyon kaybı HSIL'un invaziv karsinoma progresyon göstergesi olarak kullanılabilecek bir marker olduğu gösterilmiştir [81]. Oral kavite skuamoz hücreli kanserlerde Fhit ekspresyon kaybı kötü prognozla ilişkilidir [82]. Dediferansiye kondrosarkomda Fhit ekspresyon değişikliklerinin yüksek dereceli anaplastik sarkom dönüşümünden sorumlu olabileceği gösterilmiştir [83]. Memenin malign filloides tümörlerinde ise yapılan analizlerde Fhit gen ekspresyon kaybı gösterilememiştir [84]. Gastrointestinal stromal tümörlerde ilk kez denemiş olduğumuz fhit protein ekspresyon kaybı saptanan olgularda ise rekürrens ya da metastaz ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildir. Ancak incelediğimiz morfolojik parametrelerden mitoz ve selülarite ile fhit ekspresyon kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GİST için fhit ve wwox protein ekspresyonunu değerlendirmek için ayrı bir cut off değeri mevcut olup olmadığını araştırdık ancak anlamlı bir cut off değeri bulunamamıştır. Bu proteinler mezenkimal tümörlerde çok fazla araştırılmamıştır. GİST'de metastaz ve rekürens oranı ile ilişki saptamadık ancak bunun daha sağlıklı değerlendirilmesi için daha geniş seriler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1- GİST'in klinik davranışını belirlemede makroskopik, mikroskopik ve mümkünse immünhistokimyasal ve moleküler özellikler iyi değerlendirilmelidir. Bunun yanında iyi yapılacak olan histomorfolojik değerlendirme ile de klinik gidiş tahmin edilebilir.

2- Prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir.

3-Tümör çapı, mitoz oranı, hasta yaşı ve tümör lokalizasyonu bilinen en iyi prognostik parametrelerdir. Birkaç kötü prognostik parametre hep birlikte görüldüğünden bunlar arasından agresif seyir açısından en değerli prediktif parametreye karar verilememiştir.

4- Olgularımızın literatürle uyumlu olarak %37,3 ü mide, %35,3 ince barsak, %14,7'si kolon, %10,8'i mezenter ve omentum yerleşimli olduğu saptanmıştır.

5- Tümör lokalizasyonu mide-ince barsak ve kolon-mezenter olarak iki gruba ayrıldığında metastaz oranları sırasıyla %46 ve %92 olarak bulunmuştur.

6- Histomorfolojik olarak hücre tipi, tümörün gelişim paterni, selülarite ve plemorfizm istatistiksel olarak anlamlı prognostik parametre olarak saptanmamıştır ($p>0.05$).

7- Histomorfolojik parametreler kullanarak bir skorlama şeması oluşturulmuştur. Bu şemaya göre histolojik skorların, 6 ay ve üzerinde takibi olan 60 olguda, rekürrens olan ve olmayan bireyler arasında farklı seyrettiği görülmüştür (Şekil 2).

8- Bu histolojik skorlamada rekürrensi öngörmede 7 ve üzeri kesim değerinin anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Histolojik skorları 7 ve üzerinde olan bireylerin metastaz oranını öngörmede sensitivite %70, spesifite ise %84 olarak bulunmuştur. Histolojik skorlamanın pozitif prediktif değeri %85,7 iken negatif prediktif değeri %68,8 olarak değerlendirilmiştir.

9- Kullandığımız histomorfolojik skorlama sistemi ile olguların prognoz tayini sayısal olarak daha sağlıklı yapılabilir. Bu şemanın güncel kullanımı için daha ileri ve geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

10- GİST'e bazı başka neoplazmlar da eşlik edebilmektedir. Bizim serimizde olguların beşinde ikinci bir neoplazi saptanmıştır. Bunlar; paratiroid adenomu, menenjiom, adrenokortikal adenom, hipofiz adenomu ve meme tümörüdür. Bu vakaların 4'ü mide lokalizasyonlu olup paratiroid adenomu mevcut olan bir vakanın ise ince barsak lokalizasyonlu olduğu tespit edilmiştir. Özellikle mide lokalizasyonlu hastaların geniş ve sistematik olarak incelenmesi gerekmektedir.

11- İmmünhistokimyasal olarak tümörlerin %27,5'inde fhit protein, %22'sinde değişen derecelerde wwox ekspresyon kaybı saptanmıştır. Fakat bu kayıp olumsuz prognostik parametre olarak anlamlı bulunmamıştır.

12- Ki-67 proliferasyon indeksinin kademeli olarak artışı malign potansiyelin de artışı ile koreledir. Özellikle proliferasyon indeksinin %10'nun üzerine çıkması halinde metastaz oranı %100 olarak tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 459-65.
2. Berman, J. and T.J. O'Leary, *Gastrointestinal stromal tumor workshop.* Hum Pathol, 2001. **32**(6): p. 578-82.
3. Mazur, M.T. and H.B. Clark, *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.* Am J Surg Pathol, 1983. **7**(6): p. 507-19.

4. Isozaki, K., et al., *Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats.* Gastroenterology, 1995. **109**(2): p. 456-64.
5. Hirota, S., et al., *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.* Science, 1998. **279**(5350): p. 577-80.
6. Kindblom, L.G., et al., *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.* Am J Pathol, 1998. **152**(5): p. 1259-69.
7. Rubin, B.P., *Gastrointestinal stromal tumours: an update.* Histopathology, 2006. **48**(1): p. 83-96.
8. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.* Semin Diagn Pathol, 2006. **23**(2): p. 70-83.
9. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis.* Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1466-78.
10. Nilsson, B., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden.* Cancer, 2005. **103**(4): p. 821-9.
11. Miettinen, M., et al., *Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas.* Am J Surg Pathol, 2000. **24**(2): p. 211-22.
12. Miettinen, M. and L.H. Sobin, *Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases.* Am J Surg Pathol, 2001. **25**(11): p. 1433-7.
13. Misdraji, J. and F.M. Graeme-Cook, *Miscellaneous conditions of the appendix.* Semin Diagn Pathol, 2004. **21**(2): p. 151-63.
14. Miettinen, M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.* Am J Surg Pathol, 1999. **23**(9): p. 1109-18.
15. Reith, J.D., et al., *Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome.* Mod Pathol, 2000. **13**(5): p. 577-85.
16. Trent, J.C. and R.S. Benjamin, *New developments in gastrointestinal stromal tumor.* Curr Opin Oncol, 2006. **18**(4): p. 386-95.
17. Kim, H.C., et al., *Imaging of gastrointestinal stromal tumors.* J Comput Assist Tomogr, 2004. **28**(5): p. 596-604.
18. Gomes, A.L., et al., *Molecular analysis of c-Kit and PDGFRA in GISTs diagnosed by EUS.* Am J Clin Pathol, 2007. **127**(1): p. 89-96.
19. Miettinen, M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases.* Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 625-41.
20. Miettinen, M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(1): p. 90-6.
21. Kang, D.Y., et al., *Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients.* Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 224-32.
22. Yantiss, R.K., et al., *Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study.* Mod Pathol, 2005. **18**(4): p. 475-84.

23. Kinoshita, K., et al., *Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients.* J Pathol, 2004. **202**(1): p. 80-5.
24. Takazawa, Y., et al., *Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease).* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(6): p. 755-63.
25. Carney, J.A., *Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence.* Mayo Clin Proc, 1999. **74**(6): p. 543-52.
26. Carney, J.A. and C.A. Stratakis, *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad.* Am J Med Genet, 2002. **108**(2): p. 132-9.
27. Nishida, T., et al., *Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.* Nat Genet, 1998. **19**(4): p. 323-4.
28. Isozaki, K., et al., *Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors.* Am J Pathol, 2000. **157**(5): p. 1581-5.
29. Hartmann, K., et al., *Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis.* Gastroenterology, 2005. **129**(3): p. 1042-6.
30. Li, F.P., et al., *Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.* J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2735-43.
31. Chen, H., et al., *Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours.* Gut, 2002. **51**(6): p. 793-6.
32. Miettinen, M., J. Lasota, and L.H. Sobin, *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(10): p. 1373-81.
33. Prakash, S., et al., *Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature.* J Pediatr Hematol Oncol, 2005. **27**(4): p. 179-87.
34. Maeda, H., et al., *Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system.* Development, 1992. **116**(2): p. 369-75.
35. Takayama, I., et al., *The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system.* Arch Histol Cytol, 2002. **65**(1): p. 1-26.
36. Streutker, C.J., et al., *Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders.* Histopathology, 2007. **50**(2): p. 176-89.
37. Kitamura, Y. and S. Hirotab, *Kit as a human oncogenic tyrosine kinase.* Cell Mol Life Sci, 2004. **61**(23): p. 2924-31.
38. Corless, C.L., et al., *PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.* J Clin Oncol, 2005. **23**(23): p. 5357-64.
39. Antonescu, C.R., et al., *Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(9): p. 3329-37.
40. Lux, M.L., et al., *KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors.* Am J Pathol, 2000. **156**(3): p. 791-5.
41. Lasota, J., et al., *Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases.* Am J Pathol, 2000. **157**(4): p. 1091-5.

42. Heinrich, M.C., et al., *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.* Science, 2003. **299**(5607): p. 708-10.
43. Lasota, J. and M. Miettinen, *KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).* Semin Diagn Pathol, 2006. **23**(2): p. 91-102.
44. Corless, C.L., J.A. Fletcher, and M.C. Heinrich, *Biology of gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3813-25.
45. Lasota, J., et al., *A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential.* Lab Invest, 2004. **84**(7): p. 874-83.
46. Medeiros, F., et al., *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.* Am J Surg Pathol, 2004. **28**(7): p. 889-94.
47. Heinrich, M.C., et al., *Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4764-74.
48. Lasota, J., et al., *Loss of heterozygosity on chromosome 22q in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a study on 50 cases.* Lab Invest, 2005. **85**(2): p. 237-47.
49. Assamaki, R., et al., *Array comparative genomic hybridization analysis of chromosomal imbalances and their target genes in gastrointestinal stromal tumors.* Genes Chromosomes Cancer, 2007. **46**(6): p. 564-76.
50. El-Rifai, W., et al., *High-resolution deletion mapping of chromosome 14 in stromal tumors of the gastrointestinal tract suggests two distinct tumor suppressor loci.* Genes Chromosomes Cancer, 2000. **27**(4): p. 387-91.
51. Miettinen, M. and J. Lasota, *KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation.* Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2005. **13**(3): p. 205-20.
52. Motegi, A., et al., *PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors.* Pathol Int, 2005. **55**(3): p. 106-12.
53. Blay, P., et al., *Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias.* Clin Cancer Res, 2004. **10**(12 Pt 1): p. 4089-95.
54. Duensing, A., et al., *Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).* Cancer Res, 2004. **64**(15): p. 5127-31.
55. West, R.B., et al., *The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status.* Am J Pathol, 2004. **165**(1): p. 107-13.
56. van de Rijn, M., M.R. Hendrickson, and R.V. Rouse, *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors.* Hum Pathol, 1994. **25**(8): p. 766-71.
57. Monihan, J.M., N.J. Carr, and L.H. Sobin, *CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses.* Histopathology, 1994. **25**(5): p. 469-73.
58. Miettinen, M., M. Virolainen, and R. Maarit Sarlomo, *Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.* Am J Surg Pathol, 1995. **19**(2): p. 207-16.
59. Pauls, K., et al., *PDGFRalpha- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features.* Histopathology, 2005. **46**(2): p. 166-75.
60. Pauwels, P., et al., *Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall.* Histopathology, 2005. **47**(1): p. 41-7.

61. Miettinen, M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(4): p. 477-89.
62. Sarlomo-Rikala, M., et al., *Patterns of nestin and other intermediate filament expression distinguish between gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas.* APMIS, 2002. **110**(6): p. 499-507.
63. Yantiss, R.K., et al., *Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall: a clinically important differential diagnosis.* Am J Surg Pathol, 2000. **24**(7): p. 947-57.
64. Duensing, A., et al., *Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs).* Oncogene, 2004. **23**(22): p. 3999-4006.
65. Rossi, F., et al., *Oncogenic Kit signaling and therapeutic intervention in a mouse model of gastrointestinal stromal tumor.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(34): p. 12843-8.
66. Bhattacharya, B., et al., *Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(5): p. 653-9.
67. Pantanowitz, L., et al., *Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: evidence for a dendritic cell origin.* Am J Surg Pathol, 2004. **28**(1): p. 107-14.
68. Lawrence, B., et al., *TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors.* Am J Pathol, 2000. **157**(2): p. 377-84.
69. Agaimy, A. and P.H. Wunsch, *Follicular dendritic cell tumor of the gastrointestinal tract: Report of a rare neoplasm and literature review.* Pathol Res Pract, 2006. **202**(7): p. 541-8.
70. Yunis, J.J., A.L. Soreng, and A.E. Bowe, *Fragile sites are targets of diverse mutagens and carcinogens.* Oncogene, 1987. **1**(1): p. 59-69.
71. Ohta, M., et al., *The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers.* Cell, 1996. **84**(4): p. 587-97.
72. Tatarelli, C., et al., *Characterization of the human TESTIN gene localized in the FRA7G region at 7q31.2.* Genomics, 2000. **68**(1): p. 1-12.
73. Paige, A.J., et al., *WWOX: a candidate tumor suppressor gene involved in multiple tumor types.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(20): p. 11417-22.
74. Inoue, H., et al., *Sequence of the FRA3B common fragile region: implications for the mechanism of FHIT deletion.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(26): p. 14584-9.
75. Mangelsdorf, M., et al., *Chromosomal fragile site FRA16D and DNA instability in cancer.* Cancer Res, 2000. **60**(6): p. 1683-9.
76. Guler, G., et al., *The fragile genes FHIT and WWOX are inactivated coordinately in invasive breast carcinoma.* Cancer, 2004. **100**(8): p. 1605-14.
77. Woenckhaus, M., et al., *Prognostic value of FHIT, CTNNB1, and MUC1 expression in non-small cell lung cancer.* Hum Pathol, 2008. **39**(1): p. 126-36.
78. Toledo, G., et al., *Loss of FHIT protein expression is related to high proliferation, low apoptosis and worse prognosis in non-small-cell lung cancer.* Mod Pathol, 2004. **17**(4): p. 440-8.
79. Zheng, H., et al., *Low expression of FHIT and PTEN correlates with malignancy of gastric carcinomas: tissue-array findings.* Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2007. **15**(4): p. 432-40.
80. Giarnieri, E., et al., *Oncosuppressor proteins of fragile sites are reduced in cervical cancer.* Cancer Lett, 2009.

81. Connolly, D.C., et al., *Loss of fhit expression in invasive cervical carcinomas and intraepithelial lesions associated with invasive disease.* Clin Cancer Res, 2000. **6**(9): p. 3505-10.
82. Guerin, L.A., et al., *Decreased fragile histidine triad gene protein expression is associated with worse prognosis in oral squamous carcinoma.* Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(2): p. 158-64.
83. Ropke, M., et al., *Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma.* Pathol Res Pract, 2003. **199**(6): p. 437-44.
84. Kleer, C.G., et al., *Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast.* Mod Pathol, 2001. **14**(3): p. 185-90.
85. Sircar, K., et al., *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.* Am J Surg Pathol, 1999. **23**(4): p. 377-89.
86. Christopher, L.J., et al., *Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans.* Drug Metab Dispos, 2008. **36**(7): p. 1357-64.
87. Daum, O., et al., *Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation.* Virchows Arch, 2005. **446**(4): p. 470-2.
88. Ortiz-Hidalgo, C., B. de Leon Bojorge, and J. Albores-Saavedra, *Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal: a previously unrecognized neoplasm.* Am J Surg Pathol, 2000. **24**(10): p. 1420-3.
89. Emory, T.S., et al., *Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site.* Am J Surg Pathol, 1999. **23**(1): p. 82-7.
90. Brainard, J.A. and J.R. Goldblum, *Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases.* Am J Surg Pathol, 1997. **21**(4): p. 407-16.
91. Ueyama, T., et al., *A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors.* Cancer, 1992. **69**(4): p. 947-55.
92. Appelman, H. and E.B. Helwig, *Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients.* Arch Pathol Lab Med, 1977. **101**(7): p. 373-7.
93. McGrath, P.C., et al., *Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors.* Ann Surg, 1987. **206**(6): p. 706-10.
94. Tworek, J.A., et al., *Stromal tumors of the jejunum and ileum.* Mod Pathol, 1997. **10**(3): p. 200-9.
95. Franquemont, D.W. and H.F. Frierson, Jr., *Proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity and prognosis of gastrointestinal stromal tumors.* Mod Pathol, 1995. **8**(5): p. 473-7.
96. Miettinen, M., et al., *Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review.* Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 478-83.
97. Kimura, M., et al., *[A case of adrenocortical adenoma coexisting with gastrointestinal stromal tumor]*. Hinyokika Kiyo, 2007. **53**(8): p. 551-5.
98. Agaimy, A., et al., *Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors.* Semin Diagn Pathol, 2006. **23**(2): p. 120-9.
99. Ishak, K., et al., *Histological grading and staging of chronic hepatitis.* J Hepatol, 1995. **22**(6): p. 696-9.
100. Gerdes, J., et al., *Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67.* Am J Pathol, 1991. **138**(4): p. 867-73.
101. Panizo-Santos, A., et al., *Predicting Metastatic Risk of Gastrointestinal Stromal Tumors: Role of Cell Proliferation and Cell Cycle Regulatory Proteins.* Int J Surg Pathol, 2000. **8**(2): p. 133-144.

102. Rudolph, P., et al., *Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study*. Hum Pathol, 1998. **29**(8): p. 791-800.
103. Wang, X., et al., *Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors (GIST).* Jpn J Clin Oncol, 2002. **32**(9): p. 347-51.

S-32 - ENDOSKOPİK BALON DİLATASYON TEDAVİSİNİN KULLANILDIĞI NADİR BİR SENDROM

Ebubekir GÜNDEŞ[1]

[1]S.B.Ü. GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM VE ARAŞTIMA HASTANESİ GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ,

Amaç

Bu çalışmanın temel amacı, güncel literatürdeki olguların yanı sıra kliniğimizde tedavi ve takip edilen 10 Plummer-Vinson Sendrom (PVS) olgusunu sunmaktır.

Yöntem

Gastroenteroloji Cerrahi Kliniğinde prospektif kayıtları olan Plummer-Vinson sendromlu 10 olgu incelendi.

Kliniğimize yutma güçlüğü ile başvuran yetişkin (> 18 yaş), baryumlu pasaj grafisi ya da üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus proksimalinde web saptanan ve demir eksikliği anemisi olan hastalar Plummer Vinson Sendromu olarak kabul edildi. Bu kriterleri taşıyan ancak farenks veya özofagus yaralanması, cerrahisi veya radyoterapi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

Hastaların 7'si (% 70) kadın, 3'ü (% 30) erkek olup yaş ortalamaları 47 ± 18 yıl idi. Hastaların tamamında disfaji semptomu mevcuttu. Olguların 6'sında (% 60) grade 1, 3'ünde (% 30) grade 2 ve 1'inde de (% 10) grade 3 disfaji mevcuttu. Disfaji şikayet süreleri ortalama 74.1 ± 81.2 (9–240) ay idi. Hastaların 9'unda (% 90) kilo kaybı mevcuttu.

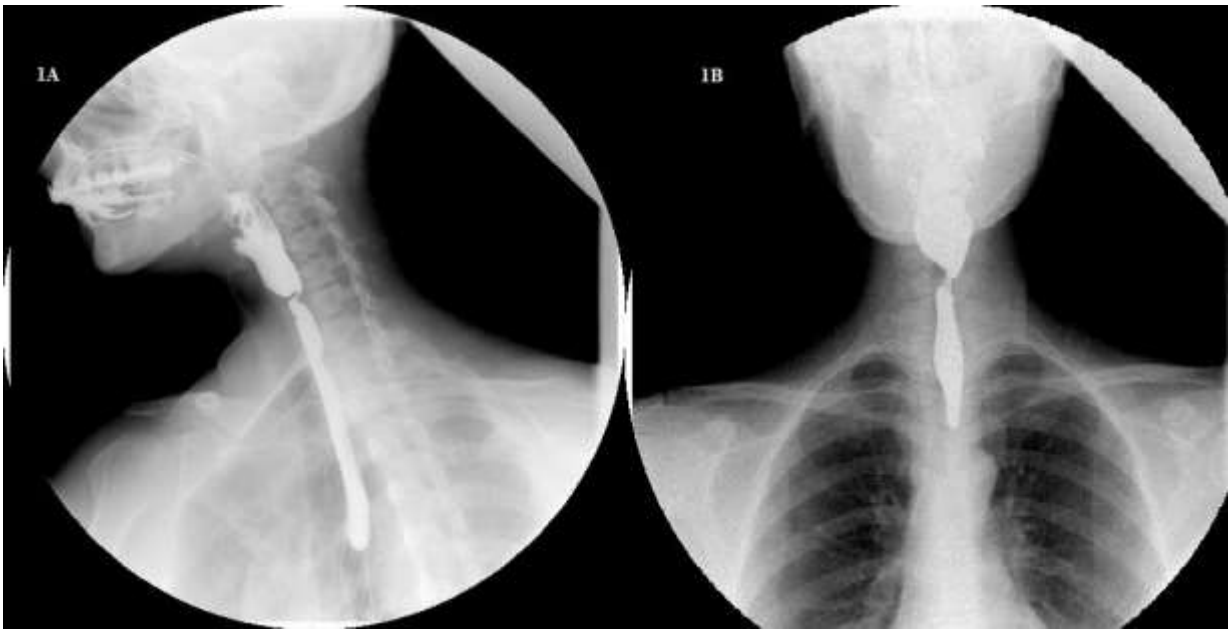
Tüm hastalara endoskopi öncesi baryumlu özofagus pasaj grafi çekildi ve proksimal özefagusta web ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 1). Bu hastalara yapılan özofagoskopide tüm hastalarda servikal özofagusta web saptandı. Tüm hastalara sedoanaljezi altında endoskopik balon dilatasyonu yapıldı. İşlem sonrası hastalarda komplikasyon görülmedi (Şekil 2). İşlem sonrası tüm hastalara oral demir tedavisi başlandı. Tüm hastalarda disfaji şikayetlerinin ortadan kaybolduğu gözlendi.

Oral demir tedavisi öncesi ve sonrasında hastaların laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

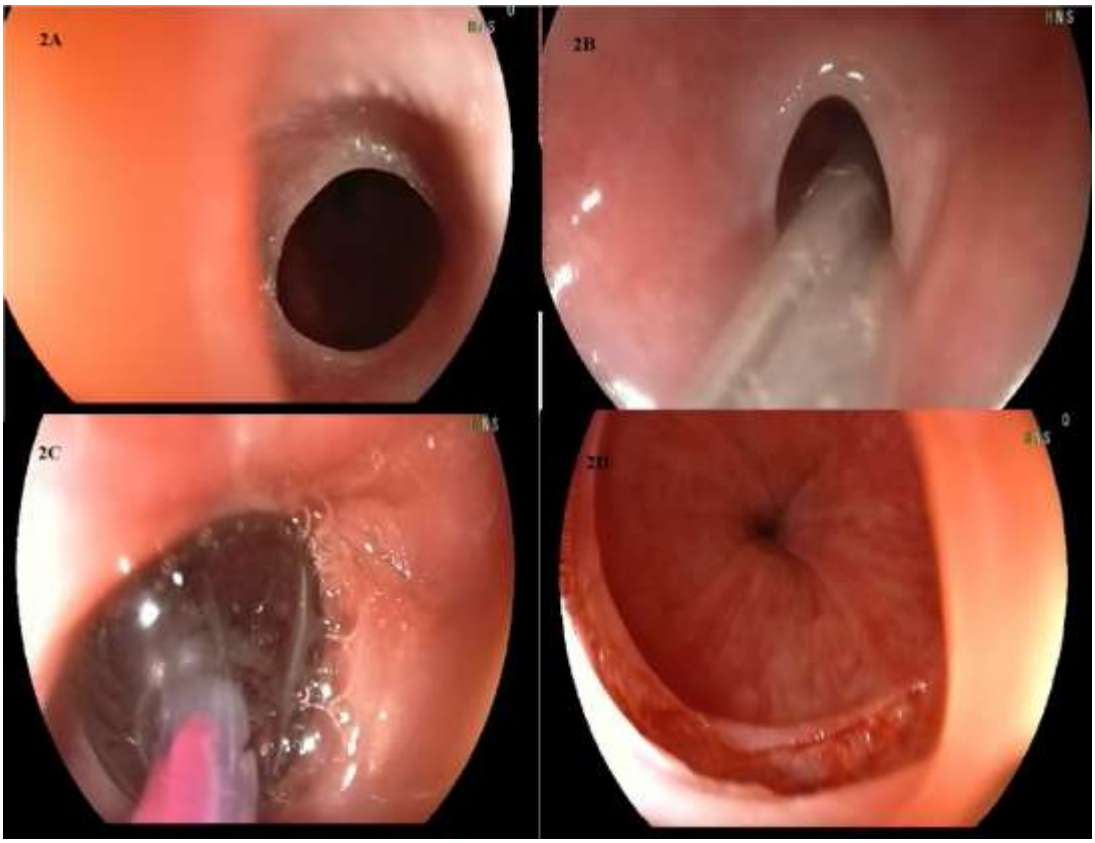
Ortalama takip süresi 29.6 ± 24.4 ay (6-84 ay) olup bu süreçte üç hastada nüks gözlendi. Bu hastalara tekrar balon dilatasyonu yapıldı. Bir hastada takip endoskopinin dördüncü yılında özofagusun alt ucunda skuamöz hücreli karsinom (SCC) saptandı. Klinik olarak radyolojik değerlendirmeyi takiben hasta T3N + idi. Neoadjuvan kemoradyoterapiden sonra hastaya Ivor-Lewis özofagektomi yapıldı. Ameliyat sonrası 12 aylık takipte hastada nüks veya uzak organ metastazı saptanmadı.

Sonuç

PVS nadiren görülen bir klinik durumdur, çoğu bilgi vaka raporlarıyla sınırlıdır. Orta yaşlı kadınlarda sık görülür. Endoskopik balon dilatasyonu ile oral demir replasmanı güvenli, basit ve etkili bir tedavi yöntemidir. PVS prekanseröz bir durum olarak kabul edildiğinden, tedavi sonrası endoskopik takip gereklidir.



Şekil 1



Şekil 2

S-33 - POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN NT-PROBRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEY VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

MEHMET EMİN AYHAN[1], ŞENAY ARIKAN DURMAZ[2]

ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI

ÖZET

Polikistik over sendromlu hastaların NT-proBrain natirüretik peptid düzeyi ve doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Giriş ve amaç:

PKOS'lu kadınlarda ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik foksiyonlarının değerlendirilmesi ileN terminal-probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri arasındaki ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Olgular ve yöntem:

Çalışmaya 32 polikistik over sendromlu (PKOS) hasta (yaş ortalaması:23.4±4.6yıl, vücut kitle indeksi (VKI):23.8 ± 4.8kg/m²) ile yaş ve VKI'sı benzer 30 sağlıklı bayan (yaş:22.9±3.8 yıl, VKI:22.1±2.8 kg/m²) alındı. Antropometrik ölçümler, NT-proBNP, HOMA-IR indeksi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid ve kolesterol düzeyleri, hormon düzeyleri ölçüldü. Ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, doku doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum değerlendirildi. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17 programı ile veriler değerlendirildi. Student t testi, pearson korelesyon testi ve multipl regresyon analizi testleri ile verilerin değerlendirilmesinde kullanıldı. PKOS ve kontrol grubunda p değeri <0.05 olan sonuçlar istatiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

Bulgular:

PKOS'lu grubun NT-proBNP (p=0.04), total testosteron (p=0.005), kolesterol (p=0.02) ve trigliserid düzeyleri (p=0.006) kontrol grubundan yüksekti. PKOS'lu grubun ekokardiyografi ile değerlendirmesinde interventriküler septum kalınlığı (IVSK) (p=0.016) ve aort kökü (AK) (p=0.044) kalınlığı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca PKOS'lu

grupta sol ventrikül mitral kapak E dalga değeri (p=0.039) kontrol grubuna göre kısalmış, sol ventrikül deselerasyon zamanı (p=0.035) kontrol grubuna göre uzamış olarak bulundu. PKOS' lu grubun interventriküler septumunun doku doppler ekokardiyografi ile incelenmesinde Em dalgasının (p=0.004) kontrol grubuna göre kısalmış olduğu saptandı. PKOS' lu bayanlarda multipl regresyon analizi yapıldığında NT-proBNP düzeylerinin VKI, sistolik ve diyastolik tansiyon ve total testosteron düzeylerinden bağımsız olarak yüksek olduğu bulundu. NT-proBNP düzeylerinin yaş (r=0.364, p=0.002), IVSK ölçüm düzeyleri (r=0.299, p=0.02), aort kökü ölçüm düzeyleri (r=0.272, p=0.025) ile pozitif korelasyonu bulundu.

Sonuçlar:

BulgularımızserumNT-proBNP düzeylerinin PKOS'lu genç bayanlarda subklinik kardiyak diyastolik disfonksiyonun erken bir belirteci olarak biyokimyasal kardiyak bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir. PKOS'lu bayanların erken dönemde konvansiyonel ekokardiyografi ve pulced wave doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak incelenmesinin yapılması, sol ventrikül erken diyastolik disfonksiyonun belirlenmesi açısından yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: PKOS, NT-proBNP, doku doppler ekokardiyografi

GENEL BİLGİLER

POLİKSİTİK OVER SENDROMU

TANI KRİTERLERİ

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHR) / American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri 1999 yılından sonra tekrar 2003 yılında revize edilmiştir. Rotterdam 1999 kriterleri arasında kronik anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olması (hiperandrojenizme yol açan diğer hastalıkların dışlanması durumunda hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulgularının olması) olarak belirlenen PKOS tanı kriterleri; 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM kriterlerine göre yeni tanımlamada revize edilmiştir.

Rotterdam ESHRE/ASRM Tanı Kriterleri (2003)

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Tanı için diğer etyolojik hastalıklar ekarte edildikten sonra yukarıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin bulunması gerekmektedir (17).

Klinik olarak yapılan çalışmalarda kronik oligomenore kriteri olarak menseslerin yılda 6-9 veya daha az adet görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hiperandrojenizm varlığı(hirsutizm, akne, androjenik alopesi) veya laboratuvar bulgusu olarak androgenlerin yüksekliği (serum total ve/veya serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (18).

Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (18-19).Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 hirsutizm olarak tanımlanır(Şekil 1.1). Akne(ciltte yağlanma) ve androjenik alopesi hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir.

Polikistik over sendromu düşünülen bayanlarda transabdominal USG'de polikistik over görüntüsü olarak stroma dokusunun artması, büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli her bir overde 2-8 mm çapında10'den daha fazla kistikfolikül izlenmesi ya da over volümünün 10 mL üzerinde olması kabul edilmiştir (20)

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda pitüiter (prolaktinoma, cushing hastalığı) ve adrenal bez hastalıkları (konjenital adrenal hiperplazi) hiperandrojenizme neden oldukları için dışlanmalıdır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun> 200 ng/dL, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'nin>7000 ng/mL olması over /adrenal tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-hidroksi Progesteron (17-OH PRG) düzeyinin erken folliküler fazda<3ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda sentetik adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı ile ölçülen 17-OH PRG seviyesinin> 10 ng/mL olması 21- hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. Polikistik over sendromunda %30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği

görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar.

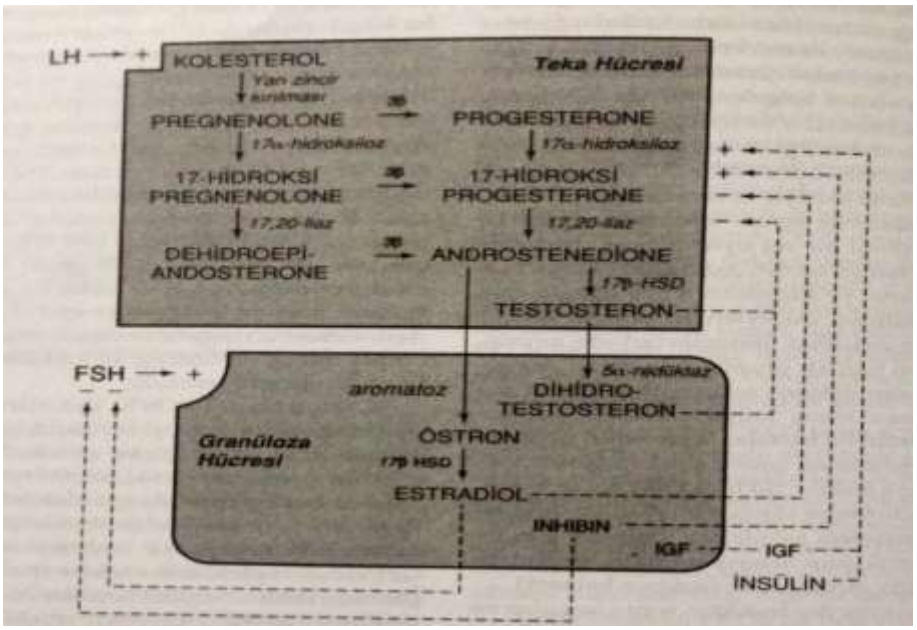
PKOS, adet düzensizliği, amenore, anovulasyon ve hirşutizm gibi birçok klinik bulguya sahip olan endokrinopatidir (21-22). PKOS yanlızca gonadal sistemi etkilemez, son yıllarda PKOS'un tip 2 DM olma riskini arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23). Ayrıca PKOS'un patogenezinde genetik yatkınlık da dikkati çekmiş olupCarey ve arkadaşlarının(24-25)polikistik overleri olan bayan hastalarda yaptıkları bir çalışmada PKOS için yatkınlık genleri tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışmada Mutharasan ve arkadaşları (26) tarafından hiperandrojenizmi olan bayan hastalarda yapılmış ve PKOS yatkınlık genleri tespit edilmiştir.

Govind ve arkadaşlarının(27)yaptığı bir çalışmada PKOS'un familyal geçiş hipotezi öne sürülmüştür. Bu çalışmada 29 PKOS 'lu ve 10 PKOS olmayan hasta alınarak aileleri incelenmiştir. PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin %66'sında, annelerinin % 52'sinde PKOS olduğu ve prevelansın PKOS olmayan kadınların ailelerindeki prevelanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda PKOS'lu kadınların babalarının %21'inde ve PKOS'lu kadınlarınerkek kardeşlerinin %22' inde hiperandrojenizim bulguları olduğu belirlenmiştir.

PATOFİZYOLOJİDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

HİPERİNSÜLİNEMİ VE İNSÜLİN REZİSTANSI
HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-OVER AKS DİSFONKSİYONU
HİPERANDROJENEMİ
LH HİPERSEKRESYONU
OVER-HİPOFİZ AKSI İLE LH HİPERSEKRESYONU İLİŞKİS
OVERDE ENZİMATİK DİSREGÜLASYON
PERİFERİK KORTİZOL METABOLİZMASI ARTIŞ

GONADOTROPİNLERİN VE BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN ROLÜ



Şekil 2. Overin Teka ve Granüloza hücrelerinde sex steroidi üretiminin düzenlenmesi. İnsülin like growth faktör (IGF) ve insülin gibi çeşikli otokrin ve parakrin faktörler artmış 17 α hidroksilaz aktivitesi aracılığı ile androjen üretimini uyaran Lüteinizan hormon (LH) ile sinerjistik çalışır.

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Obezite

Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus

Koroner ve diğer vasküler hastalıklar

Kanserle ilişkisi

Endotel Disfonksiyonu

Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) etkisi

Subklinik ateroskleroz

Sol ventrikül kitlesi artışı ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD

Brain natriüretik peptid (BNP) 17 aminoasitten oluşan bir halka yapısı içeren 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (28). Temel üretim yeri kalp ventrikülleridir, bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve

özgül bir göstergedir. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Natriüretik klirens reseptörü olarak bilinen C-tip reseptörler BNP ile kompleks olusturur ve hücre içine reseptör-peptid kompleksi fagosite edilir. İkinci bir mekanizma olarak içerisinde çinko ihtiva eden ve daha çok böbrek tubüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan endopeptidazlar aracılığıyla parçalanırlar (29).

Serumda NTpro-BNP, BNP'den daha kararlı ve 60-120 dk daha uzun yarı ömüre sahip bir BNP sentez yan ürünüdür (115).BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmistir. BNP hücrelerde granüllerde sadece az miktarda depolanmak ile birlikte BNP salgısının artısında BNP geninin aktivasyonuönemli bir rol oynamaktadır (30-31).

İnsan BNP geni, 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır. Ventriküllerde bulunan miyositler tarafından ilk olarak 134 aminoasitten oluşan pre-pro-BNP sentezlenir. Prepro-BNP daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren pro-BNP bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 76 aminoasitten oluşan N-terminal pro-BNP, diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid yapı meydana gelir (Şekil 3) (32-33). Her iki peptid venöz kapasiteyi arttırır, vasküler tonusu azaltır ve birçok hormonal sistemi inaktive eder [örn: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), endotelinler, sitokinler ve vasopressin] (34-35).

Son 10 yılda yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma, plazma BNP seviyesiyle sol ventrikül disfonksiyonun ciddiyeti arasında yakın korelasyon olduğunu göstermiştir (36-37).

BNP'nin kantitatif ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir göstergedir. New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 1'den 4'e arttıkça ortalama plazma BNP konsantrasyonu da progresif olarak artmaktadır (38).

DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ

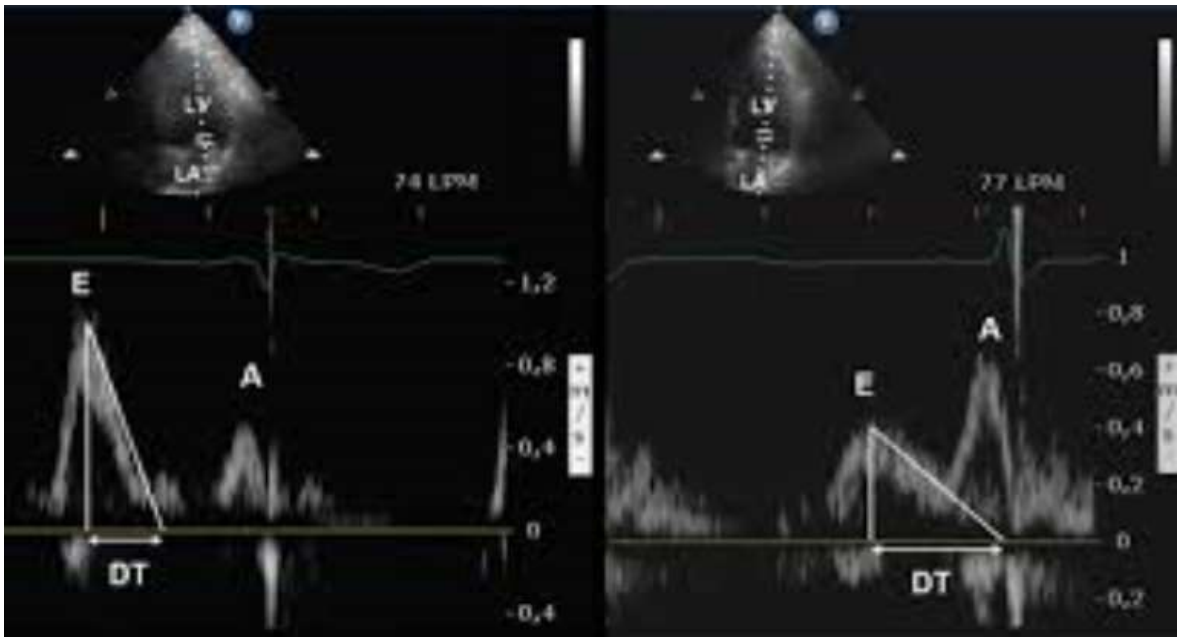
Transmitral pulsed wave doppler akım hızları apikal 4-boşluk yada apikal uzun aks pencerelerden elde edilir ve sol ventrikül doluş hemodinamiğini tanımlayan birçok parametrenin ölçümü yapılabilmektedir.

E: Hızlı erken diyastolik doluş evresi dalga hızı

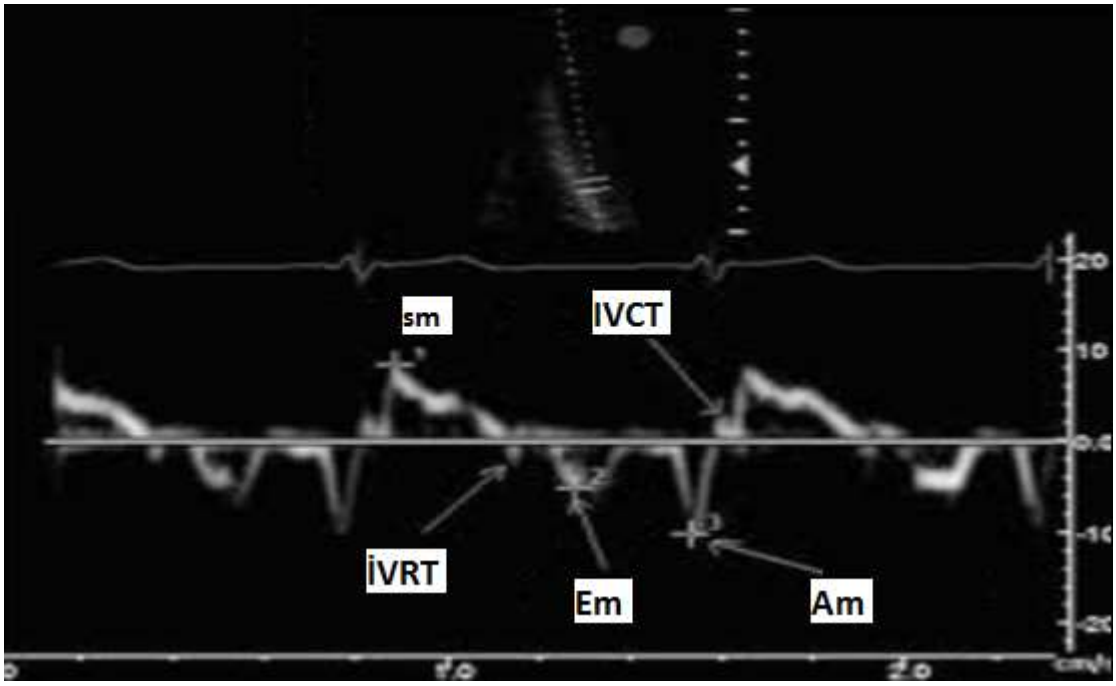
A: Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı

Burada ejeksiyon zamanı (EZ) sol ventrikül sistolünün başlangıcından bitimine kadar geçen süreyi gösterir. Sonrasında gelen izovolumik relaksasyon zamanı (İVRZ) aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamandır. Sol ventrikül çıkış yolu akımının bitiminden transmitral akımının başlangıcına kadar olan süre İVRZ'yi gösterir. Normal değerleri 80±12 msn'dir. E dalgası, hızlı erken diyastolik doluş evresini gösterir. Gevşeme sırasında sol atriyum ve sol ventrikül basınç eğrilerinin kesiştiği noktada mitral kapağın açılmasıyla başlar.

Deselerasyon zamanı (DT) erken diyastolik doluşun ne kadar hızlı sonlandığını gösterir. Bu, E dalgasının tepesinden E dalgasının inen kolunun zemin ile buluştuğu noktaya kadar geçen zaman aralığıdır. DT sol ventrikül kompliyansı azaldıkça kısalır (39). DT'nin normal değeri 150-240 msn'dir. >240 msn üzerindeki değerler relaksasyon bozukluğu ile ilişkilidir. Restrikif bozukluk oluştuktan sonra progressif kısalan bir seyir izleyerek bu süreçte normal olarak da ölçülebilir. DT' nin < 150 msn ölçülmesi ileri restriktif dolum bozukluğunu gösterir. Aort kökünün normal çapı < 38 mm'dir. A dalgası ise atriyal kontraksiyonla ilişkilidir. Sol ventrikülün geç dolum evresini yansıtır. E/A oranı sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılır. Bu oran normalde 1'den büyüktür.



Şekil 4. Mitral kapak akım flowmetre ölçümü. E: Hızlı erken diyastolik doluş evresi dalga hızı, A: Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı, DT: Deselerasyon zamanı (erken diyastolik doluş süresi) LV: Sol ventrikül, LA: Sol atriyum



Şekil 5. İnterventriküler septum doku doppler inceleme. Sm: Sistolik dalga , IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı, IVCT: izovolumik kontraksiyon zamanı, Em:

izovolumik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga, Am: Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga

MATERYAL ve METOD

PKOS'lu bayanlar ile kontrol grubu bayanların çalışmaya alınmakriterleri:

Çalışmamıza, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi 15.01.2013 tarih ve 2013/1 nolu etik kurul kararı ile İç Hastalıkları Kliniği Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine Ekim 2012 ile Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran,18-35 yaş arası premenapozal Rotterdam tanı kriterlerininin 3 parametreden ikisini sağlayan bayan hastalar alındı. Klinik ve endokrinololik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 36 hasta dahil edildi. PKOS tanısı Rotterdam tanı kriterlerine göre oligomenore (men siklusu yılda 6-9 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmi olan ve Ferriman Gallwey (FG) skoru ≥ 8 veya üzerinde olması ile konuldu. Hirsutizm skoru modifiye Ferriman-Gallwey sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'nin altındaki skor normal kabul edilirken, ≥8 üzerinde ölçülen skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi ve USG'de polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması, büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görümü) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Çalışmamız önceden koroner arter hastalığına yönelik tedavi almamış olan, normal hepatik, renal, tiroid fonksiyonlarına sahip olan diyabetes mellitusu, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı olmayan, konjenital adrenal hiperplazisi olmayan, gebe olmayan, periferik vasküler hastalığı olmayan PKOS'lu bayanlar ve sağlıklı kontrollerden oluşturuldu; ayrıca NT-proBNP düzeyini etkileyecek açıklanmayan dispnesi olmayan, β-Bloker, antiaritmik, anti-androjen, antidiyabetik, anti-hiperlipidemik, glukokortikoid ve diğer hormonal ilaç kullanmayan

hastalar çalışmaya alındı. Tüm hasta ve sağlıklı kontrollerin tiroid fonksiyonları, kortizol, lüteinizan hormon (LH) , folliküler stimulan hormon (FSH) düzeyi, östrojen düzeyi, progesteron düzeyi, prolaktin (PRL) düzeyi, dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS), 17 hidroxiprogesteron (17- OHP), total testesteron (TT) düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna ise 17 ile 35 yaş arasındaki 32 sağlıklı kadın dahil edildi. Bu kadınlar klinik olarak normal, normoovulatuar kadınlardı ve vücut kitle indeksi (VKI)' leri PKOS'lu bayanlarla benzerdi. Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, yazılı onam formu alındı. Ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy $(m)^2$) formülüne göre VKI hesaplandı.

Vücut yağ yüzdesi Deurenberg formülü ile hesaplandı. (129)

Deurenberg formülü:

Erişkin yağ yüzdesi % = (1.20 × VKI) + (0.23 × yaş) − (10.8 × cinsiyet) − 5.4

(Cinsiyet: Erkek için 1, bayan için 0 katsayısı alınır)

Bel çevresi ölçümü bir mezro ilearkus kostarum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından yapıldı.Tüm çalışma populasyonunun sistolik ve diastolik tansiyon ölçümleri hastalar yarım saat oturur pozisyonda dinlendikten sonra sol koldan kalp hizasından yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar sol lateral dekubitus pozisyonda yatırılarak (Vivid - Sistem VII cihazı kullanılarak) transtorasik ekokardiyografik incelendi. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal olarak dört boşluk değerlendirildi. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik çapları, sol ventrikül posyerior duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu M-mode yöntemiyle

ölçüldü. Sol atriyum çapları parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluktan transvers ve longitudinal planda ölçüldü. Sol atriyum volümleri de yine parasternal uzun aks ve apikal dört boşluktan elektrokardiyografik olarak P dalgası öncesi atriyum diyastolü ve P dalgasının sonu atriyum sistolü olarak kabul edilerek ölçüldü.

Laboratuvar Testleri:

Tüm kan örnekleri ön koldan antekübital venden sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Açlık plazma NT-proBNP ölçümü için alınan örnekler 4000 devirde 15 dakika süre ile serumları ayırılarak -20 °C derecede saklandı. NT-proBNP ölçümü için tüm serumlar aynı anda NT-proBNP siemens immunate 2000xpi kiti ile enzim kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı ve HOMA-IR >2.5 üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi.

İstatistiksel çalışma:

Bu çalışmada "Statistical Package for the Social Science" (SPSS 17.0) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Tüm sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında independent sample t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson'skorelasyon testi ve multipl regresyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ ve altındaki değerler istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Antropometrik bulgular:

PKOS grubunda yaş ortalaması 23.4 ± 4.6 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 22.9 ±3.8 yıl olarak saptandı. Her iki grup yaş ortalaması açısından benzerdi. VKİ PKOS grubunda

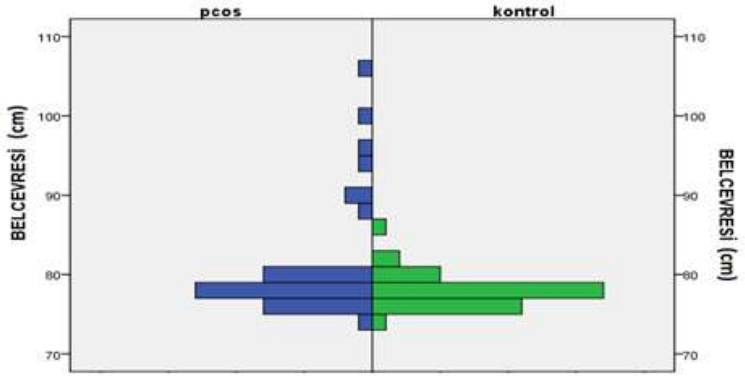
23.8±4.8 kg/m² olarak, kontrol grubunda ise 22.1±2.8kg/m² olarak ölçüldü (p=0.73). Vücut ağırlığı ise PKOS' lu bayanlar grubunda 63.8±12.2 kg olarak, kontrol grubunda ise 60.5±7.74 olarak ölçüldü (p=0.16). Gruplar hem VKİ hem de vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak farklı değildi. PKOS grubunda bel çevresi 80.6±7.36 cm, kontrol grubunda bel çevresi 77.5±2.0 cm olarak saptandı. Yalnız PKOS grubu ile kontrol grubu arasında bel çevresi ölçümü açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.018).

Tablo 1. PKOS'lu bayanlar grubu ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri

	PKOS grubu n: 36	**Kontrol grubu** n:32	**P değeri**
Yaş (yıl)	23.4 ± 4.6	22,9 ± 3.8	AD
VKİ (kg/m²)	23.8 ± 4.8	22.1 ± 2.8	AD
Boy (cm)	163,08 ± 5.2	164,24 ± 4.7	AD
Vücut ağırlığı (kg)	63.8 ± 12.2	60.5 ± 7.74	AD
Yağ yüzdesi (%)	28.55 ± 6.24	26.44 ± 3.82	AD
Bel çevresi (cm)	80.6 ± 7.36	77.5 ± 2.0	p=0.018

Yağ dağılımını gösteren bel çevresi PKOS'lu bayanlarda 80.65 ± 7.36 cm, kontrol grubunda ise 77.59 ±2.06 cm olarak ölçüldü. Her iki grubun bel çevresi ölçüm değerlerinde istatiksel olarak farklılık saptandı (p=0.018).

Vücut yağ ölçümlerinde yağ yüzdesi PKOS'lu bayanlar grubunda% 28.55 ± 6.24 olarak, kontrol grubunda ise % 26.44±3.82 olarak ölçüldü. Grupların yağ yüzdesi değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 7. PKOS' lu bayanlar ile kontrol grubu bayanların belçevresi ölçüm değerleri

Kan Basıncı:

PKOS'lu hastaların sistolik kan basıncı 99,0±7.4 mmHg , diastolik kan basıncı 64.8 ± 5.0 mmHg olarak ölçüldü. Kontrol grubunun sistolik kan basıncı 100.0±7.4mmHg, diastolik kan basıncı 64 ± 4.9mmHg olarak ölçüldü. Her iki grubun sistolik (p=0.53)ve diastolik kan basınçları (p=0.49) arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Laboratuvar Tetkikleri :

PKOS'lu bayanlarda glukoz 89.9 ± 11.3 mg/dl , üre 22 .3± 5.3 mg/dl , kreatinin 0.7 ± 0.11 mg/dl , AST 20 ± 7.2 U/L , ALT 18 ± 13 U/L , Total kolesterol 177.2 ± 26.3 mg/dl, HDL 54 ± 12.34 mg/dl, LDL 105 ± 23.40 mg/dl, TG 110.8 ± 42.3mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubu bayanlarda glukoz 86.1 ± 12 mg/dl , üre 24.6 ± 6.4 mg/dl , kreatinin 0.6± 0.12 mg/dl , AST 20.7 ± 9.7 U/L , ALT 17 ±15.1 U/L , Total kolesterol 161.2 ± 30.6 mg/dl, HDL 55.9 ± 12.9 mg/dl, LDL 94.3 ± 24.5mg/dl, TG 81.8 ± 39.9mg/dl olarak tespit edildi. PKOS' lu bayanlar ile kontrol grubunundaki bayanlar arasında karaciğer fonksiyon testleri, böbrek

fonksiyon testleri, HDL ve LDL düzeyleri arasında yapılan analizde istatiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Kan total kolesterol (p=0.02) ve trigliserid (p=0.006) düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 2. PKOS'lu bayanlar grubu ve kontrol grubunun karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve lipid ve kolesterol düzeyleri

	PKOS grubu n:36	**Kontrol grubu n:32**	**p değeri**
Glukoz (mg/dl)	89.9 ± 11.3	86.1 ± 12	AD
Üre (mg/dl)	22 .3± 5.3	24.6 ± 6.4	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.7 ± 0.11	0.6± 0.12	AD
AST(U/L)	20 ± 7.2	20.7 ± 9.7	AD
ALT (U/L)	18 ± 13	17 ±15.1	AD
TotalKolesterol (mg/dl)	177.2 ± 26.3	161.2 ± 30.6	P=0.02
HDL(mg/dl)	54.8 ± 12.3	55.9 ± 12.9	AD
LDL (mg/dl)	105.4 ± 23.5	94.3 ± 24.5	AD
Trigliserid (mg/dl)	110.8 ± 42.3	81.8 ± 39.9	P=0.006

AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, HDL: Yüksek Dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük Dansiteli Lipoproteinkolesterol, AD: Anlamlı değil

Hormon düzeyleri:

NT-proBNP Düzeyleri:

PKOS grubunda NT-ProBNP 78.10 ± 128.01 pg/ml, kontrol grubunda NT-ProBNP 31.43±12.60 pg/ml olarak ölçüldü.

Diğer Hormon Düzeyleri

PKOS'lu bayanlarda büyüme Hormonu 3.15 ± 6.75 ng/ml, C peptid 2.74±2.08 ng/ml, Östradiol 92.23±80.40 pq/ml, FSH 5.20 ± 2.46 mIu/ml, insülin 13.80±12.88 mIu/ml, kortizol 14.28 ± 6.74 µg/dl, LH 9.44 ± 9.96 mIu/ml, progesteron 1.52±3.13 ng/ml, prolaktin 15.33 ± 12.97 ng/ml, serbest T3 3.18 ± 0.42 pg/ml, serbest T4 1.11 ± 0.13 ng/dl, TSH 1.50 ± 0.65 mIU/ml, testesteron 50.64 ± 25.78 ng/dl, ACTH 20.37 ± 12.25 pg/ml, DHEAS 224.82 ± 112.02 µg/dl, 17-OH PRG 89.42 ± 60.81 ng/dl, HOMA-IR: 3.17 ± 3.09, LH/FSH:1.88 ± 1.46 olarak ölçüldü.

Kontrol grubundaki bayanlarda ise büyüme Hormonu 1.54 ± 2.41 ng/ml, C peptid 4.47 ± 11.52 ng/ml, Östradiol 106.64 ± 86.87 pg/ml, FSH 5.79 ± 4.32 mIu/ml, insülin 18.46 ± 16.99 mIu/ml , kortizol 12.12 ± 4.52 µg/dl, LH 8.43 ± 7.73 mIu/ml, progesteron 1.85 ± 2.98 ng/ml, prolaktin 13.80 ± 5.89 ng/ml, serbest T3 3.27 ± 0.35 pg/ml, serbest T4 1.14 ± 0,13 ng/dl, TSH 1.87 ± 2.41 mIU/ml , testesteron 34.86 ± 19.45 ng/dl, ACTH18.14 ± 9.59 pg/ml, DHEAS 238.55 ± 118.75 µg/dl, 17-OH PRG 73.74 ± 62.38 ng/dl, HOMA-IR: 4.09 ± 4.26 , LH/FSH:1.71 ± 1.17 olarak ölçüldü.HOMA-IR ve LH/FSH oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 3. PKOS'lu bayanlar grubu ve kontrol grubunun hormon değerleri

	PKOS grubu (n:36)	**Kontrol grubu (n:32)**	**p değeri**
NT-proBNP (pg/ml)	78.10 ± 128.01	31.43 ± 12.60	P=0.04
Total Testesteron(ng/dl)	50.64 ± 25.78	34.86 ± 19.45	P=0.005
Büyüme horrmonu (ng/ml)	3.15 ± 6.75	1.54 ± 2.41	AD
C-Peptid (ng/ml)	2.74 ± 2.08	4.47 ± 11.52	AD
Östradiol (pg/ml)	92.23 ± 80.40	106.64 ± 86.87	AD
FSH (mIu/ml)	5.20 ± 2.46	5.79 ± 4.32	AD
İnsülin (mIu/ml)	13.80 ± 12.88	18.46 ± 16.99	AD
Kortizol (µg/dl)	14.28 ± 6.74	12.12 ± 4.52	AD
LH (mIu/ml)	9.44 ± 9.96	8.43 ± 7.73	AD
Progesteron (ng/ml)	1.52 ± 3.13	1.85 ± 2.98	AD
Prolaktin (ng/ml)	15.33 ± 12.97	13.80 ± 5.89	AD
Serbest T3 (ng/ml)	3.18 ± 0.42	3.27 ± 0.35	AD
Serbest T4 (pg/ml)	1.11 ± 0.13	1.14 ± 0,13	AD
TSH (mIU/ml)	1.50 ± 0.65	1.87 ± 2.41	AD
ACTH (pg/ml)	20.37 ± 12.25	18.14 ± 9.59	AD
DHEAS (µg/dl)	224.82 ± 112.02	238.55 ± 118.75	AD
17-OH PRG (ng/dl)	89.42 ± 60.81	73.74 ± 62.38	AD
HOMA-IR	3.17 ± 3.09	4.09 ± 4.26	AD
LH/FSH	1.88 ± 1.46	1.71 ± 1.17	AD

FSH: Folliküler Stimulan Hormon, LH: Lüteinizan Hormon, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEAS: Dehidroepiandrostenodion Sülfat , 17-OH PRG: 17-Hidroksiprogesteron, NT-proBNP: N-Terminal probrain peptid, HOMA-IR:homeostatic model assessment insülin resistance (hemostatik insülin rezistansı modeli), AD: Anlamlı Değil

Ekokardiyografi ve Doku doppler ekokardiyografi bulguları :

PKOS'lu bayanlarda yapılan pulsed wave doku doppler ekokardiyografi bulgularında interventriküler septum kalınlığı (İVSK): 7.62 ± 1.08 mm, sol atriyum genişliği (LAG): 29.0 ± 3.91 mm, sol ventrikül enddiastolik çapı (LVEDÇ): 42.16 ± 5.73 mm, solventrikul endsistolik çapı (LVESÇ): 27.37 ± 7.60 mm, ejeksiyon fraksiyonu % (EF): 65.67 ± 8.85 , aort kökü (AK): 25.32 ± 3.91 mm, izovometrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga (E): 91.59 ± 26.24 m/sn, Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı (A) : 60.56 ± 14.99 m/sn, E/A :1.62 ± 0.45, Deselerasyon zamanı (erken diyastolik doluş süresi (DT) :193.16 ±63.56 msn, Em:12.27 ± 2.11 cm/sn, Am : 9.43 ± 2.58 cm/sn , Sm: 10 ± 1.69 cm/sn, E/Em: 9.96 ± 1.75, posterior duvar kalınlığı (PDK): 8.05 ± 3.58 mm olarak ölçüldü.

Kontrol grubu bayanlarda yapılan pulsed wave doku doppler ekokardiyografi bulgularında interventriküler septum kalınlığı (İVSK): 7.05 ± 0.86 mm, sol atriyum genişliği (LAG): 28.56 ± 2.83 mm, sol ventrikül enddiastolik çapı (LVEDÇ): 43.89 ± 4.83 mm, solventrikul endsistolik çapı (LVESÇ): 27.18 ± 6.83 mm, ejeksiyon fraksiyonu % (EF): 66.56 ± 8.17, aort kökü (AK): 23.7 ± 2.49 mm, izovolumetrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga (E): 102.72 ± 18.63 cm/sn, Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı (A) : 67.88 ± 18.04 cm/sn, E/A :1.58 ± 0.41, Deselerasyon zamanı (erken diyastolik doluş süresi (DT) :164.24 ±51.59 msn, Em:13.86 ± 2.43 cm/sn, Am : 9.08 ± 1.90 cm/sn, Sm: 10.4 ± 1.4 cm/sn, E/Em: 10.29 ± 1.62, posterior duvar kalınlığı (PDK): 7.56 ± 3.60 mm olarak ölçüldü. PKOS' lu bayanlar ile kontrol grubu arasında yapılan istatiksel analizde IVSK (p=0.016), aort kökü (p=0.044), E değeri (p=0.039), Em değeri (p=0.004), deselerasyon zamanı (p=0.035) arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 4. PKOS'lu bayanlar grubu ve kontrol grubunun pulced wave doku doppler değerleri

	PKOS grubu n:36	**Kontrol grubu n:32**	**p değeri**
İVSK (mm)	7.62 ± 1.08	7.05 ± 0.86	P=0.016
LAG (mm)	29.0 ± 3.91	28.56 ± 2.83	AD
LVEDÇ (mm)	42.16 ± 5.73	43.89 ± 4.83	AD
LVESÇ (mm)	27.37 ± 7.60	27.18 ± 6.83	AD
EF%	65.67 ± 8.85	66.56 ± 8.17	AD
AK (mm)	25.32 ± 3.91	23.7 ± 2.49	0.044
E (m/sn)	91.59 ± 26.24	102.72 ± 18.63	0.039
A (m/sn)	60.56 ± 14.99	67.88 ± 18.04	AD
E/A	1.62 ± 0.45	1.58 ± 0.41	AD
DT (msn)	193.16 ±63.56	164.24 ±51.59	0.035
Em (cm/sn)	12.27 ± 2.11	13.86 ± 2.43	0.004
Am (cm/sn)	9.43 ± 2.58	9.08 ± 1.90	AD
Sm (cm/sn)	10.0 ± 1.69	10.4 ± 1.4	AD
E/Em	9.96 ± 1.75	10.29 ± 1.62	AD
PD (mm)	8.05 ± 3.58	7.56 ± 3.60	AD

İVSK: interventriküler septum kalınlığı, LAG: sol atriyum genişliği, LVEDÇ: sol ventrikül enddiastolik çapı, LVESÇ: sol ventrikul endsistolik çapı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, AK: aort kökü, E: izovolumetrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga, A: Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı, DT: Deselerasyon Zamanı (Erken diyastolik doluş süresi), Sm: Sistolik dalga, Em: izovometrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga, Am: Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga, PD: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı

PKOS' lu bayanlarda istatiksel multipl regresyon analizi yapıldığında NT-proBNP düzeylerinin yaş, VKI, sistolik ve diyastolik tansiyonve total testesteron düzeylerinden bağımsız olarak istatiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo 5. NT-proBNP düzeyleri ile yaş, VKI, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, testesteron, DHEAS multipl regresyon analizi

	Beta değeri	P değeri
NT-proBNP (pg/ml)	-0,311	0,652
VKI (kg/m2)	-0,230	0,101
Sistolik tansiyon (mmHg)	0,022	0,089
Diyastolik tansiyon (mmHg)	0,150	0,867
Total Testeron (ng/dl)	-0,305	0,249
Yaş (yıl)	0,256	0,652

DHEAS: Dehidroepiandrosteodion Sülfat, VKI: Vücut Kitlesi İndeksi

Çalışmamızda NT-proBNP düzeyleri ile yaş (r=0.364, p=0.002), LDL düzeyleri (r=0.262, p=0.032), IVSK ölçüm düzeyleri (r=0.299, p=0.02), aort kökü ölçüm düzeyleri (r=0.364, p=0.002), (r=0.277, p=0.025) ile anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 6. NT-proBNP düzeyleri ile yaş ,LDL,IVSK,ve aort kökü ölçüm düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi

	r değeri	**p değeri**
Yaş	0.364	0.002
LDL	0.262	0.032
IVSK	0.299	0.02
Aort Kökü	0.277	0.025

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, IVSK: İnterventriküler septum kalınlığı

TARTIŞMA

PKOS genç bayanlarda yalnızca fertilite sorunu oluşturan bir hastalık olmayıp aynı zamanda kardiyak patolojiler ile de ilişkilidir. Başlıca koroner arter hastalığına yatkınlık yaratmakla birlikde kalp ventriküllerinde yapısal değişiklikler görülmektedir. Bu nedenle PKOS da kardiyovasküler riskleri erken dönemde gösterebilecek yeni markırlara ihtiyaç vardır. NT-proBNP ventriküllerden salınan bir molekül olduğundan, kan dolaşımında uzun süre bulunur ve kolayca ölçülebildiğinden ventriküler disfonksiyonu belirlemede önemli bir parametredir.Çalışmamızda PKOS grubunda NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuş olup PKOS'lu bayanlarda kardiyak fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesi olabilir. Literatürde PKOS'da NT-proBNP düzeyleri ile ilgili iki çalışma mevcut olup çalışmalardan biri adelosanlar üzerinde diğer çalışma ise PKOS' lu erişkin bayanlarda yapılmıştır. Çelik ve arkadaşlarının (10)PKOS'lu erişkin bayanlarda yaptıkları çalışmada

serum NT-proBNP düzeylerinin PKOS' lu kadınlarda arttığı gösterilmiştir.Adolesanlarda yapılan diğer çalışmada ise PKOS'lu grup ile kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri karşılaştırılmış her iki grup arasında bir farklılık gösterilememiştir (40).

PKOS'lu bayanlarda insülin direncinin mensturel düzensizlik ve hiperandrojenizm ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (41). PKOS'lu bayanların %50' sinde insülin direnci mevcuttur. PKOS' da insulin direncinin patogenezindeserin/treonin enzim aktivitesinin artışı ile insülin reseptöründe serin fosforilasyonun arttığı ve bu durumun hem insülin direncine yol açtığı hem de androjen sentezinde kilit rol oynayarak andorejen sentezini arttırdığı gösterilmiştir (42). PKOS'lu bayanlarda insülin direncine yönelik pioglitazon ile tedavinin mensturel siklusları düzenlediği, hiperandrojenizmin klinik belirtilerini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (43). Çalışmamızda ise PKOS'lu genç kadınlarda insulin direncini gösteren HOMA-IR değerinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Ayrıca calışmamızda PKOS grubunda NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna göre artışı yaş, sistolik ve diyastolik tansiyon, hiperandrojenizm, VKI ve insülin direncinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Daha önceden yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerle NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da NT-proBNP düzeylerinin, IVSK (r=0.299, p=0.02), aort kökü ölçüm düzeyleri (r=0.364, p=0.002) ile pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi. PKOS'lu kadınlardaNT-proBNP ölçümlerinin kardiyak riskin önlenmesinde erken dönemde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.Ekokardiyografi maliyeti yüksek ve zaman alıcı bir yöntemdir. NT-proBNP kalp yetersizliği için pratik kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir bir markırdır. Bu yüzden NT-proBNP ölçümü PKOS olan bayanlarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmede yarar sağlayabilir ve PKOS' lu hastalarda kardiyak ultrasitrüktirel yapıdaki bozulmayı erken dönemde göstermede değerli olabilir.

Bizim çalışmamızda NT-proBNP düzeylerinin serum testesteron düzeyleri, kan basıncı, yaş, kan lipid düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisiz saptanmış olması NT-proBNP artışında sorumlu başka faktörlerin önemini göstermektedir. Bu konuyu aydınlatacak patofizyolojik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çalışmamızda gösterilen en önemli bulgulardan biri PKOS'da sistolik fonksiyonlar etkilenmemektedir. Bununla birlikte PKOS grubunda kan basıncının kontrol grubuna göre farklı olmamasına rağmen interventriküler septum kalınlığı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. İVSK ile NT-proBNP (r=0.262 ; p=0.032) arasında pozitif korelasyon olması PKOS grubunda İVSK artışı nedeniyle NT-proBNP'nin kardiyak sekresyonunun artışına yol açıyor olabiliceği düşüncesini kuvvetlendirmektedir. Çalışmamız ilk kez doku doppler inceleme kullanılarak yapıldığı için önem arz etmektedir. Daha önceden yapılan iki çalışmada da standart ekokardiyografi kullanılmış olup valvülopati ve mitral valv prolapsusu gibi subklinik kardiyak anomaliler gözardı edilmiştir. Bu subklinik kardiyak anomaliler nedeniyle bahsedilen çalışmalarda NT-proBNP düzeyleri etkilenmiş olabilir. Çalışmamızda PKOS grubu ile kontrol grubu bayanların ekokardiografi ve doku doppler ekokardiyografi ile incelenmesinde subklinik kardiyak anomali saptanmadı. Doku doppler ekokardiyografi diastolik disfonksiyonu değerlendirmede konvansiyonel ekokardiyografi ile incelemeden daha değerli bir yöntemdir. Selçoki ve arkadaşlarının (44) yaptığı bir çalışmada PKOS'da konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırılmıştır. Ancak PKOS grubu ve kontrol grubunda bulgular benzer bulunmuş olup anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Tiras ve arkadaşları (45) ise PKOS'da diyastolik disfonksiyon olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada PKOS da izovolumetrik relaksasyon zamanında uzama, mitral E dalga değeri ve A dalga değerindeazalma, pre-ejeksiyon zamanında uzama, ejeksiyon fraksiyonun da PKOS da kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tiras ve arkadaşlarının bu çalışmasında deselerasyon zamanı ve E/A oranında bir farklılık saptamamışlardır. Tekin ve arkadaşları da (46) PKOS' da ekokardiyografik ölçümlerde fark bulamadılar. PKOS' da yapılan bu çalışmaların hiçbirinde NT-proBNP düzeyleri çalışılmamıştır. PKOS tanısının üç kriterden iki kriteredayandırılmış olması PKOS'da bazı fenotipik özelliklerin çalışmalarda bias yarattığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalar ortalama 22.3 yaşında olup genç, non-obez PKOS'lu hastalardan oluşmaktaydı. Diyastolik disfonksiyonun erken dönemde saptanmış olması genç PKOS'lu kadınların bu anlamda riskli olduğunu göstermektedir. PKOS grubu ile kontrol grubunun kardiyak interventriküler septumunun doku doppler ekokardiyografi ile incelenmesinde Em değerinin (p=0.004) gruplar arasında istatiksel anlamlı bir farklılığı olduğu saptandı. PKOS'lu bayanlarda doku doppler ekokardiyografi parametrelerinden interventriküler septum Em dalga velositesinin kontrol grubuna göre azalmış olarak saptanması PKOS'lu bayanlarda subklinik diyastolik disfonksiyonunun erken bir bulgusu olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS'lu hastalarda DT'de uzama ve kısalmış Em düzeyleri erken diyastolik disfonksiyonun habercisi olabilir. Bu durum PKOS' lu hastalardaki kardiyak disfonksiyon mortalite ve morbiditeyi arttırıyor olabilir. Çalışmamızda PKOS'lu genç kadınlarda deselerasyon zamanı kontrol grubundan uzun bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda ekokardiyografik bulguları değerlendiren Yarali ve arkadaşları (47) PKOS da erken diyastolde düşük pik mitral akım velositesi, erken ve geç mitral akım velositeleri arasında düşük orantıolduğunu gösterdiler. Sol ventrikül deselerasyon zamanınında uzamanın yanısıra ayrıca izovolumik relaksasyon zamanının da uzadığını ve bu yüzden PKOS'lu kadınlarda non-restriktif tip diyastolik disfonksiyon geliştiğini gösterdiler. Çalışmamızda deselerasyon zamanının uzaması PKOS'da subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken bir göstergesidir. Bu nedenle PKOS' lu hastalarda deselerasyon zamanı rutin olarak ölçülmelidir. Literatürde Erdoğan ve arkadaşlarının (48) yaptığı benzer bir çalışmada sol ventrikül deselarasyon zamanının PKOS'lu bayanlarda kontrol

grubuna göre uzamış olduğu saptanmış ve PKOS'un sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca literatürde sol ventrikül deselerasyon zamanı uzamasının sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkisi olabileceği yapılan diğer bir kaç çalışmada öne sürülmüştür(49-50). PKOS'lu bayanlarda kontrol grubu bayanlara göre deselarasyon zamanındaki bu uzamanın; subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız genç PKOS'lu kadınlarda yapılmış olması erken dönemde kardiyak diyastolik disfonksiyonu göstermede önemli olabilir. Reprodüktif çağın ileri evrelerinde ya da postmenapozal dönemde kardiyak fonksiyonların nasıl etkilendiğine yönelik çalışmalar ayrıca yapılmalıdır.

Çalışmamızda PKOS'lu bayanlarda kontrol grubu bayanlara göre aort kökü ölçümlerinin artmış olduğu saptandı. NT-proBNP düzeylerinin de aort kökü ölçüm düzeyleri ile (r= 0.272; p= 0.025) pozitif korelasyonu mevcuttur. Aort kökünde genişleme PKOS'lu hastalarda aort yetersizliğinin ve hipertansiyonun erken habercisi olabilir. Aort kökündeki genişleme sol ventrikül ultrasitrüktürel yapının değişmesine ve NT-proBNP'nin ventriküllerden salınımına neden olabilir. Literatürde PKOS'lu bayanlarda aort kökü ölçümü ile ilgili yapılan bir çalışma mevcut değildir. Rodriguez ve arkadaşlarının (51) yaptığı bir çalışmalarda aort kökünde genişlemenin sol ventrikül sistolik disfonksiyon ile ilişkisi olabileceği sol ventrikül volümünü arttıran durumların aort kökünde istatiksel olarak anlamlı genişlemeye yol açtığı gösterilmiştir.Bizim çalışmamızda PKOS'lu bayanlarda kontrol grubu bayanlara göre aort kökünde istatiksel olarak anlamlı tespit edilen bu farklılığın PKOS'lu bayanların kardiyak deselerasyon zamanının uzamasına sekonder sol ventrikül völüm yükünün artmasının mı yol açtığı veya PKOS'lu bayanlarda sol ventrikül völüm yükünü arttıran başka bir patofizyolojik sürece bağlı olarak deselerasyon zamanında uzama olmasının mı yol açtığı bilinmemektedir. Aort kökünde kontrol grubuna göre istatiksel anlamlı bir farklılık oluşturan genişlemenin tespit edilmiş olması PKOS ile ilgili diğer araştırmalara yön gösterici bir rol taşıyabilir. Yine Rayakkah ve arkadaşlarının (52)yaptığı bir çalışmada aort kökünde genişlemenin ve hafif aortik regurjitasyonun; hipertansiyonun erken bir bulgusu olabileceği ileri sürülmüştür. PKOS'lu hastalarda Azevedo ve arkadaşlarının (53)yaptığı bir çalışmada hipertansiyon sıklığının kontrol grubu bayanlara göre istatiksel olarak anlamlı artmış olduğu gösterilmiştir.Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu bayanlar ile kontrol grubu

bayanlar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

PKOS'lu bayanlarda subklinik ateroskleroz riskinin artmış olduğuyapılan bir çalışmada gösterilmiştir (54).Ayrıca benzer şekilde Wild ve arkadaşlarının (55) yaptığı başka bir çalışmada PKOS'ta lipid anormallikleri, total kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit artışı da gösterilmiştir. Çalışmamızda Wild ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak PKOS'lu grubun trigliserid (p=0.006), total kolesterol (p=0.02) düzeyleri kontrol grubuna göre artmış düzeyde bulunmuştur. Literaratürde PKOS' da lipid profili düzeylerinde anormallikler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.Maitra ve arkadaşlarının (56) yaptığı bir çalışmada PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre trigliserid düzeylerinin arttığını ve HDL düzeylerinin daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak Dror ve arkadaşları (57) yaptığı bir çalışmada PKOS'lu bayanlarda trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda vaka sayısı kısıtlı olup daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. PKOS'lu kadınlar tedavi öncesi dönemde değerlendirilmiş olup tedavi sonrası NT-proBNP düzeylerinin değerlendirilmesi için yeni çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastaların uzun dönem takipleri yapılamamıştır. PKOS da metabolik süreç tüm reprodüktif çağ boyunca devam ettiğinden PKOS' lu bayanlarda uzun dönem metabolik sürecin takibine yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada NT proBNP düzeylerinin PKOS'lu bayanlarda erken dönemde kardiyak diyastolik disfonksiyonun erken bir belirteci olarak biyokimyasal kardiyak bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir. PKOS'lu bayanların erken dönemde konvansiyonel ekokardiyografi ve pulced wave doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak incelenmesinin yapılması, sol ventrikül erken diyastolik disfonksiyonun belirlenmesi açısından yararlı olabilir.

SONUÇLAR

1.Çalışmamızda PKOS grubunda NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu.NT-proBNP, PKOS'lu bayanlarda kardiyak fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesi olabilir vekardiyak fonksiyonları değerlendirmede yarar sağlayabilir.PKOS' lu hastalarda kardiyak ultrasitrüktirel yapıdaki bozulmayı erken dönemde göstermede değerli olabilir.

2.Çalışmamızda PKOS grubunda NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna göre artışı yaş, sistolik ve diyastolik tansiyon, hiperandrojenizm, VKI ve insülin direncinden bağımsızdır.Bu durum PKOS'da NT-proBNP artışında sorumlu başka faktörlerin önemini göstermektedir.

3. NT-proBNP düzeylerinin, LDL (r=0.262, p=0.032), IVSK (r=0.299, p=0.02), aort kökü ölçüm düzeyleri (r=0.364, p=0.002) ile pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi. PKOS'lu kadınlardaNT-proBNP ölçümlerinin kardiyak riskin önlenmesinde erken dönemde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

4. PKOS' da sistolik fonksiyonlar etkilenmemektedir. Bununla birlikte PKOS grubunda kan basıncının kontrol grubuna göre farklı olmamasına rağmen interventriküler septum kalınlığı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur.

5. İVSK ile NT-proBNP (r=0.262 ; p=0.032) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PKOS grubunda İVSK artışı,NT-proBNP'nin kardiyak sekresyonunun artışı ile ilişkili olabilir.

6. PKOS'lu hastalarda ekokardiyografide DT de uzama ve E değerinde kısalma saptanmıştır. Bu bulgular PKOS'da erken bir diyastolik disfonksiyonun habercisi olabilir.

7. PKOS'lu bayanlarda kontrol grubu bayanlara göre aort kökü ölçümlerinin artmış olduğu saptandı ve NT-proBNP düzeylerinin ile aort kökü ölçüm düzeyleri arasında (r= 0.272; p= 0.025) pozitif korelasyon olduğugörüldü.

8. PKOS'lu grubun trigliserid (p=0.006), total kolesterol (p=0.02) ve LDL (p=0.06) düzeyleri kontrol grubuna göre artmış düzeyde bulundu. PKOS'da görülen lipid anormallikleri subklinik ateroskleroz riskini arttırabilir.

KAYNAKLAR

1- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S and Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2434-8.

2- Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1996; 335: 657–8

3. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 66–71.

4. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774–800.

5. Fenkci IV, Serteser M, Fenkci S, Kose S. Paraoxonase levels in women with polycystic ovary syndrome. J Reprod Med 2007; 52: 879-83.

6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.

7. Wild RA, Grubb BG, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. Fertil Steril 1990; 54:255-9.

8. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol 2004;29:707-69.

9. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. J Biol Chem 1997;272:20545–20554.

10. Onder Celik, Ibrahim Sahin, Nilufer Celik, Seyma Hascalik1, Lezzan Keskin, Hamdi Ozcan, Ahmet Uckan and Feridun Kosar Diagnostic potential of serum N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide level in detection of cardiac wall stress in women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional comparison study Human Reproduction Vol.22, No.11 pp. 2992–2998, 2007

11. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 7: CD007506.

12. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548 –6.

13. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis P.C.M. de Groot, O.M. Dekkers, J.A. Romijn, S.W.M. Dieben, and F.M. Helmerhorst Department of Gynecology and Reproductive Medicine, Leiden University Medical Center

14. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanovà L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3696-701. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5621

15. Wang ET, Ku IA, Shah SJ, Daviglus ML, Schreiner PJ, Konety SH, Williams OD, Siscovick D, Bibbins-Domingo K. Polycystic ovary syndrome is associated with higher left ventricular mass index: the CARDIA women's study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec;97(12):4656-62.

16. Stein IF. Leventhal ML. Amenorrehea associated with bilateral polycyctic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-91.

17 .Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group

18.Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1929-35.

19. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications,etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140:815-30.

20. Rotterdam E.A.-S.P.C.W.G.: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81:19-25.

21. Tasoula Tsilchorozidou , Caroline Overton and Gerard S. Conway The pathophysiolgy of polycystic ovary syndrome review clinical endocrinology (2004) 60, 1-17

22. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013 Dec 18;6:1-13

23. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of riskfor type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a

prospective, controlled study in 254 affected women. J ClinEndocrinol Metab. 1999 Jan;84(1):165-9.

24.Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 Jun;38(6):653-8.

25. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet. 1994 Oct;3(10):1873-6.

26. Mutharasan P, Galdones E, Peñalver Bernabé B, Garcia OA, Jafari N, Shea LD, Woodruff TK, Legro RS, Dunaif A, Urbanek M. Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):E185-90.

27. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jan;84(1):38-43

28. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol 2004;29:707-69.

29. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. J Biol Chem 1997;272:20545–20554.

30. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H ve ark. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an ‘emergency’ cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 1995; 96: 1280-7.

31. Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. Chest 2004;125:652-68.

32. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20: 2414-21.

33. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairement of endothelial structure and function in young normal weght women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4588-93.

34. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurament of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002: 347; 161-7.

35. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ishemic heart disease. Am Heart J 1998; 135: 914-23.

36. Baughman KL. B-Type natriuretic peptide – a window to the heart. N Engl J Med 2002: 347; 158-9.

37. McCullough PA, Duc P, Omland T ve ark. BType natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003; 41: 571-9.

38. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurament of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002: 347; 161-7.

39. Yen SSC. A contemporary overview. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Reproductive endocrinology, surgery, and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1117–1126

40.Rüya Deveer, Yaprak Engin-Üstün1 Sema Uysal, Filiz Akın Su1, Seval Sarıaslan, Cavidan Gülerman,Leyla Mollamahmutoğlu Serum brain natriuretic peptide and C-reactive protein levels in adolescent with polycystic ovary syndrome Gynecological Endocrinology, 2012; 28(8): 602–605

41.Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;98(12):E1967-71.

42.Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997 Dec;18(6):774-800.

43.Sangeeta Shah Metformin and Pioglitazone in Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (September-October 2012) 62(5):551–556.

44.Selcoki Y, Yilmaz OC, Carlioglu A, Onaran Y, Kankilic MN, Karakurt F, EryonucuB. Cardiac flow parameters with conventional and pulsed tissue Dopplerechocardiography imaging in patients with polycystic ovary syndrome. Gynecologial Endocrinol. 2010 Nov;26(11):815-8.

45.Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome M.B. Tíraš, R. Yalçìn, V. Noyan, I. Maral, M. Yìldìrìm, O. Dörtlemez and S. DayaHum. Reprod. (1999) 14 (8): 1949-1952.

46.Tekin A, Tekin G, Cölkesen Y, Kiliçdağ EB, Başhan I, Sezgin AT, MüderrisoğluH. Left ventricular function in patients with polycystic ovary syndrome: aDoppler echocardiographic study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009Apr;117(4):165-9.

47.Yarali H, Yildirir A, Aybar F, Kabakçi G, Bükülmez O, Akgül E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2001 Sep;76(3):511-6.

48. Erdoğan E, Akkaya M, Bacaksız A, Tasal A, Turfan M, Kul S, Sönmez O, VatankuluMA, Ertaş G, Batmaz G, Ergelen M, Uyarel H, Göktekin O. Subclinical leftventricular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome an observationalstudy. Anadolu Kardiyol Derg. 2013 Aug 28. doi:10.5152/akd.2013.196.

49. Thomas JD, Weyman AE. Echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. Circulation 1991;84:977±99.

50. Kazuhiro Yamamoto, Margaret M Redfield, Rick A Nishimura Analysis of left ventricular diastolic function Heart (Supplement 2) 1996;75:27-35)

51.Rodriguez F, Green GR, Dagum P, Nistal JF, Harrington KB, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Left ventricular volume shifts and aortic root expansion during isovolumic contraction. J Heart Valve Dis. 2006 Jul;15(4):465-73).

52. Ravakhah K, Motallebi M. Silent aortic regurgitation in systemic hypertension. J Heart Valve Dis. 2013 Jan;22(1):64-70.)

53.Azevedo MF, Costa EC, Oliveira AI, Silva IB, Marinho JC, Rodrigues JA, Azevedo GD. Elevated blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated risk factors]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011 Jan;33(1):31-6. Portuguese.

54. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. Circulation 2002;106:81–85.

55. Wild R.A., Painter P.C., Coulson P.B., et al: Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61:946-951.

56.Maitra A, Pingle RR, Menon PS, Naik V, Gokral JS, Meherji PK. Dyslipidemia with particular regard to apolipoprotein profile in association with polycystic ovary syndrome: a study among Indian women. Int J Fertil Womens Med. 2001 Sep-Oct;46(5):271-7.

57.Dror Meirow, Itamar Raz, Ofer Yossepowitch, Amnon Brzezinski1, Ariel Rosier, Joseph G.Schenker and Elliot M.Berry Dyslipidaemia in poly cystic ovarian syndrome: different groups, different aetiologies? Human Reproduction vol.11 no.9 pp.1848-1853.

Şekil 2. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: polycstic ovary syndrome as a from of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion , Endocr Rev. 1995, 16:322

S-34 - HEPATOBİLİYER HASTALIKLARDA HELİCOBACTER PYLORİ ÜST ENDOSKOPİK BULGULAR VE TÜMÖR MARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ4

ADİL COŞKUN[1], ALİ ÖNDER KARAOĞLU[1], ABDULVAHİT YÜKSELEN[1], MEHMET HADİ YAŞA[1],

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TF. GASTROENTEROLOJİ BD.

ÖZET

Helicobacter pylori (Hp), dünyada en sık rastlanan kronik infeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır. Son yıllarda hepatobiliyer hastalıklarda (kronik viral hepatitler, siroz, malign-bening safra kesesi hastalıkları) sıklığının arttığı bunun yanında özellikle inflamasyon ve kanserogenezde rol alabileceği konusu da araştırılmaktadır. Hepatobiliyer sistem kökenli tümör markırları (CEA, CA19-9, AFP) tanısal amaçtan çok hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Ancak kronik viral hepatitler, siroz, bening safra yolu hastalıklarının patogenezindeki rolü ve tanısındaki yeri tartışmalıdır. Biz çalışmamızda kronik viral hepatit B, C, siroz, bening safra yolu hastalıklarında endoskopik yöntemle Hp'nin sıklığını, tümör markırlarının bu patolojilerdeki yerini belirlemeyi amaçladık

Çalışmaya hepatobiliyer hastalığı olan (Kronik hepatit B, C, siroz, safra kesesi hastalığı) 72 hasta (36 kadın ve 36 erkek) ve 18 (9 kadın ve 9 erkek) dispeptik yakınması olan hasta dahil edildi. Mide operasyonu ve kolesistektomi operasyonu geçirenler çalışma dışı bırakıldı. Kronik viral hepatit B ve C tanısı, hastalarda viral seroloji ve histopatolojik olarak kondu. Siroz tanısı klinik, laboratuvar, ultrasonografi ve bazı hastalarda histopatolojik olarak belirlendi. Safra kesesi hastalığı ise klinik ve ultrasonografik olarak değerlendirildi.

Kronik Hepatit B grubunda yaş ortalaması 48±12, 13 erkek, 2 kadın, kronik hepatit C grubunda yaş ortalaması 56±9, 3 erkek, 15 kadın, siroz grubunda yaş ortalaması 58±8, 14

erkek, 10 kadın, safra yolu hastalığı (2 akut kolesistit, 13 kolelitiazis) grubunda 61±13, 6 erkek, 9 kadın hasta vardı. Sirozlu hasta grubumuzda en önemli etiyoloji viral hepatitlerdi (B hepatiti 8 hasta, C hepatiti 5 hasta).Yaş ortalaması 41±10, 9 erkek, 9 kadın kontrol olarak değerlendirildi. Beş grup arasında Hp pozitifliği değerlendirildi. Hp pozitifliği en fazla kronik hepatit B grubunda (%80) bulundu. Bu oran kontrol grubunda %50 idi. Gruplar arasında CEA, CA19-9, AFP düzeyleri değerlendirildiğinde sadece siroz grubunda kontrolden anlamlı olarak yüksek CA19-9 değeri tespit edildi (P=0.014).

Genel olarak dispeptik yakınması, ileri yaşta kanama ve anemi gibi uyarıcı semptomu olan; hasta grubumuz gibi malignite riski de olanlarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır. Hp tayini ve eradikasyonu ile peptik ülser ve komplikasyonları önlenir. Hp'nin kronik viral hepatit B, C ve sirozda olası kanserogenezdeki rolü azaltılabilir.

GİRİŞ

Helicobacter pylori (Hp), dünyada en sık rastlanan kronik infeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır. Kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının ana nedeni olmasının yanında mide kanseri ve MALT lenfoma için önemli bir risk faktörüdür (1-2). Hp insan popülasyonunun % 50'sinden fazlasını enfekte etmekte ve genellikle gastrik mukozada kolonize olmaktadır (3). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü, Hp'yi mide kanserine katkıda bulunan grup 1 kanserojen olarak kabul etmiştir (4). Son yıllarda hepatobiliyer hastalıklarda (kronik viral hepatitler, siroz, malign-bening safra kesesi hastalıkları) sıklığının arttığı bunun yanında özellikle inflamasyon ve kanserogenezde rol alabileceği konusu da araştırılmaktadır. Hepatobiliyer sistem kökenli tümör markırları (CEA, CA19-9, AFP) tanısal amaçtan çok hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Ancak kronik viral hepatitler, siroz, bening safra yolu hastalıklarının patogenezindeki rolü ve tanısındaki yeri tartışmalıdır.

Biz çalışmamızda kronik viral hepatit B, C, siroz, bening safra yolu hastalıklarında endoskopik yöntemle Hp'nin sıklığını, tümör markırlarının bu patolojilerdeki yerini belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Hastalar

Çalışmaya hepatobiliyer hastalığı olan (Kronik hepatit B, C, siroz, safra kesesi hastalığı) 72 hasta (36 kadın ve 36 erkek) ve 18 (9 kadın ve 9 erkek) dispeptik yakınması olan hasta dahil edildi. Mide operasyonu ve kolesistektomi operasyonu geçirenler çalışma dışı bırakıldı. Kronik viral hepatit B ve C tanısı, hastalarda viral seroloji ve histopatolojik olarak kondu. Siroz tanısı klinik, laboratuvar, ultrasonografi ve bazı hastalarda histopatolojik olarak belirlendi. Safra kesesi hastalığı ise klinik ve ultrasonografik olarak değerlendirildi.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Karaciğer fonksiyon testi (GGT, ALP, AST, ALT, Total protein, Albumin, Globulin, Total Biluribin, İndirek Biluribin, Direk Biluribin) değerlerine otoanalizör cihazında (Architect C 8000 cihazı) 1-877-4 nolu Abbott kiti kullanılarak, fotometrik yöntemle kalorimetrik ölçüm esası ile bakıldı. Tam kan analizi " Gen-S Coulter" cihazı ile çalışıldı. Tümör markırları (CEA, CA19-9, AFP) kemilüminisans yöntemle Roche Elecsys 1010/2010 kiti kullanılarak "Modular Analytics E170" cihazında çalışıldı. Viral seroloji "Triturus Mikroelisa Cihazında", Hepatit B için Biorad, Hepatit C için Innogenetics kiti kullanılarak değerlendirildi. Ultrasonografi Toshiba Aplio 80 cihazı kullanılarak yapıldı.

Üst GİS Endoskopisi

Adnan Menderes Üniversitesi Gasroenteroloji Bilimdalı bünyesindeki endoskopi ünitesinde uygulandı. Sol lateral dekübit pozisyonundaki hastalar en az 4 saatlik açlık sonrasında Pentax EG 2940 flexible video endoskopi aleti ile tetkik edildi. İşlem öncesi orofarenkse % 10'luk Xylocain sprey ile premedikasyon uygulandı. Tüm hastalardan antrumdan hızlı üreaz testi için (CLO test) bir adet biyopsi alındı. Biyopsi örneği üre sıvı besi yerine kondu. pH indikatörü olarak fenol

kırmızısı kullanıldı. Biyopsi örneğinde Hp'den gelen üreazın üreyi parçalaması, açığa çıkan amonyağın pH'da artışa neden olması ve rengin sarı-kahverengiden pembeye dönüşmesi ile test pozitif kabul edildi. Bu testin değerlendirilmesi için 20 dakika beklendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.0 programına kaydedilerek analizler yapıldı. Sonuçlar ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel yöntem olarak sayısal verileri karşılaştırmada Oneway-ANOVA testi, sayısal olmayan verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. $p< 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kronik Hepatit B grubunda yaş ortalaması 48±12, 13 erkek, 2 kadın, kronik hepatit C grubunda yaş ortalaması 56±9, 3 erkek, 15 kadın, siroz grubunda yaş ortalaması 58±8, 14 erkek, 10 kadın, safra yolu hastalığı (2 akut kolesistit, 13 kolelitiazis) grubunda yaş ortalaması 61±13, 6 erkek, 9 kadın hasta vardı. Sirozlu hasta grubumuzda en önemli etiyoloji viral hepatitlerdi (B hepatiti 8 hasta, C hepatiti 5 hasta).Yaş ortalaması 41±10, 9 erkek, 9 kadın kontrol olarak değerlendirildi.

Beş grup arasında Hp pozitifliği değerlendirildi. Hp pozitifliği en fazla kronik hepatit B grubunda (%80) bulundu. Bu oran kontrol grubunda %50 idi (Tablo 1).

Gruplar arasında CEA, CA19-9, AFP düzeyleri değerlendirildiğinde sadece siroz grubunda kontrolden anlamlı olarak yüksek CA19-9 değeri tespit edildi (P=0.014) (Tablo 2).

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun Hp pozitifliği ve endoskopik bulguları

	Hp pozitifliği (n)	Endoskopik bulgu (var/yok) (n)
Kontrol	9	12/6
Hepatit C	8	16/2
Hepatit B	12	13/2
Safra kesesi hastalıkları	5	14/1
Siroz	9	23/1

Tablo-2: Hasta ve kontrol grubunda CEA, CA19-9, AFP sonuçları

	Kontrol	Hepatit C	Hepatit B	Safra kesesi hastalıkları	Siroz
CEA (ng/ml)	2.45±1,55	2,91±1,78	2.63±1.83	2.00±0.95	2.64±1.10
CA19-9 (U/ml)	9.20±8.03	20.21±27.23	15.40±14.83	12.89±14.14	**30.26±43.57***
AFP (ng/ml)	2.34±2.90	3.30±2.11	6.21±10.46	1.54±0.67	25.72±70.72

*: $p < 0.05$: Kontrol ve siroz grupları arasında

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda kronik viral hepatit B ve C, siroz, bening safra yolu hastalığına sahip kişiler ile sağlıklı kontrol grubu arasında gastrointestinal sistemde Hp pozitifliği açısından fark bulmadık. Son yapılan çalışmalarda hepatobiliyer yolda bazı helicobacter türlerinin olabildiği ve hastalıklarında rol oynayabileceği söylenmektedir.

Hp'nin intestinal sistem dışı etkileri için bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunlar lokal inflamasyonun sistemik etkileri, süregen infeksiyonun kronik inflamasyona, immun yanıta etkisi, tek başına kronik infeksiyon etkisidir. Son yıllarda IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokinler ile ICAM-1 gibi adezyon moleküleri de suçlanmaktadır (5). Özellikle karaciğer ve safra yollarında tespit edilen helicobacter türlerinin proinflamatuar sitokinleri arttırdığı ve lenfoid proliferasyona yol açtığı öne sürülmektedir. Midedeki inflamatuar hücrelerden salgılanan

proinflamatuar sitokinlerin, portal sistem yolu ile karaciğer sinuzoidlerine ulaştığı varsayılır. Bu yol direkt bakterinin hepatobiliyer varlığı için de öne sürülmektedir. Bilindiği gibi safra bakteri içermez. Yüksek düzeyde sitokinlerin endotele adezyonu ile mononükleer sistem hücreleri karaciğer hücre hasarında rol oynayabilir. Özellikle hasarlı karaciğer dokusunda bu etki daha yıkıcı olabilir. Hasarlı dokuda helicobacter türlerinin ortadan kaldırılmasının zor olabileceği söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle B ve C hepatiti nedenli sirozda yüksek oranda tespit edilen helicobacter pozitifliği bu mekanizmalar ile açıklanabilir (6,7).

Helicobacterin malign potansiyelini nasıl ortaya çıkardığının patolojik mekanizması bilinmemektedir. Mevcut görüş, Hp tarafından üretilen amonyeminin sitopatik etkisiyle ortaya çıkabileceğini öngörmektedir. Başka bir yolak, Hp ile infekte gastrik mukozada gösterilen telomeraz'ın katalitik subünitesinin aktivitesindeki artış ile ilişkilendirilebilir. Telomeraz aktivitesindeki artışın benign hücreleri malign hücrelere dönüştürme kapasitesinin varlığı bilinmektedir ki, hepatik ve biliyer maligniteleri de içine alan bir gastrointestinal malignitede bu aktivite gösterilmiştir. Hp enfeksiyonunu hem gastrik, hem de safra yolları karsinomlarıyla ilişkilendirecek bir başka olasılık da, bcl-2 üzerinden apopitozu değiştirmek ve diğer hücre genlerini etkilemek yoluyla, Hp'nin inflamatuar proliferasyon ve hücre döngüsünü kuvvetlendirmesidir (5-7).

Fukuda ve arkadaşlarının çalışmasında hepatobiliyer sistem kanserli olgularda, bening hepatobiliyer hastalıklara göre yüksek oranda helicobacter DNA'sı tespit edilmiştir. Bunu Helicobacterin biliyer epitel kinetiklerini etkileyerek (proliferatif nükleer antigen üzerinden) yaptığını ifade etmişlerdir (8).

Gastrik sistemde tespit edilen Hp pozitifliğinin hepatobiliyer sisteme etkisi açık değildir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda helicobacter türlerinin kontrollere göre daha sık olarak safra yolu, B ve C ye bağlı karaciğer kanserleri ile safra kesesi taşlarında özellikle safra sıvısında ve karaciğer dokusunda fazla bulunmuştur. Mide dokusunda sıklık ile hepatobiliyer yoldaki sıklık arasındaki ilişki açık değildir (9).

Bizim çalışmamızda hepatobiliyer hastalıklarda Hp pozitifliği kontrol grubundan farklı değildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kronik viral B hepatitinde %80 idi. Bu oran kontrol grubunda %50 idi. Ponzette ve arkadaşlarının (10) çalışmasında B hepatitine bağlı sirozlu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda Hp pozitifliği tespit edilmiş. Bu çalışmada Hp pozitifliği %90 bulunmuş. Hp serumda anti-Hp IgG antikoruna bakılarak tespit edilmiş. Bu testin özelliği duyarlılığı ve özgüllüğü, kullandığımız hızlı üreaz testine göre düşüktür. Bizim hasta sayımızın az olması ve Hp için kullanılan test, sonucu etkilemiş olabilir. Son yıllarda artmış şekilde kullanılan PPI de pozitifliği etkileyebilir.

Sirozlu hastalarımızda Hp pozitifliği %37,5 idi. Literatürde bu oran değişkendir. Ancak hastaların sıklıkla PPI kullanmakta olmaları ve genel olarak ülkemizde sirozlu hastaların artmış antibiyotik kullanımı bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Bu tedavileri almamış olan saf sirozlu hasta bulmak hemen hemen imkansızdır. Batılı toplumlarda PPI kullanımı %30'lardadır (11).

Sirozlu hastalarda Hp pozitifliğinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalarda bu durum peptik ülser hastalığındaki artışla da ilişkilendirilmiştir. Calvet ve arkadaşlarının (11) çalışmasında sirozlu hastalarda peptik ülser %10 olarak bulunmuş. Toplumda peptik ülser sıklığı açık değildir. Ancak sirozu olmayan hastalarda yapılan peptik ülser değerlendirmelerinden yaklaşık olarak 2-5 kat daha fazladır. Bizim çalışmamızda sirozlu hastalarımızın 2'sinde (%8.3), kontrol grubunda ise 1 hastada(%5.5) peptik ülser hastalığı vardı. Bazı çalışmalarda Hp pozitifliği sirozlu hastalarda düşüktür (12,13). Sirozlu hastalarda portal gastropati ile konjestif gastropati, bozulmuş mukus ve bikarbonat sekresyonu, azalmış mukozal prostaglandin düzeylerinin peptik ülser gelişiminde rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Sirozlu hastalarda Hp taraması ve eradikasyonu maliyet-etkin görünmemektedir. Yine de bu konuda yeterli bilgi yoktur. Ülser rekürrensleri ve komplikasyonları açısından Hp tespitini önerenlerde vardır (11-13).

Çalışmamızda kolesistit ve safra kesesi taşını içeren bening safra yolu hastalıklı hastalarda Hp pozitifliği %33,3 idi. Literatürdeki az sayıda çalışmada safra kesesi taşının oluşumunda da Hp

suçlanmaktadır. Hasta sayımızın kısıtlı olması yanında, safra yolu hastalığına sahip kişilerin dispeptik yakınmaları nedeni ile gelişigüzel PPI kullanması bu düşük oranımızı açıklayabilir.

Bulajic ve arkadaşları (14) çalışmalarında, safra ve midede PCR ile Hp araştırmışlar. Hp'nin birçok toplumdaki sıklığı nedeniyle, bu organizmanın benign ve malign safra yolları hastalıklarının oluşumunda etken olabiliceği yorumunu yapmışlardır.

Hepatit C'li hastalarımızda Hp pozitifliği %44,4 idi. Literatürdeki oran % 40 ile %84 arasında değişmektedir. Yüksek oranlar C hepatiti ilişkili karsinomda bildirilmiştir. Literatürden farklı olarak gruplarımızda Hp pozitifliğinde artış bulmadık.

Kronik viral hepatit B, C, siroz, bening safra yolu hastalıkları içeren hasta grupları ile kontrol grubunda karşılaştırdığımız CEA, AFP değerleri ile fark yokken sadece sirozlu hastalarda CA19-9 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak farklı idi. Yapılan az sayıda çalışmada sirozlu hastalarda CA19-9 düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum safra yollarından artmış CA19-9 üretimi, kolestaz nedeni ve azalmış klirensi nedeni ile kan düzeyinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu artış yanlış pozitif artış şeklinde değerlendirilmiştir. Ve sirozlu hastalarda karaciğer kanserinin tespitinde gösterge olarak kullanılmamasını vurgulamışlardır (15,16).

Tangkijvanich ve arkadaşları (17), IL-6 ve CA19-9 ölçümünü benign karaciğer hastalıkları ile kolanjiokarsinomda kıyaslamışlar. Her iki parametrenin birlikte değerlendirildiğinde safra yolu kanserlerinde özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Özellikle kendi populasyonları gibi safra yolu tümorünün fazla olduğu bölgeler için tarama testi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir**.**

AFP sirozlu hastalar dahil kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermemesine rağmen kontrol grubundan yüksekti. AFP yüksekliğinin bir sebebi sirozdur. Buna rağmen bilindiği gibi AFP özellikle viral nedenli sirozlu hastaların takibinde 6-12 ay arasında olası kanser gelişimi açısından ölçülmelidir (18).

CEA kolon ve hepatopankreatikobiliyer sistem olmak üzere tüm gastrointestinal kökenli tümörlerde yükselebilir. Maestranzi ve arkadaşlarının (19) çalışmasında benign sebebli karaciğer

hastalıklarında (alkolik karaciğer hastalıkları, kronik viral hepatit B, C, primer biliyer siroz) ılımlı CEA yüksekliği olabileceğini belirtmişlerdir. Yine çalışmalarında hepatosellüler karsinomlu 2 olguda belirgin yükseklik tespit etmişler, bunu metastazla ilişkilendirmişlerdir.

Akdoğan ve arkadaşlarının (20) çalışmasında bening ve malign 37 hasta değerlendirilmiş, sonuç olarak malign ve benign safra yolları hastalıkların ayırıcı tanısında serum CEA, CA19-9 düzeyinin tayini anlamlıyken, safrada her iki tümör antijeninin tayini güvenilir olmayan işaretleyiciler olarak yorumlanmıştır.

Sonuç olarak bening safra yolu hastalıklarında her ne kadar ılımlı yükseklikler görülse de CEA, CA19-9, AFP düzeyinin tayini anlamlı görünmemektedir. Kronik viral hepatit B, C ve sirozda aynı durum söz konusudur.

Hasta sayımız kısıtlı olsa da kronik viral hepatit B ve C, siroz, bening safra yolu hastalığına sahip kişilerde Hp incelemesi kontrol grubundan farklılık göstermemektedir. Ancak genel kural olarak dispeptik yakınması olan, ileri yaşta ve kanama, anemi gibi uyarıcı semptomu olan; hasta grubumuz gibi malignite riski de olanlarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır (21). Hp tayini ve eradikasyonu ile peptik ülser, komplikasyonları önlenir. Hp'nin kronik viral hepatit B, C ve sirozda olası kanserogenezdeki rolü azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Morgan DR, Crowe SE.Helicobacter pylori infection. In:Sleisenger MH, Fordtran JS, (Eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10 th ed. Philedeplhia. Saunders. 2010; 856-67.

2. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017;112:212–39.

3. Whalen MB, Massidda O. Helicobacter pylori: enemy, commensal or, sometimes, friend? J Infect Dev Ctries 2015;9:674–8.

4. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1–241.

5. Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR. Helicobacter infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci. 2002; 47: 1638-43.

6. Apostolov E, Al-Soud WA, Nilsson I, Kornilovska I, Usenko V, Lyzogubov V, Gaydar Y, Wadstrom T, Ljungh A. Helicobacter pylori and other Helicobacter species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 96-102.

7. Leong RW, Sung JJ. Review article: Helicobacter species and hepatobiliary diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1037-45.

8. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. Carcinogenesis. 2002; 23: 1927-31.

9. Fan XG, Zou YY, Wu AH, Li TG, Hu GL, Zhang Z. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with hepatitis B. Br J Biomed Sci. 1998; 55: 176-8.

10. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. Helicobacter pylori seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Neth J Med. 2000; 56: 206-10.

11. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E, Campo R, Dalmau B, Rivero E, Mas P. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol.1998; 93: 2501-7.

12. Tsai CJ. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. Dig Dis Sci. 1998; 43: 1219-25.

13. Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. Dig Dis Sci. 1994; 39: 1565-8.

14. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, Muller P, Reischl U, Stimec B, Lehn N, Lowenfels AB, Lohr M. Helicobacter pylori and the risk of benign and malignant biliary tract disease. Cancer. 2002; 95: 1946-53.

15. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. Am J Surg 1996; 171: 147-53.

16. Buffet C, Fourre C, Altman C, Prat F, Fritsch J, Choury A, Briantais MJ, Desgrez A, Etienne JP. Bile Levels of carcio-embriyonic antigen in patient with hepatopancreatobiliary disease. J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 131-4.

17. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theamboonlers A, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology. 2004; 51: 15-9.

18. Sohda T, Tomioka Y, Inomata S, Morita I, Eguchi K, Aoyagi K, Watanabe H, Nakamura S, Sakisaka S. Alpha-fetoprotein (AFP)- and des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)-producing adenocarcinoma of the stomach with liver metastasis in a patient with chronic hepatitis C. Intern Med. 2005; 44: 294-8.

19. Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA. Ann Clin Biochem. 1998; 35: 99-103.

20. Akdoğan M, Parlak E, Kayhan B, Balk M, Ersavaştı G, Şahin B. Malign ve benign safra yolu hastalıklarının ayırıcı tanısında serum ve safra karsinoembriyotik antigen, karbohidrat antigen düzeyi güvenilir mi? The Turkish Journal of Gastroenterology 2003; 14: 181-84.

21. Leone N, Pellicano R, Brunello F, Cutufia MA, Berrutti M, Fagoonee S, Rizzetto M, Ponzetto A. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with cirrhosis of the liver and heaptocellular carcinoma. Cancer Detect Prev. 2003; 27: 494-7.

S-35- METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PRİMER TÜMÖR LOKALİZASYONUNA GÖRE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Özlem Yersal OLTULU

ÖZET

Metastatik kolorektal kanser, klinik yanıtları ve sonlanımı farklı olan heterojen bir hastalık grubudur. Mevcut sistemik tedavilerin, ablatif tekniklerin gelişmesi ve erken tanıdaki iyileşmeler nedeniyle bu hastaların prognozunda belirgin düzelme sağlanmıştır. Bununla birlikte, halen metastatik hastalarda yaşam süresi çoklu seri kemoterapi ile 24-30 ay civarındadır. Kolorektal kanserler primer tümör lokalizasyonlarına göre karakterize edilebilir. Çeşitli klinik araştırmalarda splenik fleksura proksimali sağ kolon, distalindeki tüm tümörler sol kolon tümörleri olarak sınıflandırılmıştır. Embriyogenez sırasında sağ kolon midgut ve sol kolon hindguttan köken alır. Sağ kolon tümörleri genellikle yüksek gradelidir ve tanı anında daha ileri tümör evresinde saptanırlar. Sağ ve sol kolon tümörleri arasında kromozomal ve moleküler farklılıklar saptanmıştır. Sağ ve sol kolonun farklı klinik ve biyolojik profilleri, primer tümör lokalizasyonunun bu hastalardaki prognoz üzerinde etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Güncel klinik çalışmalarda primer tümör lokalizasyonunun tedaviye yanıt üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Bu çalışmada metastatik kolorektal kanser nedeniyle tedavi gören hastalarda, primer tümör lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2015-2018 yılları arasında tedavi gören toplam 97 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalık ve tedavilere ait veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Veriler SPSS programında analiz edilmiştir.

Hastaların %64 ü erkek, %36 sı kadındı. 31 hastada (%32) tümör sağ kolona yerleşik iken, 66(%68) hastada sol kolona yerleşik idi. Hastaların 49(%50.5) unda KRAS,NRAS,BRAF mutasyonlarından birisi mevcut iken, 48(%49.5) inde bu mutasyonlardan herhangi birisi saptanmadı. Yerleşim yerlerine göre mutasyonlar değerlendirildiğinde mutant hasta oranı sağ tarafta %45.2, sol tarafta %53 olarak bulundu, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Genel sağkalım süreleri değerlendirildiğinde, tüm populasyonda 16.7 ay olarak bulundu. Sağ taraf tümörlerinde 15.5 ay, sol kolon tümörlerinde 17.4 ay olarak bulundu. Taraf ve mutasyon durumu birlikte değerlendirildiğinde sağ taraf wild tümörler 17.18 ay, mutant tümörler 12.81 ay, sol taraf wild tümörler 17.6 ay, mutant tümörler 17.1 ay genel sağkalıma sahipti. Sağ taraf mutant tümörler diğerlerine göre istatistiksel olarak belirgin şeklide düşük sağkalım gösterdi (p:0.015)

Primeri sağ kolonda primer yerleşimli , mutasyon gösteren tümörlerin prognozu kötüdür. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

GİRİŞ

Metastatik kolorektal kanser, klinik yanıtları ve sonlanımı farklı olan heterojen bir hastalık grubudur. Mevcut sistemik tedavilerin, ablatif tekniklerin gelişmesi ve erken tanıdaki iyileşmeler nedeniyle bu hastaların prognozunda belirgin düzelme sağlanmıştır. Bununla birlikte, halen metastatik hastalarda yaşam süresi çoklu seri kemoterapi ile 24-30 ay civarındadır.

Kolorektal kanserler primer tümör lokalizasyonlarına göre karakterize edilebilir. Çeşitli klinik araştırmalarda splenik fleksura proksimali sağ kolon, distalindeki tüm tümörler sol kolon tümörleri olarak sınıflandırılmıştır. Embriyogenez sırasında sağ kolon midgut ve sol kolon hindguttan köken alır.

Sağ kolon tümörleri genellikle yüksek gradelidir ve tanı anında daha ileri tümör evresinde saptanırlar. Sağ ve sol kolon tümörleri arasında kromozomal ve moleküler farklılıklar saptanmıştır. Sağ ve sol kolonun farklı klinik ve biyolojik profilleri, primer tümör lokalizasyonunun bu hastalardaki prognoz üzerinde etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Güncel klinik çalışmalarda primer tümör lokalizasyonunun tedaviye yanıt üzerindeki etkisi araştırılmaktadır.

AMAÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada metastatik kolorektal kanser nedeniyle tedavi gören hastalarda, primer tümör lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2015-2018 yılları arasında tedavi gören toplam 97 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalık ve tedavilere ait veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Veriler SPSS programında analiz edilmiştir.

SONUÇLAR

Hasta ve tümörlere ait özellikler Tablo 1 de gösterilmiştir. Sol yerleşimli tümörler sağ yerleşimlilerden daha sık bulundu. Mutasyon(kras , nras veya braf) tüm populasyonda %50 pozitifti. Sağ ve sol kolon tümörleri arasında mutasyon pozitifliği açısından bir fark bulunmadı.

Tablo1: Hasta ve tümörlere ait özellikler

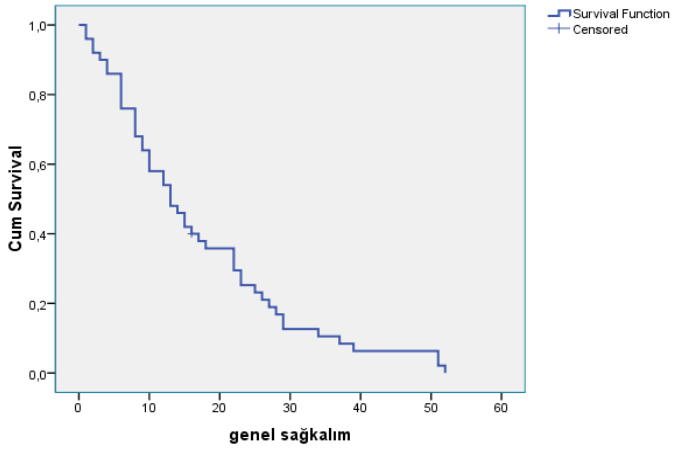
Cinsiyet	Kadın	%36
	Erkek	%64
Lokalizasyon	Sağ	%32

	Sol	%68
Mutasyon	Var	%50.5
	Yok	%49.5
Yerleşim yerine göre mutasyon	Sağ	%45.2
	Sol	%53

Genel sağkalım

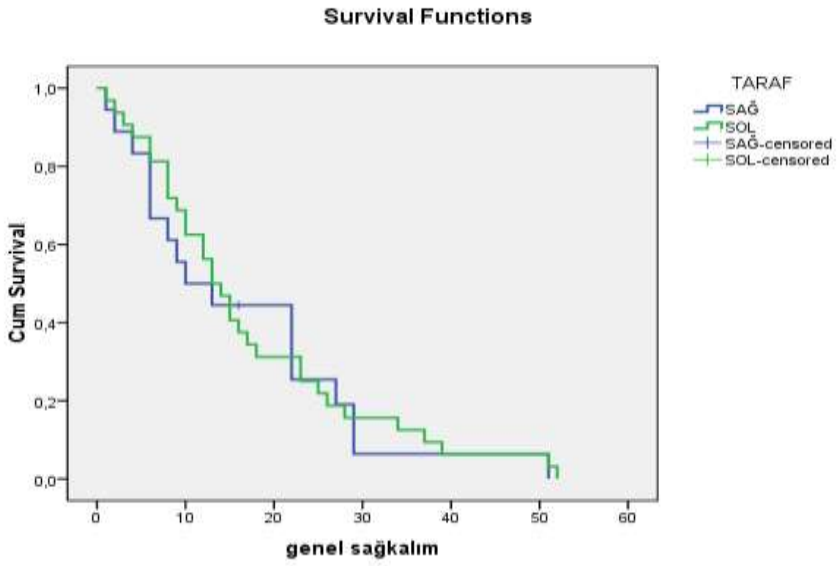
Genel sağkalım tüm populasyonda 17.1 ay olarak bulundu.(Şekil 1) Genel sağkalım sağ kolon tümörlerinde 15.5 ay, sol kolon tümörlerinde 17.4 ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Şekil 2). Sağ taraf mutant tümörlerde genel sağkalım diğerlerine göre daha düşük bulundu (p:0.015)(Tablo 2)

Şekil 1: Tüm hasta grubunda genel sağkalım



Şekil 2: Sağ ve sol kolon hastalarında genel sağkalım

		Taraf	
		Sağ	Sol
Mutasyon	Var	12.81	17.1
	Yok	17.18	17.6



Tablo 2: Lokalizasyon ve mutasyon durumuna gore sağkalım

TARTIŞMA VE SONUÇ

Primeri sağ kolonda primer yerleşimli , mutasyon gösteren metastatik tümörlerin prognozu kötüdür. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Özellikle sağ kolon yerleşimli hastalarda yeni tedavi seçeneklerine hedef olabilecek moleküler markerların belirlenmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

1- Johnson SM, Gulhati P, Rampy BA, et al. Novel Expression Patterns of PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway Components in Colorectal Cancer. Journal of the American College of Surgeons. 2010;210(5):767-778.

2-Tasioudi KE, Sakellariou S, Levidou G, Theodorou D, Michalopoulos NV, Patsouris E, Korkolopoulou P, Saetta AA.APMIS. Immunohistochemical and molecular analysis of PI3K/AKT/mTOR pathway in esophageal carcinoma .2015;123(8):639-47.

3- Zhang Y, LIU X, Zhang J, LI L, Lıu C. The expression and clinical significance of PI3K, pAkt and VEGF in colon cancer. Oncology Letters. 2012;4(4):763-766

S-36 - GERİATRİK MİDE KANSERİ OLGULARINDA KOAGULASYON PARAMETRELERİ SAĞKALIM İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖR MÜDÜR ?

ASUDE AKSOY[1]

[1]FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, MEDİKAL ONKOLOJİ BİLİM DALI,

Giriş: Dünya çapında en sık 5. sırada gözlenen mide kanseri olgu sayısına her yıl ortalama 1 milyon kişi ilave edilmekte, yedi yüz bin olgu da bu hastalıktan dolayı kaybedilmektedir. Ülkemizdeki insıdansı da benzeri şekilde doğu ve güneydoğu bölgelerinde daha yoğun olmakla birlikte 6. sırada seyretmektedir. Tedavide lokal ileri evre olarak değerlendirilen olgular için D2diseksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, radyoterapi uygulamaları, ileri evredekiler için de palyatif kemoterapi, hedefe yönelik ilaçların kullanımı standart hale gelmiştir. Kemoterapi (KT) öncesi ön klinik değerlendirme neticesinde klinisyene yön verebilecek ergonomik biyomarkırlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada opere olmuş lokal ileri ve ileri evredeki mide kanseri tanısı almış olan genç-yaşlı olgular arasındaki demografik özelliklerinin, hemogram panelinin, koagulasyon parametrelerinin genel sağkalım (OS) üzerine etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metod: Kemoterapi değerlendirme aşamasındaki opere olan lokal ileri evredeki 124 ve opere olmamış ileri evredeki 76 mide kanseri tanılı toplamda 200 olgunun parametreleri retrospektif olarak 2009-2016 yılları arasındaki Fırat Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü arşiv kayıtlarından elde edildi. 65 yaş ve altı genç, 65 yaş üstü yaşlı olarak kategorize edildi. Olguların hemogram panelinden hemoglobin (Hgb), Mean Corpuscular Volume (MCV), Trombosit (PLT), Mean Platelet Volume (MPV), Carcino Embryonic Antigen (CEA), Carbohydrate antigen 19-9 (Ca19- 9), prothrombin zamanı (International Normalized Ratio) INR değerlerinin OS ile ilişkisi değerlendirildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier, Log rank yöntemiyle, sağkalıma etki eden faktörler de Cox regresyon analizi ile %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Medyan izlem 24 (1-98) ay idi. Olguların erkek/kadın oranı 125/75**,** medyan yaşı 69 yıl (26-93), medyan OS 16 ay (%95 CI: 11.83-20.16) idi. Medyan OS, ≤65 yaş olan grupta 17 ay (CI:11.60-22.35), >65 yaş olanlarda 13 ay (CI: 8.14-17.85), p: 0.149 idi. Evreye göre medyan OS değerlendirildiğinde lokal ileri evredekiler 38 ay (%95 CI:19.33-56.66) ileri evredekiler için de 7 ay (%95 CI: 5.10-8.98), $p<0.001$ olarak tespit edildi. Yüksek Ca19-9 seviyelerinin, ileri evrenin tüm gruplarda OS üzerine olumsuz ($p< 0.005$) etki etmesinin

yanısıra yüksek PTZ (INR) değerlerinin de özellikle geriatrik grupta sağkalım üzerine olumsuz etki ettiği gözlenmiştir (p< *0.005).*

Sonuç: Tümör yükünü yansıtan yüksek Ca19-9 seviyeleri, ileri evre durumunun OS üzerine olumsuz prognostik faktör olduğu sonucu güncel pratiğimiz ile uyumlu olmakla birlikte özellikle geriatrik mide kanseri olgularında PTZ değerini OS için prognostik nitelikli bir biyomarkır olarak kullanılabilir diye düşünüyoruz. Uzamış PTZ, faktör eksikliğine, karaciğer hastalığına bağlı faktörlerin sentez eksikliğine veya bunların proteolitik olarak tüketilmesine, koagülasyon faktörleri veya fosfolipidlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak olabilir. Karaciğer fonksiyonlarının bir yansıması olan PTZ bu yaş grubu mide kanseri tanılı olgularda KT öncesi değerlendirmede ergonomik nitelikli prognostik bir markır olarak değerlendirilebilinir.

Cox regresyon analizi ile yaşa göre genel sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirmesi

Değişkenler	**≤ 65, yaş**		**> 65, yaş**	
	p	**HR**	***p***	**HR**
CEA	0.694	0.99	0.224	1
Ca19-9	***0.019***	1	***0.016***	1
Hgb	0.998	1	0.986	0.99
MCV	0.832	1	0.608	1
PLT	0.907	1	0.359	0.99
MPV	0.516	0.9	0.262	0.92
INR	0.818	1.1	***0.031***	1.38
Evre (Lokal ileri/İleri)	***< 0.001***	**5.28**	***< 0.001***	2.72

HR: Hazard Ratio, INR: International Normalized Ratio

S-37- SİROLİMUS, TAKROLİMUS VE KOMBİNE STEROİD KULLANIMININ KARACİĞER REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN HEMOTOKSİLEN EOSİN VE İMMÜN BOYAMA YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Sözel Bildiri Üçüncüsü

Mustafa Gökhan[1] Ünsal, Erdem Barış Cartı[1]

Adnan Menderes Üniversitesi Genel Cerrahi AD[1]

Giriş

Bu çalışmada parsiyel hepatektomi uygulanan ratlarda sirolimus ve takrolimusun steroid varlığında ve yokluğunda karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkisinin araştırılması planlandı.

Bilinen ilk karaciğer rezeksiyonu 1716 yılında Berta tarafınfan kesici-delici alet ile yaralanmış bir hastaya uygulanmıştır(1). İlk başarılı elektif karaciğer rezeksiyonu ise 1888 yılında Langenbuch'un karaciğer kitle lezyonu ile uyguladığı sol hepatik lobektomidir(2). Karaciğer cerrahisindeki gelişim yavaş sürerken 1891'de Lucke malign bir karaciğer lezyonunu ilk kez başarılı bir şekilde rezeke etmiştir(3). Dünya literatüründe 1892'de 20 kayıtlı karaciğer rezeksiyonu mevcutken bu sayı 1899'da 76'ya ulaşmıştır. Rezeksiyon cerrahisi gelişimini sürdürürken 1968'de Starzl'ın bilier atrezili bir hastaya yaptığı karaciğer transplantasyonu karaciğer cerrahisinde bir devrim yaratmıştır(4)

Parsiyel hepatektomiden sonra rejenerasyon, transplante karaciğer dokusunun büyümesi, split karaciğer transplantasyonu sonrasında gözlenen büyüme, canlı vericili karaciğer transplantasyonu sonrası alıcıda greftin ve vericide remnant karaciğer büyümesi karaciğerin kompansatris büyümesinin gözlendiği klinik örneklerdir.

Sirolimus ve takrolimus karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda karaciğer reddini önlemek amacıyla kullanılan ilaçlardır. Takrolimusun karaciğer rejenarasyonunu arttırıcı etkisini gösteren çalışmalar (5) ve sirolimusun karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini gösteren çalışmalar (6,7,8) mevcuttur. Ancak steroidlerin varlığında bu etkiyi belirlemeye yönelik çalışma yoktur. Sirolimus veya takrolimus ile steroid kombinasyonu yapıldığında bu çalışma klinik uygulamaya yönelik önem kazanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma EÜTF etik kurul onayı ile Şubat-Mayıs 2005 döneminde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bilim Dalı'nın laboratuarında, ağırlıkları 200-300 gram arasında değişen 40 adet erkek İsviçre Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Denekler Deneysel Cerrahi ve Araştırma Bilim Dalı laboratuarlaında eşit ortam koşullarında Yemta hayvan yemi ve su ile serbest olarak beslenip doğal gece gündür ortamında saklandı.

Grup 1 (n=7): %40 parsiyel hepatektomi uygulanan grup

Grup 2 (n=8): %40 parsiyel hepatektomi ve sirolimus uygulanan grup

Grup 3 (n=8): %40 parsiyel hepatektomi ve sirolimus+steroid uygulanan grup

Grup 4(n=10): %40 parsiyel hepatektomi ve takrolimus uygulanan grup

Grup 5(n=7): %40 parsiyel hepatektomi ve takrolimus + steroid uygulanan grup

Operatif prosedürde bütün denekler operasyondan önceki gün satt 16.00'dan itibaren aç bırakıldı. Anestezi ketamin ve ksilazin enjeksiyonu ile sağlandı. Ratlar sırtüstü supin pozisyonunda ve steril koşullarda 3 cm'lik median batın duvarı insizyonu ile opere edildi.

Parsiyel hepatektomi sonrasında 4 gün süreyle sirolimus ve takrolimus tek başına ya da steroid ile kombine edilerek intraperitoneal olarak uygulandı. Gruplarda ilaç dozları intraperioneal olarak 0,5 mg/kg/gün sirolimus, 1 mg/kg/gün takrolimus ve 100 mg/kg/gün steroid olarak uygulandı. Dört gün sonunda ratlar sakrifiye edilerek remnant karaciğer dokuları tartıldı ve ağırlık indeksi (Aİ) oluşturuldu. Histopatolojik inceleme amacıyla remnant karaciğer lobları ayrı ayrı %10'luk formol solüsyonunda bir gece bekletildikten sonra rutin konvansiyonel yöntemle doku takibinden geçirildikten sonra parafin bloklar halinde gömüldü. Hemotoksilen Eosin (HE) ile boyandı. Elde edilen kesitler standart ışık mikroskobunda (olympus) 40'lık objektifte 10 farklı alanda mitoz aşamasında ki hepatositlerin sayılması şeklinde değerlendirildi. İmmün boyama yöntemi olarakta PCNA (proliferating cell nuclear antigen) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme için Hemotoksilen Eosin ile boyanan preparatların değerlendirilmesinde her bir grup için ayrı ayrı Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tüm gruplar için $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Grupların kendi aralarında ki mitotik mindeks ve ağırlık indekai Karşılaştırmaları Mnn-Whitney testi ile yapıldı ve $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. PCNA ile boyanan preparatlatda Kruskal –Wallis testi ve Bonferronni düzeltmesi sonucunda ikili karşılaştırmalarda anlamlılık seviyesi 0,005 olarak alındı.

Bulgular

Hemotoksilen Eosin yöntemi için gruplar'a (1,2,3,4,5) Kruskal-Wallis testi uygulandığında mitoz bakımından gruplar arasında farklşılığın istatistisel olarak anlamlı olduğu gözlendi (p=0,005). Rezeke edilen karaciğer segmentlerinin ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlendi (p=0,725). Sakrifikasyon sonrası remnant karaciğer dokularının ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (p=0,004).

Grup 1 ve 3 kendi aralarında Mİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değer saptandı (p=0.005). Grup 1'de Mİ'in Grup 3'e oranla daha yüksek olduğu görüldü. Grup 1 ve 3 kendi aralarında Aİ açısında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değer saptanmadı (p=0.417).

Grup 1 ve 4 kendi aralarında Mİ ve Aİ açısından karşılaştırıldığında grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı değer saptandı n(Mİ için p=0.009, Aİ için p=0.006).

Grup 1 ve 5 kendi aralarında Aİ açısından karşılaştırıldığında grup 5 lehine istatistiksel olarak anlamlı değer saptandı (p=0.018). Aynı grupları kendi arasında Aİ açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.895).

Grup 2 ve 3 Mİ ve Aİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mİ için p=0.382, Aİ için p=0.442).

Grup 2 ve 4 Mİ ve Aİ açısından karşılaştırıldığında heriki karşılaştırmada da grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Mİ için p=0.005, Aİ için p=0.003).

Grup 2 ve 5 Aİ açısından karşılaştırıldığında grup 5 lehine anlamlı fark saptandı (p=0.003). Aynı gruplar Mİ açısında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.176)

Grup 3 ve 4 Mİ ve Ai açısından karşılaştırıldığında grup 4 lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı(Mİ için p=0.005, Aİ için p= 0.045).

Grup 3 ve 5 karşılaştırıldığında Mİ için grup 5 lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.018). Aİ açısından fark saptanmadı (p-0.105).

Grup 4 ve 5 karşılaştırıldığında Mİ için grup 4 lehine istatistiksel anlamlı fark saptanırken p=0.021, Aİ açısında anlamlı fark saptanmadı (p=0.807)

PCNA ile boyanan preparatlarda mitoz indeksleri hesaplandığında sadece rapamisin verilen grupla kontgrol grubu arasında istatistiksel anlamlaı fark saptandı (p<0.005)

Bu çalışmada HE ile boyanan preparatlarda takrolimus uygulanan grup ile karşılaştırıldığında sirolimus uygulanan grupta Mİ ve Aİ açısından sirolimus aleyhine istatistiksel olarak anlamlı saptandı.(Mİ için p=0.005; Aİ için p=0.003). Sirolimus ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise heriki indeks açısından anlamlı fark saptanmazken, sirolimus ile steroidin beraber kullanıldığı grubun verilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılıması sonucunda mitotik indeks açısından sirolimus+steroid aleyhine istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.(Mİ için P=0.005)

Tartışma

Dünyada ilk kez 1968 yılında gerçekleştirilen ve son dönem karaciğer yetmezliği hastalarına umut olan karaciğer nakli operasyonu, kadavra sayısının düşük olması nedeniyle 1989 yılından itibaren canlı donörden parsiyel greft kullanımınında yöntem olarak belirlemesine neden olmuştur. Bunun beraberinde getirdiği gelişim hepatik rejenerasyonun fizyopatolojisine olan ilginin ve araştırmaların artması şeklinde olmuştur.Bu amaçla hepatik rejenerasyon üzerine etkili olabilaceği düşünülen glukoz, glutamin, N-Asetil Sistein, siklosporin gibi pek çok farmakolojik ajan kullanılmıştır (9,10,11,12,13,14). Literatürde steroidle kombine şekilde sirolimıs veya takrolimus verilmesi yaygın olarak kullanılan bir immünsüpresyon tedavi modelidir. Bu çalışmanın ana amacıda parsiyel hepatektomi uyguladığımız ratlarda sirolimus veya takrolimus ile steroid kombinasyonu kullanımının karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Sonuç

Bu çalışmada elde ettiğimiz verilerin ışığında , karaciğer rezeksiyonu uygulandıktan sonra immünsüpresif ajanlarla steroid kullanımının karaciğer rejenerasyonu üzerine inhibe edici özelliği olduğu gözlemlenmiştir.

Kaynaklar

1) Paolucci Di Valmaggiore P. L2epatectomie. Proccedings of the 16th Congress of the İnternational Society of surgery. Copenhagen: Imprimerie Medicale et Scientfique, 1955.

2) Langenbuch C. Ein fall von resection eines linksseitigen schurlappens der leber. Berliner Klinische Wochenschrift 1888;25:37.
3) McDermot Wv. Surgery of the liver. Boston: blackwell Scientific Publications, 1989.
4) Starzl T. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: WB Saunders, 1969.
5) Kilic M, Kahan B.D., New trends in immunsupression. Drugs of today 2000.36(6);395-410
6) Francavilla A et al. Effects of rapamycin on cultured hepatocyte proliferation and gene expression. Hepatology 1992;15:871-877
7) Chavez R et al. Hepatotrophic effect of cyclosporin an FK 506 is not mimicked by rapamycin. Transplantation Proceedings 1999;2429-31
8) Francavilla et al. İnhibition of liver, kidney and intestine regeneration by rapamycin. Transplantation 1992 Vol:53 No: 2;496-497
9) Current Surgical Therapy. John M.D. Cameron. Sixth Edition. 309
10) Kazunori Ohara and Mitsuo kusano, Anti-transforming growth factor beta 1 antibody improves survival rate following partial hepatectomy cirrhotic rats, hepatology: Oct. 2002; 24(2):174-182
11) Ito A, Higashiguchi T. Effects of glutamine administration on liver regeneration following hepatectomy; Nutrition 1999 Jan;15(1):23-28
12) Yoshida et al. Effects of glutamine supplement and hepatectomy on DNA and protein synthesis in remnant liver; J Sur gres 1195 Oct;59(4):475-481
13) Skullman ey al. Effects og graded glutamine intake on liver protein metabolism following partial hepatectomy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995 Sep;7(9):881-886
14) Holecek M. Effect of glucos and branched chain aminoacid (BCAA) infusion on onset of liver regeneration and plasma amino acid pattern in partially hepatectomi<ed rats. J Hepatol 1991 Jul;13(1):14-20

S-38 - ANKAFERD BLOOD STOPPER BRONKOSKOPİ ÜNİTELERİNDE BULUNDURULMALI MI?

Onur YAZICI[1], Şule TAŞ GÜLEN[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın,

Ankaferd Blood Stopper (ABS) kanama durdurucu özelliği olan ve havayoluna lokal uygulanabilen bir ajandır. ABS; dental uygulamalardan, tonsillektomi gibi kulak burun boğaz operasyonlarından ve ürolojik işlemlerden sonra gelişen kanamalarda ve epistaxiste kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bronş sistemindeki uygulamalar daha yeni olup olgu sunumlarına dayalıdır. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde son bir yıl içinde bronkoskopi yapılan ve kanama nedeniyle ABS uygulanan hastalarda ABS'nin kanama üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Kliniğimizde son bir yıl içinde bronkoskopi yapılan hastaların raporları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan kanama nedeniyle ABS uygulananların karakteristik özellikleri ve ABS'nin etkililiği değerlendirildi.

Toplam 550 hastanın bronkoskopi raporu değerlendirildi. Bu hastalardan 11'ine işlem sırasında ABS uygulandığı tespit edildi. ABS uygulanan hastaların 10'u erkek (%90.1) ve 1'i (%9.9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 58.4 ±10.4 idi. ABS uygulanan hastaların 9'unda (%81.8) biyopsi sonrası kanama gelişmesi üzerine ABS uygulanmışken 2'sinde (%18.2) varolan hemoptiziye karşı uygulanmıştı. ABS uygulanan hastaların tanıları incelendiğinde 7'sinde (%63.6) akciğer karsinomu, 2'sinde (%18.2) pnömoni, 1'inde (%9.1) kaposi sarkomu akciğer metastazı vardı ve 1 hastada (%9.1) tanı konulamamıştı. ABS uygulanan hastaların hepsinde kanama bölgesine uygulandıktan birkaç saniye sonra kahverengi bir tabaka oluştuğu ve kanamanın durduğu görüldü.

ABS, rijid veya flexibl bronkoskopi aracılığıyla verilebilen, kullanımı kolay, ucuz ve bilinen yan etkisi olmayan bitkisel hemostatik bir ajandır. Hemoptizi nedeniyle izlenen veya bronkoskopik işlemler sırasında gelişecek kanamalarda saniyeler içerisinde kanamayı durdurucu etkisi nedeniyle bronkoskopi ünitelerinde bulundurulması gereken bir ilaç olduğunu düşünmekteyiz.

S-39 - PLATELET/LENFOSİT ORANI KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILARIYLA DOĞRUDAN İLİŞKİLİ MİDİR?

Fatih KARATAŞ[1]

[1]Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

Amaç: Yakın zamanda, küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların tanı anındaki otomatik kan saymından elde edilen platelet ve lenfosit düzeylerinin oranlarının (Plt/Ly) sağlıklı kişilere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandığına, bazı yazılarda ise bu durumun sağkalım ile doğrudan ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Oysa bilinmektedir ki, en başta sigara olmak üzere kronik hipoksemi insanlarda akut ve/veya kronik stres durumuna yol açarak endojen glukokortikoid düzeyinde artmasına ve bu da yüksek nötrofil ve düşük lenfosit sayısına (yüksek Plt/Ly oranına) neden olabilmektedir. Bu çalışmada Plt/Ly oranındaki farklılığın, kronik akciğer bronş ve parankim hasarı ve sigara ile dolaylı olarak mı ortaya çıktığını, yoksa KHDAK için spesifik bir durum olup olmadığını araştırdık.

Yöntem: Tıbbi Onkoloji kliniğinde ve Göğüs hastalıkları kliniklerinde Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında tanı konmuş ve takip edilen 30 yalnızca Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanılı ve öncesinde KOAH'I olan olan 32 KHDAK'li toplam 62 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar KHDAK + KOAH ve KOAH olarak iki guruba ayırıldı. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, platelet ve lenfosit değerleri ve sigara kullanımına ait veriler geriye dönük tarandı. Non- parametric veriler olan gruplar arasında Plt/Ly oranında farklılık olup olmadığı ve diğer demografik özellikler SPSS v22 programında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız etken araştırılması için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Değişken	KOAH (N=30)	KOAH + KHDAK (N=32)	P*
Yaş, yıl (min-max)[#]	67 (36 - 83)	63 (52 - 81)	0.554
Boy, cm (min-max)[#]	165.2 (151-175)	168.0 (149 - 184)	0.403
Ağırlık, kg (min-max)[#]	69 (50 - 92)	67 (45 - 93)	0.343
Sigara paket/yıl (min-max)[#]	42 (13 – 62)	36 (6 – 80)	0.385
Platelet/mm^3, (min-max)[#]	229000 (132000 – 449000)	287000 (25000 – 737000)	0.018
Plt/Ly Oranı (min-max)[#]	136.7 (47.7 – 409.2)	172.7(88.8 – 488)	0.317
Ne/Ly Oranı (min-max)[#]	2.68 (1.18 – 19.1)	3.14 (3.12 – 10.4)	0.412
Nötrofil/mm^3, (min-max)[#]	5630 (3090 – 14020)	5825 (2570 – 14290)	0.161
Lenfosit/mm^3, (min-max)[#]	1620 (780 – 6600)	1760 (260 – 4080)	**0.642**
Hemoglobin, g/dL (min-max)[#]	14.6 (9.9 – 17.1)	12.3 (9.1 – 14.8)	**0.002**
Total lökosit/mm^3, (min-max)[#]	8410 (1796 – 15840)	10200 (4000 – 15800)	**0.007**
RBC/ mm^3, (min-max)[#]	4990 (3690 – 9260)	4400 (2870 – 5440)	**0.028**
Sigara kullanımı (n, %)[#] **Devam ediyor** **Bırakmış** **Bilinmiyor**	 14 (47) 16 (53) 0 (0)	 24 (75.0) 4 (12.5) 4 (12.5)	**0.001**

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
[#]**Ortanca.**
***P <0.05 anlamı değer olarak kabul edilmiştir.**

Tablo 1: Gruplar arasındaki demografik ve laboratuar özelliklerinin ilişkisi.

Değişken	M1 (KHDAK+KOAH) (n=18)	M0 KHDAK+KOAH) (n =14)	KOAH (n =30)	P
Ortanca Pl/Ly (min-max)	**172 (59 – 762)**	**133 (10 - 461)**	**138 (47 – 409)**	**0.433**
Ortanca Ne/Ly (min-max)	**4.72 (1.95 – 28.06)**	**2.99 (1.21 – 54.19)**	**3.09 (1.34 – 17.97)**	**0.412**
Ortanca Pl/Ly (min-max)	**172 (59 – 762)**	**136.7 (10 – 461)**		**0.05**
Ortanca Ne/Ly (min-max)	**4.72 (1.95 – 28.06)**	**3.05 (1.21 – 54.19)**		**0.063**

Tablo 2: Metastatik hastalık ve diğer gruplar arasındaki Pl/Ly oranı farklılığı.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 67, KOAH'lı grupta ortanca yaş 67 (36 - 83) iken KHDAK + KOAH olan grupta 63 (52 – 81) olarak benzer saptandı (P = 0.554). Gruplar arasında boy, kilo, sigara kullanım süresi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı benzerdi (sırasıyla P = 0.403, P = 0.343, P = 0.321, P = 0.161, P = 0.642). Ortanca Plt/Ly oranı açısından KOAH ve KHDAK + KOAH'lı hastalar arasında fark saptanmadı [136.7 (47-409)

ve 172 (88-488), P = 0.317]. KOAH'lı hastalarda KHDAK + KOAH'li hastalara göre anlamlı derecede yüksek hemoglobin ve total lökosit yüksekliği saptanırken (sırasıyla P = 0.02 ve 0.007), KHDAK+KOAH'li hastalarda platelet sayısı KOAH'lılara gore anlamlı derecede yüksekti (280000 ve 234000, P = 0.018). Aktif sigara içiciliğide KHDAK + KOAH'li hastalarda KOAH'lı gruba göre anlamlı derecede yüksekti (P = 0.020). Lojistik regresyon analizinde hiçbir parametrenin KHDAK ve KOAH ile bağımsız ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda KHDAK + KOAH tanılı hastalarda KOAH'lılara gore platelet sayısı anlamlı derecede yüksek saptanırken Plt/Ly oranında fark saptanmadı. Metastatik hastalıkta ise Pl/Ly oranının yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlara gore, daha önceki çalışmalarda gösterilen KHDAK + KOAH'lı hastalarda sağlıklı kişilere gore anlamlı derecede yüksek Plt/Ly oranının, aslında doğrudan kansere özgü olmadığı, belkide akciğer kanserine yol açan kronik stress ve sigaradan ileri gelmiş olabileceği düşünülebilir. Sonuclarimizin psopektif, homojenize ve daha çok sayıda hasta içeren çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Platelet, lenfosit, oran, KOAH, küçük hücreli dışı, akciğer kanseri.

S-40 - RATLARDA DENEYSEL İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA MONOKLONAL ANTİ TNF ANTİKORU UYGULAMASININ ETKİSİ

Sözel Bildiri Birincisi

Eyüp Murat YILMAZ[1], Pars TUNÇYÜREK[1], Çiğdem YENİSEY[2], İbrahim METEOĞLU[3], Uğur AÇIKALIN[4], Berke MANOĞLU[5]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Genel Cerrahi AD, [2]Adnan Menderes Üniversitesi Biyokimya AD, [3]Adnan Menderes Üniversitesi Patoloji AD, [4]Özel Maramaris Yücelen Hastanesi, [5]Denizli Devlet Hastanesi,

Amaç

Deneysel intestinal iskemi reperfüzyon hasarında monoklonal Anti TNF antikoru olan infliximab uygulamasının etkisini araştırmak

Gereç ve Yöntemler

Ratlar, kontrol grubu , laparotomi + infliximab (II. grup, n=8) , 30 dk. iskemi + 30 dk. reperfüzyon (III. grup, n=8), infliximab+ 30 dk. iskemi + 30 dk. reperfüzyon (IV. grup, n=8), 60 dk. iskemi + 30 dk. reperfüzyon (V. grup, n=8), İnfliximab+ 60 dk. iskemi + 30 dk. reperfüzyon (VI. grup, n=8) olmak üzere altı eşit gruba ayrıldı. Tedavi gruplarına laparotomi ve planlanan sürelerde iskemi reperfüzyon yapılarak intraperitoneal olarak infliximab (10 mg/kg) enjekte edildi. Kontrol gruplarına ise 3 cc % 0.9 NaCl intraperitoneal olarak enjekte edildi. İşlem sonunda ratlar sakrifiye edildi ve kan ile doku örnekleri alındı.

Bulgular

Potent bir monoklonal TNF antikoru olan infliximab serbest oksijen radikallerinin (SOR) kan ve doku değerleri üzerinde farklı derecelerde olumlu etkiler ortaya koyarken TNF-α üzerinde beklenen olumlu etkisi gözlenmedi.Doku örneklerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken plazma örneklerinde yalnızca III. grubun değerleri kontrol grubundan yüksek olarak bulundu(p=0,0079). Doku histopatolojik örneklemede ise tüm I/R

yapılan grupların tedavi gruplarından yüksek skoru olduğu gözlendi. II. grubun skoru I/R yapılan III. grup ve V. grubun skorlarından düşük olarak bulundu (p<0,0001)

Sonuç

Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda infliximabın intestinal I/R hasarında erken dönemde antiinflamatuar ve antioksidan olumlu etkisi olduğunu görmekteyiz. Ancak infliximabın olası yeni klinik rolünün bulunması ve sistemik geç dönem etkilerinin anlaşılması için daha uzun iskemi ve reperfüzyon süreleri ile ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Giriş

İskemi sonrasında dokuda ortaya çıkan patolojik değişikliklerden kısmen reperfüzyon sorumludur. Reperfüzyon sürecinde dokuda serbest oksijen radikallerinin(SOR) ve inflamatuar sitokinlerin oluşturdukları hasar göze çarpmaktadır(1,2) İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı sırasında hem iskemik dokuda hem de sistemik olarak diğer dokularda ve organ sistemlerinde hücresel düzeyde hasar meydana gekmektedir. Artmış TNF-α düzeyi mikrovasküler geçirgenlikte artma ve intestinal mukozada harabiyet oluşturur.(3) Reperfüzyon süresinin uzaması ile sitokinlerin sebep olduğu mukozal bariyerde bozulmaya ek olarak lipid peroksidasyonunun da etkisi ile uzak organ hasarı oluşmaktadır. TNF-α'nın bu proinflamatuar etkilerini engellemek için çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Salgılanmış TNF-α'nın etkilerini nötralize etmek üzere dizayn edilmiş ajanlardan biri, bir monoklonal TNF antikoru olan infliximabtır. (4,5). Biz de bu çalışmamızda cerrahi kliniklerinde mortalitesi oldukça yüksek olarak gözlenen mezenter iskemi tablosu üzerine etkisini araştırmak üzere deneysel intestinal iskemi reperfüzyon hasarında monoklonal TNF-α antikoru olan infliximabın uygulanmasını planladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Yerel Hayvan Etik Kurulu onayı alınarak yapıldı. 48 adet erkek Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Ratlar, sekizer hayvandan oluşan toplam altı gruba ayrıldı. Tedavi gruplarına laparotomi ve planlanan sürelerde iskemi reperfüzyon yapılarak intraperitoneal olarak 10mg/kg infliximab enjekte edildi. Süperior mesenterik arter düzeyinden mikrovasküler klempler konarak planlanan sürelerde iskemi ve sonrasında klempler açılarak reperfüzyon yapıldı.Daha sonra terminal ileuma yakın bir kesimdeki ince barsak dokusundan histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için örnek alındıktan sonra intrakardiyak ortalama 5 cc kan alınarak ratlar sakrifiye edildi.

Grup I (Kontrol grubu)

Grup II (Laparotomi + infliximab)

Grup III (Laparotomi + 30 dk iskemi + 30 dk reperfüzyon)

Grup IV (Laparotomi + İnfliximab + 30 dk iskemi + 30 dk reperfüzyon)

Grup V (Laparotomi + 60 dk iskemi + 30 dk reperfüzyon)

Grup VI (Laparotomi + İnfliximab + 60 dk iskemi + 30 dk reperfüzyon)

Alınan doku örnekleri patoloji labarotuvarında ışık mikroskobunda incelendi. Tüm dokular Grade 1: normal doku, Grade 5:transmural nekroz olmak üzere 1-5 arası aynı uzman patolog tarafından mikroskopik hasar skorlamasına göre skalalandırıldı.(6)

İstatistiksel Analiz

Biyokimyasal incelemeler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc testler uygulandı. Sonuçlar ortalama (mean)±standart hata olarak verildi. Histopatoloji skorlarının kıyaslanması için Kruskal-Wallis ve Dunn testi kullanıldı, sonuçlar median±range olarak verildi.

Bulgular

<u>Plazma Biyokimya İncelemeleri</u>

TNF-α (pg/ml): III. grubun değerleri yalnızca kontrol grubundan yüksekti (p=0,0079).

Eritrosit Glutatyon Peroksidaz(GSH-Px) (U/g Hb): Kontrol grubu ve II.grubun değerleri diğer gruplardan yüksekti. III. grubun değerleri VI. gruptan yüksekti (p=0,0006).

Eritrosit Katalaz (CAT) (U/g Hb): II. grubun değerleri III. grup, IV. grup, V. grup ve VI. Grubun değerlerinden yüksekti. III. grubun değerleri ise kontrol grubundan düşüktü (p<0,0001).

Serum Nitrik Oksid(NO) (µmol/L): IV. grubun değerleri kontrol grubu, II.grup, V.grup ve VI. grubun değerlerine gore yüksekti ancak III. grup ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine III. Grubun değerleri ise II.gruba gore yüksekti (p<0,0001). (Tablo I)

Doku örneklerinin Biyokimyasal İncelemeleri

Doku TNF-alfa (pg/g): Gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,064).

Doku GSH-Px (mU/g): IV. grubun değerleri I, II, III ve VI. gruptan yüksek iken V. grupla aralarında fark yoktu (p=0,021).

Doku CAT (U/g): IV. grubundeğerleri I, II, V ve VI gruba göre yüksek iken III grup ile aralarında fark yoktu (p=0,0003).

Doku NO (µM/mg): IV. grubun değerleri I, II ve III. gruptan daha yüksekti (p=0,0073) (Tablo 2)

Doku örneklerinin Histopatolojik İncelemeleri

Histopatolojik incelemede mikroskopik hasarlama skorlamasına göre genel olarak tedavi gruplarının skorlarının I/R gruplarının skorlarına göre daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 3)

Tartışma

Akut intestinal iskemi zemininde gelişen intestinal I/R hasarına bağlı klinik tablo günümüzde halen genel cerrahi yoğun bakım ünitelerinde tedavisi yüz güldürücü olmayan, yüksek mortalite ile seyreden bir durumdur.(7) . İntestinal mukoza I/R hasarına oldukça hassastır. I/R sonrası serbest oksijen radikalleri(SOR) mukozada hasara yol açmakta ve sonrasında bakteriyel translokasyon gelişmektedir.Tüm bu olaylar sonucunda lümende lokalize olan olay sistemik hale gelip uzak organ hasarı ve sepsis tablosuna neden olmaktadır.(8) Schmeling ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada ratlarda ince barsakta 120 dakika iskemi ve 60 dakika reperfüzyon yapıp antiinflamatuar etkili diklofenak sodyum kullanmışlar ve bu ajanın I/R hasarını azalttığını söylemişlerdir. Yine Ceran ve ark. (10) yaptıkları çalışmada ratlarda 45 dakika iskemi ve 60 dakika reperfüzyon yapmışlardır. İşlemden iki saat once bilirubin vermişler ve bilirubinin intestinal I/R hasarını azalttığını göstermişlerdir. Yoshida ve ark. (11) yaptıkları çalışmada ise ratlara ince barsakta 40 dakika iskemi ve 110 dakika reperfüzyon yapıp E vitamini, selenyum ve taurini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak selenyumun diğerlerinden antioksidan etkinliğinin daha fazla olduğunu söylemişlerdir.

Tümör Nekroz Faktör-α potent bir proinflamatuar sitokin olup I/R hasarında rolü önemlidir.(5,12).İnfliximab ise bu potent proinflamatuar sitokinin etkisini inhibe eden güçlü bir ajandır ve günümüzde Chron hastalığı, psöratik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıklarda kullanılmak için FDA onayı almıştır.(4) Guven ve ark.(13) ratlarda spinal kordun I/R hasarı üzerine yaptıkları çalışmada infliximabın antiinflamatuar etkinliği olduğunu göstermişlerdir. Yine Mahmoud ve ark.'nın (14) karaciğer dokusundaki I/R hasarında infliximabın antioksidan ve antiinflamatuar etkili oldukları deneysel olarak gösterilmiştir. Caty ve ark.(15) tavşanlarda yaptıkları I/R modelinde çalıştıkları çeşitli sürelerde 120 dakikaya dek TNF-α düzeyinde değişiklik saptamamışlardır. TNF-α intestinal vasküler

yataktaki makrofajlardan salgılandıktan sonra portal ven yoluyla ortalama 30 dakikada sistemik salınıma geçer. Ancak yapılan çeşitli çalışmalar ve bu konu ile ilgili yayınlanan litaratürleri taradığımızda bu yolla sistemik geçişe katıldığında kayda değer pik değerinin ortalama 90-120 dakika içinde olduğu dikkat çekmektedir(5)Bizim çalışmamızda iskemi ve reperfüzyon süreleri bu pik değeri oluşturacak kadar uzun değildi.Daha uzun iskemi ve reperfüzyon modellerinde ratların yaşatılmasında çalışma kısıtlılıkları meydana gelebilmektedir.Ancak infliximabın TNF-α üzerine etkisini görebilmek için daha uzun süre iskemi ve reperfüzyon sürelerine ihtiyaç gerekmektedir. Bu yüzden TNF-α düzeyine daha uzun I/R sürelerinde bakılmasının daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

GSH-Px hidrojen peroksitin indirgenmesinden sorumludur ve iskemi reperfüzyon

hasarında GSH-Px aktivitesindeki azalma şiddetli hücre hasarına yol açar(16) Pergel ve ark. (17) yaptıkları çalışmada I/R hasarı yapılan grupta GSH-Px değerlerinde düşme ve infliximab ile tedavi edilen grupta GSH-Px değerinde yükselme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve II. grubun eritrosit GSH-Px değerleri diğer grupların değerlerinden yüksek idi (p=0,0006). Yine III. grubun eritrosit GSH-Px değerleri VI. grubun değerlerinden yüksek bulundu. Kontrol grubu ve II. grupta herhangi bir iskemi ve reperfüzyon işlemi yapılmadığı için burada SOR'nin olmaması, diğer gruplarda ise tedavi dahi verilse sonuçta bir inflamasyon tablosu ve I/R hasarı olması GSH-Px değerinin düşük çıkma sebebi olarak gösterilebilir.

Katalaz(CAT) canlı organizmada çeşitli dokularda hidrojen peroksiti su ve oksijene indirgeyerek oksidatif stresi azaltır.(18) Eritrosit CAT değerlerinin karşılaştırdığımızda II.grubun değerleri III. grup, IV. grup, V.grup ve VI. grubun değerlerinden yüksekti. III. grubun değerleri ise kontrol grubundan düşüktü (p<0,0001). Bu veriler ışığında herhangi bir I/R işlemi yapmayıp sistemik olarak dolaşıma verdiğimiz (II.

grup) infliximabın diğer I/R hasarı oluşan gruplardan ve hatta tedavi ettiğimiz gruplardan daha yüksek değerde CAT sonucu oluşturduğu ve infliximabın antioksidan etkinliği olduğunu düşünebiliriz. Doku CAT değerlerine baktığımızda ise I/R hasarı yaptığımız gruplarda CAT değerleri tedavi verdiğimiz gruplardan daha düşük olarak gözlendi. Bu da inflamasyona bağlı oksidatif stresin göstergesi ve tedavinin etkin olduğunu göstermektedir. Ancak istatistiksel olarak bakıldığında IV. grubun değerleri kontrol grubu, II.grup , V. grup ve VI. grubun doku CAT değerlerinden yüksek bulunurken III. grup ile arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,0003). Demir ve ark. (18) yaptığı çalışmada lökositlerin inflamasyon sahasına geliş süresinin saatler sürdüğü ve erken dönemde SOR ile antioksidanların sağlıklı veriler olamayacağını bildirilmiştir. Doku CAT değerlerinde tedavi verilen IV. grup ile aynı sürede I/R yapılan III. grup arasında fark saptanmamasının nedeni iskemi ve reperfüzyon süresinin kısa (30'ar dakika) olması olabilir. Bu sebeple antioksidan enzimlerin indirekt etkinliği açısından farklı sürelerde kan ve dokuda bakılması daha faydalı olabilir diye düşünmekteyiz.

Nitrik oksit (NO) akut inflamatuar süreçte hem koruyucu hem de hasar arttırıcı bir molekül olarak gösterilebilir Çalışmamızda özellikle 60 dakika iskemi yapılan gruplarda fark saptanmaz iken 30 dakika iskemi yapıp infliximab uyguladığımız grubun değerlerinin diğer gruplardan yüksek olarak bulundu. NO'in yarılanma ömrü oldukça kısadır.(19) .30 dakika iskemi yapılan gruplarda anlamlı farklılık olurken, 60 dakika iskemi uygulanan gruplarda NO düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamasının nedeni yarılanma ömrünün kısalığına bağlı olduğu düşünülebilir.

İntestinal mukoza I/R hasarı açısından oldukça hassas bir dokudur.(20) Mukozada iskeminin başlaması ile nötrofil infiltrasyonu gözlenir ve hidropik dejenerasyon ile devam eden tablo transmural nekroza dek uzanan histolojik değişiklikler gösterir. Biz de çalışmamızda bu patolojik değişiklikleri gözlemek için histopatolojik skorlama yaptık. Tüm

I/R yapılan grupların tedavi gruplarından yüksek skoru olduğu gözlendi. II. grubun skoru I/R yapılan III. grup ve V. grubun skorlarından düşük olarak bulundu (p<0,0001).

Sonuç

Günümüzde intestinal iskemi hala genel cerrahi yoğun bakımlarında mortalitesi yüksek seyreden bir klinik durum olarak görülmektedir. Bu yüzden bu konu ile ilgili deneysel çalışmalar çok popüler olmakla beraber klinik uygulamaya yansımamaktadır. Her ne kadar diğer bir kısım doku ve plazma biyokimyasal parametrelerine yansımasa da TNF-α'nın infliximab kullanımı ile inhibisyonu sonucunda intestinal mukozayı içeren mikroçevre üzerinde belirgin antiinflamatuar ve antioksidan etki oluştuğunu düşünmekteyiz. Ayrıca erken dönemde TNF-α'nın inhibisyonu ile intestinal I/R hasarı üzerine hücresel düzeyde olumlu etkisi olduğunu görmekteyiz. Ancak çalışmamızda bunun geç dönemini gösteren veriler olmaması sebebiyle geç dönem etkiler üzerinde çalışmalar yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz

Tablo 1: Plazma biyokimyasal değerleri

Tablo 2: Doku biyokimyasal değerleri

Tablo 3: Histopatolojik skorlama değerleri

Plazma biyokimyasal degiskenlerinin ortalarna degerleri ve standart hatalan.

	TNF-alfa (pglllll)	Eritrosit (U/g Hb)	Eritrosit (U/gHb)	Serum NO (J1moI/L)
Kontrol	48,73±4,8	4,46±O.3	33,49±2,4	71,91±1l,1
Laparotomi infliximab	60.13±11.2	4,02±O,4 z	38,39±5,l :>	26.O8±4.9

30dkiskemi	91,41±12,O I	I ,880±O,16 i	18,30±I,OS6 6	89,01±S,S 1
Infliximab 30 dk iskemi	83.6S±8.4	1.43±O.I	24.38±2.9	136,1±15,5 1!
60 dk iskemi	60,71±3.9	0,86±O,2	22,O6±1,63	76,99±20.8
Infliximab 60dk iskemi	66.04±6.1	0.53±0.07	21.43±0.91	48.75±8.69

Tablo 1: Plazma biyokimyasal değerleri

Doku orneklerinin biyokimyasal degiskenlerinin ortalama degerleri ve standart sapmalan.

	Doku TNF (pg/g)	Doku (mU/g)	Doku CAT (Ulg)	Doku NO (umol/L)
Kontrol	6,88±1,1	252,9::1:37 .8	5,61±1,0	1,16±O,1
Laparotom infliximab	7.05±1.1	253.2::1:36	3.73::1:0.6	1.05±O.09
30dk iskerni	5,08±0,6	163,6±19,7	8,14±1,5	1,22±0,1
Infhximab 30dk	9.77±1.3	472,2±93, 1 ~	10,67±1,2~	2,84±0,6 "
60 dk iskemi	7,15±1,2	319,4±42,8	4,68±0,6	1,4±0,3
Infhximab 60 dk	9.95±1.6	248.2±25.5	5.08±0.9	2.03±0.3

Tablo 2: Doku biyokimyasal değerleri

	Minimum	%25 Percentile	Median	%75 Percentile	Maksimum
Kontrol	1	1	1	2	2
Laparotomi + infliximab	1	1,25	2	2	3

30 dk iskemi	3	4	4	5	5
infliximab + 30 dk iskemi	2	3	3	3	3
60 dk iskemi	3	3	3	3,75	5
infliximab + 60 dk iskemi	2	2	2,5	3	3

Tablo 3: Histopatolojik skorlama değerleri

Kaynaklar

1- Granger DN,Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. Annu Rev Physiol 1995; 57: 311-332.

2- Yuan Y, Guo H, Zhang Y, Zhou D, Gan P, Liang DM, et al. Protective effects of L-carnitine on intestinal ischemia/reperfusion injury in a rat model. J Clin Med Res 2011; 3: 78-84.

3- Di Paola R, Impellizzeri D, Torre A, Mazzon E, Cappellani A, Faggio C, et al. Effects of palmitoylethanolamide on intestinal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion in mice. J Leukoc Biol 2012.

4- Cury DH, Costa JE, Irika K, Mijji L, Garcez A, Buchiguel C, et al. Protective effect of octreotide and infliximab in an experimental model of indomethacin-induced inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2008; 53: 2516-2520.

5- Guzel A, Kanter M, Pergel A, Erboga M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of infliximab on acute lung injury in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion. J Mol Histol 2012.

6- Ozkan KU, Ozokutan BH, Inanc F, Boran C, Kilinc M. Does maternal nicotine exposure during gestation increase the injury severity of small intestine in the newborn rats subjected to experimental necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2005; 40: 484-488.

7- Yuan HJ, Zhu XH, Luo Q, Wu YN, Kang Y, Jiao JJ, et al. Noninvasive Delayed Limb Ischemic Preconditioning in Rats Increases Antioxidant Activities in Cerebral Tissue during Severe Ischemia-Reperfusion Injury. J Surg Res 2012; 174: 176-183.

8- Towfigh S, Heisler T, Rigberg DA, Hines OJ, Chu J, McFadden DW, et al. Intestinal ischemia and the gut-liver axis: an in vitro model. J Surg Res 2000; 88: 160-164.

9-Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, GuiceKS. Cytoprotection by diclofenac sodium after intestinal ischemia/reperfusion injury. J Pediatr Surg 1994; 29: 1044-1048

10- Ceran C, Sonmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Dursun A, Duzgun E, et al. Effect of bilirubin in ischemia/reperfusion injury on rat small intestine. J Pediatr Surg 2001; 36: 1764-1767.

11- Yoshida WB, Alasio T, Mazziotta R, Qin F, Kashani M, Lee S, et al. Effect of alpha-tocopherol, taurine and selenium on the attenuation of ischemia/reperfusion injury of splanchnic organs. Cardiovasc Surg 1998; 6: 178-187.

12- Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Tsigka A, Mantzaris GJ. Granular cell tumour in a patient with Crohn's disease treated with infliximab: coincidence or causal relationship? Eur J Gastroenterol Hepatol 2012.

13- Guven C, Borcek AO, Cemil B, Kurt G, Yildirim Z, Ucankus NL, Kilic N, et al. Neuroprotective effects of infliximab in experimental spinal cord ischemic injury. J Clin Neurosci 2010; 17: 1563-1567.

14- Mahmoud MF, El Shazly SM, Barakat W. Inhibition of TNF-alpha protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats via NF-kappaB dependent pathway. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2012; 385: 465-471.

15- Caty MG, GuiceKS, Oldham KT, Remick DG, Kunkel SI. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. Ann Surg 1990; 212: 694-700.

16- Tong N, Zhang Z, Gong Y, Yin L, Wu X. Diosmin Protects Rat Retina from Ischemia/Reperfusion Injury. J Ocul Pharmacol Ther 2012.

17- Pergel A, Kanter M, Yucel AF, Aydin I, Erboga M, Guzel A. Anti-inflammatory and antioxidant effects of infliximab in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion injury. ToxicolInd Health 2011.

18- Demir S,Inal-Erden M. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. Clin Chim Acta 1998; 275: 127-135.

19- Tuncyurek P, Yenisey C, Doger FK, Soyder A, Bicakci T, Cevikel MH. Nitric oxide as an independent regulatory factor in regenerating rat liver. Acta Chir Belg 2006; 106: 581-587.

20- Ozturk C, Avlan D, Cinel I, Cinel L, Unlu A, Camdeviren H, et al. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. Pharmacol Res 2002; 46: 171-175.

POSTER BİLDİRİLER

P-01 - AKNELİ ERGENLERDE SOSYAL FOBİ VE BENLİK SAYGISI DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Sibelnur AVCİL[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Akne vulgaris, ergenlerde sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. Bu hastalarda pek çok psikiyatrik morbidite rapor edilmiştir. Aknenin, çeşitli psikiyatrik belirtilere yol açtığı bilinmekle birlikte ergenlerde bu hastalığın yol açabileceği sosyal fobi ve benlik saygısı üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı ergenlik döneminde sık görülen ve fiziksel görünümü etkileyen bir hastalık olan aknenin ergenlerde sosyal fobi ve benlik saygısı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya akneli 75 akneli ergen ve 60 kontrol dahil edildi. Akne şiddeti global akne derecelendirme sistemi (GADS) ile tayin edildi. Akneli ergenler ve kontrol grubunda yaşam kalitesi akne yaşam kalite ölçeği (AYKÖ) ile, sosyal fobi düzeyi ÇAPA çocuk ve ergenler için sosyal fobi ölçeği (ÇEÇSFÖ) ile ve benlik saygısı Rosenberg benlik saygısı ölçeği (RBSÖ) ile değerlendirildi.

Hasta grubunda 54 kız (%72), 21 (%28) erkek akne vulgarisli ergen, kontrol grubunda ise 42 (%60) kız ve 18 (%30) erkek mevcut olup her iki grup arasında cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu. Akneli ergenlerin benlik saygısı ile akne yaşam kalitesi kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşüktü (sırasıyla; $p=0.016$, $p=0.009$). Akneli ergenlerin sosyal fobi puanları ile kontroller arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Akneli ergenlerde korelasyon analizinde; sosyal fobi ölçek puanı ile akne yaşam kalite puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcut olup sosyal fobi puanı arttıkça akne yaşam kalite puanı da artıyordu ($p<0.001$). Benlik saygısı puanı ile sosyal fobi puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcut olup sosyal fobi puanı arttıkça benlik saygısı puanı da artıyordu ($p<0.001$).

Sonuçlarımız akneli ergenlerin yaşam kalitelerinin ve benlik saygılarının anlamlı şekilde düştüğünü ve akne ile ilgili yaşam kalitesi düşüp, benlik saygısı azaldıkça sosyal fobi düzeylerinin arttığını göstermektedir. Çalışmamız akne vulgarisli ergenlerde sosyal fobi, yaşam kalitesi ve benlik saygısı arasındaki ilişkiyi irdelemesi açısından önem taşımaktadır.

P-02 - AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ SONRASI NADİR BİR KOMPLİKASYON : VENTRİKÜLER SEPTAL RÜPTÜR

HAKAN YARKICI[1], AHMET PEKER[1], YUSUF ATABAY[1], EMRE ÇÖLÜOĞLU[1], HARUN AKAR[1]

[1]SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ,

Akut Miyokard infarktüsü (AMI)sonrasında iskemik, mekanik, aritmik, embolik ve inflamatuar (perikardit) komplikasyonlar gelişebilmektedir. MI'ın mekanik komplikasyonlarından en önemlileri ventrikül serbest duvar rüptürü, ventriküler septal rüptür ve akut mitral yetersizlik olup sıklıkla kardiyojenik şok ve ani ölüm ile seyretmektedirler. Biz bu olgumuzda AMI ile izlediğimiz ventriküler septal rüptür gelişen olgumuzdan bahsedeceğiz.

87 yaşında kadın hasta göğüs ağrısı ile başvurduğu acil serviste anterior ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olarak değerlendirilip koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) yatırıldı. Derhal Koroner Anjiografi (KAG) Laboratuvarına alındı. İşlem sonucunda Sol Ön İnen (LAD) artere başarılı şekilde stent implantasyonu yapıldı. KYBÜ nde takibe alınan hastanın genel durumu orta, bilinci açık, tansiyon arterial: 128/70 mm/Hg, nabız:78/dk ritmik vasıfta, oksijen saturasyonu:91 mmhg idi. Fizik muayenede kaşektik ve dehidrate görünümdeydi. Sistem muayeneleri olağandı. Kan biyokimyasal parametrelerde sodyum:114 mEq/L, potasyum:5,34 mEq/L, kalsiyum:7,2 mEq/L, klor:96 mmol/L, kan üre azotu:18 mg/dl, kreatinin:0,9 mg/dl olarak saptandı. Hemogram parametrelerinde hemoglobin:9.8 gr/dl, WBC:5800/mm3,trombosit:217000/mm3 idi. Takibin 24. saatinde hipotansiyon, taşikardi ve genel durum bozukluğu gelişen hastanın kontrol kardiyak muayenede apekste yeni gelişen holosistolik üfürüm duyulması üzerine yapılan ekokardiyografide (EKO) ; interventriküler septum apikal kesimde 6 milimetre çapında ventriküler septal rüptür (VSR) izlendi. Mevcut klinik gidişat AMI sonrası gelişen mekanik komplikasyonlardan biri olan VSR ye bağlandı. Acil operasyon gerekliliği açısından Kalp Damar Cerrahisi ile görüşüldü. Acil cerrahi planlanan hastanın izlem sırasında vitalleri unstabil seyretti ve yoğun bakım takibinin 27.saatinde exitus oldu.

AMI seyrinde interventriküler septumun rüptürü nadir görülen, aynı zamanda hayatı tehdit eden çok önemli bir komplikasyondur. AMI geçiren olgularda %0.5-1.1 oranında ventriküler septal rüptür görülür. Tanı sonrası erken dönemde cerrahi veya perkütan kapama ile defektin tamiri gerekir. Hastaların takibinde vital bulguların unstabilizasyonu ve düzenli yapılan kardiyovasküler muayenelerde yeni gelişen üfürümler mekanik komplikasyonların habercisi olabilir. Bu anlamda takipte ilk 24-48 saatte yakın monitörize takip, EKO ile değerlendirme ve düzenli fizik muayene son derece önemlidir.

P-03 - ALFALİPOİK ASİT İLE ÖZKIYIM GİRİŞİMİ SONRASI GELİŞEN LAKTİK ASİDOZ OLGUSU

Hüseyin BAYGIN[1]

[1]Söke Fehime-Faik Kocagöz Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,

Giriş: Laktik asidoz; artmış anyon açıklığı olan metabolik asidoz nedeni olup laktat metabolizmasının artmış üretimi veya azalmış atılımı nedeniyle oluşmaktadır. Alfa lipoik asit (ALA); diyabetik nöropatinin tedavisinde destek amacıyla yaygın olarak kullanılan, çoklu enzim komplekslerinde bulunan bir kofaktör ve güçlü bir antioksidandır. Zehirlenme nadirdir çünkü günde 200-2400 mg/gün dozunda ALA'nın yetişkinlerde yan etkileri olmaksızın güvenle kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu bildiride, özkıyım amacıyla yaklaşık 15 gr alfa-lipoik asit içeren ilaç alımı sonrası gelişen laktik asidoz olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 43 yaşındaki kadın hasta, susidal amaçlı 50 adet B1+B6+B12+Alfalipoik asit içeren tablet aldıktan yaklaşık 30 dk sonra acil servise başvurmuş, acilde mide lavajı yapılıp aktif kömür verildikten sonra gözlem amacıyla yatış yapıldı. Bilinen ülseratif kolit tanısı ve 2 gr/gün mesalazin kullanımı mevcuttu. Hastanın genel durumu iyi, vital bulguları stabildi. Fizik muayene bulgularında patoloji saptanmadı. Bakılan laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kardiyak belirteçler ve elektrokardiyogram normaldi. Yatışından yaklaşık 5-6 saat sonra karın ağrısı ve ajitasyonu başlayan hastanın takip eden süreçte kussmaul solunumu gelişti. Ta:70/50 mmHg, arteriyel kan gazı pH:6,72 pCO2:16,1 mmHg, pO2:127 mmHg, Lac: 22,2 mmol/L, HCO3:3,6 mmol/L saptandı. Hipovolemik şok ve laktik asidoz tablosu gelişen hastaya sodyum bikarbonat infüzyonu, serum fizyolojik ile hidrasyon ve inotrop destek tedavisi başlandı. Bilinç durumu kötüleşmesi ve takipnesi nedeniyle entübe edilerek invazif mekanik ventilasyona bağlandı. Çekilen beyin BT'de santral sistemi patolojisi saptanmadı. Takip eden klinik sürecinde kan gazı pH:7,44 pCO2:29,6 mmHg, pO2:138 mmHg, Lac: 0,7 mmol/L, HCO3:22 mmol/L saptandı. Hemodinamik durumu da stabilleşen hasta invazif mekanik ventilasyondan ayrıldı. Laboratuvar bulgularında hemogramda; hemoglobin: 9,5 gr/dl lökosit:14120 uL, trombosit:39200 uL değişikliği saptandı. Olası yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ayırıcı tanısı açısından ileri merkeze sevki yapıldı.

Tartışma: ALA yüksek düzeyde reaktif oksijen ve diğer serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresini azaltabilmektedir. Mitokondride glikoz metabolizması için bir kofaktör sağlayan bazı faaliyetlere sahip olduğu, bu etkilerin nöropatisi olan diyabetik hastaların hücresel hasarda yararlı olduğu düşünülmektedir. ALA, yüksek dozlarda prooksidan etkiye sahiptir ve demir ile redoks reaksiyonlarına neden olarak mitokondriyal geçirgenliği etkilemektedir. Metabolik asidoz, ALA'nın direkt mitokondriyal etkisinden kaynaklanabilir. Ayrıca, ALA yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu, hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

P-04 - ATRIUMDAN PERKUTAN YOLLA ÇIKARILAN PORT KATETERİ: BİR OLGU SUNUMU

Buşra NİĞDELİOĞLU[1], Özlem OLTULU[1], Merve TURAN[1], Mehmet Salim DEMİR[1], Nezih MEYDAN[1], Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU[2], Sabri BARUTÇA[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, [2]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Bilim Dalı,

Kanser hastalarında, santral venöz kateter uygulanması son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu hastalara, kemoterapi uygulanması, kan transfüzyonu , antibiyotik verilmesi , rehidratasyon ve total parenteral beslenme gibi uygulamaların güvenli bir şekilde sağlanması için yeterli venöz erişim gereklidir. Bu nedenle; çoğu zaman hastalara implante edilebilir santral venöz port kateterler (İESVPK) yerleştirilir ancak port kataterinin kullanımı bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kateterlerin yerleştirilmesi sırasında görülebilen komplikasyonlar damar yaralanmasına bağlı kanama, hemotoraks, pnömotoraks, malpozisyon, ve hava embolisi olarak sıralanabilir. Port kullanılmasının uzun süreli komplikasyonlar arasında ise şunlar yer alır : Enfeksiyon, mekanik yetmezlik, tromboz, ekstravazasyon ve kateter migrasyonu. Bu komplikasyonlar arasında, bir port kateterinin sağ atriyuma doğru kırılması ve göçü çok nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir durumu temsil etmektedir. Bu çalışmada, meme kanseri nedeniyle kemoterapi uygulanması için port uygulanmış bir hastanın kırılmış port ucunun kırılarak sağ atriuma yerleşmesi ve kırık port ucunun başarılı bir şekilde ve komplikasyonsuz olarak çıkarılması sunulmuştur.

Meme kanseri tanısıyla takipli 36 yaşındaki kadın hasta rutin kemoterapi tedavisini porttan infüzyon ile almaktaydı. Herhangi bir şikayeti bulunmayan hastaya, premedikasyon başlandığında porttan mayinin gönderilememesi üzerine acilen PA akciğer grafisi çekildi. Port kateterinin, port ve kateter arasındaki bir kavşakta kırıldığı ve kırık kateterin sağ atriyuma doğru göç ettiği izlendi. Hasta girişimsel radyoloji bölümü ile konsulte edildi. Hem sağ femoral ven ve hem de sağ juguler ven yolları eş zamanlı kullanarak kırık kateter fragmanı başarılı bir şekilde çıkartıldı. Sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Meme kanseri tanısıyla takipli 36 yaşındaki kadın hasta rutin kemoterapi tedavisini porttan infüzyon ile almaktaydı. Herhangi bir şikayeti bulunmayan hastaya, premedikasyon başlandığında porttan mayinin gönderilememesi üzerine acilen PA akciğer grafisi çekildi. Port kateterinin, port ve kateter arasındaki bir kavşakta kırıldığı ve kırık kateterin sağ atriyuma doğru göç ettiği izlendi. Hasta girişimsel radyoloji bölümü ile konsulte edildi. Hem sağ femoral ven ve hem de sağ juguler ven yolları eş zamanlı kullanarak kırık kateter fragmanı başarılı bir şekilde çıkartıldı. Sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Eğer İESVPK'in kırılmış kateteri tespit edilirse, fragmanın çıkarılması için tercih edilen yöntem; deneyimli kişilerce uygulanan endovasküler yaklaşımdır.

P-05 - BÖBREK YETMEZLİĞİ ZEMİNİNDE PİPERASİLİN TAZOBAKTAM İLİŞKİLİ AĞIR TROMBOSİTOPENİ: OLGU SUNUMU

Merve ERKEK TÜFEK[1], Belda DURSUN[2], Murat Yaşar TAŞ[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, [2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Denizli,

İlaçlar, çeşitli hastalıklar, kalıtsal bozukluklar ve toksinler trombositopeni etiyolojisinde yer almaktadır.İlaçlar kemik iliği supresyonu yaparak,megakaryositleri baskılayarak veya doğrudan trombositleri etkileyerek trombositopeniye sebep olur. Birçok ilaç da antikor aracılığıyla trombositopeni meydana getirir. Böbrek yetmezliği olanlarda bazı ilaçlar trombositleri etkileyerek kanama bozukluklarına veya trombositlerin anormal agregasyona sebep olabilirler. Örneğin β-Laktam antibiyotikleri, ADP reseptörleri ile etkileşime girerek trombosit zarının fonksiyonu ile etkileşime girebilir. Bu etkiler, tedavinin dozu ve süresi ile ilgilidir. Böbrek yetmezliği zemininde piperasilin tazobaktama bağlı ciddi trombositopeni gelişen 2 olguya yer verdik.

OLGU 1: 74 yaş kadın, bilinen hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hasta pnömoni ve oral alım bozukluğu zemininde gelişen akut böbrek hasarı tablosu ile acil servisten nefroloji servisine yatırıldı. Fizik muayenede tansiyon:150/70 mmhg nabız:88 saturasyon:95. Laboratuvar testlerinde BK:10,990mm3 Hb: 9,9 g/dL Plt:436 K/uL kreatinin:3,6mg/dL Crp:7,7 mg/dL . Pnömoni sebebiyle sefuroksim tedavisi alan hastada tedavinin 12.gününde klinik yanıt alınamaması ve toraks BT'de retiküler dansite artımı, bal peteği görünümü saptanması üzerine piperasilin tazobaktam 3x2,25 g/gün olarak nefrolojik doz ile başlandı. Piperasilin tazobaktam tedavisinin 10. gününde hastada akut trombositopeni gelişerek trombosit sayısı 13 K/uL düştü ve hematüri gelişti. Piperasilin tazobaktam tedavisi sonlandırıldı. Periferik yaymada şistosit saptanmadı. İlaç kullanımı sonrasında gelişen akut trombosit düşüklüğü öncelikli olarak ilaç ilişkili trombositopeni olarak değerlendirildi. Hastaya 2 ünite aferez trombosit, 1 ünite taze donmuş plazma ve ilk gün intravenöz 250 mg/gün sonrasında 100mg/gün ve takibinde 1mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi verilerek klinik cevaba göre doz giderek azaltıldı. Steroid tedavisi sonrası trombositleri yükseliş gösteren hasta BK:12,160 mm3 hb:11,3 g/dL plt:354 K/uL ile taburcu edildi.

OLGU 2: 62 yaş kadın hasta,1 haftadır olan halsizlik, göğüs ağrısı şikayetleriyle acil servise başvurduğunda son dönem böbrek yetmezliği ve hipervolemi saptanarak nefroloji servisine yatırıldı ve geçici hemodiyaliz katateri takılarak hemodiyaliz tedavisi başlatıldı. Fizik muayenede tansiyon:100/60mmHg nabız:77 ptö+/+ . BK:13,680 mm3 Hb:10 g/dL Plt:402 K/uL kreatinin:8,2 mg/dL Crp:11,2 mg/dL idi. Yatışı döneminde kateter enfeksiyonu gelişmesi nedeniyle seftriakson tedavisi başlanan hasta tedavisinin 7.gününde klinik yanıt alınmaması nedeni ile piperasilin tazobaktom 3x2,25g/gün tedavisine geçildi. Piperasilin tazobaktam 2.gününde hastada trombositopeni(Plt:52 K/uL) gelişmesi üzerine Piperasilin tazobaktam tedavisi sonlandırılıp meropenem 3x500 mg/gün tedavisine geçildi. Periferik yaymada şistosit saptanmadı.İlaç kullanımı sonrasında gelişen akut trombosit düşüklüğü öncelikli olarak ilaç ilişkili trombositopeni olarak değerlendirildi. Hastaya 1 ünite aferez trombosit, 2 ünite taze donmuş plazma ve 4 gün intravenöz 100 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı ve klinik cevaba göre doz azaltılarak kesildi. İzleminde trombositleri yükseliş göstererek Plt:139 K/uL ve sonrasında Plt:420 K/uL olarak bazal normal değerlere ulaştı.

SONUÇ: Olgularda olduğu gibi böbrek yetmezliği hastalarında piperasilin tazobaktam kullanımına bağlı ağır trombositopeni görülebilmektedir. Böbrek yetmezliği hastalarında zaten trombosit fonksiyon bozukluğu eğilimi bulunmaktadır, B-laktam grubu antibiyotik kullanırken ciddi trombositopeni riski açısından uyanık olmak ve gerektiğinde enerjik bir biçimde uygun tedavi ile müdahalede bulunmak oluşabilecek potansiyel ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadı

P-06 - DAMAR YOLU SORUNU OLAN BİR HEMODİYALİZ HASTASINDA TROMBOZA BAĞLI GELİŞEN VENA VAVA İNFERİOR SENDROMUNA BAĞLI OLUŞAN BACAK VARİSLERİNDEN HEMODİYALİZE ALINMASI

Poster Bildiri İkincisi

Cevat TOPAL[1]

[1]MEDİCALPARK /TRABZON,

Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz tedavisi, böbrek transplantasyonu öncesi hayatın idamesi için gereklidir. Hemodiyaliz en sık tercih edilen yöntemdir ve A-V fistül oluşturulması bu işlemi kolaylaştırır. Kateter bağımlı hemodiyaliz hastasının sıkça karşılaştığı problemlerden biri de, derin ven trombozlarıdır. Bu komplikasyon, hastaya uygulanacak hemodiyaliz aracının ya da bölgesinin değiştirilmesini gerekli kılar. Bu şekilde gelişen superior ve inferior vena cava trombozlarının klinik tanısı kolay gibi görünse bile, bazı hemodiyaliz olgularında tanı için destekleyici bulgularına gerek duyulmaktadır. Bu olgu sunumunda, damar yolu sorunu olan vena vava superior ve vena cava inferior sendromu gelişen bir olguda bacak damarlarındaki varislerden hastanın hemodiyalize alınması olgunun paylaşılması amaçlandı.

76 yaşında erkek hasta. 16 yıldır A-V fistül, Greft, Kalıcı ve Geçici kateter ile haftada 3 kez hemodiyaliz proğramında. Hastanın bilinen Tip 2 DM, hipertansiyonu, ve 10 yıl önce geçirilmiş koroner arter hastalığı hikayesi var. Son 5 yıldır sık sık damar yolu sorunu yaşanıyor ve bu nedenle sık sık kalıcı ve geçici hemodiyaliz kateteri takılma hikayesi var. 6 aydır sağ femoral hemodiyaliz kateteri ile diyalize alınmakta idi. 1 aydır özellikle diyaliz sırasında ateş, üşüme, titreme hikayesi olan hastanın 1 hafta önce kateter enfeksiyonu düşünülerek kateteri çıkarılmış. Damar yolu sorunu olan hasta kateter takılmak için 4 farklı merkeze başvurmuş ancak kateter takılamamış. Solunum sıkıntısı ile polikliniğimize sevkli gelen hastanın yapılan fizik muayenesinde bilinci açık, kan basıncı 120/70 mmHg, nabzı50/dk, hasta soluk, yüzü şiş, bilateral AC orta-alt kısmında ralleri var, bacaklarında ödem ve varisleri var. Hastanın yapılan tetkiklerinde kan gazında metabolik asidoz (ph: 7.14, NaHCO3: 11), üre: 288 mg/dl, kreatinin: 17.6 mg/dl, potasyum: 8.2 meq/l idi. Hastanın EKG'sinde bradikardi saptandı. Girişimsel radyoloji ile hasta konslte edildi. Yapılan radyolojik incelemede hemodiyaliz kateteri takılacak tüm venler tromboze olara izlendi. Hastaya radyolojik ve klinik bulgularla vena cava superior ve inferior tanısı kondu. Hastanın her iki bacağında genişlemiş varisleri izlendi. Hasta bu varislerden bir bacağı arter diğeri ven olmak üzere hemodiyalize alındı. Yeterli akım sağlandı (280-340 ml/dk). Hasta halen 15 aydır sorunsuz olarak yaşadığı yerde bacak varislerinden hemodiyalize devam etmektedir.

Sonuç olarak Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz tedavisi, böbrek transplantasyonu öncesi hayatın idamesi için gereklidir. Hemodiyaliz en sık tercih edilen yöntemdir ve A-V fistül oluşturulması bu işlemi kolaylaştırır. Kateter bağımlı hemodiyaliz hastasının sıkça karşılaştığı problemlerden biri de, derin ven trombozlarıdır. Bu komplikasyon, hastaya uygulanacak hemodiyaliz aracının ya da bölgesinin değiştirilmesini gerekli kılar. Bunun sonucunda trombozlara bağlı olarak superior ve inferior vena cava sendromu oluşur. Bu durum hemodiyaliz hastasında kateter takılmasına engel olur. Bu olgu sunumunda, literatürde rastlanmayan, damar yolu sorunu olan, vena vava superior ve vena cava inferior sendromu gelişen, periton diyalizi istemeyen bir olguda bacak damarlarındaki varislerden hastanın hemodiyalize alınması olgunun paylaşılması amaçlandı. Bu vakalarda kısa sürelide olsa genişlemiş varislerden hemodiyaliz yapılabileceğini düşünmekteyiz.

P-07 - DEMİR EKSİKLİĞİNİN TETİKLEDİĞİ REAKTİF TROMBOSİTOZ SPLENİK İNFRAKTÜS NEDENİ OLABİLİR Mİ?

Yusuf ATABAY[1], Damla Çağla PATIR[1], Zeynep ALTIN[1], Hakan YARKICI[1], Ahmet PEKER[1], Harun AKAR[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik SUAM İç Hastalıkları Kliniği, İzmir,

Literatürde, demir eksikliğine bağlı trombotik olaylar bildirilmiş olup, birçok organ trombozunda etyolojik sebep olarak gösterilmiştir. Tromboza yatkınlık oluşturabilecek bir faktör olarak demir eksikliği anemisini düşündüğümüz, dalak enfarktı ile prezente olan bir olgumuzu sunmak istedik.

46 yaşında kadın hasta, geçirilmiş dalak enfarktı etiyolojisini aydınlatmak için İç Hastalıkları Kliniğimize yatırıldı. Hastadanın özgeçmişinde bilinen kronik bir hastalık yoktu. Ateş, terleme, kilo kaybı yoktu. Fizik muayenesi olağan ve splenomegalisi yoktu. Kalp ve akciğer muayenelerinde herhangi bir patoloji yoktu. Derin ven trombozuna yönelik yapılan muayenede her iki alt ekstremitede çap farkı yoktu, Homans bulgusu negatifti. Deride ekimoz, peteşi , purpura yoktu. Lenfadenopati yoktu. Tromboza eğilim yaratabilen olası koşulları ekarte edebilmek için istenen, antitombin 3, protein C ve S, antifosfolipid antikorları , trombofili mutasyon testleri, BCR-ABL, JAK-2 mutasyon testleri negatif idi. Ekokardiyografi olağandı. Laboratuarında hemoglobin: 9 gr/dl, trombositoz mevcuttu. Anemi panelinde transferrin saturasyon düşük: %14 ferritin anlamlı düşük olarak geldi. B12, folat düzeyi normaldi. Bilgisayarlı tomografik incelemelerde maligniteye ait bulgu saptanmadı. Portal ven renkli doppler ultrasonografide dalak boyutları 80*30 mm olarak ölçüldü splenik ven de akım azalmış olarak saptandı. Hastanın daha önce geçirmiş olduğu dalak enfarktına sebep olacak trombozun demir eksikliğine bağlı olabileceği düşünüldü. Medikal tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

Demir eksikliği anemisi ve tromboz arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Birincisi demir eksikliğine ikincil trombositoz olabilir buda hiperkoagülablite ile ilişkilendirilebilir. Demir trombopoezisin düzenleyicisidir ve normal demir seviyeleri trombopoezisin inhibe edilerek trombositozun önlenmesi için gereklidir. Bazı kişilerde yetersiz demir depolarından dolayı azalmış trombopoezis inhibisyonu artmış tromboz riskini açıklayabilir. İkinci olarak demir eksikliğinde azalmış kırmızı hücre deformabilitesi ve artmış olan viskozite damarlarda akım paternini etkileyerek hiperkoagülabiliteye katkıda bulunabilir. Üçüncü olarak demir eksikliğine ikincil anemik hipoksi, infeksiyonlar gibi metabolik stresin arttığı durumlarda gelişebilir. Tromboz etiyolojisinde akılda tutulmalıdır.

P-08 - EKTOPİK PARATİROİD ADENOMU

Ersin ÇAKIR[1], Nihat ÖZGEL[2], Dilara AKIN[1], Mustafa ÜNÜBOL[1], Engin GÜNEY[1]

[1]ADÜTF İÇ HASTALIKLARI AD, [2]YALVAÇ DEVLET HASTANESİ,

Paratiroid adenomlarının %5-10'u ektopik yerleşimlidir ve sırasıyla %95'i timus içinde, % 5'i ise mediastende lokalizedir. Burada, primer hiperparatiroidi kliniği ile başvurmuş boyun orta hat inferior yerleşimli ektopik paratiroid adenomu olan bir olguyu sunmayı amaçladık.

68 yaşında kadın hasta hipotiroidi nedeniyle tedavi görmekteydi. Kontrollerinde serum kalsiyum 12.6 mg/dl ve PTH 390 pg/ml saptandı. Kemik mineral dansitometirde lomber total T skor -3.7, Z skor -2.5, 24 saatlik idrarda kalsiyum 345 mg/gün olarak saptandı. Yıllar önce böbrek taşı düşürme öyküsü mevcuttu. Paratiroid ultrasonografide adenom lehine bulgu saptanmadı. Hastanın çekilen paratiroid sintigrafide boyun orta hatta ektopik yerleşimli paratiroid adenomla uyumlu aktivite tutulumu izlendi. (Resim 1). Hastaya paratiroid adenom cerrahisi planlandı.

Boyun ultrasonu ile çoğu zaman paratiroid adenomlarının lokalizasyonu tespit edilebilse de, özellikle ektopik adenomlar için toraks BT ve magnetik rezonans görüntüleme gerekebilir. Ektopik paratiroid dokusunun tanımlanmasında en etkili görüntüleme yöntemi teknesyum-99m sestamibi (Tc-99m sestamibi) sintigrafisidir . Primer hiperparatiroidizm saptanan olgularda ektopik yerleşim olabileceğini vurgulamak istemekteyiz.

P-09 - ETYOLOJİSİNDE IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK SAPTANAN RETROPERİTONEAL FİBROZİSLİ BİR OLGU

Dilara AKIN[1], Meltem SÜNGÜ[1], Hakan AKDAM[1], Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU[2], Yavuz YENİÇERİOĞLU[1]

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI , [2]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ RADYOLOJİ ,

Retroperitoneal Fibrozis (RPF), retroperitoneal dokularda fibrozis ve non-spesifik kronik enflamasyonla kendini gösteren nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıç safhasında hastalar genellikle sırt ağrısı, yan ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, ateş gibi non-spesifik klinik semptomlara sahiptirler. Bu aşamada hastalığın tespiti zor olabilmektedir. Fakat fibrozisin zamanla genişlemesiyle retroperitondaki yapıların fibrotik doku içerisinde kalarak fonksiyon bozukluğu göstermeye başlamaları daha ciddi semptomların ortaya çıkmasına sebep olur. Üreterlerin obstrüksiyonuna bağlı olarak artan yan ağrıları, idrar miktarındaki azalma ve hematüri, yine renal damarların etkilenmesine bağlı gelişen hipertansiyon hastalığın sonraki safhalarında görülebilen daha spesifik semptom ve bulgulardan bazılarıdır. Olgumuzda yan ağrısı sebebiyle polikliniğimize yönlendirilen bir hastanın RPF tanısı almasına kadar giden ve hastalığın tanı-tedavi modalitelerinden bahsedilmiştir.

55 yaşında erkek hasta sağ yan ağrısı şikayetleriyle acil servise başvurmuş. Çekilen batın ultrasonografisinde bilateral hidroüreteronefroz, batın tomografisinde ön planda idiopatik fibrozis düşünülen kitle saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın fizik muayenesinde belirgin patoloji saptanmadı.

Tekiklerinde üre 26 mg/dL, kreatinin 1,4 mg/dL, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ,tiroid fonksiyon testleri normal .Sedimantasyon hızı:82 mm/saat(8-10 mm/ saat) , C-Reaktif Protein (CRP) :49 mg/L(0-8.2 mg/L), Romatoid faktör (RF) : negatif , Anti-TPO ve Anti-Tg: negatif, Anti-Nükleer Antikor(ANA): Negatif, Anti-Mitokondriyal, antikor(AMA): Negatif, Anti nükleer sitoplazmik antikor: Negatif. Üriner sistem ultrasonografi (USG)'sinde, bilateral böbreklerin normal konum ve boyutta olduğu sağ böbrek grade 2, sol böbrek grade 3 dilate . Abdomen tomografisinde: Aortada inguinal bifurkasyon düzeyine dek retroperitonda paraaortik ve parakaval alanda yer yer kitlesel görünüm kazanmış yumuşak doku dansitesi dikkati çekmiştir (retroperitoneal fibrozis?). Tanımlanan yumuşak doku dansitesi üreterleri çevrelemiştir ve olasılıkla basısına bağlı olarak bilateral toplayıcı sistemde sağda GI-II , solda GI hidroüreteronefroza neden olmuştur. IGA:137 mg/dl (50-400), IGM:154 mg/dl (50-250), IGG:1702 mg/dl (600-1500).IGG yüksekliği saptanması üzerine bakılan IGG subtip çalışmasında IGG1:1110 mg/dl (200-1150), IGG2: 565 mg/dl (100-550), IGG3:157 mg/dl (15-120), IGG4:540 mg/dl (0-125) saptanması üzerine hastamızda retroperitoneal fibrozis etyolojisinde IGG4 ilişkili hastalık olduğu düşünüldü ve streoid tedavisi başlandı.

Retroperitoneal Fibrozis (RPF), hastalığı ilk defa 1948 yılında tanımlayan Ürolog John Ormond 'un adı ile anılarak Ormond hastalığı olarak da bilinmektedir.insidansı ortalama 1/200.000 'dir.Daha çok erkeklerde ve 50-60 yaşlarında görülür. Etyolojide, cerrahi operasyonlar ,hemoraji, enfeksiyonlar , maligniteler olmakla birlikte olguların 2/3 ' nde altta yatan hiç bir sebep bulunmaz ve bu durum idiyopatik RPF olarak adlandırılır. Fizik muayene tanıda yetersizdir. Laboratuvar bulguları non-spesifik olmakla birlikte enflamatuar süreçte akut faz reaktanı olarak kullanılabilen eritrosit sedimantasyon hızı, CRP genellikle yüksek olmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), BT ve USG tanı yardımcı olmakla beraber aslında RPF 'in kesin tanısı USG ya da BT eşliğinde yapılacak biopsi ile konur. RPF'nin sistemik enflamatuvar bir sürecin retroperitoneal tutulumu olabileceğini akılda tutulmalıdır. İdiopatik RPF'li olguların %60'ında ANA pozitifliği görülür. Ayrıca RF, AMA ve ANCA pozitifliği görülebilir bu durumda RPF' e eşlik eden bağ doku hastalıkları ya da bir vaskülit

sendromunun varlığı araştırılmalıdır. Bizim olgumuzda ANA, AMA ve ANCA negatifti. İdiyopatik RPF'nin etyolojisinde ıgG4 ilişkili hastalık da akılda tutulmalıdır..IgG4 ilişkili hastalıkta artmış IgG seviyeleri ve dokuda IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu saptanmaktadır.IgG4 ilişkili RPF'de fibrozis kortikosteroid tedavisine dramatik olarak cevap vermektedir.Bu yüzden fibrozisin ilerlemesine bağlı ciddi semptomlar oluşmadan önce hastalığın tanısını koymak ve steroid tedavisine erkenden başlamak hastalık prognozunda önem taşımaktadır.

P-10 - HBV TANILI BİR HASTADA POLİSİTEMİA VERA VE MEMBRANÖZ NEFROPATİ BİRLİKTELİĞİ

ALPER ALP[1], GÖZDE BUHUR[2], IŞIL KÖSELİ[2], DENİZ DUR[2], TUĞBA KARADENİZ[3], CENGİZ CEYLAN[4]

[1]SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,NEFROLOJİ, [2]SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,İÇ HASTALIKLARI, [3]SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,PATOLOJİ, [4]SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,HEMATOLOJİ,

Polisitemia vera (PV), BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan ve hematopoetik öncü hücrelerin artmış duyarlılığı sonucunda, kan hücrelerinin başta eritroid seri olmak üzere, değişken oranda granülosit, monosit ve trombositlerin de kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır. Polisitemia veralı hastaların çoğunda 9. kromozom üzerindeki Janus-tipi tirozin kinaz-2 (JAK2) geninde somatik bir nokta mutasyonu eşlik etmektedir (yaklaşık % 97'sinde). Membranöz nefropati (MN) erişkinde en sık görülen GN tipidir. MN altta yatan bir hastalıkla ilişkili olarak görüldüğünde sekonder MN olarak adlandırılır. İdiyopatik MN tanısı, sekonder nedenlerin dışlanmasıyla koyulur. Hepatiti B MN birlikteliği literatürde iyi tanımlanmıştır.

55 Yaşında erkek, bilinen hipertansiyon, 6 yıldır Polisitemia Vera (JAK 2 +) ve HBV tanıları olan hasta birkaç gündür olan bulantı, kusma ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hidroksiüre, asetilsalisilik asit, perindopril+hidroklorotiyazid, nifedipin kullanmaktaydı. Ara ara flebotomi öyküsü vardı. Başvuruda TA:110/80 mm/Hg, Nb:80\DK Ateş:36.5 idi ve fizik bakıda solunum muayenesi, kardiyovasküler sistem ve batın muayenesi olağandı. Eski laboratuvar değerleri incelendiğinde 1 yıl önce kreatinin düzeyinin 1.6 mg/dl olduğu görüldü. Üre:203 mg/dl, kreatinin:4.9 mg/dl,S WBC :17200 hgb 9.2 gr/dl, hematokrit %27.7, spot idrarda protein/kreatinin: 6,68 gr/gün, albümin 2.7 gr/dl, LDL 131 mg/dl, HbsAg 5193.98 S/CO, TIT: ery 93 hpf, Leu +/-, Protein +3 saptandı. Renal USG'de sağ bb UA 95 mm pk 12 mm grade 3 ekojenite ,sol bb UA 95 mm pk 14 mm grade 3 ekojenite , renal arter ve venler açık olarak saptandı. Genel durumu iyi olan ve idrar çıkışı yeterli olan hastada acil hemodiyaliz düşünülmedi ve renal yetmezliğin etiyolojisi açısından biyopsi planlandı. Renal biyopside; 10 glomerülün 4'ünde globale yakın skleroz, 2'sinde fokal skleroz saptandı. Hem bu glomerüllerde hem de kalan glomerüllerde ileri derece bazal membran kalınlaşmasına C4D membranöz boyanması eşlik ediyordu. Membranöz nefropati ve eşlik eden kronisite bulguları olarak değerlendirildi.(şekil 1) Hastaya oral steroid başlandı. Tedaviye yanıtı olmayan olgu 4 ay sonra kronik hemodiyaliz programına alındı.

HBV ve membranöz nefropati klinik pratikte birliktelik gösterebilmektedir. Polisitemia vera'ya eşlik eden glomerülonefrit tipleri genellikle fokal segmental glomerüloskleroz ve IgA nefropatisidir. Çok nadir olmakla birlikte MPGN vakaları da bildirilmiştir. Membranöz nefropatiye sekonder polisiteminin eşlik edebildiği bazı vaka sunumlarında belirtilmesine karşılık PV-HBV-MN birlikteliği literatürde ilk kez saptanmıştır. Hematolojik malignitelere sekonder glomerülonefritlerin eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

P-11 - HİPOKALEMİNİN NADİR BİR NEDENİ: GİTELMAN SENDROMU

Pınar DEMİR[1], Hakan AKDAM[1], Yavuz YENİÇERİOĞLU[1]

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Gitelman sendromu, böbrek distal tübüllerinde tiyazid duyarlı Na-CI ko-transporter defekti (NCCT) nedeniyle ortaya çıkan hiperreninemik hiperaldosteronizm, hipokloremik metabolik alkaloz, hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterize otozomal resesif geçen nadir bir sendromdur. Genetik defekt 16. kromozomun kısa kolu üzerindeki SLC12A3 geni üzerinde tanımlanmıştır ve çok sayıda farklı mutasyon saptanmıştır . Gitelman sendromu, çesitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilmesi ve nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle bu olgunun sunulması planlandı.

26 yaşında erkek hasta 3 aydır olan karın bölgesinden başlayıp bacaklarına doğu uzanım gösteren ağrı,çabuk yorulma,iş yaptıktan sonra oluşan aşırı halsizlik hissi sebebiyle askeri hastanede tetkik edilirken hipokalemi ve hipomagnezemi saptanması sebebiyle kliniğimize yönlendirilmiş. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde belirgin özellik saptanmadı. Bilinen ek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Kan basıncı: 100/70 mmHg, nabız: 76/dakika idi. Fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın diğer laboratuvar bulguları ;K:2,6 mmol/L(3,5-5),Mg:1,5 mg/dL(1,9-2,6),Cl:97 mmol/L(98-107) , Ca:9,3mg/dL(8,5-10,2),fosfor:2,8 mg/dL(2,3-4,7),üre:22 mg/dL ,kreatinin:0,84 mg/dL ,PTH:33 pg/mL(16-88),25-OH vitamin D:39 ng/mmol,venöz kan gazı analizinde pH: 7.459, pCO2: 48 mmHg, pO2: 25 mmHg, HCO3: 30 mmol/L olarak tespit edildi. Hastanın ambulatuar kan basıncı takipleri ve elektrokardiyografi bulguları normaldi. Yirmi dört saatlik idrardaki potasyum düzeyi 23 mmol/gün protein;70 mg/gün ve kalsiyum düzeyi: 40 mg/gün olarak ölçüldü.Ayakta renin aldosteron düzeyi sonuçları:Aldosteron 129 pg/mL(70-300),Renin:20 pg/mL(5,4-34). Hastanın abdominal ve Doppler renal ultrasonografisi normaldi. Hastamızda gitelman sendromu düşünüldü ve genetik analizde SCL12A3 p.P643L(c.1928C>T) (homozigot) mutasyon saptandı.Hasta oral potasyum ve magnesyum suplementasyonu ile asemptomatik takip edildi.

Halsizlik, güçsüzlük, kas ağrıları ve krampları olan olgular elektrolit dengesizliği açısından değerlendirilmeli, hipokalemi ,hipomagnezemi ve hipokalsiürisi olan olgular Gittelman Sendromu açısından araştırılmalıdır.

.P-12 - İKİ NADİR GÖRÜLEN KALITSAL TROMBOFİLİ; AYNI AİLE

Elif SELVİOĞLU[1], İrfan YAVAŞOĞLU[2], Ali Zahit BOLAMAN[2]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkarı ABD/Aydın, [2]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD/Aydın,

Trombofili, uygunsuz pıhtı oluşumuna eğilim olarak tanımlanabilir. Faktör V Leiden (FVL) gen mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu nadir görülen iki kalıtsal trombofili sebebidir. Bu mutasyonu taşıyan bireylerde venöz tromboz, periferik vasküler hastalıklar, felç, tekrarlayan düşük, pulmoner embolizm ve kalp krizi görülme riskinin arttırdığı bildirilmiştir. 50 yaştan önce anormal bir vende trombüs görülen kişilerde FVL mutasyonu araştırılmalıdır. Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olan kişilerde VTE riski yaşla birlikte artar ve mutasyonu olmayanlara göre anlamlı yükseklik göstermektedir.

Burada nadir görülen iki ayrı kalıtsal trombofili vakasının iki ayrı kız kardeşte görüldüğü olgular sunuldu.

Elli beş yaşında kadın hasta hipertansiyon tanısı ile takipliydi. Hastanın özgeçmişinde beş yıl önce, elli yaşındayken geçirdiği serebrovasküler olay mevcuttu. Yaklaşık üç yıl sonra pulmoner emboli nedeniyle de yoğun bakım yatışı öyküsü olan hastanın tekrarlayan düşüğü veya oral kontraseptif kullanımı yoktu. Aile öyküsünde babasında elli yaşlarındayken geçirilen portal ven trombozu mevcuttu. Akciğer kanseri nedeniyle 81 yaşında kaybedilen hastanın son dönemde pulmoner emboli tanısı almıştı. Hasta tekrarlayan embolileri nedeniyle genetik olarak araştırıldı. Olgunun birinci kız kardeşinde tekrarlayan düşük ve OKS kullanımı yoktu. Elli bir yaşındaki hastanın bakılan genetik tetkiklerinde Faktör V (G1691A) (Leiden) heterozigot mutasyonu saptandı. Yaşam tarzı ile ilgili öneriler verildi. Asetilsalisilik Asit 100 miligram başlandı. İkinci kızkardeş 47 yaşındaydı ve aynı şekilde oral kontraseptif kullanımı veya tekrarlayan düşük yoktu. Hastanın histerektomi öyküsü, Hashimato tiroiditi ve ürtiker nedeniyle antihistaminik kullanımı mevcuttu. Bakılan genetik tetkiklerinde Faktör V (G1691A) (Leiden) heterozigot mutasyonu ve Protrombin(G20210A) heterozigot mutasyonu saptandı. Hastaya yaşam tarzı değişikliği ve ASA 100 miligram önerildi. Olgunun her iki kızında da araştırma sonucunda Faktör V (G1691A) (Leiden) heterozigot mutasyonu ve Protrombin(G20210A) heterozigot mutasyonu görüldü.

Genetik trombofili nadir görülür. İki nadir trombofilinin birarda görüldüğü aile sunuldu. İç hastalıkları pratiğinde genetik trombofili araştırmasında 50 yaş altında olma ve tekrarlama önemlidir.

P-13 - KALP YETMEZLİĞİ OLAN BİR HEMODİALİZ HASTASINA PACE TAKILMASI İLE ARTERİYOVENÖZ FİSTÜL DEBİSİ DÜZELEN HASTA

Cevat TOPAL[1]

[1]MEDİCALPARK /TRABZON,

Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz tedavisi, böbrek transplantasyonu öncesi hayatın idamesi için gereklidir. Hemodiyaliz en sık tercih edilen yöntemdir ve A-V fistül oluşturulması bu işlemi kolaylaştırır. Bununla birlikte, anastomoz tekniğinin ve yerinin uygun olmaması gibi teknik güçlükler ve böbrek yetmezlikli hastalarda sık rastlanan diyabet, kalp yetersizliği ve hiperkoagülopati gibi tablolar operasyonun başarısını ve açılan fistülün diyaliz sırasında kullanımını etkilemektedir. Bu olgu sunumunda, Fistül debisi yetersiz ve Kalp yetersizliği olan 70 yaşındaki erkek bir hastada kalp pili takılması ile fistül debisi düzelen olgunun paylaşılması amaçlandı.

70 yaşında erkek hasta. 10 yıldır A-V fistül ile haftada 3 kez hemodiyaliz proğramında. Hastanın bilinen hipertanisyonu, normal ventrikül cevaplı atrial fibrilasyonu ve 13 yıl önce geçirilmiş koroner arter hastalığı hikayesi var. Son 3-6 aydır hemodiyaliz sırasında sık sık kan akım yetersizliği yaşanıyor. En yüksek 240 ml/dak2lık kan akımı sağlanabiliyor. Hastanın yapılan A-V fistül dopplerinde akım hızı 300 ml/dak olarak izlendi. Son zamanlarda istirahat ve efor dispnesi yaşamaya başlayan hastanın yapılan Ekokardiyografisinde orta mitral yetmezlik, orta aort yetersizliği ve EF: % 30 olarak saptandı. Hasta kardiyoloji kliniği ile konsülte edildi. Medikal tedavisi planlandı. Sol kolunda A-V fistül debisi yetersiz olan bir hastaya sağ taraftan pace takıldı. 2 hafta sontra yapılan sol kol A-V fistül dopplerinde fistül debisinde (550 ml/dak) ve hemodiyalizde akım hızında anlamlı artış oldu. Hasta 15 aydır sorun olmadan 280-300 ml/dk'lık akım hızı ile hemodiyalize devam etmektedir.

Sonuç olarak kalp yetersizliğinin tedavisinde başvurulan yöntemlerden biri de kalp pilleridir. Kalp yetmezliği tedavisinde çok yeni bir yaklaşım olan kalp pilleri, özellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda uygulanıyor. Kalp yetersizliğine eşlik eden A-V fistül yetersizliğinde kalp pili takılması ile A-V fistül debisinde anlamlı artış olMaktadır.

P-14 - KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNDE YÜKSEKLİK İLE PREZENTE OLAN ÇÖLYAK HASTALIĞI OLGUSU

AHMET PEKER[1], HAKAN YARKICI[1], YUSUF ATABAY[1], HARUN AKAR[1]

[1]SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik dahili pratikte sıkça karşılaşılan bir sorundur.Etyolojisinde ; viral hepatitler,ilaç ve herbal kullanımı,alkol kullanımı,otoimmun nedenler,yağlanma,kolestaz,kalp yetmezliği, pnömoni gibi multıpl nedenler bulunduğu için ayırıcı tanıda güçlükler yaşanabilmektedir. Biz de bu olgumuzda halsizlik ve bulantı yakınması ile başvuran tetkiklerinde Çölyak Hastalığı tanısı koyulan 30 yaşında erkek hastayı sunacağız.

Bilinen kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 30 yaşında erkek hasta kliniğimize son 1 aydır olan halsizlik,iştahsızlık ve bulantı yakınmaları ile başvurdu.Olgunun başvurusunda vital bulguları tansiyon arteryel:120/85mmHg,nabız:84 atım/dakika,ateş:36.8ºC,saturasyon:%98 olarak saptandı.Fizik muayenesinde her iki konjuktiva soluk,sklera olağan,batın muayenesinde rebound,defans,hassasiyet yoktu ve organomegali saptanmadı.Kardiyovaskuler sistem ve solunum sistemi muayenesi olağandı.Olgunun ekg ve direkt akciğer grafisinde herhangi bir sorun saptanmadı. Hastanın laboratuvar değerlerinde ;hemoglobin:9,9gr/dl, hematokrit %28.8, lökosit sayısı: 6100/mm^3, trombosit sayısı: 444000/mm^3,ferritin: 2.92 ng/ml (N:5-148), vitamin B12: 113 pg/ml (N: 193-982), Alkalen fosfataz (ALP): 126 IU/L (N: 40-150), (AST): 89 IU/L (N: 5-34), alanin transaminaz (ALT): 114 IU/L (N:0-55), Gama glutamil transferaz (GGT): 52 IU/L (N: 9-36), total bilirubin 2.63mg/dl (N:0,2-1,2), direkt bilirubin: 1,64mg/dl (N:0-0,5) Anti HBs, HBsAg, Anti HCV,ANTI HIV, HAV Ig M negatif,25-OH Vitamin D:6 ng/dl(N:30-100)olarak saptandı.Olgunun serum elektrolitleri,tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı.Batın usg ve Abdomen MR incelemesinde anlamlı patoloji saptanmadı. Anamnezi derinleştirildiğinde karaciğer enzim yüksekliğine sebep olabilecek ;alkol ve herbal kullanımı yoktu.Otoimmun hepatit markerleri;ANA,AMA,ASMA ANTİ LKM negatif olarak saptandı.Olguda demir eksikliğine yol açabilecek gaita gizli kan incelemesi negatif olarak geldi. Demir eksikliği ve B12 vitamin eksikliği saptanan olguda Çölyak Hastalığı otoimmun markerleri Doku transglutaminaz:100 U/L (N:0-20 U/L), Anti Endomisyum antikor IG A IFA pozitif(1/10 titre) olarak saptandı.Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde ; duodenum 2. kısımdan alınan biyosisinde villuslarda atrofi, yüzey epitelyimunda yoğun intraepitelyal lenfosit varlığı ve kript hiperplazisi saptandı.Olgudaki bulgular Çölyak Hastalığı modifiye Marsh klasifikasyonuna göre Çölyak Hastalığı Tip 3b ile uyumluydu.Hastaya demir , vitamin B12 ve D – vitamini replasmanı yapıldı.Glutensiz diyet başlandı ve hasta takibe alındı.

Çölyak hastalığı (ÇH) gluten içeren gıdaların alımıyla tetiklenen otoimmun bir bozukluktur. Farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir.Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbisyon semptomları ile prezente olabilir. Klasik malabsorbsiyonla ve gastrointestinal sistem bulgusu olmadan ekstraintestinal bulgular arası bir yelpazede izlenebilen çölyak hastalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ve ılımlı karaciğer enzim yüksekliğinde her zaman aklımıza gelmelidir.(1) Kronik açıklanamayan AST, ALT yüksekliği olan hastaların %9'unda çölyak hastalığı saptanmıştır(2) 2009 yılında yapılan derlemede nedeni bilinmeyen karaciğer fonksiyon bozukluklarında ve otoimmun karaciğer hastalıklarında ÇH taraması önerilmektedir.(3) ÇH, karaciğer enzim yüksekliğiyle gelen hastaların tanı algoritmasında akılda tutulması gereken bir klinik tablo olup kademeli olarak sırasıyla en sık aminotransferaz yüksekliği yapan nedenler dışlandıktan sonra ayrıcı tanıda mutlaka araştırılması gerekir. Bizim olgumuzda da aşamalı olarak karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşılıp, ayrıntılı anamnez ve laboratuvar tetkikleriyle tanıya ulaşılmıştır. KAYNAKLAR 1-Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. Dig Liver Dis 2010; 42:620-3. 2-Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. Lancet 1998; 352:26-9. 3-Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver Injury in celiac disease. Clinic Rev Allerg Immunol 2009;36:62-70.

P-15 - KLL VE KOLON ADENOKARSİNOM BİRLİKTELİĞİ

KEMAL ŞAHİN BİNEL[1], İRFAN YAVAŞOĞLU[1]

[1]ADÜ TIP FAKÜLTESİ,

Kronik lenfositik lösemi erişkinlerde görülen en sık lösemidir. olgun b lenfositlerden kaynaklanan kll ile beraber solid malignitelerin (kolon; akciğer gibi)görülme sıklığında artış olduğu bilinir. Kll patogenezi ,tümör ilişkili mikro çevre ve immün sistem işlev bozukluğu artmış sekonder malignite sıklığı ile ilişkilidir.Bu olgu kll tanılı hastada kolon adenokarsinomu saptanması nedeniyle sunulmuştur.

Yetmiş üç yaşında bayan hasta bacaklarında şişme şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hemogramında wbc:31.2 103/mkrl lenfosit:25.3 103/mkrl nötrofil : 4.78 103/mkrl hmg:7.6 gr/dl htc: % 28.6 plt:383 103 /mkrl mcv:69 fl rdw:19 106/mkrl olması üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirildi. bilateral aksiller lenf nodu palpe edilen hastanın periferik yaymasında trombosit yeterli %65 lenfosit %35 nötrofil hipokromi ve mikrositoz izlendi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi kll (binet a) olarak değerlendirildi. Flow sitometride cd 5 %96 cd19 %86 cd 22 %72 cd23 %51 cd 200 %88 saptandı. Serum demir:16 µg/dl demir bağlama kapasitesi : 402 µg/dl % saturasyonu :4 ferritin:5.68 ng/ml olan hastaya demir eksikliği anemisi nedeniyle etyolojiye yönelik özofagogastroskopi ve kolonoskopi planlandı. Kolonoskopisinde sigmoid kolon distalinde (anal kanaldan itibaren 17 cm den 22 cm arası) polipoid lümenin yarısını obstrukte eden biyopsi forcepsi ile sert ve fikse olduğu gözlemlenen kitle izlendi. Patolojisi iyi diferansiye adenokarsinom olarak raporlandı. Hastaya anterior rezeksiyon operasyonu yapıldı (pt2n1a). Oral kapesitabin ve oxaliplatin tedavisi alan hasta kll açısından tedavisiz izlemdedir.

Kll ve solid tümör birlikteliği gözden kaçırılmamalıdır.

P-16 - KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNE SEKONDER ŞİDDETLİ VE REKÜRREN HİPONATREMİ OLGUSU

ÖNGÜN ŞAHİN[1], MELTEM SÜNGÜ[1], DİLARA AKIN[1], HAKAN AKDAM[2], ŞULE TAŞ GÜLEN[3], SABRİ BARUTCA[4], MEHMET SÜLE[5], YAVUZ YENİÇERİOĞLU[2]

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI AD, [2]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ NEFROLOJİ BD, [3]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI AD, [4]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ BD, [5]BORÇKA DEVLET HASTANESİ,

Uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (UAHSS), arka hipofizden aşırı antidiüretik hormon salınımı ile karakterizedir. Hipoosmolaliteye rağmen idrarın yeterince dilüe edilememesi ile karakterizedir. Fazla hormon salınımına bağlı olarak hiponatremi ve sıvı retansiyonu gelişir. UAHSS, hipotonik normovolemik hiponatreminin en önemli nedenidir. Kliniğimizde hiponatremi nedeni ile takip edilen bir olguda akciğer kanseri saptanması nedeni ile poster olarak hazırlandı

62 yaşında kadın hasta, bulantı, kusma, iştahsızlık şikayetleri ile dış merkezde yapılan tetkiklerde sodyum değerinin 110 mEq/L saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Son zamanlarda oral su alımı artmıştı. Özgeçmişinde kolesistektomi, umblikal herni operasyonu, C/S operasyonu, 1 yıldır olan hipertansiyon ve 40 pk/yıl sigara öyküsü vardı. İlaç olarak son 1 yıldır ramipril 2,5 mg 1x1 kullanıyordu. Başka herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Muayenesinde TA: 130/85 mm/hg, dili hafif kuru. Pretibial ödemi yoktu. 16.02.2018 tarihinde bakılan BUN: 3.74, kreatinin:0,48 mg/dL, sodyum: 115 mmol/L, potasyum: 4.1 mmol/L, ürik asit: 2,5 mg/dL , idrar dansitesi 1006 saptandı. Bunun üzerine 16.02.2018'de övolemik hiponatremi tanısıyla nefroloji servisine yatırıldı. Tiroit fonksiyon testleri, sabah kortizolü normal seviyelerde saptandı. Serum osmolalitesi 228, idrar osmolalitesi 187, spot idrar sodyum değeri 27 saptandı. Serum osmolalitesinin 275'ten düşük olması, idrar osmolalitesinin 100'ün üstünde olması, hipoürisemi görülmesi, BUN değerinin 10 mg/dL'nin altında olması nedeni ile uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu düşünüldü. %3'lük sodyum klorür solüsyonu başlandı. Oral sıvı alımı artmış olan hastaya 1000 cc/gün sıvı kısıtlaması uygulanmaya başlandı. 4 saat sonra sodyum kontrolü görüldü. Sodyum değerinin yine 115 mmol/L gelmesi üzerine % 3'lük sodyum klorür dozu artırıldı. Hiponatremi tedavisi devam eden hastada 12 saatte bir sodyum değeri kontrol edildi. Aldığı çıkardığı takibi yapıldı. 3. günün sonunda sodyum değeri 128 mmol/L'ye yükseldi. Hastanın bulantı, kusma semptomları geçti. Bu arada yatışı sırasında çekilen akciğer grafisinde sağ akciğer orta ve alt zonda parankimde dansite artışı, sağda hilusta belirginleşme izlendi. Sağ akciğerde sinüs kapalı idi. Bu bulgular nedeni ile toraks BT çekildi. Toraks BT'de sağ akciğerde santral yerleşimli, 75x45x76 mm boyuta ulaşan, sağ akciğer orta lobda kollabsa yol açan kitle izlendi. Göğüs hastalıklarınca hastaya bronkoskopik örnekleme yapıldı. Sodyum değeri 134 mmol/L olan hasta, evde oral sıvı kısıtlaması ve tuzlu beslenmesi önerilerek ve 3 gün sonra nefroloji poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Hasta 2 gün sonra yine bulantı ve kusma yakınması ile acil servise başvurdu. Sodyum değeri 113 mmol/L saptandı. Oral sıvı kısıtlaması ve % 3 sodyum klorür tedavisi tekrar başlandı. Tedavisine tolvaptan 15 mg/gün de eklendi. Hastanın beklenen akciğer patoloji sonucu küçük hücreli akciğer kanseri olarak geldi. Medikal onkolojiye devir edildi. 1 haftalık tedavi sonunda serum sodyum değerinin 135 mmol/L 'ye yükseldiği görüldü. Cisplatin-etoposid kemoterapisi uygulanan hastanın kontrolünde hipertonik sodyum klorür ±tolvaptan kullanmaksızın serum sodyum değerleri stabil seyir etti..

Bizim olgumuzda oral sıvı alımı günlük yaklaşık 3000 cc olacak şekilde artmıştı. Hasta normovolemikti. Bu nedenle intravenöz hipertonik solüsyonla birlikte aynı zamanda oral sıvı kısıtlaması da uygulandı. Hastanın taburculuk sonrası 2. kez hiponatremi ile başvurusunda ise tedavisine akuaretiklerden tolvaptan eklendi, sonra %3'lük sodyum klorür kesildi. Tolvaptan tedavisi ile sodyum düzeyinin 135 mmol/L olduğu görüldü. Primer hastalığının tedavisi hala medikal onkoloji kliniğinde devam etmektedir.

P-18 - L-ASPARAGİNAZ TEDAVİSİ SONRASI AKUT PANKREATİT,İNTRAKRANİAL KANAMA VE SİNUS VEN TROMBOZU GELİŞEN ALL OLGUSU

Atakan TURGUTKAYA[1], Ali Zahit BOLAMAN[1], İrfan YAVAŞOĞLU[1], Yelda ÖZSUNAR DAYANIR[2]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, [2]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı,

L-asparaginaz; özellikle B ve T-ALL , NK hücreli lösemi ve bazı yüksek grade lenfomalar gibi lenfoid malignitelerde kullanılan sitotoksik bir enzimdir.Bu olgu sunumunda L-asparaginaz tedavisi altında önce pankreatit, sonra kafa içi kanama ile birlikte sinüs ven trombozu gelişen bir ALL olgusu sunulmuştur.

Kasım 2016'da B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı konulan 29 yaşındaki kadın hastaya Linker protokolü başlandı.Komorbiditesi olmayan ve ECOG performans skalası sıfır olan hastanın beyin omurilik sıvısı incelemesinde tutulum görülmedi,proflaktik olarak metotreksat ve deksametazon intratekal olarak uygulandı.Olguda;klinik ve morfolojik olarak remisyonda kabul edilerek Linker protokolüne göre 2A tedavisi ile devam edildi. Klasik L-asparaginaz tedavisi 1-4-7-10-13-15. Günlerde olmak üzere 12000 IU/m 2 dozunda verildi.Hastada kemoterapinin 18. günü karın ağrısının olması ve amilaz-lipaz yüksekliğinin saptanması üzerine batın BT çekildi, peripankreatik sıvı saptandı ve akut pankreatitle uyumlu olarak raporlandı.Pankreatit açısından destek tedavi uygulandığı sırada kemoterapinin 19. Gününde jeneralize tonik klonik vasıfta konvulziyon geçiren hastanın çekilen kranial MR'da sağ paryetal bölgede hemorajik infarkt ve süperior sagittal sinüs ven trombozu olduğu görüldü.Olgunun konvulziyonlarının sürmesi üzerine nöroloji tarafından antiepileptik ve antikoagulan tedavisi başlandı, 1 gün sonra çekilen kontrol kranial MR tetkikinde önceki bulgulara ek olarak sol paryetal venöz infarkt ve konfluens, superior sagittal ve transvers sinüste trombus saptandı.Bulgular kranial MR venografi ile doğrulandı.Takibinde trombosit düzeyinin 50.000'in altına düşmesi ve kanama alanının artması nedeniyle antikoagulan tedavi 3 gün verilebildi.İzleminde hiç fibrinojen düşüklüğü veya aptt/INR değerlerinde uzama görülmedi.Olgunun bilinç durumu tedaviye rağmen progresif olarak bozuldu ve konvulzyon sayısı arttı.Yoğun bakım takibine alınan hasta ;ventriküler fibrilasyon nedeniyle exitus oldu.

L-asparaginaz'ın ; E. coli'den purifiye edilen asparaginaz, pegile asparaginaz ve Erwinia chrysanthemi'den elde edilen asparaginaz olmak üzere 3 formu mevcuttur. Alerjik ve anaflaktioid reaksiyonlar, karaciğerde protein sentez inhibisyonu sonucu hipoalbuminemi, insülin üretiminin azalması sonucu hiperglisemi,antitrombin-III, protein C ve protein S gibi pıhtılaşma faktörlerinin azalması sonucu arteriyel ve venöz trombozlar,plazma trigliserit düzeyinde artış sonucu akut pankreatit gelişimi; L-asparaginaz tedavisinin başlıca komplikasyonlarıdır.Olgumuzda ALL konsolidasyon tedavisi sırasında protokole uygun olarak verilen E coli kaynaklı purifiye L-asparaginaz ile ilgili kafa içi kanama ve trombozun aynı anda saptanması tedavi yönetimini zorlaştırmıştır.

ALL, hastalığın kendisi ve tedavi komplikayonları sonucu yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan bir lösemi türüdür.Bu tedavilerden biri de L-asparaginaz'dır. ALL tedavisinde komplikasyon açısından daha güvenli tedavilere ihtiyaç vardır.

P-19 - MANTAR ZEHİRLENMESİNE BAĞLI RABDOMİYOLİZ ZEMİNİNDE AĞIR BÖBREK, KARACİĞER VE KALP HASARI: OLGU SUNUMU

SEMA TABAN[1], BELDA DURSUN[2], MURAT YAŞAR TAŞ[2]

[1]PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, [2]PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NEFROLOJİ ANABİLİM DALI,

Ülkemizde mantar zehirlenmelerinin çoğu özellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında doğadan toplanan yabani mantarların bilinçsizce tüketilmesi sonucu gelişmektedir. Mantarların çiğ ya da pişirilerek yenilmesi, bulantı, kusma gibi hafif bulgular oluşturabildiği gibi, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi bulgulara ve mortaliteye neden olabilmektedir. Doğadan toplanan yabani mantar yeme sonrası akut rabdomiyoliz, karaciğer, böbrek ve kalp hasarı gelişen ve tedavi sonrası tam iyileşme sağlanan bir olguyu sunmayı ve akut böbrek hasarı ile gelen olgularda mantar yeme öyküsünün sorgulanmasının önemini vurgulanmayı amaçladık.

58 yaşında kadın hasta mide bulantısı, kusma, idrar miktarında azalma şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmişinde nonsteroid antiinflamatuar kullanımı ve kum dökme öyküsü mevcuttu. Hastanın ilk muayenesinde bilinci açık, oryante, koopere, akciğer seslerinde ral ve ronküs mevcut değildi. Batın muayenesinde palpasyonla hassasiyeti, her iki ekstremitede pretibial +++/+++ ödemi mevcuttu. Kan basıncı 95/80 mmHg, kalp atım hızı 65/dk, solunum sayısı 20 /dk tespit edildi. Hastanın başvuru sırasındaki tetkiklerinde üre kan biyokimyasında üre 135 mg/dl, BUN 63 mg/dl, kreatinin 8.43 mg/dl, AST 141 U/L, ALT 224 U/L, LDH 1167 U/L, miyoglobin 100.4 ng/ml, lökosit sayısı 10.660/mm³, hb 11.9 g/dL, trombosit sayısı 294.000/mm³, INR 1.01, idrar tetkikinde lökosit +2, nitrit negatif, kan +2, protein eser, lökosit 201/saha, eritrosit 661/saha idi. Arteriyel kan gazı metabolik asidoz ile uyumlu olup pH 7.27, pCO2: 25.8 mmHg, HCO3: 11.8 olarak saptandı. Hastanın ayrıntılı sorgulamasında başvuru sırasında ifade etmediği üç gün önce doğadan topladıkları halk arasında yeryaran ismini verdikleri mantarı yediği öğrenildi. Hastanın EKG' sinde sinüs ritmi, kalp hızı 76/dk, ST-T değişikliği saptanmadı. Takibinde yapılan EKO'sunda sol atrium dilate, sol ventrikül segmenter duvar hareket kusuru, hafif-orta MY, hafif TY, EF %45 olarak raporlandı. Mantar zehirlenmesine bağlı akut rabdomiyoliz, karaciğer, böbrek hasarı ve myokardit zemininde akut kardiak hasar olarak değerlendirilen hasta toplam beş seans hemodiyalize ve iki kez plazmaferez tedavisine alındı. Hastaya sıvı replasmanı, yüksek dozda N asetil sistein tedavisi verildi. Tedavi sonrasında hastanın kan biyokimyası dramatik olarak düzeldi. Hastanın değerleri kreatinin 1.43 mg/dl, üre 43 mg/dl, BUN 20 mg/dl, AST 19 U/L, ALT 23 U/L, LDH 248 U/L, INR 0.95 ve trombosit sayısı 319.000/mm³ idi. Kontrol EKO'sunda sol atrium dilate, hafif MY-TY, EF %60 olarak saptandı. Bu durum rabdomiyoliz zemininde miyokardite bağlı geçici kardiak disfonksiyon olarak değerlendirildi ve taburcu edildi. Hastanın 2. ayda poliklinik kontrollerinde kreatinin değerleri 1.1 mg/dl olarak tespit edildi ve takiplerinde ek problem olmadı.

Akut böbrek hasarı tablosunda altta yatan sebep araştırılırken özellikle karaciğer fonksiyon testleri ve LDH yüksekliği olan hastalarda mantar intoksikasyonundan şüphelenilmeli ve ayrıntılı öykü alınmalıdır. Bu olgu mantar intoksikasyonuna bağlı rabdomiyoliz zemininde ağır böbrek, karaciğer ve kalp hasarının uygun tedavi ile tam iyileşme sağlandığını göstermesi açısından dikkat çekicidir.

P-20 - MULTİPL GENETİK HASTALIK BİRLİKTELİĞİ; AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ, TANGİER HASTALIĞI VE ÇÖLYAK HASTALIĞININ BİR ARADA OLDUĞU BİR OLGU

Poster Bildiri Üçüncüsü

Ender AKTEPE[1], Taşkın ŞENTÜRK[1], Songül ÇİLDAĞ[1], Reyhan KÖSE[1], Gökhan SARGIN[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji- Romatoloji Bilim Dalı, Aydın,

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, karın, göğüs ve eklem ağrısı atakları ile seyreden otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Çölyak, genetik olarak duyarlı kişilerde gluten ile tetiklenen, farklı klinik yakınmaların bir arada görüldüğü, intestinal villus hasarı ile karakterize immün aracılı sistemik bir hastalıktır. Tangier hastalığı ise ABCA1 protein mutasyonu sonucu oluşan dokulardaki kolesterolün HDL partikülüne aktarılamamasıyla karaciğer, dalak, kemik iliği ve intestinal epitelde köpük hücrelerinin oluştuğu monogenik bir hastalıktır. Otoinflamatuvar hastalıklar, otoimmün durumun klinik görünümünü taklit edebilir veya birlikte bulunabilir, bu da tanıyı daha zorlaştırır. Biz burada Ailevi Akdeniz Ateşi, Tangier Hastalığı ve Çölyak Hastalığını içeren 3 farklı genetik geçişli hastalığı bir arada taşıyan 18 yaşında bir erkek hastayı nadir bir tablo olması nedeniyle sunduk.

Onsekiz yaşında erkek hasta ataklar tarzında ateş yüksekliği ile birlikte karın ağrısı, sağ ayak bileğinde şişlik ve hassasiyet olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde Tangier ve Çölyak hastalığı tanısı olduğu anlaşıldı. Soygeçmişte anne, baba ve 2 küçük kardeşinde AAA ve abisinde AAA ve Tangier hastalığı mevcuttu. Hastada akut AAA atağı olması nedeni ile tedavisi 2 mg/gün kolşisin, indometazin 150 mg/gün ve eklem tutulumu nedeniyle de sülfosalazin 2 g/gün olarak düzenlendi. Bu arada ayda bir gibi sık atak tariflediği için hastaya IL-1beta blokeri olan Anakinra tedavisi planlandı.

Fizik muayenede; sağ ayak bileğinde şişlik, erizipel benzeri eritem ve hepatosplenomegali saptandı. AAA açısından yapılan genetik mutasyon analizinde M694V heterozigot+ M680I heterozigot mutasyon saptandı. Laboratuvar incelemelerinde ESH: 37 mm/saat, CRP: 14.4 mg/L, serum amiloid A: 4.66 mg/dL, lökosit 4.720/m3L, trombosit 80.000/m3L, HDL<5 mg/dL, total kolesterol:40 mg/dLve LDL:12 mg/dL olarak bulundu.

Otoimmün hastalıklar diğer otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar ile birlikte görülebilir. Çölyak hastalığı ve AAA toplumumuzda sık görülmektedir. İki hastalık arasındaki ilişkinin bir rastlantı sonucu olabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu iki hastalıklara eşlik eden Tangier vakası bulunmamaktadır. AAA hastalarında emilim bozuklukları, düşük kolesterol saptanması ve ailede Tangier hastalığı öyküsü olması durumunda bu birliktelik akıla gelmelidir.

P-21 - ORAL ANTİDİYABETİK KULLANAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA GASTROÖZAFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ SIKLIĞI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Poster Bildiri Birincisi

Aslı DEMİRBULAT[1]

[1]Aydın Devlet Hastanesi,

Tip 2 diyabetes mellitus, birçok sistemi etkilemekle birlikte kontrolsüz kan şekeri ve nöropatiye bağlı olarak gastroözafageal reflü gibi birçok sorun meydana gelebilir. Bu hastalardaki gastrointestinal sistem bozuklukları hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı, oral antidiyabetik kullanan Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında gastroözafageal reflü hastalığının sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya, son 3 ayda polikliniğimize başvuran ve sadece oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diyabetes mellituslu hastalar (n=50) alındı. Hastalara ait demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon ve malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gastroözafageal reflü hastalığı tanısı, proton pompa inhibitörlerine cevap, radyolojik inceleme yada endoskopi ile konuldu. Semptomlar Belafsky reflü semptom indeksi, yaşam kalitesi ise Kısa Form-36 (SF-36) ile değerlendirildi. Pirozis ve regürjitasyonun şiddeti, sıklığı, tolerabilitesi, sigara, alkol, çay ve kahve kullanımı sorgulandı. Normallik dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler dağılımına göre ortalama±standart sapma, medyan ve yüzde değer olarak verildi. İstatistiksel analiz olarak Wilcoxon ile Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların %61'i kadın ve %39'u erkek olup yaş ortalaması 48±25 yıl idi. Pirozis; hastaların %17'sinde gözlenirken, regürjitasyon ise %12'sinde vardı. Kadınlarda erkeklere göre daha sık pirozis ve regürjitasyon olduğu gözlendi. Pirozis, regürjitasyonu olan hastalar, olmayanlar ile karşılaştırıldığında SF-36 skorlarının daha düşük olduğu saptandı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri 28,5±8 kg/m2 olarak bulundu. VKİ 30'un üzerinde olan hastaların semptomları, obez olmayanlara göre daha sık ve şiddetli idi. Fakat VKİ ile kitle indeksi ile reflü semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$). Metformine ek olarak sülfonilüre ve/veya DPP-4 inhibitörü kullanan hastalarda sadece metformin kullanan hastalara oranla reflü semptomlarının daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda görülen gastroözafageal reflü hastalığına ait semptomlar; cinsiyet, VKİ ve çoklu ilaç kullanımından etkilenmektedir. Pirozis ve regürjitasyonu olan hastaların yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, kan şeker regülasyonu ile birlikte gastrointestinal sisteme ait semptom ve bulgular sorgulanmalı, erken ve doğru tanı ile yaşam kalitesi yükseltilmelidir.

P-22 - TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI : HOMOZİGOT FAKTÖR 5 LEİDEN MUTASYONU

Güven YILDIZ[1], İrfan YAVAŞOĞLU[2],

[1]Adnan Menederes İç Hastalıkları, [2]Adnan Menderes İç Hastalıkları

Giriş: Faktör v leiden trombofilisi en çok görülen kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğuluğur. heterozigot ve homozigot formu mevcuttur. faktör v leiden özgün bir mutasyonun genetik değişiklik adı olup bu mutasyonu taşıyan hastalarda başta bacak derin venlerinde olmak üzere vucütta tromboz oluşma riskinde artış söz konusudur. Faktör v yaralanmaya sekonder gelişen pıhtı oluşumunda bir dizi kimyasal rekasiyona katılır. Aktive protein c (apc) faktör v'i inaktive ederek trombozun aşırı büyümesini önler. Faktör v leiden mutasyonu olan kişilerde apc faktör v'i normal olarak inaktive edemez. sonuç olarak pıhtılaşma işlemi normalden daha uzun sürer ve anormal kan pıhtısı gelişme olasılığı artar

Olgu: Yirmi iki yaşında kadın hasta. daha önce 3 kez tekrarlayan düşük olması üzerine hasta polikliniğine başvurdu. Faktör v leiden mutasyonu homozigot pozitif bulundu. Gebelik süresince kullanması için enoksaparin tedavisi düşünüldü. Hastanın aile üyelerininde mutasyon açısından taranması ve fiziksel aktif bir yaşam tarzı benimsemesi , sigara ve oral kontraseptif kullanmaması önerildi.

Homozigot faktör v leiden mutasyonu toplum nadir olarak görülen , tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde yer alabileceği düşünülen kalıtsal aktarılan bir hastalıktır. özelikle ikinci ya da üçüncü trimesterda açıklanamayan gebelik kaybı öyküsünde akla gelmelidir.

P-23 - TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTADA İNFLUENZA PNÖMONİSİ

IŞIL KÖSELİ[1], ATACAN AKMEŞE[1], İLKAY AKBULUT[1], SEVDA KOÇAK UÇKUN[1], MUSTAFA BURAK YAŞAR[1], HARUN AKAR[1]

[1]SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Influenza virüsleri Orthomyxoviridea ailesinden zarflı RNA vürusleridir. Influenza a,b ve c olarak üç farklı Influenza virüsü tanımlanmıştır. Influenza a zarf glikoproteinlerine göre alt suşlarına ayrılırken ,influenza b ve c de alt tip ayrımı yoktur. Hastaların solunum sekresyonları ile temas sonucu bulaş gerçekleşir ve asemptomatik seyirden pnömoni, bronşit gibi ciddi kompliksyonlara, hatta ölümcül olabilecek ARDS tablosuna zemin hazırlar. Kliniğimize başvuran genç yaş tip 1 Diabetes Mellitus(DM) tanısı olan Influenza B nedeniyle pnömoni ve solunum yetmezliği gelişen bir hastamızı sunacağız.

Bilinen tip 1 DM tanılı 32 yaşında erkek hasta 2 gündür süren ishal ve 40° c ateş yüksekliğiyle acil servise başvurusu sonrasında yapılan tetkiklerinde kan şeker yüksekliği, metabolik asidoz, tit'te +1 keton saptanması üzerine diyabetik ketoasidoz olarak değerlendiriliyor. Tetkiklerinde beyaz küre: 13800/ul, hemoglobin: 11.6 gr/dl, platelet: 231000/ul, kreatinin: 1,5 mg/dl , üre:42 mg/dl, aspartat aminotransferaz: 42 mg/dl , alanin aminotransferaz: 12u/l , prokalsitonin : 2.59 ng/ml , c-reaktif protein: 109.8 mg/l saptanıyor. Acil serviste tedavisi sırasında hastada takipne gelişiyor. Hastanın acil servise başvurusunda yapılan akciğer grafisi ile 19 saat sonra yapılan toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesi karşılaştırıldığında yeni gelişen bilateral yaygın infiltrasyonlar saptanıyor. Genel dahiliye servisine yatışı yapılan hastanın arteriyel kan gazında Ph:7.39 mmHg, PC02:24.9 mmHg, S02:%69, P02:37mmHg, Laktat:1.9mmol/l, HC03:17.1mmol/l saptanması üzerine göğüs hastalıkları tarafından pnömoni düşünülen hasta orta riskte görülerek yoğun bakım takibine alındı.

Yoğun bakım takibinde CPAP (continuous positive airway pressure)'tan ayrılmayı tolere edemeyen ve takipnesi gerilemeyen hasta ARDS (akut respiratuar distres sendromu) olarak değerlendirilerek elektif entübe edildi. Hastaya enfeksiyon hastalıkları önerisi ile ampirik piperasilin tazobaktam 4x4,5 gr, moksifloksasin 1x400 mg, linezolid 2x600 mg başlandı. Hastanın pnömoni etiyolojisi açısından ek olarak idrarda legionella antijeni ve balgam kültürü de gönderildi. İdrarda legionella antijenine rastlanmadı. Balgam kültüründe üreme olmadı. Ateş yüksekliği olan dönemde alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Hastada influenza pnömonisi düşünülerek solunum viral paneli gönderildi. Hastaya oseltamivir 2*75mcg başlandı. Hastanın solunum viral panelinde Influenza tip b saptandı. 6 gün entübe takip edilıp anestezi yoğun bakım ünitesine devir edilen hasta sonrasında anestezi yoğun bakım ünitesinde ekstübe edildi. Oseltamivir tedavisi tamamlanan hasta Genel Dahiliye servis izlemine alındı.

Kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonu tablosunu takiben gelişen soluum sıkıntısı ve pnömoni olgularında, antibiyoterapiye yanıt alınamadığında ınfluenza pnömonileri akılda tutulmalıdır. Olgumuzda da olduğu gibi diyabeti olan hastalar, gebeler, yaşlılar ve bunlar gibi risk grubunu oluşturan hastalarda mortal komplikasyonlar gelişebileceğinden hızlı tanı ve tedavi hasta sağkalımı açısından önemlidir.

P-24 - ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI İLE GELEN OLGUDA NADİR BİR TANI ; GASTRİK LİPOM

Uzm.Dr.Kemal KURAL[1], Uzm.Dr.Cenk Emre MERAL[2], Uzm.Dr. Murat BUYRUK[3], Prof.Dr.Ahmet AYDIN[3]

[1]Nazilli Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü, [2]Nazilli Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji BD,

Üst gastrointestinal sistem(GİS) kanaması ile gelen vakalarda nadir bir tanı olan gastrik lipomun akılda tutulması ve EUS' un tanıdaki önemi.

75 yaşında bayan hasta acil servise karın ağrısı ve hematemez yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde koroner arter hastalığı ve bu nedenle klopidogrel kullandığı öğrenildi. Hastanın yapılan muayenesinde epigastrik hassasiyeti ve nazogastrik sondadan hematinize geleni saptandı. Laboratuvar testlerinde hemoglobin değeri 10,2 gr/ dl olarak görüldü. Hasta üst gis kanama ön tanısı ile özofagogastroduodenoskopiye alındı.

Üst gis kanama ön tanısı ile yapılan özofagogastroduedonoskopide ; korpus distalinde büyük kurvatur yönünde üzerinde beyaz eksudası olan geniş ve kalın tabanlı 3 cm boyutlarında polipe alan izlendi. Klopidogrel kullanımı nedeni ile biopsi alınamadı. Hastaya ileri merkezde yapılan endoskopik ultrasonografide(EUS) polipin submukozadan kaynaklı lipom olduğu tespit edildi ve kitle endoloop uygulaması ile tedavi edildi.

Gastrik lipom asemptomatik olmakla beraber lokalizasyona ve boyutlarına bağlı olarak karın ağrısı, kanama, obstrüksiyon ve kusma gibi semptomlara neden olabilir. Tümör boyutu 2 cm' yi geçtiğinde semptomlar görülmeye başlar. Olgumuzda da olduğu gibi kanamalar semptomların yaklaşık %40' ını oluşturmaktadır. Tanıda biopsi her zaman yeterli olmaz. EUS değerlendirmesinde lipomlar submukozadan kaynaklanan hiperekoik ve homojen lezyonlar olarak görülürler. EUS incelemesindeki tipik görüntüsü nedeni ile biopsiye gerek duyulmaz. Bizim olgumuzda olduğu gibi gis kanama ile gelen lipom olguları endoskopik olarak diğer submukozal uzanımı olan tümörlerden net olarak ayırt edilemez. Bu tür vakalarda tipik görüntüsü ve tanı koydurucu özelliği nedeni ile EUS ilk tanı yöntemi olarak düşünülmelidir. Ayrıca eşlik eden liposarkom yada adenokarsinom gibi malign lezyonlar akılda tutulmalıdır.

P-25 - HAFİF ZİNCİR MYELOMU

TUĞBA ŞAHİN [1], İRFAN YAVAŞOĞLU [2], HAKAN AKDAM [3], ELİF SELVİOĞLU [1], YAVUZ YENİÇERİOĞLU [3]

[1]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ABD/AYDIN, [2]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ HEMATOLOJİ BD/AYDIN, [3]ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ NEFROLOJİ BD/AYDIN,

Multiple myelom (MM) plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ve monoklonal immünglobulin (M protein) sekrete etmesiyle kendini gösteren neoplastik bir hastalıktır. Multiple myelom (MM) tüm kanser olgularının yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. İnsidansı 100.000'de 4 veya 5 olup ortalama başlangıç yaşı 66'dır. Multiple myelom tipik patern, hafif zincir myelomu ve non-sekretuar myelom olmak üzere üç farklı klinik tablo ile prezente olabilir. Tanıya yönlendiren klasik bulgular kemik ağrısı, hiperkalsemi, sedimantasyon yüksekliği, anemi ve litik kemik lezyonlarıdır.

Olgumuz , 54 yaşında bayan hasta, bel ağrısı şikâyeti ile beyin cerrahisi polikliniğine başvurdu. Beyin cerrahisi bölümünde Lomber MR çekildi."Lomber 1. vertebrada primer malignite varlığında metastaz?" şeklinde değerlendirilmesi üzerine kemik biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu,"Biyopside tamamen nekrotik alanlar gözlenmiş ancak viabl hücre olmadığından kesin tanı verilememiştir."şeklinde değerlendirildi ve hasta ileri tetkik amacıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde; Cilt ve konjuktivalar soluktu. Batın distandü idi. Labaratuvar sonuçlarında; üre: 41 mg/dL, kreatinin:1,92 mg/dL, elektrolit, kcft, tft normal sınırlarda, albumin 3,6 g/dL globulin: 2,6 g/dL, sedimentasyon: 96 mm, Hg :9g/dL , wbc: 6730 /mkrL plt : 43900 /mkrL geldi. Anemi parametreleri ve periferik yayma istendi. Periferik yayma: Rulo formasyonu, normokrom normositer hücre izlendi.Atipik hücre görülmedi. Plt yeterli seklinde değerlendirildi. Anemi paramatreleri normal sınırlarda değerlendirildi. Litik lezyon açısından kafa grafisi istendi. Kafa grafisinde litik lezyonları mevcuttu.

Multiple myelom? ön tanısıyla serum, idrar immunfiksasyon, protein ve idrar elektroforezi ,Ig'ler istendi. GFR düşük olduğundan dolayı beta-2 mikroglobulin düzeyi istenmedi. Ig'ler normal sınırlarda geldi. Serum ve idrar immunfiksasyonda serbest lambda hafif zincir proteini saptandı. Serum protein elektroforezinde M Komponenti saptanmadı. Hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği patoloji sonucu: 2 odak halinde ve yer yer interstisyel plazma hücre artışı izlenmiş,immunhistokimyasal olarak uygulanan CD138 pozitif; CD117 negatif, Lambda daha belirgin pozitif; Kappa az sayıda hücrede pozitif olarak değerlendirildi.Takiplerinde kreatininin progrese oolup, idrar çıkışı olmayan hasta hemodiyaliz programına alındı. Multiple myelom tanısıyla hematoloji kliniğinde takip ve tedaviye başlandı

Mekanik ağrıyla başvuran hastada ilk olarak selim spinal patolojilerin akla gelmesi nedeniyle, çoğunlukla MM gibi erken tanısı çok önemli olan hastalıkların teşhisi gecikmektedir. Olgumuzda anemi ve sedimentasyon yüksekliği ve litik lezyonların varlığı ve akut böbrek yetmezliği gelişmesi ön planda multiple myelomu düşündürmüştür. Serum protein elektoroforezinde M komponenti saptanmamış olup mutlaka bu hastalarda serum ve idrar immunfiksasyon testleride istenmelidir. Tüm MM olgularının %20'sinde serum ve idrarda sadece hafif zincir mevcuttur ve hafif zincir myelom olarak da adlandırılan bu tabloda hastaların üçte biri böbrek yetmezliği ile prezente olur. Multiple Myelom günümüzde yeni geliştirilen tedavi rejimleri ve otolog kök hücre transplantasyonu ile hastalıksız yaşam süresi uzamaktadır ve bu hastalar erken tanı ve klinik şüphe önemlidir.

KONUŞMA METİNLERİ

GUT ARTRİTİ

Gökhan SARGIN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın
e-mail: gokhan_sargin@hotmail.com

ÖZET

Gut hastalığı, monosodyum ürat kristallerinin yol açtığı enflamatuvar cevapla oluşan bir hastalıktır. Klinik bulguları arasında hiperürisemi, artrit, tofüs, guta bağlı nefropati ve ürik asit taşı oluşumu bulunmaktadır. Uzun yaşam, obezite, metabolik sendrom, diüretik ve düşük doz aspirin kullanımı ve transplant yapılan hastalarda artış nedeni ile gut hastalığının sıklığı artmıştır. Akut gut artritinde, birinci atak genellikle tek eklem ve 1. metatarsolfalengeal eklemdedir. Bunun dışında ayak bileği, diz, el bileği, parmaklar ve dirsekler de tutulabilir. Öyküde travma, alkol yada pürinden zengin gıda alımı vardır. Gut atakları arasında geçen dönem olan interkritik gutta herhangi bir semptom yoktur. İkinci ataktan sonra ataklar arası süre giderek kısalır. Kronik tofüslü gut sıklığı tedavi ile azalmıştır.

Tanıda anamnez, fizik muayene ve eklem sıvı incelemesi önemlidir. Spesifik olmamakla birlikte tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri, lipid paneli, glukoz, kreatin ve 24 saatlik idrarda ürik atılımı klinisyene yol gösterebilir. Eklem sıvısında, polerize ışık mikroskobundanda kristaller görülebilir. Lökositler içinde içinde fagosite edilmiş monosodyum ürat kristalleri ile tanı konulabilir.

Tedavide amaç; akut inflamasyonu düzeltmek, ürik asit düzeyini düşürmek, atakları önlemek, kronik tofüslü gut gelişimini önlemek ve hastalığını olumsuz etkileyen hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve obezitenin düzeltilmesidir. Bu amaçla, akut atak tedavisinde *non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar* (*NSAİİ*), kolşisin, kortikosteroid, ürikaz ve IL-1 inhibitörleri kullanılabilir. NSAİİ, kolşisin, kortikosteroidlerin anti-inflamatuar etkisinden yararlanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: gut artrit, kristal artrit, hiperürisemi

1. Epidemiyoloji

Gut hastalığı, hiperürisemi, yineleyen artrit atakları ve dokularda monosodyum ürat kristallerinin depolanması ile karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada gut hastalığının

insidans ve prevelansı artmaktadır. Asemptomatik hiperürisemili bireylerde yapılan 14,9 yıllık prospektif bir çalışmada ürik asit düzeyi >9 mg/ dl üzerinde olanlarda yıllık gut artriti insidansı %4,9 olarak bildirilmiştir. Hastalık, en sık 40-65 yaşları arasında ve erkeklerde görülmektedir. Erkeklerde 40-50, kadınlarda ise 60 yaşının üzerinde sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 65 yaş altında 4/1 iken 65 yaş üzerinde 3/1'dir. Kadınlarda ileri yaşlarda görülmesinin nedeni östrojenin ürikozürik etkisinin kaybolmasındandır.

2. Hiperürisemi

Pürin DNA ve RNA sentezinde önemlidir, ve pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asittir. Oluşan ürik asidin 3/4'ü idrarla atılmaktadır. Ürat kristalleri santral sinir sistemi dışında herhangi bir dokuda çökebilir. Hiperürisemisi olan hastaların %10-15'inde gut artriti gelişmektedir. Gut, %90 oranında primer ve %10 oranında sekonder olabilir. Primer gutun kalıtsal özelliği olup, hastaların % 20-25'inde ürik asit sentezinde artma, % 80-90'ında ise ürik asir atılımında azalma vardır. Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz enzim eksikliği sonucu gelişen Lesch- Nyhan sendromu, sitotoksik tedavi, radyasyon sonrası ve pürinli gıdaların fazla alımı ile ürik asit düzeyi kanda artabilir. Ürik asit atılımında azalma ise böbrek yetmezliği, diüretik, prazinamid, etambutol, düşük doz salisilat kullanımı, laktik asidoz ve ketoasidoz nedeni ile olabilir. Laktik asidoz, ketoasidoz ve alkol, kompetitif etkiyle renal tübüler ekskresyonu baskılayarak ürik asit atılımını azaltmaktadır.

3. Patofizyoloji

Eklem sıcaklığının düşmesi, sinovyal sıvıda pH'ın düşmesi, proteoglikan, hyaluronik asit, gama globulin, tip 1 kollajen ve travma eklemlerde ürik asit presipitasyonu kolaylaştırmaktadır. Akut gut artritinde, IgG kaplı kristaller, hücrelerin Fc reseptörleri ile reaksiyona girerek inflamatuar yanıtı tetiklemektedir. Nötrofil yüzeyindeki Fc reseptörü ile kristal üzerindeki IgG etkileşmesi sonucunda fagolizozom oluşmaktadır. Kemotaktik faktörlerin salınması ile yeni nötrofiller sinovial sıvıya çekilir. Hücredeki lizozomal enzimler Ig G.yi kristal yüzeyinden ayırdığında kristaldeki hidrojen bağları fagolizozom membranını parçalayarak serbest radikalleri oluşturmaktadır. Fagosite edilen monossodyum ürat kristalleri interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, enflamazom ve lizozomal enzimlerde artışa yol açmaktadır. Kristaller çözündüğünde ise inflamasyon sona ermektedir.

4. Klinik Özellikler

Hastalık, asemptamatik hiperürisemi, akut gut artriti, interkritikal dönem ve kronik gut olarak evrelendirilebilir. Asemptamatik hiperüriseminde serum ürat seviyesinin yüksek olup artrit

yada tofüs gelişmemiştir ve hastalar asemptomatiktir. İlk artrit atağı ile bu dönem sona ermektedir. Travma, alkol, ilaçlar yada aşırı pürinli gıda alımı akut gut artritini tetikleyebilir. Atak monoartrit şeklinde olup genellikle 1. MTP eklemdedir. Ağrı, şişlik, eritem, tofüs, hiperürisemi, radyolojik asimetrik şişlik gut tanısında önemli olan bulgulardır. Hastalarda ateş yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) ve sedimantasyonda artış ve lökositoz olabilir. Atak tedavi edilmese bile birkaç günde hafifler ve genellikle 7-10 gün içinde düzelir. Tanıda monoartrit, hiperürisemi ve kolşisine alınan yanıt yol göstericidir. Artrit gerileyince interkritikal döneme girilir. Gut atakları arasındaki dönemdir. Bazı hastalar bir daha hiç atak geçirmeyebilir. Sıkllıkla ikinci atak 6 ay ile 2 yıl içerisinde olmaktadır. Kronik gut artritinde sinovial zarda ürat birikmekte, pannus oluşumu ile de kıkırdakta hasar meydana gelmektedir. Tofüs; makrofaj, lenfosit, fibroblastlardan oluşan yoğun bir iltihabi reaksiyonla çevrilmiş kristal yada amorf ürat kitlesidir. Tofüsler sıklıkla 1. metatarsofalengeal (MTF) eklemde olmak üzere, olekranon bursa, kulak kepçeleri ve iç organlarda da görülebilir. Yaygın tofüs birikimi, eklemlerde erozyon ve deformitelere yol açabilir.

5. Tanı

Serum ürik asit düzeyi akut atak sırasında yüksek, normal veya düşük saptanabilir.saatlik idrarda ürik asit tanı açısından değil, tedavi açısından değerlidir. Tanıyı kesinleştiren sinoviyal sıvı incelemesidir. Sinovial sıvıda lökosit artmıştır. Monosodyum ürat kristalleri, polarize ışık mikroskobunda kuvvetli negatif çift kırılma özelliği göstermektedir. Doku biyopsisinde de ürat kristallerinin görülmesi de tanıyı yardımcıdır.

Akut gut artritinde direkt grafide yalnızca periartikuler dokularda şişlik olur. Radyolojik olarak subkondral, kortikal erozyonlar ile karakterize küçük lakünlü form romatoid artrit ile karışabilir. Periartiküler osteoporozun olmaması önemli bir bulgudur. Tofüslerin gelişmesi ile tipik radyolojik bulgular oluşur. Zımba deliği şeklindeki erezyonlar en çok 1.MTF eklemin medial yüzünde görülmektedir. Overhanging magrin, gutta karekteristik görüntü olup grafide kabarmış olan kenarın tofüs nodülü örten yumuşak doku içine doğru çıkıntı yapmasıdır. Tanıda, görüntüleme yöntemleri olan DECT ve ultrasonografi (USG) kullanıma girmiştir. USG'de çift kontur bulgusu ve tofüslere komşu alanlarda erozyon gözlenirken, bilgisayarlı tomografi ile erozyon ve tofüsler saptanabilir.

Tanı için birçok sınıflama kriterleri bulunmaktadır. 2015 *American College of Rheumatology* (ACR) gut klasifikasyon kriterleri 5 sınıflandırma kriter setini (Roma 1963, New York 1966, ACR 1977, Meksika 2010, Hollanda 2010) değerlendirerek oluşturulmuştur. Roma kriterlerinde sinovyal sıvı yada dokuda ürik asit kristalleri, tofüs varlığı, erkeklerde >7 mg/dl-

kadınlarda >6 mg/dl serum ürik asit düzeyi, ağrılı, şiş eklem, ani başlangıçlı ve başlangıçta 1-2 hafta içinde düzelme olması kriterlerinden herhangi 2' si ile tanı konulabilmektedir. New York kriterlerine göre ise eklem sıvısı yada dokuda kristalle yada tofüse ek olarak; tofüs varlığı, 1. metatarsofalengeal eklemde atak, ağrılı eklem eklem şişliği olan 2 atak, ani başlangıç ve başlangıçta 1-2 hafta içerisinde remisyon, kolşisin cevabı-48 saat içinde inflamasyonda majör azalmadan herhangi 2'sinin olması ile tanı konulabilmektedir. ACR sınıflama kriterlerine göre ise Eklem sıvısında ürat kristali saptanması, kristal incelemesi ile teyit edilmiş tofüs yada gut ile ilişkili faktörlerden herhangi 6'sı olmasından herhangi biri ile gut değerlendirilebilmektedir. Direkt grafide eklemde asimetrik şişlik, 1. MTF'de hassasiyet veya şişlik, hiperürisemi, bir gün içinde gelişen maksimum enflamasyon, monoartrit atağı, birden fazla akut artrit atağı, eklem üzerinde kızarıklık, direkt grafide erozyon olmadan subkortikal kist , şüpheli tofüs, akut atak sırasında eklem kültüründe üreme olmaması, tek taraflı 1. MTF'de atak ve tek taraflı tarsal eklem atağı gut ile ilişkili faktörlerdendir.

6. Tedavi

Gut hastalığı tanısı konulan hastalarda temel olarak, hasta eğitimi, diyet, yaşam tarzı önerilerinde bulunulmalıdır. Sekonder nedenler ve eşlik eden hastalıkları gözden geçirilerek, hiperürisemi yapan ve zorunlu olmayan ilaçlar kesilmelidir. Hastalara kilo vermesi, sağlıklı diyet, egzersiz, sigaranın bırakılması ve dehidratasyondan kaçınılması önerilmelidir. Az yağlı süt ve süt ürünleriürünleri ve sebze tüketimi arttırılmalıdır**.** C vitamini, losartan ve fenofibrat ürik asit düzeyi ve gut artriti sıklığını azaltmaktadır.

NSAİİ olarak kısa etkililer tercih edilmeli, renal fonksiyonlar, kan basıncı ve gastrointestinal sistem yan etkileri açısından dikkat edilmelidir. Kortikosteroidler, oral, intramuskuler veya intraartiküler olark uygulanabilir. Akut gut artritinde prednizolon (35 mg/gün) ile naproksenin (1000 mg/gün) etkinliğinin benzer olduğu bulunmuştur. Kolşisin, atakta ilk saatlerde verilirse hastaların 2/3'ünde fayda sağlar. Oral olarak 1 saat ara ile 2 kere 1 mg olarak verilebilir. İntravenöz kullanımı ölüme yol açabileceği için önerilmemektedir. Atak başlayınca ve 1 saat sonra 2 draje kolşisin, sonraki 24 saat 3x1 ve sonra 2x1 dozda devam edilebilir. En sık görülen yan etkisi ishaldir. Ürikaz; ürik asiti allantoine dönüştürürmektedir. Aşırı immünojenik olup G-6-PD eksikliği olanlarda hemoliz yapmaktadır. Ancak, Ürikaz tümör lizis sendromunda onay almıştır. Polietilen glikol-ürikaz ise daha uzun ömürlü olup 4-12 mg dozda ve her 2-4 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir. Akut gut atağında IL-1 inhibisyonu anakinra, rilanosept ve kanakinumab ile yapılmaktadır. Anakinra, kontrol altına alınamayan gut hastalarına uygulanmış, ve hepsinde belirgin yarar olduğu bildirilmiştir.

Kanakinumab da kolşisin dirençli akut gut artriti hastalarında tekrar atağı önlemede triamsinolonda daha etkili bulunmuştur. Ancak, gut hastalığında FDA onayı alamamıştır.

Gut hastalarında, yılda ikiden fazla atak olması, kronik böbrek yetmezliği, tofüs varlığı ve ürik asit yapımını artıran hastalık var ise profilaktik tedavi verilmesi gerekmektedir. Profilakside amaç ürik asit düzeyini 6 mg/dl altına indirmektir. Probenesid, sülfinpirazon, benzbromaron gibi ürikozürik ajanlar ile ürik asit yapımını azaltan allopürinol, oksipürinol, febuksostat ve ürikaz gibi ajanlar ise profilaktik tedavide kullanılmaktadır. Ürik asidi düşürmek ile atak olasılığı azalmakta ve eklemlerdeki kristal ve tofüzler azalmaktadır. En sık kullanılan ajan allopurinol olup hedef ürik asit düzeyine ulaşılana kadar maksimum 900 mg/gün doza kadar artırılabilir. Allopürinol ile birlikte kolşisin başlanıp, ürik asit düzeyi 6 mg/dl olduktan sonra en az 3 ay daha birlikte verilmelidir. Febuksostat, ksantin oksidaz inhibitörüdür ve allopürinole duyarlılığı olanda kullanılabilir. Serum ürik asit değerini allopurinol 300 mg'a göre anlamlı oranda daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Kaynaklar

1. Lai SW, Tan CK, Ng KC. Epidemiology of hyperuricemia in the elderly. Yale J Biol Med. 2001;74:151-7.
2. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Valdes AM, Zhang W, Doherty M. Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. Ann Rheum Dis. 2015;74:369-74.
3. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:192-202.
4. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. Arthritis Rheum. 2004;50:2400-14.
5. Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, Mason JC, Landis RC, Haskard DO. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. Arthritis Rheum. 2004;50:2273-80.
6. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. Arch Intern Med. 2010;170:1120-6.
7. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C,

Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:1431-46.

8. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. Arthritis Rheum. 2010;62:1060-8.
9. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhlak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, Arulmani U, Sallstig P, So A. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. Arthritis Res Ther. 2011;13:53.
10. Elfishawi MM, Zleik N, Kvrgic Z, Michet CJ Jr, Crowson CS, Matteson EL, Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. J Rheumatol. 2017 Dec 15.
11. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, Coyfish M, Guillo S, Jansen TL, Janssens H, Lioté F, Mallen C, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Pywell T, So A, Tausche AK, Uhlig T, Zavada J, Zhang W, Tubach F, Bardin T. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017;76:29-42.

ÜST GİS KANAMALARI

Altay Kandemir

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Aydın

Üst GİS kanamaları, ösofagusun üst kısmı ile treitz ligamanı arası herhangi bir yerden lümen içine olan kanamalara denir. Akut üst GİS kanamaları sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedenlerindendir. İnsidansı yıllık hastane başvurularının 100000'de 50-150'si arasında değişmektedir (1). Üst GİS kanamaları; yoğun bakım tedavisinde, tanısal ve terapötik işlemlerde olan gelişmelere rağmen mortalitesi hala %10 civarında olan önemli bir sağlık sorunudur (1). Üst GİS kanamalarında ölümlerin çoğu 60 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda ve ciddi kalp hastalığı, kanser, böbrek yetmezliği gibi ek ağır hastalığı bulunanlarda olmaktadır (2).

ÜST GİS KANAMALI HASTANIN DEĞERLENDİRMESİ

Tüm GİS kanamalarda ilk yapılması gereken kanamanın şiddetini değerlendirmektir. İntravasküler volümün %20-25'inin kaybedildiği masif kanamalarda hasta hipovolemik şoktadır. Kaybın %10-20 arasında olduğu olgularda ise, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi mevcuttur. İntravasküler volümün < %10 olduğu minör kanamalı olgular ise hemodinamik olarak normaldir.

Yerine koyma tedavisinin başlıca amacı, kanamanın şiddetine uyumlu olarak replasman yapmaktır. Bu amaçla hemodinamisi stabil olmayan hastaya mutlaka çift lümenli intravenöz (IV)kateter yerleştirilmeli ve kolloid infüzyonu (serum fizyolojik veya laktatlı ringer) başlanmalıdır. Mümkünse hasta yoğun bakım koşullarında izlenmeye alınmalıdır. Uygulanacak sıvı replasmanında hastanın altta yatan hastalıkları (kardiyak yetmezlik vb.) göz önüne alınmalı ve infüzyon hızı santral venöz basınç kateterine göre ayarlanmalıdır. Aynı zamanda kanamaya bağlı doku hipoksisini azaltmak amacıyla nazal kanül veya maske ile oksijen uygulanmalıdır. Ancak kanama çok abondan ve dokuya oksijen taşıyacak kan ulaşamıyorsa, kan transfüzyonu gerekecektir. Bu nedenle masif kanaması olan ve sıvı resüsitasyonuna rağmen hemodinamik stabilizasyonu sağlanamayan, hematokriti sürekli %20-25'in altında seyreden hastalara kan transfüzyonu başlanmalı ve devam edilmelidir. Hematokrit yaşlı hastalarda %30, gençlerde %20-25 düzeyinde tutulmalıdır. Portal hipertansiyonlu olgularda ise hematokrit portal basıncı arttırmamak amacıyla %27-28 düzeyinde tutulmalıdır. Kan transfüzyonunda tercih edilecek ürün, eritrosit süspansiyonu

olmalıdır. Taze dondurulmuş plazma (TDP) ve trombosit transfüzyonu ise, altta yatan koagülasyon defekti olan olgularda uygulanmalıdır. Ayrıca, 10 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (masif transfüzyon, > 3000 mL) yapılan hastalarda da TDP verilmeli ve ısıtılmış kan ürünü transfüzyonu yapılmalıdır. Her transfüzyonu takiben hematokrit kontrolü yapılmalı ve gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır.

Anamnez, Semptom ve Bulgular

Hemodinamik açıdan stabilize edilen hastadan detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezdeki bazı özellikler kanamanın etyolojisine yönelik bilgi edinmek açısından çok değerlidir. Daha önceleri benzer şekilde kanama öyküsünün bulunması, herediter hemorajik telenjiektazi, peptik ülser veya divertiküler hastalık gibi etyolojik faktörleri akla getirir. Cerrahi girişim öyküsü örneğin aort cerrahisi, aortoenterik fistülü akla getiririr. Karaciğer hastalığı anamnezi portal hipertansiyon ve buna bağlı varis kanamasına işaret edebilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya aspirin kullanımı ülser veya eroziv gastrit kanamasına, işaret eder.

Fizik muayene bulgularının da kanama etyolojisinin belirlenmesinde önemli bir yeri vardır. Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (Dupuytren kontraktürü, palmar eritem vb.) ve portal hipertansiyon bulguları (splenomegali asit, kollateral vb.) varislerden kanamayı düşündürür. Özellikle hematemez şeklinde ve bol miktarda olan kanama varis kanaması şüphesini kuvvetlendirir. Varis kanamalı bir hastanın mortalitesi %30 oranında olup, tekrarlama riski de %50-70 civarındadır. Bu nedenle üst GİS kanamalı hastada varis kanamasına işaret eden bulgular mevcut ise, aksi ispat edilene kadar vaka varis kanaması olarak kabul edilmeli ve tedavisi buna göre düzenlenmelidir.

Hematemez ve melena GİS kanamalarının en önemli semptom ve bulgularıdır. Üst GİS'ten 50 mL'lik bir kanama bile melena şeklinde prezente olabileceği gibi, bazen 100 mL'lik kanamaya rağmen hiçbir bulgu olmayabilir.

Parlak kırmızı renkli kusma çoğunlukla üst GİS'ten kanamanın önemli bir göstergesidir ve etyolojik olarak da varislerden veya arteryel bir lezyondan kanamayı düşündürür. Kahve telvesi şeklinde olan kusma ise genellikle aktif olmayan kanamaya işaret eder. Hematoşezi, GİS traktusun pek çok yerinden kaynaklanan kanamalarla ilişkili olabilir; şayet üst GİS'ten kaynaklandı ise, kanama ciddi ve hemodinamik bozuklukla birliktedir. Dışkı karakterinin muayenesi, kanayan bölgenin lokalizasyonunun yanı sıra, kanamanın akut olup olmadığı hakkında da bilgi sağlar. Örneğin; koyu kahverenkli dışkı aktif kanama olasılığının az

olduğunu düşündürür. Ancak kırmızı renkli dışkı veya sulu melena -nazogastrik lavaj pozitif olmasa da aktif kanamaya işaret eder.

Laboratuvar Bulguları

Kanamanın başlangıcından hemen sonra bakılan hematokrit değeri, kan kaybını doğru olarak yansıtmayabilir ve anlamlı bir düşme göstermeyebilir. Çünkü kanama ile hem kan elemanları hem de plazma kaybı olmuş, hemokonsantrasyon gelişmiştir. İntravasküler yatağın dışardan verilen sıvılarla doldurulması ve gerekli volüm replasmanı yapıldıktan sonra hemodilüsyon meydana gelir, hematokrit düşer; bu süreç 24-72 saat içinde meydana gelir.

Akut kanamalarda anemi normokrom normositerdir. Az miktarda uzun süredir kanaması olan hastalarda ise demir eksikliği anemisi meydana gelir, hematokrit düşük olmasına rağmen hemodinamik bozukluk meydana gelmez. MCV düşüklüğü kanamanın kronik olduğunun önemli bir bulgusudur. Ayrıca, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri de düşüktür. GİS kanamalı hastalarda kan üre nitrojeni (BUN) düzeyinde de hafif bir artış meydana gelir ve bu artış kreatinin artışı ile paralellik göstermez (3). Bunun nedeni ise, kandaki proteinlerin bağırsak bakterileri tarafından üreye dönüştürülmesi ve onun da bağırsaktan emiliminin artması ve hipovolemidir. Şayet kreatinin yüksekliği de eşlik ediyorsa, böbrek yetmezliği tabloya eşlik ediyor demektir.

Kanamanın Lokalizasyonunun Belirlenmesi

Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır. Hematemez varlığında üst GİS kanama düşünülmelidir. Melena kanın gastrointestinal traktusta uzun bir süre kaldığını gösterir ve çoğunlukla üst GİS'ten kanama varlığında meydana gelir, ancak distal ince bağırsak ve hatta çıkan kolondan kaynaklanan kanamalarda da melena görülebilir (4). Öte yandan tüm üst GİS kanamaların yaklaşık %10'unda kanamanın hızlı olması nedeniyle hematoşezi görüldüğü bildirilmiştir (5). Nazogastrik lavaj; üst GİS kanamaların alt GİS kaynaklı kanamalardan ayrımında sıkça başvurulan bir metoddur (6,7). Kanlı aspirat kanamanın üst GİS'ten olduğuna işaret eder, yalancı pozitif olma olasılığı çok düşüktür ve nazogastrik irritasyona bağlı meydana gelebilir (7). Negatif nazogastrik lavaj kanamanın üst GİS dışında bir alandan kaynaklandığını düşündürür; üst GİS kanamalarda negatif saptanma oranı %25'tir. Aspiratın safralı gelmesi bile kanamanın üst GİS'ten olmadığını göstermez. Chalasani ve arkadaşlarının çalışmasında BUN/kreatinin oranının üst GİS kanamaların ayırıcı tanısında diagnostik olduğu ve alt GİS kanamalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (3).

Tanı ve Tedavi

Üst GİS kanamaların tanı ve tedavisinde kullanılan metotlar içinde ilk basamağı oluşturan yöntem endoskopik incelemedir ve tüm hastalara yapılmalıdır. Zamanlama; hastanın genel durumuna ve kanamanın seyrine göre belirlenmelidir. Aktif kanamalı veya kanaması tekrarlayan portal hipertansiyon ve aortoenterik fistül düşünülen hastalarda en kısa süre içinde yapılmalıdır. Acil endoskopi hem tanı koyma hem de endoskopik tedavi yöntemleri ile kanamayı durdurabilme imkanı sağladığı için mutlaka yapılmalıdır.

Kanamanın durdurulmasının mümkün olmadığı hastalarda en kısa sürede cerrahi endikasyon konulabilmesi açısından da değerlidir. Aktif kanaması kontrol altına alınabilen hastalarda ise, elektif koşullarda endoskopik girişim yapılabilir. Endoskopik tedaviler özellikle varis dışı üst GİS kanamaların prognozunda belirgin iyileşme sağlamış; tüm kanamalı hastaların hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini azaltmıştır (8,9). Endoskopik tetkik imkanı olmayan yerlerde GİS kanamanın etyolojisini araştırmak için baryumla yapılan radyolojik inceleme yardımcı olabilir. Radyolojik inceleme, akut dönemde sulu baryum ile yapılabilir. Ancak endoskopinin tanı koyma olasılığı %90'ın üzerinde iken, radyolojik incelemede %60 civarındadır.

Sintigrafi ve anjiyografi; kanamanın çok şiddetli olduğu ve endoskopik görüntüyü engellediği olgularda uygulanabilir. Dakikada 0.5 mL'den fazla kanamanın olduğu durumlarda Tc99 sülfür kolloid veya Tc99 perteknetat ile işaretlenmiş eritrositler ile yapılan sintigrafik tetkikte kanama odağı belirlenebilir. Anjiyografi de aynı koşullarda uygulanabilir ve embolizasyon imkanı sağlayabilir.

ÜST GİS KANAMALARDA TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI

Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan hemen sonraki hedef kanama odağının belirlenmesidir.

Üst GİS kanamasının başlıca sebepleri Daha az sık sebepler:

●Gastrik ve/veya duodenal ülserler●Dieulafoy's lezyonu

●Ösofagogastrik varisler●Gastric antral vascular ektazi

●Erozive özofajit●Hemobilia

●Erozive gastritis/duodenitis●Aortoenteric fistül

●Portal hipertansif gastropati●Cameron lezyonları

●Angiodisplazi●Ektopik varisler

●Kitle lezyonları (polipler/kanserler)●İatrojenik endoskopik girişimler sonrası

- Mallory-Weiss sendromu

Ülkemizde üst GİS kanamaların en sık ilk üç sebebini peptik ülser hastalığı (duodenum, mide ve anastomoz ülserleri), eroziv gastroduodenit ve özefagus varis kanamaları oluşturmaktadır. Tüm GİS kanamaların %60'ından peptik ülser sorumludur (10).

Kanamalı hastada hekimin ilk yapması gereken hastayı genel tedbirlerle hayatta tutmaya çalışmaktır. Hastaların %80-85'inde basit tedbirlerle kanama durur. Daha sonra gereken hastada spesifik tedavi metotları uygulanacaktır. Uygulanacak tedavi metodunu belirleyen ise, kanamanın türüdür. Genel olarak üst GİS kanamaları, varis kanaması ve varis dışı kanamalar olarak ele alınmakta ve tedavi de buna göre düzenlenmektedir.

1. Varis Dışı Üst GİS Kanamaların Tedavisi

a. Farmakolojik tedaviler: Üst GİS kanamalarda uygulanan farmakolojik tedaviler, kanama sebebine yönelik olarak belirlenmektedir. Üst GİS kanamaların yaklaşık %50'sinde neden, peptik ülser hastalığıdır. Aktif kanayan ülser tedavisinde uygulanan başlıca ilaçlar; proton pompa inhibitörleri (PPİ), H_2 reseptör antagonistleri, somatostatin analogları ve prostaglandinlerdir. Bunlar içinde en etkili olan grup PPİ'dir. Aktif kanamalı hastaya endoskopik tedavi öncesinde ve tedaviyi takiben 80 mg IV bolusun ardından 8 mg/saat (72 saat) devamlı PPİ (omeprazol veya pantaprazol) infüzyonu uygulanmasının kanamayı durdurduğu ve tekrarını önlediği gösterilmiştir. Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra da 20-40 mg/gün oral idameye geçilmelidir. Ayrıca, varis dışı üst GİS kanamalarda somatostatin ve analoglarının peptik ülser kanamasının tekrarını önlemede orta derecede etkili olduğu, endoskopik tedavinin başarısız olduğu olgularda somatostatin ve analoglarının etkin olmadığı gösterilmiştir (11).

Öte yandan ilaç kullanımına ilişkin kanamalar da klinik pratikte oldukça sık görülür. Özellikle aspirin, NSAİİ, tetrasiklin, doksisiklin, klindamisin, potasyum, antikoagülanlar, steroidler de eroziv hemorajik gastropatiye yol açarak kanama meydana getirebilir. Örneğin; NSAİİ kullanımı ile %2-4 oranında üst GİS kanama görülmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımında kanama riski 4.8 kat artarken, NSAİİ + antikoagülan birlikte kullanımında kanama riski 12 kat artmaktadır. NSAİİ kullanımına bağlı peptik ülser kanamasında NSAİİ hemen kesilmeli, verilmesi zorunlu ise, ülser oluşturma potansiyeli daha az olan spesifik siklooksijenaz inhibitörlerinden birine geçilmeli ve beraberinde koruyucu olarak uzun süreli misoprostol veya PPİ verilmelidir. Bu kanamaların durdurulmasında PPİ'ler tercih edilmelidir.

b. Endoskopik tedaviler: Kanama odağının belirlenmesi ve acil terapötik girişim olanağı sağlaması açısından üst GİS endoskopisinin önemi büyüktür. Endoskopik tedavi; yüksek kanama nüksü riski taşıyan olgularda yapılmalıdır. Endoskopik tedavi peptik ülserden kanama bulgularının Forrest sınıflamasına göre aktif kanayan (sızma veya fışkırma) ve "vissible vessel"i olan ülserlere yapılır. Ülser tabanında kabarık pıhtısı olan vakalara da yapılması konusu tartışmalıdır. Tedavi başarısı; işlem sonrası operasyona gidiş, transfüzyon sayısı, hastanede kalış süresi, endoskopik hemostaz yüzdesi, komplikasyon, nüks kanama, ülser iyileşme hızı ve mortalite oranına göre değerlendirilir.

Varis dışı üst GİS kanamalarda kullanılan başlıca endoskopik tedavi metotları;

1. Termal tedaviler: Dört farklı tedavi grubu mevcuttur: Laser (Light Amplified Stimulated Emission of Radiation), monopolar elektrokoagülasyon, bipolar veya multipolar elektrokoagülasyon ve heater prob . Bunlar içinde en yaygın kullanılanı heater prob'dur. Isı enerjisi üreterek, dokuda koagülasyon sağlayan bir sistemdir. Aktif ülser kanamasında ve kanamanın tekrarlama riskinin yüksek olduğu lezyonlarda oldukça etkilidir.

2. İnjeksiyon tedavileri: Bu amaçla kullanılan başlıca ajanlar; epinefrin (1/10.000), etanol, serum fizyolojik, su, %50 dekstrozun sudaki çözeltisi, fibrin glue, sklerozan ajanlar (polidocanol, sodyum tetradecyl sülfat)'dır (8). En yaygın uygulama 1/10.000'lik adrenalinden dört kadrana 0.5-1 cc'lik injeksiyonlardır. Kanama nüksü %5'e kadar düşer.

3. Yeni tedavi metotları: Kanamanın durdurulmasında kullanılan diğer metotlar; metalik klips (hemoklips) uygulanması, band ligasyonu endolooplar, argon plazma koagülasyon ve dikiş aletleridir (12). Band ligasyonu, daha çok varis kanamalarında tercih edilmektedir.

c. Cerrahi tedavi: Endoskopik tedavi imkanlarının ve başarısının giderek artması, varis dışı üst GİS kanamalarda cerrahi girişim gereksinimini oldukça azaltmıştır. Endoskopik tedavi ile durdurulamayan peptik ülser kanamalarının oranı %5-10 düzeyindedir. Bu vakalarda zaman kaybetmeden cerrahi girişim uygulanmalıdır

2. Varis Kanamalarında Tedavi

Özefagus varisleri portal hipertansiyonun önemli bir bulgusudur. Portal hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %80'inde karaciğer sirozu mevcut olup, siroz tanısı konulan hastaların da yaklaşık %50'sinde tanı sırasında özefagus varisleri vardır (13). Bu varislerin ise ancak %20'si kanamaya yol açmaktadır. Varislerin kanayacak kadar büyümesi için normalde 5 mmHg olan portal basıncın (portal ve hepatik venler arası basınç farkı) > 12 mmHg'ya ulaşması gerekmektedir. ÖVK; mortalitesinin yüksek olması ve tedavi yaklaşımlarının farklılık

göstermesi nedeniyle üst GİS kanamaların önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Varis kanamalarının %50'si spontan dururken, mortalitesi çok yüksek olan bu olguların %8'i ilk saatlerde, %30'u da altı hafta içinde kaybedilir. Yaşayan hastaların da altı hafta içinde tekrar kanama riski %40'tır (13). Bu nedenlerle ÖVK'lara temel yaklaşım; kanamanın olmasını engellemek, mevcut kanamayı kontrol etmek ve tekrarını önlemek prensiplerine dayanır.

a. Primer profilaksi: Daha önce hiç kanamamış hastalarda varis kanamasını önlemeye yönelik tedavilerdir. Varis kanaması geçirmiş bir hastanın bir yıl içinde kanama riski %70 iken, hiç kanamamış büyük varisli bir hastada %20'dir (13). Primer profilakside en sık kullanılan ajanlar nonselektif beta-bloker olan propranolol ve nadololdür.

b. Akut varis kanamasında tedavi: Bu gruptaki hastalar, acil girişim, multidisipliner yaklaşım ve yoğun bakım ünitesinde izlem gerektiren olgulardır. Bu hasta grubunda kanama riskini artıracağı için volüm yüklenmesinden ve ensefalopati riskini arttırabileceği için sedatiflerden kaçınılmalıdır. Kanamayı durdurucu tedavideki temel prensipler; portal basıncın azaltılması ve varislerin lokal olarak obliterasyonundan oluşur. Portal basıncın azaltılmasına yönelik tedaviler; farmakolojik tedavi, şant operasyonu ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS); lokal tedaviler de balon tamponadı, skleroterapi, band ligasyonu ve cerrahi devaskülarizasyon işlemlerini içermektedir.

Farmakolojik ajanlar; vazopresin, somatostatin analogları, terlipresin ve nitrogliserindir. Bunlar splanknik alanda vazokonstrüksiyon yaparak portal kan akımını azaltır. Vazopresin miyokard iskemisi, deri ve bağırsak gangreni vb. gibi yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Somatostatin ve analoğu olan oktreotid sıklıkla kullanılan ajanlardır. Somatostatin 250 µg IV bolusu takiben 250-500 µg/saat, oktreotid ise 100 µg bolusu takiben 50-100 µg/saat infüzyon şeklinde uygulanır.

Endoskopik tedaviler; skleroterapi ve band ligasyonundan oluşmakta olup, varis kanamasının durdurulmasında oldukça başarılıdır. Balon tamponadı; 24 saati aşmayan bir süre için uygulanabilir. Bunun amacı; çift balonlu Sengstaken Blakemore tüpü ile mekanik bası uygulanarak, varislerin obliterasyonudur. Mide balonuna 200-300 mL hava verilerek şişirilir ve 500 mg'lık bir ağırlıkla traksiyona alınıp asılır. Özefagus balonuna ise mideye uygulananın yarısı kadar hava verilir. Oniki saat sonra özefagus balonu söndürülerek, kanama kontrolü yapılır. Komplikasyonları arasında, ülser, perforasyon ve solunum yolu obstrüksiyonu bulunmaktadır.

TİPS ve cerrahi şant operasyonu ise, her türlü medikal ve endoskopik tedavi seçeneğine cevap vermeyen olgularda kullanılmalıdır. TİPS'nin başarı şansı %90'dır, ancak tıkanma riski de %40'tır. Bu nedenle daha çok transplantasyona zaman kazanmak amacıyla uygulanmaktadır.

c. Sekonder profilaksi: Kanama tekrarını önlemede ve mortaliteyi azaltmada beta-blokerler etkindir (13)

REFERANSLAR

1- Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 1990; 36: 8.

2- Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Edit: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, ve ark. Gastroenteroloji. 2002: 141-48

3- Chalasani N, Clark WS, Wilcox CM. Blood urea nitrogen to creatinine concentration in gastrointestinal bleeding. A reappraisal. Am J Gastroenterol 1996; 92: 1796-7.

4- Hilsman JH. The color of blood-containing feces following the instillation of citrated blood at various levels of the small intestine. Gastroenterology 1950; 15: 131-4.

5- Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgenf colonoscopy after purge. Gastroenterology 1988; 95: 1569-74.

6- Luk GD, Bynum TE, Hendrix TR. Gastric aspiration of gastrointestinal hemorrhage. JAMA 1979; 241: 576-8.

7- Cuellar RE, Gavaler JS, Alexander JA, et al. Gastrointestinal tract hemorrhage. The value of nasogastrik aspirate. Arch Intern Med 1990; 150: 1381-4.

8- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. Gastroenterology 1992; 102: 139-48.

9- Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper gastrointestinal bleeding: A randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 1999; 50: 755-61

10- Mungan Z. Üst gastrointestinal sistem kanamaları. Ökten A (editör). Gastroenterohepatoloji. 1. Baskı. İstanbul: Alemdar Ofset, 2001: 75-88

11- Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotid compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. Ann Intern Med 1997; 127: 1062-71.

12- Savides TJ, Jensen DM. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 29: 465-87.

13- D'Amico G, Pagliaro L, Bosh J. Pharmacologic treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. Sem Liver Dis 1999; 475-505.