



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Editör

K. Osman Memikoğlu

Yardımcı Editör

Ayhan Cömert
Elif Ünal İnce
Volkan Genç
Z. Ceren Karahan

Yabancı Dil Editörü

Zeynep Zeren Atayurt Fenge

İstatistik Editörü

Yasemin Yavuz

Önceki Editörler

Yücel Kanpolat
Çetin Erol
Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu

Gülay Aral Akarsu
Serdar Aksöyek (Ankara/Türkiye)
Serap Akyürek
Neriman Defne Altıntaş
Aşkın Ateş
Banu Aygün (New York/USA)
Pelin Arıbal Ayrıl
Eren Berber (Cleveland/USA)
Melih Bozkurt
Özlem Selvi Can
Ayten Kayı Cangır
Vesile Şentürk Cankorur
Gürol Cantürk
Koray Ceyhan
Şevki Çelen (Ankara/Türkiye)
Metehan Çiçek
Necmi Değer (Antalya/Türkiye)
Meral Demirören
Handan Dinçaslan
Figen Doğu
Ruhan Düşünsel (Kayseri/Türkiye)
Numan Ekim (Ankara/Türkiye)
Esra Erdemli
Çetin Erol
Georg Feigl (Graz/Austria)

Aylin Okçu Heper
David Kachlik (Prague/Czech Republic)
Aydın Karaaslan
Cansın Tulunay Kaya
Göksal Keskin
Musa Kazım Onar (Samsun/Türkiye)
Zeynep Pınar Önen
Süreyya Özbek (İzmir/Türkiye)
Çağdaş Özdöl
Enver Özgencil
Ozan Özgürsoy
Enis Özyar (İstanbul/Türkiye)
Onur Polat
Mark E. Rosenberg (Minnesota/USA)
Mustafa F. Sargon (Ankara/Türkiye)
Şükrü Sindel (Ankara/Türkiye)
Filiz Şimşek Orhon
Necmettin Tanrıöver (İstanbul/Türkiye)
A. Selda Tekiner
Lale Şatiroğlu Tufan
Nuran Türkçapar
Serenay Ülkar
Ali Abbas Yılmaz
Cabir Yüksel

Yayın Sahibi: Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Yazışma Adresi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara
Tel : (312) 595 82 07
Faks : (312) 3106370

E-posta : tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr
tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Abone Adresi

Ankara Tıplılar Vakfı İktisadi İşletmesi, Talatpaşa Bulvarı No: 113/46, ANKARA

Tel: (312) 310 69 39-40 - E-posta: anktipvakfi@yahoo.com.tr

Yılda 3 sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Dergide yayımlanan yazıların yazarları dergiyeye abone olmaya davetlidir.

Ekbaskı (Reprint) ücretlidir. Reprint ücreti makalenin sayfa adedi ve reprint adedine göre yazarlara ve makale kabul yazısı ile bildirilir.

Yönetim Yeri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Türü: Yerel süreli yayın

TÜBİTAK Ulakbim TR-Dizin tarafından dizinlenmektedir.

Baskı Yeri

Ankara Üniversitesi Basımevi
İncitaşı Sokak No:10 06510 Beşevler / ANKARA
Tel: 0 (312) 213 66 55
Basım Tarihi:

GENEL BİLGİLER

1. **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası**, temel, dahili, cerrahi tıp bilimleri ve tıp eğitimi alanında yapılmış özgün çalışma, davetli derleme, olgu sunumu, kısa bildiri, editöre mektup, tarihsel kesit kategorilerinde yayın kabul etmektedir. Çalışmalar özgün, bilimsel açıdan yüksek nitelikli ve kaynak gösterilebilir özellikte olmalıdır.
2. Mecmuamız, yılda üç sayı olarak yayınlanır.
3. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bünyesinde düzenlenen veya yayın kurulunun kabul ettiği bilimsel organizasyonlara ait sözlü/poster sunumlarına ait özetler, sayı eki olarak yayınlanabilir.
4. Yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Yazılarda bildirilen görüşler ve sonuçlar yazarlara aittir. Daha önce kongrede sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını herhangi bir nedenle dergiden çekmek isteyenlerin bir yazı ile başvurmaları gerekir. Yayın komisyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabul ettiklerini varsayar.
5. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların telif hakları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na aittir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
6. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. (www.tdk.gov.tr) İngilizce gönderilen yayınlar İngilizce dil ve yazım kuralları açısından İngilizce dil danışmanı tarafından değerlendirildikten sonra hakemlere gönderilir. Danışmanın dil açısından yetersiz bulunduğu İngilizce yayınlar yayın sahiplerine düzenleme veya Türkçeye çevrilmesi için geri gönderilir.

YAZIM KURALLARI

1. Gönderilen makalelerin içeriği Uluslar arası Tıp Dergileri Editörleri Komitesince yayınlanan ve Aralık 2014 tarihinde güncellenen "Biyomedikal Dergilerde Yayınlanacak Makalelerde Uyulması İstenen Standart Kurallar" başlıklı makalede belirtilen özellikleri taşımalıdır. Bu makalenin orijinaline www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.
2. Yayının araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması yazarların sorumluluğundadır. Araştırmanın gerektirdiği

insan/hayvan deneyleri etik kurul onayının makalenin Materyal ve Metod Bölümünde belirtilmesi gereklidir.

3. .Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.
4. Farmösötik ürünler jenerik veya ticari isimleri ile belirtilebilir. Ticari isimler büyük harf ile yazılmalı, ismin arkasından üretici firma adı ve şehir/ülke bilgisi parantez içerisinde yazılmalıdır.
5. Tüm yazarların bilimsel makalenin hazırlanmasında katkı sahibi olması gereklidir. Sorumlu yazar, araştırmacılar arasında çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmekle yükümlüdür. Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/ Kurum/ Kuruluş/ Ticari Firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle "Teşekkür" Bölümünde belirtilmelidir.

Kaynak Yazım Kuralları:

Yayınlanmış veya yayınlanmak üzere kabul edilmiş eserler (DOI numarası belirtilmek koşuluyla) kaynak olarak gösterilebilir.

Kaynaklar, metin içerisinde geçiş sırasında göre [Vancouver Sistemi (Dizisel sayısal sistem) kullanılarak] sıralanmalı; kaynak numaraları metin içerisinde ilgili cümle sonunda noktalama işaretinden önce ve parantez içerisinde yazılmalıdır. Yazar adı verilen cümlelerde kaynak numarası, yazar adından sonra parantez içerisinde yazılmalıdır:

Yapılan bir çalışmanın sonucunda ... bulunmuştur (1).

Karahan ve ark. (1) yaptıkları çalışmada... bulmuşlardır.

Beşe kadar yazarı olan makaleler için tüm yazarların adları yazılmalı; beşten fazla yazarı olan makaleler için ilk üç yazarın ismini takiben Türkçe kaynaklarda "ve ark.", yabancı kaynaklarda "et al." ifadesi kullanılmalıdır. Kaynak yazımında aşağıdaki kurallar ve örnekler dikkate alınmalıdır.

Makale: Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; cilt numarası: ilk sayfa-son sayfa.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandembroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-9.

Kabul edilmiş makale: Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; doi:numara.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, et al. Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

Yazara ait kitap: Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

Editöre ait kitap: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı: İlk sayfa-son sayfa.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

Kitapta bölüm: Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının baş harfi. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitap adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p:2958-73.

Kongre bildirisi: Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Konu başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kongre başlığı; yılı ayı günleri; Yapıldığı şehir, ülke:yıl. Kitabın basım yeri: Basımevi; Basım yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

Tez: Tez yazarının soyadı adının baş harfi. Tez başlığı [Tez türü]. Şehir: Tezin yapıldığı kurum; tezin tamamlandığı tarih.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [thesis]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronik materyal: Tam başlık ve ulaşım bilgisi verilmelidir:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

MAKALE BÖLÜMLERİ:

Özgün Makale:

Başlık sayfası

- Türkçe Başlık,
- İngilizce Başlık,
- Yazar İsimleri
- Yazar Kurumları (Türkçe ve İngilizce)
- Sorumlu yazar (Adı-Soyadı, Adresi, İletişim bilgileri)
- Çalışma daha önce sunulmuş ise ayrı bir satır olarak bu durum açıklanmalıdır.

Türkçe Özet ve Anahtar Sözcükler

En fazla 300 kelime olacak şekilde aşağıdaki yapılandırmaya dikkat edilerek yazılmalıdır:

- Amaç
- Gereç ve Yöntem
- Bulgular
- Sonuç
- Anahtar sözcükler: Kelime sayısı 3-5 arasında olmalıdır.

İngilizce Özet (Abstract) ve Anahtar Sözcükler (Key Words)

Türkçe özeti birebir karşılığı olacak şekilde yazılmalıdır. İngilizce özet en fazla 500 kelime olmalı ve aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Aim
- Material and Method
- Results
- Conclusion
- Key Words: Kelime sayısı 3-5 arasında ve Türkçe anahtar sözcüklerin birebir karşılığı olmalıdır.

Giriş (Introduction)

Giriş bölümü çalışma konusunun ana hatlarını ve amacını kısaca içermelidir.

Gereç ve Yöntem (Material and Methods)

Çalışmada kullanılan gereç ve yöntem burada detaylı olarak açıklanmalıdır. Bilinen yöntemlere ait kaynak eklenmeli, yeni geliştirilen/modifiye edilen yöntemler detaylı olarak tanımlanmalıdır. Araştırmanın gerektirdiği insan/hayvan deneyleri etik kurul onayı bu bölümde belirtilmeli, kullanılan istatistiksel yöntemler kısa ve öz bir şekilde açıklanmalıdır.

Bulgular (Results)

Çalışmadan elde edilen bulgular mantıksal bir düzen içerisinde ve ayrıntılı olarak yazılmalı, şekil, tablo ve grafiklerle desteklenmelidir. Gerektiği sürece şekil/tablo/grafik ile verilen bulgular metin içerisinde tekrarlanmamalıdır.

Tartışma (Discussion)

Çalışmadan elde edilen bulgular, yerli ve yabancı kaynaklarla desteklenerek tartışılmalıdır. Bu bölümün sonuna çalışmadan elde edilen sonuç ve çıkarımların özetiyle bir sonuç paragrafı eklenmelidir.

Teşekkür (Acknowledgegment)

Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/kurum/kuruluş/ ticari firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle bu bölümde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynak yazım kurallarına göre ve en fazla 40 kaynak olacak şekilde yazılmalıdır.

Kısa Bildiri veya Teknik Rapor

Özgün makalede belirtilen bölümleri içerecek şekilde düzenlenmeli ve tamamı toplam 2000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

Olgu Sunumu

Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmeli ve toplam 1500 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

Davetli Derleme

En fazla üç yazarlı olmalıdır. Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Uygun alt başlıkları içeren derleme metni, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmelidir. Kaynak sayısı yüzden fazla olmamalıdır.

Editöre Mektup

Daha önce yayınlanmış eserlere katkı ve eleştiri sağlamak amacıyla yazıldığından özet içermemeli, kısa ve öz olarak biçimlendirilmeli ve toplam 1000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10 ile sınırlandırılmalıdır.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Online Makale Gönderme:

Makaleler Word dokümanı (*.doc) olarak hazırlanarak mecmua.medicine.ankara.edu.tr adresindeki sistemi kullanarak veya tipdergi@medicine.ankara.edu.tr adresine e-mail yoluyla gönderilmelidir.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 6100 Sıhhiye, Ankara

e-posta : tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel : +90 312 595 82 07

Faks : +90 312 310 69 39

EK MADDE:

Ben (Biz), aşağıda imzası olan kişi(ler), aşağıda başlığı belirtilen yazımın, yayına kabul edildiği takdirde, bütün yayın haklarını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na devretmeyi kabul ediyorum(z). Yayın hakları yazımın basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikroform, elektronik form(offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır. Ben (Biz) yazımı(z)ın orijinal olduğunu, halen başka bir dergide değerlendirmediğini, daha önce başka bir dergi ortamında (bildiri özeti olarak yer almak dışında) yayınlanmadığım taahhüt ederim(z).

GENERAL INFORMATION

1. *The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University* accepts papers in the following categories: original research, invited papers, case reports, concise reports, letters to the editor, and historical fragments on general, internal, and surgical medicine and medical education. The submissions must be original, scientifically high quality, and of a citable standard.
2. Our Journal is published quarterly per annum.
3. The abstracts for posters or presentations of scientific organizations recognized by the Faculty of Medicine at Ankara University may be published as a supplement of the journal issue.
4. Contributions sent to the Journal should not have been published or sent for consideration elsewhere. The views and results stated in the submissions belong to the author. Papers that were previously presented in a convention, and abstracts which were published may be accepted with the author's acknowledgment. Authors who would like to withdraw their submissions should send a letter regarding their withdrawal request containing their reasons. The editorial board assumes that the authors of works submitted to the Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University have accepted to abide by this condition.
5. The publishing rights of the accepted submissions belong to The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University. There is no payment for the submissions to the journal.
6. The submissions should be in English or Turkish. The submissions in Turkish should be written in accordance with the Turkish Dictionary the New Style Guide of the Turkish Language Institute (www.tdk.gov.tr). The submissions in English are evaluated as to the use of language and style by the English language editor before sent out for review. The submissions that are found insufficient regarding the use of language are sent back to the author for revision, or for a translation into Turkish.

THE STYLE GUIDE

1. The content of submissions should be constructed in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" published by the International Committee of Medical Journals Editors revised in December 2014. Please visit www.icmje.org for these requirements.
2. It is the authors' responsibility to prepare their manuscript in accordance with research and publications ethics. The approval of the Ethics Committee for the

(human/animal) experiments required for the research should be stated in the Material and Method section of the submission.

3. If the article consists of previously published material cited from other authors' work such as quoted passages, tables, pictures, etc., the author needs to obtain the copyright for these materials as well as the author's permission to reproduce the original material, and state these in the article.
4. Pharmaceutical products may be referred to by their generic or trade names. Trade names should be capitalized and followed by the name of the producing company, with the city/country of the company in brackets.
5. All authors included in the manuscript should contribute to the preparation of the research. The corresponding author is responsible for acknowledging that there is no conflict of interest between the researchers. All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in the "Acknowledgements" part.

Style for references:

Published manuscripts or manuscripts accepted for publication may be referred to provided that their DOI numbers are stated.

The References should be compiled according to their sequence in the manuscript [Vancouver System (Sequential numbering system)], and the reference numbers should be given in brackets in the relevant sentence before the punctuation. In sentences which contain the name of the author, the reference number should be given in brackets following the author's name:

The results of this study have found ... (1).

In their study, Karahan *et al.* (1) have found that...

When referring to articles written by up to five authors, it is necessary to write the name of all authors, for articles that have more than five authors, the name of the first three authors should be followed by the phrase "ve ark." for Turkish references, and "et al." for international references. For the presentation of the References, the following rules and examples should be considered.

Article: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; volume: first page-last page.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-9.

Article accepted for publication: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; doi: number.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, *et al.* Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

Book by author(s): Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitapevi; 1991.

Edited book: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year: first page-last page.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

Chapter in a book: Last name of the author(s) of the chapter first letter of the author's name(s). Title of the book chapter. In: Last name of the editor(s), first letter of the editor's name(s), editor. Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p:2958-73.

Conference proceedings: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Topic title. In: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor. Title of the conference; year month date(s); City, country where the Conference was held: year. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Seyhan F. Kalça ekleminde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

Thesis: Last name of the author of the thesis, first letter of the name(s) of the author of the thesis. Title of the thesis [Type of thesis]. City: Institution where the thesis was carried out; completion date of the thesis.

Borkowski MM. Infantsleepandfeeding: a telephonesurvey of HispanicAmericans [thesis]. MountPleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material: Full title and Access information should be provided:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. EmergInfectDis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

SECTIONS OF AN ARTICLE:

Original Research:

Title page

- i. Title in Turkish,
- ii. Title in English,
- iii. Name of the authors
- iv. Authors' affiliations (Turkish and English)
- v. Corresponding author (Name-Last name, Address, Contact Information)
- vi. If the work has been previously presented, it should be explained in a one-line indented statement.

Abstract in Turkish and Keywords

The abstract consisting of max. 300 words should be written in accordance with the following structure:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words).

Abstract in English and Keywords

The English abstract should be written in such a way that it corresponds to the Turkish abstract exactly. The abstract in English should consist of max. 500 words, and include the following parts:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words, corresponding to those in the Turkish abstract)

Introduction

Introduction should provide an outline and state the aim(s) of the research.

Material and Methods

The material and methods used in the study should be explained in detail in this section. In the case of the known/existing methods employed in the research, sources relevant to the method should be included. In the case of recently developed/modified methods, sources should be defined in detail. The approval of the Ethics Committee for the (human/animal) experiments required for the research should be stated in this section, and the statistical methods should be explained briefly.

Results

The results obtained from the study should be presented in detail and within a logical order, supported by figures, tables, and charts. Unless required, the results presented in figure(s)/table(s)/chart(s) should not be repeated in the body of the text.

Discussion

The results of the study should be explained and supported by national and international sources. A concluding paragraph summarizing the results and inferences of the study should be added to the end of this section.

Acknowledgments

All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in this section.

References

References should be presented in accordance with the style for references, listing 40 sources at the most.

Concise Report or Technical Report

Concise or Technical Reports should be organized in such a way that they include all of the sections of an original article, and should not exceed 2,000 words. The number of references should be limited to 20.

Case Report

Case Reports should include the following: Title page, Abstract in Turkish and

Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Case Report, Discussion, Acknowledgments and References. Case Reports should not exceed 1,500 words. The number of references should be limited to 20.

Invited Paper

Invited Papers should not be written by more than three authors. They should include the following: Title page, Abstract in Turkish and Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Text with appropriate subheadings, Acknowledgments and References. The number of references should not be more than 100.

Letter to the Editor

A letter to the editor seeks to offer a contribution or criticism to an already published work, and therefore it should not include an abstract. It should be brief and to the point, and should not exceed 1,000 words. The number of references should be limited to 10.

YOU MAY SUBMIT YOUR ARTICLE ONLINE OR BY MAIL

Online Submission:

Articles should be formatted as word documents (*.doc), and submitted either through the system on mecmua.medicine.ankara.edu.tr, or sent as an email to tipdergi@medicine.ankara.edu.tr.

Mailing Address:

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara

Email : tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel : +90 312 595 82 07

Fax : +90 312 310 69 39



İçindekiler / Contents

TEMEL TIP BİLİMLERİ/ BASIC SCIENCES

- 1 **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mesleksi Beceri Uygulamalarına Yönelik Geribildirimleri • The Students' Feedback on Clinical Skills Practices in Ankara University School of Medicine**
İpek Gönüllü, F. Begüm Atasay, Şengül Erden, Derya Gökmen, Gülfem E. Çelik
- 9 **İmatinib'e Duyarlı ve Dirençli K562 Hücrelerinde Kalneksinin Protein Ekspresyonunun Araştırılması • Investigation of Calnexin Protein Expression in Imatinib Sensitive and Resistant K562 Cells**
Arzu Z. Karabay

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ/ MEDICAL SCIENCES

- 17 **Gebelik ve Toksoplazmoz • Pregnancy and Toxoplasmosis**
Elif M. Sarıcaoğlu, K. Osman Memikoğlu
- 23 **Antibiyotik Tedavisinde Farmakokinetik/Farmakodinamik Yaklaşımın Önemi • Importance of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Concept in Antibiotic Therapy**
Tuğba Gümüştas, Nihan Gürcan, Mehmet Melli
- 31 **P2X₇ Reseptörü Aracılı Hücre Membran Geçirgenlik Artışı • P2X₇ Receptor Mediated Increase In Cell Membrane Permeability**
Şerife Cankurtaran-Sayar, Kemal Sayar
- 35 **Right Atrium's Pump And Reservoir Functions are Preserved But Conduit Function Impaired in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension with Different Etiologies and Severities • Değişik Etiyolojilere Bağlı ve Değişen Ciddiyetteki İkincil Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Atriyumun Pompalama ve Depolama Fonksiyonları Korunmakta Ancak İletim Fonksiyonu Bozulmaktadır**
Orçun Çiftçi, Necla Özer, Enver Atalar, Kenan Övünç, Serdar Aksöyek
- 43 **Kronik Lenfositik Lösemi'de Allojeneik Kök Hücre Nakli Deneyimi • Allogeneic Stem Cell Transplantation Experience in Chronic Lymphocytic Leukemia**
Erden Atilla, Gültekin Pekcan, Pınar Ataca Atilla, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Osman İlhan, Günhan Gürman, Önder Arslan
- 47 **Spirometrik İleri Evre Usot Kullanan Koah Tanılı Olgularda Pulmoner Rehabilitasyon Etkinliği • The Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Patients Copd Using Long-Term Oxygen Therapy**
İpek Candemir, Pınar Ergün, Dicle Kaymaz, Filiz Taşdemir, Nurcan Egesel

- 55 **Is Advanced Risk Stratification Unnecessary In Patients with Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) of 0? • Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırılık İndeksi (SPESI) Skoru 0 Olan Olgularda İleri Risk Sınıflaması Gereksiz Mi? Serhat Erol, Özgür Batum, Ufuk Yılmaz**
- 61 **Valasiklovir Tedavisi Altında Gelişen Ramsay Hunt Sendromu • Işıl Deniz Alırcı, Güle Çınar, Serdar Aykaç, Nermin Akkan Tetik**
- 65 **Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome Presenting With Acute Heart Failure and Mesenteric Thromboembolism: Review of the Literature • Akut Kalp Yetmezliği ve Mezenterik Tromboembolizm ile Ortaya Çıkan İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom: Literatürün Gözden Geçirilmesi**
Hüseyin Göksülük, Demet Menekşe Gerede, İrem Müge Akbulut, Mustafa Fırat Coşkun, Cebrail Yarlıoğlu, İrem Dinçer
- 69 **Sistemik Lupus Eritematozus Olan Bir Hastada Dev Sakküler Koroner Anevrizmanın Graft Stent İle Perkütan Tedavisi • Percutaneous Treatment of a Giant Coronary Aneurysm Using a Graft Stent in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus**
Hüseyin Göksülük, Yusuf Atmaca, Başar Candemir, Menekşe Gerede Uludağ, Onur Yıldırım, Çetin Erol
- 73 **An Extraordinary Cause of Asymmetric Right Upper Lung Edema: Mitral Regurgitation • Asimetrik Sağ Üst Pulmoner Ödem Olağandışı Nedeni: Mitral Yetersizlik**
Ömer Faruk Keskin, Uygur Çağdaş Yüksel, Serkan Asil, VeySEL Özgür Barış

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ/ SURGICAL SCIENCES

- 77 **Tibia Cisim Kırığına Eşlik Eden Ayak Bileği Kırıkları Klinik Sonuçlarımız ve Literatürün Gözden Geçirilmesi • Ankle Fractures Associated With Tibia Shaft Fractures Our Clinical Results and Review of Literature**
Mahmut Kalem, Hakan Kocaoğlu, Ercan Şahin, M. Yağız Ayduğan
- 81 **An Analysis of Xanthogranulomatous Cholecystitis Cases • Ksantogranülatöz Kolesistit Vakalarının Analizi**
Serhat Tokgöz, Muzaffer Akkoca, Demet Yılmaz, Şener Balas, Cem Azılı, Kerim Bora Yılmaz, Ahmet Oğuz Hasdemir
- 87 **Av Tam Blok Gelişen Duchenne Musküler Distrofi Tanılı Olgunun Anjiyografi Laboratuvarındaki Anestezi Yönetimi • Anesthesia Management of Duchenne Muscular Dystrophy with Complete Atrioventricular Block in Angiography Laboratory**
Ahmet Onat Bermede, Pınar Karabak, Gonca Şaşal, VeySEL Kutay Vurgun, Volkan Baytaş, Çiğdem Denker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mesleksi Beceri Uygulamalarına Yönelik Geribildirimleri

The Students' Feedback on Clinical Skills Practices in Ankara University School of Medicine

İpek Gönüllü¹, F. Begüm Atasay², Şengül Erden¹, Derya Gökmen³, Gülfem E. Çelik⁴

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı/ Neonatoloji Bilim Dalı
³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. Anabilim Dalı/ İmmünoloji ve Allerjik Hast. Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Mesleksi Beceriler derslerinde öğrencilerin aldıkları eğitimlere yönelik geribildirimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Verilerin toplanmasında, retrospektif olarak öğrencilerin becerilerle ilgili verdikleri yazılı geribildirimler kullanılmıştır. Çalışmaya AÜTF mesleksi beceriler laboratuvarında, 2010-2017 yılları arasında Dönem I-III'te eğitim alan ve geribildirim formlarını doldurmuş olan 1579 Dönem I, 1596 Dönem II ve 1138 Dönem III öğrencisi katılmıştır. Veri toplama aracı olarak, her dönem için ilgili becerileri içeren geribildirim formları oluşturulmuştur. Formdaki maddeler, 5 (kesinlikle katılıyorum) ile 0 (kesinlikle katılmıyorum) arasında puanlar verilerek değerlendirilmiştir. Veriler, ortalama±standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)] olarak sunulmuştur.

Bulgular: Genel olarak geribildirim puan ortalamaları; Dönem I'de 4.16'nın, Dönem II'de 3.89'un ve Dönem III'te 3.67'nin üstündedir.

Sonuç: Öğrencilerden alınan olumlu geri bildirimler eğitimin öğrenciler tarafından desteklendiğini göstermektedir. Öğrenciler, temel mesleksi becerilerde yeterli hale gelmelerinde mesleksi beceri laboratuvarları önemli bir role sahip olduğunu düşünmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Tıp Eğitimi, Mesleksi Beceri Laboratuvarı, Mesleksi Beceri Eğitimi, Öğrenci Geribildirimleri.*

Aim: The aim of the study is to evaluate the results of student feedbacks about their Clinical Skills practices in Ankara University School of Medicine.

Materials and Methods: Data was collected from prepared feedback forms which the students were asked to fill about their clinical skills practices retrospectively. During 2010-2017 academic years 1579 from the first year, 1596 from the second and 1138 from the third year students participated in the study. Year specific feedback forms were prepared for each year. The form's items were rated between 0 (exactly disagree) and 5 (exactly agree). Data were presented as mean ± standart deviation [median (minimum-maximum)].

Findings: In general the students' mean scores were higher than 4.16 in the first year, 3.89 in the second year and 3.67 in the third year.

Conclusion: Positive feedbacks show that the students are generally satisfied with their clinical skills practices. Students think that clinical skills laboratories play an important role in the students' basic clinical skills competencies.

Key Words: *Medical Education, Clinical Skills Laboratory, Clinical Skills Training, Student Feedback.*

Günümüzde tıp eğitimi, sadece bilgi aktarımına dayanan geleneksel öğrenme yöntemlerinin dışına çıkarak, öğrenci merkezli, hümanistik eğitim yönünde şekillenmektedir. Bu doğrultuda klinik becerilere önem verilerek, öğrencilerin klinik becerileri öğrenmeleri amacıyla dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan mesleksi beceri laboratuvarları (MBL) ülkemizde de tıp fakülteleri bünyesinde kurularak, bu laboratuvarlarda yeterliliğe dayalı, hümanistik eğitim uygulanmaya başlanmıştır (1). Klinik beceriler, fakülte programlarında

da öne çıkarılmış, ayrıca Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi-Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2014 kapsamında, tıp fakültesinden mezun olan hekimin, belirli düzeylerde yapması, yönetmesi gereken temel hekimlik becerilerini/uygulamalarını içeren "Temel Hekimlik Uygulamaları Listesi" başlığı altında beceriler, gruplandırılmış ve düzeylendirilmiştir (2). Hekimlik uygulamalarına yönelik eğitimlerin klinik beceri laboratuvarlarında ve simüle hasta merkezlerinde gerçekleştirilen yapılandırılmış öğrenme etkinlikleri

Geliş Tarihi: 09.08.2017 • Kabul Tarihi: 25.02.2018

İletişim

Yrd. Doç. Dr. İpek Gönüllü

E-posta: zipgonullu@yahoo.com

Tel: 0 312 266 66 64

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Mesleksi ve İletişim Becerileri Laboratuvarı Ankara

şeklinde düzenlenmesi yine bu programda vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda usta-çırak ilişkisine dayalı beceri eğitiminin standardizasyondan uzak olduğu, buna bağlı olarak öğrencilerin uygulamalarında ve beceriyi öğrenebilmelerinde farklılıklar bulunduğu saptanmıştır (3). Ayrıca son yıllarda hastaların hastanede yatma süreleri kısalmış ya da daha ağır hastalar hastanede yatmaya başlamış, bu nedenle de öğrencilerin klinik beceri öğrenme ve tekrar olanakları azalmıştır (4). Bu ve benzeri nedenler klinik becerilerin etkin bir şekilde öğrenilmesinde eğitimin erken döneminde simülasyona dayalı mesleksi beceri eğitiminin önemini ve gerekliliğini ortaya koymaktadır.

MBL’nda öğrencilere, sistemli bir biçimde, yetenek ve bilgi düzeylerine uygun, güvenli ve etkili eğitim yöntemleriyle mesleki beceri eğitimi verilmektedir (5). Becerilerin öğrenilmesinde günümüzde kabul edilen yaklaşım, yapılandırılmış, öğrenenin sürece aktif katılımının sağlandığı eğitim ortamlarında bu becerilerin öğrenim rehberleri üzerinden kazandırılmasıdır (6). MBL’nda klinik beceriler, rehberler üzerinden öğretilmekte, öğreten kişinin bireysel özellikleri en aza indirilerek, tüm öğrencilerin aynı şekilde, kaygı ve baskı olmadan güven içinde ve yaparak öğrenmesi amaçlanmaktadır. Becerilerin öğretilme süreci, önce laboratuvar ortamlarında becerinin daha çok teknik yönüyle belirli düzeyde kazandırılması, daha sonra klinikte gerçek hastalar üzerinde uygulanarak geliştirilmesi şeklindedir.

MBL’nda öğrenci, maket veya simüle/standardize hasta üzerinde becerileri birkaç kere uygulayabilmekte, bu sırada beceriyi öğreten kişi, öğrenciye geribildirim vererek, öğrencinin beceriyi tam olarak yapabilmesini sağlamaktadır. Bu şekilde beceri eğitimi daha kolay, tam olarak, eğitici tarafından geri bildirim verilerek güvenli bir ortamda gerçekleşmiş olur (7). Becerilerin laboratuvar ortamında yapılması öğrenciye beceriyi tekrar edebilme

imkânı vermesi dışında gerçek hasta üzerinde yapılamayacak hataların yol açacağı sorunları da ortadan kaldırmakta, öğrenciler gerçek hastayla karşılaşmadan önce klinik becerileri uygulayarak öğrendikleri için gerçek hastaya ilgili beceriyi uygulamaları gerektiğinde, hastanın karşılaşabileceği risk en az seviyeye inmiş olmaktadır (8, 9). Bir başka açıdan da öğrencilerin erken dönemde beceri eğitimlerine başlaması, hekimliğe ilk adım olarak algılanmakta, mesleklerini öğrenme konusunda motivasyonlarını arttırmaktadır (4).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) bünyesinde MBL 2002-2003 eğitim-öğretim yılında kurulmuştur. Mesleksi beceri uygulamaları Dönem I, II ve III’te ortalama 12-15 öğrenci ve bir eğiticiden oluşan küçük gruplarda yürütülmektedir. Eğitim, ilgili anabilim/bilim dallarından gelen eğiticiler tarafından dönüşümlü olarak, öğrenci gruplarına yarıyıl/yıl boyunca uygulanmaktadır. Dönem I ve II’de beceri eğitimleri maket üzerinde yapılırken Dönem III’te her bir beceri için standardize hasta (SH) kullanılmaktadır. Fakültemizde SH uygulamaları 2007-2008 eğitim-öğretim yılında ilk kez “İletişim Becerileri Eğitimi” için başlamış ve 2010-2011 eğitim-öğretim yılından itibaren de “Mesleksi Beceriler Eğitimi” için kullanılmaya başlanmıştır. Muayene becerilerinde SH’lar üzerinde muayeneler yapılmakta, anamnez alma ve aydınlatılmış onam alma derslerinde ise öğrenciler SH’lar ile görüşme yapmakta ve görüşmenin sonunda SH’lar öğrenciye hasta açısından performansları hakkında geribildirim vermektedir. Tüm eğitim, sene sonlarında, her bir dönem için ayrı ayrı yapılan Nesnel Yapılandırılmış Klinik Uygulama Sınavı ile değerlendirilmektedir.

Mesleksi beceri uygulamalarında eğitici, yetiştirici rolü (koçluk) üstlenmektedir. Eğitimlerde görev alacak öğretim üyelerine mesleksi beceri eğitimciliği bilgi ve becerileri “Eğitim Becerileri Eğitimi” ve “Eğitici Eğitimi” süreçlerinde kazandırılmaktadır.

Mesleksi becerilerin öğretim sürecinde, beceri adımlarının tanımlandığı “Beceri Öğrenim Rehberleri” kullanılmaktadır. Öğrenim rehberleri “Mesleksi ve İletişim Becerileri Koordinasyon Kurulu” ve ilgili disiplinlerle işbirliği içinde geliştirilmektedir.

Her mesleksi beceri uygulaması için, eğitim programında öğrencilerin geleceği günler belirlenmiş olsa da, öğrenciler eğitim saatleri dışında MBL’nda çalışma/uygulama yapabilmektedir.

2013-2014 eğitim-öğretim yılından itibaren standardizasyonun tam olarak sağlanabilmesi ve öğrencinin istediği zaman tekrar izlemesi amacıyla, eğiticinin öğrenim basamaklarına göre beceriyi uyguladığı eğitim videoları hazırlanmıştır. Bu videolar ilgili beceri dersinin başında eğitici ve öğrenciler tarafından izlenmekte, arkasından küçük gruplara, beceri önce eğitici tarafından gösterilmekte, sonra her öğrenci bireysel olarak uygulama yapmakta ve bireysel geribildirim almaktadır. Ayrıca öğrenciler, hem beceriler için çekilmiş eğitim videolarına hem de öğrenim rehberlerine diledikleri zaman internet ortamında <http://bilisim.ankara.edu.tr/> adresinden, öğrenci numaralarını kullanarak ulaşabilmektedirler. E-Öğrenme ile ilgili mezuniyet öncesi tıp eğitimindeki uluslararası çalışmalar incelendiğinde yapılan uygulamaların genellikle yürütülmekte olan eğitimi destekleyici uygulamalar şeklinde olduğu görülmektedir (9). Bu uygulama da “Mesleksi ve İletişim Becerileri Koordinasyon Kurulu” ve “Ankara Üniversitesi Uzaktan Eğitim Merkezi” işbirliği ile, sürdürülmekte olan Mesleksi Beceri eğitimlerini desteklemek amacıyla başlamıştır.

Ayrıca 2014-2015 eğitim-öğretim yılından itibaren Dönem I ve II deki benzer beceriler gruplandırılarak verilmeye başlanmıştır. Bu şekilde öğrenciler, o dönemde MBL’daki eğitim süreçlerinde öğrenmeleri gereken benzer becerileri birlikte görerek kısa sürede tüm beceri eğitimlerini tamamlamaktadır. Geriye kalan zamanda öğrencilere bireysel tekrar ve uygulama zamanı verilmekte,

pekiştirme dersleriyle ya da kendilerinin dilediği bir zamanda MBL'nda uygulama şansı bulmaktadırlar.

MBL'nin kurulmasından bu yana, eğiticilerden, yöneticilerden ve öğrencilerden alınan geribildirimler doğrultusunda beceri uygulamaları içerik ve süreç yönünden sürekli gözden geçirilerek gerekli değişiklikler yapılmaktadır. Son yedi yılda içerikte değişim olmadan süre gelen bir program takip edilmektedir, bu nedenle de son yedi yıl çalışmaya alınmıştır. "Mesleksi Beceriler Eğitimi" adı altında öğretilen beceriler Tablo-1'de verilmiştir.

2014-2015 eğitim-öğretim yılından itibaren Dönem I ve II deki beceri grupları aşağıdaki gibidir;

Dönem I: 1. Grup - El yıkama, eldiven giyme, nabız – solunum sayma ve kan basıncı ölçme,
2. Grup - Hava yolu açma, yapay solunum ve kalp masajı,
3. Grup - İlk yardım.

Dönem II: 1. Grup - Enjektör açma, ilaç hazırlama, intramüsküler (İM) enjeksiyon, intravenöz (İV) enjeksiyon, kan alma, branülle damar yolu açma
2. Grup -Sütür atma ve yara bakımı
3. Grup - Sonda takma

Eğitim süreçlerinin sonunda geribildirim almak, uygulanan eğitim programının etkililiğini ya da başarılı olup olmadığını ortaya koyma amacıyla yapılmakta ve sonuçları eğitim programını geliştiren kişilere, programa devam, gözden geçirme veya yeni bir aşamaya geçme konusunda bilgi vermektedir (10). Bu anlamda öğrenci geribildirimleri, uygulanan beceri eğitiminin değerlendirilmesinde, geliştirilmesinde ve eğitici özelliklerinin iyileştirilmesinde önemli bir role sahiptir (11). Bu nedenle beceri eğitimleri başladığından beri öğrencilerden düzenli olarak, yıl sonlarında katıldıkları eğitim konusunda yazılı veya sözlü olarak geribildirim alınmaktadır.

Bu çalışmada öğrencilerin, AÜTF Mesleksi Beceriler derslerinde aldıkları eğitimlere yönelik geri bildirimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. AÜTF Mesleksi Beceriler derslerini alan öğrencilerle yapılacak olan çalışmada aşağıdaki sorulara yanıt aranacaktır:

1. Öğrencilerin, eğitimin içerik ve süreç yönünden uygunluğu ve yararlılığı hakkındaki düşünceleri nelerdir?
2. Öğrencilerin, öğrenme ortamı ve eğitimlerde kullanılan eğitim materyallerine yönelik düşünceleri nelerdir?
3. Öğrencilerin, derslerde görev alan eğiticilere yönelik düşünceleri nelerdir?

GEREÇ VE YÖNTEM

AÜTF MBL'nda uygulanmakta olan beceri derslerine yönelik öğrenci geribildirimlerinin analiz edildiği bu araştırma, amacı bakımından tarama modelindedir. Verilerin toplanmasında, retrospektif olarak öğrencilerin becerilerle ilgili verdikleri geribildirimler kullanılmıştır.

Katılımcılar

Çalışmaya AÜTF MBL'nda, 2010-2017 yılları arasında Dönem I-III'te eğitim alan ve geribildirim formlarını doldurmuş olan 1579 Dönem I (N=2621), 1596 Dönem II (N=2053) ve 1138 Dönem III (N=1963) öğrencisi katılmıştır. Geribildirim alınmasında öğrencilerin gönüllü olması esas alınmıştır.

Yazılı geri bildirimlerin alınması için her yıl sonunda öğrencilere ilgili form verilerek, bu formu doldurmaları istenmektedir. Form öğrencilere tek başına doldurmaları için görevli sekreterler tarafından verilmekte, öğrenciye yönelik yaş, cinsiyet, okul numarası ve ad gibi kişisel bilgiler içermemektedir. Ancak geribildirimlerin yıl sonunda alınması, değerlendirilecek olan sürecin uzunluğu ve o gün gelmeyen öğrencilere ulaşabilmek açısından sınırlılık oluşturmaktadır.

Alınan geri bildirimler, öğrenciler için bir sonraki öğretim yılında beceri eğitimleri planlanırken ve uygulanırken yol

gösterici olmakta, öğrencilerin görüş ve önerileri dikkate alınmaktadır.

Veri Toplama Aracı

Veri toplama aracı olarak, her dönem için ilgili becerileri içeren geribildirim formları oluşturulmuştur. Ancak süreç içinde, eğitimde yapılan planlamalara bağlı olarak, ihtiyaç duyulduğu takdirde hazırlanmış olan formlar gözden geçirilerek gerekli ekleme ve çıkarmalar yapılmıştır. Form 6'lı likert şeklinde hazırlanmış, maddeler 5 (kesinlikle katılıyorum) ile 0 (kesinlikle katılmıyorum) arasında puanlar verilerek değerlendirilmiştir.

Verilerin Analizi:

Veriler, ortalama±standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)] olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Dönem I öğrencilerinin eğitim programında yer alan üç grup mesleksi beceri uygulaması ile ilgili sonuçları Tablo 2'de yer almaktadır. Buna göre öğrencilerin genel olarak geribildirim puan ortalamaları 4.16'nın üstündedir. En düşük ortanca değeri 4'tür. "Havayolu açma, yapay solunum ve kalp masajı yapma becerileri" grubu için, "Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmanın klinik stajlar için yararlı olacağını düşünüyorum" ve "Katıldığım Mesleksi Beceri Uygulamasının içeriği yeterli idi" maddesi için ortanca 4.5, "Katıldığım Mesleksi Beceri Uygulamasında kullanılan öğrenim rehberi yeterli idi" maddesi için ortanca 4.75 olarak bulunmuştur. "Dershane ve eğitim olanakları yeterli idi" maddesinin ise her üç grup beceri için ortanca değeri 4-4.5'dur.

Dönem II öğrencilerinin eğitim programında yer alan üç grup mesleksi beceri uygulaması ile ilgili sonuçları Tablo 3'de yer almaktadır. Buna göre öğrencilerin genel olarak geribildirim puan ortalamaları 3.89'un üstündedir. En düşük ortanca değeri 4'tür. "Ders eğiticiler tarafından uygun bir şekilde anlatıldı" ve

“Dershane ve eğitim olanakları yeterli idi” maddelerine verilen cevaplardan her üç grup beceri için de ortanca 4 olarak bulunmuştur. “Sütür atma ve yara bakımı becerileri” grubu için “Ders esnasında uygulamayı yapabilir” maddesi için ortanca değer 4.5’tir.

Dönem III öğrencilerinin eğitim programında yer alan dokuz mesleksi beceri uygulaması ile ilgili sonuçları Tablo 4’te yer almaktadır. Buna göre öğrencilerin genel olarak geribildirim puan ortalamaları 3.67’nin üstündedir. En düşük ortanca değeri 4’tür. “Katıldığım Mesleksi Beceri Uygulamasının içeriği yeterli idi”, “Katıldığım Mesleksi Beceri Uygulamasında kullanılan öğrenim rehberi yeterli idi” ve “Dershane ve eğitim olanakları yeterli idi” maddeleri için becerilerin tamamına yakınında ortanca 4’tür.

2013-2014 eğitim-öğretim yılında öğrenim basamaklarına göre becerilerin uygulandığı eğitim videoları çekilmiştir. Bu videolar, ilgili beceri dersinin başında eğitici ve öğrenciler tarafından izlenmeye başlamıştır. Ayrıca öğrenciler, bu videolar ve öğrenim rehberlerine diledikleri zaman internet ortamında ulaşabilmeye başlamışlardır. Bu yeni durumu değerlendirmek için bu yılda formlara videolarla ilgili maddeler eklenmiştir. 2013-2014 eğitim-öğretim yılında eklenen videolar ile ilgili maddelerin tümüne 1075 Dönem I, 914 Dönem II ve 606 Dönem III öğrencisinin verdiği yanıtların ortanca değerleri 4 veya 5’tir. Her üç dönemde de en yüksek değeri alan madde “Derslerin videolarının olması, konuları istediğim zaman tekrar edebilmem açısından kolaylık sağlamaktadır” olmuştur.

2015-2016 ve 2016-2017 yılları arasında, öğrencilerin Dönem I-III eğitim programında yer alan mesleksi beceri uygulamaları hakkında geribildirim formuna yeni eklenen maddelerle ilgili olarak, 593 Dönem I, 589 Dönem II ve 520 Dönem III öğrencisinden elde edilen sonuçlar, Tablo 5-7’de yer almaktadır. “Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım” sorusunun tüm beceriler için ortanca değeri, dönem I ve II’de 2, dönem III’de 2-3, “Eğitcinin uygulama esnasında veya sonrasında verdiği geribildirim benim için yararlı oldu.” sorusuna dönem I-II’de 4, dönem III’de 4-5’tir. “Uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum” sorusunun ise tüm beceriler için ortanca değeri, dönem I de 3 iken dönem II-III te 4’tür.

Tablo-1: Mesleksi Beceri Uygulamalarının dönemlere göre dağılımı

DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III
El yıkama, eldiven giyme	Enjektör açma	Aydınlatılmış onam alma
Nabız – solunum sayma,	İlaç hazırlama	Anamnez alma
Kan basıncı ölçme	İntravenöz enjeksiyon	Ekstremitte muayenesi
Hava yolu açma	Intramüsküler enjeksiyon	Solunum sistemi muayenesi
Yapay solunum	Kan alma	Dolaşım sistemi muayenesi
Kalp masajı	Branülle damar yolu açma	Karın muayenesi
İlk yardım	Sütür atma	Boyun muayenesi
	Yara bakımı	Nörolojik muayene
	Sonda takma	Psikiyatrik muayene

Tablo 2: 2010-2017 yılları arasında Mesleksi Beceriler eğitimi alan Dönem I öğrencilerinin geribildirim formundaki maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

MADDELER	BECERİLER		
	El yıkama, eldiven giyme, nabız, solunum sayma ve kan basıncı ölçme becerileri	Havayolu açma, yapay solunum ve kalp masajı yapma becerileri	İlk becerileri yardım
Beceri uygulamasının meslek yaşantım için gerekli olduğunu düşünüyorum.	4.70±0.65 [5(0-5)]	4.74±0.61 [5(0-5)]	4.76±0.67 [5 (0-5)]
Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmanın klinik stajlar için yararlı olacağını düşünüyorum.	4.37±0.95 [5(0-5)]	4.20±1.00 [4.5 (0-5)]	4.41±0.96 [5 (0-5)]
EĞİTİCİLER			
Eğitciler ile olumlu bir iletişim içinde idik.	4.42±0.90 [5 (0-5)]	4.42±0.85 [5(1-5)]	4.38±1.03 [5(0-5)]
Ders eğitciler tarafından uygun bir şekilde anlatıldı.	4.44±0.79 [5(1-5)]	4.41±0.80 [5(1-5)]	4.25±1.00 [5(0-5)]
SÜREÇ VE İÇERİK			
Ders esnasında uygulamayı yapabildim.	4.49±0.77 [5(1-5)]	4.44±0.80 [5(0.5-5)]	4.33±1.01 [5(0-5)]
Uygulama süresi yeterliydi.	4.50±0.87 [5(0-5)]	4.44±0.87 [5(0-5)]	4.46±1.41 [5(0-5)]
Katıldığım Mesleksi Beceri Uygulamasının içeriği yeterli idi.	4.28±0.90 [5(0-5)]	4.20±0.99 [4.5(1-5)]	4.25±0.94 [5(0-5)]
ÖĞRENME ORTAMI VE MATERYAL			
Katıldığım Mesleksi Beceri Uygulamasında kullanılan öğrenim rehberi yeterli idi.	4.31±0.92 [5 (0-5)]	4.30±0.88 [4.75(1-5)]	4.28±0.98 [5(0-5)]
Dershane ve eğitim olanakları yeterli idi.	4.16±0.95 [4(0-5)]	4.20±0.92 [4.5(0-5)]	4.20±1.65 [4(0-4)]

Tablo 3: 2010-2017 yılları arasında Mesleksel Beceriler eğitimi alan Dönem II öğrencilerinin geribildirim formundaki maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

MADELER	BECERİLER		
	Enjektör açma, ilaç hazırlama, IM enjeksiyon, IV enjeksiyon, kan alma, branülle damar yolu açma becerileri	Sütür atma ve yara bakımı becerileri	Sonda takma, çıkarma becerileri
Beceri uygulamasının meslek yaşantım için gerekli olduğunu düşünüyorum.	4.72±0.67 [5 (0-5)]	4.70±0.67 [5 (0-5)]	4.65±0.84 [5 (0-5)]
Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmanın klinik stajlar için yararlı olacağını düşünüyorum.	4.25±1.04 [5 (0-5)]	4.24±1.06 [5 (0-5)]	4.25±1.10 [5 (0-5)]
EĞİTİCİLER			
Eğiticiler ile olumlu bir iletişim içinde idik.	4.26±1.04 [5 (0-5)]	4.27±0.97 [5 (0-5)]	4.31±1.06 [5 (0-5)]
Ders eğiticiler tarafından uygun bir şekilde anlatıldı.	4.16±1.02 [4 (0-5)]	4.04±1.06 [4 (0-5)]	4.12±1.11 [4 (0-5)]
SÜREÇ VE İÇERİK			
Ders esnasında uygulamayı yapabildim.	4.25±1.02 [5 (0-5)]	4.20±1.03 [4.5 (0-5)]	4.22±1.07 [5 (0-5)]
Uygulama süresi yeterliydi.	4.34±1.04 [5 (0-5)]	4.29±1.08 [5 (0-5)]	4.34±1.06 [5 (0-5)]
Katıldığım Mesleksel Beceri Uygulamasının içeriği yeterli idi.	4.40±0.91 [5 (0-5)]	4.42±0.91 [5 (0-5)]	4.54±2.86 [5 (0-5)]
ÖĞRENME ORTAMI VE MATERYAL			
Katıldığım Mesleksel Beceri Uygulamasında kullanılan öğrenim rehberi yeterli idi.	4.26±1.02 [5 (0-5)]	4.38±0.87 [5 (0-5)]	4.27±1.04 [5 (0-5)]
Dershane ve eğitim olanakları yeterli idi.	4.01±1.11 [4 (0-5)]	3.93±1.12 [4 (0-5)]	3.89±1.17 [4 (0-5)]

Tablo 4: 2010-2017 yılları arasında Mesleksel Beceriler eğitimi alan Dönem 3 öğrencilerinin geribildirim formundaki maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

MADELER	BECERİLER								
	Onam alma	Anamnez alma	Ekstremitte muayenesi	Dolaşım sistemi muayenesi	Solunum sistemi muayenesi	Boyun muayenesi	Karın muayenesi	Nörolojik muayene	Psikiyatrik muayene
Beceri uygulamasının meslek yaşantım için gerekli olduğunu düşünüyorum	4.38±1.14 [5 (0-5)]	4.51±1.07 [5 (0-5)]	4.36±1.11 [5 (0-5)]	4.48±1.00 [5 (0-5)]	4.49±0.98 [5 (0-5)]	4.43±1.03 [5 (0-5)]	4.52±0.98 [5 (0-5)]	4.49±1.03 [5 (0-5)]	4.17±1.34 [5 (0-5)]
Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmanın klinik stajlar için yararlı olacağını düşünüyorum	4.31±1.12 [5 (0-5)]	4.45±0.98 [5 (0-5)]	4.26±1.15 [5 (0-5)]	4.32±1.07 [5 (0-5)]	4.35±1.05 [5 (0-5)]	4.30±1.10 [5 (0-5)]	4.32±1.10 [5 (0-5)]	4.34±1.10 [5 (0-5)]	4.00±1.41 [5 (0-5)]
EĞİTİCİLER									
Eğiticiler ile olumlu bir iletişim içinde idik.	4.33±1.07 [5 (0-5)]	4.26±1.11 [5 (0-5)]	4.16±1.93 [5 (0-5)]	4.20±1.14 [5 (0-5)]	4.23±1.12 [5 (0-5)]	4.23±1.11 [5 (0-5)]	4.25±1.10 [5 (0-5)]	4.30±1.10 [5 (0-5)]	4.09±1.27 [5 (0-5)]
Ders eğiticiler tarafından uygun bir şekilde anlatıldı.	4.41±1.02 [5 (0-5)]	4.40±0.93 [5 (0-5)]	4.34±0.97 [5 (1-5)]	4.39±0.87 [5 (1-5)]	4.45±0.87 [5 (1-5)]	4.36±0.95 [5 (0-5)]	4.35±0.96 [5 (1-5)]	4.41±0.93 [5 (1-5)]	4.31±1.04 [5 (0-5)]
SÜREÇ VE İÇERİK									
Ders esnasında uygulamayı yapabildim.	4.31±1.02 [5 (0-5)]	4.35±0.96 [5 (0-5)]	4.28±1.04 [5 (0-5)]	4.32±0.97 [5 (1-5)]	4.35±0.92 [5 (0-5)]	4.27±1.02 [5 (0-5)]	4.29±0.98 [5 (0-5)]	4.31±1.04 [5 (0-5)]	4.20±1.14 [5 (0-5)]
Uygulama süresi yeterliydi.	4.11±1.30 [5 (0-5)]	4.02±1.35 [5 (0-5)]	3.97±1.39 [5 (0-5)]	4.01±1.34 [5 (0-5)]	4.01±1.33 [5 (0-5)]	4.01±1.35 [5 (0-5)]	3.99±1.42 [5 (0-5)]	4.00±1.42 [5 (0-5)]	3.71±1.64 [4 (0-5)]
Katıldığım Mesleksel Beceri Uygulamasının içeriği yeterli idi.	3.96±1.33 [5 (0-5)]	3.84±1.36 [4 (0-5)]	3.87±2.67 [4 (0-5)]	3.75±1.42 [4 (0-5)]	3.80±1.38 [4 (0-5)]	3.84±1.36 [4 (0-5)]	3.87±1.36 [4 (0-5)]	3.92±1.35 [4 (0-5)]	3.67±1.46 [4 (0-5)]
ÖĞRENME ORTAMI VE MATERYAL									
Katıldığım Mesleksel Beceri Uygulamasında kullanılan öğrenim rehberi yeterli idi.	4.00±1.24 [4 (0-5)]	3.96±1.24 [4 (0-5)]	3.94±1.24 [4 (0-5)]	3.95±1.22 [4 (0-5)]	3.94±1.22 [4 (0-5)]	3.98±1.20 [4 (0-5)]	4.14±2.35 [4 (0-5)]	4.18±2.37 [5 (0-5)]	3.85±1.40 [4 (0-5)]
Dershane ve eğitim olanakları yeterli idi.	3.96±1.31 [4 (0-5)]	3.86±1.38 [4 (0-5)]	3.83±1.39 [4 (0-5)]	3.92±1.28 [4 (0-5)]	3.83±1.33 [4 (0-5)]	3.89±1.31 [4 (0-5)]	3.90±1.33 [4 (0-5)]	3.95±1.34 [4 (0-5)]	3.75±1.47 [4 (0-5)]

Tablo 5: 2015-2016 ve 2016-2017 yılları arasında Mesleksi Beceriler eğitimi alan Dönem I öğrencilerinin geribildirim formundaki yeni eklenen maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

MADDELER	BECERİLER		
	El yıkama, eldiven giyme, nabız, solunum sayma ve kan basıncı ölçme becerileri	Havayolu açma, yapay solunum ve kalp masajı yapma becerileri	İlk yardım becerileri
Gerçek hastayla karşılaşmadan önce maket üzerinde uygulama yapmak benim için yararlı oldu.	4.54±0.84 [5 (0-5)]	4.46±0.96 [5 (0-5)]	4.52±0.85 [5 (0-5)]
EĞİTİCİLER			
Eğitici soru sormaya teşvik etti ve sorduğumuz sorulara cevap verdi.	4.38±0.95 [5 (0-5)]	4.37±0.95 [5 (0-5)]	4.33±0.10 [5 (0-5)]
SÜREÇ VE İÇERİK			
Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım.	2.14±1.61 [2 (0-5)]	2.12±1.60 [2 (0-5)]	2.19±1.67 [2 (0-5)]
Uygulama öncesi video eşliğinde eğiticinin beceri hakkında ön bilgilendirme yapmasını yararlı buluyorum.	4.43±0.97 [5 (0-5)]	4.45±0.97 [5 (0-5)]	4.43±0.98 [5 (0-5)]
Uygulama öncesi becerileri videodan izlemek öğrenim rehberindeki basamakları daha iyi kavramamı sağladı.	4.42±0.93 [5 (0-5)]	4.37±0.98 [5 (0-5)]	4.42±0.98 [5 (0-5)]
Eğiticinin uygulama esnasında veya sonrasında verdiği geribildirim benim için yararlı oldu.	4.21±0.99 [4 (0-5)]	4.15±1.08 [4 (0-5)]	4.16±1.07 [4 (0-5)]
ÖĞRENME ORTAMI VE MATERYAL			
Uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum.	3.04±1.64 [3 (0-5)]	3.04±1.63 [3 (0-5)]	3.02±1.68 [3 (0-5)]

Tablo 6: 2015-2016 ve 2016-2017 yılları arasında Mesleksi Beceriler eğitimi alan Dönem II öğrencilerinin geribildirim formundaki yeni eklenen maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

MADDELER	BECERİLER		
	Enjektör açma, ilaç hazırlama, IM enjeksiyon, IV enjeksiyon, kan alma, branülle damar yolu açma becerileri	Sütür atma ve yara bakımı becerileri	Sonda takma, çıkarma becerileri
Gerçek hastayla karşılaşmadan önce maket üzerinde uygulama yapmak benim için yararlı oldu.	4.39±1.11 [5 (0-5)]	4.33±0.97 [5 (0-5)]	4.30±1.04 [5 (0-5)]
EĞİTİCİLER			
Eğitici soru sormaya teşvik etti ve sorduğumuz sorulara cevap verdi.	4.27±0.91 [5 (0-5)]	4.23±1.10 [5 (0-5)]	4.22±1.15 [5 (0-5)]
SÜREÇ VE İÇERİK			
Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım.	2.45±1.58 [2 (0-5)]	2.46±1.58 [2 (0-5)]	2.39±1.59 [2 (0-5)]
Uygulama öncesi video eşliğinde eğiticinin beceri hakkında ön bilgilendirme yapmasını yararlı buluyorum.	4.41±1.02 [5 (0-5)]	4.49±1.90 [5 (0-5)]	4.40±1.01 [5 (0-5)]
Uygulama öncesi becerileri videodan izlemek öğrenim rehberindeki basamakları daha iyi kavramamı sağladı.	4.32±0.99 [5 (0-5)]	4.29±1.02 [5 (0-5)]	4.28±1.07 [5 (0-5)]
Eğiticinin uygulama esnasında veya sonrasında verdiği geribildirim benim için yararlı oldu.	4.10±1.16 [4 (0-5)]	4.06±1.15 [4 (0-5)]	4.02±1.22 [4 (0-5)]
ÖĞRENME ORTAMI VE MATERYAL			
Uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum.	3.52±1.44 [4 (0-5)]	3.54±1.43 [4 (0-5)]	3.49±1.46 [4 (0-5)]

Tablo 7: 2015-2016 ve 2016-2017 yılları arasında Mesleksi Beceriler eğitimi alan Dönem III öğrencilerinin geribildirim formundaki yeni eklenen maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

MADELER	BECERİLER							
	Onam alma	Anamnez alma	Ekstremitte muayenesi	Dolaşım sistemi muayenesi	Solunum sistemi muayenesi	Boyun muayenesi	Karın muayenesi	Nörolojik muayene
Gerçek hastayla karşılaşmadan önce maket üzerinde uygulama yapmak benim için yararlı oldu.	4.35±1.08 [5 (0-5)]	4.37±1.05 [5 (0-5)]	4.27±1.15 [5 (0-5)]	4.33±1.07 [5 (0-5)]	4.35±1.08 [5 (0-5)]	4.32±1.08 [5 (0-5)]	4.25±1.11 [5 (0-5)]	4.33±1.01 [5 (0-5)]
EĞİTİCİLER								
Eğitici soru sormaya teşvik etti ve sorduğumuz sorulara cevap verdi.	4.29±1.09 [5 (0-5)]	4.25±1.12 [5 (0-5)]	4.18±1.17 [5 (0-5)]	4.30±1.09 [5 (0-5)]	4.25±1.14 [5 (0-5)]	4.31±1.05 [5 (0-5)]	4.28±1.09 [5 (0-5)]	4.44±0.93 [5 (0-5)]
SÜREÇ VE İÇERİK								
Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım.	2.45±1.74 [3 (0-5)]	2.35±1.73 [2 (0-5)]	2.26±1.67 [2 (0-5)]	2.40±1.70 [3 (0-5)]	2.39±1.70 [3 (0-5)]	2.41±2.24 [2 (0-5)]	2.44±1.75 [3 (0-5)]	2.56±1.79 [3 (0-5)]
Uygulama öncesi video eşliğinde eğiticinin beceri hakkında ön bilgilendirme yapmasını yararlı buluyorum.	4.25±1.15 [5 (0-5)]	4.26±1.15 [5 (0-5)]	4.23±1.15 [5 (0-5)]	4.23±1.15 [5 (0-5)]	4.23±1.16 [5 (0-5)]	4.25±1.15 [5 (0-5)]	4.26±1.08 [5 (0-5)]	4.36±0.98 [5 (0-5)]
Uygulama öncesi becerileri videodan izlemek öğrenim rehberindeki basamakları daha iyi kavramamı sağladı.	3.91±1.39 [4 (0-5)]	3.89±1.39 [4 (0-5)]	3.93±1.35 [4 (0-5)]	3.96±1.35 [4 (0-5)]	3.96±1.32 [4 (0-5)]	3.96±1.36 [4 (0-5)]	3.98±1.30 [4 (0-5)]	4.10±1.24 [5 (0-5)]
Eğiticinin uygulama esnasında veya sonrasında verdiği geribildirim benim için yararlı oldu.	4.16±1.17 [5 (0-5)]	4.15±1.19 [5 (0-5)]	4.00±1.27 [4 (0-5)]	4.07±1.19 [4 (0-5)]	4.07±1.22 [4 (0-5)]	4.09±1.18 [4.5 (0-5)]	4.02±1.35 [5 (0-5)]	4.18±1.24 [5 (0-5)]
ÖĞRENME ORTAMI VE MATERYAL								
Uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum.	3.63±1.56 [4 (0-5)]	3.58±1.57 [4 (0-5)]	3.62±1.55 [4 (0-5)]	3.68±1.53 [4 (0-5)]	3.66±1.53 [4 (0-5)]	3.71±1.51 [4 (0-5)]	3.77±1.53 [4 (0-5)]	3.87±1.50 [5 (0-5)]

TARTIŞMA

Gerçek hasta ile karşılaşmadan önce, güvenli ve hata kabul eder bir ortamda klinik becerilerin öğretildiği MBL, tıp eğitiminin önemli bir parçasını oluşturur. Öğrencilerin temel mesleksi becerilerde yeterli hale gelmelerinde bu laboratuvarlar önemli bir role sahiptir. MBL’nda verilmekte olan eğitimlerin değerlendirilmesi için eğitim alan öğrencilerin geri bildirimleri önemli veri kaynaklarından biridir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde de öğrenci geri bildirimlerinin, biçimlendirici (formative) değerlendirmede eğitim sürecinin bir parçası olarak kullanılması önerilmektedir (12). Öğrencilerin kliniklerde ve meslek hayatlarındaki uygulamalar ve hasta memnuniyeti, mesleki beceri eğitimleri açısından en önemli geri bildirim olmakla birlikte MBL’nda öğrencilerden alınan geri bildirimler uygulamayı yapan laboratuvar ve program geliştirme çalışmalarını için önemlidir. Bu geri bildirimler becerinin basamakları, eğiticinin tutumu, eğitim yapıldığı mekanın uygunluğu, eğitimin verilmiş şekli ile ilgili değerlendirmeleri içermektedir. Bu yolla hangi aşamada sorun olduğu ortaya çıkarılabilmektedir (13).

Bu çalışmada, AÜTF MBL’nda verilmekte olan beceri uygulamalarına yönelik alınan öğrenci geri bildirimleri, “eğitimin yararı”, “eğitimin içerik ve süreci”, “öğrenme ortamı ve kullanılan materyaller” ve “eğiticiler” açısından değerlendirilmiştir. Sunulan bu çalışma, AÜTF’de MBL eğitimlerinin başlangıcından beri uygulamalara ait ilk en geniş çaplı değerlendirme olması nedeniyle önemlidir. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiği zaman öğrencilerin uygulamalardan memnun oldukları, maddelerin çoğuna ortanca olarak 4 ve üzerinde puanlar verdikleri saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada da MBL’nda eğitim alan öğrencilerin büyük çoğunluğunun bu uygulamadan memnun olduğu gösterilmiştir (13-20).

MBL’nda yapılan simülasyona dayalı eğitim, “klinik ortamda öğrenme”nin yerine önerilen bir yaklaşım değildir, aksine klinik ortamda öğrenmeye destek olma amacını güder (21). Birçok çalışmada MBL’nın öğrencileri bilgi ve beceri olarak klinik dönemlere daha iyi hazırladığını göstermiştir (8, 14, 15, 17, 19, 22, 23). Bu çalışmada da “eğitimin yararı” açısından sorulan “Beceri uygulamasının meslek yaşamım için gerekli olduğunu düşünüyorum.”, “Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmanın

klinik stajlar için yararlı olacağını düşünüyorum.” ve “Gerçek hastayla karşılaşmadan önce maket üzerinde uygulama yapmak benim için yararlı oldu.” maddelerine tüm öğrencilerin verdikleri cevapların ortanca değeri 5’dir. Öğrencilerimiz almış oldukları MBL eğitimlerinin klinikte ve meslek hayatlarında yararlı olacağını düşünmektedirler. Selçuk Üniversitesinde yapılan bir çalışmada “bu beceriyi meslek yaşamımda kullanabileceğime inanıyorum” ifadesine genel toplamda öğrencilerin %95.2’sinin “katılıyorum” dediği saptanmıştır (15). Marmara Üniversitesi’nin bir çalışmasında da öğrenciler, MBL eğitimi hakkında verdikleri geri bildirimlerde en yüksek notu, “Gelecekteki klinik eğitimimize olası katkısı” ve “Sunulan içeriğin meslek hayatıyla bağlantısı” maddelerine vermişlerdir (17).

“Eğitimin içerik ve süreci” açısından öğrencilerin verdikleri cevaplar oldukça olumluyken, “Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım.” sorusu tüm geri bildirimler içinde düşük ortanca değere sahiptir. 2015-2016 eğitim öğretim yılından itibaren öğrenciler, hem beceriler için çekilmiş eğitim videolarına hem de öğrenim rehberlerine diledikleri zaman internet üzerinden ulaşabilmektedirler. Her ne kadar sene

başında, derslere gelmeden önce videoları izlemelerinin ve rehberleri okumalarının eğitimleri açısından faydalı olacağı bilgisi verilse de bu konuda çok da istekli olmadıkları görülmektedir. Eğitime gelmeden önce videoların izlenmesinin ve rehberlerin okunmasının onlara ne gibi fayda sağlayacağını daha iyi anlatılması ve gösterilmesi bu tutumun gelişmesinde faydalı olabilir. Ayrıca konunun gerekçelerini daha ayrıntılı anlayabilmek için öğrencilerle nitel çalışmalar kapsamında “odak grup” görüşmeleri yapılabilir.

Eğitimlerin en önemli bileşenlerinden biri de eğiticilerdir. Öğrencilerin eğiticiler hakkında verdikleri geri bildirimler, her üç sınıfta da en yüksektir. MBL

eğitimi ile ilgili yapılmış olan çalışmalardan birinde MBL’nda 5. sınıfta radyal arterden kan örneği alma eğitimi alan öğrenciler, beceri sonrasında eğitime en yüksek puanı vermişlerdir (14). Yine aynı amaçla yapılmış başka bir çalışmada da geribildirim formlarında uygulatıcı ile ilgili iki değerlendirme ifadesi olan “uygulatıcı basamaklara uygun davranmayı sağlıyordu” ve “uygulatıcının tutumu öğrenmemi motive etti” ifadelerine katılanlar %97 ve %96.1 oranları ile genel toplamda en yüksek dört değerlendirme puanı arasında olmuştur (15).

Sonuç olarak, MBL, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mezuniyet öncesi

eğitimin önemli ve vazgeçilmez bir bileşeni olmuştur. Öğrencilerden alınan olumlu geri bildirimler eğitimin öğrenciler tarafından desteklendiğini göstermektedir. Fakat gerçek gösterge öğrencilerin kliniklerde ve meslek hayatlarındaki uygulamalar ve hasta memnuniyeti ile olacaktır. Ayrıca klinik stajlarda bu becerilerdeki öğrenci performansı, eğitici geri bildirimleri gibi konularda MBL’nda aldıkları eğitimin etkisini araştıran daha detaylı, nitel araştırma yöntemlerinin de kullanıldığı araştırmalara gerek vardır. Bu çalışmanın sonuçları sadece çalışmada konu edilen fakültenin uygulamalarını ve öğrencilerinin geri bildirimlerini yansıtmaktadır, genellenemez.

KAYNAKLAR

- Özçelik M, Solakoğlu Z. Tıp Fakültesi 6. Sınıf Öğrencilerinin Enjeksiyon ve Cerrahi dikiş Uygulamaları Konusundaki Kazanımlarının Değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;77:1-7.
- Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi-Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2014 http://www.yok.gov.tr/documents/10279/27821052/tip_fakultesi_cekirdek_egitim_mufredati.pdf
- Remmen R, Scherpbier A, Derese A. et al. Unsatisfactory basic skills performance by students in traditional medical curricula. *Med Teach* 1998;20:571-580.
- Yücesoy M, Taşkıran HC, Çelebi İ ve ark. Tıp eğitiminde mesleki becerilerin yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Deneyimi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; Özel sayı:67-71
- Durak Hİ. Tıpta Mezuniyet Öncesi Mesleki Beceri Eğitimi ve Beceri Laboratuvarları. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2001;5:1-11
- Elçin M, Odabaşı O. Beceri Eğitimi 15. Bölüm, Editörlü kitap: Sayek İ, editör. Tıp eğitimi el kitabı 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2016. p.
- Weller JM. Simulation in undergraduate medical education: bridging the gap between theory and practise. *Med Educ* 2004;38:32-38.
- Das M, Townsend A, Hasan MY. The views of senior students and young doctors of their training in a skills laboratory. *Med Educ* 1998;32:143-9..
- Gürpınar E, Ailmoğlu MK, Kulaç E. ve ark. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde Mesleki Beceri Eğitime Yönelik E-Öğrenme Uygulaması. *Tıp Eğitimi Dünyası Dergisi* 2012;34:33-41.
- Özdemir SM. Eğitimde Program Değerlendirme Ve Türkiye’de Eğitim Programlarını Değerlendirme Çalışmalarının İncelenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2009;6:126-149.
- Kulik JA. Student Ratings: Validity, Utility, and Controversy. *New Directions For Institutional Research* 2001; No. 109
- Karabilgin ÖS, Şahin H “Eğitim Etkinliğini Değerlendirmede Öğrenci Geribildirimlerinin Kullanımı” *Tıp Eğitimi Dünyası* 2006;21-22: 27-33.
- Karaoğlu N, Şeker M. İlaç uygulama becerilerinin önemi ve bu konuda öğrenci geri bildirimleri üzerine Selçuk Üniversitesi’nde bir analiz. *Genel Tıp Derg* 2009;19:121-127.
- Alimoğlu MK, Çilli A, Mamaklı S, ve ark. “Mesleki Beceri Laboratuvarında Radyal Arterden Kan Alma Eğitimi, Eğitim Sonrası ve Klinik Deneyim Sonrası Öğrencilerin Bakış Açısı” *Tıp Eğitimi Dünyası* 2003;13:44-50
- Karaoğlu N, Şeker M. Selçuk Üniversitesi’nde Temel Mesleki Beceri Eğitiminin Öğrenci Geri Bildirimleri İle Üç Yıllık Değerlendirmesi. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2011;29:48-55.
- Mıdık Ö, Kartal M, Büyükakkuş A, ve ark. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi üçüncü sınıf öğrencilerinin mesleki beceri eğitimleri ile ilgili görüşleri. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2006; 23: 65-72. 15
- Çifçili S, Uzuner A, Ünalın P, ve ark. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Beceri Laboratuvarı Uygulamaları. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2006;21:1-10.
- Gürpınar E, Mamaklı S, Alimoğlu MK, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Mesleki Beceri Uygulamaları Hakkındaki Öğrenci Geri Bildirimleri. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2006;23:58-64.
- Lynagh M, Burton R, Sanson-Fisher R. A systematic review of medical skills laboratory training: where to from here? *Med Educ* 2007;41:879-887.
- Hao J, Estrada J, Tropez Sims S “The Clinical Skills Laboratory: A Cost Effective Venue for Teaching Clinical Skills to Third Year Medical Students. *Acad Med*, 2002;77:152.
- Mıdık Ö, Kartal M. Simülasyona Dayalı Tıp Eğitimi. *Marmara Medical Journal* 2010;23:389-399.
- Mıstık S, Naçar M, Şahan M, ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde beceri eğitiminin değerlendirilmesi. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2005;19:46-51.
- Karnath B, Thornton W, Frye A W. Teaching and Testing Physical Examination Skills without the Use of Patients. *Acad Med*, 2002;77:753.

İmatinib'e Duyarlı ve Dirençli K562 Hücrelerinde Kalneksinin Protein Ekspresyonunun Araştırılması

Investigation of Calnexin Protein Expression in Imatinib Sensitive and Resistant K562 Cells

Arzu Z. Karabay¹

¹ Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada, çok sayıda kan kök hücrelerinin, sağlıklı beyaz kan hücrelerine dönüşemeyen anormal granüositlere dönüştüğü bir hastalık olan kronik myeloid löseminin hücre serisi modeli olan K562 hücrelerinde (K562S) ve KML tedavisinde ilk seçenek olarak uygulanan İmatinib'e karşı direnç geliştirmiş K562 hücrelerinde (K562R), endoplazmik retikulum (ER) şaperon proteini kalneksinin protein düzeylerinin belirlenmesi ve KML tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri İmatinib ve Nilotinib'in kalneksin protein düzeyi üzerindeki etkilerinin ve hücre canlılığı parametrelerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, KML'nin blast fazının hücre modeli olan K562S (İmatinib'e duyarlı) hücre serisi ve İmatinib'e (5uM) karşı dirençli hale getirilmiş K562R hücre serileri kullanılmıştır. Hücreler, paralel olarak kültür edilmişlerdir. 0.5 uM İmatinib ve 0.05 uM Nilotinib ile tedavi edilen ve edilmeyen K562S ve 20 uM İmatinib ve 0.1 uM Nilotinib K562R ile tedavi edilen ve edilmeyen K562R hücreleri tedaviden 48 saat sonra toplanarak MTT testi ile hücre canlılığı, akım sitometri ile apoptoz tayini, ışık mikroskopisi ile hücre morfolojisi ve total hücre ekstraktlarında western blot ile kalneksin protein ekspresyonu belirlenmiştir.

Bulgular ve sonuç: Bu çalışmada, endoplazmik retikuluma proteinlerin katlanmasını düzenleyen bir şaperon olan kalneksinin total hücre ekspresyonunun K562S ve K562R hücreleri arasında anlamlı değişiklik göstermediği belirlenmiştir, ancak, İmatinib ve Nilotinib'in duyarlı hücrelerde bu proteinin düzeyini anlamlı olarak düşürmesi ve dirençli hücrelerde anlamlı etki göstermemesi, bu ilaçların etki mekanizması arasında ER stres yolağı ve olasılıkla kalneksin proteininin yer aldığına işaret edebilir ve duyarlı ve dirençli hücreler arasında her ne kadar kalneksin düzeyinde fark bulunmasa da ER stres yolağında farklılıklar bulunabileceğinin bir göstergesi olabilir. İleri çalışmalar için, ilaca duyarlı ve dirençli hücrelerde kalneksin ve ilişkili bileşenlerin farklı hücre içi kompartmanlardaki değişiminin ve ilaçlarla modülasyonunun daha geniş olarak araştırılması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: *Kalneksin, K562, Lösemi, İlaç Direnci*

Aim: The aim of this study is to determine the expression levels of endoplasmic reticulum (ER) chaperon protein calnexin in K562 cell line which is the cell line model of chronic myeloid leukemia characterised with the transformation of numerous blood stem cells into abnormal granulocytes. Calnexin levels in K562 cells and its resistant counterpart (K562R) to imatinib, the first line therapy option for CML were examined. In addition, effects of first and second generation tyrosine kinase inhibitors, Imatinib and Nilotinib on calnexin levels and cell viability parameters in K562S and K562R cells were also determined.

Material and Method: In this study, K562S (sensitive to Imatinib) cell line, which is the cell model of the blast phase of CML, and K562R cell lines, which are resistant to imatinib (5uM), were used. Cells were cultured in parallel. K562S cells treated with or without 0.5 uM imatinib and 0.05 uM Nilotinib and K562R cells treated with or without 20 uM Imatinib and 0.1 uM Nilotinib were collected 48 hours after treatment and cell viability, apoptosis, cell morphology and calnexin protein expression were determined with MTT assay, flow cytometry, light microscopy and western blot respectively.

Results and conclusion: In this study, it was shown that the total cellular expression of calnexin, a chaperone that regulates the folding of proteins in the endoplasmic reticulum, did not show any significant difference between the K562S and K562R cells. On the other hand, since Imatinib and Nilotinib significantly decreased calnexin protein expression in K562S cells and did not show any significant effect on K562R cells, this may indicate that the ER stress pathway and possibly calnexin are involved in the action mechanisms of these drugs. Therefore, even if no significant difference in calnexin levels was found between K562R and K562S cells, there may be differences in the ER stress pathway between the sensitive and resistant cells. For further studies, it is suggested to investigate the distribution of calnexin in different intracellular compartments as well as its modulation with drugs.

Key words: *Calnexin, K562, Leukemia, Drug Resistance*

Geliş Tarihi: 21.02.2018 • Kabul Tarihi: 13.04.2018

İletişim

Dr. Öğr. Üyesi Arzu Z. Karabay

E-posta: Arzu.Zeynep.Karabay@ankara.edu.tr
Tel: 0 312 203 30 60

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Tandoğan Ankara

ER, çeşitli proteinlerin sentezlenmesi, katlanması, modifikasyonu ve taşınmasının yanı sıra kalsiyum dengesinin sağlanmasında önemli rollere sahip hayatsal bir organdır (1,2). ER homeostazındaki bozukluklar, ER stres olarak adlandırılmakta, bu durumda ER kalite kontrolünde görevli pek çok genin ekspresyonu değişmekte, katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinler ER'de birikmektedir (3, 4). Yakın zamanda, ER stresin, aralarında kanserin de bulunduğu pek çok hastalığın patolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (5-8).

Kalnexin, yeni sentezlenen glikoproteinlerin doğru katlanması ve kalite kontrolünün gerçekleşmesinde görev yapan ve ER'de lokalize bir lektin şaperondur (9,10). Çoğu diğer ER şaperondan farklı olarak, transmembran ve sitozolik bölgelere sahiptir ve bu bölgeler, protein katlanmasını etkilemenin yanında kalnexinin farklı sitoplazmik moleküllerle etkileşimine ve ER spesifik membran bölgelerini hedeflemesine izin vermektedir (11-13). ER stresin indüklenmesinde görev yapan kalnexinin çeşitli kanserlerdeki rolleri araştırılmış ve bu çalışmalarda kalnexinin kolon kanserinde prognostik bir belirteç ve hedef olabileceği, tiroid tümörigenezinde deregülasyon sergilediği, akciğer kanserinde yeni bir serodiagnostik belirteç olabileceği, keratistik odontogenik tümörlerde aşırı ekspresyon sergilediği sonuçları bulunmuştur (14-17). Seres ve ark.'nın (18,19) L1210 fare lösemi hücrelerinde yapmış oldukları çalışmalarda ise, kalnexinin ilaca duyarlı ve dirençli hücreler arasında farklı ekspresyon sergilediği ve Thapsigargin tedavisinin kalnexin düzeyi üzerinde anlamlı etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kronik myeloid lösemi (KML), çok sayıda kan kök hücrelerinin, sağlıklı beyaz kan hücrelerine dönüşemeyen anormal granülositlere dönüştüğü bir hastalıktır. Bcr-Abl onkogeni ve bu onkogenin ürünü olan Bcr-Abl proteini sürekli ve anormal tirozin kinaz aktivitesi sergilemekte ve kronik myeloid lösemide merkezi rol oynamaktadır (20). Kronik myeloid lösemi için ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan ilaç, Bcr-Abl

kinaz inhibitörü olan İmatinib'tir. Her ne kadar, İmatinib tedavisi ile KML tedavisinde olumlu sonuçlar alınmış olsa da, İmatinib'e karşı intrinsik ve edinilmiş direnç gözlenmektedir ve ilaca karşı oluşan bu direnç, klinikte önemli bir sorun oluşturmasının yanında KML araştırmaları için de bileşenleri açıklanması gereken bir durumdur (21,22). Literatürde, KML ve KML'de gelişen ilaç direncinde ve çeşitli antikanser ilaçların bu hücreler üzerindeki etkilerinde ER stresin rolünün araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, İmatinib' in arsenik trioksitle kombinasyonunun, İmatinib'e dirençli KML'de ER stres aracılı apoptozu indüklediği, ER streste indüklenen PERK-eIF2 α fosforilasyonunun KML hastalarında ve imatinib direncinde indüklendiği bildirilmiştir (23, 24). KML ve İmatinib'e dirençli KML'de, ER stress ilişkili bir şaperon olan kalnexinin araştırıldığı bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. ER stresin kanser patogenezindeki önemli rolünden hareketle, bu çalışmada İmatinib'e duyarlı ve dirençli kronik myeloid lösemi hücrelerinde bir ER şaperon proteini olan kalnexinin protein ekspresyonunun değişip değişmediği araştırılmıştır. Bunun yanı sıra, İmatinib'e duyarlı ve dirençli kronik myeloid lösemi hücrelerinde, birinci ve ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri İmatinib ve Nilotinib'in, hücre ölümünü ve apoptozu anlamlı olarak indükledikleri konsantrasyonlarda kalnexin proteini üzerine olan etkileri de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü

Bu çalışmada K562 kronik myeloid lösemi ve İmatinib'e dirençli K562 lösemi hücre serileri kullanılmıştır. İmatinib'e dirençli hücre serisi, Prof. Gambacorti Passerini'den temin edilmiş ve 0.2 uM olan ilaç direnci laboratuvarımızda 5 uM'a çıkarılmıştır. Hücreler, 75 cm² flasklarda, 37 °C'de ve 5% CO₂ içeren ortamda, 10 % FBS, 1% L-glutamin ve 1 % penisilin-streptomisin içeren RPMI-1640 besiyerinde kültür edil-

mişlerdir. Hücreler %80 konfluent olduklarında besiyeri değiştirilerek pasajları yapılmıştır.

MTT testi

K562s ve K562r hücreleri, İmatinib ve Nilotinib varlığında ve yokluğunda 48 saat inkübe edildikten sonra, hücreler toplanarak MTT'nin 5 mg/ml solusyonunda 4 saat bekletilmiş ve sonrasında oluşan formazan kristallerin çözücü ajanın ilavesiyle çözülmesi sağlanmıştır. 570 nm'de absorbans ölçülerek hücre canlılığı analiz edilmiştir.

Akım Sitometri

İmatinib ve Nilotinib varlığında ve yokluğunda 48 saat inkübe edildikten sonra hücrelerdeki canlılık değişiminin, apoptoz ve nekrozun saptanması için, Annexin V-PE ve 7-AAD ile boyanan hücreler akım sitometride ölçülmüştür. Canlı (Annexin V-PE-/7-AAD-), erken apoptotik (Annexin V-PE+/7-AAD-), ileri apoptotik (Annexin V-PE+/7-AAD+) ve nekrotik (Annexin V-PE-/7-AAD+) hücrelerin yüzde olarak oranları grafiğe geçirilmiştir.

Hücrelerin toplanması ve lizizi

K562s ve K562r hücreleri, toplanarak iki kez PBS ile yıkandıktan sonra, Active Motif firmasından temin edilen bütün hücreden protein izolasyon tamponu kullanılarak ve üretici firmanın direktiflerine göre total lizatlar elde edilmiştir. Total lizatlarda protein tayini Bradford metodu ile yapılmıştır.

Western Blot

Eşit miktarda protein içeren lizatlar, NEBx3 (New England Biolabs) redükleyici mavi yükleme tamponu ile kaynar su banyosunda denatüre edilmişlerdir. Lizatlar, eşit hacimde sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) için jellere yüklenmişler ve daha sonra Bio-Rad Tetra hücre blotlama modülünde PVDF membranlara transfer edilmişlerdir. 100 voltta 1 saat süre ile transfer işleminin ardından membranlar PBS ile yıkanmış ve %5 yağsız süt tozunun

PBS solüsyonunda bloklanmışlardır. Bunu takiben PBS ile yıkama işlemlerinin ardından membranlar bir gece anti-kalneksin antikoruna ile +4°C'de inkübasyona bırakılmışlardır. Ertesi gün, antikor toplanarak, membranlar PBS-tween çözeltisi ile yıkandıktan sonra, sekonder anti-taşıyan antikoruna ile 1 saat oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır. Bu inkübasyon süresinin ardından PBS-tween ile yıkama işlemleri gerçekleştirilmiş ve en son olarak membranlar kemilüminesans ECL ajanı kullanılarak Bio-Rad görüntüleme sisteminde görüntülenmiştir. Strip edilen membranlar, primer beta aktin antikoruna ile de inkübe edilmiş ve hesaplamalar, hedef proteinin bant sinyali yoğunluğunun housekeeping beta aktin proteinine bölünmesiyle elde edilen değerlerle gerçekleştirilmiştir. Duyarlı hücrelerin kalneksin protein düzeyi 1 olarak ifade edilmiş, diğer gruptaki değişiklik duyarlı hücreye göre kat değişimi olarak ifade edilmiştir.

Sonuçlar

İmatinib ve Nilotinib'in K562s ve K562r hücrelerinde canlılık üzerine etkileri

K562s ve İmatinib'e direnç geliştirmiş K562r hücrelerinin 48 saat boyunca İmatinib ve Nilotinib'e maruziyeti sonucunda hücreler toplanarak MTT testi yapılmıştır, deneyler sonucunda elde edilen verilerle hücre canlılığının anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (Şekil 1).

İmatinib ve Nilotinib'in K562s ve K562r hücrelerinde ve apoptoz üzerine etkileri

K562s ve İmatinib'e direnç geliştirmiş K562r hücrelerinin 48 saat boyunca İmatinib ve Nilotinib'e maruziyeti sonucunda hücreler toplanarak Annexin V-PE ve 7-AAD ile boyanmışlardır, deneyler sonucunda elde edilen verilerle hücre canlılığının anlamlı olarak azaldığı ve hücrelerin anlamlı olarak apoptoza uğradıkları belirlenmiştir (Şekil 2). Hücrelere uygulanan ilaç dozları, daha önce laboratuvarımızda her iki

hücre serisi için de apoptotik etkisi doğrulanmış ve optimize edilmiş dozlardır. İmatinib, duyarlı hücrelerde 0.5 uM, dirençli hücrelerde 20 uM konsantrasyonlarda; Nilotinib, duyarlı hücrelerde 50 nM, dirençli hücrelerde 100 nM konsantrasyonlarda uygulanmıştır. Dirençli hücreler için, apoptotik hücre ölümünü uyarmak üzere, her iki ilacın dozu da duyarlı hücrelere göre daha yüksek olarak uygulanmıştır.

İmatinib ve Nilotinib uygulanan K562s ve K562r hücrelerinin ışık mikroskopik analizi

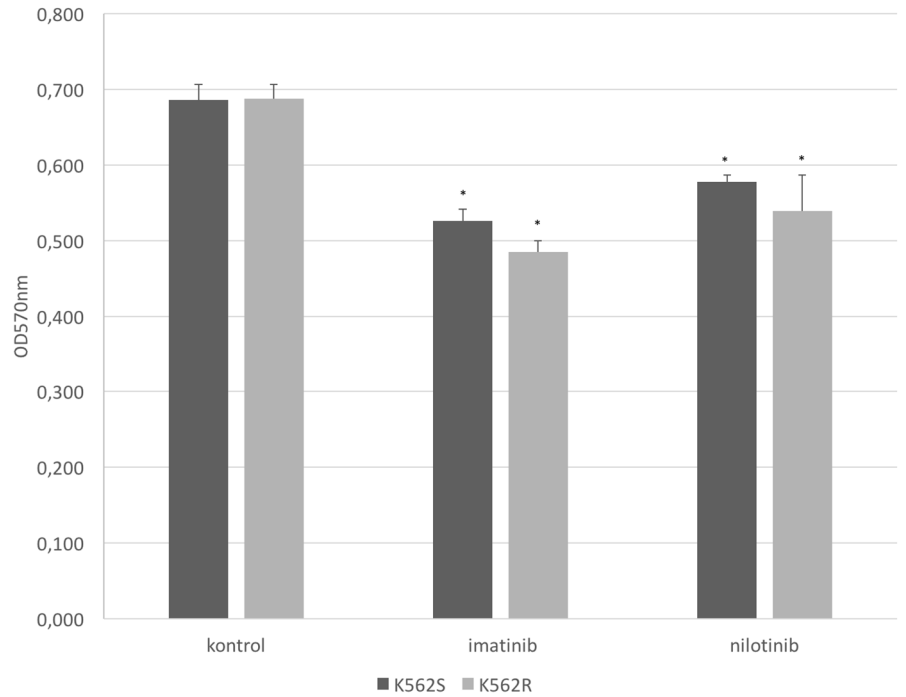
K562s ve İmatinib'e direnç geliştirmiş K562r hücrelerinin 48 saat boyunca İmatinib ve Nilotinib'e maruziyeti sonucunda hücreler ışık mikroskopunda görüntülenmiştir. İmatinib ve Nilotinib tedavili hücrelerde, hücre sayısındaki azalmanın yanı sıra hücrelerin morfolojik olarak da membran bütünlüğünü kaybettiği gözlenmiştir (Şekil 3).

İmatinib ve Nilotinib'in total kalneksinin protein ekspresyonu üzerine etkileri

K562s ve İmatinib'e direnç geliştirmiş K562r hücrelerinin 48 saat boyunca İmatinib ve Nilotinib'e maruziyeti sonucunda hücreler toplanarak total hücre ekstraktları hazırlanmış ve total ekstraktlarda kalneksinin protein düzeyindeki ekspresyonu western blot ile saptanmıştır. Buna göre, K562s ve K562r hücrelerinde kalneksin proteininin hücrelerdeki total düzeyinin anlamlı olarak fark sergilemediği belirlenmiştir. K562s hücrelerinde İmatinib ve Nilotinib'in apoptotik konsantrasyonlarında, kalneksin proteinini anlamlı olarak azalttıkları belirlenmiştir. K562r hücrelerinde ilaçların kalneksin proteinini üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (Şekil 4).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, one way ANOVA varyans analiz testi ve sonrasında Student-Newman-Keuls post-hoc testi uygulanarak StatistixXL (Broadway-Nedlands, Western Australia) programı ile yapılmıştır. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

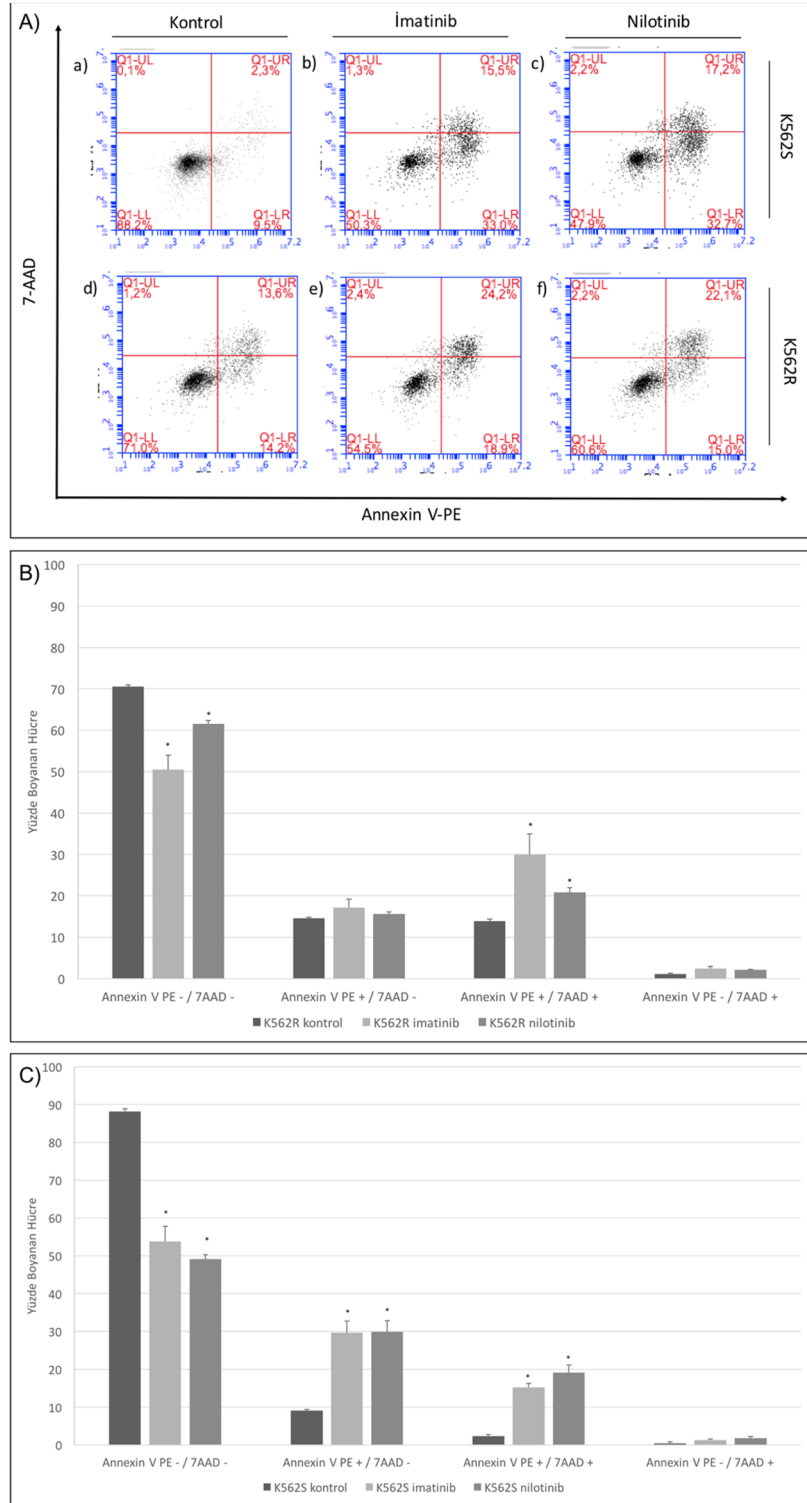


Şekil 1: İmatinib ve Nilotinib uygulanan ve uygulanmayan K562s ve K562r hücrelerinde canlılık grafiği. K562S hücreleri 48 saat boyunca 0.5 uM İmatinib ve 20 uM Nilotinib ile; K562R hücreleri 0.05uM İmatinib ve 0.1 uM Nilotinib ile inkübe edilmişlerdir ve MTT testi ile canlılık analiz edilmiştir. İnkübasyon sonunda, her iki hücrede de hücre canlılığının İmatinib ve Nilotinib uygulanması ile anlamlı (*p<0.05) olarak azaldığı belirlenmiştir.

Tartışma

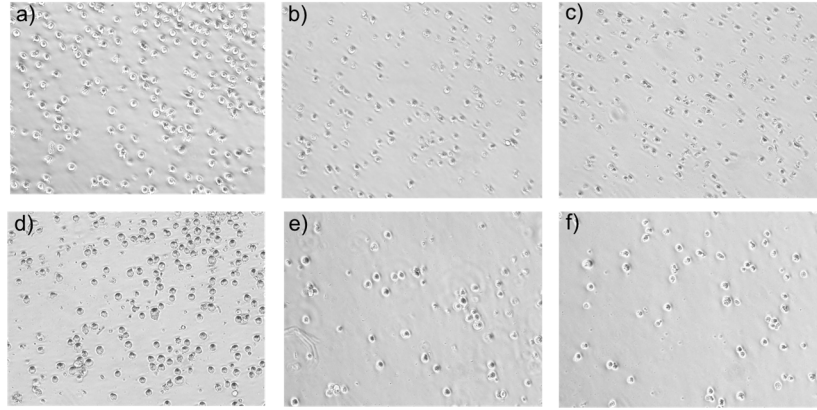
Kemoterapi, hipoksi, besin yetersizliği gibi stresler, katlanmamış protein yanıtını (KPY) aktive eden ER stresi indüklemekte, KPY ise ölüm tetikleyici yolların aktivasyonuna neden olmaktadır (25). KPY'nin, ER strese karşı ortaya çıkan hücresel strese aracılık ettiği ve ER dengesinin tekrar oluşturulmasında görev yaptığı bildirilmiştir. Bunların yanında, KPY'nin, kanser gen ekspresyonunun tekrar şekillenmesine yol açtığı ve böylece hücre transformasyonunu önlediği ya da transforme hücrelere avantaj kazandırdığı da bildirilmiştir (26). İlaça dirençli tümör hücrelerinin ER stresin tetiklediği hücre ölümüne karşı dirençli oldukları ER stresin aşırı indüklenmesinin ve buna bağlı epitelyal mezenchimal geçişin, akciğer adenokarsinoma hastalarında kemodirençle ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25,27).

ER stresin rolü, kronik myeloid lösemide de araştırılmıştır ve KML hücrelerinde artmış stres yanıtının kanser kök hücrelerinin aracılığında kemik iliği nişinde bozulmaya yol açtığı ve bu şekilde KML ilerlemesini desteklediği bildirilmiştir (28). Çalışmamızda İmatinib'e duyarlı ve dirençli K56s ve K562r hücrelerinde, ER streste görev yapan bir şaperon olan kalneksinin protein düzeyindeki ekspresyonu saptanmış ve western blot sonuçlarına göre total hücre lizatlarında kalneksin proteininin duyarlı ve dirençli hücreler arasında anlamlı fark sergilemediği belirlenmiştir. Literatürde, duyarlı L1210 ve aşırı P-glikoprotein (P-gp) ekspresyon eden vinkristine (VCR) dirençli L1210 fare lenfositik lösemi hücrelerinde kalneksinin gen ve protein düzeyindeki ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, hücreler arasında kalneksinin mRNA düzeyinde fark bulunmadığı, protein düzeyinde ise duyarlı hücrelerde dirençli hücrelere kıyasla kalneksinin özellikle membran ve çözünür hücre fraksiyonlarında daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (18). Buna göre, total hücre lizatlarında duyarlı ve dirençli K562 hücreleri arasında anlamlı fark bulunmamasından hareketle, ileri çalışmalarda, kullanmış olunan hücre modelinde farklı hücre fraksiyonlarında

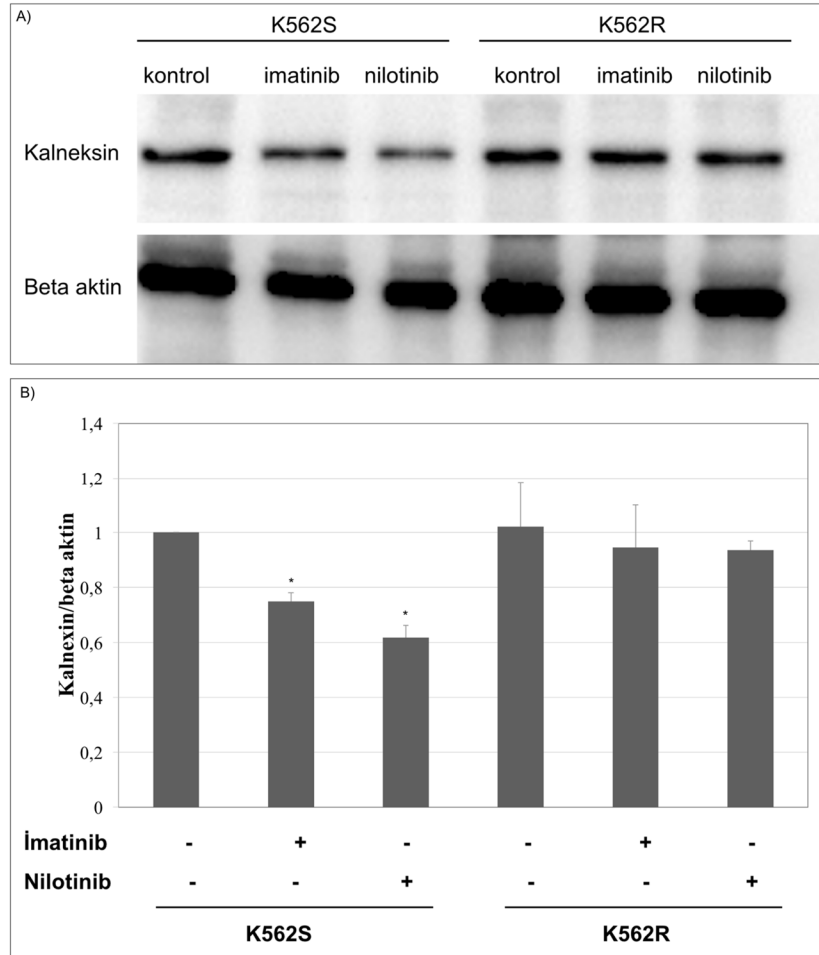


Şekil 2: İmatinib ve Nilotinib'in (48 saat) K562s ve K562r hücrelerinde apoptoz üzerindeki etkileri (A, B ve C). K562S hücreleri 48 saat boyunca 0.5 uM İmatinib ve 20 uM Nilotinib ile; K562R hücreleri 0.05uM İmatinib ve 0.1 uM Nilotinib ile inkübe edilmişlerdir ve Annexin V-PE/7-AAD boyaması ile akım sitometride analiz yapılmıştır. Canlı (Annexin V-PE-/7-AAD-), erken apoptotik (Annexin V-PE+/7-AAD-), ileri apoptotik (Annexin V-PE+/7-AAD+) ve nekrotik (Annexin V-PE-/7-AAD+) hücrelerin yüzde olarak oranları bar grafik olarak (B ve C) ve simgesel plot grafik olarak (A) verilmiştir. (*p<0.05) ilaç uygulanmayan K562s ve K562R hücreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı hücre gruplarını ifade etmektedir.

kalneksin protein ekspresyonunun saptanması önerilebilir. Ayrıca, İmatinib'e duyarlı ve dirençli K562 hücreleri, İmatinib (0.5 uM ve 20 uM) ve Nilotinib (50 nM ve 100 nM) ile 48 saat tedavi edilmiş ve literatüre paralel olarak İmatinib ve Nilotinib'in, uygulanan dozlarda ilaca duyarlı ve dirençli K562 hücrelerinde apoptotik etkiler sergilediği belirlenmiştir (29). İmatinib ve Nilotinib'in K562s ve K562r hücrelerinde kalneksin proteini üzerindeki etkileri de değerlendirilmiş ve K562s hücrelerinde hem İmatinib hem de Nilotinib'in kalneksin protein ekspresyonu düzeyinde anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. K562r hücrelerinde ise kalneksin protein düzeyi İmatinib ve Nilotinib tedavisinden anlamlı olarak etkilenmemiştir. Literatürde, anti-kanser ilaçların kanser hücrelerinde apoptoz yolları üzerindeki etkilerinin kalneksin üzerinden araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmadan birinde, ER'de adaptif KPY yanıtını indükleyerek apoptotik etkiler sergilediği bilinen tunicamycin antibiyotisinin, Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) hücrelerinde uygulanmasının tunicamycin ile apoptoza dirençli bir hücre profiline yol açtığı belirlenmiştir. Apoptoza direnç gösteren bu hücrelerde, tunicamycin'in kalneksin protein ekspresyonunu arttırdığı ve kalneksin siRNA (small interfering RNA)'sının uygulanmasının hücre apoptozunu indüklediği bildirilmiştir (30). Bu çalışmada, ilaç dirençli K562 hücrelerinde İmatinib ve Nilotinib'in kalneksin üzerinde etkisiz kalmalarının ardında, dirençli ve duyarlı hücrelerdeki ER stres yollarının farklı aktivasyon durumları yatıyor olabilir. Ayrıca, Seres ve ark.'nın (19) 2010 yılında, duyarlı fare lösemi L1210, ve biri seleksiyon yoluyla vinkristine direnç geliştirmiş, diğeri ise stabil transfeksiyon ile direnç geliştirilmiş her ikisi de p-gp'i aşırı ekspresyon eden L1210 fare lösemi hücre serilerinde yapmış oldukları çalışmada Thapsigargin'in, 0.1 uM dozda kalneksin düzeyini değiştirmezken, 10 uM dozda her üç hücre serisinde de kalneksin düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu noktadan hareketle, İmatinib dirençli K562 hücrelerinde her iki ilacın da daha yüksek dozları test edilebilir. Ancak, bu çalışmada esasen İmatinib ve Nilotinib, duyarlı hücrelerde uygulanan dozlara kıyasla çok daha yüksek dozda uygulanmıştır ve bu dozların



Şekil 3: İmatinib ve Nilotinib'in (48 saat) K562s ve K562r hücrelerinde apoptoz üzerindeki etkileri. K562S hücreleri 48 saat boyunca ilaç tedavisi olmaksızın (a), 0.5 uM İmatinib (b) ve 20 uM Nilotinib (c) ile; K562R hücreleri ilaç tedavisi olmaksızın (d), 0.05uM İmatinib (e) ve 0.1 uM Nilotinib (f) ile inkübe edilmişlerdir. Işık mikroskobu altında görüntülendiklerinde hücre sayısındaki azalmanın yanı sıra, ilaç tedavili hücrelerin büzüştükleri ve normal sağlıklı hücre morfolojisinden farklı morfolojide oldukları gözlenmiştir.



Şekil 4: İmatinib ve Nilotinib uygulanmasının kalneksin protein ekspresyonu üzerine etkisi (A ve B). K562S hücreleri 48 saat boyunca 0.5 uM İmatinib ve 20 uM Nilotinib ile; K562R hücreleri 0.05uM İmatinib ve 0.1 uM Nilotinib ile inkübe edilmişlerdir ve inkübasyon sonunda total hücre ekstraktları izole edilerek westem blot ile kalneksin saptanmıştır. (A) Temsili blot görüntüsünü, (B) ise blotlara ait densitometrik bar grafiği göstermektedir. K562S ve K562R hücreleri arasında kalneksin protein ekspresyonu farklılık sergilemezken, İmatinib ve Nilotinib'in K562S hücrelerinde kalneksin ekspresyonunu anlamlı (*p<0.05) olarak azalttığı, K562R hücrelerinde ise bu ilaçların kalneksin düzeyini hafif olarak azalttığı ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmuştur.

apoptotik dozlar oldukları da gösterilmiştir. Ayrıca, literatürde kalneksinin, dirençli hücrelerde olgun olmayan p-gp ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (18).

Tüm bu bilgiler ve bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, ileri çalışmalarda K562 hücrelerinde kalneksinin farklı

KAYNAKLAR

- Braakman I, Hebert DN. Protein folding in the endoplasmic reticulum. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5:a013201.
- Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73: 79-94.
- Hamdan N, Kritsiligkou P, Grant CM. ER stress causes widespread protein aggregation and prion formation. *J Cell Biol.* 2017; 216: 2295-2304.
- Alasiri G, Fan LY, Zona S, et al. ER stress and cancer: The FOXO forkhead transcription factor link. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; 462(Pt B):67-81.
- Gifford JB, Hill R. GRP78 Influences Chemoresistance and Prognosis in Cancer. *Curr Drug Targets.* 2017. doi: 10.2174/1389450118666170615100918.
- Phelps EA, Cianciaruso C, Michael IP, et al. Aberrant Accumulation of the Diabetes Autoantigen GAD65 in Golgi Membranes in Conditions of ER Stress and Autoimmunity. *Diabetes.* 2016; 65: 2686-2699.
- Erpapazoglou Z, Mouton-Liger F, Corti O. From dysfunctional endoplasmic reticulum-mitochondria coupling to neurodegeneration. *Neurochem Int.* 2017; 109:171-183.
- Garfinkel BP, Hotamisligil GS. ER Stress Promotes Inflammation through Re-wired Macrophages in Obesity. *Mol Cell.* 2017; 66:731-733.
- Hebert DN, Molinari M. In and out of the ER: protein folding, quality control, degradation, and related human diseases. *Physiol Rev.* 2007; 87:1377-1408.
- Schrag JD, Bergeron JJ, Li Y, et al. The Structure of calnexin, an ER chaperone involved in quality control of protein folding. *Mol Cell.* 2001;3: 633-644.
- Xie W, Nielsen ME, Pedersen C, et al. A Split-GFP Gateway Cloning System for Topology Analyses of Membrane Proteins in Plants. *PLoS One.* 2017; 13:e0170118.
- Y. Shibata, T. Shemesh, W.A. Prinz, et al. Mechanisms determining the morphology of the peripheral ER Cell, 2010; 143:774-788.
- N. Myhill, E.M. Lynes, J.A. Nanji, et al. The subcellular distribution of calnexin is mediated by PACS-2. *Mol. Biol. Cell.* 2008; 19: 2777-2788.
- Ryan D, Carberry S, Murphy AC, et al. Calnexin, an ER-induced protein, is a prognostic marker and potential therapeutic target in colorectal cancer. *J Transl Med.* 2016 ;14:196.
- Uyy E, Suica VI, Boteanu RM, et al. Endoplasmic Reticulum Chaperones Are Potential Active Factors in Thyroid Tumorigenesis. *J Proteome Res.* 2016; 15:3377-3387.
- Kobayashi M, Nagashio R, Jiang SX, et al. Calnexin is a novel sero-diagnostic marker for lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 90:342-345.
- Pavli M, Farmaki E, Merkoura S, et al. Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Chaperones, Bip/GRP78 and Calnexin are Overexpressed in Keratocystic Odontogenic Tumours. *J Oral Maxillofac Res.* 2014; 5:e3
- Seres M, Poláková E, Krizanová O, et al. Overexpression of P-glycoprotein in L1210/VCR cells is associated with changes in several endoplasmic reticulum proteins that may be partially responsible for the lack of thapsigargin sensitivity. *Gen Physiol Biophys.* 2008; 27:211-221.
- Sereš M, Ditte P, Breier A, et al. Effect of thapsigargin on P-glycoprotein-negative and P-glycoprotein-positive L1210 mouse leukemia cells. *Gen Physiol Biophys.* 2010; 29:396-401.
- Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 17: 1330-1340.
- Frame D Chronic myeloid leukemia: standard treatment options. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 8:21-22.
- Valent P. Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML): Current concepts on pathogenesis and new emerging pharmacologic approaches. *Biologics.* 2007; 4: 433-448.
- Xia Y, Fang H, Zhang J, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in imatinib-resistant leukemic K562-r cells triggered by AMN107 combined with arsenic trioxide. *Exp Biol Med (Maywood).* 2013; 238: 932-942.
- Kusio-Kobialka M, Podsywalow-Bartnicka P, Peidis P, et al. The PERK-eIF2 α phosphorylation arm is a pro-survival pathway of BCR-ABL signaling and confers resistance to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia cells. *Cell Cycle.* 2012; 21: 4069-4078.
- Salaroglio IC, Panada E, Moiso E, et al. PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy.
- Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis. *Cancer Discov.* 2015;5: 586-597.
- Shah PP, Dupre TV, Siskind LJ, et al. Common cytotoxic chemotherapeutics induce epithelial-mesenchymal transition (EMT) downstream of ER stress. *Oncotarget.* 2017;14: 22625-22639.
- Podsywalow-Bartnicka P, Cmoch A, Wolczyk M, et al. Increased phosphorylation of eIF2 α in chronic myeloid leukemia cells stimulates secretion of matrix modifying enzymes. *Oncotarget.* 2016; 48:79706-79721.
- Ekiz HA, Can G, Gunduz U, et al. Nilotinib significantly induces apoptosis in imatinib-resistant K562 cells with wild-type BCR-ABL, as effectively as in parental sensitive counterparts. *Hematology.* 2010; 15:33-38.
- Delom F, Emadali A, Cocolakis E, et al. Calnexin-dependent regulation of tunicamycin-induced apoptosis in breast carcinoma MCF-7 cells. *Cell Death Differ.* 2007; 3:586-596.

Gebelik ve Toksoplazmoz

Pregnancy and Toxoplasmosis

Elif M. Sarıcaoğlu¹, K. Osman Memikoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Toxoplasma gondii major zoonotik paraziter enfeksiyonlardan biri olup insanda genellikle asemptomatik olarak seyretmektedir, fakat konjenital enfekte olan yenidoğanlarda ciddi klinik tablolara neden olabilir. Enfeksiyonun konsepsiyon öncesinde ya da sonrasında edinilmiş olmasının belirlenmesi oldukça önemlidir. Nadir olmasına rağmen konjenital toksoplazmoz ciddi nörolojik ya da oküler hastalıklara, aynı zamanda kardiyak ve serebral anomalilere neden olabilmektedir. Gebelik döneminde kazanılan *T. gondii* enfeksiyonlarının fetüse geçiş riski gestasyonel yaş ve tedaviye göre değişkenlik göstermektedir. Gebelerin toksoplazma enfeksiyonunun önlenmesi konusunda bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Bu derlemede gebelik sırasında kazanılan toksoplazma enfeksiyonlarının tanısı, tedavisi ve yönetimi ile ilgili güncel bilgiler sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, Toksoplazmoz, Konjenital enfeksiyon

Toxoplasma gondii is one of the major zoonotic parasitic infections that usually causes asymptomatic infections in humans but can cause significant disease in congenitally infected infants. Special care is taken to determine whether the infection was acquired before or after conception. Although rare, congenital toxoplasmosis can cause severe neurological or ocular disease, as well as cardiac and cerebral anomalies. The risk of fetal transmission of *T. gondii* infection which is acquired during gestation is effected by gestational age and treatment. Education of pregnant women about prevention of toxoplasmosis is very important. The purpose of this review is to provide an update on the diagnosis, treatment and management of toxoplasmosis during pregnancy

Key Words: Pregnancy, Toxoplasmosis, Congenital infection

İntrauterin enfeksiyon yapan ve konjenital anomalilere neden olan önemli etkenler TORCH enfeksiyonları adı altında toplanmıştır. Bunlar; *Toxoplasma gondii*, *Rubella*, Sitomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) ve diğer (HIV, VZV vb...) etkenlerden oluşmaktadır (1). Toksoplazmoz tanısı 4 grup için oldukça önemlidir. Bunlar; gebelik sırasında enfekte olan kadınlar, konjenital enfekte olan fetüs ve yenidoğan, immüno-kompromize hastalar ve koryoretiniti olan hastalardır (2,3). Konjenital toksoplazmozun önlenmesi için, maaliyet etkinliği de göz önünde bulundurularak; gebelerde bir tarama ve tanı algoritmasının oluşturulması farklı rehberlerde önerilmektedir (4).

Epidemiyoloji

Tüm dünya nüfusunun üçte birinin toksoplazmoz açısından seropozitif olduğu düşünülmektedir (5). 2013 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre global konjenital toksoplazma enfeksiyonu insidansı yıllık 190.000 vakadır (6). Toksoplazmoz prevalansı popülasyon grupları, coğrafik lokalizasyon, yaşam tarzı, alışkanlıklar ve genlere göre farklılık gösterir. Türkiye'den yapılan çalışmalara göre ise doğurganlık çağı kadınlarda ve gebelerde seropozitiflik %28,3 ile 69,6 arasında değişmektedir (7-14). Yaş, çiğ et-sebze yeme, akarsu suyu tüketimi, el yıkama alışkanlığı, kedilerle temas, düşük sosyoekonomik düzey önemli risk faktörleridir (5,14) Fakültatif heterojen bir yaşam döngüsüne sahip olan *T. gondii*'nin ana konağı kediler ara konağı

Geliş Tarihi: 09.08.2018 • Kabul Tarihi: 25.02.2018

İletişim

Dr. Elif M. Sarıcaoğlu

E-posta: elifmozturk@gmail.com

Tel: 0 312 508 27 15

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı M 01 Blok Samanpazarı/ANKARA

ise sıcak kanlı hayvanlar ve insanlardır (5,15). İnsana bulaş yolları; kedi dışkısı ile kontamine olan sebze-meyvelerin iyi yıkanmadan yenmesi, suların içilmesi, kontamine eşyalar ile temas, enfekte hayvan etlerinin iyi pişirilmeden yenmesi, transplasental yolla anneden bebeğe geçiş, kan transfüzyonu ve organ nakli ile bulaş şeklindedir. Konjenital geçiş ise asıl olarak gebelikte kazanılan enfeksiyonlar ile olup, nadir de olsa gebelikten 2-3 ay önce geçirilen akut enfeksiyon ile bulaş, immunsuprese gebede reaktivasyon ve seropozitif gebenin ikinci daha agresif bir suşla enfekte olması şeklinde olgu bildirileri de mevcuttur (16).

Mikrobiyoloji

Toksoplazmoz etkeni zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*'dir. 3 klonal tipi (tip I, II ve III) mevcuttur, tip I ve II insan konjenital toksoplazmoz ile ilişkili bulunmuştur (17). Üç farklı formu vardır; ookist, bradizoit ve takizoit. Ookistler intestinal epitel hücrelerini rüptüre ederek lümene çıkar ve dışkı ile atılırlar. Yedi ila yirmi gün boyunca atılımı devam etmektedir ve günlük yaklaşık 1 milyon ookist atılımı olmaktadır. Kedi dışkısında bulunan form olan ookistin enfeksiyöz olabilmesi için olgunlaşması (sporülasyon) gerekmektedir. Uygun ısı ve nemli toprakta yaklaşık 18 ay canlı kalabilmektedir. Bu nedenle önemli bir çevresel rezervuara sahiptir. Hızlı çoğalan ve asıl aktif enfeksiyondan sorumlu olan invazif formu takizoittir. Takizoitlerin hedef organa ulaştıklarında aldığı form ise bradizoittir (doku kisti). Her organda özellikle de beyin, göz, iskelet ve kalp kasında yerleşmektedir. Konağın hayatı boyunca canlılığını sürdürür (16,17).

Patogenez

İnsanda toksoplazmoz enfeksiyonunun seyrini; inokulum büyüklüğü, organizmanın virülansı, genetik özellikler, cinsiyet ve immunolojik durum etkilemektedir. Sadece 10 takizoitin mukozal girişi enfeksiyon gelişimi için yeterli

olup, çoğalıp yaşaması için intraselüler yerleşmesi gerekmektedir. Parazit gastrointestinal yol ile alındıktan sonra doku kistlerinden bradizoitler ya da ookistlerden sporozoitlerden salınır, bunlar intestinal epitel hücrelerine penetre olur ve burada aktif takizoit forma dönüşürler. Takizoit form güçlü inflamatuvar yanıtın oluşmasına, doku yıkımı ve klinik yakınmaların ortaya çıkmasına neden olur (17). Takizoitler parazitofor vakuol aracılığı ile lizozom-fagozom birleşimini önler, bu sayede makrofajların öldürücü etkisinden kurtulur (1). İntraselüler olarak çoğalan organizma ilk olarak mezenterik lef nodlarına sonra kan ve lenfatikler yolu ile uzak organlara yayılır (1,16). *T. gondii* enfeksiyonu; proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin 12 (IL-12), interferon (IFN) ve tümör nekrozis faktör (TNF) vb...) üretimi ile karakterize güçlü ve kalıcı yardımcı T hücre (Th1) yanıtına neden olmaktadır (17). Toksoplazmoz kontrolünde makrofajlar, T hücreler, tip 1 sitokinler (IFN-gama, IL-12), IL-2 önemli rol oynamaktadır (16). TNF-alfa ise, makrofajların IFN-gama aracılı toksoplazmosidal aktivitesinin ve makrofajlardan *T. gondii*'nin çoğalmasını önleyen nitrik oksit salınımının başlaması için gereklidir (16).

Klinik

Gebelerde toksoplazmoz sıklıkla asemptomatik olarak izlenmektedir (18). Anedeki enfeksiyonun semptomatik ya da asemptomatik seyretmesi fetüse geçiş riskini değiştirmez (17). Erken gebelik döneminde konjenital enfeksiyon riski düşük iken gebelik haftasının ilerlemesi ile geçiş riski de 13. haftada %6, 26. haftada %40 ve 36. haftada %72 olmak üzere progresif olarak artış göstermektedir. Konjenital toksoplazmozda hastalık gelişim riski maternal IgM serokonversiyonunun olduğu gebelik haftasına göre değişiklik gösterir; 13. haftada %61, 26. haftada %25, 36. haftada ise %9'dur (19). Görüldüğü üzere anneden bebeğe geçiş sıklığı ile konjenital hastalığın ciddiyeti ters orantılıdır (17).

Tanı Yöntemleri

1. Direkt Tanı Yöntemleri

Kan ya da hücre sıvılarının fare ya da doku kültür hücrelerine inoküle edilmesi ile parazitin izole edilmesi enfeksiyonun göstergesidir. Lenf nodu, göz, ve santal sinir sistemi gibi dokulardan histopatolojik incelemeler yapılabilir (20). Kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), amniyon sıvısı, oküler sıvı ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinden polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testi çalışılabilmektedir. Laboratuvar, gen hedefleri, primerler, örnek hazırlama şekli testin performansını etkileyebilmektedir. Konjenital toksoplazmozun tanısı için amniyon sıvısından (AS) 18. haftadan itibaren PZR testi yapılması önerilmektedir (18,21,22). 18. haftadan itibaren ve maternal tanıdan en az 4 hafta sonra yapılan AS PZR testinin pozitif prediktif değeri %100, spesifitesi %100 ve 17-21. haftalar arasında yapıldığında ise sensitivitesi oldukça yüksektir (21). Tekrarlayan amniyosentez işlemlerinin sonuca katkısı gösterilmemiştir (23).

2. İndirekt Tanı Yöntemleri

Canlı mikroorganizma kullanılarak yapılan Sabin-Feldman dye testi referans testtir. Basit, ucuz ve fazla sayıda serum örneği için kullanımı pratik olan indirekt hemaglutinasyon testi ise daha çok epidemiyolojik çalışmalarda yardımcıdır. Direkt aglutinasyon, latex aglutinasyon, ayırt edici (diferansiyel) aglutinasyon, IgM immunsorbent aglutinasyon testi ve indirekt floresan antikor testleri de indirekt tanı yöntemlerinden olup günlük pratikte ise en sık ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) testleri kullanılmaktadır (20). Toksoplazma enfeksiyonu sırasında IgM; ilk ortaya çıkan antikorudur. IgM pozitifliği saptandığında 3 olasılık akla gelmelidir; gerçek pozitiflik, uzamış pozitiflik (≥ 1 yıl) ve yanlış pozitiflik. Bu nedenle pozitif IgM sonucu her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermemektedir. IgG; enfeksiyonun 2.

haftasından itibaren ortaya çıkar, bir yıldan sonra düşmeye başlar ancak ömür boyu pozitif saptanır (18,24,25). IgG avidite testi ise toksoplazma spesifik IgG antikorlarının antijene olan fonksiyonel afinitesini göstermektedir. Yeni kazanılmış ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımında yardımcıdır ancak tek başına tanısal olmayıp doğrulama amacıyla kullanılmaktadır (3). Yüksek avidite enfeksiyondan en erken 12-16 hafta sonra pozitifleşmektedir. Test yöntemine bağlı değişiklikler göstermekle birlikte avidite testi sonucu $\geq 60\%$ ise yüksek avidite olarak değerlendirilir ve son 4 ay içinde geçirilmiş bir enfeksiyonu dışlar. Düşük avidite/ara değer avidite ise primer enfeksiyondan sonra aylarca-yıllarca persistan kalabilir (3,26). Bu nedenle düşük/ara değer avidite her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermez. Uygun karar verebilmek için diğer serolojik testler ile kombine edilmelidir (3).

Akut enfeksiyon tanısı koyabilmek için 3 hafta ara ile alınan serum örneklerinde eş zamanlı *Toxoplasma* spesifik IgM+IgG çalışılması ve seri alınan örneklerde titre artışının gösterilmesi önerilmektedir (negatif--->pozitif /düşük titre--->yüksek titre). Fakat gebelik süresince sistematik tarama yapmayan ülkelerde serokonversiyonu göstermek oldukça zordur (17, 27, 28).

Gebelikte Toksoplazmoz Yönetimi

Gebelik döneminde toksoplazmoz tanısı için serolojik testler ve PZR kullanılmaktadır (18). Fetüse geçişin, sıklıkla gebelik döneminde geçirilmiş hastalık ya da pişmemiş et/kedi teması hikayesi olmayan kadınlarda olduğu gösterilmiştir (29). Bu nedenle gebelik sırasında *T. gondii* serolojik testlerinin yapılmasına yalnızca klinik (örneğin semptomların olup olmaması) ya da epidemiyolojik bilgiler (örneğin kedi ya da çiğ et teması) doğrultusunda karar verilmemelidir. Toksoplazma enfeksiyonu maternal tarama programlarının asıl amacı; toksoplazmoz insidansı yüksek olan bölgelerde, vertikal geçişi ve konjenital enfeksiyonların şiddetini

azaltmak, gebelik sırasında geçirilen akut enfeksiyonların mümkün olan en kısa sürede tanınmasını sağlamaktır (17,30,31). *T.gondii* IgM ve IgG antikorlarının sistematik serolojik taramanın tüm gebelerde; gebeliğin mümkün olan en erken döneminde (ideal olarak 1. trimesterin erken döneminde) yapılması ve seronegatif kadınların her ay ya da her trimesterde takibine devam edilmesi önerilmektedir (18). Maternal serolojik tarama programlarına yaklaşım ülkeler arası da farklılıklar göstermektedir. Örneğin Fransa'da aylık, Avusturya'da ise 8 haftada bir (gebeliğin 8-16-24-32. haftalarda) zorunlu tarama programı uygulanmakta iken Kanada'da rutin tarama önerilmemektedir (32-34). Ülkemizde ise 2014 yılında düzenlenen doğum öncesi bakım yönetimi rehberinde gebelikte TORCH enfeksiyonlarının rutin taranması önerilmemektedir (2). Başlangıç serolojik testler; toxoplazma spesifik IgM ve IgG antikorlarıdır. Şekil 1'de gebelikte *T. gondii* serolojik test sonuçlarının nasıl yorumlanacağı ayrıntılı olarak belirtilmiştir (18,24,28).

Tedavi

Maternal ve fetal enfeksiyona yaklaşım ülkeler hatta merkezler arasında bile farklılıklar göstermektedir. Gebelik sırasında annenin tedavi alması geçiş sıklığını ve hastalığın şiddetini azaltır (17). Şekil 2'de gebelik sırasında saptanan *T. gondii* enfeksiyonlarının tedavisi yer almaktadır (18). 18. haftadan önce *T. gondii* enfeksiyonu tanısı alan gebeye spiramisin (3x1 gr / 3x3 milyon ünite) başlanarak aylık fetal USG ile takip edilmesi ve 18. haftadan itibaren AS PZR testi yapılması önerilmektedir. AS PZR sonucu pozitif gelmesi ve/veya USG'de patolojik bulgu tespit edilmesi halinde tedavinin primetamin (2x50 mg-ilk 2 gün, 1x50 mg -diğer günler) + sulfadiazin (1x75 mg/kg yükleme, 2x50 mg/kg idame-max 4 gr/gün) + folinik asit (10-20 mg/gün-tedavi süresince ve primetamin kesildikten sonra 1 hafta daha) şeklinde değiştirilmesi gerekmektedir. 18 hafta sı-

nırı ülkeler arası değişiklik göstermektedir, örneğin Avusturya ve Almanya'da bu sınırı 16. haftadır (33,35). Şüpheli/doğrulanmış *T. gondii* enfeksiyonu gebeliğin 18. hafta ve üzerinde saptanırsa fetüse geçiş riski yüksek olduğundan öncelikle tedaviye primetamin + sulfadiazin + folinik asit ile başlanmalıdır. Fetal USG ile izlenerek en erken dönemde AS PZR yapılması, sonuç negatif olması halinde ise spiramisin tedavisine geçiş açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (18).

Geçirilmiş *T. gondii* enfeksiyonu olan kadınların ne zaman güvenle gebe kalabileceği konusunda yeterli ve kesin veri bulunmamaktadır. Akut enfeksiyonun tanısının koyulduğu/dökümente edildiği tarihten sonra gebelik planlaması için 6 ay beklemesi önerilebilir. Fakat her vaka ayrı değerlendirilmelidir (18).

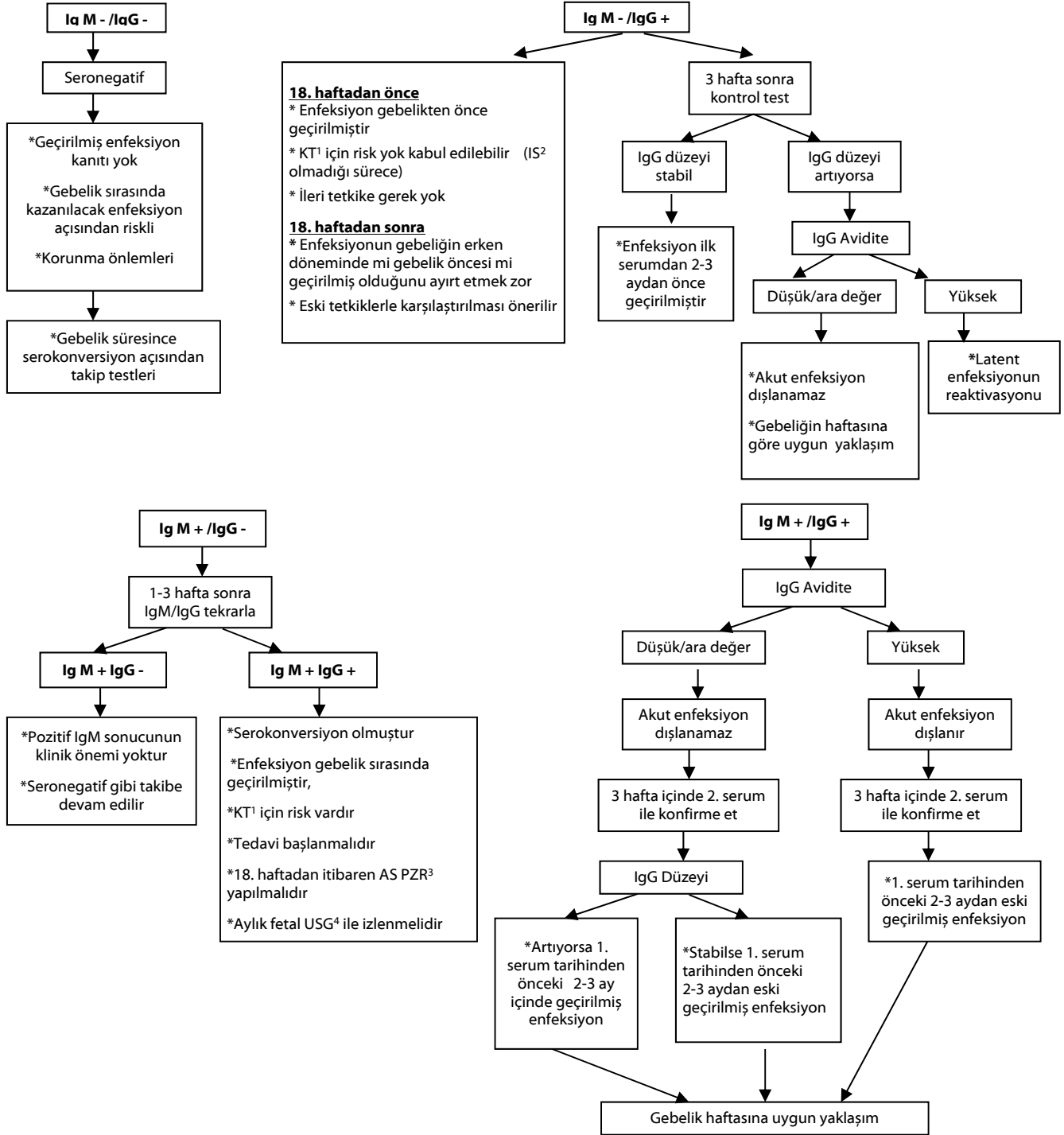
Korunma

Gebelerin *T. gondii* enfeksiyonundan korunması ile ilgili bilgiler içeren eğitim materyallerinin serokonversiyon hızını düşürdüğü gözlemlenmiştir (36-38). Bu konuda en önemlisi gebelerin muhakkak tüm etlerin iyi pişirilerek (en düşük 67°C) hazırlanması gerektiği konusunda bilgilendirilmesidir. Çiğ et ile temastan sonra eller dikkatlice yıkanmalı, mukozal membranlara temastan kaçınılmalı, çiğ etin değdiği mutfak yüzeyleri ve eşyalar eldiven giyilerek yıkanmalı, hayvanların derilerinin yüzülmesi ve kesim işlemlerinden kaçınılmalı, kedi dışkısı ile kontaminasyon potansiyeli olan materyallerle temastan kaçınılmalı (özellikle kedi kumu kapları ve bahçe işleri), bu işlemler yapılacaksa da eldiven giyilmelidir (18). Çiğ yumurta ve çiğ süt tüketiminden sakınılmalıdır. Yapılan çalışmalarda rafadan yumurta ve sahanda pişirilmiş yumurtada canlı parazit saptanmıştır (1). Meyve ve sebzelerin üzerinde ookistlerin bulunma olasılığı nedeni ile tüketilmeden önce çok iyi yıkanmalıdır (1,18). Ookistler ile kontamine olma potansiyeli olan sular içilmemelidir (16)

Sonuç olarak; gebelik döneminde toksoplazma enfeksiyonu kazanımı ve fetüse geçiş önemli derecede önlenebilir bir durumdur fakat toksoplazmoz epidemiyolojisi, tanı-tedavisi ve gebelik dö-

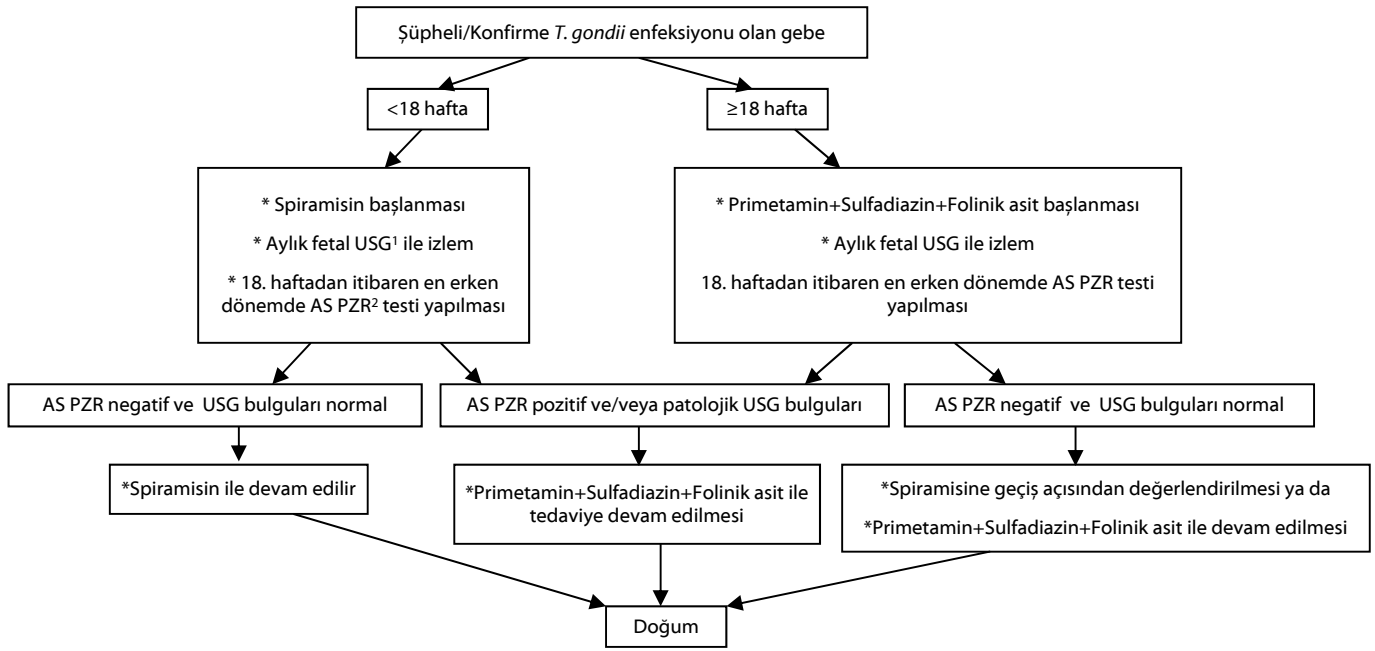
neminde tarama stratejileri ile ilgili halen çözümlenememiş bazı konular mevcuttur. Ülkemizdeki seroprevalans oranları da göz önünde bulundurulduğunda konjenital toksoplazmo-

zun önlenmesi için, fiyat-yarar etkinliği de göz önünde bulundurularak; gebelerde rutin serolojik bir tarama, tanı ve tedavi algoritmasının oluşturulması oldukça önemlidir.



Şekil 1: Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonu serolojik testlerinin yorumlanması- Montoya 2008, Villard 2016 ve Zhang 2016'dan uyarlanmıştır (18,24,28)

¹: KT- Konjenital toksoplazmoz, ²: IS-İmmünsupresyon ³: AS PZR-Amniyon sıvı polimeraz zincir reaksiyonu ⁴: USG-Ultrasonografi



Şekil 2: Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonu tedavi algoritması-Montoya 2008'den uyarlanmıştır (18)

¹:USG-Ultrasonografi, ²:AS PZR-Amniyon sıvı polimeraz zincir reaksiyonu

KAYNAKLAR

- Çolak H, Özgüneş İ. Gebelik, doğum ve abortusla ilgili enfeksiyonlar. Topçu AW, Söylenir G, Doğanay M editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008 (s 1528-1540)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi, 2014
- Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2004; 42(3): 941-945
- Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F ve ark. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(2):283-291
- Negero J, Yohannes M, Woldemicheal K ve et al. Seroprevalence and potential risk factors of *T. gondii* infection in pregnant women attending antenatal care at Bonga Hospital, Southwestern Ethiopia. Int J of Infect Dis. 2017;57:44-49
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2013;91:501-508
- Ertug S, Okyay P, Turkmen M. ve ark. Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydın province, Turkey. BMC Public Health 2005; 5: 66.
- Tekay F, Ozbek E. The seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in women from Sanliurfa, a province with a high raw meatball consumption. Türkiye Parazitoloj Derg 2007; 31(3): 176-179.
- Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C ve ark. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scand J Infect Dis 2007; 39(3): 231-234.
- Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med 2009; 32(1): E43-47.
- Çekin Y, Kızılateş F, Gür N ve ark. Investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in pregnant women attending the Antalya Training and Research Hospital for the last four years. Türkiye Parazitoloj Derg 2011; 35(4): 181-184.
- Aral Akarsu G, Elhan HA, Akarsu C. Retrospective evaluation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in fertile and infertile women. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 174-180.
- Doğan K, Kafkaslı A, Karaman ve ark. The rates of seropositivity and seroconversion of toxoplasma infection in pregnant women. Mikrobiyol Bul 2012; 46(2): 290-294
- Frimpong C, Makasa M, Sitali L et al. Seroprevalence and determinants of toxoplasmosis in pregnant women attending antenatal clinic at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia. BMC Infect Dis. 2017;17:10
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans Int J Parasitol. 2000; 30(12-13): 1217-1258.
- Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015 (p 3122-3153)
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363(9425):1965-1976

18. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; 47(4):554-566
19. Dunn D, Wallon M, Peyron F et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999; 353:1829–1833
20. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Clinical use and interpretation of serologic tests for *Toxoplasma gondii*. Approved guideline M36-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
21. Romand S, Wallon M, Franck J et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol. 2001;97(2):296-300
22. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A et al. Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program. Clin Microbiol Infect 2015;21(2):191.e1-8
23. De Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L et al. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-Analysis. PLoS One. 2016;7:11(4)
24. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection; Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagnostic Microbiol and Infect Disese 2016;84:22-33
25. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP et al. Relevance of and new developments in serology for toxoplasmosis. Trends Parasitol. 2016; 32(6):492-506
26. Villard O, Breit L, Cimon B et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(2)197-204
27. Sensini A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. Clin Microbiol Infect. 2006;12(6)504-12
28. Zhang K, Lin G, Han Y et al. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. Clin Chim Acta. 2016;461:83-89
29. Boyer KM, Holfels E, Roizen N et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:564–571.
30. Pomares C, Montoya JG. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2016;54(10)2448-2455
31. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. BMC Infect Dis. 2014;14:33
32. Wallon M, Peyron F, Cornu C et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clin Infect Dis. 2013;59(6):1223-31
33. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. Clin Infect Dis. 2015;60(2) :e4-e10
34. Paquet C, Yudin MH, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynecol Can. 2013;35(1):78-81
35. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012;54(11):1545-1552
36. Foulon W, Naessens A, Lauwers S et al. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. Obstet Gynecol. 1998;72:363-366
37. Baril L, Ancelle T, Goulet V et al. Risk factors for toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France, Scand J Infect Dis. 1999;31:305-309
38. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R et al. Effectiveness of health education on toxoplasma-related knowledge, behaviour and risk of seroconversion in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136:137-145

Antibiyotik Tedavisinde Farmakokinetik/Farmakodinamik Yaklaşımın Önemi

Importance of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Concept in Antibiotic Therapy

Tuğba Gümüştas¹, Nihan Küçük¹, Mehmet Melli¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin uygun olmayan dozlamı bakterilerde direnç gelişimine ve buna bağlı olarak dirençli bakteriler ile yeni enfeksiyonların gelişmesine neden olmaktadır. Bu durum enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük bir sorun oluşturmaktadır.

Antimikrobiyal tedaviye cevabı belirleyen farmakodinamik (PD) ve farmakokinetik (PK) ilkelerin anlaşılması ve beraber değerlendirilmesi, tedavide uygulanan doz rejimlerinin uygun şekilde düzenlenmesini sağlar.

Antibiyotik etkililiğini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan üç PD/PK parametre; 1) maksimum serum konsantrasyonunun (Cmaks), minimum inhibitör konsantrasyona (MİK) oranı (Cmaks/MİK), 2) plazma konsantrasyonuna karşı zaman eğrisinde eğri altında kalan alan (EAA) ile MİK arasındaki oran (EAA/MİK) ve 3) antibiyotik plazma konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde olduğu süredir (T>MİK).

PK/PD yaklaşımına göre antibiyotikler; 1) konsantrasyon bağımlı etki gösterenler (aminoglikozidler, florokinolonlar vs.), 2) zaman bağımlı etki gösterenler (beta-laktamlar, glikopeptidler vs.) şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Günlük dozun; birinci grupta tek doz halinde, ikinci grupta ise bölünmüş dozlar halinde verilmesinin daha etkili olduğu gösterilmiş ve bu durum kliniğe başarılı bir şekilde yansıtılmıştır.

Doz rejimlerini sadece PD parametresi olan MİK değeri ile değil PK/PD yaklaşımı ile belirlemek; başarılı bakteri eradikasyonu sağladığı, toksisiteyi azalttığı, dirençli suşların oluşma olasılığını azalttığı ve sonuç olarak klinik başarıyı arttırdığı için son yıllarda tedavi yaklaşımlarında göz önünde bulundurulmaktadır. Bu derlemede, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde PK/PD ilkelere göre antibiyotik kullanımının klinik yansımaları hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotikler, PK/PD, T>MİK, Cmaks/MİK, EAA/MİK

Inappropriate dosing of antibiotics used in the treatment of infectious diseases leads to the emergence of bacterial resistance which in turn, gives rise to the development of new infections with these resistant bacteria. This issue constitutes the major problem in the treatment of infectious diseases.

The recognition and the co-evaluation of the principles of pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) determining the treatment response to antimicrobial therapy provides the proper arrangement of the dosing regimens used in the treatment.

The three widely used PD/PK parameters for the prediction of antibiotic efficacy are; (1) the ratio of maximum serum concentration (Cmax) to minimum inhibitory concentration (MIC) (Cmax/MIC), (2) the ratio of the area under the plasma concentration versus time curve (AUC) to MIC (AUC/MIC), and (3) the duration of the dosing interval that plasma concentrations exceed the MIC value (T>MIC).

According to PD/PK approach, antibiotics are classified as; 1) concentration-dependent (aminoglycosides, fluoroquinolones, etc.), and 2) time-dependent (beta-lactams, glycopeptides, etc.). It is demonstrated that the antibiotics in the first group act better when the daily dose is given at a single dose, whereas the antibiotics in the second group act better when the daily dose is given in divided doses.

The determination of dosing regimens by the way of PD/PK approach instead of the MIC value only, has been considered recently in the treatment modalities since it enables successful eradication of bacteria, reduces toxicity, alleviates the likelihood of the generation of resistant strains and consequently increases the clinical success rate. In this review, clinical implications of antibiotic use according to PK/PD principles in the treatment of infectious diseases have been discussed.

Key Words: Antibiotics, PK/PD, T>MIC, Cmaks/MIC, AUC/MIC

Geliş Tarihi: 03.03.2018 • Kabul Tarihi: 16.10.2017

İletişim

Dr. Tuğba Gümüştas

E-posta: tgumustas@ankara.edu.tr

Tel: 0 312 595 81 72

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

Farmakokinetik (PK), ilacın vücuttaki konsantrasyonunun zamana göre seyirini inceleyen bir farmakoloji alt dalıdır. İlaçların etki yerlerinde, etkili konsantrasyonlarda bulunmasını sağlamak

için sıklıkla farmakokinetik hesaplamalara başvurulmaktadır. Kolaylık açısından genellikle ilaçların etki yerindeki konsantrasyonunun göstergesi olarak serum ilaç konsantrasyonu alınmaktadır. İlacın organizmadaki seyirini

değerlendirirken, sıklıkla kullanılan üç farmakokinetik parametre; serum tepe konsantrasyonu (C_{max} veya Peak), ilacın dip konsantrasyonu, yani bir sonraki dozun hemen öncesindeki konsantrasyon (C_{min}) ve ilacın zamana bağlı konsantrasyonunu gösteren grafikte eğri altında kalan alan (EAA)'dır (Şekil 1). Eğri altında kalan alan, o süre boyunca vücutta bulunan toplam ilaç miktarını göstermektedir. Farmakokinetik parametreler; başlarına serbest, bağlı olmayan fraksiyon anlamına gelen f /harfi eklenmiş şekilde de kullanılmaktadır ($fEAA$ gibi) (1).

Bununla birlikte; ilaç potensi, mikroorganizma duyarlılığı gibi tedavi açısından önemli kriterler hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan değerli farmakodinamik (PD) parametreler vardır. Bunlardan en önemlisi mikroorganizmanın söz konusu antibiyotige duyarlılığı hakkında fikir veren ve *in vitro* olarak hesaplanan minimum inhibitör konsantrasyondur (MİK). Minimum inhibitör konsantrasyon, mikroorganizmanın üremesinin engellendiği en düşük ilaç konsantrasyonudur. Diğer bir önemli PD parametre ise, bakterisidal antibiyotikler için kullanılan ve antibiyotigin bakterileri öldürebildiği minimum konsantrasyonu gösteren Minimum Bakterisidal Konsantrasyondur (MBK) (2).

İlk buldukları yıllardan itibaren; hangi antibiyotigin, ne dozda kullanılacağı belirlemek için PD parametreler kullanılmıştır. Farmakokinetik parametreler ise daha çok, ilacın serum düzeyini takip ederek, antibiyotiklere bağlı toksitenin önüne geçmek amacıyla hesaplanmıştır. Ancak bazı durumlarda; mikroorganizma, konak savunması ve ilacın özellikleri arasındaki karmaşık ilişkiler üzerine kurulu antibakteriyel tedavi için, PK ya da PD parametreler tek başına yeterli gelmemektedir (3).

Farmakokinetik ve farmakodinamik yaklaşımı birleştiren PK/PD konsepti, penisilin keşfinden kısa bir süre sonra, 50'li yıllarda, bu konseptin öncüsü olan Dr. Harry Eagle tarafından

tanımlanmıştır (4–6). Ancak bu gözlemlerin önemi yıllar sonra anlaşılmıştır.

Yetmişler ile doksanların sonu arası PK/PD yaklaşım yeniden gündeme gelmiştir. Bu dönemlerde ve sonrasında, mevcut antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilmesindeki duraklama gibi nedenlerle karşılaşılan tedavi güçlükleri, antibakteriyel ajanların doğru ve etkili bir şekilde kullanımını son derece önemli hale getirmiştir. Son 20 yılda ise, *in vitro* çalışmalar ve hayvan modelleri ile elde edilen verilerin kliniğe yansıtılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (7).

Antibiyotik tedavisinde kullanılan Farmakokinetik/Farmakodinamik parametreler

PK/PD parametrelerden en çok kullanılan üç tanesi; $T > MİK$, $C_{max}/MİK$ ve $EAA/MİK$ 'tir (Şekil 1). Başka ilişkili parametreler olmasına rağmen, bu üçünün sık kullanılmasının sebebi, doz ve doz rejimi seçiminden etkilenmemesidir (8).

$T > MİK$: Yirmi dört saatlik periyotta, ilacın MİK değerinin üzerinde kaldığı sürenin kümülatif yüzdesidir. Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler için kullanılmaktadır.

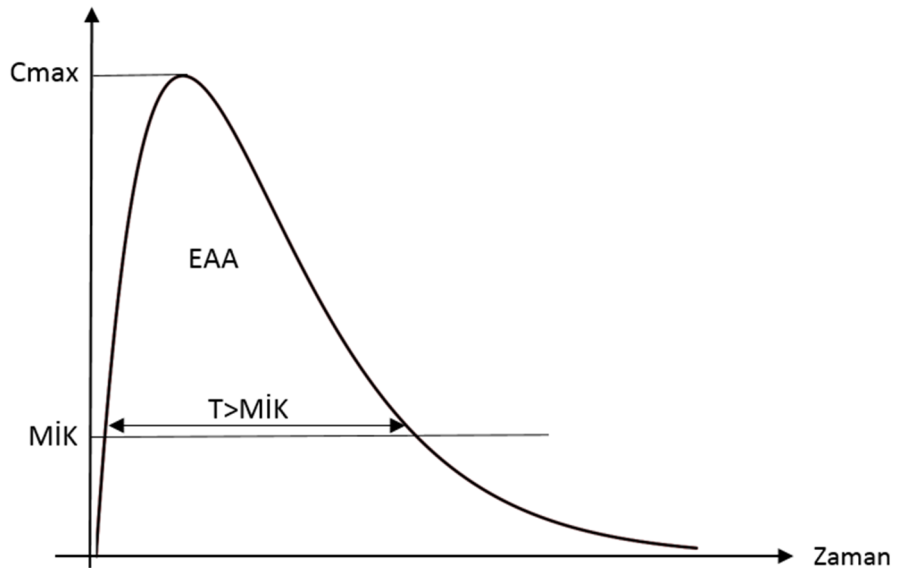
$C_{max}/MİK$: İlacın tepe konsantrasyonunun MİK'e bölünmesi ile elde edilir. Konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler için kullanılmaktadır.

$EAA/MİK$: İlacın konsantrasyon-zaman grafiğinde, 24 saatlik periyotta, eğri altında kalan alanın, MİK'e oranıdır (1). Konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler ve orta-uzamış post-antibiyotik etkiye (PAE) sahip zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler için kullanılmaktadır.

Zaman bağımlı etki

Zaman bağımlı etki ya da konsantrasyon bağımsız etki denildiğinde anlatılmak istenen; antibiyotigin yaptığı öldürmenin, belirli bir konsantrasyondan (genelde MİK'in birkaç katı) sonra konsantrasyon artışına bağlı olmadığı, yani konsantrasyon artsa dahi aynı sürede yaklaşık aynı miktarda bakteriyi öldürdüğüdür. Örnek olarak, beta-laktam

Konsantrasyon



Şekil 1. Serum ilaç konsantrasyonunun zamana göre değişimi. EAA: Eğri altında kalan alan, C_{max} : Serum tepe konsantrasyonu, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, T: Zaman

antibiyotikler genellikle MİK'in 4 katı konsantrasyonda maksimum öldürmeye erişirler ve bunun üzerine çıkıldığında çok az miktarda bakterisidal aktivite artışı görülür (9). Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotiklerde, maksimum öldürmenin gerçekleştiği konsantrasyon sağlandıktan sonra, dozu artırmaktan ziyade o konsantrasyonun üzerinde kalınan süreyi uzatmak daha etkilidir. Bunu yapmak için günlük toplam doz, bölünmüş dozlar halinde verilir (Şekil 2). Zaman bağımlı etki gösteren antibakteriyel ajanlara örnek olarak; beta-laktam grubu antibiyotikler, glikopeptidler, makrolidler ve linezolid verilebilir (Tablo 1). Bu tarz etki gösteren antibiyotikler için en prediktif PK/PD parametresi, $T > MİK$ 'tir. Zaman bağımlı etkide, öldürmenin yavaş olması ve genellikle PAE'nin minimal düzeyde olması nedeniyle, ilaç konsantrasyonu MİK'in altına düştüğü anda bakterilerin yeniden çoğalması ve hatta dirençli subpopulasyonların ortaya çıkması gibi riskler vardır(10,11). Bu risklerin minimuma indirilmesi için, ilaç konsantrasyonunun MİK'in üzerinde olduğu sürenin ($T > MİK$), doz aralığının en az %40-50'sini kapsamaması gerekir (12).

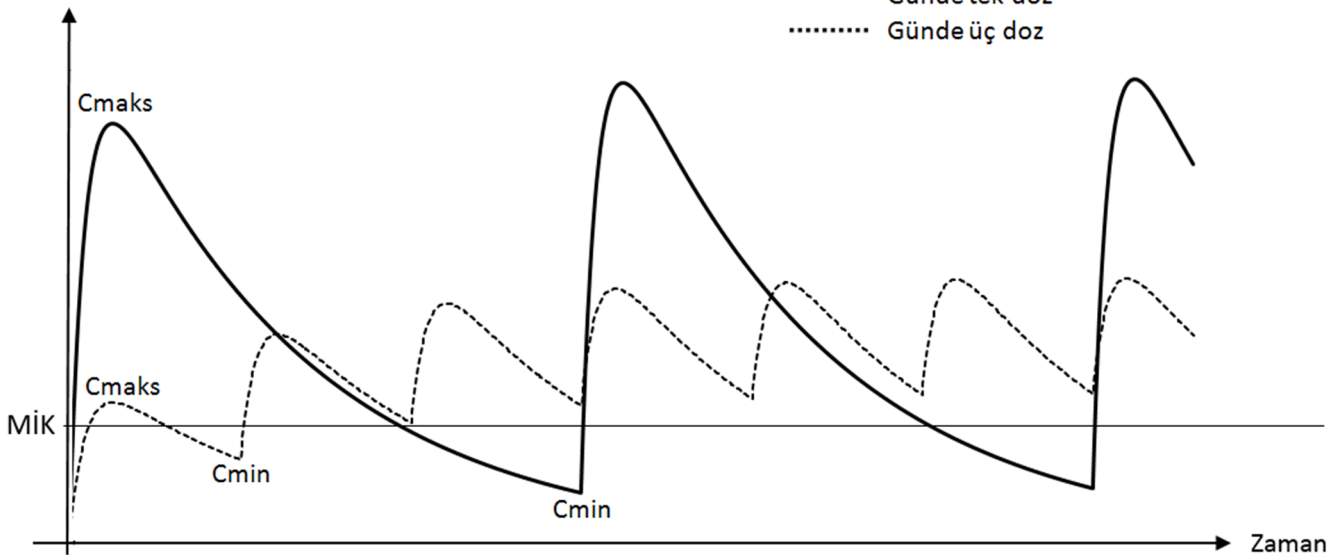
Bu alandaki ilk çalışmaları yapan Eagle, kemirgenler üzerinde yaptığı deneyler ile penisilin bakterisidal etkisinin zamana bağlı paternini tanımlamıştır (4,6). Bu gözlemlerin klinik açıdan önemini de fark etmiş ve penisilin için sürekli infüzyonun hızlı tedavi sağlamada en etkili yol olduğunu, aynı zamanda hastayı daha yüksek dozlarda ilaç kullanmaktan ve dolayısıyla toksik etkilerden koruyacağını belirtmiştir (5).

Eagle'ın, penisilin ile yaptığı çalışmalardan yıllar sonra beta-laktam antibiyotiklerin PK/PD parametreleri ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. *Escherichia coli*'ye karşı sefalosporinlerin kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada MİK'in üzerinde kalınan süre artınca bakterisidal etkinin de arttığı, maksimum etkinin MİK'in 4 katı konsantrasyonda görüldüğü ve bunu geçen konsantrasyonlarda bakteri sayılarının azalmasında belirgin bir artış olmadığı bildirilmiştir (13). Yine sefaperazonun dört farklı doz rejiminin kullanıldığı bir çalışmada, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha sık aralıklarla verilen daha küçük dozların, daha yüksek $T > MİK$ değerleri sağladığı ve bakteriyel tekrar-çoğalmayı önlemede

Nötropenik fareler kullanılarak yapılan iki farklı çalışmada, 24 saat içinde bakteri miktarındaki değişim ile antibiyotiklerin etkililiği değerlendirilmiş ve bu etkililikle ilişkili en önemli farmakokinetik parametrenin $T > MİK$ olduğu gösterilmiştir (15,16). Klinikte ise febril nötropenik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada karbenisiline ek olarak, sürekli ve aralıklı olarak infüzyon yoluyla verilen sefamandol karşılaştırılmıştır. Toplamda 235 enfeksiyon içinde sürekli sefamandol infüzyonu alan hastalarda %65, aralıklı sefamandol infüzyonu alan hastalarda %57 oranında tedavi başarısı elde edilmiştir. Ayrıca derin granülositopenisi olan hastalarda sürekli infüzyon, aralıklı infüzyona göre belirgin olarak, %65'e %21 oranla, daha etkili bulunmuştur (17).

Peetermans ve ark. (18) *in vitro* olarak *S. aureus*'u, vankomisin ve teikoplanin'in çeşitli dozlarına 3 saat boyunca maruz bıraktığı bir çalışmada, konsantrasyon bağımlı etki sadece MİK'in altındaki konsantrasyonlarda görülmüştür. MİK'in üzerindeki konsantrasyonlarda ise öldürme hızında artış saptanmamıştır. Vankomisin hakkında daha az veri olması nedeniyle, beta-laktam antibiyoti-

Konsantrasyon



Şekil 2. Günde tek doza (düz çizgi) karşılık, günde üç dozun (kesikli çizgi); serum ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği.

Günlük toplam doz tek seferde verilerek, yüksek Cmaks konsantrasyonları elde edilebilirken; aynı günlük toplam doz, bölünmüş dozlar halinde verildiğinde yüksek Cmin konsantrasyonları elde edilebilir ve $T > MİK$ artırılabilir.

daha etkili olduğu gösterilmiştir (14).

tiklerden yola çıkarak, T>MİK'in vankomisin için de önemli bir parametre olacağı düşünülmüştür. Ancak vankomisin tedavisinde, genellikle Cmin değerinin MİK'in üzerinde olması ve T>MİK parametresinin çoğu zaman %100'e ulaşması sebebiyle, bu parametre doz ayarlamada faydasız hale gelmektedir. Bununla birlikte, EAA/MİK'in tedavi sonuçlarına etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Vankomisinin etkililiği ile EAA/MİK değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada başarılı tedavilerin ortalama EAA/MİK değeri 491, başarısız tedavilerinki ise 306 bulunmuş ve bu noktadan hareketle vankomisin tedavisi için EAA/MİK değerinin 400'ün üstünde tutulması önerilmiştir (19). *S.aureus* bakteriyemisi tedavisi için vankomisin kullanılan hasta grubunda yapılan bir kohort çalışmasında EAA/MİK oranının 373'den büyük olması azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (20). Ayrıca klinik uygulamalar için, Cmin'in, MİK'in üzerinde tutulması genel olarak önerilmektedir (21). Bununla birlikte yapılan bir meta analizde Cmin değerinin 15mg/L'nin üzerinde olması vankomisin neden olduğu nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (22). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) tedavisinde vankomisin kullanıldığı diğer bir çalışmada EAA/MİK'in 430'un altında olmasının tedavi başarısızlığı için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (23). Enfektif endokardit için ise, vankomisin tedavisinin retrospektif olarak değerlendirildiği ve etkenin MRSA olduğu bir çalışmada; EAA/MİK'in 600'ün altında olması başarısızlıkla ilişkilendirilmiştir (24). Klinikte ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, teikoplani-nin zaman bağımlı etki gösterdiği ve Cmin'in, MİK'in üzerinde olmasının tedavi başarısıyla bağlantılı bir farmakodinamik parametre olduğu gösterilmiştir (25–27).

Stafilokok enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, hastalar günde iki kez 600 mg linezolid ile tedavi edilmiş ve birçok olguda yeterli serum konsantrasyonuna ulaşılmıştır (28). Buna rağmen özellikle yoğun bakım hastala-

rında görülen patofizyolojik değişiklikler nedeni ile farmakokinetik karakterde önemli değişiklikler olması, yeni doz rejimlerinin ayarlanmasını gerekli kılmıştır. Kritik hastalarının %10-30'unda, patojen linozelide duyarlı olduğu halde, tedavi başarısı sağlanamamıştır (29). Yoğun bakım hastalarında; %80 stafilokok eradikasyonu elde etmek için, linezolid tedavisinde EAA/MİK oranının 120.5 olması gerektiği bulunmuştur (30).

Yoğun bakım hastalarında, 8 farklı beta-laktam antibiyotüğün doz rejimini belirlemek için yapılan bir çalışmada enfeksiyonu olan 248 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %16'sında, T>MİK değeri %50'nin altında kalmış ve bu gruptaki tedavi başarısı, diğer hastalara göre, %32 daha düşük bulunmuştur (31).

Akut bakteriyel deri enfeksiyonları tedavisinde kullanılan seftrolin fosamil'in, 526 hasta üzerinde değerlendirildiği faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarda, mikrobiyolojik yanıt ile T>MİK arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (32).

Gram negatif etkenli nozokomiyal pnömoni için seftazidim tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada; T>MİK'in, başarılı mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar için prediktif olduğu ve istenilen sonuçları elde etmek için T>MİK değerinin %45'in üzerinde tutulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (33). Seftazidim ve sefepim'in, ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi için kullanıldığı bir çalışmada, T>MİK'in %53'ten büyük olmasının klinik başarı için prediktif olduğu bulunmuştur (34).

Yapılan çeşitli çalışmalarda beta-laktam antibiyotiklerin, kısa süreli infüzyonuna karşı uzatılmış veya sürekli infüzyonu değerlendirilmiştir. Uzatılmış veya sürekli infüzyon uygulananlarda, kısa süreli infüzyon uygulananlara göre daha yüksek klinik tedavi başarısı ve daha düşük mortalite oranları görülmüştür (35–38).

Konsantrasyon bağımlı etki

Aminoglikozidler, florokinolonlar gibi konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösteren ilaçlarda (Tablo 1), bakterisidal etki Cmaks'ta maksimumdur (39–41). İlacın konsantrasyonu düştükçe, bakterisidal etkililik de düşer. Bu nedenle konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotiklerle tedavide amaç yüksek bir tepe değeri elde etmektir, bunu sağlamak için günlük toplam doz tek seferde verilir (Şekil 2). Bu tepe değerinin en az MİK'in 10 katı olması gerektiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (42–44). Konsantrasyon bağımlı patern için Cmaks/MİK parametresi prediktif bulunmuştur. Ayrıca konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibakteriyel ajanların post-antibiyotik etkileri genellikle uzun olduğu ve bu etki de toplam ilaç miktarıyla ilişkili olduğu için, EAA/MİK de prediktif değer olarak kullanılabilir. Bu parametrenin incelendiği çalışmalarda; aminoglikozidler ve florokinolonlar için EAA/MİK değerinin Gram (-) basillere karşı en az 100 ile 125 arası, florokinolonlar için *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı en az 25 ile 30 arası olması gerektiği gösterilmiştir (40,45–47).

Aminoglikozidler, toksisite riski sebebiyle, serum konsantrasyonları klinikte sıkça

Tablo 1. Zaman bağımlı ve konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler.

Zaman Bağımlı Etki Gösterenler	Konsantrasyon Bağımlı Etki Gösterenler
Penisilinler (T>MİK) Sefalosporinler (T>MİK) Karbapenemler (T>MİK) Monobaktamlar (T>MİK) Linezolid (EAA/MİK) Klindamisin (EAA/MİK) Vankomisin (EAA/MİK)	Aminoglikozidler (Cmaks/MİK, EAA/MİK) Florokinolonlar (Cmaks/MİK, EAA/MİK) Metronidazol (Cmaks/MİK, EAA/MİK) Daptomisin (Cmaks/MİK, EAA/MİK)

ölçüldüğü için, bu alanda hakkında en fazla fikir sahibi olunan antibiyotiklerdendir. Kashuba ve arkadaşlarının (48) hastane kaynaklı pnömoni hastaları üzerinde yaptığı, bu alandaki önemli bir çalışmada, aminoglikozid tedavisinde Cmaks/MİK değerinin 10 veya daha yüksek olmasının, ateş ve lökosit sayısı baz alındığında, %90 klinik başarı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalar sayesinde aminoglikozidlerin günde tek doz olarak kullanılması standart tedavi haline gelmiştir (49–52). Aminoglikozidlerin toksik etkilerinin, günlük dozun tek bir doz halinde verilmesini sınırlayacağına inanılsa da, hayvan modellerinden ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler; yüksek tepe konsantrasyonları ve sonrasında daha uzun MİK altı konsantrasyonların, düşük tepe fakat MİK'in üzerinde daha uzun süreye sebep olan konsantrasyonlardan daha fazla nefrotoksisiteye neden olmadığını göstermiştir (53).

Florokinolonlar söz konusu olduğunda ise; PK/PD ölçümleriyle, hasta yanıtlarını ilişkilendiren ilk çalışmalardan biri, Forrest ve arkadaşlarının (45), Gram (-) basil ağırlıklı, hastane kaynaklı pnömoni hastalarında siprofloksasin tedavisini değerlendirdikleri çalışmadır. Bu çalışmaya göre EAA/MİK klinik ve mikrobiyolojik

açından prediktif bulunmuş ve EAA/MİK, 124 ve üzeri olduğunda tedavi başarısının arttığı gösterilmiştir. Solunum yolu, deri ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi açısından levofloksasini değerlendiren bir başka çalışmaya göre, en prediktif değer Cmaks/MİK bulunmuş ve bu parametrenin en az 12.2 olmasının, hem klinik hem de mikrobiyolojik sonuçlar yönünden optimal olduğu gösterilmiştir (44). Hastane kaynaklı pnömoni tedavisinde kullanılan levofloksasinin incelendiği bir çalışmada, EAA/MİK'in 87 ve üzeri olmasının, Gram (-) basil eradikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

Daptomisin, çoklu ilaç direnci gösteren Gram (+) patojenlere karşı hızlı ve güçlü etki gösterebilen bir antimikrobiyal ajandır (55). Daptomisin ile yapılan *in vivo* çalışmalarda, antimikrobiyal etkililik açısından, en prediktif parametrelerin EAA/MİK ve Cmaks/MİK olduğu belirlenmiş ve bakterisidal etki sağlayabilmek için gereken EAA/MİK oranlarının; MRSA için 171-442, enterokok türleri için 38-157 olması gerektiği gösterilmiştir (56,57). Ayrıca günlük toplam dozun tek doz halinde verilmesinin, daptomisinin etkililiğini düşürmeden toksisite riskini azalttığı ileri sürülmüştür (58,59).

Sonuç

Antibiyotiklerin etkili bir şekilde kullanılması; tedavi yönünden başarılı sonuçlar elde edilmesi, ilaç kaynaklı toksisitenin minimuma indirilmesi, tedavi masraflarının ve hastanede yatış sürelerinin azaltılması ve antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. İdeal antibakteriyel tedavi stratejilerinin belirlenmesinde PK/PD parametrelerinin önemi; *in vitro* çalışmalar, hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler için, T>MİK'in doz intervalının %40-50'sinden fazlasını kapsaması, konsantrasyon bağımlı etki gösterenler için ise, Cmaks/MİK'in 10 ve üzeri olması gerektiği, hayvan modellerinde gösterilmiş ve kliniğe başarılı bir şekilde yansıtılabilmiş yaklaşımlardır. PK/PD kavramların geliştirilmesi ve rutin uygulama haline getirilmesi yönünde çalışmalar sürmektedir.

Teşekkür

Şekil 1 ve Şekil 2'yi oluştururken, hazırladıkları "Farmakokinetik Simülasyon Programı"ni kullanmamıza izin veren Prof. Dr. H. Ongun Onaran ve Doç. Dr. Kemal Sayar'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. "Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update". J Antimicrob Chemother 2005; 55(5):601–7
- Vaddady PK, Lee RE, Meibohm B. "In vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models in anti-infective drug development: focus on TB". Future Med Chem 2010; 2(8): 1355–1369
- McKinnon PS, Davis SL. "Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(4):271–88
- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. "The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and Treponema pallidum". J Bacteriol 1950; 59(5):625–43
- Eagle H, Fleischman R, Levy M. "Continuous' vs. 'discontinuous' therapy with penicillin; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy". N Engl J Med 1953; 248(12):481–8
- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. "Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin". Am J Med 1950; 9(3):280–99
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. "Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore". Clin Infect Dis 2007; 44(1):79–86
- Frimodt-Møller N. "How predictive is PK / PD for antibacterial agents?" Int J Antimicrob Agents 2002; 19:333–9
- Vogelman B, Craig WA. "Kinetics of antimicrobial activity". J Pediatr 1986; 108(5):835–40
- Ingerman MJ, Pitsakis PG, Rosenberg AF, Levison ME. "The Importance of Pharmacodynamics in Determining the Dosing Interval in Therapy for Experimental Pseudomonas Endocarditis in the Rat". J Infect Dis 1986; 153(4):707–14
- Craig WA. "Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid". Infect Dis Clin North Am 2003; 17(3):479–501

12. Levison ME, Levison JH. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents". *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(4):791–815
13. Nishida M, Murakawa T, Kamimura T, Okada N. "Bactericidal Activity of Cephalosporins in an In Vitro Model Simulating Serum Levels". *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(1):6–12
14. Zinner SH, Dudley MN, Gilbert D, Matthew B. "Effect of dose and schedule on cefoperazone pharmacodynamics in an in vitro model of infection in a neutropenic host". *Am J Med* 1988; 85(1):56–8
15. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al. "Correlation of Antimicrobial Pharmacokinetic Parameters with Therapeutic Efficacy in an Animal Model". *J Infect Dis* 1988; 158(4):831–47
16. White CA, Toothaker RD, Smith AL, Slattery JT. "In vitro evaluation of the determinants of bactericidal activity of ampicillin dosing regimens against *Escherichia coli*". *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(7):1046–51
17. Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V. "A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients". *Am J Med* 1979; 67(4):608–16
18. Peetermans WE, Hoogeterp JJ, Hazekamp-van Dokkum AM, van den Broek P, Mattie H. "Antistaphylococcal activities of teicoplanin and vancomycin in vitro and in an experimental infection". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(10):1869–74
19. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. "Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*". *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 (Suppl 2):S4–9
20. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, et al. "Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia". *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4):1654–63
21. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. "Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists". *Clin Infect Dis* 2009; 49(3):325–7
22. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. "Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter". *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2):734–44
23. Jung Y, Song K-H, Cho J eun, et al. "Area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia". *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(2):179–83
24. Casapao AM, Lodise TP, Davis SL, et al. "Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis". *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6):2978–85
25. Wilson APR, Grüneberg RN, Neu H. "A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA". *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4:1–30
26. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ESR, Reed V. "Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome". *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(6):835–41
27. Chambers HF, Kennedy S. "Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(4):510–4
28. Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Del Tacca M. "Pharmacological Issues of Linezolid". *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(7):439–47
29. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. "Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme". *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(15):1411–23
30. Dong H, Xie J, Wang T, et al. "Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients". *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(3):259–64
31. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. "DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current Beta-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?" *Clin Infect Dis* 2014; 58(8):1072–83
32. Bhavnani SM, Hammel JP, Van Wart SA, et al. "Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for efficacy of ceftaroline fosamil in patients with acute bacterial skin and skin structure infections". *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(1):372–80
33. Muller AE, Punt N, Mouton JW. "Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia". *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(4):900–6
34. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. "Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia". *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(3):1359–64
35. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. "Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis". *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):272–82
36. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. "Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections". *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(7):2907–12
37. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. "Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial". *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):236–44
38. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. "Clinical Outcomes with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-Analysis". *PLoS One* 2015; 10(1):e0116769
39. Drusano GL. "Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination". *Scand J Infect Dis* 1990; 74(Suppl): 235–48

40. Lode H, Borner K, Koeppel P. "Pharmacodynamics of Fluoroquinolones". *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):33-9
41. Abdelraouf K, Linder KE, Nailor MD, Nicolau DP. "Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: part II Gram-negative bacteria". *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13(7):705-14
42. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. "The Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Mortality in Patients with Gram-Negative Bacteremia". *J Infect Dis* 1984; 149(3):443-8
43. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. "Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration". *J Infect Dis* 1987; 155(1):93-9
44. Preston SL. "Pharmacodynamics of Levofloxacin". *JAMA* 1998; 279(2):125
45. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. "Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients". *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(5):1073-81
46. Woodnutt G. "Pharmacodynamics to combat resistance". *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl T1): 25-31
47. Lister PD. "Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*". *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6):811-8
48. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. "Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria". *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(3):623-9
49. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. "Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients". *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(3):650-5
50. Hatala R. "Once-Daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults". *Ann Intern Med* 1996; 124(8):717-25
51. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. "A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses". *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(4):645-63
52. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. "Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients". *Intensive Care Med* 2002; 28(7):936-42
53. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. "Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity". *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(7):1549-55
54. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al. "Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia". *J Infect Dis* 2004; 189(9):1590-7
55. Vidailac C, Rybak MJ. "Daptomycin: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Dose Optimization." In: Vinks A., Derendorf H., Mouton J. eds. *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Springer, New York, NY; 2014. p:381-99
56. Safdar N, Andes D, Craig WA. "In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin." *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1):63-8
57. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolau DP. "Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model." *J Antimicrob Chemother* 2003; 405-11
58. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, et al. "Once-Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety." *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11): 2948-53
59. Kosmidis C, Levine DP. "Daptomycin: pharmacology and clinical use." *Expert Opin Pharmacother* 2010; 615-25

P2X₇ Reseptörü Aracılı Hücre Membran Geçirgenlik Artışı

P2X₇ Receptor Mediated Increase In Cell Membrane Permeability

Şerife Cankurtaran-Sayar¹, Kemal Sayar²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Pürinerjik reseptörler P2X ve P2Y olmak üzere iki ana aileden oluşmaktadır. P2Y reseptörleri G-proteini kenetli reseptörler (GPKR), P2X reseptörleri seçici olmayan katyon kanallarıdır. P2X reseptörlerinin 7 üyesinden biri olan P2X₇ reseptörü immün hücreler başta olmak üzere birçok tip hücrede bulunmaktadır. IL-1 β salınımı, kaspaz aktivasyonu gibi hücre içinde birçok sinyal yolağını aktive etmekle beraber, diğer üyelerden farklı olarak membranda büyük bir geçirgenlik aktive etmektedir. Membran geçirgenliğini incelemek için spektroskopik ve elektrofizyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Büyük geçirgenliğin mekanizmasını açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunlardan biri P2X₇ kanalının genişleyerek büyük moleküllere geçirgen hale geldiği, diğeri ise geçirgenliğin başka bir protein aracılığıyla olduğudur. P2X₇ reseptörü inflamasyon, ağrı, kanser ve Alzheimer gibi birçok hastalıkta rolü olduğu gösterilen bir reseptör olduğu için antagonistleri ve modülatörleri iyi birer ilaç hedefi olarak görülmektedir. Aktivasyon mekanizmasının aydınlatılması da birçok hastalığın tedavisi için önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: P2X₇ Reseptörü, Membran Geçirgenliği, YoPro-1, Lusifer Yellow

Purinergetic receptors consist of two main families; P2X and P2Y. P2Y receptors are G protein coupled receptors (GPCR), whereas P2X receptors are non-selective cation channels. P2X₇ receptors which is a member of P2X receptors, have been found myriad types of cells including immune cells. The activation of this receptor leads to IL-1 β release and caspase activation as well as an increase in membrane permeability to big molecules. Spectroscopic and electrophysiologic methods have been used to investigate membrane permeability. Different hypotheses have been proposed as an explanation for big permeability. One of them proposes that P2X₇ channel itself dilates and becomes permeable to big molecules, whereas the other proposes participation of another channels to big permeability. Since it has been demonstrated that P2X₇ receptor has a role in many disease processes including inflammation, pain, cancer and Alzheimer's disease, its antagonists and modulators have been regarded as a good drug target. The uncovering of its activation mechanism is important for treatment of many diseases.

Key Words: P2X₇ Receptor, Membrane Permeability, YoPro-1, Lucifer Yellow

Hücre içinde serbest enerji kaynağı olarak kullanılan ATP'nin hücre dışına çıktığında hücre membranındaki reseptörlere bağlanarak hücresel yanıtlar oluşturduğu ilk olarak Burnstock ve arkadaşları(1) tarafından 1970 yılında gösterilmiştir. ATP hücre dışına hücre hasarıyla, veziküler taşınmayla veya veziküler olmayan taşınmayla çıkabilmektedir (2). Hücre dışı ATP ve metabolitlerini tanıyan pürinerjik reseptörlerin P1, P2X ve P2Y olmak üzere üç alt sınıfı vardır. P1 reseptörleri adenosin reseptörleridir ve adenosinle aktive olurlar. A₁, A_{2a}, A_{2b}, A₃ olarak 4 alt tipi bulunmaktadır. P2 reseptörleri ise P2X ve P2Y olmak üzere iki alt aileye ayrılırlar. P2Y reseptörleri G-proteini

kenetlidirler ve metabotropik reseptörlerdir. P2Y_{1,2,4,6,11,12,13,14} olarak 8 alt tipi bulunmaktadır. P2X reseptörleri seçici olmayan ligand kapılı katyon kanallarıdır ve iyonotropik reseptörlerdir. P2X_{1,2,3,4,5,6,7} olarak 7 alt tipi bulunmaktadır (3,4,5). P2X reseptörleri hücre membranını iki kez geçen alt ünitelerin üçünün bir araya gelmesiyle oluştuğu gösterilmiştir. Herbir alt ünitenin amino ucu ve karboksi ucu hücre içine bakmaktadır P2X₇ hariç diğer P2X reseptörlerinin uzunluğu 379-472 aminoasit arasındadır. (6,7).

P2X ailesinin son üyesi olan P2X₇ reseptör cDNA' sı 1996' da Surprenant ve arkadaşları (8) tarafından fare beyininden klonlanmıştır. Ailenin diğer üyelerine

Geliş Tarihi: 23.10.2016 • Kabul Tarihi: 22.02.2018

İletişim

Doç. Dr. Kemal Sayar

E-posta: kemalsayar@yahoo.com

Tel: 0 535 690 10 95

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Morfoloji Binası 1. Kat Sıhhiye / Ankara

benzer şekilde hücre içi amino ve karboksil uçları, kanalı oluşturduğu düşünülen iki transmembran bölgesi ve hücre dışında yer alan büyük bir nükleotid bağlanma bölgesi bulunur. Bununla beraber diğer üyelerden en önemli yapısal farklılığı, sistein aminoasidi bakımından zengin karboksil ucunun diğerlerinden çok daha uzun olmasıdır. P2X₇ reseptörü 595 aminoasit uzunluğundadır (8).

P2X₇ reseptörleri vücutta yaygın bir dağılım göstermektedir. Bağışıklık sistemine ait hücreler (makrofajlar, dentritik hücreler, lenfositler, osteoklastlar, mast hücreleri, eozinofiller) ve sinir sisteminin destek hücrelerinde (mikroglia, astrositler, oligodentrositler, Schwann hücreleri) çok miktarda bulunur. Bu hücre türlerinin yanı sıra osteoblastlar, fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleri ve bazı nöron türlerinde de buldukları gösterilmiştir (9).

Bu yaygın dağılımdan öngörülebileceği gibi, P2X₇'nin bir çok inflamatuvar, immün, nörolojik ve kas-iskelet hastalığı ile ilişkili olabileceğini düşündüren insan doku ve hayvan model çalışmaları mevcuttur. Bu hastalıklar arasında şunlar sayılabilir: multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, kanser, iskemi, nöropatik ve inflamatuvar ağrı, romatoid artrit, glomerulonefrit, pulmoner fibrozis ve graft-versus-host hastalığı (9).

P2X₇ reseptörlerinin aktivasyonu hücre membranının depolarizasyonu ve hücre içi Ca²⁺ artmasının yanı sıra çok sayıda hücre içi sinyal yolağının aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu sinyal yolaqları; kaspaz-1 içeren inflamazom NLRP3'ün aktivasyonu ve bunu takiben proinflamatuvar bir sitokin olan interleukin-1 (IL-1 β) ve benzer sitokinlerin işlenmesi ve saliverilmesi, reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (NOS) bileşiklerinin oluşumu, proteaz aktivasyonu ve saliverilmesi, prostaglandin oluşumu ve saliverilmesi, nükleer faktör-kappaB (NF κ B) gibi bazı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, fagositoz, hücre proliferasyonu ve apoptoz olarak sıralanabilir (10).

Agonistleri

P2X₇ reseptörünü tam bir seçicilikle aktive edebilen bir agonist bulunmakla birlikte dört özellik P2X₇ reseptörlerinden kaynaklanan akımların diğer P2X reseptörlerinden kaynaklanan akımlardan ayrılmasını sağlar (11):

- 1) ATP'nin en düşük potense sahip olduğu P2X reseptörü P2X₇ reseptörüdür. P2X₇ reseptörünü aktive edebilmek için 100 μ M ve üstünde ATP konsantrasyonu gerekir.
- 2) 2',3'-(benzoyl-4-benzoyl)-ATP (BzATP), P2X₇ reseptörü için seçici olmamakla birlikte, ATP'den yaklaşık 10-30 kat daha potenslidir.
- 3) ATP ve BzATP'nin etkisi hücre dışı iki değerli iyonların (Ca²⁺ ve Mg²⁺) azaltılmasıyla artar.
- 4) Aynı agonistin tekrarlayan uygulamaları ile akımların zaman seyirleri ve büyüklükleri değişir.

ATP analogu olan agonistler 2MeSATP, ATP γ S ve ADP ise ATP'den çok daha az etkin bulunurken α 3meATP ve β 3meATP hemen hemen etkisizdir (12).

Antagonistleri

P2X₇ reseptörü yaygın olarak kullanılan P2X reseptör antagonisti olan suramine duyarsızdır. Diğer P2X antagonisti olan NF279, PPDAS, Brilliant G ve oxATP ile inhibe edilebilmektedir. Ancak bu antagonistler seçici olmadıklarından, gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda kullanılmak üzere farklı firmalar tarafından seçici ve etkili antagonistler sentezlenmiştir. Bunlardan, temel bilim çalışmalarında yaygın olarak kullanılanları, parantez içinde sentezleyen firmanın adıyla beraber A438079 (Abbot), A740003 (Abbot), A804598 (Abbot), A839977 (Abbot), AZ1060612 (AstraZeneca), AZ11645373 (AstraZeneca) ve GW791343 (GlaxoSmithKline)'tür. Bu antagonistler nanomolar konsantrasyon aralığında potense sahiptir ve P2X₇ için diğer P2X alt tipleriyle karşılaştırıldığında yüksek seçicilik göstermektedirler (10,12-19).

P2X₇ reseptör aktivasyonu ve hücre membran geçirgenliği

Seçici olmayan bir katyon kanalı olan P2X₇'nin aktivasyonu, bu özellikteki bir iyon kanalından beklendiği gibi, hücre membranını hızla Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ iyonlarına geçirgen hale getirir. Bu klasik geçirgenlik artışına ek olarak, P2X₇'nin tekrarlayan veya uzun süreli agonist uyarıları hücre membranının yaklaşık 900 Da' a kadar büyük moleküllere geçirgen hale gelmesine yol açar (11).

Büyük moleküllere geçirgenlik artışı ölçmek için elektrofizyolojik yöntemler ve spektroskopik yöntemler kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik yöntemlerde, hücre dışı ortamda genellikle Na⁺ iyonu büyük bir katyon olan NMDG⁺ ile yer değiştirilmektedir. Agonist uygulamasını takiben oluşan NMDG⁺ geçirgenliğinin artışı P2X₇ reseptörünün aktive ettiği büyük geçirgenliğin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Spektroskopik yöntemlerde ise, YO-PRO-1 gibi membranı geçemeyen floresan moleküller kullanılmaktadır. YO-PRO-1 DNA'ya bağlandığında floresans veren bir moleküldür. Agonist uygulamasından sonra hücre içindeki floresans artışı P2X₇ reseptör aktivasyonunun bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir.

P2X₇ reseptör aktivasyonu ile oluşan büyük geçirgenliğin basitçe kanalın genişlemesiyle mi yoksa başka kanalların ikincil aktivasyonu ile mi olduğu; tek bir yolak mı yoksa farklı hücre ve koşullarda ayrıştırılabilen birden fazla yolak mı olduğu araştırılmakta olan bir konudur (11). Membranı geçemeyen büyük bir katyon olan NMDG⁺ geçirgenliği ile ikinci faz geçirgenliğin oluşma kinetiğinin, her ikisinin de iyon akımlarına göre bir kaç saniyelik gecikmeyle başlaması; ATP ve BzATP'nin etkili konsantrasyonlarının benzerliği, hücre dışı Mg²⁺ iyon konsantrasyonu artışının her ikisini de baskılaması; büyük geçirgenliğin, P2X₇ reseptörünün küçük katyonlara geçirgen porunun genişlemesiyle oluştuğu fikrini ön plana çıkarmaktadır

(18, 20). Diğer yandan, calmidazolium adlı kimyasalın ilk faz hızlı katyon akımını etkilemezsen YO-PRO-1 girişini inhibe etmesi; büyük geçirgenliğin başka kanalların aktivasyonu ile oluştuğunu düşündürmektedir (19). Ancak farklı iki yöntemle elde edilen bilgilerin kıyaslanmasında unutulmaması gereken nokta ölçüm sürelerinin genellikle farklı olduğudur. Elektrofizyolojik yöntemlerde agonist uygulamasını izleyerek 10-15 saniyelik gözlemler yapılırken, spektroskopik yöntemlerde dakikalar boyunca gözlem yapılmaktadır. Farklı sürelerde yapılan bu gözlemler araştırmacıların isabetli yorum yapmasını zorlaştırmaktadır.

P2X₇ reseptörünün aktivasyonu ile hücre membranının büyük moleküllere geçirgen hale gelmesi, P2X₇ reseptörünün zamanla genişleyerek anyon ve katyonlar arasında seçicilik göstermeyen bir kanala dönüştüğü, anyon ve katyonlar arasında seçicilik göstermeyen başka bir kanala aktive ettiği veya basitçe hücre membranındaki bir hasar şeklinde yorumlanabilir. Ancak anyonik floresan moleküllerin kullanıldığı bir çalışmada J774 fare makrofaj hücre serisinin ATP ile uyarılmasıyla, hücre membranının 831 Da veya daha küçük olan Lucifer Yellow, 6-karboksifloresin ve pentakarboksilat fura-2' ye geçirgen hale gelirken, daha büyük moleküller olan Ewans blue, floresein-falloidin konjugatı ve 4100 Da ağırlığındaki floresein-dextran konjugatını geçirmediği gözlenmiştir (21). Son yıllardaki bazı çalışmalar da anyonik ve katyonik büyük molekül geçirgenliklerinin farklı yollardan olabileceğini düşündürmektedir (22, 23). Cankurtaran-Sayar ve arkadaşlarının (23) çalışmasında, P2X₇ reseptörlerini endojen olarak ifade eden fare makrofajı kökenli RAW 264. 7 hücreleri ve sıçan P2X₇ sini egzozen olarak ifade eden insan böbrek epitel hücre serisi olan HEK-293 hücrelerinde (HEK-rP2X₇), ATP uyarısı sonucu pozitif yüklü (YO-PRO-1) ve negatif yüklü (Lucifer Yellow) floresan moleküllerin hücre içine girişi incelenmiştir. HEK-rP2X₇ hücrelerinde, Ca²⁺ varlığında ATP ile uyarıldığında hem YO-PRO-1'in hem de Lucifer Yellow' un hücre

içine girdiği gözlenmiştir. Bu durum seçici olmayan bir geçirgenliği destekliyor gibi görünmekle birlikte, hücre dışı ortamdan Ca²⁺ uzaklaştırıldığında YO-PRO-1 girişinde belirgin bir değişiklik olmaksızın Lucifer Yellow girişinin ortadan kalkması, bu iki geçirgenliğin farklı mekanizmalarla olduğunu ortaya koymuştur. HEK-rP2X₇ hücrelerinde hücre içi Ca²⁺ bir iyonofor ile artırıldığında Lucifer Yellow girişinin olması fakat YO-PRO-1 girişinin olmaması, bu hücrelerde Lucifer Yellow girişinin P2X₇ reseptör aktivasyonunun doğrudan bir sonucu olmayıp hücre içi Ca²⁺ artışına ikincil olduğunu göstermiştir. RAW 264. 7 hücrelerinde ise hücre dışı ortama Ca²⁺ eklenmediği koşullarda P2X₇ reseptörlerinin aktivasyonu ile hem YO-PRO-1'in hem de Lucifer Yellow' un hücre içine girdiği gözlenmiştir. Bu hücrelerde hücre dışı ortama Ca²⁺ eklenmesi HEK-rP2X₇ hücrelerinden farklı olarak Lucifer Yellow girişinin azalmasına yol açmıştır. Bu gözlemler P2X₇ reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan boya girişinin anyonik ve katyonik moleküller için farklı mekanizmalarla olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada ATP uyarısının ardından bazı RAW 264. 7 hücrelerinin pozitif yüklü boyayı alırken Lucifer Yellow' u almaması aynı hücre tipinde bile negatif yüklü boya girişine kenet bakımından farklılıklar olabileceğini göstermektedir (23). Schachter ve arkadaşlarının çalışmasında da (22), ATP uyarısıyla makrofajlara hem katyonik hem de anyonik floresan moleküllerin girdiği, P2X₇ ifade edilmiş HEK-293 hücrelerine ise sadece katyonik moleküllerin girdiği gözlenmiştir. Bütün bu bulgular, P2X₇ reseptörünün aktivasyonu ile görülen membran geçirgenliğinin anyonlar ve katyonlar için net bir seçicilik gösterdiğini ortaya koymakta ve aktivasyon mekanizmasının araştırılmasını önemli kılmaktadır.

P2X₇ reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan membran geçirgenliklerine aracılık etmesi muhtemel kanallar

Hücre membranında bulunan ve aktivasyonu ile büyük bir geçirgenliğe yol

açan kanalların P2X₇ reseptörü aracılı geçirgenlikle ilişkili olma olasılıkları bulunmaktadır. Bunlar; konneksin hemikanalları, panneksin-1, plazma membran voltaj bağımlı anyon kanalı (p1-VDAC), maksi anyon kanalı, transient reseptör potansiyel vaniloid-1 (TRPV1), transient reseptör potansiyel anquirin-1 (TRPA1), maitotoksinle indüklenen por ve hücre içi Ca²⁺ artışının indüklediği porlardır (24). Bu kanallar veya porlar arasında P2X₇ ile ilişkisi çok daha fazla incelenmiş olan konneksin 43 ve panneksin-1 ile ilgili bilgiler aşağıda kısaca sunulmuştur.

Konneksin hemikanalları: Konneksinler gap junction'larda yer alan ve karşı karşıya gelerek komşu iki hücrenin sitoplazmaları arasında köprü oluşturarak küçük metabolitler ve ikinci habercilerin paylaşımına olanak veren yüksek geçirgenlikli kanallardır (25). Komşu hücredeki karşılığı ile kompleks oluşturamış Cx43 konneksin hemikanallarının P2X₇ aracılı membran geçirgenlik artışından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (26). Ancak Cx43'ü silinmiş farelerde P2X₇ aracılı büyük geçirgenliğin ortadan kalkmaması (27) ve konneksin hemikanal bloklarının etkisiz bulunması (28) bu olasılığı zayıflatmıştır.

Panneksin 1: Yapısal olarak konneksinlere benzeyen ancak hemikanal olarak membranda bulunan, karşılıklı gelmeleri gerekmeyen panneksin 1, seçici olmayan büyük bir geçirgenliğe yol açmaktadır. ATP ve karboksifloresin gibi negatif yüklü moleküller ve YO-PRO-1 gibi pozitif yüklü moleküller kanaldan geçebilmektedir. Panneksin 1 kanalları mekanik stres, hücre içi Ca²⁺ artışı ve purinerjik reseptörlerin aktivasyonu ile açılabilir (29). Panneksin 1'in RNAi, inhibitör peptidler ve panneksin bloklarları ile inhibe edilmesiyle P2X₇ aracılı büyük geçirgenliğin azalması gözlemlerine dayanarak, bu kanalın P2X₇ aracılı büyük geçirgenliğe aracılık ettiği ve hatta büyük geçirgenliğin bu protein üzerinden olduğu ileri sürülmüştür (30). Ancak aynı inhibitörlerin kullanılmasına

rağmen P2X₇ aracılı büyük geçirgenlikte değişiklik gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur (20,22,28). Bu gözlemler panneksin 1'in P2X₇ aracılı büyük geçirgenlikte muhtemel bir rolü olduğunu göstermekte ancak gözlenen tüm fenomenleri tek başına açıklayamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Burnstock G, Campbell G, Satchell D, et al. Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br J Pharmacol.* 1970; 40:668–688.
2. Schwiebert EM, Zsembery A, Geibely JP. Cellular Mechanisms and Physiology of Nucleotide and Nucleoside Release from Cells: Current Knowledge, Novel Assays to Detect Purinergic Agonists, and Future Directions. *Current Topics in Membranes.* 2003; Volume 54:31-58
3. Burnstock G. Introduction and perspective, historical note. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:1-13
4. Ivar von Kügelgen. Pharmacological profiles of cloned mammalian P2Y-receptor subtypes. *Biotrend Reviews.* 2008; 9:1-12
5. North RA ve Barnard EA. Nucleotide receptors. *Curr Opin Neurobiol.* 1997; Jun 110(3):415-32
6. Surprenant A ve North RA. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71:333-59
7. Burnstock G. Purinergic signalling: from discovery to current developments. *Exp Physiol.* 2014; 99(1):16-34
8. Surprenant A, Rassendren F, Kawashima E et al. The cytolitic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X₇). *Science.* 1996; 272: 735–738.
9. Bartlett R, Stokes L, Sluyter R. The P2X₇ receptor channel: recent developments and the use of P2X₇ antagonists in models of disease. *Pharmacol Rev.* 2014; 66(3):638-75.
10. Jacobson KA, Müller CE. Medicinal chemistry of adenosine, P2Y and P2X receptors. *Neuropharmacology.* 2016; May 104:31-49.
11. North RA. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol Rev.* 2002; 82: 1013–1067.
12. North RA, Surprenant A. pharmacology of cloned P2X receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000; 40:563-80. Review.
13. Coddou C, Yan Z, Obsil T, et al. Activation and regulation of purinergic P2X receptor channels. *Pharmacol Rev.* 2011; 63(3):641-83.
14. Jarvis MF, Khakh BS. ATP-gated P2X cation-channels. *Neuropharmacology.* 2009; 56(1):208-15
15. Donnelly-Roberts D L, Namovic MT, Surber B, et al. [3H]A-804598 ([3H]2-cyano-1-[(1S)-1 phenylethyl]-3-quinolin-5-ylguanidine) is a novel, potent, and selective antagonist radioligand for P2X₇ receptors. *Neuropharmacology.* 2009; 56(1):223-9.
16. Saul A, Hausmann R, Kless A, et al. Heteromeric assembly of P2X subunits. *Front Cell Neurosci.* 2013; 18:7:250
17. Jiang, LH. Inhibition of P2X(7) receptors by divalent cations: old action and new insight. *Eur Biophys J.* 2009; 38(3):339-46
18. Yan Z, Li S, Liang Z, et al. The P2X₇ receptor channel pore dilates under physiological ion conditions. *J Gen Physiol.* 2008; 132(5):563-73.
19. Virginio C, Church D, North RA, Surprenant A. Effects of divalent cations, protons and calmidazolium at the rat P2X₇ receptor. *Neuropharmacology.* 1997; 36(9):1285-94.
20. Virginio C, Mackenzie A, North RA, Surprenant A. Kinetics of cell lysis, dye uptake and permeability changes in cells expressing the rat P2X₇ receptor. *J Physiol* 1999; 519: 335–346.
21. Thomas H. Steinberg, Alan S. Newman, Joel A. Swanson, Samuel C. Silverstein. ATP₄- Permeabilizes the plasma membrane of mouse macrophages to fluorescent dyes. *The Journal of Biological Chemistry.* 1987; 262(18):8884-8888.
22. Schachter J, Motta AP, de Souza Zamorano A, et al. ATP-induced P2X₇-associated uptake of large molecules involves distinct mechanisms for cations and anions in macrophages. *J Cell Sci.* 2008; 121: 3261-3270.
23. Cankurtaran-Sayar S, Sayar K, Ugur M. P2X₇ receptor activates multiple selective dye permeation pathways in RAW 264.7 and human embryonic kidney 293 cells. *Mol Pharmacol.* 2009; 76:1323-1332.
24. Ferreira LGB, Reis RAM, Alves LA, et al. Intracellular Signaling Pathways Integrating the Pore Associated with P2X_{7R} Receptor with Other Large Pores. *Patch Clamp Technique.* Intech; Chapter 2:37-54
25. Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL, et al. Holstein-Rathlou NH Gap junctions. *Compr Physiol.* 2012; Jul2(3):1981-2035.
26. Beyer EC, Steinberg TH. Evidence that the gap junction protein connexin-43 is the ATP-induced pore of mouse macrophages. *J Biol Chem.* 1991; 266:7971-7974.
27. Alves LA, Coutinho-Silva R, Persechini PM, et al. Are there functional gap junctions or junctional hemichannels in macrophages? *Blood.* 1996; 88: 328-334.
28. Faria RX, Defarias FP, Alves LA. Are second messengers crucial for opening the pore associated with P2X₇ receptor? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005; 288: C260-71.
29. Dahl G, Keane RW. Pannexin: From discovery to bedside in 11±4 years? *BrainResearch.* 2012; 1487:150-9
30. Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1b release by the ATP-gated P2X₇ receptor. *EMBO J.* 2006; 25:5071–5082.

Right Atrium's Pump And Reservoir Functions are Preserved But Conduit Function Impaired in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension with Different Etiologies and Severities

Değişik Etiyolojilere Bağlı ve Değişen Ciddiyetteki İkincil Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Atriyumun Pompalama ve Depolama Fonksiyonları Korunmakta Ancak İletim Fonksiyonu Bozulmaktadır

Orçun Çiftci¹, Necla Özer², Enver Atalar², Kenan Övünç², Serdar Aksöyek²

¹ Başkent University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara/Turkey

² Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara/Turkey

Objective: Pulmonary hypertension (PHT) may result in right heart failure and death. Changes in right atrial function and size have been poorly studied in PHT. We aimed to determine how right atrial functions and size are affected in patients with secondary PHT with different severities and etiologies.

Materials and Method: This study enrolled a total of 83 subjects with PHT secondary to left heart diseases excluding left ventricular systolic dysfunction, connective tissue disorders, and chronic respiratory diseases, and 49 healthy age- and sex-matched healthy controls. All subjects underwent 2-dimensional echocardiography and strain rate measurement to quantify right atrial size and function. Subjects with PHT were compared with the controls and with each other.

Results: Subjects with PHT had significantly larger right atrial diameters and a significantly lower right atrial ejection fraction compared to controls. Although right atrial ejection fraction worsened in moderate and severe PHT, right atrial lateral wall late diastolic strain rate was preserved in different PHT severities. With increasing PHT severity, there occurred an increase in the right atrium's reservoir/conduit ratio where right atrial emptying worsened but right atrial filling was preserved. The three PHT etiologies were comparable with respect to right atrial size and function.

Conclusion: Our findings suggest that right atrium preserves its systolic function and behaves like more of a reservoir than a conduit in PHT. These changes together may help to increase right ventricular preload to sustain pulmonary and systemic output. PHT etiologies do not appear to exert any differential effect on right atrial function and size in PHT.

Key Words: *Pulmonary hypertension, right atrium, echocardiography, strain rate*

Amaç: Pulmoner hipertansiyon (PHT) sağ ventrikül yetersizliği ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır. PHT'de sağ atriyal fonksiyon ve boyutlardaki değişim hakkında az çalışma vardır. Biz bu çalışmada, değişik ciddiyet ve etiyolojilere bağlı sekonder PHT'de sağ atriyal fonksiyon ve boyutların nasıl değiştiğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan sol kalp hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları ve kronik respiratuar hastalıklara sekonder 83 PHT hastası ve 49 yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol alındı. Tüm deneklerde 2 boyutlu ekokardiyografi ve strain hızı ölçümü ile sağ atriyal depolama, iletim ve pompa fonksiyonları ve 2 boyutlu ekokardiyografik boyutlar değerlendirildi. PHT olan hastalar kontrol grubu ile ve kendi içlerinde karşılaştırıldı.

Bulgular: PHT olan hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde sağ atriyal çaplar daha büyük ve sağ atriyal ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü. Orta ve ciddi PHT'de sağ atriyal ejeksiyon fraksiyonu kötüleşse de, sağ atriyal lateral duvar geç diastolik (atriyal sistolik) strain hızı farklı PHT ciddiyetlerinde korunmuş olarak bulundu. Artan PHT ciddiyeti ile birlikte, sağ atriyumun boşalma kabiliyetinin azaldığı ancak dolununun sağlam kaldığı depolama/iletme oranında artış tespit edildi. Üç PHT etiyolojisinin sağ atriyal boyut ve fonksiyon yönünden farklılık göstermedikleri görüldü.

Sonuç: Sonuçlarımız göstermektedir ki, sekonder PHT'de sağ atriyum sistolik fonksiyonu korunmakta ve sağ atriyum kanı ileten bir boşluktan daha çok depolayan bir boşluk haline gelmektedir. Bu değişiklikler hep birlikte sağ ventrikül önyükünün korunması ve böylece pulmoner ve sistemik debinin devam ettirilmesine yardım ediyor olabilirler. PHT etiyolojileri sağ atriyal fonksiyon ve boyutlarına etki etmiyor görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Pulmoner hipertansiyon, sağ atriyum, ekokardiyografi, strain hızı*

Received: Dec. 18, 2017 • Accepted: March 06, 2018

Corresponding Author:

Orçun Çiftci

E-mail: orucun@yahoo.com

Phone: +90 (532) 594 68 22

Faks: +90 (312)

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Cardiology,
Yukarı Bahçelievler Mahallesi, Mareşal Fevzi Çakmak Cd. No:45,
06490 Çankaya/Ankara

Pulmonary hypertension (PHT) is a cluster of heterogeneous disorders characterized by increments in pulmonary artery pressures leading to progressive right heart dilatation and dysfunction. It is unknown how right atrium reacts to chronic elevations in right ventricular pressures. The morphological and functional changes to the right atrium in PHT have been sparsely studied because the assessment of right atrial functions is problematic owing to the amorphous structure of this chamber and the complexity of the anatomical relationship between right atrium, right ventricle, and systemic veins (1). Understanding right atrial changes in pulmonary hypertension may aid in future therapeutic options on this disease. Tissue Doppler echocardiography and strain measurement offer novel opportunities to evaluate functional changes to heart chambers including the atria in various disorders. The aim of the present study was to compare 2-dimensional and strain rate measurement characteristics between patients with secondary pulmonary hypertension and healthy controls as well as between patients with different PHT etiologies and severities.

Materials and Method

This study was approved by Hacettepe University Faculty of Medicine, Local Ethics Committee for Medical, Surgical, and Pharmacological Studies (No: LUT 07-55), and all patients gave informed consent. This study included a total of 83 patients with secondary pulmonary hypertension older than 18 years of age who presented to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Twenty-nine (34.9%) patients were male and 54 (65.1%) were female. Pulmonary hypertension was defined as a pulmonary artery systolic pressure of ≥ 40 mmHg measured on transthoracic echocardiography. Three major groups of pulmonary hypertension were enrolled. The first group was pulmonary hypertension associated with left heart diseases excluding left

ventricular systolic dysfunction. The second group was associated with connective tissue disorders. The third group was pulmonary hypertension associated with respiratory diseases and/or chronic hypoxemia. The control group consisted of 49 healthy age- and sex-matched subjects (14 (29%) males and 35 (71%) females) without any systemic disorder with a normal transthoracic echocardiography and a normal systolic pulmonary artery pressure (< 40 mmHg). Pulmonary hypertension severity was graded as follows: mild pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure 40-49 mmHg), moderate pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure 50-69 mmHg), and severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure ≥ 70 mmHg) (2,3). Patients with the following conditions were excluded: left ventricular systolic dysfunction and/or left ventricular dilatation (left ventricular ejection fraction $< 40\%$ and/or left ventricular end-diastolic diameter > 58 mm and/or left ventricular end-systolic diameter > 45 mm); rheumatic mitral stenosis with rheumatic tricuspid involvement; intraventricular and/or atrioventricular conduction defects including a QRS duration of greater than 120 ms, complete right bundle branch block (RBBB), complete left bundle branch block (LBBB), bifascicular and trifascicular blocks, advanced 1° AV block (PR > 240 ms), Mobitz type 1 or type 2 II° AV block, and complete AV block; atrial fibrillation, atrial flutter, atrial tachycardia, frequent supraventricular or ventricular extrasystolic beats or extrasystolic beats in the form of bigemini, trigemini, couplets, triplets, and nonsustained or sustained ventricular tachycardia; and a history of open or closed heart surgery, especially at the atrial level.

All subjects underwent echocardiographic examination according to the American Society of Echocardiography guidelines (4,5). Subjects were examined in lateral decubitus position using “Vingmed

System Five GE ultrasound, Horten, Norway” echocardiography device using a 2.5-3.5 Mhz transducer. Parasternal long axis, parasternal short axis, apical 4-chamber, and subcostal views were employed to acquire images of cardiac chambers. All subjects underwent B-mode (two-dimensional) and color tissue Doppler examinations. Chamber quantifications were performed according to the latest chamber quantification guideline (4).

Systolic pulmonary artery pressure was quantified according to the Modified Bernoulli Equation which states that $\Delta P = 4 V^2$ where ΔP denotes the pressure gradient between the right ventricle and right atrium at mid systole, and V denotes the velocity of the tricuspid regurgitant jet measured by continuous wave (CW) Doppler. While measuring ΔP , utmost care was taken to ensure keeping the angle between the ultrasound beam and the tricuspid regurgitant jet as close to 0 degrees as possible by selecting the most suitable acoustic window possible, which was the apical four chamber view in the majority of patients, as well as having an as dense tricuspid regurgitant jet as possible on continuous wave Doppler spectral scale to discern the apex of the regurgitant jet clearly.

Once the pressure gradient was calculated between the two chambers, right ventricular systolic pressure was calculated by adding the right atrial pressure to ΔP according to the formula RVSP: $4 (V_{TR})^2 + RAP$, where RVSP denotes right ventricular systolic pressure and RAP denotes right atrial pressure. Estimated right atrial pressure obtained from inferior vena cava diameter and the response of the latter to inspiration, as described elsewhere (4,5). Provided that a patient does not have pulmonary or right ventricular outflow tract obstruction, calculated RVSP is considered to be equal to the systolic pulmonary artery pressure (sPAP). Two-dimensional right atrial measurements were done from the apical 4-chamber window. Right atrial 2-dimensional diameters included two

right atrial orthogonal diameters, namely right atrial long axis and mid-cavitary diameters measured at end-diastole (6). Right atrial volumes were also measured on apical 4-chamber window using one-plane disc algorithm. According to this algorithm, the largest (RAV₁) and the smallest (RAV₂) right atrial volumes were measured and right atrial ejection fraction (RAEF) was calculated based on the formula RAEF: [(RAV₁-RAV₂) / RAV₁] *100. Largest right atrial volume provides information about the reservoir function of the right atrium and the smallest volume about the conduit function.

Right atrial strain rate measurements were performed using apical 4-chamber window. Two dimensional color tissue Doppler samples used for strain rate measurement were recorded at end-expiration to prevent motion artefacts and in a way to encompass at least 3 cardiac cycles. All recordings were recorded with the two-dimensional *gray-scale* image at a frame rate of 150/sec and a depth of 10.8 mm. Sample volumes were placed to mid segments of right atrial lateral wall and interatrial septum. Sample volumes were placed to the inner side of atrial myocardium to minimize the angle between Doppler flow and longitudinal contraction direction. Right atrial strain rate analysis included three measurements, namely "S", "E", and "A" waves. The first one corresponds to ventricular systolic strain rate, second one corresponds to ventricular early diastolic strain rate, and the third one corresponds to late diastolic (atrial systolic) strain rate (7) (Figure 1). The off-line analysis of the recordings and calculations were performed using *Echopac 6.3.6. GE* software package.

Statistical analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 for Windows software package (Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. The distribution of quantitative variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The descriptive statistics

Table 1. Demographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension and control groups

Variable	PHT group (n=83)	Control group (n=49)	P
Sex (male)	29 (% 35)	14 (% 29)	NS
Age (years)	56±7	54±8	NS
DM	25 (% 30)	6 (% 12)	<0,05
HT	35 (% 42)	15 (% 31)	NS
CAD	10 (% 12)	3 (% 6)	NS
Smoking	24 (%29)	15 (%31)	NS
NYHA	1 (1-3)	1 (1-2)	NS
BB	8 (%10)	6 (%12)	NS
CCB	28 (%34)	11 (%22)	NS
ACEI	18 (%22)	6 (%12)	NS
ARB	19 (%23)	3 (%6)	<0,01
Diuretic	23 (%28)	9 (%18)	NS
Digoxin	8 (%10)	0 (%0)	<0,05

DM= Diabetes Mellitus, HT= Hypertension, CAD= Coronary Artery Disease, NYHA= New York Heart Association Class, BB= Beta blocker, CCB= Calcium Channel Blocker, ACEI= Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ARB= Angiotensin Receptor Blocker, NS= non-significant

Table 2. Distribution of the PHT subjects by PHT etiology and severity

PHT associated with left heart diseases excluding left ventricular systolic dysfunction (n=39)	Connective tissue disease-associated PHT (n=23)	Chronic respiratory disease-associated PHT(n=21)
MS (n=16) MR (n=8) AS (n=2) HFPEF (n=13)	Scleroderma (n=18) SLE (n=2) RA (n=1) MCTD (n=1) Sjogren's syndrome (n=1)	COPD (n=21)
Mild PHT (n=20; 24%) Moderately severe PHT (n=11;13%) Severe PHT (n=8; 10%)	Mild PHT (n=12; % 14) Moderately severe PHT (n=6; 7%) Severe PHT (n=5; 6%)	Mild PHT (n=10; 12%) Moderately severe PHT (n=4; 5%) Severe PHT (n=7; 8%)

MS: Mitral stenosis, MR: Mitral regurgitation, AS: Aortic stenosis, HFPEF: Heart failure with preserved ejection fraction, SLE: Systemic lupus erythematosus, RA: Rheumatoid arthritis, MCTD: Mixed connective tissue disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, PHT: pulmonary hypertension

Table 3. Comparison between PHT and control groups according to two-dimensional right atrial parameters and right atrial strain rates

Parameter	PHT group n=83	Control group n=49	P
RA Mid Diameter (cm)	3,7 (2,8-8,2)	3,6 (2,6-4,5)	< 0,05
RA Long Diameter (cm)	5,0 (3,4-7,5)	4,2 (3,2-4,9)	< 0,001
RAV ₁ (cm ³)	44,0 (28,1-198,4)	39,4 (19,7-67,3)	NS
RAV ₂ (cm ³)	22,5 (18,0-82,0)	17,1 (13,3-29,4)	< 0,05
RAEF (%)	48 (±23)	58 (±08)	< 0,01
RAS (1/s)	5,0 (±0,6)	5,5 (±0,5)	< 0,01
RAE (1/s)	4,0 (2,4-5,4)	4,6 (3,1-5,8)	< 0,001
RAA (1/s)	3,5 (2,3-4,3)	3,5 (2,5-6,7)	NS
IASS (1/s)	5,3 (±0,7)	5,8 (±0,6)	< 0,001
IASE (1/s)	4,2 (3,0-7,4)	4,3 (3,6-6,3)	NS
IASA (1/s)	3,7 (2,6-5,2)	4,0 (2,0-6,2)	< 0,05

RA= Right atrium, RAV₁= largest right atrial volume, RAV₂= smallest right atrial volume, RAEF: right atrial ejection fraction, RAS= Right atrial lateral wall ventricular systolic strain rate, RAE= Right atrial lateral wall ventricular early diastolic strain rate, RAA= Right atrial lateral wall atrial systolic strain rate, IASS= Interatrial septum ventricular systolic strain rate, IASE= Interatrial septum ventricular early diastolic strain rate, IASA= Interatrial septum atrial systolic strain rate.

included mean \pm standard deviation for normally distributed quantitative data, median (min-max) for non-normally distributed quantitative data, and number and percentage for nominal variables. The overall PHT and control groups were compared with respect to demographic and clinical properties, and right atrial size and functional measurements. PHT groups of different etiologies and severities were compared with one another and with the control group with regard to the same measurements. The comparisons between the PHT and control groups were performed with the independent samples t-test for normally distributed quantitative variables and Mann-Whitney-U test for non-normally distributed quantitative variables. The PHT groups of differing severities and etiologies were compared using the one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's Honestly Significant Difference test for inter-group differences for normally distributed variables. Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test with Bonferroni correction to determine the significantly different pairs were used for the comparison of non-normally distributed variables. Chi-square test was used to test the nominal variables. Correlation analyses using Pearson's and Spearman's correlation analyses were performed between 2-dimensional right atrial measurements and right atrial strain rate measurement parameters. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant for all statistical comparisons.

RESULTS

The demographic and clinical properties of the PHT and control groups were shown on **Table 1**. There were no significant differences between the two groups with respect to mean age, gender distribution, and comorbidities except for diabetes mellitus that was significantly more common in the PHT group. **Table 2** shows the distribution of the PHT subjects by PHT etiology and severity. Accordingly, there were 39 (47%)

Table 4. Comparison of differing PHT severities regarding right atrial two-dimensional echocardiographic parameters and right atrial strain rate parameters

Parameter	Mild PHT n=42	Moderate PHT n=21	Severe PHT n=20	Control group n=49
RA Mid Diameter (cm)	3,7 (0,4-5,9)	3,7 (3,0-8,2) ***	3,7 (3,0-7,6) ***	3,6 (2,6-4,5)
RA Long Diameter (cm)	4,9 (3,4-7,3) *	5,4 (4,7-7,5) *	5,6 (3,4-7,5) *	4,2 (3,2-4,9)
RAV ₁ (cm ³)	44,1 (28,1-182,5)	31,0 (20,5-198,5)	49,0 (8,1-198,5)	39,4 (19,8-67,3)
RAV ₂ (cm ³)	16,0 (8,0-144,2)	23,6 (11,7-138,9)***	27,5 (15,1-138,9) ***	17,1 (5,3-29,4)
RAEF (%)	61 \pm 22	32 \pm 24 * †	39 \pm 20 * †	58 \pm 10
RAS (1/s)	5,4 \pm 0,4	4,6 \pm 0,3 * †	4,4 \pm 0,4 * †	5,5 \pm 0,5
RAE (1/s)	4,3 (3,9-5,4)	3,6 (2,4-5,1) * †	3,5 (2,5-4,6) * †	4,6 (3,1-5,8)
RAA (1/s)	3,5 (2,7-4,3)	3,4 (2,6-4,1)	3,5 (2,5-3,9)	3,5 (2,5-6,7)
IASS (1/s)	5,4 \pm 0,7 **	5,3 \pm 0,9 **	5,3 \pm 0,5 **	5,8 \pm 0,6
IASE (1/s)	4,3 (3,0-7,4)	4,1 (3,3-5,7)	4,2 (3,6-6,5)	4,3 (3,6-6,3)
IASA (1/s)	3,8 (2,6-5,2)	3,6 (3,0-5,1)	3,2 (2,7-4,3) ***	4,0 (2,0-6,2)

RA= Right atrium, RAV₁= largest right atrial volume, RAV₂= smallest right atrial volume, RAEF: right atrial ejection fraction, RAS= Right atrial lateral wall ventricular systolic strain rate, RAE= Right atrial lateral wall ventricular early diastolic strain rate, RAA= Right atrial lateral wall atrial systolic strain rate, IASS= Interatrial septum ventricular systolic strain rate, IASE= Interatrial septum ventricular early diastolic strain rate, IASA= Interatrial septum atrial systolic strain rate. * p < 0,001 vs controls, ** p < 0,05 vs controls, *** p < 0,01 vs controls, † p < 0,01 vs mild PHT

Table 5. Comparison of right atrial two-dimensional echocardiographic parameters and right atrial strain rate analyses according to the PHT etiology

Parameter	PHT associated with left heart diseases excluding left ventricular systolic dysfunction n=39	Connective tissue disease-associated PHT n=23	Respiratory disease-associated PHT n= 21	Control group n=49
RA Mid diameter (cm)	3,7 (2,3-5,9)*	3,7 (2,2-6,3)	3,3 (2,7-8,2)	3,6 (2,6-4,5)
RA long diameter (cm)	5,3 (\pm 0,9)*	5,0 (\pm 0,5)**	5,4 (\pm 1,4)*	4,2 (\pm 0,3)
RAV ₁ (cm ³)	46,0 (18,4-182,5)	40,5 (20,5-133,6)	38,8 (8,1-198,5)	39,4 (19,8-67,3)
RAV ₂ (cm ³)	24,5 (18,4-144,2)*	15,5 (11,7-98,2)	14,5 (10,9-138,9)	17,1 (9,4-29,4)
RAEF (%)	0,42 (0,12-0,95)*	0,56 (0,20-0,95)	0,46 (0,26-0,95)	0,58 (0,44-0,81)
RAS (1/s)	5,0 (4,0-5,8)**	5,0 (4,1-6,1) †	4,8 (3,3-6,2) †	5,4 (4,0-7,0)
RAE (1/s)	4,1 (2,5-5,4) †	4,0 (3,4-5,1) †	4,0 (2,4-4,8)*	4,6 (3,1-5,8)
RAA (1/s)	3,5 (2,5-4,3)	3,5 (2,6-4,1)	3,5 (3,1-4,0)	3,5 (2,5-6,7)
IASS (1/s)	5,3 (\pm 0,7)*	5,5 (\pm 0,8)	5,3 (\pm 0,5)**	5,8 (\pm 0,6)
IASE (1/s)	4,2 (3,0-6,5)	4,3 (3,3-6,2)	4,3 (3,3-7,4)	4,3 (3,6-6,3)
IASA (1/s)	3,6 (\pm 0,6)	3,8 (\pm 0,5)	3,5 (\pm 0,4)	3,9 (\pm 0,7)

RA= Right atrium, RAV₁= largest right atrial volume, RAV₂= smallest right atrial volume, RAEF: right atrial ejection fraction, RAS= Right atrial lateral wall ventricular systolic strain rate, RAE= Right atrial lateral wall ventricular early diastolic strain rate, RAA= Right atrial lateral wall atrial systolic strain rate, IASS= Interatrial septum ventricular systolic strain rate, IASE= Interatrial septum ventricular early diastolic strain rate, IASA= Interatrial septum atrial systolic strain rate. * p < 0,001 vs controls, ** p<0,01 vs controls, † p< 0.008 vs controls (Bonferroni correction)

Table 6. Correlation analyses between right atrial late diastolic (atrial systolic) strain rates and right atrial diameters, volumes, and ejection fraction

Parameter	RAA (1/s)	IASA (1/s)
RA Mid diameter (cm)	r = -0,439 *	r = NS
RA long diameter (cm)	r = -0,402 *	r = NS
RAV ₁ (cm ³)	r = -0,410 *	r = NS
RAV ₂ (cm ³)	r = -0,513 *	r = NS
RAEF (%)	r = 0,425 *	r = NS

RA= Right atrium, RAV₁= largest right atrial volume, RAV₂= smallest right atrial volume, RAEF: right atrial ejection fraction, RAA= Right atrial lateral systolic strain rate, IASA= Interatrial septal systolic strain rate.

* p < 0,001

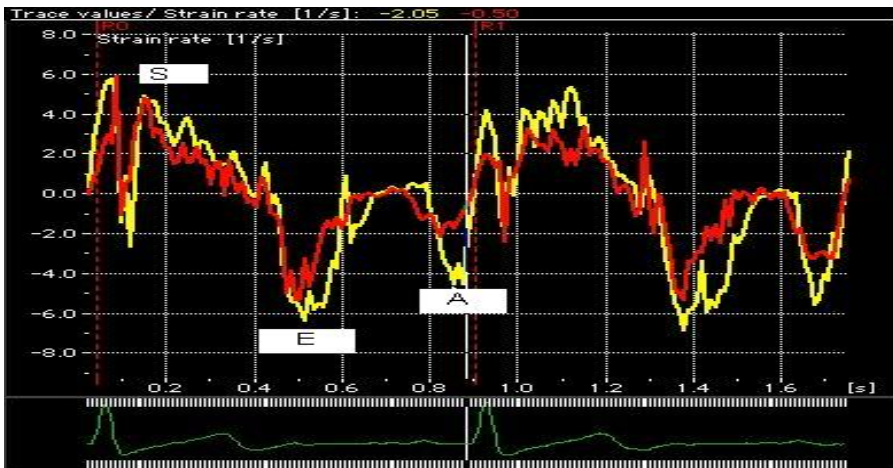
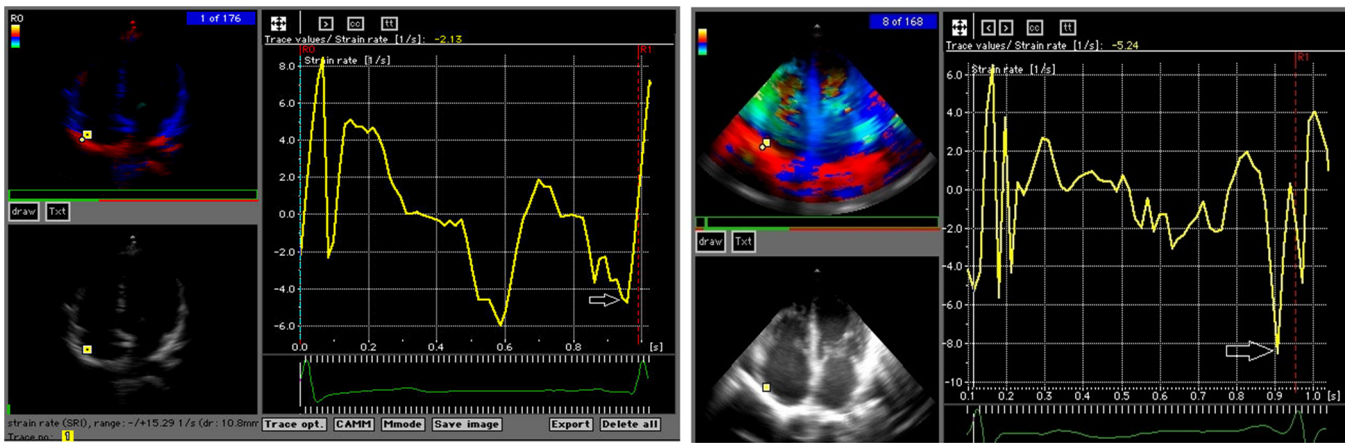


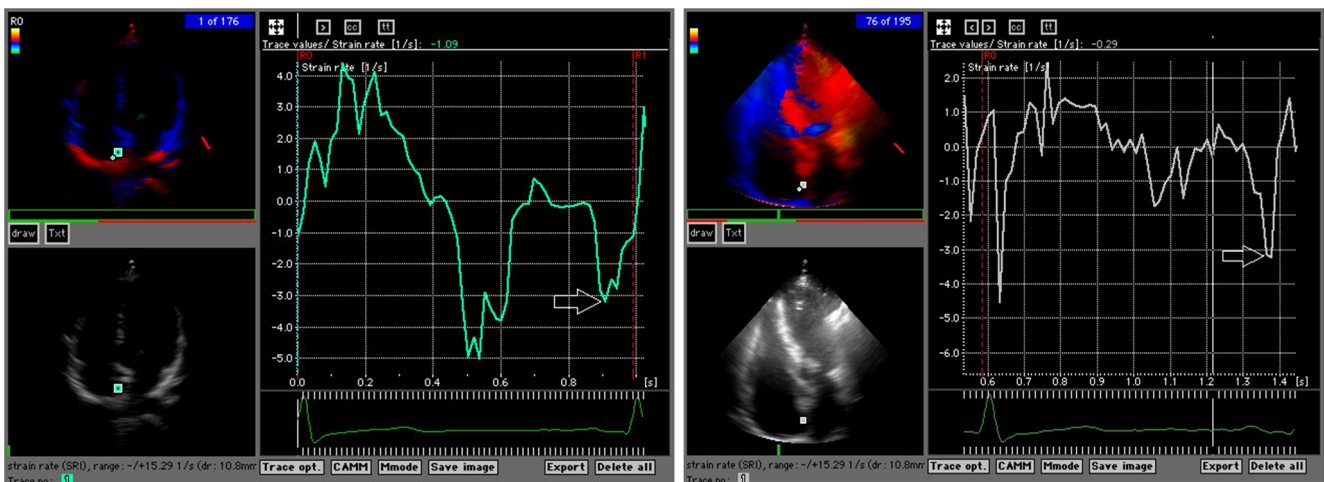
Figure 1. Right atrial strain rate measurements. S denotes ventricular systolic, E denotes early diastolic, and A denotes late diastolic (atrial systolic) strain rate.



A.

B.

Figure 2. Right atrial strain rate measurements from the lateral right atrial wall in a control subject (A) and a subject with PHT (B). Whereas the ventricular systolic (RAS) and early diastolic (RAE) strain rates were reduced in the subject with PHT, the late diastolic (atrial systolic) strain rate was preserved in both subjects.



A.

B.

Figure 3. Interatrial septal strain rate measurements from the interatrial septum in a control subject (A) and a subject with PHT (B). Whereas the ventricular systolic (IASS) and early diastolic (IASE) strain rates were reduced in the subject with PHT, the late diastolic (atrial systolic) strain rate was preserved in both subjects.

subjects with PHT associated with left heart diseases excluding left ventricular systolic dysfunction, 23 (27.7%) subjects with PHT associated with connective tissue diseases, and 21 (25.3%) subjects with chronic respiratory disease-associated PHT. Overall, 42 (51%) subjects had mild, 21 (25%) had moderately severe, and 20 (24%) had severe pulmonary hypertension. Table 3 shows the comparison of the PHT and control groups in terms of right atrial 2-dimensional and strain rate parameters. The PHT group had significantly greater both right atrial diameters than the control group. The PHT group also had a significantly greater smallest right atrial volume (RAV₂) and a significantly lower right atrial ejection fraction. Right atrial lateral wall systolic (S) and early diastolic (E) strain rates were significantly lower in the PHT group whereas late diastolic strain rate (A) was similar in both groups. Interatrial septal strain rate analysis revealed significantly lower systolic (S) and late diastolic (A) strain rates in the PHT group whereas early diastolic strain rate (E) did not differ significantly between the two groups (Table 3, Figures 2, 3).

The comparison of right atrial size and function between different PHT severities was shown on Table 4. On 2-dimensional echocardiography, right atrial size increased and right atrial ejection fraction was reduced in moderately severe and severe PHT subgroups compared to the controls and the mild PHT subgroup. Lateral right atrial systolic strain rate and early diastolic strain rate were significantly lower in moderate and severe PHT subgroups compared to control and mild PHT groups whereas lateral right atrial late diastolic (atrial systolic) strain rate was not significantly different across the groups. Interatrial septal systolic strain rate was significantly lower in all PHT severities compared to controls whereas there were no difference in early diastolic strain rate among groups. Severe PHT subgroup had a significantly lower interatrial septal

late diastolic strain rate compared to controls.

The comparisons according to the PHT etiology were shown on Table 5. Right atrial long diameter was comparable in all PHT etiologies and greater than controls. All PHT etiologies had decreased RAS and RAE values compared to controls. In contrast, RAA values were not significantly different in any group compared to one another or controls.

Correlation analyses revealed that right atrial lateral wall late diastolic (atrial systolic) strain rate, but not the interatrial septum late diastolic (atrial systolic) strain rate, was significantly correlated with right atrial diameters, right atrial volumes, and right atrial ejection fraction. (Table 6).

DISCUSSION

Right atrium, like its left-sided counterpart, is suggested to play an important role in maintaining cardiac output by supplying right ventricle with adequate preload during entire diastolic period. Ideally, the right atrium must transmit the blood from central veins to the right ventricle under low filling pressures without permitting peripheral blood pooling or hepatic congestion (1). Right atrium has a “reservoir” function, an early “conduit” function, and a “booster”, “kick”, or late conduit function (1). The former permits right atrium to store blood coming from central veins and allows the heart to adapt blood volume changes. The second function helps blood moving from right atrium to right ventricle at early and mid diastole and makes up most part of the ventricular preload. The third function, in which active right atrial contraction takes place, occurs in late diastole and right atrium pumps the remaining blood into the right ventricle, finalizing right ventricular preload. All three functions must operate intact for the right ventricle to pump blood effectively to the pulmonary circulation. In case of failure of one or more functions of right atrium, there

occurs right ventricular under filling, a drop in cardiac output, and peripheral and/or hepatic congestion, a condition also known as congestive right ventricular failure. Right atrial dysfunction may result from volume overload, as in case of tricuspid insufficiency, atrial septal defect, and total or partial venous return anomalies, or pressure overload such as pulmonary hypertension, tricuspid stenosis, and cor triatriatum dexter. Studies evaluating right atrial functions in pulmonary hypertension are limited. Right atrial contribution to right ventricular performance in pulmonary hypertension is under investigated. It has been shown that, right ventricular dilatation and systolic dysfunction almost inevitably results in right atrial dilatation. It has been reported that right atrial dilatation is a poor prognostic finding in pulmonary hypertension (8). PHT causes an increase in right ventricular afterload, which results in right ventricular myocardial remodeling, hypertrophy, and diastolic dysfunction (9-11). Since ventricular stiffness distorts right ventricular diastolic filling, the right atrial contribution to diastolic filling becomes essential in advanced PHT cases (11). It has been shown that an increase in left ventricular afterload and resulting left ventricular diastolic dysfunction causes an increase in left atrial size and functions (12). Such an increase in right atrial functions may be expected in pulmonary hypertension. It has been postulated that, by the time right ventricle becomes dilated and develops systolic dysfunction, right atrial volumes and systolic function increases to help the right ventricle cope with pressure overload (13).

Our study demonstrated that the moderately severe and severe PHT subgroups had a significantly reduced right atrial ejection fraction and a significantly increased smallest right atrial volume compared to both controls and mild PHT, suggesting a disturbance of right atrial conduit function, where blood transmission from the right atrium to the right ventricle is impaired. As the

impairment in conduit function of the right atrium may result from an impairment of both early (ventricular filling) and late (atrial kick) conduit functions, we used right atrial strain rates to check right atrial systolic function. The right atrial late diastolic strain rate (A) was neither different between PHT and the controls, nor between subgroups with differing PHT severity and the controls. In contrast, right atrial lateral wall early diastolic strain rate was significantly lower in PHT cases compared to controls, particularly in moderately severe and severe PHT. These findings suggest that in PHT the right atrial deformation rate, in other words right atrial kick function, remains relatively intact. In contrast, right ventricular filling is impaired in PHT due to a loss of elastic properties of the right ventricle, which is largely responsible from the loss of atrial conduit function. All PHT subgroups and the control group had similar largest right atrial volumes, suggesting that atrial reservoir function is preserved irrespective of PHT severity. Relative conservation of right atrial reservoir function in face of an impaired right atrial early conduit function (*i.e* a high right atrial reservoir/conduit ratio) suggests that as PHT becomes more severe, right atrium becomes more compliant, possibly to aid right ventricular filling and avoid systemic venous congestion. Some former studies have reported an increased right atrial reservoir/conduit ratio in conditions characterized by chronic right ventricular pressure strain. Cioffi et al. (13) showed an increase in right atrial size and a supranormal right atrial systolic function with increasing pulmonary hypertension severity in subjects with normal right ventricular functions, which suggested an increase in right atrial systolic performance and reservoir function in PHT. They also detected a positive correlation between right atrial ejection force and right ventricular systolic function, suggesting that intact, or even supranormal, right atrial kick function and increased right atrial size (albeit at the expense of

increased wall stress) are needed to sustain normal right ventricular filling and pump function. Gaynor et al (11) showed in dogs that the right atrium increased its contractility in response to a chronically increased right ventricular afterload induced by pulmonary artery banding. Gaynor et al (1) reported that right atrial reservoir functions rather than conduit functions became predominant in right ventricular pressure overload in sheep. Similar findings for left atrium have also been shown where an increase in cardiac output was mediated by an increase in left atrial reservoir/conduit ratio (14-17). Hoit et al. (18) showed that left atrial reservoir function increased by 19% and atrial kick function increased by almost two-fold in normal left atria in dogs with heart failure. In contrast, they showed that rapid pacing-induced failing left atria demonstrated a decrease in reservoir function of 30%, an increase in conduit function of 33% and a completely lost atrial kick function. The transition from reservoir function to conduit function, however, was not sufficient to sustain cardiac output which decreased by 20%. Recently, Roca et al (19) reported intact right atrial active kick functions independent of PHT severity among patients with PHT.

We found no differences in right atrial two-dimensional echocardiographic indices and right atrial strain rates between different PHT etiologies. This may suggest that the pulmonary hypertensive process rather than the disease causing pulmonary hypertension causes right atrial alterations in pulmonary hypertension disease course. Interatrial septum is a shared wall between left and right heart and therefore both cardiac sides can affect interatrial septal behavior both in normal and pulmonary hypertensive subjects. Indeed, in our study interatrial late diastolic strain rate was not significantly correlated with right atrial diameters, volumes and ejection fraction in correlation analyses. On the other hand, right atrial lateral wall late diastolic strain

rate was significantly correlated the aforementioned indices (Table 5). These findings suggest that right atrial lateral wall late diastolic strain rate more closely reflects right atrial functions, particularly the systolic one.

Our study has some limitations. First, it was a cross-sectional study without follow-up data. Second, we did not employ invasive catheterization and determine invasive right heart pressures but rather used echocardiographically measured systolic pulmonary artery pressures. Nevertheless, as stated in methods section, echocardiographically measured systolic pulmonary artery pressures shows a good correlation with the ones measured invasively (20,21), provided that the patients have good acoustic windows, which was the case in our study. Third, we compared groups based on systolic artery pressure solely rather than using invasively derived mean pulmonary artery pressure. However, systolic pulmonary artery pressure remains the major tool to diagnose, prognosticate, and treat majority of patients with pulmonary hypertension with a broad range of etiologies, and invasive catheterization may be complicated in some patients with pulmonary hypertension and severe comorbidities. Fourth, the right atrium is a curved thin-walled structure, and this may result in an error in estimation of strain rate from an apical 4 chamber view. Fifth, we included healthy subjects as the control group instead of subjects with the studied diseases but without pulmonary hypertension, which prevented us from explaining whether the studied diseases affected atrial size and function per se or via pulmonary hypertension.

In conclusion, right atrial systolic functions remain relatively intact and it becomes more of a reservoir than a conduit in pulmonary hypertension. These alterations may help right ventricle sustain pulmonary and in-turn systemic output by increasing right ventricular preload.

REFERENCES

1. Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, et al. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2140-5.
2. Gorcsan J 3rd, Edwards TD, Ziady GM, et al. Transesophageal Echocardiography to Evaluate Patients With Severe Pulmonary Hypertension for Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995 59: 717-722
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015. Epub 2015 Aug 29.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
5. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Feb;15(2):167-84.
6. Rudsky LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
7. Telagh R, Hui W, Abd El Rahman M, et al. Assessment of Regional Atrial Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathies Using Tissue Doppler Measurement. *Pediatr Cardiol*. 2007 Sep 21 ; [Epub ahead of print].
8. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1214-9.
9. Leeuwenburgh BP, Steendijk P, Helbing WA, et al. Indexes of diastolic RV function: load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(4):H1350-8.
10. Chen EP, Craig DM, Bittner HB, et al. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;97(16):1606-12.
11. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, et al. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I212-8.
12. Cioffi G, Stefanelli C. Comparison of left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with aortic stenosis versus those with pure aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2002;90(6):601-6.
13. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, et al. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(5):322-31.
14. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ Res* 1974;35(1):39-43.
15. Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, et al. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res* 1993;72(1):167-75.
16. Nishikawa Y, Roberts JP, Tan P, et al. Effect of dynamic exercise on left atrial function in conscious dogs. *J Physiol* 1994;481 (Pt 2):457-68.
17. Tabata T, Oki T, Yamada H, et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998;81(3):327-32.
18. Hoit BD, Shao Y, Gabel M. Left atrial systolic and diastolic function accompanying chronic rapid pacing-induced atrial failure. *Am J Physiol* 1998;275(1 Pt 2):H183-9.
19. Roca GQ, Campbell P, Claggett B, et al. Right Atrial Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Cardiovascular measurement*. 2015;8(11):e003521. doi:10.1161/CIRCMEASUREMENT.115.003521.
20. Bossone E, Avelar E, Bach DS, Gillespie B, Rubenfire M, Armstrong WF. Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Card Measurement*. 2000;16:429-436.
21. Denton CP, Cailles J, Philips G, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239-243.

Kronik Lenfositik Lösemi'de Allojeneik Kök Hücre Nakli Deneyimi*

Allogeneic Stem Cell Transplantation Experience in Chronic Lymphocytic Leukemia

Erden Atilla¹, Gültekin Pekcan¹, Pınar Ataca Atilla¹, Sinem Civriz Bozdağ¹,
Meltem Kurt Yüksel¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹,
Osman İlhan¹, Günhan Gürman¹, Önder Arslan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

* Bu çalışma 2015 Ulusal Hematoloji Kongresinde sözlü olarak sunulmuştur.

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen lösemidir. Tedavi seçeneği kısıtlı kötü prognozu olan hastalarda, allojeneik kök hücre nakli (AKHN) tedavi alternatifidir. KLL'de allojeneik nakil; tedaviye yanıtız veya pürin analogları sonrasında erken nükste (12 aydan kısa), pürin analogları veya olog kök hücre nakli ile yanıtı ulaşmış hastalarda 24 ay içinde nüks gelişiminde veya p53 anomalisi olanlarda önerilmektedir. Bu çalışmada, allojeneik kök hücre nakli yapılan KLL hastalarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2007-2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve sonrasında Kök Nakil Ünitemizde AKHN yapılmış yüksek riskli 7 KLL hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nakil sonrası hastalık değerlendirmesinde; 4/7 hastada (%57) tam remisyon, 3/7 hastada (%43) yanıtızlık gözlenmiştir. Akut graft versus host hastalığı 2/7 (%29) hastada görülürken, 3/7 (%43) hasta kronik graft versus host hastalığı tanısı almıştır. Genel sağkalım 69 aydır (aralık, 19-121 ay).

Sonuç: Yüksek riskli KLL hastalarında AKHN ile uzun süreli ve sürdürülebilir yanıt oranlarına ulaşılabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Allojeneik Kök Hücre Nakli, Kronik Lenfositik Lösemi*

Objective: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in adults. In patients with poor prognosis, allogeneic stem cell transplantation (ASCT) treatment is an alternative. ASCT indications in CLL: Patients with refractory disease or early relapse (shorter than 12 months) after treatment with purine analogues, relapse within 24 months after achieving response with purine analogues/autologous stem cell transplantation or in patients with p53 anomalies. However, the indications have been revised after novel therapies reached successful results in relapsed/refractory setting. In this study, we aimed to evaluate our CLL patients who underwent ASCT.

Materials and Methods: Seven high-risk patients with CLL who were diagnosed at Ankara University School of Medicine Department of Hematology between 2007-2015 and subsequently underwent ASCT at our Bone Marrow Transplantation Unit were evaluated retrospectively.

Results: In post-transplant disease evaluation, 4/7 patients (57%) achieved complete remission and 3/7 patients (43%) did not respond. Acute graft versus host disease was detected in 2/7 (29%) patients while 3/7 (43%) patients were diagnosed with chronic graft versus host disease. Overall survival was 69 months (range, 19-121 months).

Conclusion: Sustained response rates can be achieved with ASCT in high-risk CLL patients in long-term.

Key Words: *Allogeneic Stem Cell Transplantation, Chronic Lymphocytic Leukemia*

Geliş Tarihi: 09.08.2017 • Kabul Tarihi: 17.04.2018

İletişim

Erden Atilla, MD

E-posta: erden.atilla@bcm.edu, erdenatilla@gmail.com

Tel +1 (617) 396-0786

Postdoc Fellow, Research Scholar Baylor College of Medicine
Center for Gene and Cell Therapy Houston, TX 77030

Kronik lenfositik lösemi (KLL), CD5 pozitif B hücrelerinin lenf nodları, kan, dalak ve kemik iliğinde artışıyla seyrederek ve lösemiler arasında en sık görülen subtiptir. İnsidansı ABD'de 4.65/100,000 kişi

olup en sık yaşlı popülasyonda (ortalama yaş, 72) görülür. Erkeklerde, kadınlara oranla iki kat fazla sıklıktadır (1). KLL'de düşük klinik yanıtla ilişkili olan durumlar

del(17p), del(11q), IgV_H immunoglobulin ağır zincirinin değişken kısmının mutasyonunun olmaması, 70 yaşından büyük olma, yüksek beta 2 mikroglobulin düzeyleridir (2). 1990'dan beri immünokemoterapideki yenilikler ve özellikle purin analoglarının tedavide kullanılması sayesinde hastaların prognozunda belirgin iyileşme kaydedilmiştir. KLL hastalarının büyük kısmı ilk sıra kemoterapiden sonra nüks eder (3). Son yıllarda ibrutinib, idelalisib ve venetoclax gibi hedefe yönelik tedaviler sayesinde nüks eden hastalarda uzun süreli hastalık kontrolü sağlanabilmektedir (4-6).

Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) birçok hematolojik hastalıkta kür sağlayıcı tedavi yöntemidir. AKHN tedavisinde verilen hazırlık rejiminin antikanser etkisi ve donör immün sistemin graft vs tümör etkisinden yararlanır. KLL'de AKHN pürin analoglarına yanıtız veya 12 aydan kısa sürede nüks gelişen hastalarda; pürin analoglarından veya otolog nakilden 24 aydan kısa sürede nüks gelişen olgularda veya 17p anomali görülen vakalarda önerilmektedir (7). Günümüzde hedefe yönelik tedavilerin gündeme gelmesiyle AKHN kriterleri güncellenmiştir (8). KLL'de, AKHN ile uzun progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir (9). Fakat AKHN sonrasında ilk 2 yıl nüks olmaksızın mortalite, enfeksiyonlar ve graft vs host hastalığı nedeniyle yüksektir. İleri yaş, kötü performans durumu, komorbiditeler, HLA uyumsuz nakiller ve kadın cinsiyet nüks olmaksızın mortaliteyi etkileyen risk

faktörleri arasındadır (10). Bu çalışmada, kliniğimizde KLL tanısı konmuş ve AKHN uygulanmış hastalarımız sunulmuştur.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya 2007-2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve sonrasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Nakil Ünitemizde Allojeneik Kök Hücre Nakli yapılmış 7 KLL hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların nakil öncesi hastalık özelliklerine, tedavi yanıtlarına, nakil sırasında almış oldukları hazırlık rejimlerine, donör özelliklerine, kök hücre kaynaklarına, graft vs host hastalığı profilaksilerine ve tedavilerine, engraftman günlerine, AKHN yanıtlarına elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Hastalık yanıtları International Working Group kriterlerine göre değerlendirilmiştir (11). Hazırlık rejimleri Bacigalupo ve ark. (12) kriterlerine göre sınıflanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların (5 erkek/2 kadın) ortalama yaşı 47'dir (aralık, 40-56).

AKHN öncesi 7 hastadan 2'si (%29) kemorefrakter, 5 hasta ise (%71) tam remisyondadır. Tüm hastalar yüksek risklidir: 2 hastada (%29) del (17p), 1 hastada (%14) del (11q) pozitifliği, 2 hasta (%29) primer refrakter, 2 hasta (%29) ise pürin analogu tedavisiyle kısa sürede nüks etmiştir. Tanıdan AKHN'ne kadar geçen ortalama süre 46 aydır (aralık, 7-82). Bir hasta dışında tüm hastalar indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi almışlardır. 6/7 hasta (%86) tam uyumlu akraba donörlerden kök hücre alırken 1 hasta (%14) 1 HLA antijeni uyumsuz akrabadışı donörden nakil olmuştur. AKHN sırasındaki verilen ortalama CD34 sayısı $5,38 \times 10^6 / \text{kg}^2$ 'dir. Periferik kan, hastaların 6/7'sinde (%86) kök hücre kaynağıdır. Hastalara graft versus host hastalığı profilaksisi için siklosporin ve metotreksat verilmiştir. Hastalarda engraftman süresi ortalama 16 gündür (aralık, 6-28). Hastalık yanıtları sırasıyla; 4/7 (%57) tam remisyon, 3/7 (%43) yanıtız. 2/7 (%29) hastada akut graft versus host hastalığı görülürken 3/7 (%43) hasta kronik graft versus host hastalığı tanısı almıştır. Hastaların 4'ü AKHN sonrası exitus olmuştur. 3 hasta ise nüks ettikten sonra farklı tedavi modaliteleriyle stabil durumdadır (1 hasta yüksek doz metilprednizolon ve rituksimab, 1 hasta ibrutinib, 1 hasta rituksimab ve bendamustin almıştır). Genel sağkalım 69 aydır (aralık, 19-121). Hasta özellikleri tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta	Yaş/Cinsiyet	Nakil Öncesi Hastalık Durumu	Hastalık risk durumu	Hazırlık Rejimi	HLA uyumu/kök hücre kaynağı	CD34 sayısı ($\times 10^6 / \text{kg}$)	Engraftman (gün)	AkutGVHH/ KronikGVHH	Ex/relaps	GS (ay)
1	41/E	TY	Yüksek, del(17p)+	FLU+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	7,1	17	-/-	+/-	48
2	40/K	Refrakter	Yüksek, tedavi refrakter	CY+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	4,07	22	-/+	-/+	116
3	53/E	TY	Yüksek, tedavi altında nüks	FLU+BU+CY+ATG	1 HLA uyumsuz akrabadışı/Periferik	6,98	13	+/+	+/-	57
4	56/E	Refrakter	Yüksek, tedavi refrakter	FLU+BU+CY	Tam uyumlu akraba/Periferik	2,5	16	+/-	+/-	19
5	44/K	TY	Yüksek, del (17p)+	FLU+CY+TBI	Tam uyumlu akraba/kemik iliği	3,8	6	-/-	-/+	60
6	46/E	TY	Yüksek, del (11q)+	FLU+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	7,42	13	-/+	+/-	65
7	52/E	TY	Yüksek, tedavi altında nüks	FLU+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	6	28	-/-	-/+	121

(BU: Busulfan, CY: Siklofosamid, FLU:Fludarabin, GVHH: Graft vs Host Hastalığı, GS: Genel Sağkalım, TY: Tam Yanıt)

TBI: Total Vücut Işınlama,

Tartışma

KLL, AKHN için seyrek bir endikasyondur. KLL'de AKHN pürin analoglarına yanıtız veya 12 aydan kısa sürede nüks gelişen hastalarda önerilse de günümüzde hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle beraber dirençli veya nüks KLL tedavisi yeniden şekillenmiştir (13). Ibrutinib (BTK inhibitörü) ve rituksimabın kullanıldığı tek kollu faz II çalışmada del (17p) ve/veya TP53 mutasyonu olan hastalarda 18 aylık progresyonsuz sağkalım %72.4 olarak bulunmuştur (14). Relaps/refrakter KLL hastalarının dahil edildiği RESONATE çalışmasında ibrutinib ofatumumabtan istatistiksel olarak anlamlı yüksek genel yanıt oranına ulaşmıştır (%42.6 ile %4.1, $p < 0.001$) (4). Idelalisib (PI3K inhibitörü) ile rituksimabın kombinasyon tedavisinin rituksimab-plasebo ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada 24. haftada idelalisib-rituksimab kombinasyonu alan hastaların %93'ünde tedavi yanıtı mevcutken plasebo-rituksimab grubunda %46 hastada tedavi yanıtı alınmıştır (5). Venetoclax (BCL-2 inhibitörü) ile relaps refrakter yüksek riskli del (17p) pozitif olan vakalarda genel sağkalım %79.4 olarak saptanmıştır (15). Son güncellenen kılavuza göre pürin analogu tedavisine yanıtız veya erken dönemde nüks eden hastalarda yüksek risk kriterleri yoksa AKHN yerine hedefe yönelik tedavilerin başlanması önerilmektedir (8). Fakat özellikle yüksek risk göstergeleri olan del (17p) veya del (11q) pozitifliğinde veya Richter transformasyonunda hedefe yönelik tedaviler ile direnç gelişmekte ve tam kür sağlanamamaktadır (16). Ayrıca,

hedefe yönelik tedaviler oldukça maliyetlidir ve hastalık progresyonu veya toksisite gelişinceye kadar kullanılmaları önerilmektedir (17). MD Anderson Kanser Merkezinde ibrutinib tedavisini çeşitli nedenlerle bırakan hastalarda yüksek risk göstergeleri olan IgV_H gen rearanjmanı %94, del (17p) %58 ve kompleks karyotip %54 hastada tespit edilmiştir (18). Günümüzde KLL'de AKHN endikasyonları: standart-risk KLL'de tedaviye yanıtızlık veya BCR inhibitörleri altında hastalık progresyonu; yüksek risk KLL'de iki sıra tedaviye yanıtızlık ve BCR inhibitör tedavisine objektif yanıt veya BCR inhibitörüyle progresyon ve yanıt durumuna bakılmaksızın BCL-2 inhibitörü tedavisi; antrasiklin tedavisine objektif yanıt veren richter transformasyonu şeklinde özetlenebilir (8,19).

AKHN'nin dirençli veya nüks KLL'de tedavide etkinliğini gösteren çalışmalar genellikle retrospektiftir. Randomize olmayan çalışmalara göre uzun dönem takiplerde sağkalım düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri kullanıldığında artmaktadır (20,21). Sorrow ve arkadaşları (9) 82 hastalık çalışmalarında fludarabin refrakter KLL'de TBI 200cGy ve fludarabin'in kullanıldığı nonmyeloablative hazırlık rejimiyle 52 hastaya akraba, 30 akrabadışı AKHN gerçekleştirilmiştir. Genel sağkalım oranı, hastalığız sağkalım, relapsız mortalite ve relaps oranları sırayla %70, %39, %23 ve %38 olarak saptanmıştır. MD Anderson Kanser grubunun 86 dirençli/nüks KLL vakasında düşük yoğunluklu hazırlık rejimiyle (fludarabin, siklofosfamid, yüksek doz rituksimab)

43 akraba 43 akrabadışı nakilde 20 hasta (%47) nakil sonrası tam yanıtı ulaşmıştır. 5 yıllık hastalığız sağkalım ve genel sağkalım %36 ile %51 olarak saptanmıştır (22). İki çalışmada, akut graft versus host hastalığı (GVHH) yüzdesi derece II ile IV arasında %37 ile %59 olarak değişmektedir. Yanıt ve GVHH oranları açısından bakıldığında bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Allogeneik nakil ile birlikte kötü prognoz göstergeleri ZAP-70, del (17p) ve richter transformasyonu olan hastalarda benzer sağkalım oranlarına erişilmiştir (23-25). AKHN sonrasında nüks olmaksızın mortalite gençlerde düşüktür (26). Gelder ve ark (27) çalışmasına göre AKHN sırasında aktif hastalık ve HLA uyumsuz nakiller daha düşük 8-yıllık progresyonsuz sağkalım ile ilişkilidir (27). Diğer bir çalışmada ileri yaş, düşük performans durumu ve akrabadışı donör 2-yıllık nüks olmaksızın mortalitede kötü prognostik gösterge olarak tespit edilmiştir (28). Çalışmamıza dahil olan 7 hasta da iyi performans durumunda, yüksek riskli, komorbiditesi olmayan genç hastalardan oluşmaktadır ve büyük çoğunluğuna remisyonda iken HLA uyumlu donörlerinden nakil yapılmıştır.

Sonuç olarak, AKHN uzun süreli hastalığız sağkalım oranlarına ulaştırdığından özellikle yüksek riskli ve dirençli/nüks hastalıkta etkilidir. Dirençli KLL'de iyi performans durumu olan, komorbiditesi olmayan HLA uyumlu donörü olan hastalarda AKHN düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Statistics Review: 1975-2010, November 21, 2013; 1975-2010
2. Bazargan A, Tam CS, Keating MJ. Predicting survival in chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12:393-403.
3. Chao MP. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma - novel and emerging therapies. Cancer Manag Res. 2013;5:251-269.
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371:213-223.
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014; 370:997-1007.

6. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374:311-322.
7. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:481-488.
8. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines Committee of the American Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22:2117-2125.
9. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008; 26:4912-4920.
10. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer.* 2009;115: 4715-4726.
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111:5446-5456.
12. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood and Marrow Transplant.* 2009;15: 1628-1633.
13. Shustik C, Bruckler IB, Delage R, et al. Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2017;96:1185-1196.
14. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol,* 2014;15:1090-1099.
15. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:768-778.
16. Jones J, Choi MY, Mato AR, et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 2016; 128:637.
17. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract* 2015 ;11:252-258.
18. Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood.* 2015;125:2062-2067.
19. Kharfan-Dabaja MA, El-Asmar J., Awan FT, et al. Current state of hematopoietic cell transplantation in CLL as smart therapies emerge. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29:54-66.
20. Brown JR, Kim HT, Armand P, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia.* 2013 ;27:362-369.
21. Kharfan-Dabaja MA, Moukalled N, Reljic T, et al. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systemic review/meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Nov 26.
22. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer.* 2011;117:4679-4688.
23. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:5094-5100.
24. Khouri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukaemia effect after nonmyeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;137:355-363.
25. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30: 2211-2217.
26. van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52:372-380.
27. Van Gelder M, Ziaqkos D, Wreede L, et al. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia-A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:667-675.
28. Schetelig J, Wreede LC, Gelder van M et al. Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52: 552-560.

Spirometrik İleri Evre Usot Kullanan Koah Tanılı Olgularda Pulmoner Rehabilitasyon Etkinliği

The Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Patients Copd Using Long-Term Oxygen Therapy

İpek Candemir¹, Pınar Ergün¹, Dicle Kaymaz¹, Filiz Taşdemir¹, Nurcan Egesel¹

¹ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Pulmoner rehabilitasyonun (PR) uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanan KOAH tanılı olgularda da etkin bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik hipoksemik solunum yetmezliği tanısıyla USOT kullanan ileri evre KOAH'lı olgularda PR program etkinliğinde belirleyici olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Multidipliner, kapsamlı, ayaktan PR programını tamamlayan GOLD spirometrik evre 3-4 KOAH tanılı olguların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Transtorasik ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP) ≤ 36 mmHg olan, USOT kullanan 19 olgu (Grup I) istirahat ve egzersiz hipoksemisi olmayan USOT kullanmayan 21 olgu (Grup II) çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların PR programı önce ve sonrası Medical Research Council (MRC) dispne skalası, S. George respiratory questionnaire (SGRQ), artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ve endurans mekik yürüme testi (EMYT), vücut kitle ve yağsız vücut kitle indeksi (VKI, YVKI) değerleri kaydedilmiştir. PR öncesi başlangıç değerlendirme verileri ile PR programı sonrası kazanımlar arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 61 ± 5 yıl ve FEV1 ortalaması beklenenin $\%32 \pm 8$ 'di. Her iki grupta PR sonrası MRC, SGRQ toplam ve alt skorları, AHMYT sonuçlarında istatistiksel anlamlı değişim izlenmiş olup her iki grupta da kazanımların benzer düzeylerde olduğu görülmüştür. Grup I'de PR sonrası kazanımlar solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi başlangıç düzeyleri ile anlamlı korelasyon bulunmazken başlangıç dispne algısı yüksek olanlarda dispne algısındaki iyileşmenin daha az olduğu görülmüştür [MRC ile Δ MRC ($p=0.015$, $r=-0.550$)]. Grup II'de başlangıç ortalama FEV1 %'si ile Δ SGRQ toplam skor arasında ($p=0.014$, $r=0.526$), MRC ile Δ MRC ($p=0.008$, $r=-0.565$), Δ SGRQ aktive ve toplam skoru (sırasıyla $p=0.010$, $r=0.551$ / $p=0.017$, $r=0.516$), Δ AHMYT ($p=0.006$, $r=-0.574$) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: USOT kullanan ileri evre KOAH tanılı olgularda multidisipliner, kapsamlı, ayaktan direkt gözetimli PR programlarının USOT kullanmayan olgularla benzer şekilde etkin bir yaklaşımdır. Ayrıca, kazanımların solunum fonksiyonlarındaki kayıplı düzeyi, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi düzeylerinden etkilenmediği görülürken başlangıç değerlendirmesinde dispne algısı yüksek olanlarda dispne algısındaki iyileşmenin daha az olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: KOAH, dispne, USOT, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, pulmoner rehabilitasyon

Introduction: Pulmonary rehabilitation (PR) has also been shown to be an effective approach in COPD patients using long-term oxygen therapy (LTOT). In this study, it was aimed to investigate the factors that might determine the effectiveness of PR program in patients with advanced COPD using LTOT with chronic hypoxemic respiratory failure.

Method: The data of patients with spirometric stage 3-4 COPD who completed a comprehensive multidipliner PR program, were investigated retrospectively. Patients with systolic pulmonary artery pressure ≤ 36 mmHg according to echocardiographic evaluation and 19 patients with LTOT (Group I) and 21 patients without exertional desaturation and resting hypoxemia (Group II), were included to the study. The subjects were divided into two groups according to the using LTOT. The values of MRC score, the S. George quality of life questionnaire (SGRQ), incremental shuttle walking test (ISWT) and endurance shuttle walking test (ESWT), body mass and fat-free mass index (BMI, FFMI) performing before and after PR were recorded. The relationship between baseline values before PR and the gainings of PR program was examined.

Results: Mean value of age was 61 ± 5 year with mean value of FEV1 predicted $32 \pm 8\%$. MRC, SGRQ scores and ISWT distances were improved after PR in both groups and the improvements were similar between groups. In group I, baseline FEV1 predicted % was not found to be correlated with improvements in exercise capacity and quality of life. In this group the improvements in sensation of dyspnea was found to be less in those with a higher baseline MRC score [Δ MRC with MRC ($p=0.015$, $r=-0.550$)]. In the group II, there was a significant correlation between baseline FEV1 predicted% and Δ SGRQ total score ($p=0.014$, $r=0.526$), between MRC and Δ MRC ($p=0.008$, $r=-0.565$), Δ SGRQ activity and total score (respectively $p=0.010$, $r=0.551$ / $p=0.017$, $r=0.516$), Δ ISWT ($p=0.006$, $r=-0.574$).

Conclusion: Multidisciplinary, comprehensive, outpatients supervised PR program was found to be an effective approach in advanced stage COPD with LTOT as similar as patients without LTOT and improvements in exercise capacity and quality of life were not shown to be influenced by level of loss in pulmonary function and furthermore in patients who were more dyspneic, the improvements in sensation of dyspnea were found to be less.

Key Words: COPD, dyspnea, LTOT, exercise capacity, quality of life, PR

Geliş Tarihi: 23.01.2018 • Kabul Tarihi: 04.04.2018

İletişim

Uzm. Dr. İpek Candemir

E-posta: ipekcayli@yahoo.com

GSM: 0 532 675 39 35

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sanatoryum Caddesi, Keçiören, ANKARA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, egzersiz kapasitesi ve vücut kompozisyon anormalliklerinin mortalitede belirleyici olduğu bilinen ölenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). KOAH'ın mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilen önemli bulgularından biri de hipoksemidir. Yaklaşık olarak orta-ciddi KOAH tanılı olguların %7'sinde 5 yıl içinde istirahat hipoksemisi geliştiği bilinmektedir (2,3). Özellikle amfizem ağırlıklı KOAH tanılı olgularda istirahat hipoksemisi meydana gelmeden egzersiz hipoksemisi gelişmektedir (4,5). Kronik hipoksemik solunum yetmezliği, KOAH tanılı olgularda azalmış egzersiz toleransı (6), pulmoner hipertansiyon (7), iskelet kas disfonksiyonu (8), polisitemi (9), bozulmuş yaşam kalitesi, hastane yatışı gerektiren atak riskinde artma (10) ve erken mortalite (11) ile sonuçlanmaktadır. Hipoksemik KOAH tanılı olgularda başlıca tedavi uzun süreli oksijen tedavisidir (USOT) (12). KOAH tanılı olgularda etkinliği kanıtlanmış diğer bir tedavi yaklaşımı da pulmoner rehabilitasyon (PR)'dir. PR'nin KOAH'da dispne algısında azalma, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde artma sağladığı yüksek kanıt düzeyleri ile gösterilmiştir (13). Modified Medical Research Council (mMRC) 2 veya GOLD 2017 birleşik değerlendirme grup B'den itibaren PR önerilmektedir (1).

Bu çalışmada USOT kullanan spirometrik evre 3-4 KOAH tanılı olgularda ayaktan multidisipliner kapsamlı PR'nin dispne algısı, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve vücut kompozisyonlarındaki etkinliğinin değerlendirilmesi ve program etkinliğinde belirleyici olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Olgu grubu: Multidisipliner, kapsamlı, ayaktan PR programını tamamlayan GOLD spirometrik evre 3-4 KOAH tanılı olguların verileri retrospektif ola-

rak incelenmiştir. Transtorasik eko-kardiyografi (EKO)'de sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP) ≤ 36 mmHg olan, USOT kullanan 19 olgu (Grup I) istirahat ve egzersiz hipoksemisi olmayan USOT kullanmayan 21 olgu (Grup II) çalışmaya dahil edilmiştir. Düzenli USOT kullanımı; en az 3 ay ve 15 saat/gün nazal oksijen kullanımı olarak belirlenmiştir (1-17). Toplam 40 olgunun verileri kaydedilmeden önce olguların yazılı ve sözlü onamları ve yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Ölçülen parametreler: PR programı önce ve sonrası; solunum fonksiyonları FEV1, FVC, FEV1/FVC, dispne algısını değerlendirmesinde Medical research council (MRC) dispne skalası, yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde anketi S. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) toplam ve alt skorları anketi, egzersiz kapasitesi ve dayanıklılığın değerlendirilmesinde artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ve endurans mekik yürüme testi (EMYT), vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde vücut kitle ve yağsız vücut kitle indeksi (VKİ, YVKİ) değerleri kullanılmış ve sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Solunum fonksiyon testleri, hastanemiz solunum fonksiyon testi laboratuvarında aynı tekniker tarafından aynı spirometre (AS-507, Minato Medical Science, Tokyo, Japan) kullanılarak yapılmıştır. VKİ (kg/m^2) hastanın kilosunun (kg), boyunun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanmıştır. Yağsız vücut kitlesi (YVK) bioelektriksel impedans yöntemi (Tanita cihazı) kullanılarak ölçülmüştür (BIA model TBF-300; Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ) ise YVK'nin (kg) boyun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Pulmoner rehabilitasyon programı: PR programı multidisipliner, kapsamlı ayaktan direkt gözetimli olup egzersiz eğitimi, nefes darlığı ile baş etme yöntemleri, nutrisyonel danışmanlık ve gerekli olgularda oral nutrisyonel destek tedavisi, psikolojik danışmanlık ve destek tedavisi, hasta ve hasta yakınlarının eğitimini

çermektedir. Egzersiz programı, kişiye özel yapılandırılan, minimum sekiz hafta, ikisi PR merkezinde direkt gözetimli biri evde gözetimsiz olmak üzere haftada üç gün, alt ve üst ekstremitelerde aerobik ve güçlendirme egzersizlerini ve solunum kas güçsüzlüğü olanlarda inspiratuar kas eğitimini içermektedir. PR merkezinde direkt gözetimli egzersiz programı; statik bisiklet (15 dakika), treadmill (15 dakika), üst ve alt ekstremitelerde güçlendirme eğitimi (10 dakika), gevşeme ve solunum egzersizleri (15-20 dakika) olmak üzere toplamda günlük 70-90 dakika uygulanmıştır. Egzersiz yoğunluğu statik bisiklette iş yükünün %50'si ve treadmill'de AHMYT'den hesaplanan peak VO_2 'nin %85'i olarak belirlenmiştir. Endurans mekik yürüme testinde VO_2 peak'ın %85'inde 10 dakikadan daha az süreyle yürüeyebilen ve alt kas güçsüzlüğü olanlarda üst ve alt ekstremitelere nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES) (Uniphy; Myaction Med, Bilsen, Belçika) simetrik bifazik, 50 Hz ve $300-400\mu\text{s}$ 15 dakika olarak uygulanmıştır ve yoğunluk hasta toleransına göre ayarlanmıştır. Egzersiz boyunca saturasyon, kalp hızı ve kan basıncı takipleri yapılmıştır ve evde USOT kullanan olgularda oksijen saturasyonunun %90 üzerinde tutacak şekilde nazal oksijen desteği verilmiştir. USOT kullanmayan grupta egzersiz eğitimi sırasında nazal oksijen desteği verilmemiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum:maksimum) olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını belirlemek amacıyla Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. Ardından normal dağılıma sahip değişkenler için paired-t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Wilcoxon signed rank testinden yararlanılmıştır. Grupları karşılaştırmak için Mann Whitney-U testi kullanılmış ve korelasyon için Spearman korelasyon analizleri yapılmıştır. p değeri <0.05 olan istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Olguların biri kadın diğerleri erkekti. Yaş ortalaması 61 ± 5 yıl ve post-bronkodilatör % beklenen FEV1 ortalaması 32 ± 8 , FVC ortalaması 56 ± 14 ve FEV1/FVC ortalaması 48 ± 14 olduğu görülmüştür. Tüm olgularda PR sonrası MRC ($p < 0.001$), SGRQ total ve tüm alt skorları ($p < 0.001$), AHMYT' ($p < 0.001$) istatistiksel anlamlı kazanımlar izlenmiştir.

Grup I ve grup II'deki olguların demografik özellikleri tablo-1'de verilmiştir. Grup I'in PR önce ve sonrası dispne algısı, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, vücut kompozisyonu değerleri tablo -2'de grup II'nin ise tablo-3'te verilmiştir. İki grubun başlangıç değerlerinin karşılaştırılmasında grup I'in AHMYT'de yürünen mesafe daha kısa olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlı değilken ($p = 0.06$), grup II olguların EMYT ile değerlendirilen endurans süresinin grup I'e göre istatistiksel anlamlı daha uzun olduğu görülmüştür ($p = 0.042$). PR sonrası her iki grupta da MRC, SGRQ ve AHMYT değerlerinde anlamlı düzelmeler izlenmiş (tablo-1), PR sonrası elde edilen kazanımlarda (Δ MRC, Δ SGRQ toplam ve alt skorları, Δ AHMYT) istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Gruplara göre başlangıç değerleri ile tüm parametrelerin PR sonrası ve öncesi arasındaki fark (Δ) değerlerinin korelasyon analizleri incelendiğinde; grup I'de FEV1 ile kazanımlar arasında anlamlı korelasyon izlenmezken sadece başlangıç MRC ve Δ MRC ($p = 0.015$, $r = -0.550$) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (figür-1). Grup II'de ise başlangıç FEV1 ile Δ SGRQ toplam skor arasında ($p = 0.014$, $r = 0.526$), MRC ile Δ MRC ($p = 0.008$, $r = -0.565$, figür-2), Δ SGRQ aktive ve toplam skoru (sırasıyla $p = 0.010$, $r = 0.551$ / $p = 0.017$, $r = 0.516$), Δ AHMYT ($p = 0.006$, $r = -0.574$) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Tablo-1: Grupların demografik özellikleri ve FEV1 değerleri

	Grup I USOT kullananlar (n:19)	Grup II USOT kullanmayanlar (n:21)
Cinsiyet (E/K)	18/1	21/0
Yaş (yıl) ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	62 \pm 4 61 (55:67)	61 \pm 5 61 (52:68)
FEV1 beklenenin % ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	33 \pm 8 32 (20:48)	32 \pm 8 32 (15:47)
Sigara (paket.yıl) ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	53 \pm 28 47 (0:130)	52 \pm 27 45 (0:120)

FEV1: birinci saniyedeki forced expiratory volume

Tablo 2: Grup I'deki (n:19) olguların PR önce ve sonrası değerleri

	PR öncesi	R sonrası	p
VKİ (kg/m ²) ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	24 \pm 4 23(16:35)	24 \pm 4 23(16:32)	0.059
YVKİ (kg/m ²) ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	18 \pm 2 18(14:24)	18 \pm 2 18(14:22)	0.602
MRC ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	3.2 \pm 0.5 3(2:4)	2.4 \pm 0.5 2(2:3)	<0.001
SGRQ _{semptom} ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	69 \pm 12 71(36:90)	47 \pm 12 42(31:79)	<0.001
SGRQ _{etki} ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	57 \pm 19 57(6:88)	23 \pm 10 24(6:42)	<0.001
SGRQ _{aktivite} ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	71 \pm 15 74(37:92)	49 \pm 12 48(29:79)	<0.001
SGRQ total ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	63 \pm 13 63(30:88)	34 \pm 9 34(21:50)	<0.001
AHMYT (metre) ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	185 \pm 74 200(30:300)	240 \pm 82 260(90:370)	0.003
EMYT (dakika) ortalama \pm SS ortanca (min:maks)	5.7 \pm 5.1 4(0:20)	7.8 \pm 7 4(0:20)	0.058

USOT: uzun süreli oksijen tedavisi, VKİ: Vücut kitle indeksi, YVKİ: Yağsız vücut kitle indeksi, MRC: MedicalResearchCouncildispneskalası, SGRQ: S. George yaşam kalitesi anketi, AHMYT: Artan Hızda Mekik Yürüme Testi, EMYT: Endurans Mekik yürüme testi.

Tablo 3: Grup II'deki (n:21) olguların PR önce ve sonrası değerleri

	PR öncesi	PR sonrası	p
VKİ (kg/m ²) ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	23 \pm 5 22(16:35)	23 \pm 5 23(16:32)	0.312
YVKİ (kg/m ²) ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	18 \pm 2 18(14:24)	18 \pm 2 18(14:22)	0.327
MRC ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	3 \pm 0.7 3(2:4)	2.3 \pm 0.6 2(1:4)	0.002
SGRQ _{semptom} ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	70 \pm 17 73(33:97)	48 \pm 16 49(16:78)	<0.001
SGRQ _{etki} ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	59 \pm 23 64(12:100)	20 \pm 13 17(6:70)	<0.001
SGRQ _{aktivite} ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	70 \pm 20 69(38:100)	47 \pm 12 44(11:65)	<0.001
SGRQ total ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	64 \pm 18 65(27:97)	32 \pm 9 32(13:60)	<0.001
AHMYT (metre) ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	237 \pm 95 220(50:380)	291 \pm 106 310(90:440)	0.002
EMYT (dakika) ortalama \pm SS ortanca(min:maks)	9.1 \pm 6.4 7.1(2:20)	11.6 \pm 7 10(1.4:20)	0.423

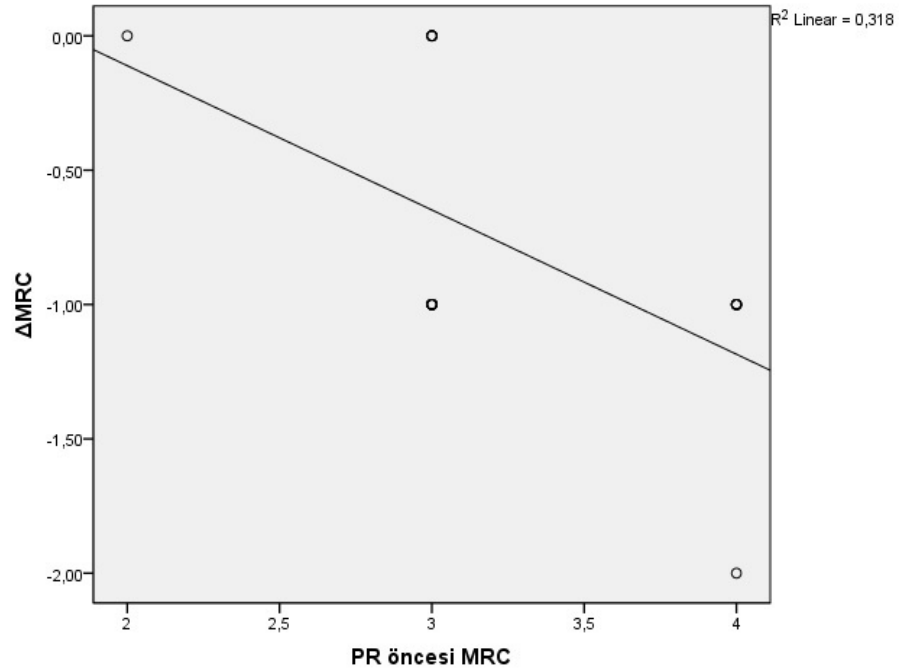
USOT: uzun süreli oksijen tedavisi, VKİ: Vücut kitle indeksi, YVKİ: Yağsız vücut kitle indeksi, MRC: MedicalResearchCouncildispneskalası, SGRQ: S. George yaşam kalitesi anketi, AHMYT: Artan Hızda Mekik Yürüme Testi, EMYT: Endurans Mekik yürüme testi.

TARTIŞMA

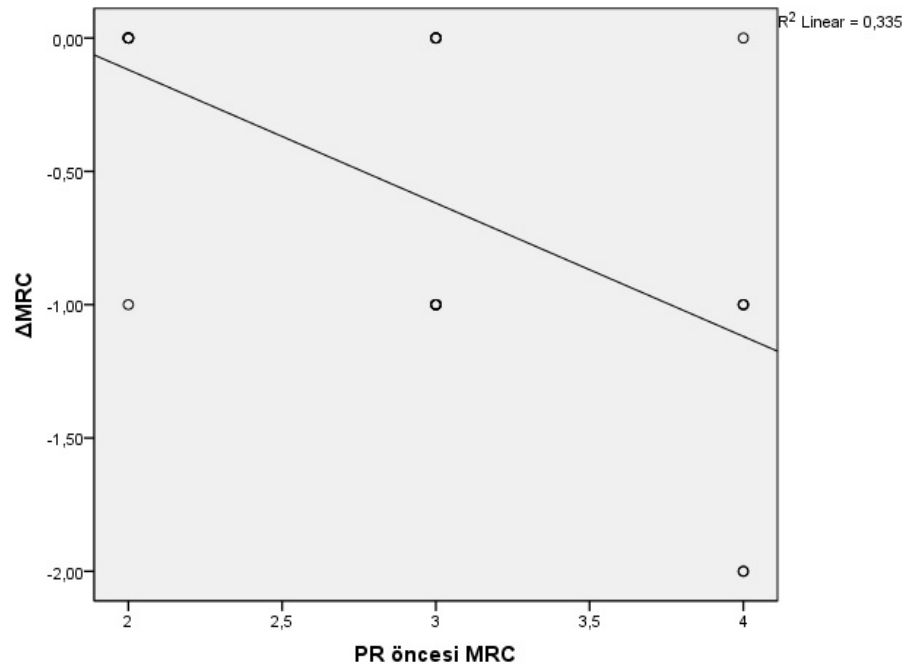
Bu çalışmada, spirometrik değerlendirmeye göre evre 3-4 olan KOAH tanılı olgularda, USOT kullanımını gerektiren kronik hipoksemik solunum yetmezliği varlığında bile multidisipliner PR'nin dispne algısını azalttığı, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde artma sağladığı, bu kazanımların USOT kullanmayan olgularla benzer düzeylerde olduğu görülmüştür. USOT kullanan ileri evre KOAH'lı olgularda PR program etkinliğinde belirleyici olabilecek faktörler araştırıldığına kazanımların solunum fonksiyonlarındaki kayıp düzeyi, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve vücut kompozisyonundan etkilenmediği, dispne algısı yüksek olanlarda dispne algısındaki iyileşmenin daha az olmasına karşın egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesindeki kazanımların dispne düzeyinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Kronik hipoksemik solunum yetmezliği ve egzersizle de desature olmayan olgularda ise solunum fonksiyonlarındaki kayıp düzeyi fazla olanlarda yaşam kalitesindeki düzelenin daha az, dispne algısı düşük olanlarda dispne algısı, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesindeki kazanımların da daha fazla olduğu görülmüştür.

KOAH tanısına bağlı kronik hipoksemik solunum yetmezliği mortalite ve çeşitli morbiditelerle sonuçlanan, sağlık harcamalarında artışa neden olan sağlık problemlerinden biridir. Amfizematöz KOAH varlığının egzersiz hipoksemisi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4,5). FEV1 hastalık ciddiyetini gösterse de, yapılan çalışmalarda, FEV1 ile hipoksemi derecesi arasında zayıf bir korelasyon görülmüştür (14). Son çalışmalarda, ırk ve genetik varyasyonların hipoksemi gelişimde risk faktörü olabileceği bulunmuştur (15). Kronik hipoksemik solunum yetmezliğinde başlıca tedavi yaklaşımı oksijen tedavisidir. USOT, birçok rehberde ciddi hipoksemik solunum yetmezliği varlığında önerilmektedir (1,16-20).

Figür-1: USOT kullanan grupta başlangıç MRC ve Δ MRC arasındaki korelasyon



Figür-2: USOT kullanmayan grupta başlangıç MRC ve Δ MRC arasındaki korelasyon



Arterial oksijen basıncındaki azalmanın, iskelet kası işlev bozukluğuna neden olarak sağlıklı bireylerde fonksiyonel kapasiteyi ve yorgunluğu olumsuz etkilediği (21) ve benzer olarak hipoksemik KOAH tanılı olgularda fonksiyonel egzersiz kapasitesinin daha da azaldığı gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, USOT kullanan kronik hipoksemik solunum yetmezliği tanısı olan olgu grubunda AMHYT mesafesinin daha düşük ve EMYT süresinin istatistiksel anlamlı kısa olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, egzersiz sırasında oksijen desteğinin hem sağlıklı kişiler hem de KOAH tanılı olgularda egzersiz toleransında artış sağladığı gösterilmiştir. Oksijen desteği dakika ventilasyonu ve dinamik hiperinflasyonu azaltmakta, hipoksik vazokonstriksiyonu engelleyerek pulmoner hemodinamide düzelmeye sağlamaktadır. Sonuçta egzersiz kapasitesi artmakta ve nefes darlığı algısında azalma sağlanmaktadır (23). Ciddi istirahat hipoksemisi olmayan KOAH'lı olgularda oksijen desteğinin egzersiz sırasında desatürasyona karşı koruduğunu destekleyen görüşler olsa da (24), USOT ve taşınabilir oksijen desteklerinin istirahatte hipoksemik olmayan olgularda mortalite, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve dispne algısında klinik yararlılığı ve etkinliği henüz belirlenmemiştir (25, 26).

USOT endikasyonu olan kronik hipoksemik solunum yetmezliği olan olgularla yapılan bir çalışmada ise, PR sonrası egzersiz kapasitesinde belirgin artma gösterilmiştir (27). Yapılan bir başka çalışmada, ileri evre KOAH tanılı olgularda 3 hafta süre ile evde PR'nin etkinliği incelenmiş yaşam kalitesi, dispne algısı ve egzersiz kapasitesinde anlamlı düzelmeler görülmüştür. Alt grup analizi yapıldığında USOT kullanan olgularda, sadece yaşam kalitesinde istatistiksel anlamlı düzelmeye görülmüş, egzersiz kapasitesi ve MRC değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir (28). Oysa çalışmamızda hastane

merkezli, ayaktan direkt gözetimli, multidisipliner PR programına alınan USOT kullanan olgularda dispne algısı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde istatistiksel anlamlı düzelmelerin olması PR program yapısının önemli olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca USOT kullanan hipoksemik olgularda, USOT endikasyonu olmayanlara göre egzersiz kapasitesi, dispne algısı, SGRQ semptom alt başlıklarında PR sonrası kazanımların istatistiksel anlamlı daha fazla olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur (29,30). Çalışmamızda, USOT kullanan kronik hipoksemik KOAH'lı olgularda PR program etkinliğinde belirleyici olabilecek faktörler incelendiğinde yüksek dispne algısı varlığının semptom kontrolünde elde edilen kazanımları azalttığı ancak egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesindeki iyileşmelerin dispne algısından bağımsız olduğu görülmüştür. Dispne algıları yüksek olmasına rağmen egzersiz kapasitesindeki artışın benzer düzeylerde olması USOT kullanan olgularda egzersizin oksijen desteği altında yapılması ve pulmoner hipertansiyonu olanların çalışma dışında bırakılması ile ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda, KOAH'da PR kazanımlarının başlangıç FEV1 ve egzersiz kapasitesi düzeyleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (31-34). USOT kullanan kronik hipoksemik KOAH'lı olgularda PR kazanımlarında belirleyici olabilecek faktörlerin incelendiği çalışmamızda hem solunum fonksiyonlarındaki kayıp düzeyinin hem de egzersiz kapasitesinin yaşam kalitesi, dispne algısı ve egzersiz kapasitesindeki kazanımlar ile ilişkili olmadığı ancak USOT endikasyonu olmayan grupta daha düşük FEV1 düzeyi olanlarda yaşam kalitesindeki kazanımların daha az, dispne algısı daha az olanlarda yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesindeki kazanımların da daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer olarak 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, daha az dispneik olan olgularda PR sonrası dispne

algısı ve egzersiz kapasitesinde düzelmelerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (35). Yapılan başka bir çalışmada ise, şiddetli nefes darlığı olup ve eve bağımlı olgularda hem egzersiz kapasitesi hem de yaşam kalitesinde PR sonrası iyileşme izlenmemiştir (34). Bu sonuçların tersine, FEV1 %50 altında, dispne algısı yüksek, egzersiz kapasitesi azalmış olgularda PR programlarının daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (36-39). Kronik hipoksemik olup USOT kullanan ileri evre KOAH'lı olgularımızda elde edilen kazanımların USOT kullanmayan olgularla benzer düzeylerde olmasına rağmen dispne algı düzeyinin her iki grup için de belirleyici olması bu çalışmaya alınan olguların ileri evre ve dispne algılarının yüksek olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızın, en önemli kısıtlılık nedeni olgu sayılarının az olmasıdır. İleri evre ve USOT kullanan olgularda PR kazanımlarını etkileyen faktörlerini belirlemek ve hangi olgu grubunun daha fazla yarar sağladığının anlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

USOT kullanan ileri evre KOAH tanılı olgularda multidisipliner, kapsamlı, ayaktan direkt gözetimli PR programlarının USOT kullanmayan olgularla benzer şekilde etkin bir yaklaşım olduğu, kazanımların solunum fonksiyonlarındaki kayıp düzeyi, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi düzeylerinden etkilenmediği görülürken başlangıç değerlendirmesinde dispne algısı yüksek olanlarda dispne algısındaki iyileşmenin daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar hastalık evresi ve USOT kullanımından bağımsız olarak KOAH'lı olguların PR programlarına yönlendirilmesinin önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Wells JM, Estepar RSJ, McDonald MN, et al. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16:169.
3. Vold ML, Aasebo U, Hjalmarsen A, et al. Predictors of oxygen saturation 95% in a cross-sectional population based survey. *Respir Med* 2012; 106:1551–1558.
4. Stoller JK, Aboussouan LS, Kanner RE, et al. LOTT Research Group. Characteristics of alpha-1 antitrypsin-deficient individuals in the long-term oxygen treatment trial and comparison with other subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1796–1804.
5. Andrianopoulos V, Celli BR, Franssen FM, et al. Determinants of exercise-induced oxygen desaturation including pulmonary emphysema in COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med* 2016; 119:87–95.
6. Antonucci R, Berton E, Huertas A, et al. Exercise physiology in COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;59:134–139.
7. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1371–1385.
8. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:637–658.
9. Vanier T, Dulfano J, Wu C, et al. Emphysema, hypoxia and the polycythemic response. *N Engl J Med*. 1963;269:169–178.
10. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1002–1007.
11. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:14–20.
12. Harris CS, Bishop JM, Clark JH, et al. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681–686.
13. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 13-64.
14. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42:616–625.
15. McDonald ML, Cho MH, Sorheim IC, et al. Common genetic variants associated with resting oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51:678–687.
16. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70:1–43.
17. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179–191.
18. Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, et al. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association of Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med* 2014; 9:1-25.
19. Kocabas A, Atis S, Çöplü L, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) koruma, tanı ve tedavi raporu 2014. *Turkish Thoracic Journal* 2014; 2:68–71.
20. Ortega Ruiz F, Diaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, et al. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol* 2014; 50:185–200.
21. Romer LM, Haverkamp HC, Amann M, et al. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292(1):598-606.
22. Sağlam M, Vardar-Yagli, Savci S, et al. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 26;10:423-8.
23. Kim V, Benditt JO, Wise RA, et al. A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:513-8.
24. Jolly EC, Di Boscio V, Aguirre L, et al. Effects of supplemental oxygen during activity in patients with advanced COPD without severe resting hypoxemia. *Chest* 2001; 120:437–443.
25. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, et al. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD000238.
26. Ergan B, Nava S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD*. 2017;14:351-366.
27. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med*. 2009;103:1224-30.
28. Greulich T, Koczulla AR, Nell C, et al. Effect of a Three-Week Inpatient Rehabilitation Program on 544 Consecutive Patients with Very Severe COPD: A Retrospective Analysis. *Respiration*. 2015;90:287-92
29. Sahin H, Varol Y, Naz I, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Clin Respir J*. 2017. doi: 10.1111/crj.12680.

30. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med* 2009;103:1224–1230.
31. Evans RA, Singh SJ, Collier R, et al. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Respiratory medicine* 2009; 103: 1070-1075.
32. Jacome C, Marques A. Impact of pulmonary rehabilitation in subjects with mild COPD. *Respiratory care* 2014; 59: 1577-1582.
33. Jacome C, Marques A. Pulmonary rehabilitation for mild COPD: a systematic review. *Respiratory care* 2014; 59: 588-594
34. Schroff P, Hitchcock J, Schumann C, et al. Pulmonary Rehabilitation Improves Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Independent of Disease Burden. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:26-32.
35. Alfarroba S, Rodrigues F, Papoila AL, et al. Pulmonary Rehabilitation in COPD According to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Categories. *Respir Care*. 2016;61:1331-40.
36. Garrod R, Marshall J, Barley E, et al. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27: 788– 794.
37. Zanini A, Chetta A, Gumiero F, et al. Six-minute walking distance improvement after pulmonary rehabilitation is associated with baseline lung function in complex COPD patients: a retrospective study. *Biomed Res Int* 2013;13:48-62.
38. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med* 2009; 103:1224–1230.
39. Greulich T, Koczulla AR, Nell C, et al. Effect of a Three-Week Inpatient Rehabilitation Program on 544 Consecutive Patients with Very Severe COPD: A Retrospective Analysis. *Respiration*. 2015;90:287-92.

Is Advanced Risk Stratification Unnecessary In Patients with Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) of 0?

Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırılık İndeksi (SPESI) Skoru 0 Olan Olgularda İleri Risk Sınıflaması Gereksiz Mi?

Serhat Erol¹, Özgür Batum², Ufuk Yılmaz²

¹ University of Ankara School of Medicine, Pulmonary Diseases Department, Ankara, Turkey
² Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Teaching and Research Hospital, Pulmonary Diseases Department, Izmir, Turkey

Aim: The European Society Cardiology guidelines state that advanced risk stratification is unnecessary in patients with simplified pulmonary embolism severity index (sPESI) of 0 because it does not affect treatment decision. Also, these patients can be discharged early or treated as outpatients if feasible. There were three aims of the present study. The first was to determine the rate of patients with sPESI of 0 but classified into intermediate risk category with advanced risk stratification. The second was to determine the clinical impact of this risk classification change. And the third was to define risk factors for this condition.

Patients and Methods: This is prospective single-center cohort study. All patients underwent advanced risk stratification at admission independent from the sPESI score. Patients with a sPESI score 0 were included.

Results: There were 33 patients with sPESI score of 0. With advanced risk stratification; 60.6% of patients were low risk, 30.3% were intermediate low risk and 9.1% were intermediate-high risk. In 2 (6.1%) patients, respiratory failure developed. One of these patients became hypotensive and required thrombolytic treatment. D-dimer value ($p=0.017$) and thrombus in main pulmonary arteries ($p=0.000$) were statistically significantly high in intermediate risk group.

Conclusions: Advanced risk stratification in sPESI 0 patients has an impact on management decisions. Early discharge or outpatient treatment decisions based on sPESI alone may cause the discharge of unstable patients especially in patients with main pulmonary artery thromboembolism or D-dimer level over 3600 ng/ml.

Key Words: *Pulmonary Thromboembolism, Clinical Risk Score, Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*

Amaç: Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), risk sınıflama modeline göre, akut pulmoner tromboemboli (PTE) olgularında eğer basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (sPESI) 0 ise ileri risk sınıflaması gereksizdir. Bu olgular erken taburcu edilebilir veya uygun olanlar ayaktan tedavi edilebilir. Bu çalışmanın üç amacı vardı. Birincisi; sPESI 0 olduğu halde ileri risk sınıflaması ile orta riskli saptanan olguların oranı, ikincisi; bu durum için risk faktörlerinin saptanması ve üçüncüsü de risk sınıflaması değişikliğinin klinik üzerindeki etkilerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezde yapılan bu prospektif kohort çalışmada olguların hepsine sPESI skorlarından bağımsız olarak başvuru anında eko ve kardiyak biomarkerlar ile ileri risk sınıflaması yapıldı. sPESI skoru 0 olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: PTE tanısı alan toplam 109 olgu vardı. Bunlardan 33'ünde sPESI skoru 0 idi. İleri risk sınıflaması ile bu 33 olgunun %60,6'sı düşük, %30,3'ü orta düşük ve %9,1'i orta yüksek riskti. Olguların hepsi yatarak tedavi edildi. Takipte iki (%6,1) olguda solunum yetmezliği gelişti ve bu olgulardan birisinde hipotansiyon gelişmesi nedeniyle trombolitik uygulandı. D-dimer değeri ($p=0.017$) ve ana pulmoner arterlerde trombus olması ($p=0.000$) orta riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti.

Sonuç: Sadece sPESI skoruna göre ayaktan tedavi veya erken taburculuk kararı verilmesi özellikle ana pulmoner arterlerde emboli olan veya D-dimer değeri 3600 ng/ml üzerinde olan ve aslında instabil olan olguların taburculuğuna neden olabilir.

Anahtar Sözcükler: *Pulmoner Tromboemboli, Klinik Risk Skorları, Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırılık İndeksi*

Pulmonary thromboembolism (PTE) is the third most common cardiovascular system disease after myocardial infarction and stroke, and it is also one of the leading causes of in-hospital deaths (1, 2). The European Society of Cardiology (ESC) recommends a two-step risk stratification in normotensive patients with PE to guide management.

The first step is clinical risk stratification with pulmonary embolism severity index (PESI) or its simplified version (sPESI). In patients with PESI class, III-V or sPESI score ≥ 1 the second step is advanced risk stratification with echocardiography (echo) and cardiac biomarkers. It is stated that advanced risk stratification is unnecessary in

Received: Dec. 11, 2017 • Accepted: March 06, 2018

Corresponding Author:

Serhat Erol

E-mail: drserol@yahoo.com

Phone: +90 (312) 595 65 00

Faks: +90 (312) 319 00 46

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampusu Gogus Hastalıkları ABD, Mamak, Ankara, Turkey.

patients with PESI class I-II or sPESI of 0 because it does not affect treatment decision. Also, these patients can be discharged early or treated outpatient if feasible (3). However, there are case reports of patients with sPESI of 0 but with right heart failure (4).

There are three aims of this study. The first is to determine the rate of patients with sPESI of 0 but classified into intermediate risk category with advanced risk stratification. The second is to determine the clinical impact of this risk classification change. And the third is to define risk factors for this condition.

1. Subjects and Methods

Patients who were diagnosed with PTE by computed tomography pulmonary angiography (CTPA) between January 2014 and June 2015 were followed prospectively in a single center. Presenting symptoms, the patients' history, heart rate, blood pressure, oxygen saturation were recorded at admission. Advanced risk stratification was performed in all patients with echo and cardiac biomarkers.

The study has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. This study was approved by the institutional ethics committee

1.1. Inclusion criteria

Patients with sPESI score 0 were enrolled.

1.2. Exclusion criteria

The patients who had sPESI score 0 but didn't undergo advanced risk stratification with echo or cardiac biomarkers, were excluded from the study.

1.3. Risk stratification

The patients underwent risk stratification according to ESC guidelines (3).

Troponin I and NT-pro-brain natriuretic peptide (proBNP) were measured. The upper limit of normal was accepted as 0.3 µg/L for Troponin I and 600 pg/mL for proBNP.

Right ventricular (RV) dysfunction was evaluated by real-time three-dimensional echo. RV dysfunction was diagnosed on echo according to the recommendations of 2014 ESC Guidelines.

1.4. Statistical methods

The data obtained in the study were entered into the database of the SPSS and statistical analyses were performed with the same program. The frequency and percentage of categorical variables were presented. Crosstables were formed between the independent groups and they were compared with the Chi-square test. Continuous variables are presented as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. The suitability of the normal distribution was investigated for the variables. While considering both graphical research and normality tests and data type, it was accepted that all of the variables did not meet the eligibility criteria of the normal distribution. Non-parametric methods were preferred in the comparison of these variables. The Mann-Whitney test was used in the comparison of the independent groups. In all statistical comparison tests, the margin of error (type 1) was determined as 0.05 and was tested bi-directionally. If P value was less than 0.05, the difference between groups was considered statistically significant.

2. Results

There were one hundred and ten patients diagnosed with PTE and 34 of these were with sPESI score 0. One patient was excluded because of the absence of cardiac biomarkers. The remaining 14 men and 19 women totaling 33 patients with a median age of 47 years were included. The most common

symptom was dyspnea (87.8%). Fourteen (42.4%) patients had concomitant deep vein thrombosis (DVT) (Table-1). While 14 (42.4%) patients had unprovoked PTE, 19 (57.6%) patients had provoked PE. Sixteen (48.5%) patients had main pulmonary artery embolus. Of these, 10 patients had bilateral main pulmonary artery embolus (Table-2).

According to the ESC risk stratification, 20 (60.6%) patients were at low risk and 13 (39.4%) patients were at intermediate risk. From the intermediate-risk group, 10 (30.3%) patients were at intermediate low risk and 3 (9.1%) patients were at intermediate high risk (Table-1).

All patients received the initial phase of their treatment at the hospital. Respiratory failure occurred during follow-up in 2 (6.1%) patients and oxygen supplement was administered. One of these patients also became hypotensive and required thrombolytic treatment. Both patients were at intermediate high risk and had embolus in their bilateral main pulmonary arteries.

The low-risk group was compared with the intermediate-risk group in terms of median age, gender, the median value of D-dimer, median body mass index (BMI), heart rate, blood pressure, saturation, the presence of main pulmonary artery embolus, DVT and the history of major surgery within the last 1 month. Heart rate ($p=0.021$), D-dimer value ($p=0.017$) and thrombus in main pulmonary arteries ($p=0.000$) were statistically significantly high in the intermediate group. There was no a statistically significant difference between the two groups in terms of gender, age, BMI, blood pressure, oxygen saturation, concomitant DVT and surgery (Table-3).

Hypotension and shock did not develop during follow-up in both groups. There was no mortality at hospital or during the 3-month follow-up.

Table-1. Baseline characteristics of patients

Gender	
Male	14 (42.4%)
Female	19 (57.6%)
Age (median min-max)	47 (21-79)
Symptoms	
Dyspnea	29 (87.9%)
Pleuretic pain	22 (66.7%)
Palpitation	16 (48.5%)
Dizziness	10 (30.3%)
Hemoptysis	8 (24.2%)
Retrosternal chest pain	4 (12.1%)
Etiology	
Provoked	19 (57.6%)
Unprovoked	14 (42.4%)
ESC risk classification	
Low risk	20 (60.6%)
Intermediate low risk	10 (30.3%)
Intermediate high risk	3 (9.1%)
Deep vein thrombosis	
Absent	19 (57.6%)
Present	14 (42.4%)

Table-2. Risk stratification according to presence or absence of main pulmonary artery thrombus

		Low risk	Intermediate Low risk	Intermediate High risk
		Thrombus at main pulmonary arteries	Bilateral 1 (3%)	6 (18.2%)
	Unilateral	3 (9.1%)	3 (9.1%)	0
	Absent	16 (48.5%)	1 (3%)	0

Table-3. Comparison of low risk and intermediate risk patients

		Low risk	Intermediate risk	P
Gender	Female	11	8	0.991
	Male	9	5	
BMI		28	29	0.231
Median (min-max)		(20-43)	(23-40)	
Age		44	56	0.08
Median (min-max)		(21-69)	(27-79)	
Heart rate (mean±SD)		90.74±9.237	98.00±7.390	0.021
SBP (mmHg)		120	120	0.770
Median (min-max)		(110-140)	(110-160)	
Oxygen saturation (%)		96	96	0.172
Median (min-max)		(91-98)	(92-98)	
D-dimer (ng/mL)		1688	3600	0.017
Median (min-max)		(502-6700)	(760-10000)	
Thrombus in the main pulmonary arteries		4	12	0.000
Concomitant acute DVT		8	6	0.854
Surgery		6	7	0.315

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DVT: deep vein thrombosis.

Table-4. Simplified pulmonary embolism severity index (sPESI)

Age >80	1 point
Cancer	1 point
Chronic heart failure/ chronic respiratory disease	1 point
Heart rate ≥110 beats per minute	1 point
Systolic blood pressure <100 mmHg	1 point
Arterial oxyhemoglobin <%90	1 point

3. Discussion

In the present study, 39.4% of patients were intermediate risk despite sPESI score of 0. Two (6.1%) patients received oxygen supplementation due to hypoxemia and one of them required thrombolytic treatment due to development of hypotension. Mortality didn't increase in the intermediate risk group. However, contrary to ESC guidelines proposal, the treatment was changed.

PESI was designed to estimate mortality in patients with PTE (5). Validation studies revealed that PESI is a reliable clinical score for the decision of outpatient treatment and early discharge (6-8). Also, validation studies showed that sPESI has similar prognostic accuracy with PESI (9-11). sPESI consists of 6 variables, each of which is allocated 1 point (Table-4). If there were none of these 6 variables, the patient gets 0 points. In 2014 ESC Guidelines, it is stated that advanced risk stratification is unnecessary in patients with a sPESI score of 0 because it does not have therapeutic implication and also these patients may be a candidate for early discharge or outpatient treatment (3). However, in our study, contrary to the ESC Guidelines, treatment changed in 2 (6.1%) patients. Mortality was not increased but we think that this was due to hospitalization of all patients. Otherwise, these patients would have been discharged as a result, respiratory failure and hypotension wouldn't be recognized.

Guidelines classify patients according to right heart failure and treatment recommendations are made according to this risk classification (3, 12). However, hypoxemia is also an important problem in patients with PE and develops in various degrees of severity. Although hypoxemia usually improves spontaneously and/or with anticoagulation, sometimes it can be refractory and require thrombolytic treatment (13-15). sPESI has saturation variable (Table-4) and this can help to determine patients with respiratory

failure at admission. However, as our study revealed the development of respiratory failure may occur late on during the course. Also development of hypotension or shock is an important issue in patients with PTE. In the PEITHO study 5% of patients with intermediate-risk PE had hypotension despite anticoagulation (16). In our study one patient developed hypotension and required thrombolytic treatment.

In the present study, D-dimer level and the incidence of embolus in the main pulmonary arteries were statistically significantly higher in the patients with intermediate risk compared to the low-risk patients.

In the literature, there are conflicting results about the relationship between D-dimer level and mortality (17-19). D-dimer in combination with sPESI was shown to be more successful in predicting the prognosis (20). Also, it has been shown that D-dimer level was higher in patients with bilateral main pulmonary artery thromboembolism (21).

In our study, the D-dimer level was statistically significantly higher in patients with intermediate risk PTE group. However, there wasn't the relationship between elevated D-

dimer level and mortality. The two groups were compared in terms of age, concomitant DVT and surgery which may lead to elevated D-dimer level but there wasn't a statistically significant difference between the two groups. These results suggest that D-dimer elevation in intermediate risk group was associated with increased embolic load and correlate with risk classification.

In the previous studies, conflicting results were found about the relationship between the main pulmonary artery thromboembolism and the mortality. While some studies showed the relationship between the main pulmonary artery thromboembolism and the mortality, this relationship could not be shown in other studies (22-25). In our study, the presence of main pulmonary artery thromboembolism did not increase mortality but these patients were at intermediate risk despite an sPESI score of 0. Also, patients who required oxygen supplementation and thrombolytic treatment had thrombus in main pulmonary arteries. Although the presence of main pulmonary thrombus is not included in risk scores, our study revealed that it may be important in management decision.

sPESI is one of the most extensively validated clinical risk scores. But as mentioned before early discharge or outpatient treatment decision which is based on sPESI alone may lead to the false discharge of unstable patients (4). Konstantinides et al. (26) suggested the addition of CT or echo imaging of RV to clinical score in order to maximize patient safety. We think that as mentioned above the presence of main pulmonary artery thrombus may also be one of these criteria. Also, other risk scores like BOVA (27) or Hestia (28) may be good alternatives to sPESI.

Despite the prospective design of the study, the small number of patients is an important limitation of our study. Further investigation with multicenter large cohorts is necessary.

In conclusion, early discharge or outpatient treatment decision based on sPESI alone may lead to the false discharge of unstable patients. Patients with main pulmonary artery thromboembolism or D-dimer level over 3600 ng/ml require further investigation before discharge even though the sPESI score is 0. In these patients, advanced risk stratification has an impact on the management decision.

REFERENCES

- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 464-474.
- Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 1176-1183.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3033-3069.
- Hellenkamp K, Kaeberich A, Schwung J, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism based on the sPESI - Does it work for all patients? *Int J Cardiol.* 2015; 197: 162-163.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1041-1046.
- Jiménez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* 2007; 132: 24-30.
- Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2007; 261: 597-604.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378: 41-48.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores Let al. RIE/TE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1383-1389.
- Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 2115-2117.
- Erkens PM, Gandara E, Wells PS, et al. Does the Pulmonary Embolism Severity Index accurately identify low risk patients eligible for outpatient treatment? *Thromb Res.* 2012; 129: 710-714.

12. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149:315-352.
13. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003; 108:2726-2729.
14. Mishkin J, Krishnan S, Mizrachi M. Thrombolytics in Acute Pulmonary Embolism Complicated by Refractory Hypoxemia. *Consultant* 2012; 52: 576-578.
15. Rehman A, Yousaf S, Chugh A. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism, prudent or puerile? *BMJ Case Rep*. 2013; 24:1-5
16. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1402-1411.
17. Becattini C, Lignani A, Masotti L, et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 33: 48-57.
18. Maestre A, Trujillo-Santos J, Visoná A, et al. RIETE Investigators. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thromb Res*. 2014; 133: 384-389.
19. Keller K, Beule J, Schulz A, et al. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Adv Med Sci*. 2015; 60: 204-210.
20. Polo Friz H, Buzzini C, Orenti A, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42:386-392.
21. Sunnetcioglu A, Sertogullarindan B, Ozbay B, et al. Assessments of the associations of thrombus localization with accompanying disorders, risk factors, D-dimer levels, and the red cell distribution width in pulmonary embolism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70: 441-445.
22. Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, et al. Central versus peripheral pulmonary embolism: Analysis of the impact on the physiological parameters and long-term survival. *North Am J Med Sci* 2016; 8: 134-142.
23. Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, et al. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016; 11: 405-413.
24. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 2092-2102.
25. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 1823-1832.
26. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 976-990.
27. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J*. 2014; 44: 694-703.
- Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1500-1507.

Valasiklovir Tedavisi Altında Gelişen Ramsay Hunt Sendromu

Ramsay Hunt Syndrome Developed Under Valacyclovir Treatment; A Case Report

Işıl Deniz Alırcı¹, Güle Çınar², Serdar Aykaç³, Nermin Akkan Tetik⁴

¹ Merzifon Kara Mustafa Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalığı Kliniği
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Kliniği
³ Merzifon Kara Mustafa Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği
⁴ Merzifon Kara Mustafa Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Ramsay Hunt Sendromu (RHS), fasiyal sinir tutulumuna auriküler döküntü ve kulak ağrısının eşlik ettiği bir sendromdur. Fasiyal paralizi geç ve sekelli düzelir. Bu makalede ilk olarak oral valasiklovir tedavisi başlanan ve tedavisinin üçüncü gününde RHS gelişen, erken başlanan intravenöz asiklovir ve steroid tedavisi ile fasiyal paralizisi tam olarak düzelen bir olgu sunulmuştur. Bu olgu çerçevesinde; yaşlı, kronik hastalığı olan hastalarda oral antiviral tedaviye rağmen RHS gelişebileceği akılda tutulmalıdır. (Bu hastalara) Hastalığın ilk 72 saat içinde intravenöz antiviral tedavi yanında steroid ve antiinflamatuvar tedavileri de başlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Ramsay Hunt Sendrom, fasiyal paralizi, prognoz, Herpes Zoster Otikus*

Ramsay Hunt Syndrome (RHS) is a syndrome with facial nerve involvement which is accompanied by auricular rash and ear pain. Facial paralysis recovers late and with a sequelae. In this article, we reported a case who was first treated with oral valacyclovir and developed RHS at the third day of treatment, and whose facial paralysis fully recovered with early initiation of intravenous acyclovir and steroid. As it is in this case; it is important to keep in mind that RHS may develop despite oral antiviral treatment in elderly patients with chronic diseases (patients with chronic, elderly). Steroid and anti-inflammatory treatments as well as intravenous antiviral therapy should be begun in the first 72 hours of this disease.

Key Words: *Ramsay Hunt Syndrome, facial paralysis, prognosis, Herpes Zoster Oticus*

Herpes zoster otikus (HZO) olarak da bilinen Ramsay Hunt Sendromu (RHS); şiddetli kulak ağrısı, kulak çevresi veziküller döküntüleri, periferik fasiyal paralizi ve vestibülokoklear disfonksiyon ile karakterize bir hastalıktır. Varicella zoster virüsünün (VZV) primer infeksiyonundan yıllar sonra reaktivasyonu ve genikülat gangliyonu infekte etmesi sonucu ortaya çıkar. Reaktif olan virüs cilt boyunca aksonal yayılarak, karakteristik dermatom tutulumu gösteren eritematöz veziküler döküntülere ve radiküler ağrılara neden olur. İmmün direnci azaltan kronik hastalıklar, diyabetes mellitus, hipertansiyon, immüno-supresif ilaç kullanımı ve yaşlılık virüs reaktivasyonuna yol açar. Her yaşta görülebilmekle beraber, görülme sıklığı 60 yaşın üzerinde artar [1]. Fasiyal paralizi nedenlerinin %3-12'sini oluşturmaktadır [2]. Bu makalede ileri yaş, hipertansiyon ve akut stres risk faktörlerine sahip, VZV reaktivasyonuna uyan ağrılı

veziküler döküntüler nedeni ile oral valasiklovir tedavisi başlanmış olan ve tedavisinin üçüncü gününde RHS gelişen, intravenöz asiklovir ve steroid tedavisi ile fasiyal paralizisi tam olarak düzelen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

64 yaşında, hipertansif erkek hastada altı gün önce sol kulak arkasında kızarıklık, veziküler döküntüler, başın sol yarısında ve her iki kulakta şiddetli ağrı şikayetleri başlamış. Üç gün sonra bu şikayetlerle başvurduğu hastanemizde farklı polikliniklerde değerlendirilerek, zona tanısı ile oral 3 gr/gün valasiklovir tedavisi uygun dozda başlanmış. Tedavisinin üçüncü gününde akut başlayan dilde uyuşukluk, tat bozukluğu, peltek konuşma, sol gözünü kapatamama şikayetleri ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde görüldü. Fizik muayenesinde sol kulak arkasından

Geliş Tarihi: 16.11.2017 • Kabul Tarihi: 28.12.2017

İletişim

Uz. Dr. Güle Çınar

E-posta: gbinjune@gmail.com

Tel: 0 312 508 27 15

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı M 01 Blok Samanpazarı/ANKARA

enseye uzanan cilt bölgesinde veziküller döküntüler ve sol fasiyal paralizisi saptandı. Aurikula, dış kulak yolu ve preauriküler bölgede döküntü olmayıp timpanik membranlar doğaldı. Enfeksiyon hastalıkları servisine RHS tanısı ile yatışı yapılan hastanın laboratuvar bulgularında; tam kan sayımı ve biyokimyasal testleri normaldi. Laboratuvar olanaklarının yetersizliği nedeniyle Varicella zooster virus açısından serolojik değerlendirme yapılamadı. Odiogramında işitme kaybı tespit edilmedi. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile kranial patolojiler dışlandı. Yapılan elektronörografik incelemede fasiyal sinir motor yanıt amplitüdü solda sağa kıyasla düşük değerde tespit edildi (%50 aksyon kaybı). İleri yaş, hipertansiyon ve akut stres risk faktörleri olan hastaya intravenöz asiklovir, oral steroid ve non steroid antienflamatuvar tedavileri kombine uygulandı. Vitamin B kompleksleri ve E vitamini verildi. Yatışının ve fasiyal paralizinin ilk günü oral valasiklovir tedavisi intravenöz yavaş infüzyon asiklovir (10 mg/kg/8 saat) ile değiştirildi. Intravenöz asiklovir tedavisi 7 gün süreyle uygulandı. Tedaviye 80 mg/gün dozda (her biri 16 mg olan 5 tablet) oral prednizolon, parasetamol, diklofenak sodyum tedavileri eklendi. Prednizolon dozu 3 günde bir, 1 tablet azaltılarak kesildi. Tedavinin ikinci gününde kulaklardaki ağrı, yedinci gününde dildeki uyuşukluk ve peltek konuşma belirgin olarak geriledi, tat duygusunda artma gözlemlendi. Hastada işitme kaybı hiç gelişmedi. Döküntülü lezyonlar gerileyerek tedavinin dördüncü gününde tamamen kayboldu. Yatışının 8. gününde toplam tedavi süresi 21 güne tamamlanacak şekilde, günde 5 kez 400 mg oral asiklovir tablet reçete edilerek taburcu edildi. Periferik fasiyal paralizisinin takibi açısından poliklinik izlemine alındı. Taburculuğunun 5. gününde hastanın fasiyal paralizisinin belirgin şekilde gerilediği ve üçüncü ayda tamamen düzeldiği izlendi. Hastanın yazılı onamı alınarak çekilen tedavi öncesi, tedavi sonrası ve lezyon yerini gösteren fotoğrafları aşağıda yer almaktadır (Resim 1-3).



Resim 1. Tedavi öncesi



Resim 2. Tedavi sonrası



Resim 3. Lezyon yeri

TARTIŞMA

Fasiyal paralizilerin en sık nedeni Bell's paralizisi olup, akut başlangıçlı, idiyopatik ve kısa süreli bir paralizidir. Ramsay Hunt sendromu (RHS) akut periferik fasiyal paralizinin Bell's paralizisinden sonra ikinci sık nedenidir [3]. Klasik RHS tanısı; fasiyal paralizisi, kulaktaki veziküller döküntüleri ve sekizinci sinir tutulumuna bağlı gelişen vestibülökohelear disfonksiyon bulgularından en az ikisinin varlığında konulabilir

[4]. Bazen de 5., 9. ve 10. kranial sinirlerle 2., 3. ve 4. servikal sinirlerden kaynaklanan servikal pleksusun tutulmasına bağlı olarak dış kulak, timpanik zar, dilin 2/3 ön kısmında, yüzde, boyunda, omuzda, larenkste, bukkal mukozada herpetik veziküller gelişebilir [5]. Olgumuzda oral valasiklovir tedavisinin üçüncü günü görülen döküntüler kulakta izlenmemiş, üst servikal dorsal kök tutulumuna uyacak şekilde ensede görülmüştür. Fazilet ve arkadaşlarının [6] bir olgusunda sağ yüz ve boyun yarısında VZV reaktivasyonuna uyandıran ağırlı veziküller döküntüleri nedeni ile oral asiklovir (800 mg/gün) başlanılan hastanın tedavisinin yedinci gününde sağ kulak ağrısı ve fasiyal paralizisi ile seyreden RHS gelişmiştir. Olgumuzda oral valasiklovir 3 gr/gün tedavisinin üçüncü gününde RHS geliştiği görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada, kulakta oluşan veziküllerin %19.3'ünün fasiyal paraliziden önce, %46.5'inin paralizisi ile eş zamanlı ve %34.2'sinin paraliziden sonra oluştuğu ve veziküllerin paraliziden önce görülmesinin fasiyal paralizisi prognozunu iyi yönde etkilediği ileri sürülmüştür [7]. Aynı çalışmada tad duyusu ve lakrimasyonun bozulduğu ifade edilmiştir. Olgumuzda fasiyal paralizinin, döküntülerden altı gün sonra oluşması iyi bir prognostik gösterge olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca fasiyal paralizisi veziküller döküntüleriyle aynı tarafta izlenmiş olup hastanın tad duyusu ve konuşması bozulmuştur.

RHS, her yaşta görülebilmekle beraber prevalansı 60 yaşın üzerinde artar. Bu artışın 60 yaş üzerinde hücreli bağışıklık sistemiyle ilgili yetersizliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir [8]. Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve ileri yaş prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir [9]. Olgumuzda hasta 64 yaşında olup ek hastalığı olarak hipertansiyon eşlik etmekteydi. Cihan ve Turasan'ın 'Kanserli hastalarda radyoterapi sonrası herpes zoster' isimli makalesinde hipertansiyon risk faktörleri arasında belirtilmiştir.

RHS'da erken tanı ve tedavi, başta VII. kranial sinir olmak üzere kranial sinirlerde geriye dönüşümsüz patolojilerin önlenmesinde çok önemlidir. Tedavide antiviral ajanlar, antienflamatuvar ve

antiödematöz etkilerinden ötürü sistemik steroidler ile birlikte kullanılır [5]. Kucur ve arkadaşları [10] periferik fasiyal paralizi olgularının tedavisinde prednizolon ve antiviral tedavinin yanında B12 vitamini vermişlerdir.

Literatürde asiklovir ve steroid tedavisinin etkinliğine yönelik yayınlar mevcut olup, antiviral ve steroid kombinasyonunun tek başına steroid sağaltımına belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. Asiklovir, valasiklovir, famsiklovir gibi antiviral ajanların özellikle ilk 72 saatte başlanması tedavinin etkinliği bakımından önem taşımaktadır [5]. Asiklovir tedavisinin hastalığın başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde verilmesi, ağrı ve veziküllere karşı etkinliği bakımından da son derece önemlidir [11]. Olgumuzda oral valasiklovir tedavisi alan hastada fasiyal paralizinin geliştiği ilk gün intravenöz asiklovir tedavisine geçilmiştir.

Stafford ve Welch [12], RHS'lu beş hastada günde üç defa 5 mg/kg asiklovir ve 20 mg steroidi birlikte kullandıklarını ve bu hastalardaki iyileşmenin tek başına steroid kullanımından çok daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Murakami ve ark. [13], asiklovir ve steroidi kombine kullandıkları 80 Ramsay Hunt sendromlu hastada; ilk üç gün içinde tedavi başla-

nan hastalarda fasiyal paralizinin tam iyileşme oranını %75,3-7 günde tedaviye başlananlarda %48, yedinci günden sonra başlananlarda ise %30 bulmuşlardır. Olgumuzda oral antiviral tedavi cilt lezyonlarının gelişiminin üçüncü gününde, steroid tedavisi ise fasiyal sinir tutulumu ile aynı gün başlamıştır.

Yapılan bir çalışmada RHS'de hastaların sadece %22'sinde, başka bir çalışmada ise yalnızca %16'sında tam iyileşme rapor edilmiştir[8]. Olgumuzun taburculuğunun 5. gününde fasiyal paralizisinin belirgin şekilde gerilediği ve üç ay sonraki poliklinik kontrolünde fasiyal paralizde tam iyileşme olduğu görülmüştür.

Literatürde mevcut metabolik durumu nedeni ile steroid verilemeyen bir olguda intravenöz asiklovirin yanında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAID) verilmiş ve hastada düzelme saptanmıştır. Bu nedenle hastanın kliniğinin steroidleri kullanmaya imkan vermediği durumlarda NSAID alternatif tedavi seçeneğidir [14]. HZO'da cerrahi tedavi olarak fasiyal dekompresyonun faydalı olduğu Crabtree tarafından ileri sürülmüş fakat Payten ve Dawes cerrahi dekompresyonun faydalı olmadığını belirtmişlerdir [15, 16].

Asiklovirin hepatik ve renal olmak üzere iki önemli potansiyel toksik etkisi mevcuttur. Hepatik toksisitede alkalen fosfataz yükseliği izlenir. Renal toksisite ise ilacın glomerüllerde kristalizasyonu ile oluşmaktadır. Eğer asiklovirin her dozu bir saat süresince yeterli sıvı ile verilirse kristalizasyon önenebilir [12, 17]. Olgumuzda asiklovirin glomerüllerde kristalizasyonu sonucu oluşan renal toksisiteyi önlemek için her dozu 45 dakika-1 saat süresince uygulanmış, asiklovir tedavine bağlı renal ya da hepatik toksisite izlenmemiştir.

SONUÇ

İleri yaş, akut stres ve hipertansiyon risk faktörlerini bulunduran olgumuza zona tanısı konularak oral valasiklovir tedavisi başlanmış fakat tedavisinin üçüncü günü RHS gelişmesi üzerine intravenöz asiklovir, steroid, non steroid antiinflamatuvar ve vitamin E, B kompleksleri uygulanmıştır. Bu olguda görüldüğü gibi RHS'nun yaşlı, kronik hastalığı olan hastalarda oral antiviral tedaviye rağmen gelişebileceği akılda tutulmalı, bu hastalara ilk 72 saat içinde intravenöz antiviral tedavi yanında steroid ve antiinflamatuvar tedaviler başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Whitley, R.J., *A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster*. *Jama*, 2009. 302(1): p. 73-80.
- Robillard, R.B., R.L. Hilsinger Jr, and K.K. Adour, *Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients*. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 1986. 95(3_part_1): p. 292-297.
- Furuta, Y., et al., *Varicella-zoster virus DNA level and facial paralysis in Ramsay Hunt syndrome*. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2004. 113(9): p. 700-705.
- McCrary, M.L., J. Severson, and S.K. Tyring, *Varicella zoster virus*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999. 41(1): p. 1-16.
- Baba, M., et al., *Atipik seyirli Ramsay Hunt sendromlu bir olgu*. *Türkderm*, 2006. 40: p. B80-1.
- HIZ, F., et al., *Kraniyal ve Servikal Dermatitli Tutulmuş Ramsay Hunt Sendromu Olgusu*. *Journal of Kartal Training & Research Hospital/Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2012. 23(3).
- Sobn, A. and P.A. Tranmer, *Ramsay Hunt syndrome in a patient with human immunodeficiency virus infection*. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 2001. 14(5): p. 392-394.
- Ocak, D., İ. Tutar, and A. Yıldırm, *Ramsay-Hunt sendromlu bir olgu sunumu: elektrostimülasyonla tedavi edilen periferik fasiyal paralizi*. *Türk J Phys Med Rehab*, 2005. 51: p. 111-113.
- Cihan, Y.B. and A. Turasan, *Kanserli hastalarda radyoterapi sonrası herpes zoster/Herpes zoster in cancer patients after radiotherapy*. *Türkderm*, 2013. 47(3): p. 170.
- Kucur, C., et al., *Tekrarlayan Periferik Fasiyal Paralizili Hastalarda Aynı Tam*.
- Yetişer, S., et al., *Herpes zoster otikusta oral asiklovir tedavisi sonuçları*. *Otoskop*, 2002. 1(3): p. 19-23.
- Stafford, F. and A. Welch, *The use of acyclovir in Ramsay Hunt syndrome*. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 1986. 100(3): p. 337-340.
- Murakami, S., et al., *Treatment of ramsay hunt syndrome with acyclovir-prednisone: Significance of early diagnosis and treatment*. *Annals of neurology*, 1997. 41(3): p. 353-357.
- Syal, R., I. Tyagi, and A. Goyal, *Bilateral Ramsay Hunt syndrome in a diabetic patient*. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*, 2004. 4(1): p. 3.
- Crabtree, J.A., *Herpes zoster oticus*. *The Laryngoscope*, 1968. 78(11): p. 1853-1878.
- Payten, R. and J. Dawes, *Herpes zoster of the head and neck*. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 1972. 86(10): p. 1031-1055.
- Dickins, J.R., J.T. Smith, and S.S. Graham, *Herpes zoster oticus: treatment with intravenous acyclovir*. *The Laryngoscope*, 1988. 98(7): p. 776-779.

Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome Presenting With Acute Heart Failure and Mesenteric Thromboembolism: Review of the Literature*

Akut Kalp Yetmezliği ve Mezenterik Tromboembolizm ile Ortaya Çıkan İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Hüseyin Göksülük¹, Demet Menekşe Gerede¹, İrem Müge Akbulut¹, Mustafa Fırat Coşkun¹, Cebrail Yarıoğlu¹, İrem Dinçer¹

¹ Ankara University, Cardiology Department, Ankara, Turkey

* Case report was accepted as poster presentation on 32. Turkish Society Of Cardiology Congress (2016).

İdiyopatik hipereozinofilik sendromun kardiyak tutulumuna bağlı gelişen akut kalp yetmezliği kötü prognoza ve yüksek mortalite hızına sahiptir. Burada, akut kalp yetmezliği ve mezenterik tromboembolizme sebep olan hipereozinofilik sendromlu 52 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. Akut kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında ST yükselmeli olmayan myokart infarktüsü (troponin yüksekliliği) düşünüldü. Ancak akut koroner sendrom tanısı koroner anjiyografi ile dışlandı. Laboratuvar bulgularında hipereozinofili vardı. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) difüz sol ventriküler genişleme, duvar hareket bozukluğu ve subendokardiyal fibrozis olmaksızın apikal trombüs izlendi. Hasta kalp yetmezliği kılavuzuna göre tedavi edildi ve hastanın kliniği düzeldi. Kortikosteroid tedavisi ile eozinofil sayısı ve CRP seviyesi normale sınırlara geriledi. Buna rağmen masif mezenterik tromboembolizm nedeniyle hastanın klinik durumu kötüleşti ve kardiyojenik şok ve sepsis nedeniyle hasta kaybedildi. Hastalığın patogenezinde, eozinofil kaynaklı granüller, kardiyak hasardan ve akut kalp yetmezliğinden endomyokardiyal fibroze kadar değişen klinik çeşitlilikten sorumlu olabilir. Erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite önenebilir.

Anahtar Sözcükler: *Hipereozinofilik sendrom, eozinofili, kalp yetmezliği, tromboembolizm.*

Acute heart failure due to cardiac involvement of idiopathic hypereosinophilic syndrome has poor prognosis and high mortality rate. We present a 52 year old male patient with hypereosinophilic syndrome resulting in acute heart failure and mesenteric thromboembolism. Non ST elevation myocardial infarction (high troponin levels) was considered in the differential diagnosis of acute heart failure. However acute coronary syndrome was excluded with diagnostic coronary angiography. The laboratory results showed hypereosinophilia on the blood count. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) showed diffuse left ventricular dilatation, wall motion abnormalities and left ventricular apical thrombus without subendocardial fibrosis. He was treated according to heart failure guidelines and the patient status improved clinically. With the corticosteroid treatment, eosinophil count, C-reactive protein levels returned to normal range. Nevertheless, his clinical condition deteriorated due to massive mesenteric thromboembolism and died after cardiogenic shock and sepsis. In the pathogenesis of the disease, eosinophil derived granules may be responsible for the cardiac damage and clinical variability that was ranging from cardiogenic shock to endomyocardial fibrosis. Early diagnosis and treatment can prevent morbidity and mortality.

Key Words: *Hypereosinophilic syndrome, eosinophilia, heart failure, thromboembolism.*

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a myeloproliferative disorder characterized by primary eosinophilia (persist for longer than 6 months) without secondary causes and multiple organ damage (1). HES has multiple clinical manifestations. Cardiac system is the most frequently affected system and cardiac complications are a leading cause of morbidity and mortality (2). The first presentation of the disease can be mural thrombus with endomyocardial fibrosis. Mitral and tricuspid valve involvement can

contribute heart failure and symptomatology (3). However, acute heart failure due to eosinophil-mediated myocytes damage is a rare presentation of HES. Acute heart failure with thromboembolism are associated with high mortality rate (4). Glucocorticoids are the first-line therapy for disease. Antineoplastic agents (e.g., vincristine, etoposide, imatinib) and immunomodulators (e.g. peginterferon alfa 2a, interferon alfa 2b) may be used in patients whose are refractory to steroid treatment (5).

Received: Oct. 30, 2017 • Accepted: Nov. 08, 2017

Corresponding Author:

Huseyin Goksuluk

E-mail: asklepion2009@yahoo.com

GSM: +90 (532) 548 61 23

Phone: +90 (312) 508 25 27

Fax: +90 (312) 312 52 51

Ankara University, İbni Sina Hospital, Cardiology Department
Sihhiye, 06410 Ankara/Turkey.

In this case report, we present a patient with HES, presenting with acute heart failure and mesenteric thromboembolism.

Case Presentation

A 52 year-old man admitted to our emergency department with dyspnea, tachypnea. His previous medical history was insignificant. He was hemodynamically unstable (blood pressure 85/55 mmHg; heart rate 112/bpm, saturation 80% with 5 liters per minute of oxygen inhalation) on admission. His physical examination revealed a S3 and fine inspiratory crackles in both lung zones up to mid segments. His electrocardiogram (ECG) was consistent with sinus tachycardia and 1.5-2 mm ST segment depressions in precordial leads V1-V4. The chest X-ray revealed alveolar edema and bilateral pleural effusion. His cardiac biomarkers were elevated (troponin I=4.02 ng/ml, normal range: 0-0.06 ng/ml). Routine blood tests revealed an elevated C-reactive protein level (150 mg/L, normal range 0-5 mg/L), erythrocyte sedimentation rate (48 mg/dl, normal range 0-20 mm/hour), eosinophil count (2.68×10^9 cells/L, normal range $0-0.7 \times 10^9$ cells/L) with mild leukocytosis. The eosinophil count measured in another center 4 months ago was normal. Consecutive eosinophil levels were detected elevated in clinical course before the corticosteroid treatment (3.1×10^9 - 3.4×10^9 - 2.9×10^9). The transthoracic echocardiography showed diffuse hypokinesia, mild to moderate pericardial effusion and left ventricular apical thrombus with the low ejection fraction (EF: %20) (Figure 1). Non-ST elevation myocardial infarction was considered in the differential diagnosis of acute heart failure. However acute coronary syndrome was excluded with diagnostic coronary angiography that showed normal coronary anatomy. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse left ventricular dilatation, wall motion abnormality and left ventricular apical thrombus

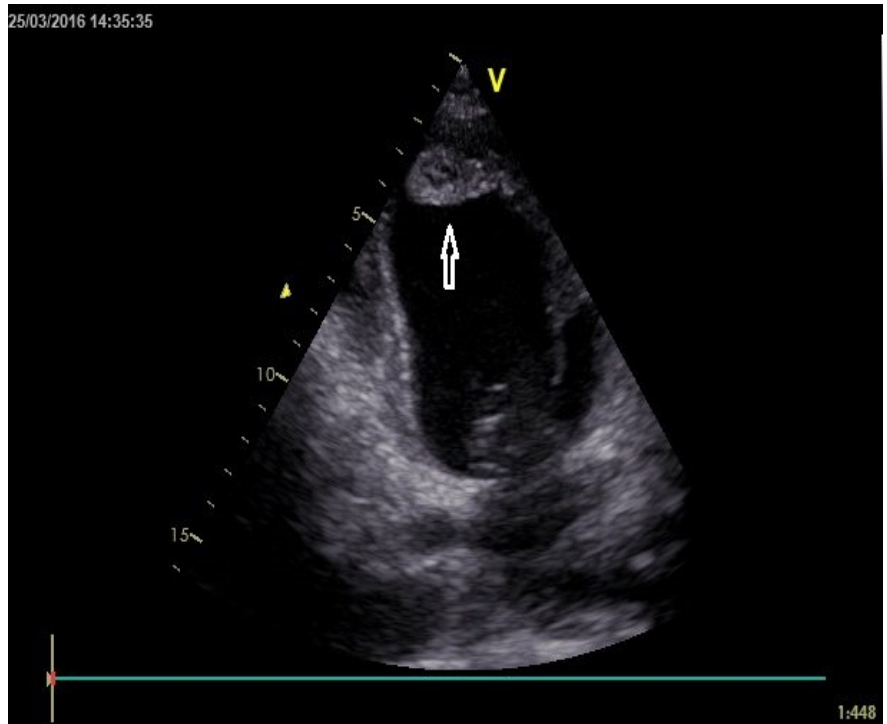


Figure 1: The transthoracic echocardiography with diffuse ventricular dilatation and large apical thrombi (arrow) (performed at the admission)

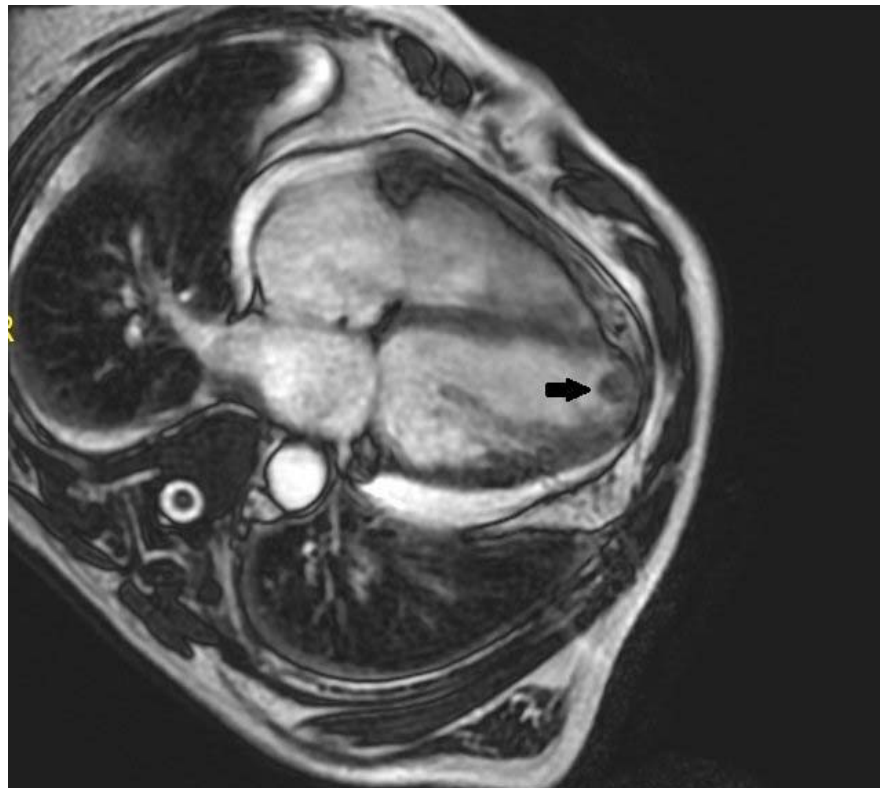


Figure 2: The left ventricle are shown in long axis planes in cardiac magnetic resonance imaging which was performed 30 days later from the admission: left ventricular dilatation and apical thrombi (black arrow).

(Figure 2). Other causes to be considered in the differential diagnosis of hypereosinophilic syndrome were excluded: e.g., allergic diseases, collagen vascular diseases, drug reactions, eosinophilic pneumonia, malignancy with secondary eosinophilia (Hodgkin disease, acute myeloid leukemia M4 with bone marrow eosinophilia), parasitic infections. Bone marrow aspiration and biopsy was performed for the detection of an atypical presentation of chronic eosinophilic leukemia. Biopsy showed eosinophilic granulocytes rich material (21% eosinophils) without FIP1L1/PDGFR α fusion gene and JAK2 V617F mutation. Diuretics, low dose beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists were started stepwise for heart failure based on the current guidelines. Anticoagulant treatment with warfarin initiated immediately. When the patient began to improve clinically, methylprednisolone (1000 mg a day for three days) was started. The eosinophil count (Figure 3) and C-reactive protein levels returned to normal range with the corticosteroid treatment. However, no improvement was observed in left ventricular function. Apical thrombus increased in size despite the anticoagulant therapy. The patient's status suddenly deteriorated with abdominal pain and dyspnea. Massive mesenteric thromboemboli (Figure 4) was occurred 35 days later from the admission, while the INR and PT levels were effective (2.1 and 22 second). The patient died because of bacterial translocation, sepsis and shock.

Discussion

Idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHES) is a heterogeneous group of conditions defined by Chusid, with the criteria of: (a) a sustained elevated eosinophil count of $>1.5 \times 10^9/L$ (HE) in peripheral blood (b) no secondary causes of hypereosinophilia, (c) signs and symptoms of multiple organ involvement (6). There is a male predominance in hypereosinophilic syndrome which is most commonly diagnosed in patients aged 20-50 years (7).

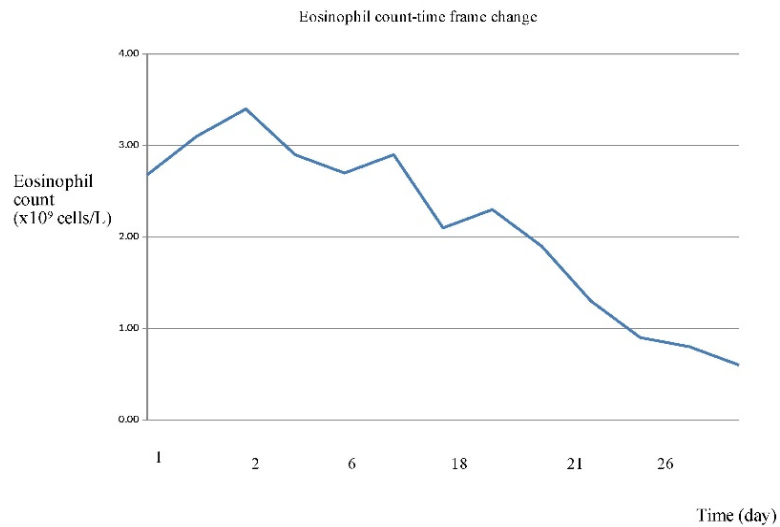


Figure 3: Changing of eosinophil count with time frame (Corticosteroid treatment was started 15 days later after hospitalization)

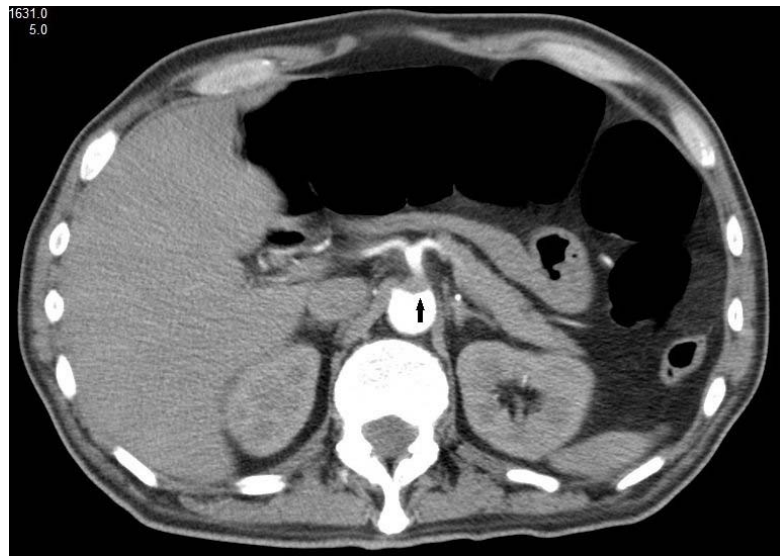


Figure 4: Computed tomography showing mesenteric emboli (arrow).

Table 1: Case series of hypereosinophilic syndrome patients with heart failure and thrombus formation.

References	Gender	Age	Eosinophil Count	Imaging Modality	Heart Failure	Thrombi	Location	Outcome
Yu IT (12)	F	2	150,000/ μ l	Echo, autopsy	+	Biventricular mural, inflow tract thrombi	LV and RV	Fatal
Tanino M (13)	F	68	-	Autopsy	+	Posterior mitral valve	LV	Fatal
Christen R (14)	F	32	-	Autopsy	+	None	LV	Fatal
Rasche RFH (15)	F	5	83 %	Autopsy	+	Extensive mural thrombi	LV and RV	Fatal
Niemeijer ND (16)	M	37	87%	Echo, MRI	+	Posterior leaflet of the mitral valve	LV	Surgical replacement of mitral valve, good

Echo: Echocardiography, F:Female, LV: Leftventricle, MRI: Magnetic resonance imaging, RV: Right ventricle

The cardiac system is one of the most frequently involved systems (75% of patients with HES) and cardiac complications are the major cause of morbidity and mortality (8, 9). Heart failure, intracardiac thrombus, myocardial ischemia, arrhythmia, pericarditis and syncope are the clinical manifestations of cardiac involvement (10). Cardiac damage typically occurs in 3 stages: acute necrosis, thrombotic stage and fibrotic stage (2). The acute necrosis stage is characterised by asymptomatic eosinophilic infiltration of the myocardium. On the second stage, thrombus formation occurs along with the damaged endocardium typically at the apex of the ventricles (11). Thromboembolic complications may develop up to 25% of patients. Mortality rates can be as high as 10% (10). In the last stage, hyaline fibrosis replaces the thrombus and restrictive cardiomyopathy occurs. Common symptoms in these phases include chest pain, dyspnea, or orthopnea.

Nearly 75% of the patients present with signs and symptoms of heart failure.

We searched the literature in "PubMed" ("hypereosinophilic syndrome" [MESH] OR eosinophilia [MESH] OR loeffler) AND ("Heart failure" OR "cardiac failure") AND (thromboembolism). Five case report of hypereosinophilic syndrome associated with heart failure and thromboembolism were detected. Table 1 shows the results: majority of patients had poor outcomes with 80% mortality rates despite the treatment. In one patient, surgical replacement was performed to the mitral valve which was embedded by large thrombus. All patients were admitted to the hospital with acute heart failure.

Initiating steroid treatment, which may worsen heart failure, can create dilemma while waiting specific tests for the diagnosis of HES in the patient who was treated for acute heart failure. In such

cases, detection of diffuse subendocardial fibrosis on the late gadolinium enhancement with MRI may help to make the diagnosis (17). Endomyocardial biopsy (EMB) is the gold standart for the definite diagnosis, although it has complications such as bleeding, pneumothorax, infection, ventricular perforation, arrhythmia, conduction abnormality. Also, biopsy material can be inadequate for the diagnosis, because of patchy distributed myocarditis (18). Treatment response is usually more important than the laboratory results. Glucocorticoids decrease the eosinophil counts and prevent end-organ damage by inhibiting the production of the inflammatory mediators.

In conclusion, idiopathic hypereosinophilic syndrome is a rare condition. As a result, HES and associated eosinophilic myocarditis should be included in the differential diagnoses of a patient with acute heart failure. Patients should be monitored carefully for the potential complications of the disease.

REFERENCES

- Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:45-49.
- Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart* 2016;102(2):100-6.
- Ommen SR, Seward JB, Tajik AJ. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86(1):110-3.
- Kleinfeldt T, Nienaber CA, Kische S et al. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights. *Clin Res Cardiol* 2010;99(7):419-27.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2014 Mar. 89(3):325-37.
- Chusid MJ, Dale DC, West BC et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(1): 1-27.
- Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994;83(10):2759-79.
- Cincin AA, Ozben B, Tanrikulu MA et al. Large apical thrombus in a patient with persistent heart failure and hypereosinophilia: Löffler endocarditis. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1713-8.
- Fuzellier JF, Chapoutot L, Torossian PF et al. Mitral valve replacement in idiopathic eosinophilic endocarditis without peripheral eosinophilia. *J Card Surg* 2005; 20(5):472-4.
- Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27(3):457-75.
- Gottdiener JS, Maron BJ, Schooley RT et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Anatomic basis of mitral regurgitation and peripheral embolization. *Circulation* 1983;67(3):572-8.
- Yu IT, Chiang H, Wang JH. Hypereosinophilic syndrome with Löffler's endomyocarditis: report of an autopsy case. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*. 1989;88(7):740-3.
- Tanino M, Kitamura K, Ohta G et al. Hypereosinophilic syndrome with extensive myocardial involvement and mitral valve thrombus instead of mural thrombi. *Acta Pathol Jpn*. 1983;33(6):1233-42.
- Christen R, Morant R, Schneider J et al. Progressive dilated cardiomyopathy in a patient with longstanding and complete prednisone-induced hematological remission of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Klin Wochenschr*. 1989;67(6):358-65.
- Rasche RFH, Kelsch RD, Weaver DK. Löffler's endocarditis in childhood. *British Heart Journal*, 1973, 35, 774-6.
- Niemeijer ND, van Daele PL, Caliskan K et al. Löffler endocarditis: a rare cause of acute cardiac failure. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:109.
- Syed IS, Martinez MW, Feng DL et al. Cardiac magnetic resonance imaging of eosinophilic endomyocardial disease. *Int J Cardiol*. 2008; 126(3):e50-2.
- Holzmann M, Nicko A, Kuhl U et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation* 2008; 118(17):1722-8

Sistemik Lupus Eritematozus Olan Bir Hastada Dev Sakküler Koroner Anevrizmanın Greft Stent İle Perkütan Tedavisi*

Percutaneous Treatment of a Giant Coronary Aneurysm Using a Graft Stent in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Hüseyin Göksülük¹, Yusuf Atmaca¹, Başar Candemir¹, Menekşe Gerede Uludağ¹, Onur Yıldırım¹, Çetin Erol¹

¹ Ankara Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

* Olgu sunumu 22.Ulusal girişimsel kardiyoloji toplantısında poster sunumu olarak kabul edilmiştir.

Koroner arter anevrizması/ektazisi (KAE) koroner arter segmentinin normal damar çapının 1.5 katından fazla genişlemesi olarak tanımlanır. En sık etyolojik nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır; fakat, romatizmal hastalıklarda (Kawasaki hastalığı, Takayasu arteriti, sistemik lupus eritematozus (SLE), Romatoid artrit gibi) inflamasyona sekonder nadiren görülebilir. Biz burada daha önce koroner arter girişim hikayesi ve SLE tanısı olan bir hastada, dev koroner arter anevrizmasını, olası etyolojik nedenini ve tedavisini sunmayı amaçladık. Tedavide, anevrizma greft stent ile kapatıldı. Hastada, klinik bulgulara ve laboratuvar verilerine göre SLE remisyonda idi. Bu nedenle, anevrizmanın daha önce takılan ilaç salınımlı stente sekonder geliştiği düşünüldü. Bu vaka sunumu ile, koroner arter hastalığı geleneksel risk faktörleri olmayan SLE hastalarında, koroner arter hastalığının düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: **Koroner Anevrizma, Sistemik Lupus Eritematozus, Greft Stent**

Coronary artery aneurysm/ectasia (CAE) is defined as a dilatation of a coronary artery segment to more than 1.5-fold normal size in diameter. The leading etiologic factor of CAE is atherosclerotic coronary artery disease, but it can be seen rarely secondary to inflammatory diseases in rheumatological diseases (e.g. Kawasaki disease, Takayasu's arteritis, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis). We present here in a giant coronary aneurysm, possible etiologic causes and treatment in a patient with SLE who had a previous coronary intervention. Treatment was performed successfully with a covered stent. We thought that the aneurysm was developed secondary to the drug eluting stent that was previously implanted while SLE was in remission. This case report emphasizes that coronary artery disease should be considered in SLE patients who do not have traditional risk factors for coronary artery disease.

Key Words: **Coronary Aneurysm, Systemic Lupus Erythematosus, Graft Stent**

Sistemik lupus eritematozusun (SLE) kardiyak tutulumu perikardit, myokardit, endokardit şeklinde olabilir. Koroner arter anevrizması, koroner arterde komşu olduğu normal damar segmentinden 1.5 kat fazla olan lokal genişlemedir. Koroner arter anevrizması ve sistemik lupus eritematozusun birlikte görülmesi ise çok nadir bir durumdur. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda rastlantısal olarak % 0.15-4.9 oranında koroner anevrizma tespit edilmiştir (1, 2). Erken ateroskleroz ya da arterit zemininde oluşan koroner arter hastalığı SLE hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (3, 4).

Sistemik lupus eritematozusta hızlanmış koroner aterojeniteden sorumlu olan pek çok faktör vardır: 1) lupus nefri-

tine sekonder gelişen nefrotik sendromdaki hipertansiyon, dislipidemi 2) anti-fosfolipid antikörler 3) lipit profilini değiştiren, hipertansiyon, insülin direnci, endotelial hasara neden olan steroid tedavisi (5). Anevrizma oluşumundaki mekanizma; arterin tunika medya tabakasında olan tekrarlayan hasarlanma ve iyileşme dönemlerine bağlı olarak koroner arter duvarında zayıflama olması ve anevrizma gelişmesi görülür (6). Koroner arter anevrizması daralma, tromboz, distal embolizasyon, diseksiyon, rüptür, myokart infarktüsü, ventrikül fonksiyon bozukluğu, malign ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi komplikasyonlara neden olabilir (2, 7). Bu nedenle SLE olan hastalarda koroner arter hastalığının varlığı dikkatli bir şekilde araştırılmalı ve takip edilmelidir.

Geliş Tarihi: 21.10.2017 • Kabul Tarihi: 07.03.2018

İletişim

Uz.Dr.Hüseyin Göksülük

E-posta: asklepiion2009@yahoo.com

Tel: 0 312 508 27 89

Faks: 0 312 312 52 51

GSM: 0532 548 61 23

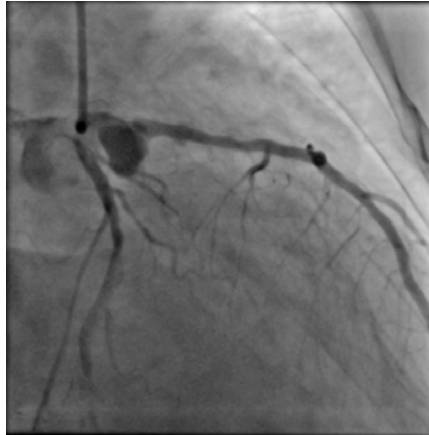
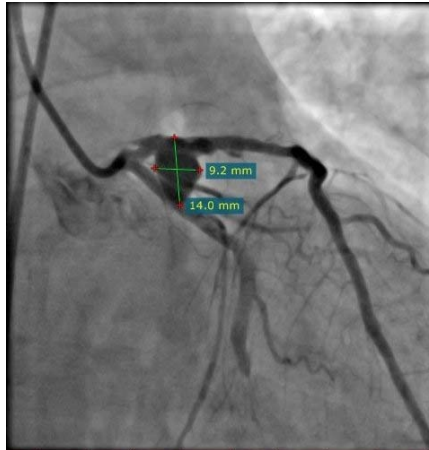
Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastahanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06410 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Olgu

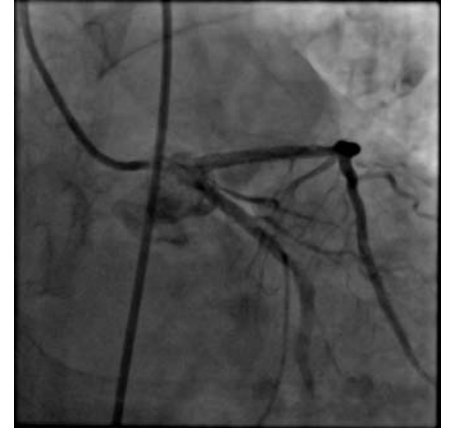
Hasta 45 yaşında, kliniğimize göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran erkek hastadır. 2000 yılından beri SLE tanısı ile takip edilmektedir. Hastada, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, aile hikayesi gibi geleneksel aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörleri yoktur. Ailesinde ya da kendisinde romatizmal kalp hastalığı, Kawasaki hastalığı hikayesi yoktur. Daha önce hastada renal tutulum olduğu için siklofosfamid tedavisi kullanılmış ve kesilmiş. Tedavi olarak azatiyopürin, ramipril, metoprolol ve asetilsalisilik asit kullanılmaktadır. İlk değerlendirmede hastanın ateşi yoktu, kalp hızı 68/dk ve kan basıncı 135/87 mmHg idi. Standart 12 derivasyon elektrokardiyografi (EKG): normal sinüs ritmi, geçirilmiş inferior ve antero-septal myokart infarktüsü olarak değerlendirildi. Ekokardiyografide inferior ve apikal segmentlerde akinezi izlendi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 44 olarak ölçüldü. Laboratuvar bulguları: tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri normal idi. İmmünojenik testlerde antinükleer antikor (ANA) + tespit edildi. Anti-dsDNA 19 IU/ml (referans aralığı: 0-40 IU/ml), C3 0.623 g/L (referans aralığı: 0.9-1.8g/L), C4 0.016 g/L (referans aralığı: 0.1-0.4 g/L) olarak tespit edildi, antifosfolipit antikorları olan anti-fosfolipidlerin Ig M, A, G, anti-beta 2 glikoprotein-I Ig M, A, G, kardiyolipin antikorları Ig M, G normal sınırlarda idi. Eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) 32 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 3.1 mg/L'dir (referans aralığı: 0-3 mg/L). Romatolojik değerlendirmede klinik ve laboratuvar bulguları ile hasta SLE açısından remisyondaydı, kullandığı medikal tedavinin devam edilmesi önerildi. Hastanın immünojenik bölümündeki 5 yıllık takipleri geriye doğru incelendiğinde, immünojenik belirteçlerin genelde bu seviyelerde olduğu ve aktivasyon olmadığı görüldü.

Hastanın hikayesinde, 2012 yılında proksimal sol ön inen koroner arter (SÖİ) lezyonuna ilaç salınımlı stent takılma öyküsü vardı. Hastaya kliniğine göre koroner anjiyografi yapılmasına karar verildi ve proksimal SÖİ koroner arterde

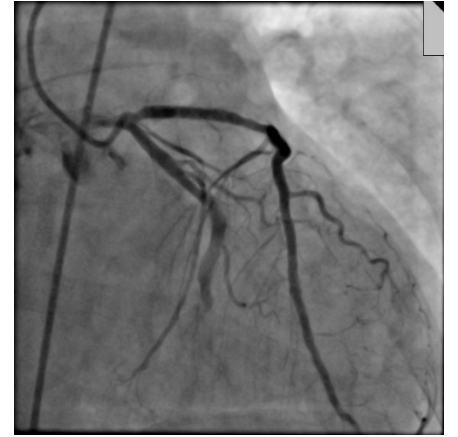
daha önce takılan stentin proksimalinde dev koroner anevrizma olduğu (14x9.2 mm) görüldü. Diğer segmentlerde ciddi darlık izlenmedi (Şekil 1a, 1b). Anevrizmanın greft stent ile kapatılmasına karar verildi ve 6F JL4 guiding kateter desteğinde 0.014 floppy tel ile anevrizmatik segment geçildi. Anevrizma 3x23 mmlik Polytetrafloretilen (PTFE) kaplı balon-expandable greft stent ile kapatıldı (Şekil 2). Hasta işlemden sonraki gün asetil salisilik asit (ASA) ve klopidogrel medikal tedavisi ile taburcu edildi. Hastanın 3. ay kontrolünde yapılan koroner anjiyografide greft açık izlendi fakat greft stent kenarından anevrizma içine az miktarda opak geçtiği görüldü. Koroner akım TIMI III olduğu için proksimal segmente tekrar girişim düşünülmedi, ancak tromboz riski devam ettiği için ikili antiplatelet tedaviye ömür boyu devam edilmesine karar verildi (Şekil 3).



Şekil 1A-B) Dev sakküler koroner anevrizmayı (14x9.2 mm) gösteren koroner anjiyografi görüntüleri.



Şekil 2) Anevrizmanın greft stent ile kapatılmasından sonraki anjiyografik görüntü.



Şekil 3) Hastanın kontrol anjiyografisi (3 ay sonra).

Tartışma

Koroner arter anevrizması/ektazisi (KAE) koroner arter segmentinin normal çapın 1.5 katından fazla genişlemesidir (8,9). Anevrizmalar morfolojik olarak fuziform ve sakküler diye sınıflandırılır. Bizim hastamızda transvers anevrizma çapı longitudinal çaptan büyük olduğu için sakküler olarak değerlendirildi (10). Anjiyografik çalışmalarda, toplumda koroner arter anevrizma insidansı % 0.3 ile 5.3 arasında görülürken (11). Koroner anevrizmalar en çok sağ koroner arterde görülür (anevrizmaların % 40-87), daha az sıklıkta sırasıyla SÖİ ve sol sirkumfleks arterde görülür (12). Koroner anevrizmalar SLE'nin nadir bir komplikasyonudur ve tunika media tabakasında olan nekroz ve inflamasyon

sonucu olduğu düşünülür (13). Ayrıca SLE'li hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, antifosfalipit antikor sendromu ve steroid tedavisi gibi faktörlerin tetiklediği ateroskleroz nedeniyle anevrizma gelişimi olabilir. Bizim hastamızda geleneksel risk faktörleri yoktu ve hasta laboratuvar bulgularına göre remisyonunda idi. Hastanın daha önceki tedavisi değerlendirildiğinde steroid kullanım öyküsü vardır. Bu nedenle hastada bu tedavi ve SLE, ateroskleroz gelişimini hızlandırmış olabilir. Ayrıca, bu hastada daha önce takılan ilaç salınımlı stent ile inflamasyon ve aşırı pozitif yeniden şekillenme (outward remodeling) indüklenerek anevrizma gelişmiş olabilir. İlaç salınımlı stentteki aktif ilaç (14, 15) ve polimer kaplama (16, 17) damar duvarında hasara neden olabilir ve zamanla ilerleyici genişleme ve anevrizma oluşumu ile sonuçlanabilir. Bir vakada

otopside stentli arter duvarında intima infiltrasyon, media ve adventisya tabakalarında anevrizmatik genişleme izlenmiştir. Bu vakada patolojik bulgulara dayanarak polimerin tetiklediği lokal hipersensitivite vaskülit en muhtemel mekanizma olarak görülmüştür (17). Bizim hastamızda, koroner anevrizma daha önce implante edilen stentin proksimal ucunda, implantasyondan 2 yıl sonra, hasta immünesupresif tedavi alırken ve immünolojik olarak SLE remisyonunda iken gelişmiştir.

Ayrıca bu hastalarda bir ikilem vardır: SLE de steroid tedavisi inflamatuvar koroner arter anevrizmasının tedavisinde kullanılırken, aynı zamanda aterosklerotik anevrizmayı kötüleştirir. O nedenle, bu hastalarda tedavide ilk tercih olarak steroid yerine diğer immünesupresif ilaçlar düşünülmelidir. Bizim hastamızda anevrizma, SLE ak-

tivitesini gösteren immünolojik belirtilerin hastalığın kontrolünün iyi olduğunu gösterdiği dönemde gelişmiştir. Literatürde koroner arter ektazisi yada koroner arteritin, SLE aktivitesi iyi olan hastalarda da geliştiği bildirilmiştir (18).

Koroner arter anevrizması olan SLE hastalarında kılavuz bilgisi ve tedavi stratejisi tam belli değildir. Antiplatelet tedavi, statin, kan basıncı kontrolü, sol ventrikül yeniden şekillenmesinin önlenmesi ana tedavi hedefleridir. Anevrizma ve klinik semptomları olan hastalarda koroner stentleme yada anevrizma kesesi çıkarılarak yada çıkarılmadan yapılan koroner arter by-pass greftleme tedavi yöntemleridir. Sonuç olarak, SLE olan bir hastadaki dev koroner arter anevrizmasının greft stent ile tedavisini sunduk ve SLE olan hastalar immünesupresif tedavi alırken koroner arter hastalığı açısından dikkatlice takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 77-84.
2. Nagao T, Ito K, Tsuboi H et al. Rare complications of systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 2012; 51: 3101-3102.
3. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-284.
4. Petri M, Spence D, Bone LR et al. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: Prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 1992; 71: 291-302.
5. Burkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:242-264.
6. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immune complex deposition and coronary vasculitis in systemic lupus erythematosus. Report of two cases. *Am J Med.* 1984;77:141-146.
7. Suzuki H, Fujigaki Y, Mori M. Giant coronary aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 2009;48: 1407-1412.
8. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P: Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 134-138
9. Robertson T, Fisher L: Prognostic significance of coronary artery aneurysm and ectasia in the coronary artery surgery study (CASS) registry, in Shulman ST (ed): *Kawasaki disease: Proceedings of the Second International Kawasaki Symposium.* New York, NY, A.R. Liss, 1987; 325-339.
10. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A: Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: A review. *Echocardiography* 2004;21:175-182
11. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia: its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J.* 1985; 54: 392-395.
12. Villines TC, Avedissian LS, Elgin EE. Diffuse nonatherosclerotic coronary aneurysms. *Cardiol Rev.* 2005; 13: 309 - 311.
13. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immune complex deposition and coronary vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; 77: 141-146.
14. Farb A, Heller PF, Shroff S. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001; 104: 473-479.
15. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001; 103: 2289-2295.
16. Van der Giessen WJ, Lincoff M, Schwartz RS. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690-1697.
17. Curcio A, Torella D, Cuda G. Effect of stent coating alone on *in vitro* vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H902-H908.
18. Wilson VE, Eck SL, Bates ER. Evaluation and treatment of acute myocardial infarction complicating systemic lupus erythematosus. *Chest* 1992; 101: 420-424.

An Extraordinary Cause of Asymmetric Right Upper Lung Edema: Mitral Regurgitation

Asimetrik Sağ Üst Pulmoner Ödemın Olağandışı Nedeni: Mitral Yetersizlik

Ömer Faruk Keskin¹, Uygur Çağdaş Yüksel¹, Serkan Asil¹, Veysel Özgür Barış¹

¹ Gülhane Research and Education Hospital Department of Cardiology, Ankara, Turkey

In asymmetric pulmonary edema and consolidation patterns, pneumonia is always the primary diagnosis; however, mitral regurgitation should be considered in asymmetric pulmonary edema, where right upper pulmonary involvement predominates. Asymmetric right upper pulmonary edema may be caused from the jet flow directed towards the upper right pulmonary vein and increased hydrostatic pressure. So in these cases; investigation of mitral insufficiency by bedside transthoracic echocardiography is recommended.

Key Words: *Asymmetric Pulmonary Edema, Mitral Regurgitation*

Konsolidasyon ve asimetrik pulmoner ödemın en sık nedeni pnömoni olmasına rağmen sağ üst pulmoner tutulumun ön planda olduğu asimetrik pulmoner ödem tablolarında mitral yetersizlik göz önünde bulundurulmalıdır. Sağ üst pulmoner vene doğru yönelen jet akışı ve artmış hidrostatik basınç asimetrik pulmoner ödeme yol açabilir. Bu durumlarda yatakbaşı transtorasik ekokardiyografi mitral yetersizliğinin gösterilmesinde önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Asimetrik Pulmoner Ödem, Mitral Yetersizlik*

A 71 year old woman presented to the emergency department with progressive dyspnea, orthopnea, and dry cough. Her medical history was notable for hypertension and paroxysmal atrial fibrillation for which she was taking dabigatran 2x150 mg and nifedipine 1x60 mg. Physical examination revealed sinus tachycardia at 105 bpm, a blood pressure of 170/ 90 mm Hg, respiratory rate 24 breaths/min, and a grade 3/6 pansystolic murmur that was most prominent over the 5th intercostal space. Fine crackles were detected in the lung examination, which were more pronounced in the right lung upper zone. The patient's O₂ saturation was 70% in room air and 88% with 5 lt/min nasal O₂ support. Laboratory examination was normal except Pro BNP which was 1400 mg/dl.

A chest radiograph obtained at the time of admission showed cardiomegaly and alveolar edema in the upper lobes of both lungs which was more pronounced on the right side than on the left with bilateral pulmonary vascular congestion (Figure 1).

Electrocardiography showed sinus tachycardia and ST depressions in the inferolateral derivations. Transthoracic echocardiography revealed normal left ventricular systolic function, moderate-severe eccentric mitral regurgitation, moderate tricuspid regurgitation and a systolic pulmonary artery pressure of 60 mmHg. A high resolution computed tomographic scan of the chest showed asymmetric pulmonary edema, predominantly in the right upper lobe (Figure 2).

Laboratory tests and her history ruled out conditions with the same radiologic appearance, namely lobar pneumonia,

Received: Feb. 07, 2018 • Accepted: April 04, 2018

Corresponding Author:

Veysel Özgür Barış

E-mail: veyselozgurbaris@yahoo.com

GSM: +90 (505) 454 50 54

University of Health Science, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Research
Gülhane Research and Education Hospital, Ankara, Turkey,

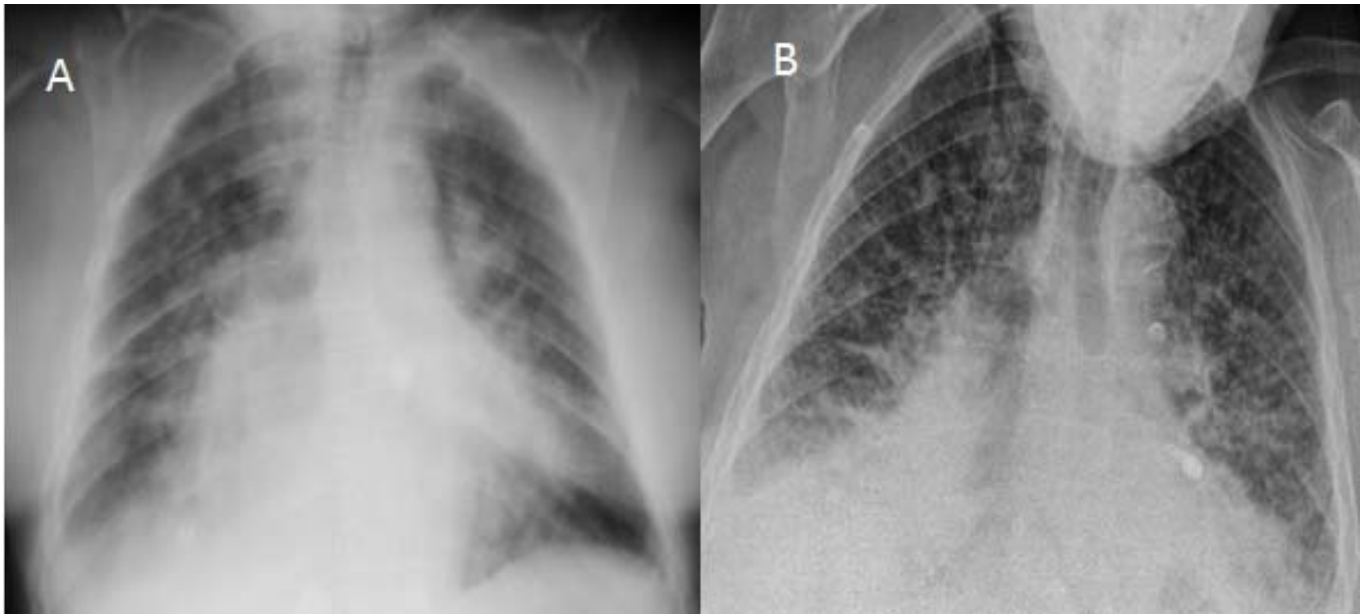


Figure 1: A: Chest radiography shows cardiomegaly and alveolar edema in the upper lobes. B: Chest radiography of patients after the diuretic treatment.

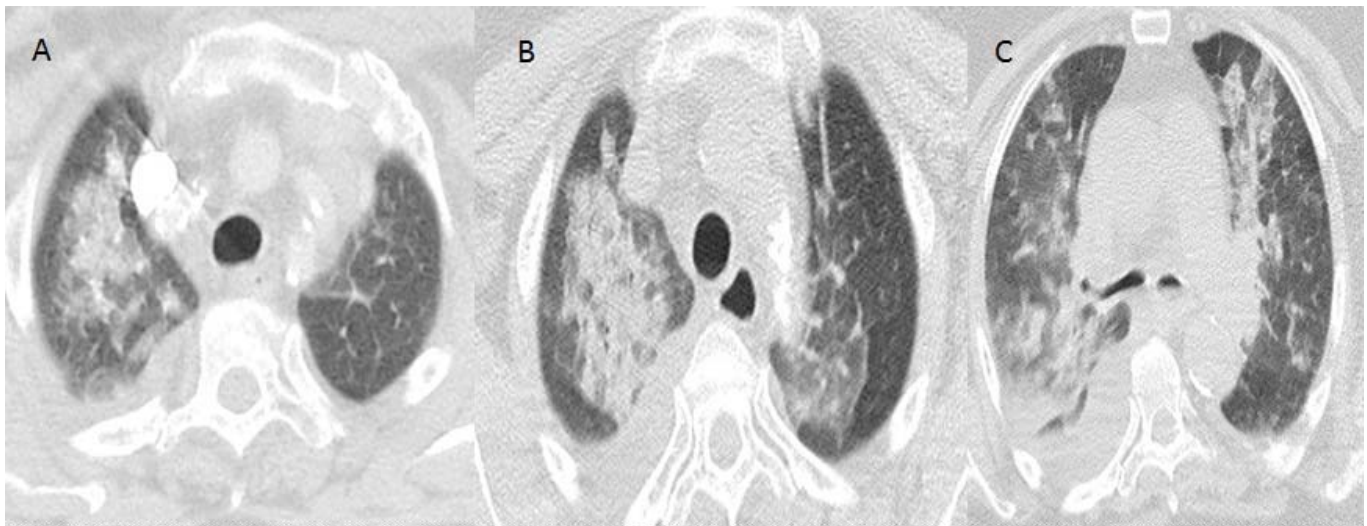


Figure 2: A: Isolated right upper pulmonary consolidation. B: Bilateral pulmonary edema in the middle zones especially right lung. C: Bilateral pulmonary edema in the lower zones especially right lung

bronchial obstruction, veno-occlusive disease, unilateral aspiration, and pulmonary contusion. Since she had moderate to severe mitral regurgitation, asymmetric right upper lung edema was considered as the primary diagnosis. The patient was put on diuretics and antihypertensive agents. After stabilization of the patient, transesophageal echocardiography was performed to investigate the mitral valve. Transesophageal echocardiography revealed moderate

eccentric mitral regurgitation with annular calcification. The reduction of the severity of mitral regurgitation was attributed to stabilization of the patient's volume status.

Discussion

Cardiogenic pulmonary edema, as the non-cardiogenic variety, can be both interstitial and alveolar, depending on the degree of alteration of the intravascular homeostasis. Initially,

chest radiographs of cardiogenic edema show peribronchial cuffing, Kerley lines, and subpleural fluid that is most pronounced centrally (1). Pulmonary edema associated with mitral valve insufficiency is usually bilateral; however, isolated or predominantly right upper lobe involvement can also be seen (2,3). Schnyder et al (4) reported that asymmetric pulmonary edema was seen 9% in mitral regurgitation patients. Asymmetric pulmonary

edema due to mitral insufficiency has been reported to occur more frequently in posterior leaflet involvement (5,6). Increased intravascular hydrostatic pressure of mitral valve insufficiency has been found to result in consequent pulmonary edema (7). It is thought that the cause of right upper pulmonary edema may be the jet flow directed towards the upper right pulmonary vein with increased

hydrostatic pressure. Roach et al reported that the jet of regurgitant flow in a patient with a flail posterior valve leaflet is directed specifically toward the right pulmonary vein. In our patient we considered that the right upper lobe edema is the result of an asymmetric increase in the hydrostatic pressure of the right upper lung caused by asymmetric blood flow from the left atrium.

Conclusion

In asymmetric pulmonary edema and consolidation patterns, pneumonia is always the primary diagnosis. Mitral regurgitation, however, should also be considered in asymmetric pulmonary edema, where right upper pulmonary involvement predominates. Investigation of mitral insufficiency by bedside transthoracic echocardiography is recommended in all patients.

REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
2. Diana A, Guglielmini C, Pivetta M, et al. Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:1058-1063.
3. Raman S, Pipavath S. Images in clinical medicine. Asymmetric edema of the upper lung due to mitral valvular dysfunction. *N Engl J Med* 2009;361:e6.
4. Schnyder PA, Sarraj AM, Duvoisin BE, et al. Pulmonary edema associated with mitral regurgitation: prevalence of predominant involvement of the right upper lobe. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:33-36.
5. Roach JM, Stajduhar KC, Torrington KG. Right upper lobe pulmonary edema caused by acute mitral regurgitation. Diagnosis by transesophageal echocardiography. *Chest* 1993;103:1286-1288.
6. Miyatake K, Nimura Y, Sakakibara H, et al. Localisation and direction of mitral regurgitant flow in mitral orifice studied with combined use of ultrasonic pulsed Doppler technique and two dimensional echocardiography. *Br Heart J* 1982;48:449-458.
7. Young AL, Langston CS, Schiffman RL, et al. Mitral valve regurgitation causing right upper lobe pulmonary edema. *Tex Heart Inst J* 2001;28:53-56.

Tibia Cisim Kırığına Eşlik Eden Ayak Bileği Kırıkları Klinik Sonuçlarımız ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ankle Fractures Associated With Tibia Shaft Fractures Our Clinical Results and Review of Literature

Mahmut Kalem¹, Hakan Kocaoğlu¹, Ercan Şahin², M. Yağız Ayduğan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara
² Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Amaç: Tibia cisim kırıkları sıklıkla karşılaşılan uzun kemik kırıklarındandır ve beraberinde tibianın proksimal ve distal eklemlerini içeren kırıklar görülebilir. Tibia cisim kırığına eşlik eden ayak bileği kırıkları değerlendirildiğinde posterior malleol kırıklarının cisim kırığına en sık eşlik eden kırık tipi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda tibia cisim kırıklarına eşlik eden ayak bileği kırıklarının çeşitleri, sıklığı ve bunların tibia cisim kırığının yerleşimi, etyolojisi ve kırığın şekli ile olan ilişkilerini göstermek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz acil servisine Ocak 2015 - Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran tibia cisim kırığı bulunan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı ve toplamda 79 tibia cisim kırığı olan hastaya ulaşıldı. 43 hastada ayak bileği kırığının tibia cisim kırığına eşlik ettiği görüldü. Bunlardan 9 hastada distal fibula, 14 hastada posterior malleol, 21 hastada lateral malleol ve 4 hastada da medial malleol kırığı görüldü.

Bulgular: İstatistiksel analiz sonrasında kırık mekanizması ile ayak bileği kırığının tipi arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde kırık seviyesinin ayak bileği kırığı için bir etken olmadığı görülmüş ancak spiral cisim kırığına, ayak bileği kırıklarının daha sık eşlik ettiği görülmüştür.

Sonuç: Tibia cisim kırığının etyolojisi ve yerleşimlerinden bağımsız olarak ayak bileğinde eş zamanlı kırık olabileceği, özellikle spiral şekilli tibia kırığı varlığında bu birlikteliğin daha yüksek olasılıkla olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: **Tibia Kırıkları, Ayak Bileği, Sıklık**

Aim: Tibia shaft fracture is a common long bone fracture which might be seen along with tibia plateau, malleol and fibula fractures. It is known that posterior malleol fractures are the most frequent fracture type that accompany tibia shaft fractures. In this article, we aim to show the types, frequency, etiology and the fracture configuration of ankle fracture that accompany tibia shaft fractures.

Materials and Methods: The patients who were admitted to the Emergency Department between January 2015 and June 2017 were included in the study. All the data was extracted retrospectively. A total of 79 patients who had tibia shaft fracture were examined. 43 patients had ankle fracture associated with tibia fracture. 9 patients had distal fibula, 14 had posterior malleolus, 21 had lateral malleolus and 4 had medially malleolus fractures.

Results: The results revealed that there is no statistically significant correlation between the mechanism of injury and ankle fracture, and that the level of tibia fracture, in a similar way, is not related with ankle fractures. This study showed that ankle fractures occur more frequently with spiral shaft fractures of tibia.

Conclusions: Ankle fractures can be simultaneously seen with tibia fractures regardless of the etiology and location of the tibia fracture. Also, as this study reveals, this association was more likely in the presence of a spiral shaped tibia fracture.

Key Words: **Tibia Fracture, Ankle, Frequency**

Tibia cisim kırıkları sıklıkla karşılaşılan uzun kemik kırıklarındandır ve beraberinde eşlik eden ipsilateral proksimal ve distal eklemleri ilgilendiren kırıklar görülebilir (1). Tibia cisim kırıklarına en sık posterior malleol kırığı olmakla birlikte, sıklıkla ayak bileği kırıkları eşlik eder (2). Günümüzde gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde tibia cisim kırıklarının posterior, lateral ve medial malleol kırığı ile birlikteliği daha açık olarak ortaya konulmuştur (3). Hastanın yaralanma anında bu bölgede şikayet belirtmemesi nedeniyle eş zamanlı tanı konulmamasına bağlı geç dönemde morbiditeye neden olabilir (1,3).

Tibia cisim kırığına eşlik eden ipsilateral ayak bileği kırıklarının erken tanı ve tedavisi, eklem fonksiyonunun korunması ve ileride ortaya çıkabilecek sekellerin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Literatürde özellikle spiral tipte ve distal 1/3 yerleşimli kırıklarda tibia cisim kırığına eşlik eden posterior malleol kırıkları sıklıkla bildirilmiş olmakla birlikte eşlik eden diğer ayak bileği kırıklarının çeşitliliği, sıklığı ve tibia kırığı ile olan ilişkisi açısından yeterli bilgi bulunmadığını gördük (4).

Geliş Tarihi: 31.01.2018 • Kabul Tarihi: 07.03.2018

İletişim

Uz. Dr. Hakan Kocaoğlu

E-posta: kocaoglu@ankara.edu.tr

Tel: 0 312 508 29 72

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Biz çalışmamızda kliniğimizde tibia cisim kırıklarına eşlik eden ayak bileği kırıklarının çeşitleri ve sıklığını belirlerken bunların tibia cisim kırığının yerleşimi, etyolojisi ve kırığın şekli ile olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2015 ve Haziran 2017 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran, tibia cisim kırığı tanısı alıp kliniğimizde intramedüller çivileme ile tespiti yapılan hastalar, hastane arşivi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Toplamda 190 tibia kırığı hastasının verilerine ulaşıldı. Plak yapılan hastalar, kırığın proksimal yada distal eklem uzanım gösterdiği hastalar, patolojik kırığı olan hastalar ve pediatrik yaş grubundaki hastalar çalışmadan dışlandı. Toplamda intramedüller çivileme ile tespit ve tedavisi yapılan 79 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyo-demografik verileri (yaş, cinsiyet, taraf), kırık oluş mekanizmalarına ait veriler hasta dosyasından elde edildi. Direk radyografiler Centricity PACS-IW software (General Electric Healthcare) kullanılarak tibia cisim kırığının yeri, kırığın ayak bileği eklemine uzaklığı, tibia boyu, ek ayak bileği kırığının tipi ve yapılan cerrahi tedavi değerlendirildi. Ölçümler yazarlardan bir tanesi tarafından yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket program ile yapıldı. Çalışmada esas olarak Fisher's exact testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 79 intramedüller çivi ile tespit yapılan hastanın 43 tanesinde tibia cisim kırığına eşlik eden ayak bileği kırığı olduğu görüldü. Hastalardan 35 (%81,4) tanesi erkek ve 8 (%18,6) tanesi kadın idi. Ortalama yaşları 41,5 (yaş aralığı, 12-80 yıl) idi. Hastaların 22 tanesinde yaralanan ekstremitte sağ (%51,2) tarafken, 21 (%48,8) tanesinde sol ekstremitenin yaralandığı görüldü. Yaş cinsiyet, taraf gibi demografik verilerin ayak bileği kırığı ile anlamlı ilişkisi olmadığı izlendi ($p > 0.05$).

Hastaların kırıkları AO sınıflamasına göre transvers, oblik ve spiral olarak gruplandırıldı. 3 (%7) hastada transvers, 4 (%9,3) hastada oblik, 36 (%83,7) hastada ise spiral kırık mevcuttu. (Tablo 1) Tibia cisim kırığının spiral şekilde olduğu kırıklarda eşlik eden ayak bileği kırığının daha sık olduğu izlendi ($p < 0,05$).

Tablo 1: Hastalara ait demografik bilgiler

Hastalar	
Yaş	41,5 ± 16,4
Cinsiyet	
Erkek	35 (%81,4)
Kadın	8 (%18,6)
Taraf	
Sağ	22 (%51,2)
Sol	21 (%48,8)
Oluş Mekanizma	
AİTK*	16 (%37,2)
ADTK**	8 (%18,6)
Düşme	19 (%44,2)
Kırık olan yer	
Distal fibula	4 (%9,3)
Posterior malleol	14 (%32,6)
Lateral malleol	21 (%48,8)
Medial malleol	4 (%9,3)
Kırık şekli	
Transvers	3 (%7)
Spiral	36 (%83,7)
Oblik	4 (9,3)

*AİTK: Hastanın araç içi trafik kazası

**ADTK: Hastanın araç dışı trafik kazası



Şekil 1: Kırık yerleşiminin hesaplanması: A+B: tüm tibia boyu, B: kırığın orta noktasının ayak bileğine olan uzaklığı, B/A+B: kırığın yerleşim yüzdesi (KYY) olarak değerlendirildi.

Eşlik eden kırıklar değerlendirildiğinde; 4 (%9,3) hastada eklemi ilgilendirmeyen distal fibula kırığı, 14 (%32,6) hastada posterior malleol kırığı, 21 (%48,8) hastada lateral malleol kırığı, 4 (%9,3) hastada ise medial malleol kırığının eşlik ettiği görüldü. Bu kırıklardan 34 tanesinde ayak bileği biyomekaniklerinin etkileneyeceği düşünülerek ek cerrahi girişime gerek duyuldu. (Şekil 2)



Şekil 2: Spiral tibia kırığına eşlik eden posterior malleol kırığının eş zamanlı tedavisi

Oluş mekanizmaları değerlendirildiğinde, 16 (%37,2) hastanın araç içi trafik kazası (AİTK) ve 8 (%18,6) hastanın araç dışı trafik kazası (ADTK) sonrası direk mekanizma ile ortaya çıktığı, 19 (%44,2) hastanın ise aynı seviyeden düşme ve ayak bileği burkulması sonrası torsiyonel kuvvetlerin etkisiyle indirek mekanizma ile meydana geldiği görüldü. İndirek mekanizma ile oluşan kırıklara daha yüksek oranda ayak bileği kırığının eşlik ettiği izlendi ancak kırık mekanizmaları ile ayak bileği kırığı oluşması ve tipleri arasında anlamlı bir bağlantı olmadığı görüldü ($p>0.05$). İndirek mekanizma ile ortaya çıkan cisim kırıklarının direk mekanizma ile oluşanlara göre daha distalde yer aldığı izlendi ($p=0.017$).

Kırık yerleşimi; kırığın orta noktasının ayak bileği eklemine olan uzaklığının tüm tibia boyuna orantısının hesaplanması yapılarak ortaya konuldu. (Şekil 1) Kırığın yerleşim yeri %15 ile %62 arasında değişiklik gösterdi (%31,1 ± 11). (Tablo 2) Kırık yerleşim yeri ile eşlik eden ek ayak bileği kırığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 2: Radyografik ölçümler

	Ortalama ± SD	Median	Minimum	Maksimum
Tibia boyu	39,6 ± 3,25	39,4	33,58	48,7
Kırığın eklem olan uzaklığı	12,4 ± 4,25	10,8	6,1	24,1
Yerleşim yeri	31,1 ± 11	28	15	62

TARTIŞMA

Tibia kırığı, uzun kemik kırıkları içerisinde en sık karşılaşılan kırıktır (5). Tedavisinde sıklıkla intramedüller çivileme kullanılır (6,7). Tibia shaft kırıklarına eşlik eden ayak bileği kırıkları literatürde farklı oranlarda (%0,9 - 49,3) bildirilmiştir ancak sıklığı ve etyolojisi araştırılmaya devam etmektedir (8-11). Eşlik eden ayak bileği kırıkları, ek morbidite oluşturabileceği için önemlidir. Erken tanı ve tedavi klinik sonuçlar üzerinde etkiliyken, tanının gecikmesi kötü sonuçlar doğurabilir (15).

Eşlik eden ayak bileği kırıkları açısından literatür incelendiğinde Schottal ve ark (11). makalelerinde tibia cisim kırığına eşlik eden ayak bileği kırıkları ile birlikte ligaman yaralanmalarını da dikkate almış ve ayak bileği yaralanma sıklığını %49,3 olarak bildirmiştir. Aynı zamanda spiral cisim kırıklarının eşlik eden basın tip olduğunu söylemiştir. (11). Literatürde eşlik eden ayak bileği yaralanma oranları farklı olarak bildirilmiş, bunun nedeninin ayak bileği kırık ve ligaman yaralanmalarının birlikte değerlendirilip değerlendirilmemesi olduğunu gördük. Tüm çalışmalarda ise spiral kırıklarda bu oranın daha yüksek olduğu üzerinde durulmuştur (9,10). Biz çalışmamızda literatürle benzer olarak %54.5 oranında ek ayak bileği kırığı olduğunu gördük. Aynı zamanda spiral cisim kırıklarına daha sıklıkla (%86) ayak bileği kırığı eşlik ediyordu.

Son yapılan çalışmalarda cisim kırığına eşlik eden kırık tipinin sıklıkla posterior malleol kırığı olduğu görülmüştür (12).

Hou ve arkadaşları (13) çalışmalarında 288 tibia kırığına %9,7 posterior malleol kırığı eşlik ettiğini belirtirken; Schottel ve arkadaşları (11) bu oranı %25 olarak bildirmiştir. Van der Werken ve Zeegers (14), cisim kırığına eşlik eden posterior malleol kırığını %11.5 oranında bildirirken ek olarak bunun düşük enerjili yaralanmalarda daha sık meydana geldiğini ortaya koymuşlardır. Aynı zamanda eşlik eden ayak bileği kırıklarının 1/3 kadarı cerrahi sırasında ya da geriye dönük tarama ile tespit edildiğini belirtmektedirler. Bunun nedenini torsiyonel gücün özellikle posterior malleol için bir risk faktörü olması olarak açıklamışlardır (11,14-16). Biz çalışmamızda cisim kırığına posterior malleol kırığı eşlik etme oranını önceki çalışmalara oranla nispeten daha yüksek olarak %26,6 bulduk. Bunun nedeninin acil serviste tibia kırığı tanısı alan hastaların rutin ayak bileği değerlendirilmesi ve ileri tetkikine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hasta sayısının nispeten az olması, retrospektif dizaynı temel kısıtlayıcılar olarak görülmektedir. İlerleyen çalışmaların daha geniş gruplarda, hastaların fonksiyonel değerlendirilmesinin de yapılarak kırık tipinin ortaya çıkacak morbidite üzerine etkisinin görülmesi literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

Sonuç olarak acil serviste tibia cisim kırığı tanısı alan hastaların, özellikle spiral şekilde olanların, ayak bileği bölgesinin değerlendirilmesi ve şüphe durumunda ayak bileğine yönelik ileri tetkik edilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Phillips WA, Schwartz HS, Keller CS, et al. A prospective, randomized study of the management of severe ankle fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67:67–72.
2. Macko VW, Matthews LS, Zwirkoski P, et al. The joint-contact area of the ankle. The contribution of the posterior malleolus. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:347–351.
3. Amon K, Suren EG. Tibial shaft and ankle joint dislocation fractures as combined injuries. *Unfallchirurg*. 1987;90:107–112.
4. Mingo-Robinet J, Lopez-Duran L, Galeote JE, Martinez-Cervell C. Ankle fractures with posterior malleolar fragment: management and results. *J Foot Ankle Surg* 2011;50:141–145.
5. Court-Brown CM, Mc Birnie J. The epidemiology of tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 1995;77B:417–421
6. Mueller ME, Nazarian S, Koch P. *Classification AO des Fractures: Lesos Longs*. Berlin: Springer-Verlag; 1987.
7. Mueller ME, Allgoewer M, Schneider R. *Manual of Internal Fixation*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1991.
8. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of Adult Fractures: A review. *Injury* 2006;37:691–697.
9. Bostman OM: Displaced malleolar fractures associated with spiral fractures of the tibial shaft. *Clin Orthop Rel Res* 228:202–207, 1988
10. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J of Epidemiology Community Health* 1990;44:241–245.
11. Schottel PC, Berkes MB, Little MT, et al. Predictive radiographic markers for concomitant ipsilateral ankle injuries in tibial shaft fractures. *J Orthop Trauma*. 2014;28:103–107.
12. Boraiah S, Gardner MJ, Helfet DL, et al. High association of posterior malleolus fractures with spiral distal tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:1692–1698.
13. Hou Z, Zhang Q, Zhang Y, et al. A Occult and regular combination injury: the posterior malleolar fracture associated with spiral tibial shaft fracture. *J Trauma*. 2009;66:1385–1390.
14. Van der Werken C, Zeegers EV. Fracture of the lower leg with involvement of the posterior malleolus; a neglected combination? *Injury*. 1988;19:241–243.
15. Kukkonen J, Heikkila JT, Kyyronen T, et al. Posterior malleolar fracture is often associated with spiral tibial diaphyseal fracture: a retrospective study. *J Trauma*. 2006;60:1058–1060.
16. Tsai CE, Su YP, Feng CK, et al. Concomitant tibial shaft and posterior malleolar fractures can be readily diagnosed from plain radiographs: a retrospective study. *J Chin Med Assoc*. 2014;77:95–100.

An Analysis of Xanthogranulomatous Cholecystitis Cases

Ksantogranülatöz Kolesistit Vakalarının Analizi

Serhat Tokgöz¹, Muzaffer Akkoca¹, Demet Yılmaz², Şener Balas¹, Cem Azılı¹,
Kerim Bora Yılmaz¹, Ahmet Oğuz Hasdemir¹

¹ University of Health Science Dışkapı Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital Department of General Surgery
² University of Health Science, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

Aim: Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) is usually an inflammatory condition due to gallstones and bile stasis. Pathological, radiological and clinical features are similar to gallbladder cancer, leading to erroneous treatments such as excessive or inadequate surgery. The aim of this study was to identify the clinical and surgical characteristics of XGC cases.

Materials and Methods: The medical records were reviewed of 55 patients diagnosed as XGC from 4818 patients who underwent cholecystectomy between 2008 and 2015.

Results: The most common clinical finding (90%) was right upper quadrant pain, followed by acute cholecystitis (30%). Biliary wall thickening was found in 64% of patients. Conversion to open cholecystectomy rate was 39%, which was significantly higher than that of all cholecystectomies conversion rates 3.4%. Postoperative biliary fistula was determined at 9% and total morbidity at 23%.

Conclusion: XGC is a rare form of cholecystitis. Although it is histologically benign, preoperative and intraoperative diagnosis is difficult and complicated due to its aggressive course. Although carcinoma may be suspected during surgery in XGC, the association is not very high. It is quite useful to study frozen samples to avoid extensive surgery. The definitive treatment is surgery, but it should not be forgotten that there are high morbidity rates during and after the operation

Key Words: *xanthogranulomatosis, cholecystitis, conversion cholecystectomy*

Amaç: Ksantogranülatöz kolesistit (XGC), safra taşı ve safra stazı bağlı gelişen inflamatuvar bir durumdur. Patolojik, radyolojik ve klinik özellikleri safra kesesi kanserine benzediğinden, aşırı veya yetersiz cerrahi gibi yanlış tedavilere neden olmaktadır. Bu çalışmada XGC olgularının klinik ve cerrahi özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2008 ile 2015 yılları arasında kolesistektomi yapılan 4818 hastadan XGC tanısı alan 55 hastanın tıbbi kayıtları incelendi.

Bulgular: En sık rastlanan klinik bulgu (% 90) sağ üst kadranda ağrıydı. Hastaların % 30'unda ise akut kolesistit tablosu mevcuttu. Biliyer duvar kalınlaşması hastaların % 64'ünde bulundu. Laparoskopik kolesistektomiden açığa dönüş oranı ise %39 olarak bulundu ve bu oran tüm kolesistektomilerin konversiyon oranı %3.4 ile karşılaştırıldığında oldukça yüksekti. Postoperatif biliyer fistül % 9 ve toplam morbidite ise % 23 olarak tespit edildi.

Sonuç: XGC nadir bir kolesistit formudur. Histolojik olarak benign olmasına rağmen, preoperatif ve intraoperatif tanı agresif seyri nedeniyle zor ve karmaşıktır. XGC'de ameliyat sırasında karsinom şüphesi olmasına rağmen ilişkisi çok yüksek değildir. Daha kapsamlı cerrahiden kaçınmak için frozen incelenmesi oldukça yararlıdır. Kesin tedavi ameliyattır ancak ameliyat sırasında ve sonrasında yüksek morbidite oranları olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Ksantogranülatöz, Kolesistit, Konversiyon kolesistektomi*

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC), is a rare form of cholecystitis with incidence varying from 0.7% to 9% (1). It is characterized by wall thickening due to nodules on the wall. (2) An acute or chronic cholecystitis-like clinical picture can also be seen. In XGC, adhesion because of intense inflammation in the bile duct and surrounding tissues, makes the operation very difficult.

The pathogenesis has not yet been elucidated. Mediators and cytokines secreted by biliary extravasation and delayed cellular immunity have been reported to be responsible for the pathogenesis of biliary stricture and biliary stasis which develops (3,4). Biliary extravasation and lipid-laden histiocytes to the biliary tree muscle layer are also microscopically responsible for bile stapling foci and fibrosis formation (5,6).

Received: Oct. 11, 2017 • Accepted: Nov. 02, 2017

Corresponding Author:

Serhat Tokgöz

E-mail: serhat.tokgoz@yahoo.com

GSM: +90 (505) 907 96 66

University of Health Science, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital, Şehit Ömer Halisdemir Caddesi Altındağ, Ankara / Turkey

XGC usually occurs clinically as chronic cholecystitis and is difficult to diagnose preoperatively. XGC may be clinically confused with carcinoma due to the presence of inflammatory processes in neighboring organs and the release of serum Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) levels (7,8). Macroscopically, it may be confused with bile duct carcinomas because it can be palpated as a hard mass on the bile duct. As all these findings may suggest malignancy originating from the bile duct or bile ducts, intraoperative frozen examination may be required for differential diagnosis (9). In literature, an association of bile duct carcinoma and XGC has also been reported at rates of 2%-15% (10,11). Up to 25% of XGC can be diagnosed incorrectly, leading to inappropriate treatment such as inadequate surgery (12). Although laparoscopic cholecystectomy is the gold standard for biliary surgery, open cholecystectomy is more prominent in XGC due to the prolonged operation time, high conversion rates (5%-80%) and complications (31%) (13,14)

In this article, clinical data and literature information are presented. It was aimed to give information about XGC which should always be kept in mind in clinical practice because it can be easily diagnosed and in addition to the diagnosis, the difficulties in the treatment process and bile duct carcinoma.

Material and methods

Following the required approval of the Ethics Committee, the pathology records were reviewed of 4818 patients undergoing cholecystectomy between 2008 and 2015. A total of 55 patients with XGC diagnoses were included in the study. A histopathological diagnosis was made from mucosal ulceration in a limited part of the bile duct showing mixed types of inflammatory cells consisting of fibrosis, macrophages, lymphocytes, plasma cells, eosinophil leukocytes, neutrophil leukocytes (Figures 1,2), and cholesterol clefts (Figure 3) body type and Touton type giant cells.

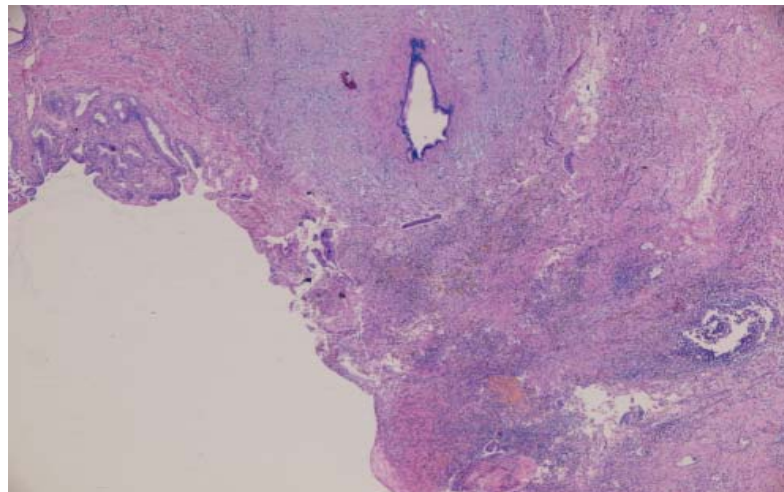


Figure 1) Histopathology findings included severe mucosal ulceration and submucosal bile pigment, Aschoff Rokitansky sinus, macrophages and inflammatory cells.(H&E X 100).

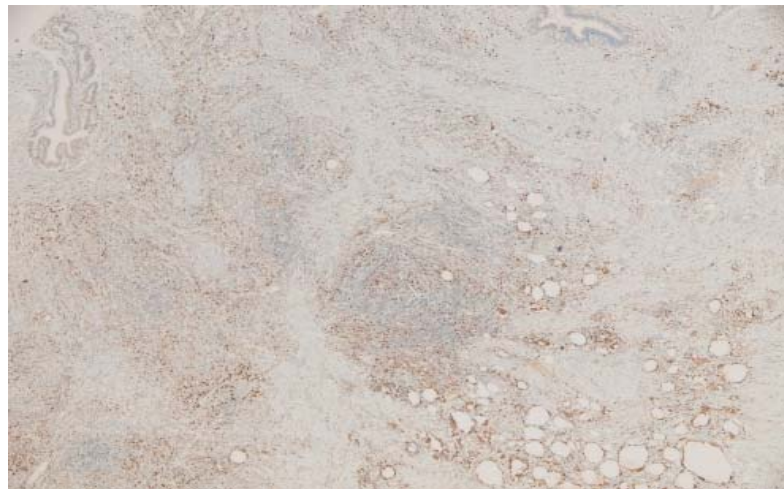


Figure 2) Histopathology findings included macrophages in the gallbladder wall.(CD68 X 100)

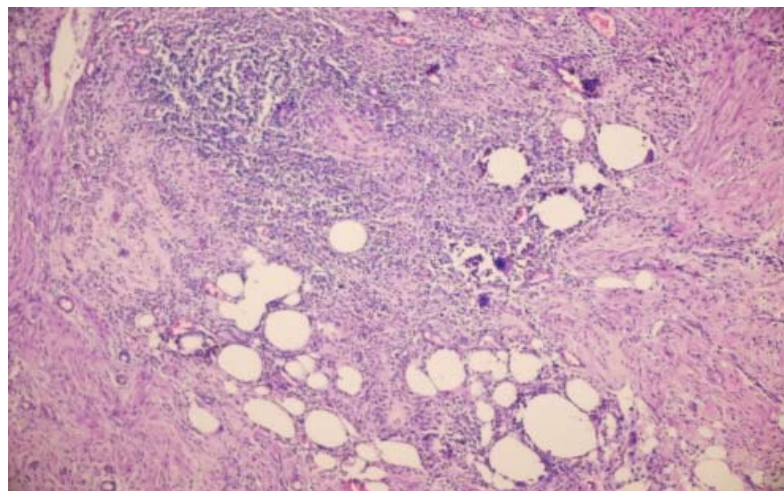


Figure 3) Histopathology findings included inflammation in the gallbladder wall cholesterol clefts Body type and Touton type giant cells. (H&EX400)

Age, gender, and clinical findings (abdominal right upper quadrant pain, acute cholecystitis, nausea-vomiting, obstructive jaundice, carcinoma suspicion) were recorded. Laboratory values White Blood Cells (WBC), aspartate and alanine aminotransferase (AST,ALT), alkaline phosphatase (ALP), bilirubin (BIL), radiological findings (bile wall thickness, stone presence and size, fluid presence around the pouch, gall bladder dilatation), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), operative form, intraoperative information, postoperative complications, duration of hospitalization and postoperative morbidity and mortality for acute exacerbation and general status impairment requiring operation were investigated.

Results

In the 4818 cholecystectomy cases performed between 2008 and 2015, the conversion rate was found to be 3.4%. A total of 55 patients (1.2%) were diagnosed with XGC. There were no patients with XGC and carcinoma together. The patients comprised 28 (51%) females and 27 males (49%) with a mean age of 53.8 years (range, 24-85 years). The most common clinical finding in the patients was right upper quadrant pain in the abdomen. Patients have biliary pain attacks that have been passed 3 times in 4 patient, 2 times in 9 patient and once in 37 patient. Acute cholecystitis was determined in 30%, nausea and vomiting in 25%, and jaundice in 7% of patients (Tables 1 and 2).

Table 1: Clinical findings

Clinical finding	n	%
Abdominal pain (biliary pain)	50/55	(90%)
Acute cholecystitis	17/55	(30%)
Nausea and vomiting	14/55	(25%)
Obstructive jaundice	4/55	(7%)
Carcinoma suspicion	2/55	(3.6%)

Table 2: Biochemical and USG findings

Parameter	n	%
Elevated WBC	26	47
Elevated ALT	17	30
Elevated AST	14	25
Elevated ALP	4	7
Elevated total bilirubin	4	7
Gallbladder Wall thickness (>3mm)	35	64
- 0-3 mm	20	36
- 4-9 mm	28	51
- >10 mm	7	13
Gall bladder distention	29	53
Size of stone		
- 1-10 mm	24	44
- >10 mm	31	56
Pericholecystic fluid	10	18
Perforation	4	7

WBC elevation in laboratory parameters was the most common finding in 26 patients (47%), followed by ALT in 17 patients, AST in 14 patients and Alkaline phosphatase (ALP) and total bilirubin in 4 patients. Abdominal ultrasonography (USG) was performed on all patients and all were determined with bile stones. Only one patient was suspected with XGC with USG findings (nodule in the gallbladder wall) and XGC preliminary diagnosis could be made. Wall thickness was 0-3 mm in 20 patients, 4-9 mm in 28 patients, and 10 mm in 7 patients (Table 2). (Figures 4,5).

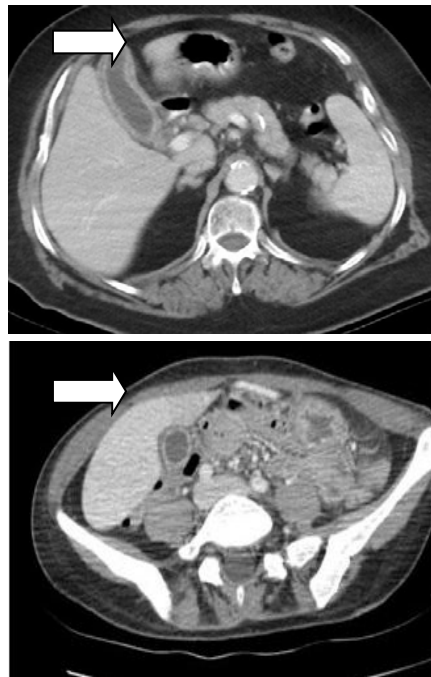


Figure 4-5) Imaging from patient with xanthogranulomatous cholecystitis. Gallbladder diffuse wall thickening

Jaundice was determined in 4 patients during the operation and ERCP in 8 patients because of jaundice due to biliary tract stone. Percutaneous cholecystostomy was applied to 3 patients due to acute cholecystitis, additional disease and deterioration in general condition impairment. Open cholecystectomy and frozen sampling was performed on 2 patients with suspicion of carcinoma due to a mass on the gallbladder wall. Free fluid around the gall bladder was also present in 10 patients, 4 of whom had suspected perforation. Open cholecystectomy was performed on these patients. Gall bladder size was increased in 29 patients. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) was applied to 2 patients with jaundice. A total of 15 patients were applied with abdominal computed tomography (CT). Abdominal CT in 2 patients was reported as bile duct carcinoma so these patients underwent open cholecystectomy. Open cholecystectomy was applied to 9 patients, laparoscopic cholecystectomy to 28, conversion cholecystectomy to 18. Of these, 3 had previous surgery, 2 had carcinoma suspicion, and 4 had acute abdomen related to perforation. The conversion cholecystectomy rate in patients with XGC was significantly higher than the conversion rate in all cases (XGC conversion rate: 39%, conversion rate in all cholecystectomies: 3.4%). The causes of conversion were callot dissection difficulty in 11 cases, adherence to the surrounding tissue in 5 cases and choledochal injuries in 2 cases. In the 2 patients with choledochal injuries, cholecystectomy was performed and primary repair and t-tube insertion were applied. (Table 3)

Table 3. Type of surgery

Type of surgery	(n)
open	9
Lap converted to open	18
-obscure calot's triangle anatomy	11
- adhesion	5
- bile duct injury	2
Laparoscopic	28

As complications, a total of 5 patients developed biliary fistula postoperatively. While this resolved spontaneously in 3 cases, ERCP was performed on 2 patients, 1 of whom died due to sepsis (mortality 1/55). In 3 patients, hospitalization and intravenous antibiotic therapy were required because of infection, and in 5 patients medical treatment was required for infection (pneumonia, wound infection) (Morbidity 13/55). The mean hospital stay of the patients was 6.4 days.

Discussion

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC), is a rare form of chronic cholecystitis and is usually associated with fibrosis. Although the pathogenesis is unknown, there is a view that it is a reactive process that develops through the penetration of bile into the ruptured sac wall from an ulcer of the mucous membrane, or the Aschoff-Rokitansky sinus. It has been reported that *Enterobacter* can be isolated in biliary culture in 50% of patients and incidence ranges from 0.7 to 9% (1). In the current study, incidence was 1.2%, the female to male ratio was almost equal at F/M: 28/27, mean age was 53.8 years and the age range was 24-85 years. In previous studies, gender has not been a predictive value for XGC, and mean age has been reported as 58.3 years in the range of 44-63 years (15).

Clinical findings of XGC are nonspecific, and abdominal pain is usually the most common symptom. Abdominal pain has been reported in 84.6% of cases (16,17,18) with the second most common clinical table being acute cholecystitis (53%) (2). XGC is typically indistinguishable from clinical cholecystitis (2,12)

Biliary stones and XGC associations have been reported at rates of 92%-100% (19,20) and similar results were seen in the current study. It is believed that gallstones cause obstruction in the cystic duct, resulting in bile stasis,

mucosal ulceration and extravasation of the bile causing XGC (2). Wall thickness on USG and the presence of intramural hypoechoic nodules support the XGC diagnosis in the preoperative period. In the current study, only 1 patient had an intramural hypoechoic nodule. USG was performed preoperatively in all cases. The increase in wall thickness was 63%, the increase in gall bladder size was 53%, and fluid around the gall bladder was 18% preoperatively. However, preoperative ultrasonography was not found to be useful enough to make XGC diagnosis in this series. Abdominal CT was performed on 15 patients in total. Although 2 were suspected with bile-duct carcinoma, there was no pre-diagnosis of XGC.

An association of bile duct carcinoma and XGC has been reported at 0.09%-1.1% in European literature (21,22) and at 0.3%-4.7% in Far Eastern literature (23,24), but no case was determined with carcinoma in the current study. There is no conclusive evidence that XGC is associated with biliary cancer or an increased risk of biliary cancer in current literature. (25) Despite being histologically benign, excessive or inadequate surgery may be performed due to an aggressive clinical course such as in cancer.

The radiological findings of XGC are non-specific. Compared with the radiological features of carcinoma, bile duct diffuse wall thickening, continuous mucosal line enhancement, submucosal hypoattenuation nodules or bands are more frequent in XGC (26). Biliary stones and bile duct stones are also more common in XGC.

The positive result of fine needle aspiration biopsy performed in conjunction with endoscopic USG in the preoperative period is important in the diagnosis of cancer and in directing treatment. In a previous study, tissue sampling with endoscopic USG demonstrated that

biliary tree carcinoma could be diagnosed with 93% accuracy (27). However, a negative outcome leads to uncertainty in diagnosis, as well as risks of tumor seeding and fistulae (28).

Although several studies have reported that fluoro-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) is effective in distinguishing malignant and benign lesions from bile ducts, positive results are not specific, as 18F FDG accumulation is also present in inflammatory cells (29). Again, many studies have shown levels of up to 54% CA19-9 in XGC (30). However, intraoperative frozen sampling is considered the most effective way to prevent unnecessary or excessive surgery (2.20-75). In the current study, 2 patients were evaluated with frozen sampling and consequently, surgical procedures with high morbidity such as radical cholecystectomy, liver bed excision, or lymphadenectomy were avoided.

In XGC, intense inflammation and fibrosis may cause adhesions with neighboring organs, resulting in stricture, fistula, and external pressure (31). External pressure-related jaundice was determined in 4 patients in the current series.

A total of 9 patients underwent open cholecystectomy, including 3 patients with previous surgery, 2 with carcinoma suspicion, and 4 patients with acute abdomen findings due to perforation. Conversion cholecystectomy was performed in 18 patients (39%) despite the laparoscopic initiation of operation in 46 patients. This rate of conversions was quite high when compared with the conversion rates of all cases. Highly variable conversion rates have been reported in literature ranging from 19% to 80% (13,32). The reasons for conversion were difficulty of callot dissection in 11 cases, adherence to surrounding tissue in 5 cases, and choledochal injuries in 2

cases. In the 2 patients with choledochal injuries, cholecystectomy was performed and primary repair and t-tube were applied. Conversion cholecystectomy was not performed on any patient due to bleeding. Of 9 patients who underwent open cholecystectomy, 2 developed wound infection which resolved with antibiotherapy. In XGC, morbidities such as intraoperative biliary injury and postoperative biliary fistulae have been reported as 15%-28% (14). In the current series, 7 of 55 (12%) developed these morbidities, 2 of which were biliary injuries and 5 were bile fistula. Conversion rates were found to be lower in the current study

compared to rates in literature. Conversion rates decrease with the use of advanced laparoscopic technique and the long learning curve, which suggests that laparoscopic cholecystectomy should be continued despite the higher morbidity rates in XGC than in standard cholecystectomies.

Conclusion

XGC is a rare form of cholecystitis. Although it is histologically benign, preoperative and intraoperative diagnosis is difficult and complicated due to its aggressive course. Even if

carcinoma is suspected during surgery in XGC, the association is not very high. It is quite useful to study frozen samples to avoid extensive surgery. The definitive treatment is surgery but it should not be forgotten that there is a high morbidity rate during and after the operation.

Disclosure of conflict of interest

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this paper.

REFERENCES

- Dixit VK, Parakash A, Gupta A, Pandey M, Gautam A, Kumar M, Shukla VK. Xanthogranulomatous cholecystitis. *Dig Dis Sci.* 1998 May;43(5):940–942.
- Gilberto Guzman-Valdivia. Xanthogranulomatous Cholecystitis: 15 years Experience. *World J Surg.* 2004;28: 254–257.
- Mori M, Watanabe M, Sakuma M, Tsutsumi Y. Infectious etiology of xanthogranulomatous cholecystitis: Immunohistochemical identification of bacterial antigens in the xanthogranulomatous lesions. *Pathol Int.* 1999;49:849–852
- Seiko Sawada, Kenichi Harada, Kumiko Isse, Yasunori Sato, Motoko sasaki, Yasuharu Kaizaki, Yasi Nakanuma. Involvement of Escherichia coli in pathogenesis of xanthogranulomatous cholecystitis with scavenger receptor class A and CXCL16-CXCR6 interaction. *Pathol Int.* 2007;57:652–663.
- Goodman Z, Ishak K. (1981) Xanthogranulomatous cholecystitis. *Am J Surg Pathol* 5:653–659.
- Roberts K, Parsons M. (1987) Xanthogranulomatous cholecystitis: clinico-pathological study of 13 cases. *J Clin Pathol* 40:412–417
- Yoshida J, Chijiwa K, Shimura H, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis versus gallbladder cancer: Clinical differentiating factors. *Am Surg.* 1997;63(4):367–371.
- Adachi Y, Iso Y, Moriyama M, et al. Increased serum CA 19-9 in patients with xanthogranulomatous cholecystitis. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(19):77–80.
- L.-F.Zhang,C.-S.Hou, J.-Y.Liuet al., “Strategies for diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis masquerading as gallbladder cancer,” *Chinese Medical Journal*, vol. 125, no. 1, pp. 109–113, 2012.
- Krishnani N, Dhingra S, Kapoor S, Pandey R. (2007) Cytopathologic diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and coexistent lesions. A prospective study of 31 cases. *Acta Cytol* 51:37–41.
- Lee HS, Joo KR, Kim DH, Park NH, Jeong YK, Suh JH et al. (2003) A case of simultaneous xanthogranulomatous cholecystitis and carcinoma of the gallbladder. *Korean J Intern Med* 18:53–56.
- Yang T, Zhang B, Zhang J, Zhang Y, Jiang X, Wu M. (2007) Surgical treatment of xanthogranulomatous cholecystitis: experience in 33 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 6:504–508.
- Kwon AH, Matsui Y, Uemura Y. Surgical Procedures and Histopathologic Findings for Patients with Xanthogranulomatous Cholecystitis. *J Am Coll Surg.* 2004;199:204–210.
- Guzman-Valdivia G: Xanthogranulomatous cholecystitis in laparoscopic surgery. *J Gastrointest Surg* 2005; Apr. 9 (4) : 494–497.
- Qasimeh, Ghazi Raji, et al. "Xanthogranulomatous Cholecystitis in the Laparoscopic Era Is Still a Challenging Disease." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 19.6 (2015): 1036–1042.
- Kwon A-H, Matsui Y, Uemura Y. (2004) Surgical procedures and histopathologic findings for patients with xanthogranulomatous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 199:204–210.
- Chang BJ, Kim SH, Park HY, Lim SW, Kim J, Lee KH et al. (2010) Distinguishing xanthogranulomatous cholecystitis from the wallthickening type of early-stage gallbladder cancer. *Gut Liver* 4:518–523.
- Krishna RP, Kumar A, Singh RK, Sikora S, Saxena R, Kapoor VK. (2008) Xanthogranulomatous inflammatory strictures of extrahepatic biliary tract: presentation and surgical management. *J Gastrointest Surg* 12:836–841
- Ueda J, Yoshida H, Arima Y, Mamada Y, Tani N, Mineta S, Yoshioka M, Kawano Y, Naito Z, Uchida E. A case of xanthogranulomatous cholecystitis preoperatively diagnosed with contrast-enhanced ultrasonography. *J Nihon Med Sch* 2011; 78: 194–198.
- Sharma D, Babu R, Sood G, Kapoor G, Solanki RS, Thomas S. Xanthogranulomatous cholecystitis masquerading as malignancy with liver metastasis. *ANZ J Surg* 2009; 79: 946–947.

- 21) Hale, Matthew David, et al. "Xanthogranulomatous cholecystitis: a European and global perspective." *HPB* 16.5 (2014): 448-458.
- 22) Morera Ocón FJ, Ballestín Vicente J, Ripoll Orts F, Landete Molina F, García-Granero Ximénez M, Millán Tarín J et al. (2009) [Gallbladder cancer in a regional hospital]. *Cir Esp* 86:219–223.
- 23) Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song T-J, Suh SO et al. (2009) Incidental gallbladder cancer diagnosed following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 33: 2657–2663.
- 24) Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, Katohno Y, Sasaya T, Takara D et al. (2005) Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12:391–398.
- 25) Benbow EW, Taylor PM: Simultaneous xanthogranulomatous cholecystitis and primary adenocarcinoma of the gallbladder. *Histopathology* 1988; 12(6): 672–675.
- 26) Rammohan, Ashwin, et al. "Xanthogranulomatous cholecystitis masquerading as gallbladder cancer: can it be diagnosed preoperatively?." *Gastroenterology research and practice* 2014 (2014).
- 27) Hijjoka S, Mekky MA, Bhatia V, Sawaki A, Mizuno N, Hara K et al. (2010) Can EUS-guided FNA distinguish between gallbladder cancer and xanthogranulomatous cholecystitis? *Gastrointest Endosc* 72:622–627.
- 28) Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)*. 2011;13:356–360.
- 29) Sawada, Shigeaki, et al. "Expression of GLUT-1 and GLUT-3 in xanthogranulomatous cholecystitis induced a positive result on 18F-FDG PET: report of a case." *International surgery* 98.4 (2013): 372-378.
- 30) Yu H, Yu TN, Cai XJ. Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis?-analysis of serum CA 19-9, carcinoembryonic antigen, and CA 12-5. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3044-3047.
- 31) Krishna RP, Kumar A, Singh RK, Sikora S, Saxena R, Kapoor VK. Xanthogranulomatous inflammatory stricture of extrahepatic biliary tract: Presentation and surgical management. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:836–841.
- 32) Srikanth G, Kumar A, Khare R, Siddappa L, Gupta A, Sikora SS, et al. Should Laparoscopic Cholecystectomy be performed in patients with thick-walled gallbladder? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11:40–44.

Av Tam Blok Gelişen Duchenne Musküler Distrofi Tanılı Olgunun Anjiyografi Laboratuvarındaki Anestezi Yönetimi

Anesthesia Management of Duchenne Muscular Dystrophy with Complete Atrioventricular Block in Angiography Laboratory

Ahmet Onat Bermede¹, Pınar Karabak², Gonca Şaşal¹, Veysel Kutay Vurgun³,
Volkan Baytaş¹, Çiğdem Denker¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

² Kaçkar Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Duchenne Musküler Distrofi X'e bağlı resesif kalıtımla aktarılan, 1/3500 sıklıkta gözlenen progresif kas dejenerasyonu ve kontraktürler ile karakterize genetik bir hastalıktır. Kas güçsüzlüğü temel problem olmakla birlikte; solunum kaslarının tutulması sonucu öksürme ve ekspirasyon güçlüğü nedeni ile solunum yolu enfeksiyonları siktir. Kardiyomiyopati nedeniyle ventriküler dilatasyon, iletim kusurları, supraventriküler veya ventriküler aritmiler, miyokardiyal nekroz gibi kardiyak problemler görülebileceği için anestezi yönetimi özellik göstermektedir. İnhalasyon anestezikleri ve depolarizan kas gevşetici ajanlar, malign hipertermi ve rabdomyoliz gibi mortal komplikasyonlara neden olabilir. Bu makalemizde AV tam blok nedeniyle geçici transvenöz pacemakerın, kalıcı pacemaker ile değiştirilmesi planlanan Duchenne Musküler Distrofi tanılı olguda uyguladığımız anestezi yöntemini sunmayı hedefledik.

Anahtar Sözcükler: Muskular Distrofi, Duchenne; Kalp Bloğu; Anestezi Yönetimi

Duchenne muscular dystrophy is an X-linked, recessive, inherited genetic disorder, which is seen in 1/3500 of the population and characterized by progressive muscle degeneration and contractures. As well as muscle weakness is the main problem; respiratory infections are frequent due to the difficulty of coughing and expectoration caused by the retention of respiratory muscles. Due to the cardiomyopathy, cardiac problems such as ventricular dilatation, conduction defects, supraventricular or ventricular arrhythmias, myocardial necrosis, anesthesia management is special. Inhalational anesthetics and depolarizing neuromuscular blocking agents may cause fatal complications such as malignant hyperthermia and rhabdomyolysis. In this article we aimed to present anesthetic management of implantation of permanent pacemaker to a patient with Duchenne Muscular Dystrophy who had a temporary transvenous pacemaker for complete atrioventricular block.

Key Words: Muscular Dystrophy, Duchenne; Heart Block; Anesthetic Management

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), distrofin proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan, şiddetli seyir gösteren genetik, progresif bir nöromusküler hastalıktır (1). X'e bağlı resesif kalıtımla aktarılan hastalık, doğan her 3500 erkek çocuktan birinde gözlenir. Distrofin, iskelet kası ve kalp kasındaki sarkolemmada yerleşim gösteren esansiyel bir proteindir. Bu proteinin yokluğu ilerleyici kas lifi dejenerasyonuna sebep olurken, kasların yerini yağ ve konnektif doku alır (2). Bunun sonucunda iskelet, kalp ve solunum kaslarında güçsüzlük ve

fonksiyon kaybı meydana gelir (3). Klinik bulgular arasında alt ekstremitelerden başlayıp üst ekstremitelere yayılan kas gücü kaybı ve atrofi, bazı kas gruplarında psödohipertrofi, efor zorluğu dikkat çeker. Solunum kaslarının tutulumuna bağlı olarak öksürme ve ekspirasyon zorlaştığı için solunum yolu enfeksiyonları siktir (4, 5). Kardiyak bozukluklar ilerleyicidir ve sonuçta sıklıkla ventriküler dilatasyonla sonuçlanır. En sık elektrokardiyografik bulgular iletim kusurları, arit-

Geliş Tarihi: • Kabul Tarihi:

İletişim

Öğretim Görevlisi Dr. Ahmet Onat Bermede

E-posta: onatbermede@hotmail.com

Tel: 0 (312) 595 61 06

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

miler (supraventriküler veya ventriküler), hipertrofi ve miyokardiyal nekrozdur (6).

Bu hastalarda anestezi yönetimi sadece kas dejenerasyonu nedeniyle değil, eşlik eden kardiyopulmoner problemlerden dolayı da karmaşıktır. Bunun yanında musküler distrofilere inhalasyon anestetiklerinin malign hipertermiye ve rabdomyolize sebep olduğu bilinmektedir (7).

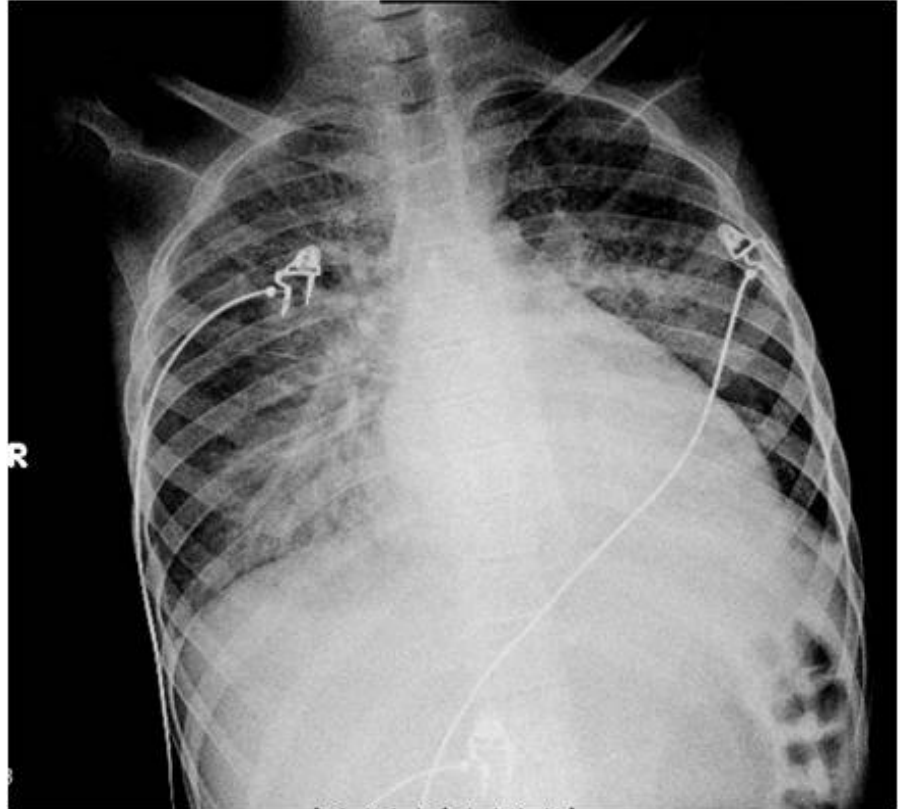
Bu sunuda; DMD tanısı olan ve pacemaker takılması planlanan çocuk hastada propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi uygulaması tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

15 yaşında ve 8 yıldır DMD tanısı olan ve dilate kardiyomiopati sebebiyle takipli erkek hastanın AV tam blok nedeni ile kalıcı pacemaker takılması için operasyonu planlandı. Preoperatif değerlendirilmede rutin kontrollerinin yapılmadığı ve fizik tedavi programında olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde kaşektik görünümlü ve bilateral alt ekstremitelerinde kontraktürleri olduğu gözlemlendi (Şekil 1). Kas gücü üst ekstremitelerde proksimali 2/5, distali 3/5 kuvvetinde idi. Laboratuvar tetkiklerinde AST: 206 U/L, ALT: 663 U/L, LDH: 716 U/L olması dışında anormal bir değer saptanmadı. Operasyon öncesi yapılan ekokardiyografide 1. derece TY, 2-3. derece MY, eser AY, 1. derece PY ve dilate kardiyomiopati saptandı. EF: %21 olarak ölçüldü. Solunum fonksiyon testinde FVC: %57, FEV1: %67, FEV1/FVC: %113, PEF: %75, FEF25-75: %131 idi. Çekilen iki yönlü akciğer grafisinde kardiyomegali ve bilateral yaygın peribronşial kalınlaşmalar gözlemlendi (Şekil 2). Hastanın dilate kardiyomiopatisi, belirgin restriktif akciğer hastalığı ve uykuda derinleşen alveolar hipoventilasyonun mevcut olması nedeniyle işlem sonrasında mekanik ventilatör ihtiyacının olabileceği düşünülerek, yoğun bakım şartlarının gerekli olduğu



Şekil 1. Dirseklerde 30° ekstansiyon kaybı, dizlerde 70° ekstansiyon kaybı, ayak bileklerinde kontraktür.



Şekil 2. Preoperatif akciğer grafisi

aileye bildirildikten sonra hastanın velisinden onamları alındı.

Ameliyat öncesi anestezi cihazını inhalasyon ajanlarından tamamen temizlemek için cihazdaki vaporizatörler çıkarıldı ve sistem 4 saat süre ile 10 L/dk oksijen ile yıkandı, soda-lime ve hasta devresi değiştirildi. Hastaya 0,03 mg/kg dozunda intravenöz midazolam ile premedikasyon yapıldı. Maske ile %100 oksijen (4 L/dk) insüflasyonu sağlandı. Anestezi indüksiyonunda 1,5 mg/kg ketamin ve 0,5 µg/kg remifentanil sonrası nöromusküler bloker uygulanmadan larigeal maske yerleştirildi. İnvasiv hemodinamik takip amacıyla radyal arter kanülasyonu yapıldı. İdame sırasında %50 hava-oksijen karışımı verildi. Total intravenöz anestezide, BIS değerini 40-60 arası tutacak şekilde 100-300 µg/kg/dk propofol ve 0.05-0,1 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu uygulandı. İşlem sırasında perkütan subclavian ven ponksiyonu sonrası floroskopi eşliğinde pacemaker elektrotları ventriküle yerleştirildi. Daha sonra cilt altına uygun cep oluşturularak pil implante edildi. İşlem boyunca herhangi bir hemodinamik instabilite veya kan gazı tetkikinde patolojik bir bulgu saptanmadı. İşlem bitiminde ilaç infüzyonları azaltılarak sonlandırıldı. Analjezi sağlamak amacı ile 30 mg/kg intravenöz parasetamol infüzyonu yapıldı. Girişim bittikten 5 dk sonra spontan solunumu başlayan hastada larigeal maske çekildi ve solunumu yeterli hale gelip, sözel uyarılara yanıt alınabilir hale geldiğinde postoperatif vital bulguları, kreatin fosfokinaz, miyoglobüri, böbrek ve karaciğer fonksiyon takibi yapılabilmesi için pediatri yoğun bakım ünitesine devredildi.

Toplam işlem süresi 75 dakika olarak saptandı.

Tartışma

Bu sunuda; DMD tanısı olan ve pacemaker takılması planlanan çocuk hastada propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi uygulaması tartışılmıştır.

DMD'de solunum ve kalp kasları da dahil olmak üzere çizgili kas hasarı mevcuttur. Kardiyak tutulum %90 oranında olmakla birlikte şiddetli dilate kardiyomyopati konjestif kalp yetersizliğine önderlik ederek DMD'li hastaların %20'sinin ölüm sebebinin oluşturur (8). Bu tutulum kardiyomyositlerin ve Purkinje sisteminin bağ dokusu ile yer değiştirmesine bağlıdır. Aritmiler kalp iletim yolları ve otonom sinir sistemindeki fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (9). Sinüs nodu disfonksiyonuna bağlı kaydedilmiş sinüs duraklaması içeren bradikardi kalıcı pacemaker implantasyonu endikasyonu olarak değerlendirilmektedir (10). Sinüs nodu disfonksiyonuna bağlı ciddi bradikardi nedeniyle acil koşullarda transvenöz pacemaker takılan bu olguda da kalıcı pacemaker implantasyonu planlandı.

DMD gibi nöromusküler hastalıklarda anestezi uygulaması özellikli olmak zorundadır. Çünkü perioperatif kardiyopulmoner komplikasyonların yanında, malign hipertermi, rabdomyoliz gibi mortal komplikasyonlar meydana gelebilir (11). Birçok ve arkadaşları (12) DMD'li hastalarda depolarizan ajanların kullanılmasının malign hipertermi gibi ölümcül reaksiyonlara yol açabileceğinden kontrendike olduğunu, inhalasyon anesteziklerin de

rabdomyolize neden olabileceğinden kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir. Girshin ve arkadaşları (13) da sevofluran kullanımının postoperatif hiperkalemik kardiyak arreste neden olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden bu olguda ameliyat öncesi anestezi cihazını inhalasyon ajanlarından tamamen temizlemek için cihazdaki vaporizatörler çıkarıldı ve sistem 4 saat süre ile 10 L/dk oksijen ile yıkandı, soda-lime ve hasta devresi değiştirildi.

Musküler distrofil hastalarda, propofol, ketamin ve deksmedetomidin gibi intravenöz anestezik ajanlar çeşitli dozlarda yaygın kullanılan uygun ajanlardır (14, 15). Kocabaş ve ark. (16) DMD'li Fallot tetralojisi tanılı olguda anestezi idamesinde ketamin infüzyonu kullanmış, hipotansiyon riski olabileceği için propofol kullanmadıklarını bildirmişlerdir. Bu olguda da hastada atrioventriküler tam blok tanısı olduğundan indüksiyonda ketamin ve remifentanil tercih edildi. Larigeal maske yerleştirilmesi sonrası ventilasyondan emin olunduktan sonra inhalasyon ajanları kullanılmaksızın, bispektral indeks monitörizasyonu altında propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi ile anestezi idamesi sağlandı. İşlem sırasında takiplerde belirgin bir hipotansiyon, vücut ısısı artışı, hiperkalemi ya da karbondioksit değişikliğine rastlanmadı.

DMD'li bir olguda iyi bir preoperatif hazırlığın gerekli olduğunu, ketamin ve remifentanil ile yapılan anestezi indüksiyonunun, idamede ise propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi tercih edilmesinin invaziv hemodinamik takip ile güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wicki J, Seto JS, Chamberlain JS. Duchenne Muscular Dystrophy Brenner's Encyclopedia of Genetics. WA USA. 2013. p. 421e4.
2. Guglieri M, Bushby K. Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy. Paediatr Child Health 2011; 21: 501-509.
3. Bartels B, Pangalila RF, Bergen MP, et al. Upper limb function in adults with Duchenne muscular dystrophy. J Rehabil Med 2011; 43: 770-775.
4. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 739-748.
5. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 456-465.
6. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, et al. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. World J Cardiol 2015; 7: 410-414.
7. Obata R, Yasumi Y, Suzuki A, et al. Rhabdomyolysis in association with Duchenne's muscular dystrophy. Can J Anesth 1999; 46: 564-566.
8. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D, et al. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. Heart Fail Rev 2010; 15: 103-107.
9. Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. Cardiology 2003; 99: 1-19.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2013; 61: e6-75.
11. Wick S, Muenster T, Schmidt J, et al. Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy. Anesthesiology 2005; 102: 915-919.
12. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American collage of chest physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. Chest 2007; 132: 1977-1986.
13. Girshin M, Mukherjee J, Clowney R, et al. The postoperative cardiovascular arrest of a 5-year-old male: an initial presentation of Duchenne's muscular dystrophy. Paediatr Anaesth 2006; 16: 170-173.
14. Shin HH, Park DH, Lee C, et al. Anesthesia for a 10-year-old boy with Duchenne muscular dystrophy syndrome: A case report. Korean J Anesthesiol 2008; 55: 217-220.
15. Frankowski GA, Johnson JO, Tobias JD. Rapacuronium administration to two children with Duchenne's muscular dystrophy. Anesth Analg 2000; 91: 27-28.
16. Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar F, et al. Anesthetic management of a child with Duchenne muscular dystrophy undergoing correction of Fallot's Tetralogy. Pediatric Anesthesia 2008; 18: 448-450.