

18th INTERNATIONAL HIPPOCRATES CONGRESS ON MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

PROCEEDING BOOK
TAM METİN KİTABI

EDITORS - EDİTÖRLER
Prof. Dr. Ayşe MEŞE
Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

www.hippocratescongress.com

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editors/Editörler: Prof. Dr. Ayşe MEŞE, Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

ISBN: 978-625-5909-24-4

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: June – Haziran 2025

Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No: 67/2-4/MERKEZ/ELAZIĞ

E-Mail: asos@asosyayinlari.com

Web: www.asosyayinlari.com

İnstagram: https://www.instagram.com/asosyayinevi/

Facebook: https://www.facebook.com/asosyayinevi/

Twitter: https://twitter.com/Asosyayinevi

BOARDS-KURULLAR

Düzenleme Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Ayşe Meşe, Dicle Üniversitesi, Türkiye

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Hülya Çiçek, Gaziantep Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Robert C. Schneider, State University of New York, ABD

Doç. Dr. Defne Öcal Kaplan Kastamonu Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Tomasz Niznikowski, Jôzef Pilsudski Üniversitesi, Polonya

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Derya Çayır, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Türkiye

Bilim ve Hakem Kurulu

Prof. Dr. Aykut Eliçora, Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzüncü Yil üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa Metin Donma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Orkide Donma, İstanbul Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Parvez I. Haris, Montfort Üniversitesi, Leicester, İngiltere

Prof. Dr. Robert C. Schneider, State University of New York, ABD

Prof. Dr. Yüksel Dereli, Necmettin Erbakan Üniversitesi Türkiye

Doç. Dr. Ahmet Taylan Çebi, Karabük Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Aslı Akdeniz Kudubeş, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Berna Erdal, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Defne Öcal Kaplan Kastamonu Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Derya Çayır, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Hatice Hale Gümüş, Çukurova Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. İsa Ardahanlı,Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Kader Aydın, İstanbul Medipol Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Katibe Tuğçe TEMUR, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Mehmet AYKUR, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meral Miraloğlu, Çukurova Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meryem Kuru Pekcan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilkent Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Metin Berk Kasapoğlu,Istanbul Universites, Türkiye

Doç. Dr. Muhammed Akif Deniz, Dicle Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Özgür Eken, İnönü Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Rıza Çıtıl, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Saime Betül Baygeldi, Fırat Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Selma Usluca, Atılım Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Serhat Sirekbasan, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Sultan Mehtap Büyüker, İstanbul Medipol Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Ufuk OK, Atlas Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Yıldırım Gültekin, Eskişehir Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Zuhal Uçkun Şahinoğullar, Mersin Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Algül Dilara Dokumacı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Gülden Hakverdi, Cumhuriyet Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Pelin Özmen, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Rabia Keçialan, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Remzi Orkun Akgün, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Reza Behdari, Health Industry Research Center, West Tehran Branch,İslamic Azad Üniversitesi, Tahran, Iran

Dr. Öğr. Üyesi Rukiye Sümeyye Bakıcı, Karabük Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Şadiye Berna Aykan, Sakarya Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Yağmur Sürmeli, Toros Üniversitesi, Türkiye

İÇİNDEKİLER

BOARDS-KURULLAR ..... **III**

Düzenleme Kurulu Başkanı ..... **III**

Düzenleme Kurulu ..... **III**

Bilim ve Hakem Kurulu ..... **III**

Apoptozdan Ferroptoza: Kanser Hücre Ölüm Yollarının Kesişiminde Doğal Ürünlerin Rolü **1**

Şişmanlık, Sigara ve Diyabete Bağlı Kötü Yaşam Kalitesinde Hasarın Deneysel Modelde Histolojik İncelemesi **9**

Tıbbi Şifalı Bitkiler İle Yönlendirilmiş Mezenkimal Kök Hücrenin Birlikte Kullanımının Deneysel Diyabetik Sıçan Deri Yara İyileşmesine Katkısı **19**

Atrofik Çenelerde Mandibular Ramus Blok Grefti ile Alveolar Rekonstrüksiyon: Çoklu Olgu Sunumu **29**

Endodonti Kliniğinde Yapay Zekâ Tabanlı Uygulamalar (2015–2024 Arası) Kapsamlı İnceleme **41**

Mandibular Simfizden Alınan Otolog Blok Greft ile Posterior Mandibula Kret Augmentasyonu: Olgu Sunumu **48**

Feokromositomalı Hastalarda Oral Bulgular ve Periodontal Tedavi Yaklaşımı: İki Olgu Sunumu **57**

Rejeneratif Endodontide MTA Kullanımı: Açık Apeksli Daimi Dişlerde Güncel Klinik Yaklaşımlar **64**

Çocuk Hastada Ossifiye Pyojenik Granülom: Nadir Bir Olgu **70**

Laminate Veneer Preparasyonunda Farklı İntraoral Tarayıcıların Doğruluğu ve Hassasiyetinin Karşılaştırılması **77**

DEHB'NİN Duyusal Boyutu: Algısal Profilleme ve Günlük İşlevsellik ile İlişkileri **85**

Diyabetes Mellituslu Hastalarda Eritrosit Sedimentasyon Hızı İle Serum Proteinleri, Glikozile Hemoglobin Ve Fibrinojen Düzeyleriarasındaki İlişki **101**

23 Yaşında Bir Hastada Ciddi Kloral Hidrat Toksisitesi: Olgu Raporu **106**

Persistan Hipoglossal Arter: Nadir Bir Embriyolojik Kalıntının Bt Anjiyografi ile Değerlendirilmesi **109**

Work-Related Asthma Triggered by Mixed Occupational Exposures in Composite Manufacturing: A Case Report **114**

Geriatrik OSA Hastalarında Tedaviye Uyum: Retrospektif Kesitsel Analiz **119**

Covid-19 Pandemisi ve Konuşma Gecikmesi Başvurularındaki Değişim: Retrospektif Bir İnceleme **124**

Yükselmiş Trigliserid/HDL-K Oranı, Karotis Arter Stent Takılmasından Sonra Erken Restenoz Riskini Öngörür: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma **130**

Pediatrik Akut İskemik İnmede Endovasküler Tedavi Yaklaşımı: Mekanik Trombektomi Uygulanan İki Olgunun Değerlendirilmesi 138

64 Yaşında Erkek Hastada İdyopatik Pnömoperitoneum: Bir Olgu Sunumu 147

Radyoligand Tedavisi Öncesi ve Sonrası Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Vücut Kompozisyon Parametrelerinin Genel Sağkalım Üzerindeki Etkisi 151

Olağandışı Lokasyonlarda Saptanan ve Birçok Organı Etkileyen Pediatrik Kist Hidatik Olgusu 159

Erken Çocukluk Döneminde Nadir Görülen Bir Olgu: Soğuk Ürtikeri 163

Pediatrik Yaşta Multipl Odaklı IDH-Mutant Grade 4 Astrositom: Nadir Bir Olgu Sunumu 168

Kronik Lenfositik Lösemi ve Polisitemi Vera Birlikteliği 175

Nephrotic Syndrome With Pembrolizumab Treatment: A Case of Renal Amyloidosis 179

Nadir Bir Pulmoner LHH Olgusu: Dört Aylık Bir İnfantta Tanıdan Taburculuğa Klinik İzlem 184

***NKX2-1* Geninde Yeni Bir Mutasyon: Beyin-Akciğer- Tiroid Sendromu 189**

Bohring-Opitz Syndrome: A Rare Neurogenetic Disorder With An *ASXL1* Mutation and Autism in a First Turkish Girl- Case Report and Review of the Literature 192

Pes Ekinovarus Cerrahisi Geçiren Bir Hastada Gelişen Methemoglobinemi 199

Ölümcül Melioidoz Hastası ve Literatür İncelemesi 203

Serebral Palsili Hastada Valproik Asite Bağlı Derin Trombositopeni 207

Spinal Cerrahi Sonrası 8. Gün Gelişen Spinal Epidural Hematom ve Alt Ekstremite Nörolojik Defisitleri Olmadan Cauda Equina Sendromu: Olgu Sunumu 211

Venlafaksin ve Gabapentin Aşırı Dozu ile İlişkili Serotonin Sendromunda Siproheptadin Tedavisi 215

Evaluation of Long-Term Outcomes of Holmium:YAG Laser Applications in Rhinologic Surgery: A Retrospective Study 219

Nadir Rastlanan Akut Batın Sebebi ; İzole Tubal Torsiyon 224

Pankreas Tümörlerinde Periarteriyel Divestment: Olgu Sunumu 227

Akut Karın Tablosu Oluşturmayan Nekrotik Çekal Volvulus Olgusu 231

Hayvan Yemlerinde Mikotoksin Detoksifikasyonu: Adsorbanlar ve Modifiye Ediciler 237

Dişi Kedilerde İnfertilite 246

Feline Immunodeficiency Virus-Associated Cardiomyopathy Presenting With Congestive Heart Failure in a Domestic Cat: A Case Report 251

Kedi ve Köpeklerde Cerrahi ve Cerrahi Olmayan Doğum Kontrol ve Kısırlaştırma Yöntemleri 255

Assessing Veterinary Students' Knowledge and Attitudes Regarding the Use of Laboratory Animals 259

Optimization of Adenotonsillectomy Instrument Sets Enhancing Efficiency and Streamlining Sterilization Practices 271

Presentation ID / Sunum No= 58

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7115-3360

Apoptozdan Ferroptoza: Kanser Hücre Ölüm Yollarının Kesişiminde Doğal Ürünlerin Rolü

Asst. Prof. Dr. Zeynep Doğru[1]

[1]Department of Basic Medical Sciences, Hamidiye Faculty of Dental Medicine, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey, e-mail: zeynep.dogru@sbu.edu.tr

Özet

Programlanmış hücre ölümü, doku homeostazını sağlamak, hasarlı veya zararlı hücreleri ortadan kaldırmak ve kontrolsüz hücre çoğalmasını engellemek için temel bir biyolojik süreçtir. Programlanmış hücre ölümü yolaklarının bozulması, kanserin iyi bilinen ayırt edici özelliklerinden biri olup, tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına ve geleneksel tedavilere direnç geliştirmesine olanak tanır. Apoptoz uzun süredir en kapsamlı şekilde araştırılan Programlanmış hücre ölümü türü olmakla birlikte, günümüzde ferroptoz, nekroptoz ve piroptoz gibi alternatif hücre ölüm mekanizmalarına artan ilgi gösterilmektedir. Bu yeni tanımlanan yolaklar, özellikle apoptoza direnç geliştiren kanserlerde, yeni terapötik fırsatlar sunmaktadır. Kurkumin, rosmarinik asit ve kuersetin gibi doğal bileşikler, hem klasik hem de klasik olmayan hücre ölüm mekanizmaları üzerinde güçlü düzenleyici etkilere sahiptir. Kurkumin, pro-apoptotik proteinlerin (BAX) ekspresyonunu artırarak, anti-apoptotik proteinleri (BCL-2) baskılayarak ve caspase-3'ü aktive ederek intrinsik apoptozu güçlendirmektedir. Rosmarinik asidin ise TP53 aktivasyonu yoluyla mitokondri aracılı apoptozu indüklediği ve oksidatif stres yolaklarını da modüle ettiği bilinmektedir. Kuersetin, konsantrasyon ve hücresel bağlama bağlı olarak hem apoptozu hem de ferroptoza yol açabilme kapasitesine sahip olup, bu etkilerini Nrf2, GPX4 ve SLC7A11 gibi temel düzenleyiciler üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu doğal bileşiklerin birden fazla hücre ölüm mekanizmasını eşzamanlı olarak etkileyebilme yetisi, onları kanser tedavi sonuçlarını iyileştirmek için umut vadeden adaylar haline getirmektedir. Tümör hücrelerindeki temel hayatta kalma yolaklarını hedefleyerek tedavi direncinin aşılmasına ve tümörlerin tedaviye duyarlı hale getirilmesine katkıda bulunabilirler. Bu bileşiklerin terapötik potansiyelini tam olarak anlamak ve klinik uygulamalara entegrasyonunu yönlendirmek için in vitro, in silico ve in vivo yaklaşımları entegre eden mevcut ve gelecekteki çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Programlanmış Hücre Ölümü, Doğal Ürünler, Apoptoz, Ferroptoz, Kanser Tedavisi

From Apoptosis to Ferroptosis: Natural Products At the Crossroads of Cancer Cell Death

Abstract

Programmed cell death (PCD) is a fundamental biological process that ensures tissue homeostasis, eliminates damaged or harmful cells, and prevents uncontrolled cell growth. Dysregulation of PCD pathways is a well-known hallmark of cancer, enabling tumor cells to evade immune surveillance and resist conventional therapies. While apoptosis has long been the most studied form of PCD, increasing attention is now being directed toward alternative cell death mechanisms, including ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis. These emerging pathways represent new therapeutic opportunities, particularly in cancers that develop resistance to apoptosis. Natural compounds such as curcumin, rosmarinic acid, and quercetin exhibit potent modulatory effects on both classical and non-classical cell death mechanisms. Curcumin enhances intrinsic apoptosis by upregulating pro-apoptotic proteins (BAX), downregulating anti-apoptotic proteins (BCL-2), and activating caspase-3. Rosmarinic acid is known to induce mitochondrial-mediated apoptosis through TP53 activation, while also influencing oxidative stress pathways. Quercetin demonstrates a dual capacity to promote both apoptosis and ferroptosis in a concentration- and context-dependent manner by modulating key regulators such as Nrf2, GPX4, and SLC7A11. The capacity of these natural compounds to influence multiple cell death mechanisms simultaneously positions them as promising candidates for improving cancer treatment outcomes. By targeting key survival pathways in tumor cells, they may help to overcome resistance and sensitize tumors to therapy. Ongoing and future studies integrating in vitro, in silico, and in vivo approaches are essential to fully explore their therapeutic potential and to guide their incorporation into clinical strategies.

Keywords: Programmed Cell Death, Natural Products, Apoptosis, Ferroptosis, Cancer Therapy

1. Introduction

Cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide, accounting for nearly 10 million deaths annually. This complex and multistage disease is characterized by uncontrolled cellular proliferation, driven by genetic mutations and environmental factors such as radiation, infections, and chemical carcinogens. Among the many hallmarks of cancer, resistance to programmed cell death (PCD), particularly apoptosis, plays a pivotal role in tumor development, immune evasion, and therapeutic resistance. In healthy organisms, PCD is essential for tissue homeostasis, immune surveillance, and developmental processes. However, cancer cells often hijack this mechanism by upregulating anti-apoptotic proteins, downregulating pro-apoptotic signals, or inactivating executioner enzymes like caspases.

The scientific community has increasingly focused on harnessing natural compounds for their potential to modulate PCD pathways. Among these, phytochemicals such as curcumin, rosmarinic acid, and quercetin have demonstrated promising pro-apoptotic and anti-cancer properties. These compounds not only trigger apoptosis but can also influence emerging forms of PCD, including ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis. This chapter delves into the molecular mechanisms underlying these cell death pathways and evaluates the therapeutic relevance of selected natural products in targeting them for effective cancer treatment (1).

2. Programmed Cell Death: An Overview

Programmed cell death is a genetically orchestrated mechanism crucial for maintaining cellular integrity, preventing malignancies, and shaping embryonic development. Unlike accidental necrosis, PCD operates through energy-dependent processes that involve specific signaling molecules, regulatory

proteins, and tightly coordinated enzymatic cascades. In the context of cancer, this system becomes deregulated, tipping the balance toward cell survival and clonal expansion.

Apoptosis, the most well-characterized form of PCD, is essential for eliminating damaged or abnormal cells. Its evasion is recognized as a key hallmark of cancer. Other types of PCD, including ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis, have emerged as alternative mechanisms that may compensate when apoptosis is suppressed. Understanding these pathways and how they interact is vital for developing new therapeutic strategies, particularly in tumors resistant to conventional therapies (1,2).

3. Apoptosis: The Classical Pathway

3.1 Intrinsic Pathway

The intrinsic, or mitochondrial, pathway of apoptosis is triggered by internal cellular stress such as DNA damage, oxidative imbalance, hypoxia, or oncogene activation. Central to this pathway is the mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP), a point of irreversible commitment to cell death. MOMP is regulated by the Bcl-2 family of proteins, which includes pro-apoptotic members (e.g., BAX, BAK, and BH3-only proteins like BID, BIM, and PUMA) and anti-apoptotic members (e.g., BCL-2, BCL-XL, MCL-1).

Upon activation, BAX and BAK undergo conformational changes that allow their oligomerization and insertion into the mitochondrial membrane, forming pores that release cytochrome c and other pro-apoptotic factors into the cytoplasm. Cytochrome c binds to APAF1 and procaspase-9 to form the apoptosome, leading to the activation of executioner caspases, notably caspase-3 and caspase-7. Additional mitochondrial proteins such as SMAC/DIABLO inhibit the endogenous caspase inhibitors like XIAP, thereby amplifying the death signal. The overall outcome is a coordinated cellular disassembly marked by chromatin condensation, DNA fragmentation, and membrane blebbing (3).

3.2 Extrinsic Pathway

The extrinsic apoptotic pathway is initiated by external signals, notably the binding of death ligands such as FasL, TNF-α, or TRAIL to their corresponding receptors (e.g., FAS, TNFR1) on the cell surface. This interaction leads to the recruitment of adaptor molecules like FADD and TRADD, and the formation of the death-inducing signaling complex (DISC). Within this complex, procaspase-8 (or -10) is activated and subsequently initiates the downstream apoptotic cascade by directly cleaving and activating executioner caspases (1).

In type I cells, caspase-8 is sufficient to drive apoptosis. In type II cells, however, amplification via the mitochondrial pathway is required. In these cells, caspase-8 cleaves BID into truncated BID (tBID), which translocates to the mitochondria to promote BAX/BAK activation, thereby linking the extrinsic and intrinsic pathways (2, 3).

3.3 Caspase Activation Cascade

Caspases are cysteine-aspartic proteases that function as the central executioners of apoptosis. Initiator caspases (caspase-8, -9) are activated in response to apoptotic stimuli and subsequently activate executioner caspases (caspase-3, -6, -7). Executioner caspases then cleave various substrates including PARP, lamin proteins, and cytoskeletal elements, orchestrating the morphological and biochemical features of apoptotic cells. The apoptotic process is tightly regulated, and its dysregulation contributes significantly to oncogenesis, immune evasion, and chemoresistance (1,2).

Apoptosis plays a dual role, its deficiency supports cancer progression, while its excessive activation contributes to degenerative diseases. Therefore, targeted induction or restoration of apoptotic pathways in cancer cells remains a cornerstone of modern oncological therapies, particularly with the use of phytochemicals that can selectively modulate this process.

4. Emerging Forms of Programmed Cell Death

4.1 Ferroptosis

Ferroptosis is a distinct, regulated form of programmed cell death that is mechanistically and morphologically different from apoptosis, necroptosis, and pyroptosis. It is characterized by the iron-dependent accumulation of lethal lipid peroxides, leading to oxidative membrane damage and ultimately cell death. Unlike apoptosis, ferroptosis does not involve caspase activation or chromatin condensation but is instead associated with mitochondrial shrinkage, increased membrane density, and loss of cristae (4).

The process of ferroptosis is primarily driven by three interconnected factors: iron metabolism, lipid peroxidation, and antioxidant defense systems. Excess intracellular iron catalyzes the production of reactive oxygen species (ROS) through Fenton chemistry, promoting lipid peroxidation, especially in polyunsaturated fatty acid-containing phospholipids. Enzymes such as ACSL4 and lipoxygenases facilitate this peroxidation process. To counteract lipid peroxidation, cells rely heavily on the antioxidant enzyme glutathione peroxidase 4 (GPX4), which requires glutathione (GSH) as a cofactor. The cystine/glutamate antiporter system Xc^- supplies cystine, a precursor for GSH synthesis. Disruption of this antioxidant system, via inhibition of GPX4, depletion of GSH, or blockage of system Xc^-, results in uncontrolled lipid peroxide accumulation and ferroptotic cell death. Several regulatory pathways influence ferroptosis susceptibility. Tumor suppressor p53 can promote ferroptosis by repressing SLC7A11, a component of system Xc^-, while the transcription factor NRF2 exerts a protective effect by upregulating genes involved in iron storage and antioxidant defense. Depending on the cellular context, these regulatory mechanisms can either sensitize cells to ferroptosis or confer resistance (4,5).

In cancer therapy, ferroptosis is increasingly recognized as a therapeutic vulnerability, especially in tumors resistant to apoptosis. Natural compounds such as curcumin and quercetin have shown the ability to modulate this pathway by disrupting antioxidant defenses or enhancing iron-mediated oxidative stress. Consequently, targeting ferroptosis represents a promising strategy to overcome therapeutic resistance and eliminate cancer cells with defective apoptotic machinery.

4.2 Necroptosis

Necroptosis is a caspase-independent but genetically regulated form of programmed cell death that mimics morphological features of necrosis. Unlike accidental necrosis, necroptosis proceeds via a defined molecular cascade initiated in response to certain death receptor signals, particularly when the apoptotic machinery is inhibited or deficient. It is particularly significant in the context of cancer, where it serves as a fail-safe mechanism when apoptosis is evaded.

The canonical necroptosis pathway begins with the activation of death receptors such as TNFR1, FAS, or TRAIL receptors. Upon ligand binding, TNFR1 recruits multiple adaptor proteins including TRADD, RIPK1 (Receptor-Interacting Protein Kinase 1), and FADD. Under normal conditions, caspase-8 is activated, leading to apoptosis. However, in the absence or inhibition of caspase-8, RIPK1 interacts with RIPK3 to form a necrosome complex. The necrosome facilitates the phosphorylation and activation of mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL**)** by RIPK3. Phosphorylated MLKL undergoes conformational change and translocates to the plasma membrane, where it disrupts membrane integrity by forming pores, ultimately leading to cell rupture and release of damage-associated molecular patterns (DAMPs). This process results in inflammation, distinguishing necroptosis from the immunologically silent apoptosis.

Necroptosis plays a paradoxical role in cancer. On one hand, it can function as a backup mechanism to eliminate apoptosis-resistant tumor cells, promoting tumor suppression. On the other hand, necroptosis-induced inflammation and DAMP release may contribute to tumor growth, metastasis, and immune evasion by shaping a pro-tumorigenic microenvironment. RIPK1, RIPK3, and MLKL are often dysregulated in different cancer types, and their expression correlates with either improved or poor prognosis, depending on the tumor context. The dual role of necroptosis in cancer has sparked interest in exploiting it therapeutically. Small molecules such as necrostatins can modulate RIPK1 activity, while synthetic mimetics or cytokines like TNF-α can be used to selectively induce necroptosis in cancer cells.

Additionally, combining necroptosis inducers with immune checkpoint inhibitors or chemotherapeutics may provide synergistic effects by enhancing tumor immunogenicity. Understanding the spatiotemporal dynamics of necroptosis and its interplay with other PCD modalities is essential for its successful translation into cancer therapy (6,7).

4.3 Pyroptosis

Pyroptosis is a highly inflammatory form of programmed cell death that is distinct from apoptosis and necrosis in both morphology and mechanism. It is typically initiated in response to intracellular infection or cellular stress and serves as a host defense mechanism by promoting immune responses through the release of pro-inflammatory cytokines. Pyroptosis is executed by gasdermin proteins and is primarily mediated by inflammatory caspases such as caspase-1, -4, -5, and caspase-11.

Pyroptosis is triggered by danger signals including pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs), which are recognized by pattern recognition receptors such as NLRP3, AIM2, and NLRC4. Upon activation, these sensors assemble into multiprotein complexes known as inflammasomes. Inflammasomes recruit the adaptor protein ASC and pro-caspase-1, leading to its autocatalytic activation. Active caspase-1 cleaves gasdermin D (GSDMD), releasing its N-terminal domain, which oligomerizes and inserts into the plasma membrane to form pores. This leads to rapid cell swelling, membrane rupture, and the release of intracellular contents including mature forms of IL-1β and IL-18.

Pyroptosis has a dual role in cancer biology. On one hand, the lytic nature of pyroptosis can lead to tumor suppression by directly eliminating malignant cells and enhancing anti-tumor immune responses. On the other hand, chronic activation of pyroptosis-associated inflammation may contribute to tumor progression and metastasis by remodeling the tumor microenvironment and promoting immune evasion. Components of the pyroptotic machinery such as GSDMD and caspase-1 have been found to be dysregulated in various cancers, affecting both prognosis and therapeutic responses (8,9).

Targeting pyroptosis offers a novel approach for cancer therapy. Strategies to induce pyroptosis in tumor cells include the use of inflammasome activators, gene editing to restore GSDMD expression, and combination therapies with immune checkpoint inhibitors. Natural products such as nobiletin, oridonin, and berberine have shown the ability to activate pyroptotic pathways in cancer models. Moreover, the modulation of inflammasome activity using phytochemicals offers a promising route to balance immune activation without exacerbating chronic inflammation. Understanding the context-dependent effects of pyroptosis and its crosstalk with other PCD pathways will be crucial in translating these findings into effective anticancer strategies.

5. Natural Compounds as Modulators of Cell Death Pathways

5.1 Curcumin

Curcumin, a yellow polyphenolic compound derived from the rhizome of Curcuma longa, has garnered significant interest for its anticancer properties, particularly through its ability to modulate apoptosis. Curcumin affects both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways through multiple molecular targets.

In the intrinsic pathway, curcumin promotes mitochondrial dysfunction by reducing mitochondrial membrane potential, increasing reactive oxygen species (ROS) generation, and promoting cytochrome c release into the cytoplasm. These actions are accompanied by the upregulation of pro-apoptotic proteins such as BAX and downregulation of anti-apoptotic members like BCL-2 and BCL-XL. Additionally, curcumin activates the tumor suppressor protein p53, which in turn enhances the transcription of BAX, PUMA, and other apoptotic genes.

Curcumin also influences the extrinsic pathway by upregulating death receptors such as Fas (CD95) and DR5 (TRAIL-R2), enhancing the sensitivity of cancer cells to death ligand-mediated apoptosis. This is mediated through the activation of transcription factors such as CHOP and the inhibition of NF-κB, which is typically associated with cell survival and inflammation. Furthermore, curcumin has been

reported to activate caspase-8 and caspase-9 in various cancer cell lines, leading to the subsequent cleavage and activation of caspase-3. This cascade promotes classical apoptotic morphological changes including chromatin condensation, cell shrinkage, and membrane blebbing.

Beyond apoptosis, curcumin has been found to modulate non-apoptotic cell death pathways, including autophagy and ferroptosis, in a context-dependent manner. Its capacity to generate oxidative stress in cancer cells, coupled with its relative safety in normal cells, underpins its potential as an adjuvant or complementary therapeutic agent in cancer treatment. Overall, curcumin exemplifies a multitargeted approach to restoring cell death sensitivity in cancer cells and represents a leading natural compound in translational cancer research (10, 11).

5.2 Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid is a naturally occurring polyphenolic compound predominantly found in plants of the Lamiaceae family, including rosemary, basil, and mint. It has attracted considerable scientific attention due to its multifaceted biological activities, particularly its anticancer effects mediated through modulation of apoptotic pathways. Mechanistically, rosmarinic acid induces intrinsic apoptosis by disrupting mitochondrial membrane potential, increasing intracellular ROS levels, and promoting the release of cytochrome c. These events activate the caspase-9/caspase-3 cascade, resulting in DNA fragmentation and cell death. Rosmarinic acid also upregulates pro-apoptotic proteins such as BAX and PUMA while downregulating anti-apoptotic proteins like BCL-2 and BCL-XL. These alterations shift the balance toward apoptosis, making cancer cells more vulnerable to death signals.

Additionally, rosmarinic acid enhances the expression and activity of tumor suppressor protein p53, further amplifying apoptotic signaling. In some cancer models, it has been shown to sensitize tumor cells to TRAIL-induced apoptosis by increasing death receptor (DR5) expression and reducing the activity of survival pathways like NF-κB. Furthermore, rosmarinic acid exhibits potent anti-inflammatory and antioxidant properties that may synergize with its pro-apoptotic effects. By modulating the redox balance, it can selectively induce cytotoxicity in cancer cells while sparing normal cells, a property that is especially valuable in cancer therapy. Given these promising molecular actions, rosmarinic acid is being explored not only as a standalone therapeutic agent but also in combination with conventional chemotherapeutics to overcome resistance and reduce toxicity. Its ability to simultaneously regulate apoptosis, oxidative stress, and inflammation positions it as a strong candidate for integrative cancer therapy strategies (12, 13).

5.3 Quercetin

Quercetin is a widely distributed flavonol present in numerous fruits, vegetables, and medicinal plants, including apples, onions, grapes, and berries. It exhibits a wide range of pharmacological properties, including antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer activities. Its ability to modulate multiple signaling pathways involved in programmed cell death has drawn particular interest in oncology research. Quercetin induces apoptosis in cancer cells through both the intrinsic and extrinsic pathways. Mechanistically, it increases intracellular ROS levels, leading to mitochondrial membrane depolarization and the release of cytochrome c. This activates the apoptosome and subsequently triggers caspase-9 and caspase-3 activation. Quercetin also modulates Bcl-2 family proteins by upregulating pro-apoptotic members such as BAX and downregulating anti-apoptotic proteins like BCL-2 and MCL-1. Furthermore, it enhances the activity of p53, promoting cell cycle arrest and apoptotic signaling.

In addition to apoptosis, quercetin has been shown to induce ferroptosis in various cancer models. It increases iron accumulation within cells and promotes lipid peroxidation by suppressing GPX4, thereby tipping the redox balance toward oxidative cell death. These dual actions on apoptosis and ferroptosis suggest that quercetin can overcome resistance mechanisms where a single mode of cell death is insufficient. Moreover, quercetin interferes with survival pathways such as PI3K/Akt/mTOR and NF-κB, leading to inhibition of proliferation, angiogenesis, and metastasis. Its capacity to modulate inflammatory cytokines and oxidative stress markers also contribute to its anticancer efficacy. Taken together, quercetin's pleiotropic mechanisms of action make it a highly promising candidate for integrative cancer therapy. It is being actively investigated in preclinical and clinical studies as a

monotherapy or in combination with chemotherapeutic agents to enhance treatment efficacy and reduce side effects (14-17).

6. Therapeutic Implications and Future Directions

The modulation of PCD by natural compounds offers a versatile and promising strategy in modern oncology. Unlike conventional chemotherapeutic agents that often rely on a singular mode of cytotoxicity, phytochemicals such as curcumin, rosmarinic acid, and quercetin exhibit multimodal mechanisms, simultaneously targeting multiple PCD pathways including apoptosis, ferroptosis, and necroptosis.

Their ability to regulate key molecular targets, such as p53, BAX, BCL-2, GPX4, and caspases, not only promotes cancer cell death but also sensitizes tumors to other treatments, including chemotherapy and immunotherapy. For instance, curcumin has been shown to enhance TRAIL sensitivity, while quercetin potentiates ferroptosis by downregulating GPX4 and disturbing mitochondrial redox homeostasis. Likewise, rosmarinic acid contributes to TRAIL-mediated apoptosis by modulating pro- and anti-apoptotic proteins.

Given the cellular heterogeneity of tumors, identifying context- and cell-type-specific responses to these compounds is critical for their effective clinical application. Future strategies should focus on defining molecular biomarkers that predict sensitivity to specific natural agents and their combinations. Furthermore, integrating in vitro, in vivo, and in silico modeling will be indispensable for optimizing dosage, bioavailability, and formulation.

In addition, the development of nanoformulations and drug delivery systems tailored to enhance the pharmacokinetic profiles of these compounds may further expand their therapeutic windows. Combinatorial therapies, utilizing natural products alongside standard treatments, hold promise not only in overcoming drug resistance but also in reducing systemic toxicity. Collectively, natural products represent a cornerstone in the next generation of personalized, mechanism-based cancer therapies that target vulnerabilities in programmed cell death machinery (18).

7. Conclusion

Natural products such as curcumin, rosmarinic acid, and quercetin act as potent modulators of programmed cell death, particularly apoptosis and ferroptosis. Their mechanisms involve critical molecular pathways that influence cancer progression and therapeutic outcomes. As research continues to unravel their multifaceted roles, these compounds hold promise for incorporation into personalized and combination cancer therapies.

References

1. Wani AK, Akhtar N, Mir TUG, et al. Targeting apoptotic pathway of cancer cells with phytochemicals and plant-based nanomaterials. *Biomolecules*. 2023;13(2):194.

2. Fernald K, Kurokawa M. Evading apoptosis in cancer. *Trends Cell Biol*. 2013;23(12):620-633.

3. Wang H, Liu M, Zeng X, Zheng Y, Wang Y, Zhou Y. Cell death affecting the progression of gastric cancer. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):377.

4. Chen Z, Wang W, Abdul Razak SR, et al. Ferroptosis as a potential target for cancer therapy. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):460.

5. Wan J, Ren H, Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2019;4(2):93-95.

6. Gong Y, Fan Z, Luo G, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer*. 2019;18(1):100.

7. Najafov A, Chen H, Yuan J. Necroptosis and cancer. *Trends Cancer*. 2017;3(4):294-301.

8. Fang Y, Tian S, Pan Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109595.

9. Zhu B, Niu Y, Guo H, Jin X, Liu F. Pyroptosis and inflammation-mediated endothelial dysfunction may act as key factors in the development of erectile dysfunction. *Mol Med Rep*. 2023;28(3):165.

10. Mortezaee K, Salehi E, Mirtavoos-mahyari H, et al. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12537-12550.

11. Zoi V, Galani V, Lianos GD, et al. The role of curcumin in cancer treatment. *Biomedicines*. 2021;9(9):1086.

12. Kowalczyk A, Tuberoso CIG, Jerković I. The Role of Rosmarinic Acid in Cancer Prevention and Therapy: Mechanisms of Antioxidant and Anticancer Activity. *Antioxidants*. 2024;13(11):1313.

13. Ijaz S, Iqbal J, Abbasi BA, et al. Rosmarinic acid and its derivatives: Current insights on anticancer potential and other biomedical applications. *Biomed Pharmacother*. 2023;162:114687.

14. Cruz-Gregorio A, Aranda-Rivera AK. Quercetin and ferroptosis. *Life*. 2023;13(8):1730.

15. Ward AB, Mir H, Kapur N, et al. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):173.

16. Kedhari Sundaram M, Raina R, Afroze N, et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Biosci Rep*. 2019;39(8):BSR20190720.

17. Teekaraman D, Elayapillai SP, Viswanathan MP, Jagadeesan A. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line. *Chem Biol Interact*. 2019;300:91-100.

18. Li Q, Tong Y, Chen J, Xie T. Targeting programmed cell death via active ingredients from natural plants: a promising approach to cancer therapy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1491802.

Presentation ID / Sunum No= 145

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7411-134X

Şişmanlık, Sigara ve Diyabete Bağlı Kötü Yaşam Kalitesinde Hasarın Deneysel Modelde Histolojik İncelemesi

Dr. Öğr. Üyesi Musatafa Volkan YILMAZ Araştırmacı Almira KOCAMAZ[1], Doçent Dr. Erdoğan KOCAMAZ[2], Prof. Dr. İbrahim TUĞLU[2]

[1] Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa

Özet

Bu çalışmada, şişmanlık, sigara kullanımı ve diyabet gibi yaygın metabolik bozuklukların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri deneysel modelde incelendi. Çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, erişkin dişi Wistar sıçanları üzerinde yürütülmüştür. Sıçanlar, kontrol ve müdahale gruplarına ayrılarak; yüksek fruktozlu ve yağlı diyet (YF), sigara dumanına (SD) maruz bırakılma ve streptozotosin (STZ) ile diyabet (DB) indüksiyonu gibi kötü yaşam (KY) koşullarına maruz bırakıldı. Çalışmanın bulgularına göre, kötü yaşam koşullarına maruz bırakılan sıçanlarda hasar hematoksilen-eozin ile değerlendirildi. Histolojik analizlerde pankreas, karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında KY ile ortaya çıkan hasarlarda bireysel uygulamalara kıyasla birlikte uygulamanın en fazla olduğu saptandı. Sonuç olarak, bu çalışma hem tekli hem de kombine uygulamaların organlara hasar verdiğini ama en anlamlı etkinin kombine uygulama olduğu gösterildi, Bu modelin kötü yaşam koşulları için en ideal olduğu ve yapılacak tedavilerin bu modelde etkisine bakılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Şişmanlık, Sigara, diyabet, Yaşam Kalitesi, histoloji

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diyabet 2030 yılında dünya çapında yedinci önde gelen ölüm nedeni olacaktır. Diyabetli hastaların çoğunluğu çoğunlukla önlenebilir olan tip 2 diyabetten (T2DM) muzdariptir. Tip 2 diyabetin en önemli değiştirilebilir risk faktörleri şunlardır: aşırı kilo ve obezite, uygunsuz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve tütün kullanımı. Prediyabetik durumda bile, diyeti ve fiziksel aktiviteyi iyileştirmek diyabetin ilerlemesini yavaşlatabilir veya hatta durdurabilir (1).

Bu çalışmada, şişmanlık, sigara kullanımı ve diyabet gibi yaygın metabolik bozuklukların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri deneysel modelde incelendi. Çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, erişkin dişi Wistar sıçanları üzerinde yürütülmüştür. Sıçanlar, kontrol ve müdahale gruplarına ayrılarak; yüksek fruktozlu ve yağlı

diyet (YF), sigara dumanına (SD) maruz bırakılma ve streptozotosin (STZ) ile diyabet (DB) indüksiyonu gibi kötü yaşam (KY) koşullarına maruz bırakıldı.

YÖNTEM

Dokuların Eldesi

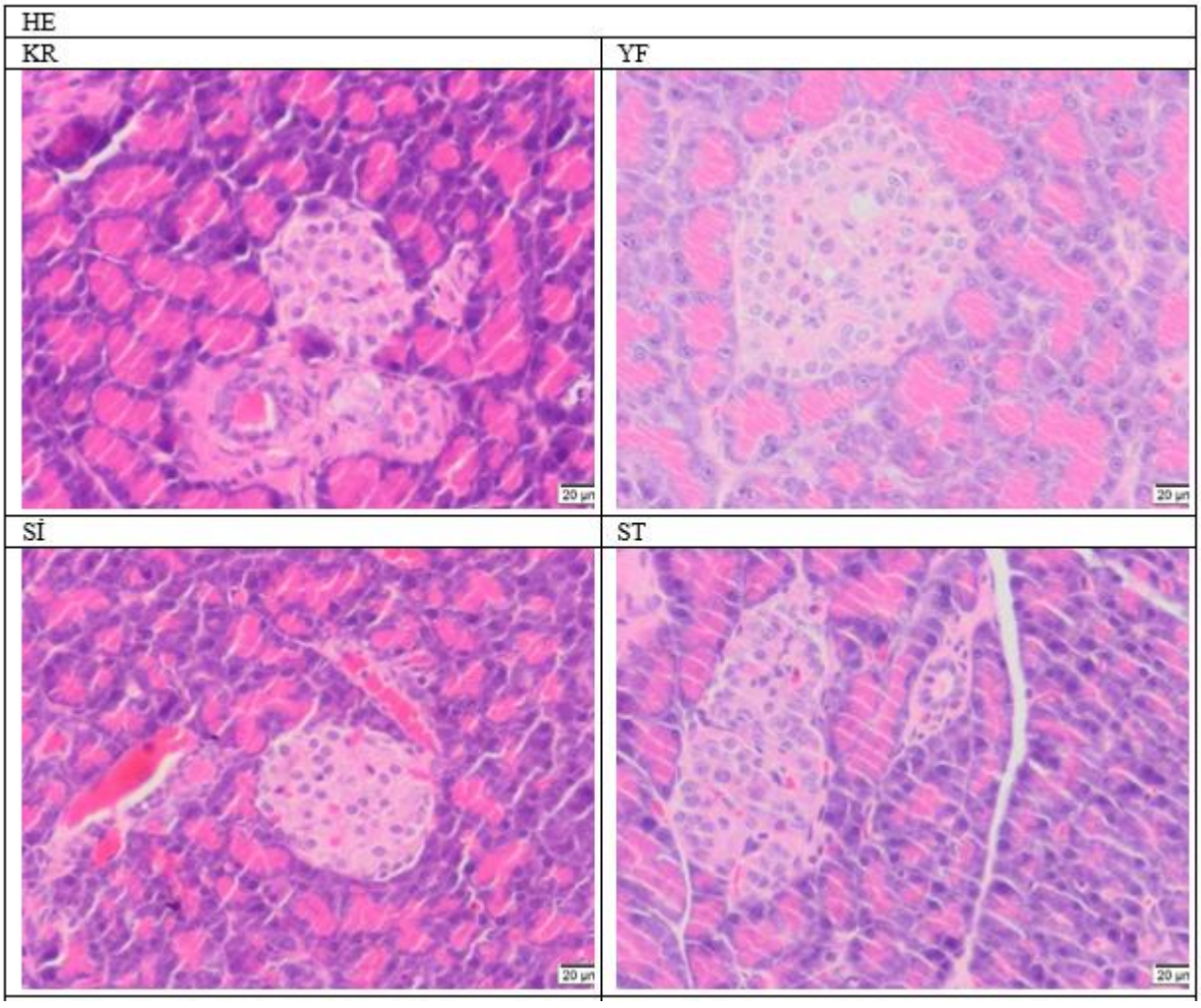
Deney sonunda sıçanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Histokimyasal analizler için testisler bouin solüsyonuna alındı. Deney sonunda elde edilen testis dokularında histopatolojik incelemeler için Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson-Trikrom boyaması yapıldı. Apoptotik hücre ölümünün belirlenmesinde TUNEL boyaması yapıldı. İmmunohistokimyasal (İHK) analizler için Kas3 ve mTOR antikorları boyandı (2).

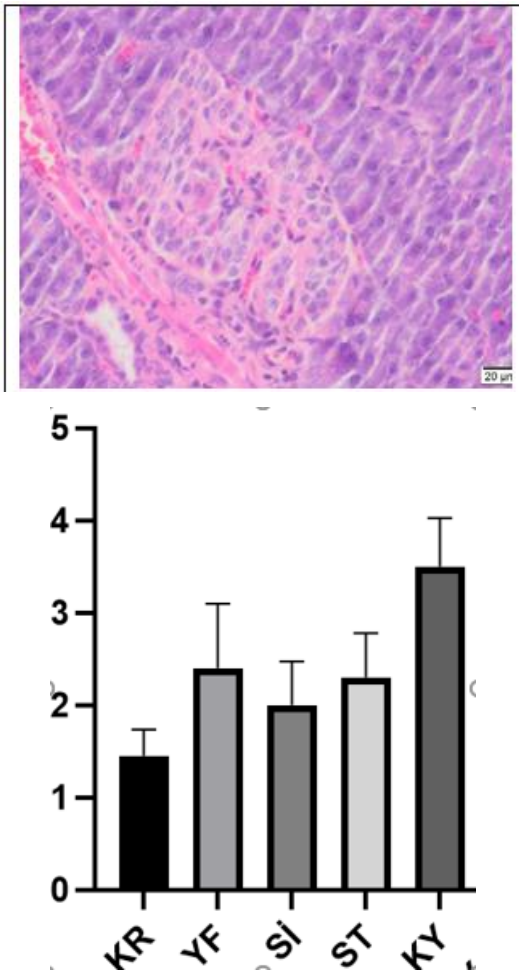
İstatistik

İstatistiksel analiz için Graphpad Prism 8.3.1 programı kullanıldı. Kan şekeri değerlerinin ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi için two-way anova testi yapıldı. $p<0,05$ olan değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi (3).

SONUÇLAR

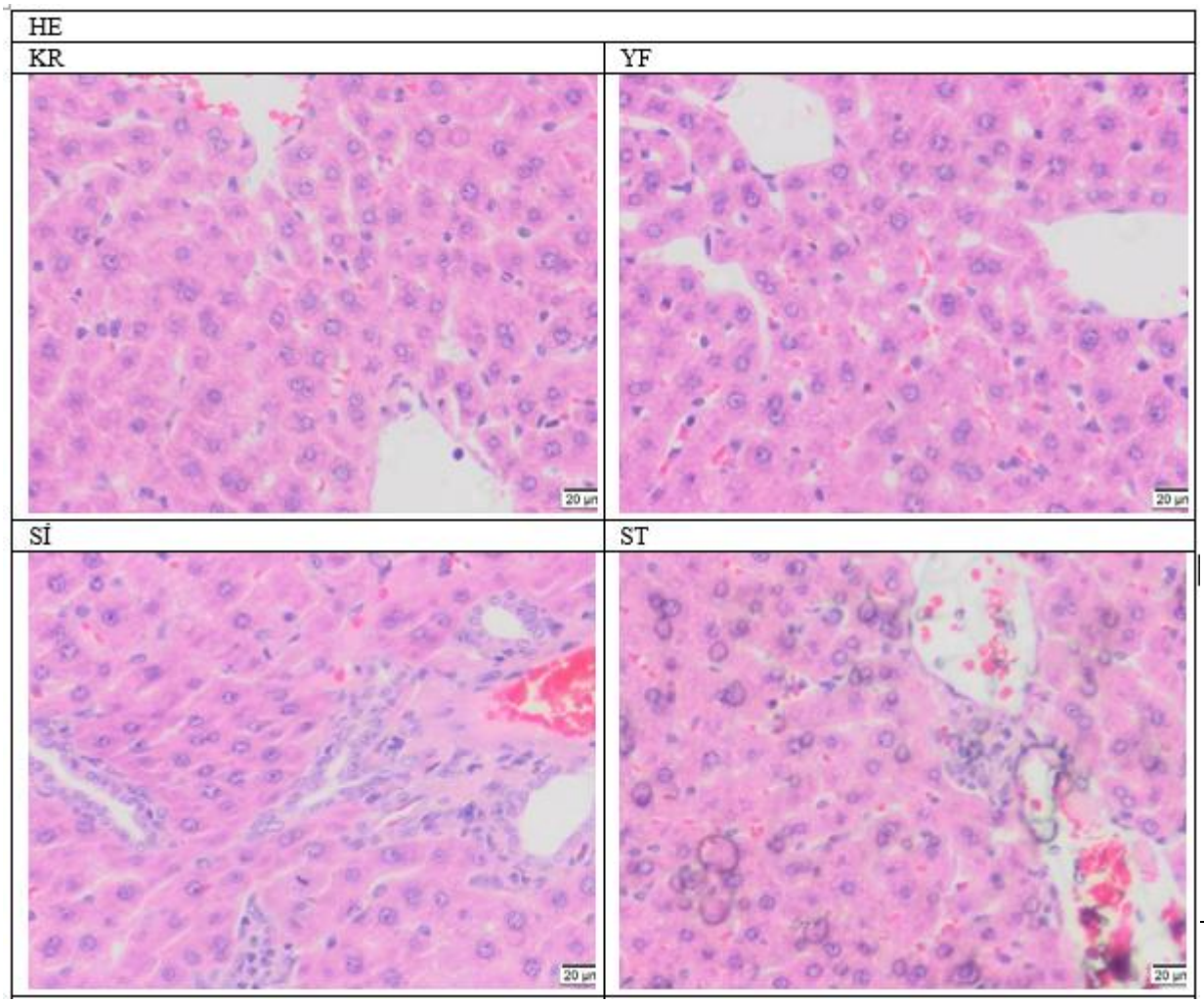
DB oluşturulmuş deneklerde Pankreasta Histolojik analizlerde pankreas, karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında KY ile ortaya çıkan hasarlarda bireysel uygulamalara kıyasla birlikte uygulamanın en fazla olduğu saptandı (Figür 1),

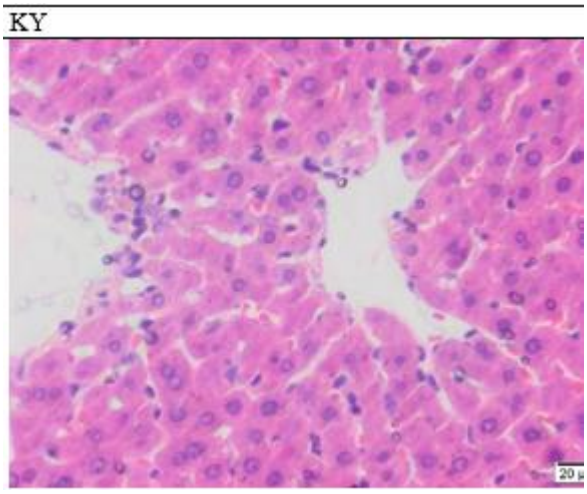


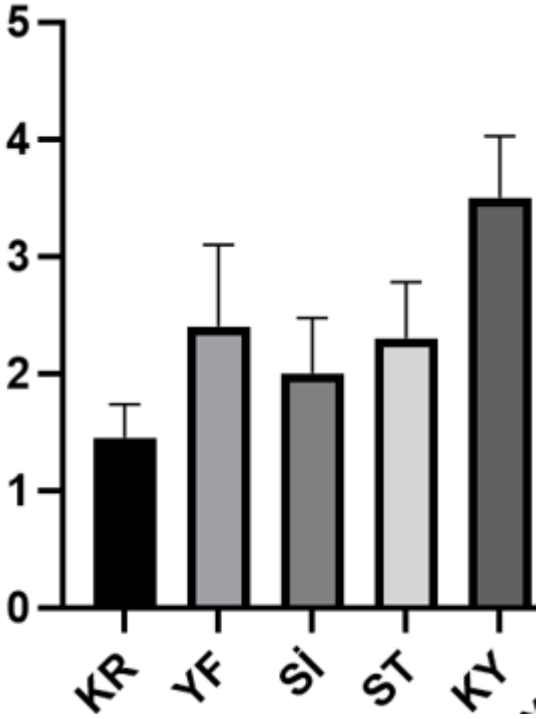


Figür 1. Pankreas histolojisi ve hasarın istatistiği.

DB oluşturulmuş deneklerde Pankreasta Histolojik analizlerde pankreas, karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında KY ile ortaya çıkan hasarlarda bireysel uygulamalara kıyasla birlikte uygulamanın en fazla olduğu saptandı (Figür 2),

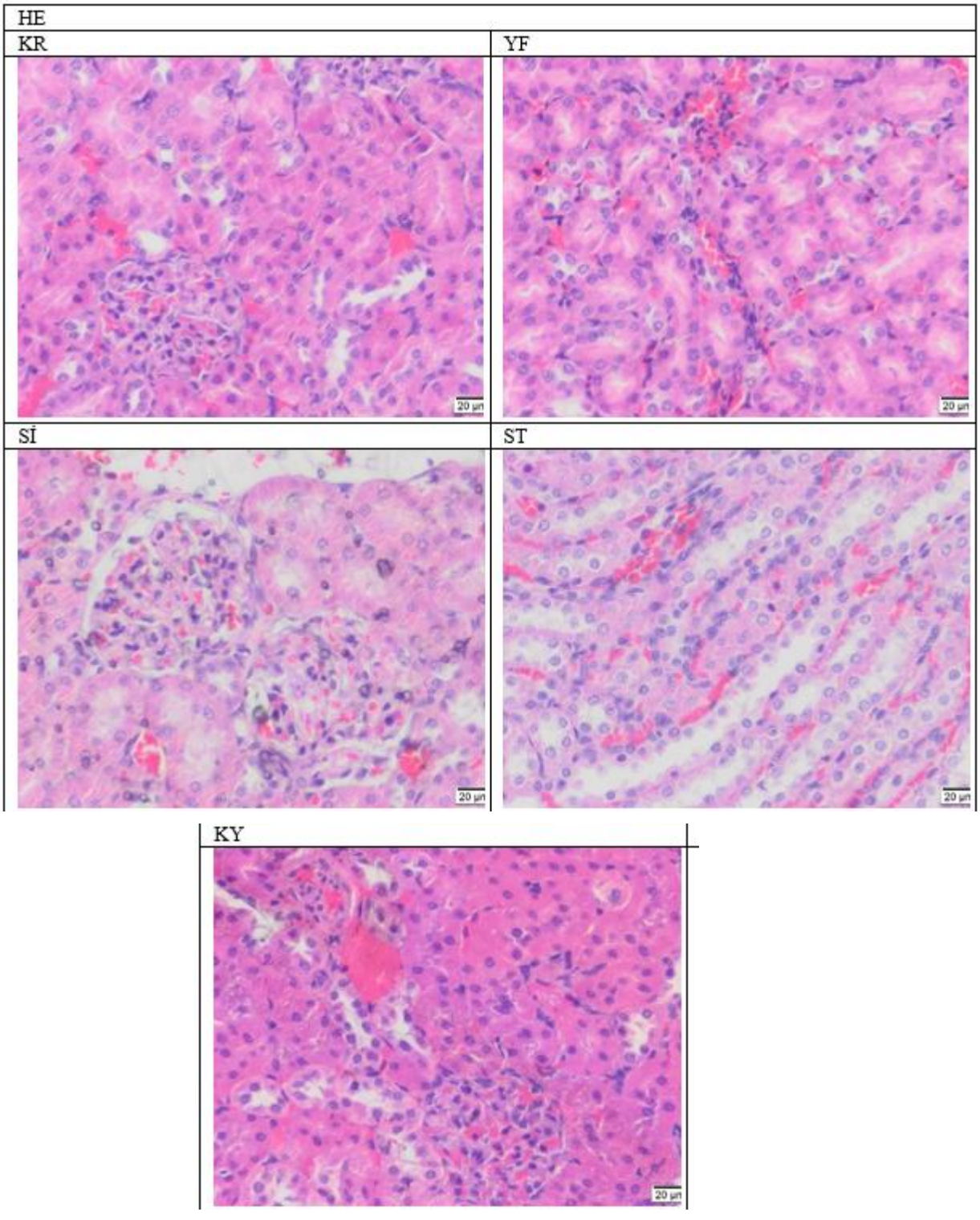

HE
KR
YF
Sİ
ST

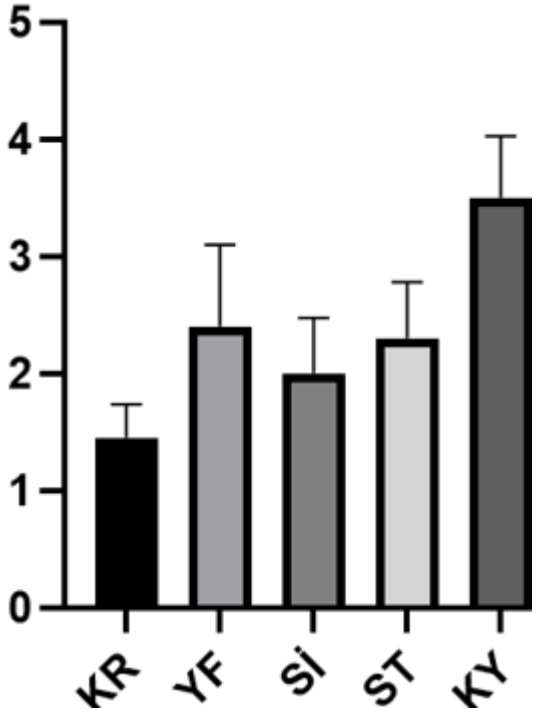

KY



Figür 2. Karaciğer Histolojisi ve hasarın istatistiği.

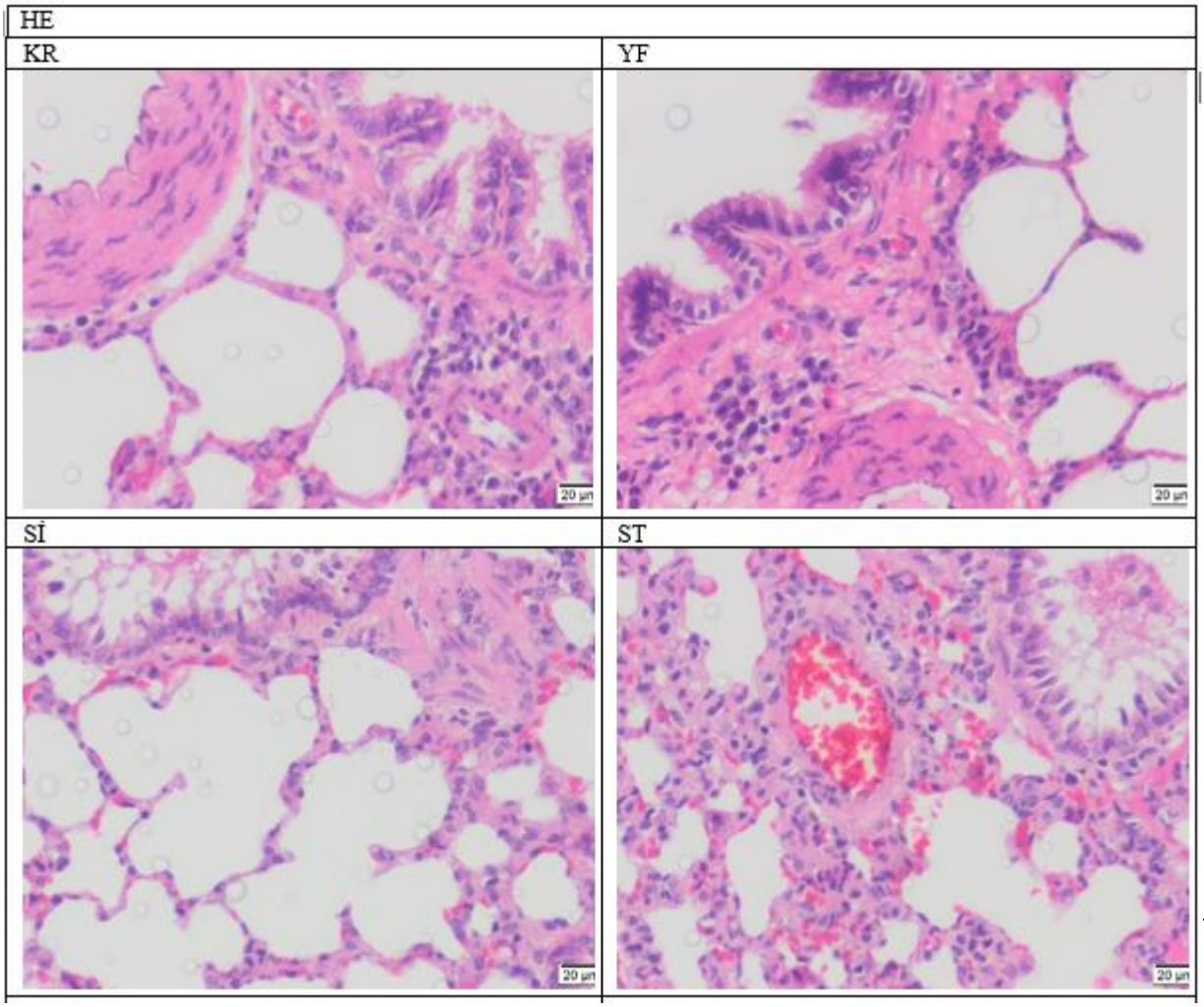
DB oluşturulmuş deneklerde Pankreasta Histolojik analizlerde pankreas, karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında KY ile ortaya çıkan hasarlarda bireysel uygulamalara kıyasla birlikte uygulamanın en fazla olduğu saptandı (Figür 2),

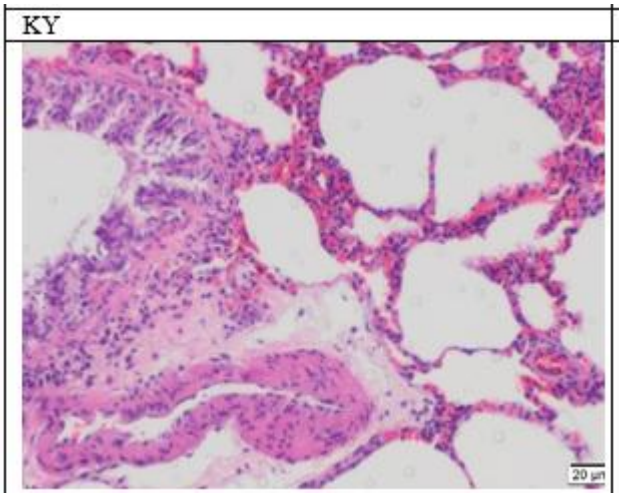

HE
KR
YF
Sİ
ST
KY
20 µm

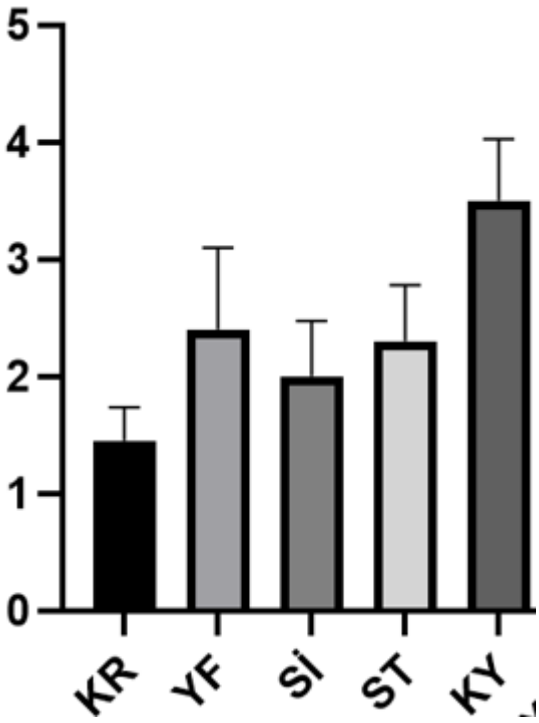


Figür 3. Böbrek Histolojisi ve hasarın istatistiği.

DB oluşturulmuş deneklerde Pankreasta Histolojik analizlerde pankreas, karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında KY ile ortaya çıkan hasarlarda bireysel uygulamalara kıyasla birlikte uygulamanın en fazla olduğu saptandı (Figür 4),


HE
KR
YF
Sİ
ST
20 µm


KY
20 µm



Figür 4. Akciğer Histolojisi ve hasarın istatistiği.

TARTIŞMA

Yaşam tarzının değişmesi ve yönetiminin hayati önem taşıması nedeniyle, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde DB temel bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Diyabet için glikasyon, yapılarını ve işlevlerini değiştirerek hücre işlevlerinin bozulmasına neden olur. Detoksifikasyon mekanizmaları tarafından dengelenmediğinde fizyolojik süreçlerden kaynaklanabilir veya yiyecek, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi dışsal kaynaklardan türetilebilir. Birikmeleri, esas olarak reseptörlerine bağlanma (RAGE) ile tetiklenen çeşitli mekanizmaların aktivasyonu yoluyla iltihabı ve oksidatif stresi dolayısı ile apoptozu artırır. Kötü yaşam koşulları bu anlama büyük risk oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda bireysel olanlara kıyasla kombine zararlı etkenler daha zor tedavi ve daha iyi deneysel model olarak ortaya kondu.

Önceki çalışmalarda yaşam biçimi kötü olan hastalarda şişmanlık ve sigara içimiyle beraber tip 2 DM komplikasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu sonucuna varılmıştır. Diyabetik hastalarda sigara, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların daha erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Farmakolojik tedavilerin uygulanmasında hasta uyumunun zorluğu ve diyabet süresi uzadıkça oluşan beta hücre reservinde progresif azalma nedeniyle, non farmakolojik tedavi optimal glisemik kontrolü sağlamak için çoğu zaman zorunlu hale gelmektedir. Diyabet ekibinin tüm üyeleri (hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog) diyabetli hastalara zayıflamaları, sigarayı bırakmalarını ve alternatif diyetetik tedavilerde dahil gerekli önlmleri almaları her fırsatta ve ısrarla tavsiye verilmelidir. Hastalara destek verilmeli ve rutin diyabet bakımı/eğitimi/beslenmesi ayarlanmalıdır (4-7).

Sonuç olarak, bu çalışma hem tekli hem de kombine uygulamaların organlara hasar verdiğini ama en anlamlı etkinin kombine uygulama olduğu gösterildi, Bu modelin kötü yaşam koşulları için en ideal olduğu ve yapılacak tedavilerin bu modelde etkisine bakılması gerektiği düşünüldü.

REFERANSLAR

1- Basiak-Rasała A, Różańska D, Zatońska K. Food groups in dietary prevention of type 2 diabetes. Rocz Panstw Zakl Hig. 2019;70(4):347-357. doi: 10.32394/rpzh.2019.0086. PMID: 31960666.

2-Elsaid, Amgad & Ahmed, Ahmed & Afeefy, Amal. (2017). The Effect of Coffee and Cardamom Mixture against Diabetic- Induced Testicular Toxicity in Adult Male Albino Rats.. Sylwan. 160.

3- Osadchuk L, Kleshchev M, Osadchuk A. Effects of cigarette smoking on semen quality, reproductive hormone levels, metabolic profile, zinc and sperm DNA fragmentation in men: results from a population-based study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Oct 18;14:1255304. doi: 10.3389/fendo.2023.1255304. PMID: 37920251; PMCID: PMC10619690.

4-Kakoti BB, Alom S, Deka K, Halder RK. AMPK pathway: an emerging target to control diabetes mellitus and its related complications. J Diabetes Metab Disord. 2024 Apr 18;23(1):441-459. doi: 10.1007/s40200-024-01420-8. PMID: 38932895; PMCID: PMC11196491.

5- Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, Zabolian A, Mohammadi S, Fakhri F, Hashemi M, Hushmandi K, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Ertas YN, Mirzaei S, Samarghandian S. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. Biomed Pharmacother. 2022 Feb;146:112563. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112563. Epub 2021 Dec 29. PMID: 35062059.

6- Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, Salonia A, Montorsi F, Vago R. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. Nutrients. 2019 Jul 30;11(8):1748. doi: 10.3390/nu11081748. PMID: 31366015; PMCID: PMC6724323.

7- Kayar Y, Çetin H, Memet Ağın M. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sigara içiciliği ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki. Cukurova Med J 2019;44(1):110-117. DOI: 10.17826/cumj.412649

Presentation ID / Sunum No= 146

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5508-0461

Tıbbi Şifalı Bitkiler İle Yönlendirilmiş Mezenkimal Kök Hücrenin Birlikte Kullanımının Deneysel Diyabetik Sıçan Deri Yara İyileşmesine Katkısı

Doç. Dr. Erdoğan KOCAMAZ[1], Prof. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU[2], Arş. Gör. Fulya GÜLBAĞCA[1], Prof. Dr. Mesut METE[3], Prof. Dr. İbrahim TUĞLU[1]

[1] Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa
[2] Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Manisa
[3] Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Manisa

Özet

Deride yara iyileşmesi özellikle kronik ve diyabetik olanlarda maliyetli ve zor durumlardır. Bu konuda kök hücre tedavisi giderek artan önem kazanmış ve değişik kaynaklardan elde edilen hücresel ürünler tedavide yerini almıştır. Bu çalışmada, Trombositten Zengin Plazma (PRP) üzerindeki MKH ve yağ doku kökenli mezenkimal kök hücrenin (YKMKH) deneysel diyabetik greft yara modelinde iyileşmeye etki açısından incelendi. Yara iyileşmesinde kullanılan TŞB ekstraktları L929 ve MKH kültüründe MTT ve çizik yara modelinde incelendi. Seçilen en etkili TŞB ekstraktı STZ ile diyabet oluşturulmuş erişkin Wistar albino sıçanların sırt bölgesinde 1x1 cm boyutunda dört adet tam kat deri grefti üzerinde denendi. Deney gruplarında MKH+PRP ve MKH+PRP+TŞB uygulandı. Sırttaki greftlerde 7 gün sonra örnekler incelendi. Histokimyasal (HK) olarak H-E, immunohistokimyasal (İHK) olarak oksidatif stres için e-NOS ile apoptoz için TUNEL boyaması yapıldı. Mikroskop altında alınan görüntüler dijital ortamda imageJ ile morfometrik ve H-skor ile değerlendirilip gruplar arasında farkın istatistiği bulundu. MTT ve çizik ile yara modelinde en etkili TŞB ekstraktının Pomegranade olduğu ve sadece Alg ekstraktı Juniformenin toksik olduğu görüldü. Morfometrik analizde epitel kalınlığı (EK), Fibroblast sayısı (FS), yeni damar oluşumu (YDO), kollajen (KOL), matriks ve fibril dağılımın anlamlı olarak iyileştiği bulundu. İHK olarak oksidatif stres için e-NOS ile apoptoz için TUNEL boyamasında anlamlı azalma izlendi. Kültür ortamında deri üzerine uygulanan bu yeni hücresel tedavi ve TŞB uygulamasının diyabetik zor yara iyileşmesinde greft etkinliğinin ve başarının arttırılmasını sağlayacağı bulundu.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Greft, Yara Iyileşmesi, Tıbbi Şifalı Bitki, Yağ Doku Kökenli Mezenkimal Kök Hücre

GİRİŞ

Sağlıklı bir deri bütünlüğü, insan vücudunun fizyolojik homeostazının korunmasında hayati bir rol oynar. Deri, vücudun en büyük organ sistemidir. Bu nedenle, mekanik kuvvetlere, enfeksiyonlara, sıvı-elektrolit dengesizliğine ve termal disregülasyona karşı korunmada önemli rol oynar. Aynı

zamanda, vücudun bazı bölgelerinde eklem fonksiyonunu sağlamak için esneklik sağlar ve avucun veya ayak tabanının yer değiştirmesini engellemek için daha güçlü sabitleme sağlar. Onarım ve yenileme özelliği derinin tüm bu fonksiyonlarının merkezinde yer alır. Diabetes Mellitus günümüzde giderek artan uluslararası bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Diyabet komplikasyonları, kötü yara iyileşmesinin, kronik ülserasyonun ve sonuçta oluşan ekstremite amputasyonunun ciddi komplikasyonları da dahil olmak üzere sayısız eşlik eden problemleri içerir. Belirli ve düzenli fazlara sahip olan deri yara iyileşmesinde diyabet, her aşamada olumsuz etkiye neden olur. Hücresel ürünler son yıllarda giderek artan geniş bir hastalık yelpazesi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu hücresel ürünler içerisinde MKH, özellikle rejeneratif tıp başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

İnsan adipoz kökenli kök hücrelerin (iYKMKH) lokalizasyonunun ve bu hücrelerin diyabetik sıçanlarda ayak ülserli dokunun onarımında rolünün araştırılmasının amaçlandığı bir çalışmada YKMKH'lerin, diyabetik sıçanlarda, 15. günde ülser alanında önemli ölçüde azalmış olan, tam kat kalınlıkta ayak dorsal deri yaraları üzerinde olumlu etkisi görülümştür. Daha fazla granülasyon dokusu oluşumu, anjiyogenez, hücresel proliferasyon ve daha yüksek büyüme faktörü ekspresyonları da yara yerinde tespit edilmiştir. Zor yaralar klinikte tedavisi problemli, maliyetli ve hasta yaşam kalitesini düşüren önemli sorunlardır. Tip-2 diyabet giderek artan bir şekilde insan sağlığını kötü yönde etkilemektedir. Klasik tedavinin yanında şifalı tıbbi bitkiler yarar ve zararları tam olarak bilinmeden hastalar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Kök hücresel tedavi, faz çalışmasını geçmiş ve klinikte kullanım bulmuş kanıta dayalı tıbbın kabul ettiği önemli ürünlerdir. Mezenkimal kök hücre (MKH) güvenilirliği, etkinliği ve kolay elde edilebilirliği nedeniyle en fazla tercih edilen hücre tipi olmaktadır. Bu çalışmada sıçan örneğinde tam kat deri hasarı oluşturularak Trombositten Zengin Fibrin (PRF) üzerinde şifalı bitkiler ile yönlendirilmiş MKH yine şifalı bitki eşliğinde yara yerine uygulanarak tedaviye katkısı, olası zararları ile yararları ve fonksiyonu incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Bitkiler once MKH ve Fibroblast (L929) hücreleri için yönlendirme, toksik ve yara iyileşmesi açısından çizik oluşturulmuş kültür ortamında PRF ile etkileşimi ile birlikte değerlendirildi. Toksik olmayan, yara iyileşmesini hızlandıran ve bu anlamda kök hücreyi olumlu yönlendiren şifalı bitkiler diyabet oluşturulmuş sıçanlarda in vivo yara modeli olarak tam kat deri hasarında PRF ile kullanıldı.

Kültür ortamında (in vitro) yara modeli oluşturulması:

Hücreler aneztezi uygulanan 6-8 haftalık diyabetik olmayan bir sıçanın subkutan inguinal yağından elde edildi. Yağ yastıkları defalarca fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonunda çalkalandı. Yağ dokusu ince parçalar halinde kesilerek 10 dk boyunca % 0.1 kollajenazda enzimatik olarak parçalanacak ve çökeltilerin uzaklaştırılması için 800 ×g'de 10 dk santrifüj edildi. Yağ dokusu içeren en üst beyaz tabaka santrifüj işleminden sonra toplandı ve 50 ° C'de 37 ° C'de eşit hacimde% 0.1 kollajenaz ile ikinci defa enzimatik sindirime tabi tutuldu. Dulbecco Modifiye Eagle besiyeri ve % 10 sığır serumu içeren besiyeri eşit hacimde ilave edilerek karışım tekrar 800 x g'de 10 dakika santrifüje edildi. Çökelti, bazal besiyeri (DMEM / F12) ile ikinci kez yıkandı ve 10 dakika boyunca 800 x g'de santrifüje tabi tutuldu. Yıkanmış hücreler, tam besiyeri içeren 25 cm2'lik bir kültür kabına aktarıldı ve 37 ° C'de % 5 karbon dioksit (CO2) ile inkübe edildi. Ortam 24 saat sonra değiştirildi ve süspansiyon haline getirilmiş hücreler ortam değiştirildiğinde PBS ile yıkandı. Hücre çoğalması % 70-80'e ulaştığında, hücreler kültür kabından % 0.25 tripsin ile 37 ° C'de 1 dakika inkübe edilerek ayrıldı. Komplet besiyeri eklenecek, hücreler 800 x g'de 5 dakika süreyle santrifüje edilerek toplandı ve tripsini uzaklaştırmak için bazal kültür ortamında yeniden süspansiyon haline getirildi. Hücreler büyük bir petri kabına ekildi ve 4-5 gün sonra primer hücrelerin elde edilmesi beklendi. Besiyeri, sonraki pasajlarda günaşırı değiştirildi ve deneyler için 2-5 pasaj geçiren hücreler kullanıldı (Wu ve ark.,2016).

Trombositten Zengin Fibrin (Platelet rich fibrin -PRF)

Antikoagülan kullanılmadan 10 ml'lik kuru cam tüplere venöz kan alınıp, 400 G'de 12 dk santrifüj edilecektir. Santrifüj sonrasında oluşan 3 tabakanın en altında kırmızı kan hücreleri, ortasında PRF pıhtısı ve en üstünde asellüler plazma gözlenecek ve ayrıştırımı yapılacaktır. PRF üzerine MKH ve TŞBkombinasyonu birleştirilerek yara alanını kaplayacak şekilde aktarımı yapılacaktır.

L929 Fibroblast Hücre Kültürü

Hücre kültürü çalışmalarında HÜKÜK hücre bankasından temin edilen L929 fare fibroblast hücreleri kullanıldı.Besi ortamı; DMEM ve %10 FBS dan oluşturuldu. Hücreler, 25 cm2 ve daha sonra 75 cm2 "lik hücre kültür kaplarına ekildi. Çalışma süresi boyunca hücreler 37 ºC" de % 5 CO2 içeren etüvde inkübe edildi. Hücreler ile yapılan ve steril ortam gerektiren tüm işlemler Laminar Akım Ünitesinde gerçekleştirildi.

Kültür Ortamı Yara Modeli

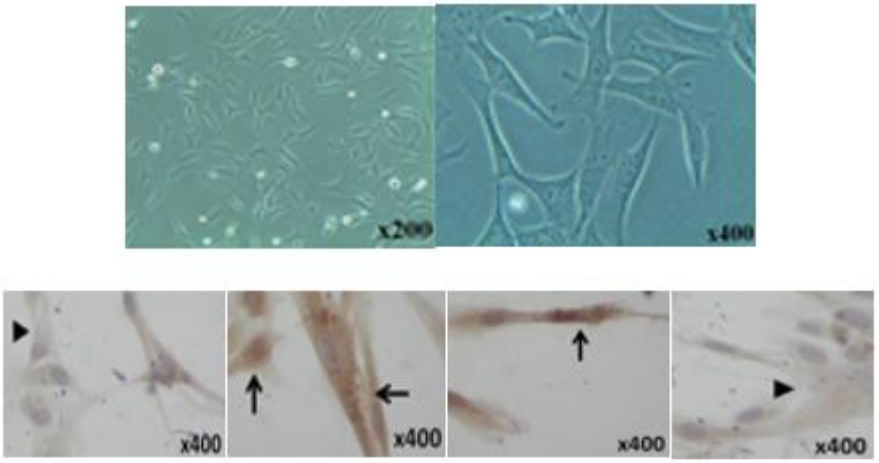
Hücreler üzerinde çizik yapılarak model oluşturuldu. Her bir kuyucuk yıkandıktan sonra yara modelinin görüntüsü mikroskop altında çekildi. Image J kullanılarak iyileşme değerlendirildi. Yara iyileşmesine etkileyen faktörler amaçlı çoğalma için PCNA ve Ki-67 ile iyileşmenin olgunluğu için TGF-beta, oksidatif stres için e-NOS ve damarlanma için VEGF bakıldı. YDMHK ve L929 fibroblastlar şifalı bitkilerin yönlendirme, yara iyileşmesini hızlandırma ve toksik etki yapmama kriterleri için incelendi ve buna göre seçilen şifalı bitkiler in vivo deney modeline yönlendirildi.

İstatistiksel analiz:

İmmunohistokimyasal boyama sonuçları H-skor ile incelenerek değerlendirildi. Boyanma oranı semikantitatif olarak derecelendirildi ve 0 = hücrelerin %1'den azında boyanma; 1+ = hücrelerin %1- 10'unda boyanma; 2+ = hücrelerin %11-50'sinde boyanma; 3+ = hücrelerin %51-80'inde boyanma; 4+ = hücrelerin %80'inden fazlasında boyanma ile boyanma şiddeti de 0 = boyanma yok; 1 = soluk; 2 = orta dereceli; 3 = yoğun olarak kör yöntemle belirlendi. Daha sonra "(1+boyanma şiddeti/3) x boyanma oranı" formülü ile toplam skor hesaplandı. Elde edilen bulgular ile gruplar arasındaki farklılık Tek yönlü-ANOVA testi ile saptandı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmada kullanılan YDMKH için yapılan karakterizasyon çalışmasında hücrelerin Mezenkimal oldukları gösterildi (Figür 1),

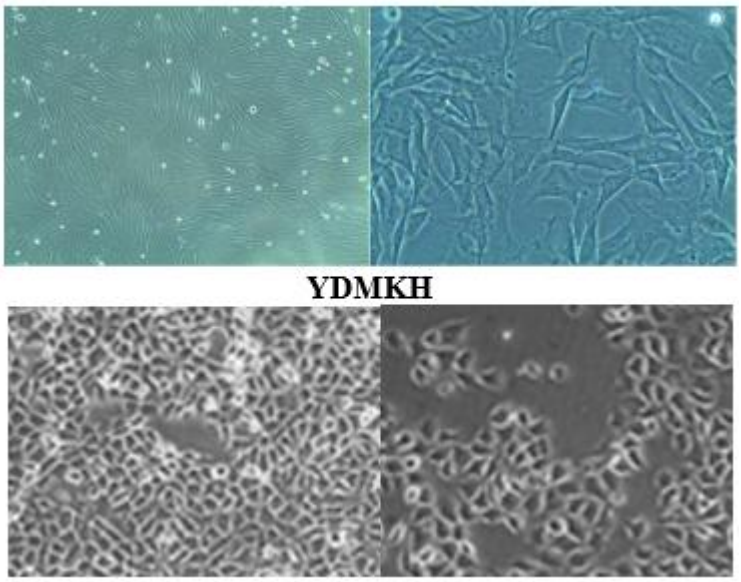


Resim 1. Kök hücrenin kültürdeki faz kontrast görüntüleri ile karakterizasyonunu gösteren kontrol, CD44 ve CD90 pozitif ve CD45 negatif işaretleme İHK bulguları.

Belirteç	KR		CD44		CD90		CD45	
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
	45,55	15,15	355,55	55,55	388,88	72,56	55,66	22,44

Figür 1. TŞB için MKH karakterizasyonu H-skorlaması.

Bitki ekstraktlarının MTT değerlendirilmelerinde toksik etkiye rastlanmadı. Aksine JL dışında hücre çoğalmasının olduğu saptandı (Resim 2). En etkin olarak PG ekstraktı ($p<0,05$) bulundu (Figür 2),

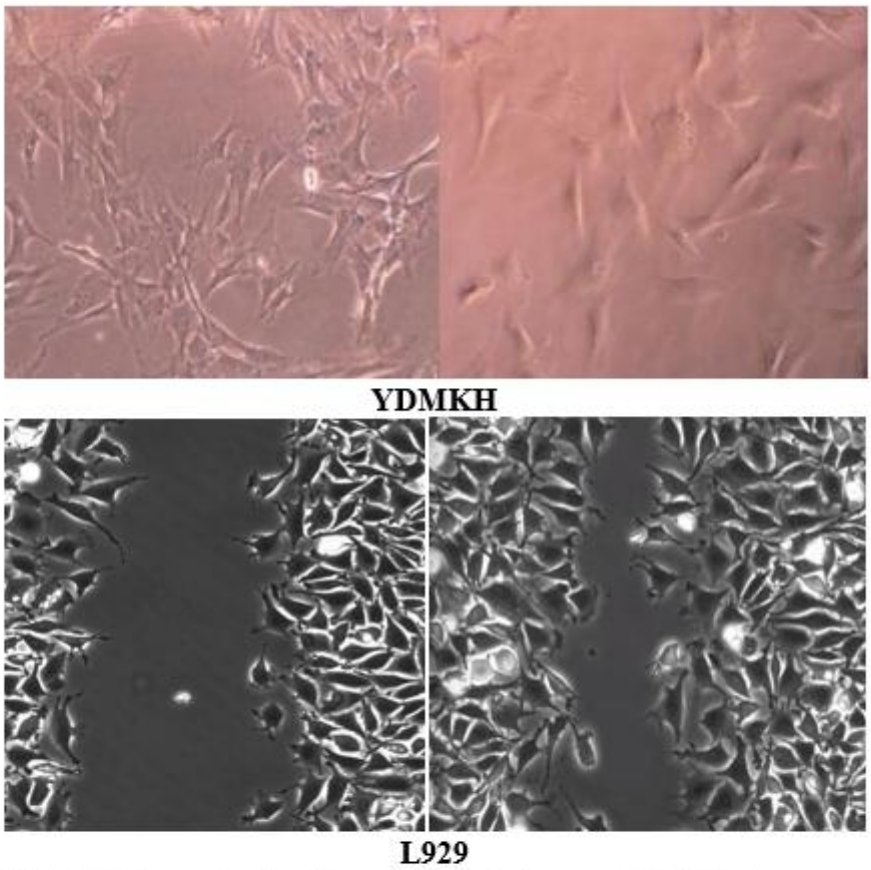


Resim 2. TŞB MTT kültür görüntüleri.

TŞB	YDMKH		L929	
	Ort	SD	Ort	SD
PG	**2772,74**	**232,73**	**3105,47**	**272,66**
TV	2226,56	203,19	2429,75	189,57
OK	2100,74	252,09	2352,83	282,34
VA	1848,74	221,85	2070,59	248,47
GL	1727,78	207,33	1935,11	232,21
CC	1645,08	197,41	1842,49	221,10
MC	1553,18	186,38	1739,56	208,75
IV	1853,22	222,39	2075,61	249,07
CA	1934,98	232,20	2167,18	260,06
JL	680,74	117,69	898,43	131,81

Figür 2. TŞB MTT sonuçları.

Bitki ekstraktlarının yara iyileşmesinin değerlendirilmelerinde PG etkisinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) L929 hücrelerinde daha belirgin olmak üzere daha etkin çoğalma ve göç etme ile yara iyileşmesini hızlandırdığı saptandı (Figür 3).

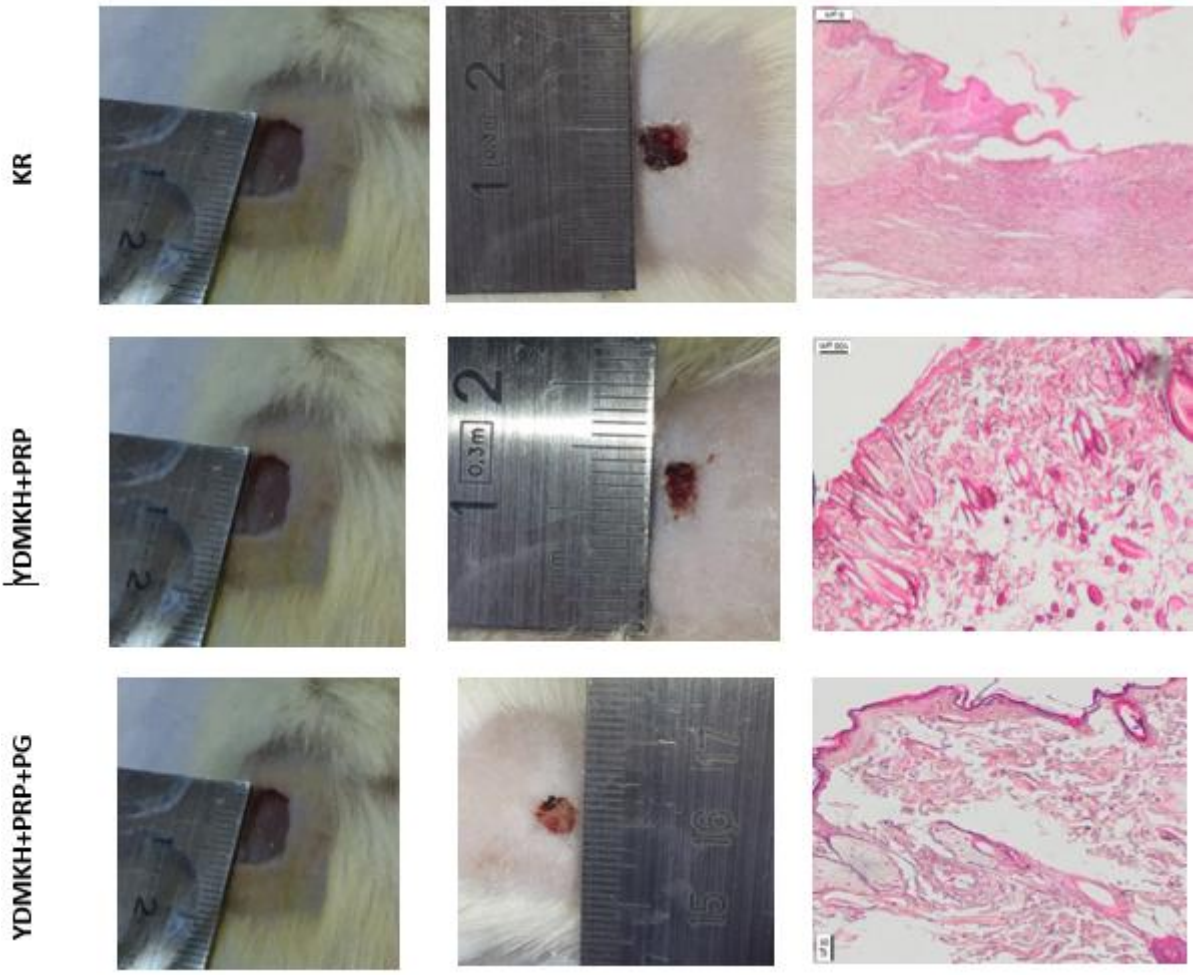


Resim 3. TŞB çizik ile yapılan kültür modelinde iyileşme görüntüleri.

TŞB	YDMKH		YDMKH+PRF		L929		L929+PRF	
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
KR	0,85	0,08	0,64	0,07	0,52	0,06	0,42	0,04
PG	0,71	0,06	0,52	0,04	0,41	0,03	0,32	0,03

Figür 3. TŞB çizik ile yapılan kültür modelinde iyileşme görüntüleri.

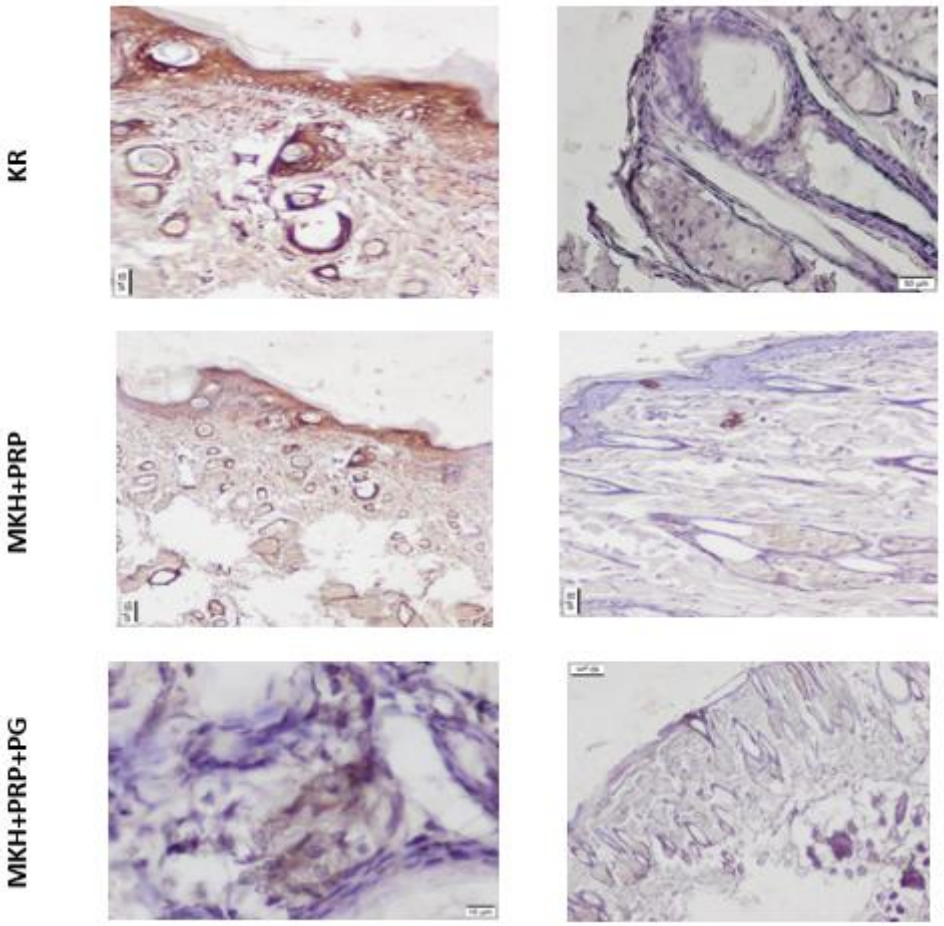
İn vitro sonuçların yönlendirmesi sonucu gerçekleştirilen in vivo deneylerde, yaranın oluşturulduğu 0 ve 7 gün sonraı cetvel ile yara ölçümleri yapıldı. Alınan ölçümler analiz edildiğinde tüm gruplarda yara bölgesinde iyileşmenin gerçekleştiği, kontrol gruplarında uygulama gruplarına göre iyileşmenin yavaş oluştuğu saptandı. En etkin ve anlamlı ($p<0,05$) iyileşme, MKH için PG ve PRP ile birlikte uygulandığı hayvanlarda olduğu görüldü (Figür 4).



	KR		YDMKH+PRP		YDMKH+PRP+PG	
Parametre	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
RE	2,35	0,33	3,88	0,48	4,23	0,58
KS	2,66	0,42	3,64	0,52	4,21	0,6
EH	2,25	0,36	1,23	0,28	0,68	0,2
FS	2,55	0,48	1,56	0,34	0,85	0,2
KF	2,66	0,64	3,74	0,62	4,36	0,6
YB	2,86	0,36	3,88	0,44	4,15	0,6

Figür 4. TŞB ile yapılan deneysel yara modelinde 0 ve 7 gün sonra yara alanlarının morfolojik görüntüleri.

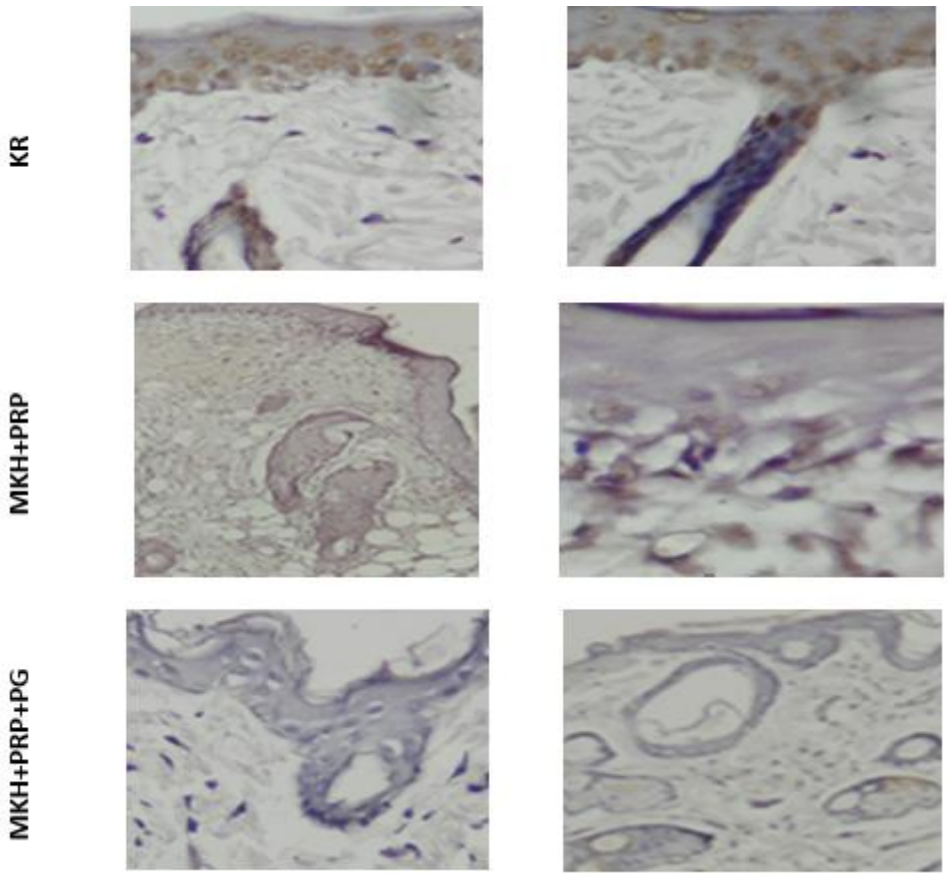
Oksidatif stres belirteçlerinden eNOS tüm gruplarda 7. günlerde immunoreaktivitenin pozitif olduğu izlendi. Uygulamalar ile anlamlı azalışlar elde edildi. Özellikle YKMKH+PRP+PG birlikte verilen grupda immünoreaktivitede diğer gruplara göre çok daha anlamlı ($p<0,05$) bir fark görüldü (**Figür 5**).



	KR		YDMKH+PRP		YDMKH+PRP+PG	
h-skor	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
	192,63	35,66	143,22	15,18	98,76	19,27

Figür 5. TŞB deri yara modelinde eNOS iyileşme görüntüleri.

Apoptoz belirteçlerindenTUNEL tüm gruplarda 7. günlerde apoptotik indeksin azaldığı izlendi. Uygulamalar ile anlamlı azalışlar elde edildi. Özellikle YKMKH+PRP+PG birlikte verilen grupda immünoreaktivitede diğer gruplara göre çok daha anlamlı ($p<0,05$) bir fark görüldü (**Figür 6**).



Figür 5. TŞB deri yara modelinde TUNEL iyileşme görüntüleri.

TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerde ciddiyetini koruyan bir durum olmasının yanı sıra diyabetli kişilerde yeni çözümlere ihtiyaç duyulan patolojik bir durumdur. Uygulanan rutin klinik tedaviler deri yaralarının iyileşmesinde yetersiz kalabilmekte ve iyileşmenin gerçekleşmesi gecikmektedir. Kök hücre, destekleyici tedavi ürünü olarak klinik kullanımda olumlu sonuçlar alınmaya başlanmış yeni bir üründür. TŞB olarak in vitro denenen farklı ekstraktlardan PG en etkili bulundu.

Dermal fibroblastların yara onarım sürecine olan göreceli katkısını incelemek ve mezenkimal kök hücre (MSC) salgılanan faktörlerin üzerindeki etkisini test etmek için in vitro çizik analizlerini kullandık. Çizik analizleri, yara kapanmasının zaman aralıklı mikroskopi ile izlendiği. Yara kapanması L929 fibroblastında daha hızlıydı ve çizikleri kapatmada öncülük etti. MSC-CM varlığında yara kapanmasının bu şekilde artması, artan hücre çoğalmasından ziyade hızlanan hücre göçünden kaynaklanıyordu. MSC-CM'de TGF-beta1, kemokinler IL-6, IL-8, MCP-1 ve RANTES ve kolajen tip I, fibronektin, SPARC ve IGFBP-7 dahil olmak üzere bir dizi yara iyileştirme aracı tanımlanmıştır. Önceki bir çalışmada, MSC'nin trofik aktivitesinin hem dermal fibroblast hem de keratinosit göçünü etkileyerek cilt yarasının kapanmasında rol oynayabileceğini ve ayrıca hücre dışı matrisin oluşumuna katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (1, 2).

Daha önceki çalışmalarda Sodyum Aljinat ve Simvastatin yüklü Pektin içeren, çok işlevli özelliklere sahip yeni bir hidrojel film yara örtüsü geliştirilip iyileşme oranı, hematoloji ve histolojik analiz, hidroksiprolin testi ve Vasküler Endotel Büyüme Faktörü A ölçümleri kaydedilmiştir. Histolojik analiz nitel olarak geliştirilmiş bir yeniden epitelizasyon ve kolajen birikimini ortaya koymuştur. Dahası, sonuçlar Simvastatin yüklü hidrojel filmle tedavi edilen grupta kolajen sentezi ve anjiyogenez oranında

iyileşme olduğunu da göstermiştir (3-7). Çalışmamızda da benzer bulgular ile birlikte oksidatif stres ve apoptoz üzerinden gelişen olumlu etkiler gösterilmiştir.

Çalışmamızda MTT ve çizik ile yara modelinde en etkili TŞB ekstraktının Pomegranade olduğu ve sadece Alg ekstraktı Juniformenin toksik olduğu görüldü. Morfometrik analizde epitel kalınlığı (EK), Fibroblast sayısı (FS), yeni damar oluşumu (YDO), kollajen (KOL), matriks ve fibril dağılımın anlamlı olarak iyileştiği bulundu. İHK olarak oksidatif stres için e-NOS ile apoptoz için TUNEL boyamasında anlamlı azalma izlendi. Kültür ortamında deri üzerine uygulanan bu yeni hücresel tedavi ve TŞB uygulamasının diyabetik zor yara iyileşmesinde greft etkinliğinin ve başarının arttırılmasını sağlayacağı bulundu.

Kullandığımız YKMKH+PRP+PG, diyabetik ayak gibi kronik yaraların iyileşmesinde destekleyici tedavinin yapılmasına katkı sağladığı gösterildi. Kronik deri yaralarının tedavisinde kullanılmalarına yönelik katkı sağlayacak olan bu çalışmanın tedavi maliyetlerini azaltarak ve iyileşme süresini kısaltarak hastaların yaşam kalitesini arttıracağını düşünülmektedir.

REFERANSLAR

1- Walter MN, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WE. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. Exp Cell Res. 2010 Apr 15;316(7):1271-81. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.02.026. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20206158.

2- Walter MN, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WE. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. Exp Cell Res. 2010 Apr 15;316(7):1271-81. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.02.026. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20206158.

3- Fatma G, Mouna BF, Mondher M, Ahmed L. In-vitro assessment of antioxidant and antimicrobial activities of methanol extracts and essential oil of Thymus hirtus sp. algeriensis. Lipids Health Dis. 2014 Jul 14;13:114.

4- Hocking AM. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cutaneous Wounds. Adv Wound Care (New Rochelle) 2012;1:166-171.

5- Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, Zabolian A, Mohammadi S, Fakhri F, Hashemi M, Hushmandi K, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Ertas YN, Mirzaei S, Samarghandian S. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. Biomed Pharmacother. 2022 Feb;146:112563. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112563. Epub 2021 Dec 29. PMID: 35062059.

6- Li H, Ghazanfari R, Zacharaki D, Lim HC, Scheding S. Isolation and characterization of primary bone marrow mesenchymal stromal cells. Ann N Y Acad Sci. 2016;1370(1):109-18.

7- Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, Bernuzzi G, Formentini A, Grignaffini E, Pio Grieco M. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. Wounds. 2016 Apr;28(4):126-31.

Presentation ID / Sunum No= 48

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0005-9387-8238

Atrofik Çenelerde Mandibular Ramus Blok Grefti ile Alveolar Rekonstrüksiyon: Çoklu Olgu Sunumu

Arş. Gör. Abdurrahman DEMİR[1], Arş. Gör. Semanur DEMİR[1], Doç. Dr Fariz Selimli[1]

[1] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet

Diş kaybını takiben alveoler kemikte meydana gelen rezorptif değişiklikler, implant yerleştirilmesini zorlaştıran ciddi morfolojik bozukluklara yol açabilmektedir. Atrofik çenelerde görülen bu kemik kaybı; protetik, fonetik ve estetik açıdan hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, implant öncesi alveolar kemik hacminin artırılması tedavi başarısı açısından büyük önem taşımaktadır. Alveoler rekonstrüksiyon amacıyla farklı greft materyalleri ve teknikleri kullanılmakla birlikte, otolog kemik greftleri halen "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Özellikle mandibular ramus bölgesinden elde edilen kortikokansellöz blok greftler; hacimsel stabilite, düşük donör saha morbiditesi ve yüksek osteojenik potansiyel gibi avantajları sayesinde ön plana çıkmaktadır. Mandibular ramus, intraoral yolla ulaşılabilirliği ve anatomik uygunluğu nedeniyle tercih edilen güvenilir bir donör saha olarak tanımlanmaktadır. Bu çoklu olgu sunumunda, kliniğimize implant tedavisi için başvuran hastalardan gerekli muayene ve radyografik değerlendirme sonucunda implant yapılacak bölgelerdeki kemikte meydana gelen rezorpsiyon sonucu implant yerleştirme uygun olmayan hastalara mandibular ramus bölgesinden alınan otolog blok greftler ile alveolar rekonstrüksiyon gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alveolar Rekonstrüksiyon, Otolog Kemik Grefti, Dental İmplant.

Giriş

Diş kaybını takiben çekim boşluğunda gerçekleşen iyileşme süreci, alveoler kemikte rezorpsiyon ve yeniden şekillenme (remodeling) evrelerini içermektedir. Bu fizyolojik süreç sırasında, çekim soketi yeterli şekilde korunmadığında, alveol kemikte hem yatay hem de dikey yönde hacim kayıpları meydana gelebilmektedir. (1)

Rezorpsiyonun ilerlemesiyle birlikte ilgili bölgede kemik atrofisi gelişmekte ve bu durum maksilla ile mandibula arasındaki yapısal uyumu olumsuz yönde etkilemektedir. (2, 3) Gelişen atrofi, bölgenin protetik veya implant destekli rehabilitasyonu açısından tedavi seçeneklerini kısıtlamakta; özellikle dental implant uygulamalarının yapılabilirliğini sınırlamaktadır. Bu tür olgularda, implant yerleşimi için

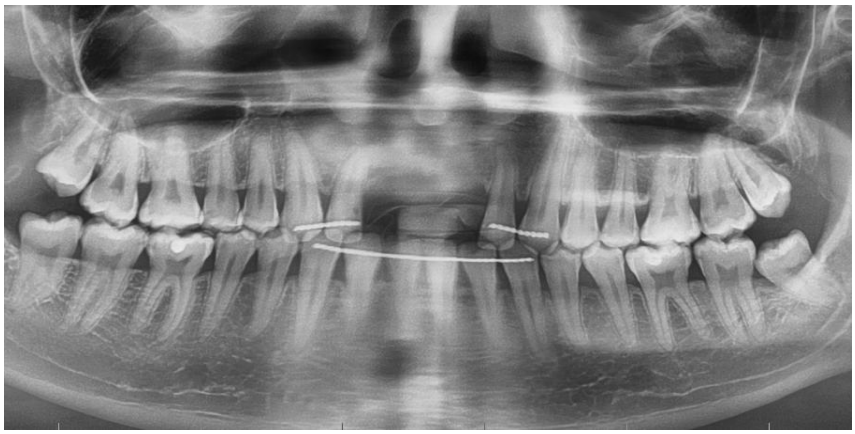
yeterli alveoler kret genişliği ve yüksekliğinin sağlanabilmesi amacıyla ek cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır. (4)

Bu amaca yönelik uygulanan kemik greftleri içerisinde otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul görmektedirler. Alveoler defektlerin rekonstrüksiyonunda mandibula simfizisi ve ramus bölgelerinden elde edilen otogreftler, çeşitli avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Donör ve alıcı bölgelerin anatomik olarak birbirine yakın olması, cerrahi sürenin kısalmasına katkı sağlamakta ve bu greftleri intraoral uygulamalar için uygun hale getirmektedir. Özellikle mandibular ramus bölgesi, daha yüksek kortikal kemik kalitesi sunması ve simfiz bölgesine kıyasla postoperatif komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bu bölgeden elde edilen otolog kemik greftleri, farklı klinik endikasyonlarda başarılı bir şekilde kullanılabilmektedir. (5-7)

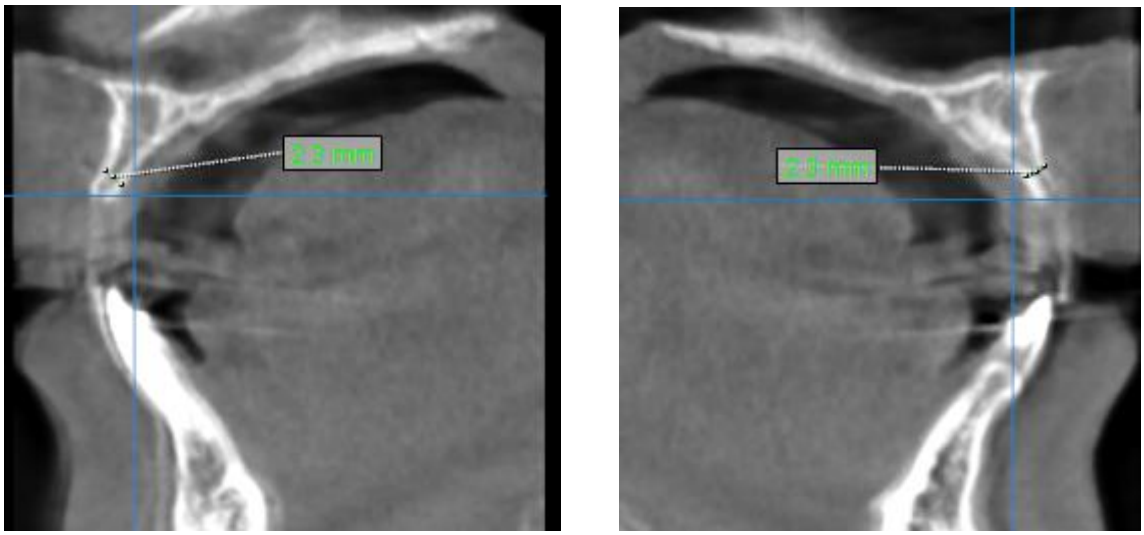
Olgu 1

19 yaşında bayan hasta 3 yıl öncesinde üst anterior dişlerinin kaybından doğan estetik şikâyetlerini gidermek amacıyla kliniğimize başvurdu. Klinik muayenede kaybedilen anterior 2 diş ile ilişkili olarak alveoler kemikte horizontal kemik kaybı olduğu görüldü. (Resim 1)

Yetersiz horizontal boyut nedeniyle implant yerleştirilmeden önce ekstra cerrahi girişimler gerekliliği, potansiyel sonuçları ve komplikasyonları da dahil olmak üzere çeşitli tedavi planları hasta ve ailesine açıklanarak mandibular ramus blok greft uygulamaya karar verildi.

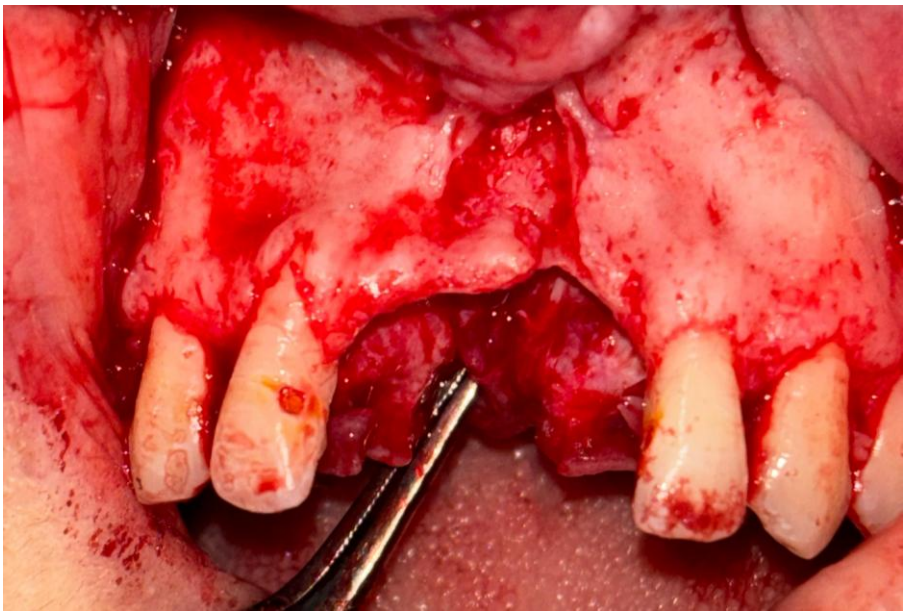


Resim 1: Panoramik görüntüsü.



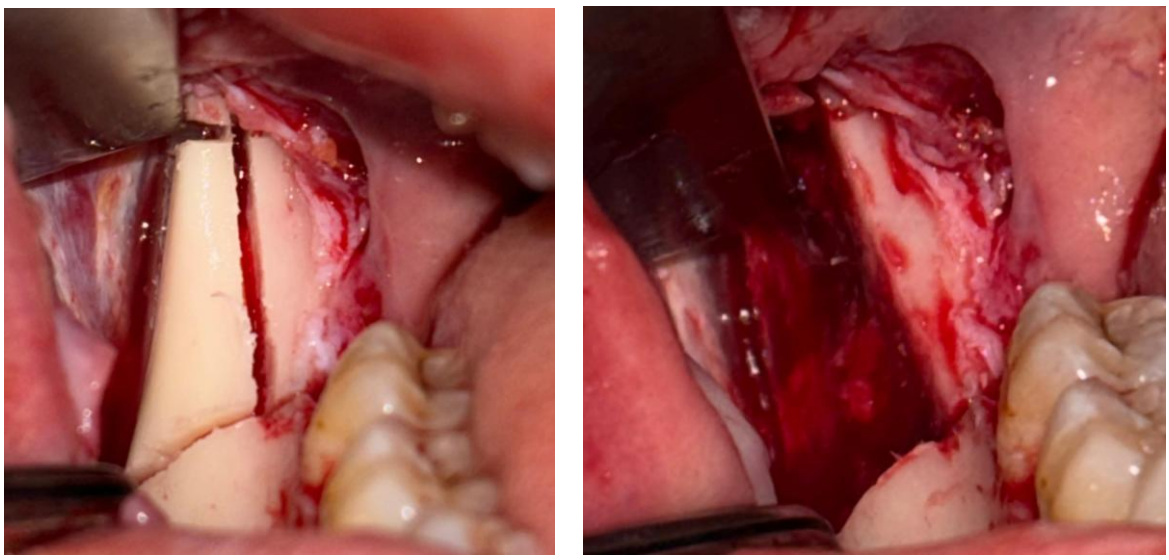
Resim 1: Hastanın tomografi görüntüleri 11 ve 21 numaralı bölgeler horizontal kalınlıkları.

Ameliyat lokal anestezi altında planlandı. Cerrahiden 1 saat önce seftriakson (1 gr. İV) uygulandı. Operasyon esnasında alıcı sahanın insizyonunu takiben defekt sahası izlenmiş ve oluşan fibröz dokular eksize edilmiş bölge ramus blok greftini yerleştirmeye uygun hale getirilmiştir. (Resim 2)



Resim 2: Hastanın alıcı bölgesi defekt alanı görüntüsü.

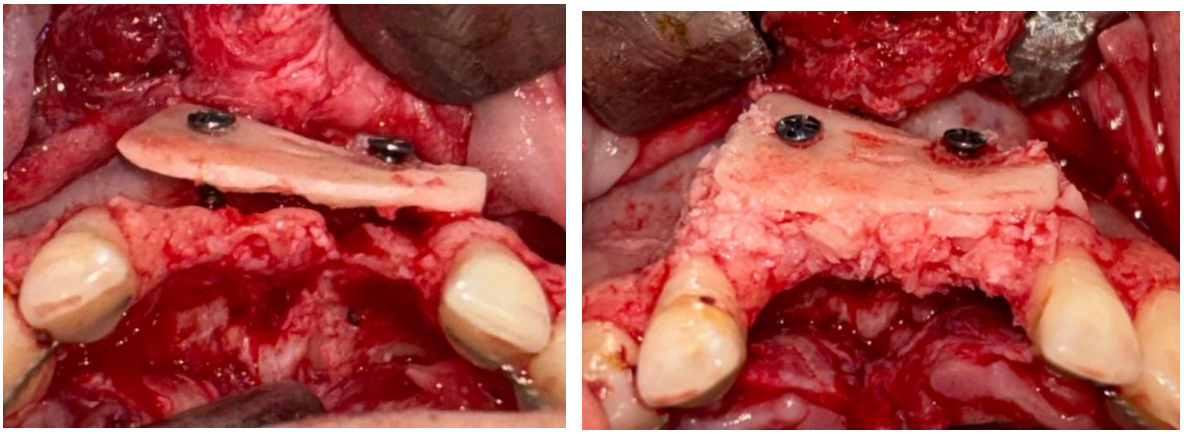
Verici saha üzerindeki mukozanın insizyonu ve diseksiyonunu takiben defekt sahasının daha önceden ölçülen boyutları gereğince piezoelektrik cerrahi yöntemiyle ramus blok grefti kesileri yapılmış bir osteotom ve chisel yardımıyla mandibuladan dikkatli şekilde ayrılmıştır. (Resim 3)



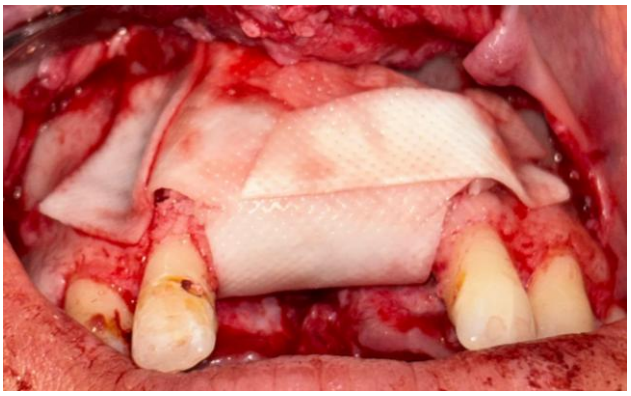
Resim 3: Verici sahada mandibular ramus greftinin kesi hattı ve greft alındıktan sonraki görüntüsü.

Alıcı bölgeye elde edilen greft mini vidalar yardımıyla sabitlenmiştir daha sonra maksilla defekt bölgesiyle mandibula ramus blok grefti arasında oluşan boşluk xenogreft yardımıyla tamamen

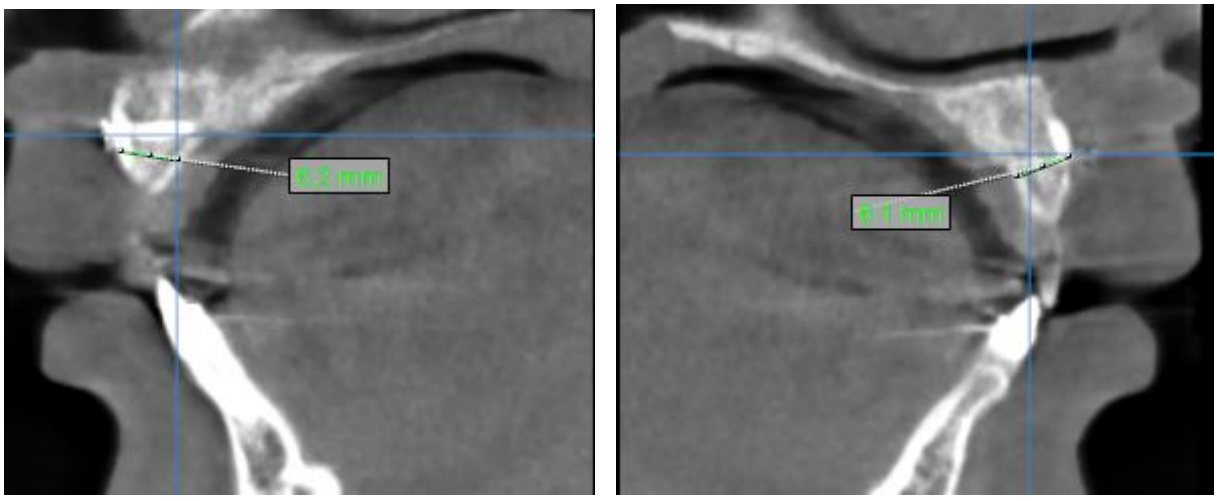
greftlenmiş, ardından kollojen membran yardımıyla üzeri kapatılmıştır yumuşak dokunun iyileşmesini hızlandımak için kollojen membran üzerine hastadan alınan kandan elde edilen PRF ile örtülmüş bölge primer kapatılmıştır. (Resim 4)



Resim 4: Elde edilen ramus blok greft alıcı sahaya mini vida ile sabitlenip greftle doldurulmuş ardından kollojen membran ile örtülmüştür.



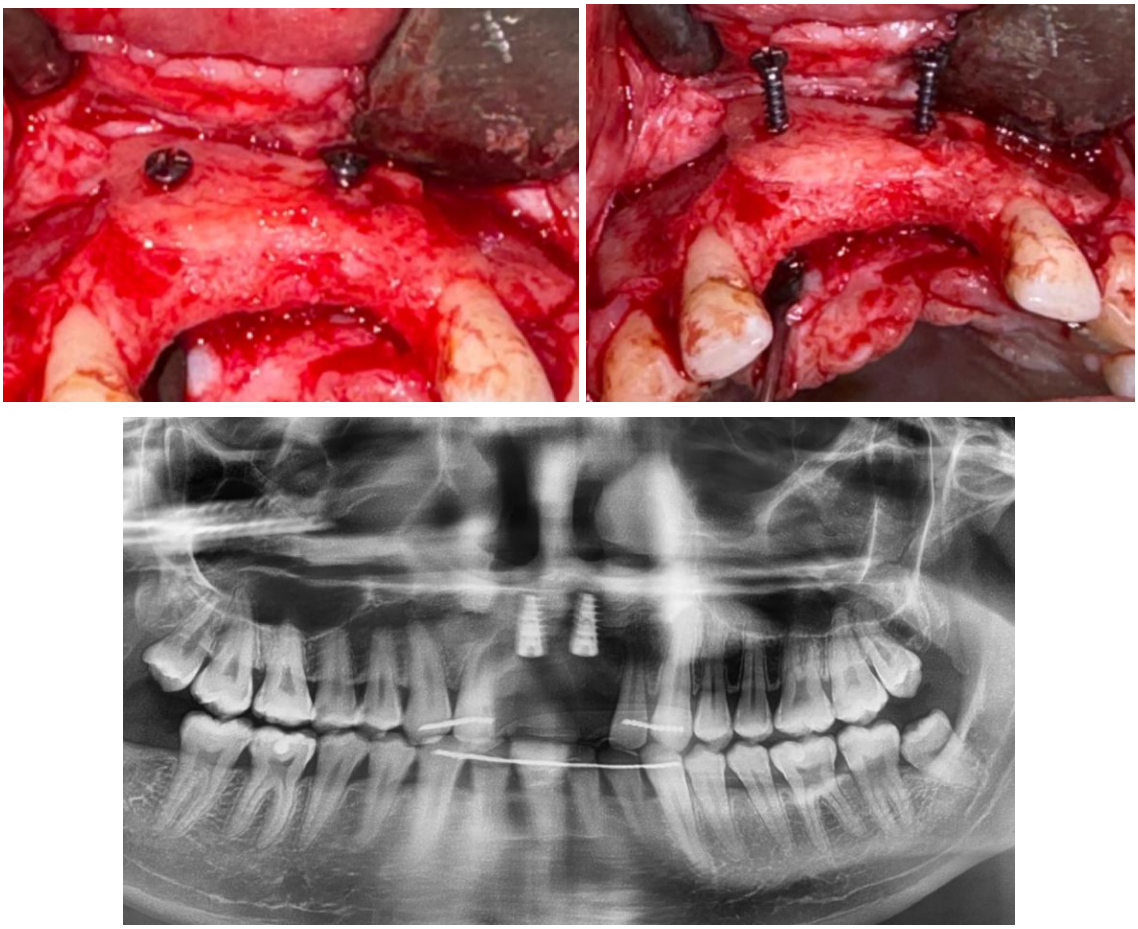
Hasta operasyondan 6 ay sonra çağrılarak konik ışınlı bilgisayarlı tomografi alınarak bölgedeki horizontal kemik kalınlaşmasının implant uygulanması için yeterli düzeyde olduğu görüldü ve hastaya implant cerrahisi için randevu verildi. (Resim 5)



Resim 5: Hastanın 6 ay sonraki tomografi görüntüsü.

İmplant tedavisinin uygulaması için maksilla anterior bölge insizyon yapılarak açığa çıkarıldı daha sonra mini vidalar söküldü, istenilen çapta implantlar yerleştirildi sonrasında bölge primer kapatıldı ve 3 ay

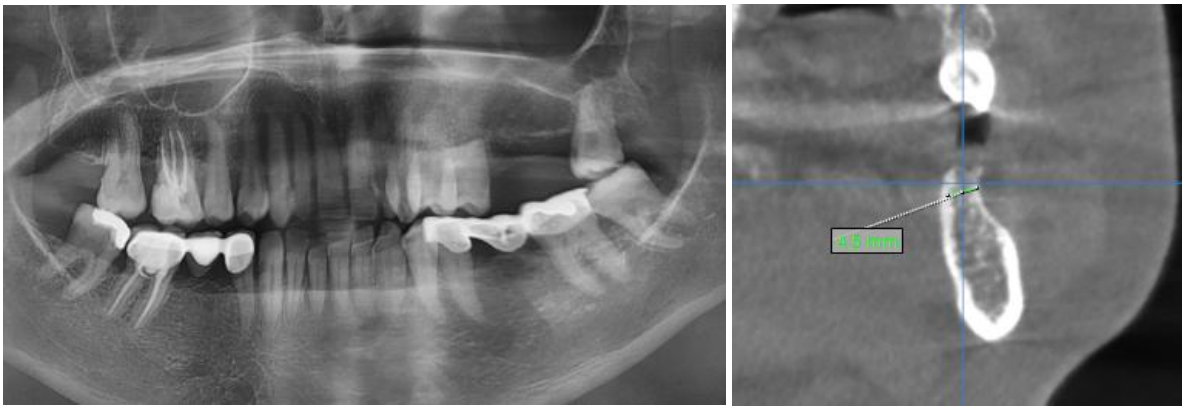
sonra hastaya protetik rehabilitasyonu sağlandı. (Resim 6)



Resim 6: Hastanın implant tedavisi sonrası görüntüsü.

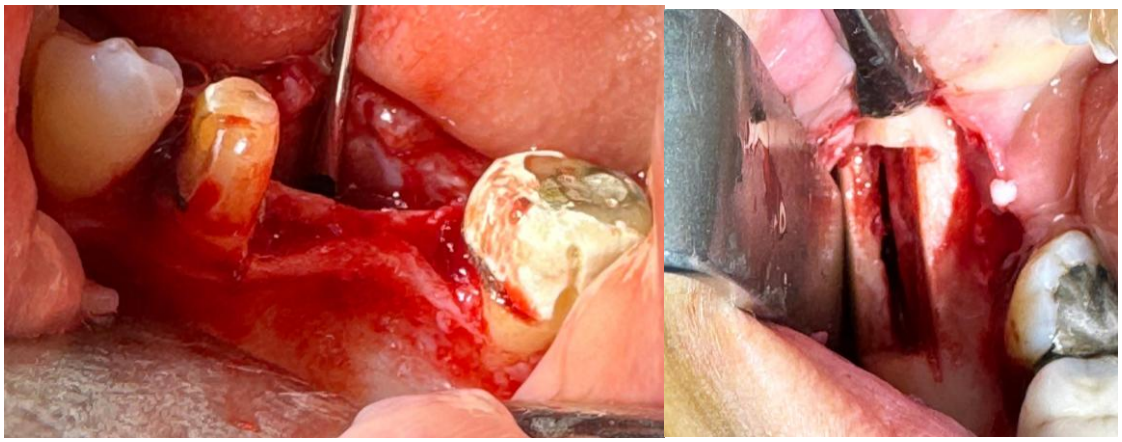
Olgu 2

45 yaşında hasta diş eksikliği nedeniyle kliniğimize başvurmuştur hastanın dişsiz boşlukları için implant tedavisi istediğini beyan etmiştir. Hastadan alınan radyografik kayıtlar incelendikten sonra 36 numaralı bölgesindeki kemiğin horizontal olarak yetersiz olduğu görülmüştür. Hastaya mandibular ramus blok grefti kullanarak horizontal ogmentasyon yapılması planlanmıştır. Hastaya tüm olası komplikasyonlar anlatılmış ve onamı alındıktan sonra hastaya işlem yapılmıştır. (Resim 1)

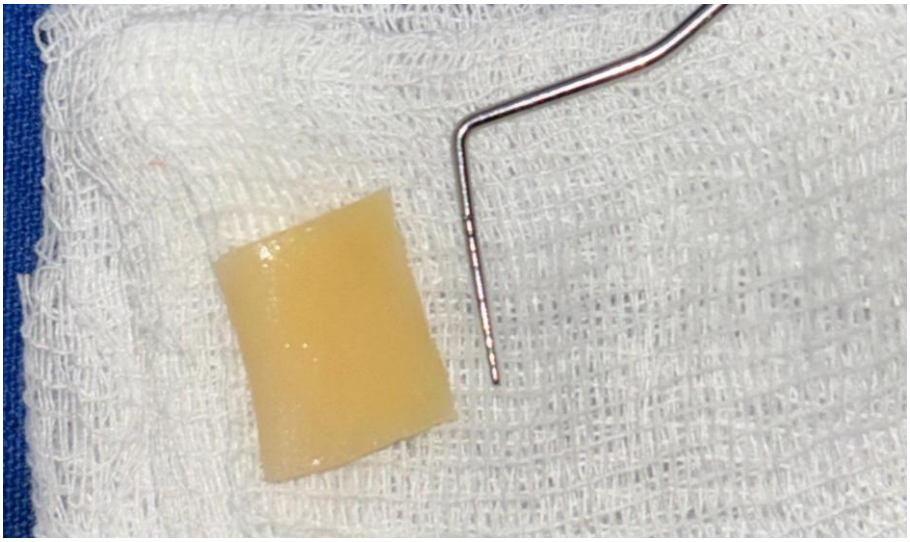


Resim 1: Hastanın radyografik görüntüleri.

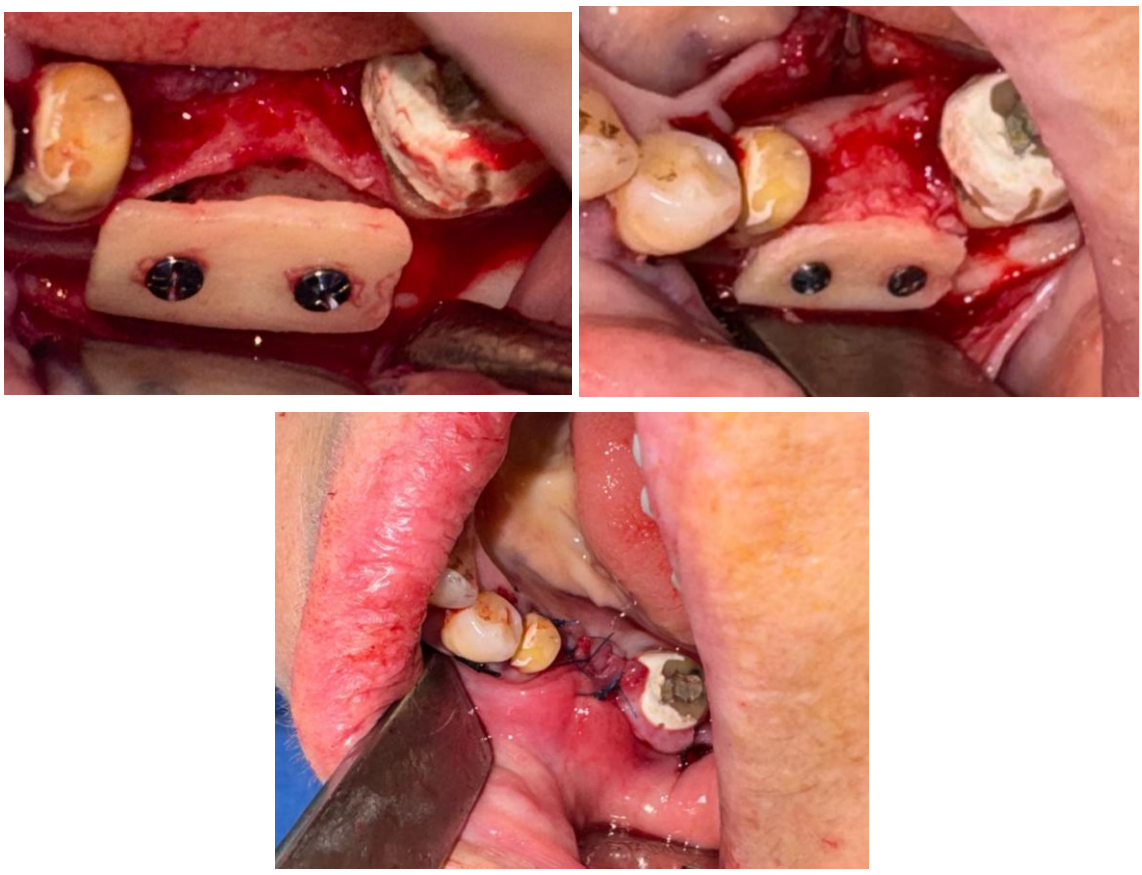
Hasta cerrahi operasyondan 1 saat önce seftriakson (1 gr. İV) uygulandı. Operasyon sırasında alıcı sahaya insizyon atılarak kemik açığa çıkarıldı bölgedeki tüm periost artıkları uzaklaştırıldı, alıcı bölge hazır hale getirildi daha sonra veri saha mandibular ramus bölgesine insizyon atılarak ramus bölgesi açığa çıkarıldı. Alıcı sahada istenilen boyutlarda ramus grefti elde etmek için piezo cerrahi ile kesi hatları oluşturuldu bir osteotom yardımıyla ramus blok grefti elde edildi. (Resim 2)



Resim 2: Hastanın operasyon sırasın da ramus blok greftinin kesi hattı ve elde edilmesi.

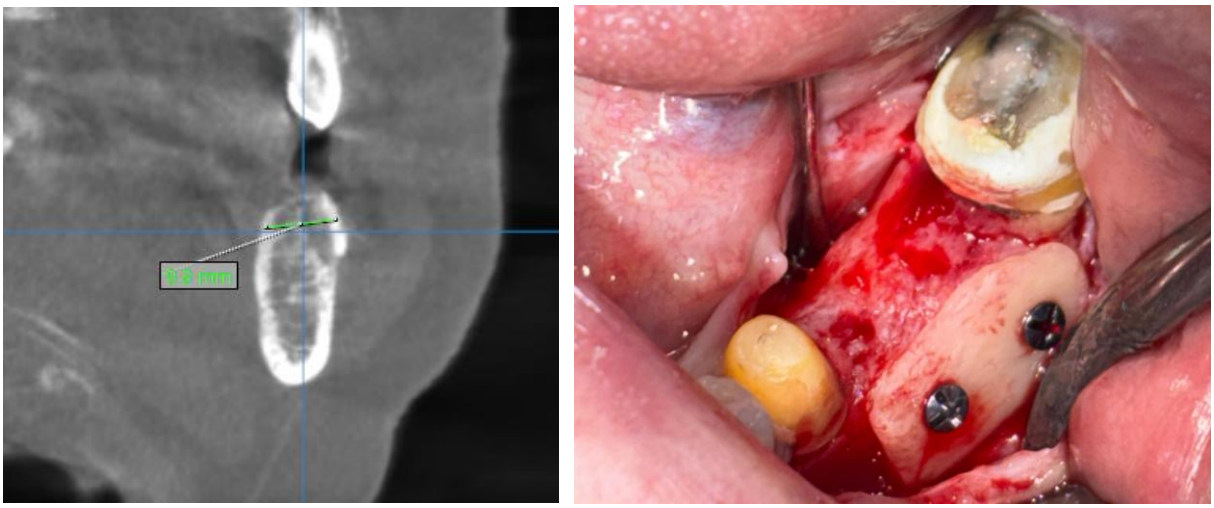


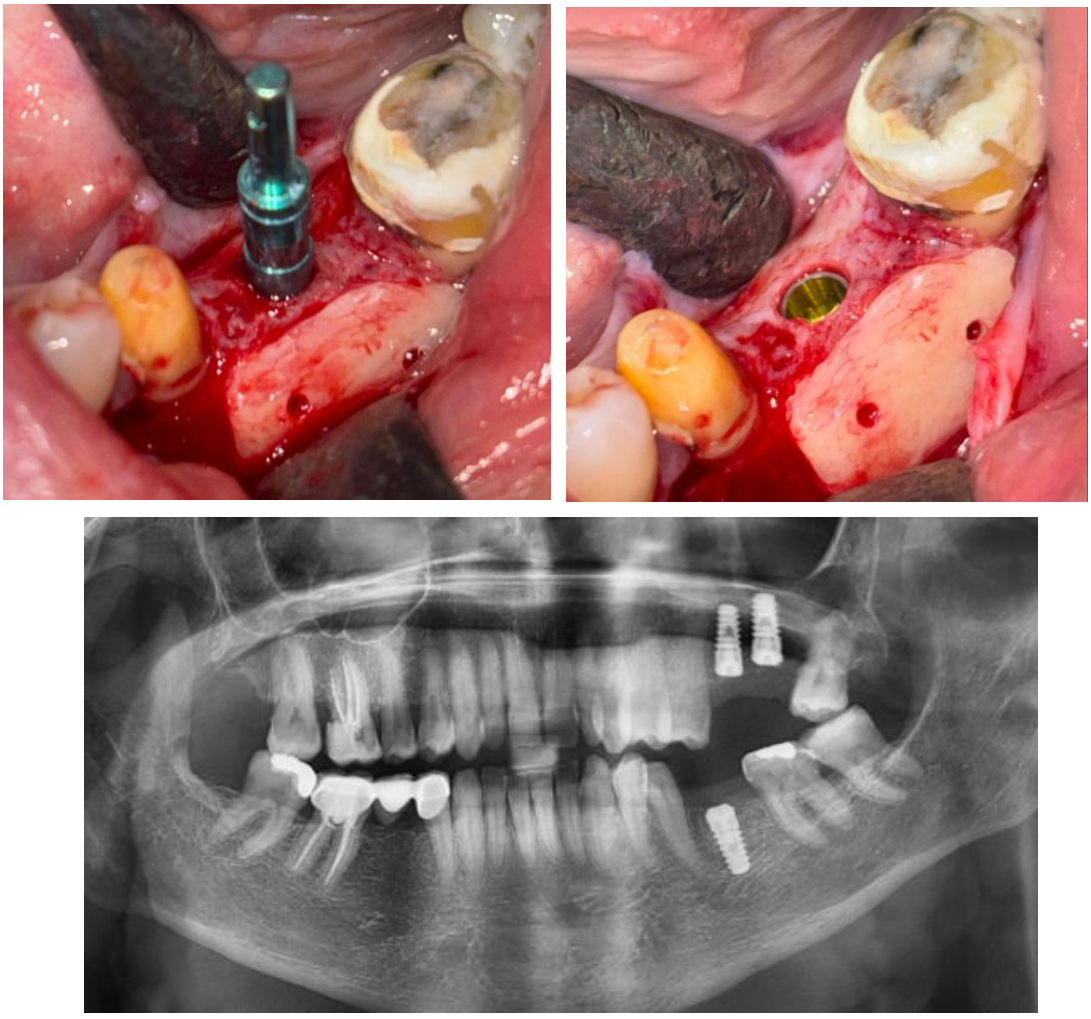
Elde edilen ramus blok greftinin köşeleri yuvarlatılarak alıcı sahaya yerleştirmek için mini vidalar kullanılmıştır, ramus blok greftini sabitledikten sonra arada oluşturduğumuz boşluk otojen partikül greft ile tamamen doldurulmuş ve üzeri kollojen membran ile kapatılmıştır. Yumuşak dokunun hızlı ve sağlıklı iyileşmesi için hastadan alınan kan ile PRF elde edilmiştir daha sonra bunlar membran haline getirilerek bölgeye uygulanmıştır bu işlemden sonra bölge primer kapatılmıştır. (Resim 3)



Resim 3: Hastanın alıcı bölgeye greftin yerleştirilmesi ve primer kapatılması.

Hasta 6 ay sonra çağrıldı ve hastadan konik ışınlı bilgisayarlı tomografi alındı radyolojik inceleme sonucunda horizontal kalınlık yeterli seviyeye ulaştığı görüldü hastaya implant uygulamak için randevu oluşturuldu. Operasyon gününde bölgeye insizyon atılarak kemik açığa çıkarıldı daha sonra mini vidalar söküldü ardından implant soketi açıldı ve implant uygulandı, bölge primer kapatıldı. (Resim 4)

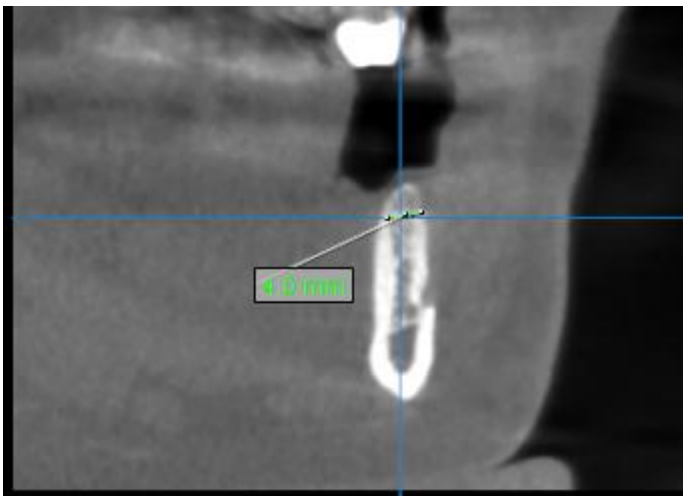




Resim 4: Hastanın 6 ay sonraki radyolojik görüntüleri ve implantların yerleştirilmesi.

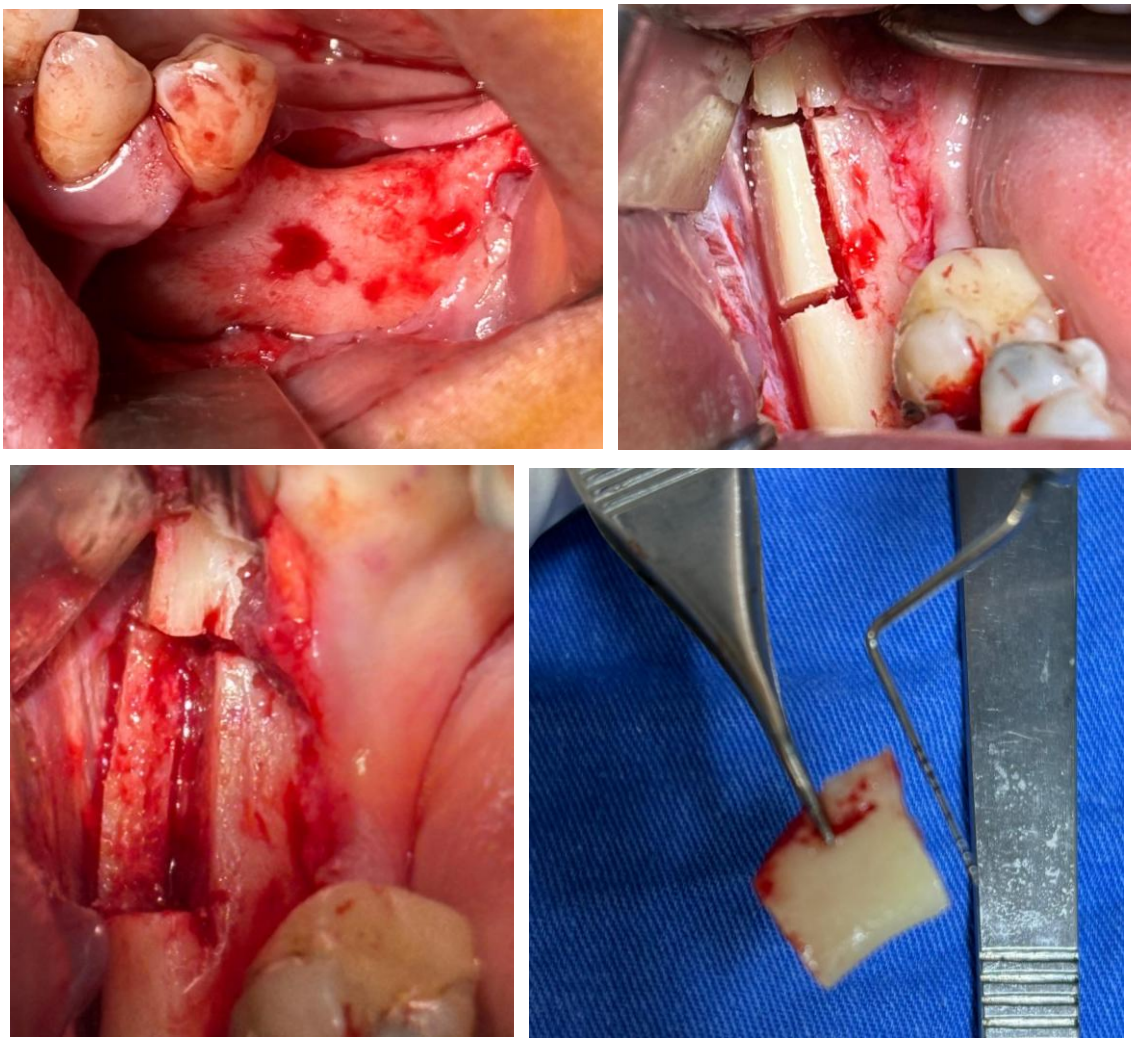
Olgu 3

42 yaşındaki kadın hasta dişsiz boşlukları için kliniğimize başvurmuştur hastanın radyolojik muayenesi sonucunda implant tedavisi yapılmaya karar verilmiştir ama implant yapılacak bölgenin horizontal olarak yetersiz olduğu vertikal mesafe olarak iyi olduğu tespit edilmiştir. Hastaya olası komplikasyonlar anlatıldıktan sonra onamı alındı daha sonra hastaya operasyon için randevu verildi. (Resim 1)



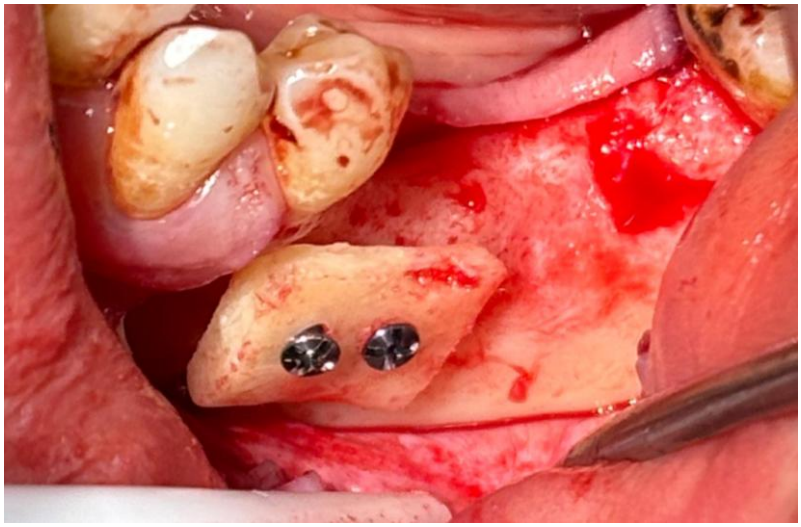
Resim 1: Hastanın radyografik görüntüsü.

Hastaya lokal anestezi yapıldıktan sonra alıcı bölgeye insizyon atılarak bölgedeki periost kaldırılarak kemik açığa çıkarıldı daha sonra bölgede kalan yumuşak dokular temizlendi. Verici sahaya da insizyon atılarak bölge açığa çıkarıldı ardından istenilen boyutta mandibular ramus bölgesine piezo cerrahi ile kesiler atılarak blok greft elde edildi. (Resim 2)



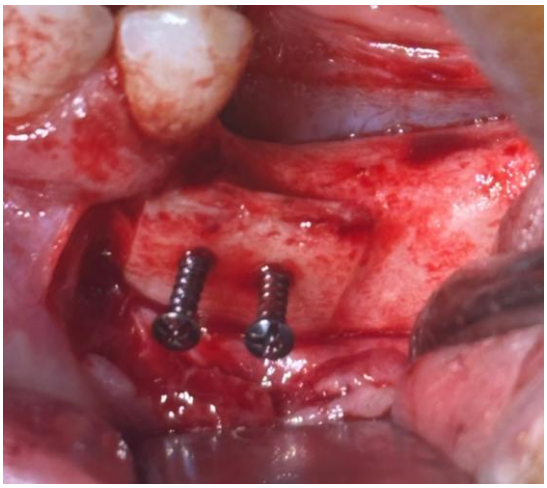
Resim 2: Hastanın alıcı ve verici saha açıga çıkarıldığı ve blok greftin elde ettiği görüntüler.

Elde edilen mandibular ramus blok greft daha sonra alıcı bölgeye mini vidalar ile sabitlenerek bölge partikül greft ile greftlendi ardından bölge kollojen membran ile örtülerek primer kapama sağlandı. (Resim 3)

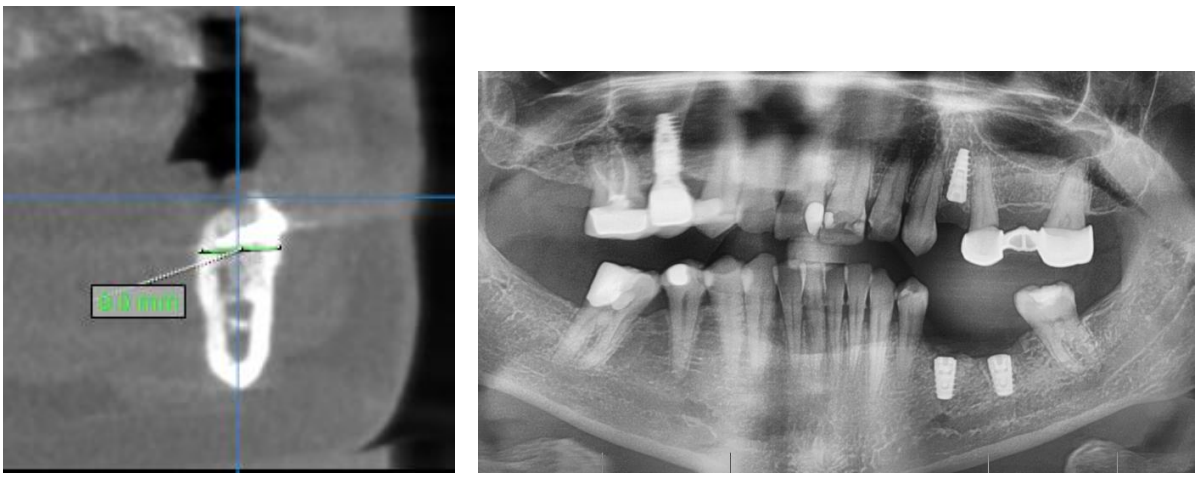


Resim 3: Elde edilen blok greftin alıcı bölgeye sabitlenmesi.

Hasta 6 ay sonra çağırıldı alınan konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ile bakıldığında yeterli kalınlıkta olduğu görüldü ardından hastaya implant yapmak için bölgeye insizyon atılarak açıga çıkarıldı, mini vidalar söküldü, implant soketleri açılarak implantlar yerleştirildi. (Resim 4)







Resim 4: Hastanın 6 ay sonraki radyolojik görüntüsü ve implant yerleştirildiği görüntü.

Tartışma

Diş çekimleri sonrası horizontal ve vertikal alveoler kemik eksikliği implant operasyonları için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. (8) Kaybolan horizontal boyutun geri kazanılması için kullanılan ramus blok greftleme primer yöntemlerdendir. (9)

Mandibula, membranöz orijinli alternatif bir kemik greft kaynağı olarak değerlendirilmektedir ve enkondral kemiklere kıyasla daha düşük rezorpsiyon oranına sahip olduğu bildirilmektedir. Ramus bölgesi, simfiz bölgesine göre cerrahi erişim açısından daha zor olmakla birlikte, bu alandan elde edilen greftlerin daha uzun ve kalın olması nedeniyle önemli avantajlar sunmaktadır. Ayrıca, mandibulanın kuvvet iletim hattında yer alan yükselen ramus bölgesi, mekanik uyaranlara maruz kalması nedeniyle yeniden yapılanma sürecini daha hızlı bir şekilde gerçekleştirme potansiyeline sahiptir. (5-7)

Yaptığımız olgu sunumlarında horizontal olarak kemik eksikliği olan hastaları tedavi etmek için kullandığımız ramus grefti etkili sonuçlar göstermiştir. Elde edilen yeni kemiğin başarı oranını implant tedavisi sonrasında uzun vadede takip sonucunda belirlenebilir.

Kaynakça

1. Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol.* 1994;65(12):1128-1133.
2. Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17(4):232-236.
3. Cawood JI, Howell RA. Reconstructive preprosthetic surgery: I. Anatomical considerations. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991;20(2):75-82.
4. Barone A, Covani U. Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(10):2039-2046.
5. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(6):767-776.
6. Veis AA, Tsirlis AT, Parisis NA. Effect of autogenous harvest site location on the outcome of ridge augmentation for implant dehiscences. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24(2):155-163.
7. Schwartz-Arad D, Levin L. Multitier technique for bone augmentation using intraoral

autogenous bone blocks. *Implant Dent.* 2007;16(1):5-12.

8. Jensen OT, Greer Jr RO, Johnson L, Kassebaum D. Vertcal guded bone-gra augmentaton in a new canne mandbular model. *Internatonal Journal of Oral & Maxllofacal Implants.* 1995;10(3).
9. Jensen O. Dstracton osteogeness and ts use wth dental mplants. Dental mplantology update. 1999;10(5):33.

Presentation ID / Sunum No= 95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-4471-5760

Endodonti Kliniğinde Yapay Zekâ Tabanlı Uygulamalar (2015–2024 Arası) Kapsamlı İnceleme

Ra. Ekin Deniz Çatmabacak[1]

[1]*Trakya Üniversitesi*

Özet

Yapay zekâ (YZ) teknolojileri, endodonti alanında tanı, tedavi planlaması ve prognoz tahmini gibi pek çok aşamada yardımcı araçlar olarak hızla önem kazanmaktadır. Bu derlemede, YZ'nin endodonti kliniğindeki kullanım alanları beş ana başlık altında incelenmektedir: [1] Radyografik tanı ve görüntü analizi, [2] Tedavi planlaması ve klinik karar destek sistemleri, [3] Yeniden tedavi (retreatment) uygulamaları ve prognoz tahmini, [4] Rejeneratif endodonti uygulamaları ve [5] Kliniklerde gerçek zamanlı yapay zekâ kullanım örnekleri. YZ destekli modellerin periapikal lezyon ve kök kırığı tespiti gibi tanısal görevlerde uzman seviyesine yakın doğruluk sergilediği gösterilmiştir . Bunun yanı sıra, kök kanalı morfolojisinin belirlenmesi, çalışma boyu tayini ve olası tedavi başarısının öngörülmesi gibi konularda da YZ tabanlı karar destek sistemleri geliştirilmektedir . Mevcut araştırmalar, YZ'nin endodontik işlemlerde doğru ve hızlı karar vermeye katkı sağlayarak hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, bu teknolojilerin klinik kullanımı henüz başlangıç aşamasındadır ve veri kalitesi, genellenebilirlik ve güvenilirlik gibi konularda önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Sonuç bölümünde, yapay zekânın endodonti alanındaki mevcut potansiyeli ve sınırlamaları vurgulanarak gelecekteki uygulamalara yönelik çıkarımlar yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endodonti, Yapay Zekâ, Derin Öğrenme, Klinik Karar Desteği, Görüntü Analizi

Giriş

Endodonti kliniğinde yapay zekâ uygulamaları son yıllarda giderek artan bir araştırma ve ilgi konusudur (1). Yapay zekâ, insan zekâsını taklit ederek büyük veri kümelerini analiz edebilen ve tahminler yapabilen algoritmalar bütünüdür . Makine öğrenmesi ve derin öğrenme tekniklerinin gelişimiyle, bilgisayarlar karmaşık görsel ve klinik verileri insan benzeri bir yetkinlikle değerlendirebilmeye başlamıştır. Tıpta ve dişhekimliğinde YZ, tanı süreçlerini hızlandırması ve doğruluğunu artırması sayesinde klinik karar verme mekanizmalarında devrim niteliğinde bir potansiyel sunmaktadır (1). Özellikle radyoloji, dermatoloji gibi görüntüleme ağırlıklı branşlarda YZ destekli teşhis sistemleri, uzmanlarla karşılaştırılabilir performanslar sergileyerek dikkat çekmiştir (1, 2). Dişhekimliğinin endodonti dalında da, kök kanal tedavisi gerektiren durumların teşhis ve tedavi planlamasında YZ'nin rolü keşfedilmeye başlanmıştır. Dijital radyografların ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografinin (CBCT) yaygınlaşması ile endodontide büyük miktarda görsel veri açığa çıkmış ve bu verilerin YZ algoritmalarıyla işlenmesi mümkün hale gelmiştir. Son beş yılda endodontide YZ uygulamalarına yönelik yayın sayısında belirgin bir artış olduğu bildirilmektedir . YZ modelleri; tanı koyma, tedavi

seçeneklerini değerlendirme ve tedavi sonuçlarını öngörme gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır (3, 4). Bu derlemenin devamında, yapay zekânın endodonti pratiğindeki yeri beş ana başlık altında ele alınacak; giriş bölümünde sunulan bu genel çerçeve ışığında tanıdan tedavi planlamasına ve ileri uygulamalara kadar uzanan yelpazede mevcut durum değerlendirilecektir.

1. Tanı ve görüntü analizi

Endodontik tanıda başarının temelinde, pulpaya ve periapikal dokulara ait patolojilerin doğru tespiti yer alır. Yapay zekâ destekli görüntü analizi, özellikle dental radyograflarda insan gözünün atlayabileceği detayları yakalama konusunda dikkat çekici bir performans göstermektedir. Örneğin, periapikal radyografilerde apikal periodontitis odaklarının saptanmasında eğitilmiş derin öğrenme modelleri yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşmıştır. Bir çalışmada YZ tabanlı bir sistem (Diagnocat), periapikal lezyonları tespit ederken %92.3 duyarlılık ve %97.9 özgüllük ile uzman değerlendiricilere yakın bir doğruluk sergilemiştir (5). Benzer şekilde, literatürde farklı YZ modellerinin apikal lezyon tanısında genellikle %80-95 aralığında doğruluk bildirdiği, hatta bazı çalışmaların %90'ı aşan başarı oranları elde ettiği görülmektedir (1, 3). Bu bulgular, uygun veri setleriyle eğitilmiş algoritmaların kronik apikal lezyonları rutin radyografik incelemeler sırasında tutarlı biçimde ortaya koyabileceğini göstermektedir. YZ uygulamalarının bir diğer dikkat çekici tanısal kullanımı, vertikal kök kırıklarının (dikey kök çatlakları) belirlenmesidir. Vertikal kök kırıkları, konvansiyonel radyografilerde teşhis edilmesi güç olabilen ve dişin prognozunu ciddi şekilde etkileyen durumlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, makine öğrenimi algoritmalarının (yapay sinir ağları, derin öğrenme gibi) ex vivo ve klinik radyografiler üzerinde kök kırıklarını tespit etmek üzere eğitilebildiğini ortaya koymuştur (1, 6). Özellikle konik ışınlı BT (CBCT) verilerinde YZ, insan gözünün fark edemeyebileceği ince kırık hatlarını veya mikroçatlakları yakalayabilmektedir. Johari ve ark.'nın bir çalışmasında, olasılıksal bir sinir ağı modeli kullanılarak endodontik tedavi görmüş dişlerde vertikal kırık tespitinin başarılı olduğu bildirilmiştir (ilgili çalışma, YZ'nin tanısal duyarlılığını insan gözlemiyle karşılaştırmıştır) (2). Bu tür uygulamalar, kök kırığı varlığının erken saptanmasıyla tedavi planının doğru şekilde yönlendirilmesine yardımcı olabilir.

Bunun yanında, yapay zekânın dental görüntülerdeki diğer tanısal görevlerde de kullanımı araştırılmaktadır. Örneğin, CBCT üzerinde otomatik diş ve kanal segmentasyonu yapabilen derin öğrenme modelleri geliştirilmiştir. Bu sayede bir 3B hacim içerisinde dişin ve kök kanal sisteminin sınırları hızlıca belirlenebilmekte, kanal sayısı ve morfolojisi hakkında objektif veriler elde edilebilmektedir (3). U-Net gibi evrişimli sinir ağı tabanlı segmentasyon algoritmaları, pulpaya ait boşlukları veya periapikal lezyonların hacmini ortaya koyarak klinisyene tanıda destek sunabilir (7). Yapay zekâ ayrıca normal ve anormal dokuları sınıflandırma konusunda da eğitilebilir; örneğin, radyografide sağlıklı periapikal dokuyla lezyonlu bölgeyi ayırt eden modeller başarılı sonuçlar vermiştir. Özetle, endodontik tanıda YZ uygulamaları periapikal patolojilerin, kanal içi problemlerin (örn. kök kanalında alet kırığı, ikinci bir kanal varlığı) ve diğer radyografik anormalliklerin tespitinde yardımcı bir "ikinci göz" işlevi görmektedir. Mevcut araştırmalar, bu modellerin çeşitli tanısal görevlerde genellikle %90'ın üzerinde doğrulukla çalışabildiğini ve tanı süreçlerini hızlandırarak klinisyenin iş yükünü azaltabildiğini ortaya koymaktadır (1).

2. Tedavi planlaması ve karar destek sistemleri

Yapay zekânın endodontideki en önemli katkılarından biri, tedavi planlaması aşamasında sağladığı karar desteğidir. Bir kök kanal tedavisinin başarısı, doğru planlama ve uygulamaya bağlıdır; bu planlama sürecinde YZ çeşitli şekillerde yardımcı olabilir. Öncelikle, çalışma boyu tayini konusunda YZ tabanlı yaklaşımlar dikkat çekmektedir. Radyografiler üzerinde apikal konstriksiyonun otomatik olarak belirlenmesi veya elektronik apeks buluculardan gelen verilerin akıllı algoritmalarla yorumlanması sayesinde, hekimin kök kanal uzunluğunu belirleme süreci kolaylaşabilir. Nitekim bazı YZ modelleri, periapikal radyograflar üzerinde diş köklerinin bitim noktasını tespit etmeyi öğrenerek doğru çalışma boyu tahminleri sunabilmiştir (1, 8). Bu, özellikle deneyimsiz diş hekimleri için tedavi planlamasında önemli bir destek mekanizması olabilir.

YZ'nin tedavi planlamasındaki bir diğer rolü, kök kanalı morfolojisinin öngörülmesi ve sınıflandırılmasıdır. Klinik öncesi değerlendirmede, dişin kanal sayısını ve seyrini tahmin etmek her

zaman kolay olmayabilir. Yapay zekâ algoritmaları, geniş CBCT veri setlerinden öğrenerek farklı diş gruplarının tipik ve atipik kanal yapılarını tanıyabilir. Örneğin, alt ikinci molarlardaki C-şekilli kanal morfolojisini tespit edip sınıflandırabilen bir derin öğrenme modeli geliştirilmiş ve bu sayede karmaşık kanal anatomilerinin otomatik olarak tanınabileceği gösterilmiştir (özellikle Sherwood ve ark.'nın çalışmasında bu konu ele alınmıştır) (3). Bu tür bilgiler hekime, tedaviye başlamadan önce hangi dişte ekstra dikkat veya özel bir yaklaşım gerektiği konusunda önemli ipuçları verir. Öngörülen zor kanal anatomileri, tedavi planını değiştirerek örneğin daha deneyimli bir uzmana yönlendirme kararını kolaylaştırabilir

Karar destek sistemleri, hasta özelinde verileri analiz ederek hekimin seçenekler arasında en uygun tedavi yolunu seçmesine yardımcı olan yapay zekâ uygulamalarıdır. Endodontide karar desteği için YZ, sadece görüntüleri değil hasta yaşı, semptomları, önceki tedavi geçmişi gibi çoklu verileri de göz önüne alabilir. Örneğin, bir dişte primer tedavi mi yoksa yeniden tedavi (retreatment) mi gerektiğine karar verirken, YZ geçmiş vakalardan öğrendiği desenlerle mevcut vakanın başarısızlık riskini hesaplayabilir. Benzer şekilde, apikal lezyonun boyutu, kanal dolgusunun kalitesi ve hastanın sistemik durumu gibi faktörleri değerlendirip, vakayı zorluk derecesine göre sınıflandıran modeller geliştirilmiştir (2). Khanagar ve ark.'nın sistematik derlemesinde son yıllarda geliştirilen YZ modellerinin vaka zorluğunu tahmin etme ve tedavi sonrası ağrı veya iyileşme olasılığını öngörme gibi konularda kullanılabildiği raporlanmıştır (2). Bu sayede hekim, öngörülen risklere göre tedavi planını modifiye edebilir (örneğin, zor bir vaka ise mikroskop kullanımı, daha uzun randevu süresi planlama veya doğrudan uzman sevki gibi kararlar alabilir).

Tedavi planlamasında YZ'nin dolaylı bir katkısı da öğrenme/eğitim desteği şeklindedir. Akıllı simülasyon sistemleri, sanal gerçeklik ortamlarında kök kanal tedavisi adımlarını canlandırarak öğrencinin ya da hekimin becerilerini artırmasına yardımcı olabilir. Yapay zekâ, eğitim sırasında operatörün hatalarını (örneğin kanal enstrümantasyonunda fazla güç kullanma, uygunsuz açı verme gibi) gerçek zamanlı tespit edip geri bildirim sağlayan sistemlerin temelinde yer alabilir (2, 9) . Nitekim bazı araştırmalarda, kök kanalını şekillendirirken uygulanan tork ve itme kuvvetini sensörlerle ölçüp, bunları optimal değerlerle karşılaştırarak anlık uyarı veren prototip YZ sistemlerinden bahsedilmektedir (2). Bu tip karar destek ve eğitim araçları, özellikle genç diş hekimlerinin deneyim kazanması ve standart bir uygulama kalitesi yakalaması açısından değerlidir.

Özetle, yapay zekâ destekli karar sistemleri endodonti alanında; doğru çalışma boyu tespitinden kanal anatomisi analizine, vaka zorluğu sınıflandırmasından olası komplikasyon riskinin öngörülmesine kadar geniş bir yelpazede hekimin yanında yer alır. Bu modeller, klinik kararlara yardımcı olacak şekilde tasarlandığından, nihai karar merciinin hekim olduğunu unutmamak önemlidir. Yapay zekâ, yardımcı bir araç olarak değerlendirilmelidir: Nitekim literatürde YZ modellerinin klinik karar verme sürecini hızlandırıp kolaylaştırdığı, ancak tek başına bırakıldığında bazı hatalı öneriler de sunabildiği belirtilmektedir (2). Dolayısıyla, en ideal yaklaşım hekim deneyimi ile yapay zekâ analizlerini bir araya getirerek, insan-AI işbirliği içinde daha isabetli ve kişiye özel tedavi planları oluşturmaktır.

3. Retreatment ve prognoz tahmini

Endodontik tedavinin başarısız olduğu durumlarda uygulanan retreatment (kök kanal tedavisinin yenilenmesi) işlemleri, başarının öngörülmesi ve planlanması açısından zorluklar barındırır. Yapay zekâ, hem yeniden tedavi gerekliliğinin belirlenmesinde hem de bu tedavinin muhtemel sonucunun tahmininde önemli katkılar sunabilir. Özellikle önceki kanal tedavisinin neden başarısız olduğunu anlamak için YZ'den faydalanmak mümkündür: Radyografilerde dolguda boşluk kalması, eksik kanal varlığı, perforasyon ya da kırık alet parçası gibi ince detaylar YZ tarafından tespit edilerek başarısızlığın nedeni ortaya konabilir. Bu sayede hangi vakalarda yeniden tedavinin başarılı olma şansının yüksek olduğu öngörülebilir. Örneğin, dolum yetersizliği veya sızıntı nedeniyle başarısız olmuş bir vakanın YZ analizi, uygun bir retreatment ile iyileşme sağlanabileceğini gösterebilir. Buna karşın, dikey kök kırığı gibi prognuzu kötüleştiren bir faktör YZ tarafından tespit edilirse, retreatment yerine çekim ve implant gibi alternatiflerin düşünülmesi gerekebileceği konusunda hekime erken uyarı verebilir.

Literatürde, YZ'nin tedavi başarısı ve prognoz tahmini konularında da kullanımına rastlanmaktadır. Karobari ve ark.'nın kapsamlı derlemesine göre, yapay zekâ modelleri retreatment başarı olasılığını ve

hatta tedavi sonrası dental pulpa kök hücrelerinin viabilitesini öngörmek üzere kullanılabilmektedir (3). Bu tür modeller, geçmişte yapılmış binlerce vakanın sonucunu öğrenerek, yeni bir vakanın belirli bir süre sonraki durumunu tahmin etmeye çalışır. Örneğin, büyük bir periapikal lezyona sahip bir dişte yeniden tedavi yapıldığında 1 sene sonra lezyonun iyileşip iyileşmeyeceğini YZ tahmin edebilir. Parinitha ve ark.'nın bildirdiğine göre, YZ modelleri yeniden tedavi sonrası başarıyı etkileyen faktörleri analiz ederek belirli bir vakanın prognozunu yüksek doğrulukla hesaplayabilmektedir (10). Bu, klinisyene tedavi öncesi hastayla yapılacak görüşmede öngörülen başarı şansını niceliksel verilerle ifade etme imkânı sunar. Örneğin "Bu dişte yeniden kanal tedavisinin başarı ihtimali %85 civarındadır" gibi bir bilgi, YZ analizlerine dayalı olarak sağlanabilir.

YZ ayrıca postoperatif ağrı veya komplikasyon gelişimi gibi prognozu etkileyen durumları da önceden haber verebilir. Bazı çalışmalar, endodontik tedavi sonrası ilk hafta şiddetli ağrı yaşama riskini hastanın tedavi öncesi verilerine bakarak YZ ile tahmin etmeye çalışmıştır(2) . Bu tür bir model, ağrı riski yüksek hastaları önceden tespit edip profilaktik önlemler alma (örn. ağrı kesici planlaması) açısından değerlidir.

Retreatment sürecinde YZ'nin bir başka kullanımı da gerçek zamanlı yönlendirme olabilir. Örneğin, kanal içindeki eski dolgu materyalini uzaklaştırırken YZ ile entegre bir mikroskop sistemi, operatöre kanalın temizlenme durumunu değerlendirmede yardımcı olabilir. Henüz deneysel aşamada olsa da, bazı prototip uygulamalarda kamera görüntülerinin anlık analizi ile kanal duvarlarında kalan gutta perka parçalarının otomatik olarak işaretlenmesi gibi işlevler denenmektedir. Böylece hekim, gözden kaçan bir bölge olup olmadığını anında görebilir ve başarısızlık ihtimali azaltılabilir. Hasta iletişimi açısından da yapay zekâ, retreatment sürecinde devreye girmektedir. Özellikle sohbet botları şeklindeki YZ uygulamaları, hastaların yeniden tedavi ile ilgili sıkça sorduğu soruları yanıtlayarak bilgilendirme yapabilir. Son bir araştırmada, ChatGPT-3.5, Microsoft's Copilot ve Google Gemini gibi büyük dil modellerinin, hastaların kök kanal yenileme tedavisiyle ilgili sorduğu sorulara verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir. Sonuçta bu modellerin yanıtları %80'e varan oranlarda doğru ve yüksek kaliteli bulunmakla birlikte, hastalara uygun dil sadeliğinde olmadığı ve tüm modellerin daha fazla geliştirmeye ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir(11) . Bu bulgu, YZ'nin doğru kullanıldığında hastaların prosedür hakkında anlayabileceği düzeyde bilgi almasına yardımcı olabileceğini, ancak şimdilik hekim denetimi olmadan bu bilgilere tamamen güvenilemeyeceğini göstermektedir. Yine de gelecekte hasta eğitimi ve motivasyonunda bu tür akıllı asistanların önemli rol oynayabileceği açıktır.

4. Rejeneratif endodonti

Rejeneratif endodonti, nekrotik pulpaya sahip genç daimi dişlerde pulpa-dentin kompleksinin yeniden canlandırılmasını hedefleyen yenilikçi bir tedavi yaklaşımıdır. Bu alanda yapay zekâ uygulamaları henüz emekleme aşamasında olsa da, potansiyel kullanım alanları şimdiden belirginleşmeye başlamıştır. Rejeneratif endodontik prosedürlerde (REP), başarı; kök gelişiminin devam etmesi, apikal kapanmanın gerçekleşmesi ve fonksiyonel bir pulpa dokusunun oluşması ile değerlendirilmektedir. Yapay zekâ, bu başarı kriterlerini öngörmede ve işlem protokollerini optimize etmede yardımcı olabilir.

Öncelikle, YZ'nin vaka seçimi ve prognoz değerlendirmesi konusundaki katkıları değerlidir. Hangi nekrotik genç dişlerin rejeneratif tedaviye daha iyi yanıt vereceğini, hangilerinde başarısızlık riskinin yüksek olduğunu makine öğrenimiyle tahmin etmek mümkündür. Örneğin, apikal açıklık çapı, kök duvar kalınlığı, enfeksiyonun mikrobiyolojisi gibi parametreler yüzlerce vakada sonuçlarla birlikte bir YZ modeline öğretildiğinde, yeni bir vaka için bu model bir başarı olasılığı hesaplayabilir. Karobari ve ark.'nın derlemesinde belirtildiği üzere, YZ modelleri dental pulpa kök hücrelerinin yaşama olasılığını (viabilite) ve böylece rejeneratif tedavinin başarı şansını öngörebilmektedir (3). Bu, hekimin tedavi öncesi daha öngörülü olmasını ve hasta için en uygun seçeneği belirlemesini kolaylaştırabilir.

Yapay zekânın rejeneratif endodontide dikkat çeken bir diğer kullanım alanı, literatür bilgisinin derlenmesi ve kılavuzların yorumlanmasıdır. Büyük dil modelleri (LLM'ler) aracılığıyla, geniş bir literatür taraması yaparak güncel rejeneratif endodonti protokollerine dair soruları yanıtlamak mümkün hale gelmiştir. Ancak yakın tarihli bir çalışmada, ChatGPT-4, Claude 2 gibi modellerin Avrupa Endodonti Derneği (ESE) ve Amerikan Endodontistler Birliği (AAE) kılavuzlarından derlenen sorulara verdiği yanıtların tutarlılığı değerlendirilmiştir (12). Sonuçlar, İngilizce sorulan sorularda modellerin daha yüksek doğruluk sergilediğini ancak hiçbir modelin %80'in üzerinde tam doğruluğa ulaşamadığını

göstermiştir (12). Özellikle Türkçe gibi farklı dillerde performansın belirgin şekilde düştüğü, en başarılı modelin bile ancak orta düzeyde doğru yanıt verebildiği saptanmıştır. Bu bulgular, yapay zekânın rejeneratif endodonti bilgisini derleyip sunma potansiyelini gösterse de, dil ve içerik varyasyonlarından etkilendiğini ve şu an için klinik kararlar için tek başına güvenilemeyeceğini ortaya koymaktadır. Yine de gelecekte, dil modellerinin gelişimiyle birlikte, güncel kılavuzlar ve kanıta dayalı veriler ışığında anlık öneriler sunabilen "sanal danışmanlar" rejeneratif tedavi planlamasında klinisyenlere destek olabilir. Ayrıca rejeneratif endodontiye özgü olarak, biyomalzeme ve ilaç tasarımı süreçlerinde de YZ kullanılabilir. Örneğin, rejeneratif amaçlı kullanılan doku iskelelerinin (scaffold) yapısını optimize etmek veya büyüme faktörlerinin ideal kombinasyonunu belirlemek için makine öğrenimi algoritmalarından yararlanılabilir. Bu şekilde laboratuvar ortamında denenebilecek yüzlerce seçenek, YZ tarafından simüle edilerek en uygun birkaç adayın belirlenmesi sağlanabilir. Henüz bu konu literatürde başlangıç seviyesinde olsa da, özellikle doku mühendisliği ile uğraşan disiplinler arası çalışmalarda YZ'nin yaratıcı çözümler bulma potansiyeli bulunmaktadır. Özetle, rejeneratif endodonti alanında yapay zekâ uygulamaları; vaka seçimi ve prognoz tahmininden, bilgiye erişim ve protokol optimizasyonuna kadar çeşitli katmanlarda etkili olabilir. Günümüzde büyük dil modelleri aracılığıyla bilgi edinme gibi ilk örnekleri görülmeye başlanmış olup, ilerleyen yıllarda daha fazla veri biriktikçe YZ'nin bu alandaki rolü netleşecektir. Ancak halihazırda, YZ destekli öngörü ve önerilerin klinik gerçeklikle uyuşma oranı sınırlıdır; bu nedenle rehber olarak kullanılsa bile insan tecrübesi ve güncel bilimsel kılavuzlar ile kontrol edilmesi şarttır (12).

5. Kliniklerde gerçek zamanlı kullanım örnekleri

Yapay zekânın endodonti pratiğinde gerçek zamanlı kullanımı, teknolojinin olgunlaşmasıyla giderek mümkün hale gelmektedir. Günümüzde bazı ticari yazılımlar ve prototipler, klinikte hekimlere anlık destek sağlayacak şekilde tasarlanmaktadır. Örneğin, radyografik analiz yazılımları gerçek zamanlı olarak periapikal radyografilerde lezyonları, kistik lezyonları veya kanal dolgusundaki eksiklikleri işaretleyebilmektedir. Bir hasta randevusu sırasında çekilen dijital radyografiyi bulut tabanlı bir YZ sistemine yükleyerek saniyeler içinde otomatik bir ön rapor almak artık mümkündür. Diagnocat veya Denti.AI gibi yapay zekâ destekli radyoloji araçları, periapikal lezyonların varlığını ve dişlerin endodontik durumunu birkaç saniye içinde değerlendirebilmektedir (5). Örneğin, Diagnocat yazılımı ile entegre çalışan klinikler, çekilen röntgen görüntüsü üzerinde olası bir endodontik lezyon belirdiğinde sistemin bunu vurguladığını ve hekime bildirdiğini rapor etmişlerdir. Bu, özellikle yoğun çalışma temposunda gözden kaçabilecek bulguların yakalanması açısından değerlidir.

Bir diğer gerçek zamanlı kullanım örneği, cerrahi mikroskoplar veya dental kameralar ile entegre YZ sistemleridir. Deneysel aşamada olmakla birlikte, bazı araştırma grupları dental operasyon mikroskobuna entegre edilen bir yapay zekâ modelinin, canlı görüntü akışı üzerinde diş çatlaklarını veya renk değişimlerini tespit ederek ekrana işaretler koymasını denemiştir. Bu sayede operatör, örneğin bir dişte gözle zor seçilen bir çatlağın varlığından anında haberdar olabilir. Benzer şekilde, kanal içi navigasyon sistemleri ile YZ'nin birleştirilmesi de gündemdedir: Kök kanalına yerleştirilen akıllı aletler, gerçek zamanlı olarak konumlarını ve yönelimlerini YZ yardımıyla haritalandırarak hekimin kanal içinde daha emin bir şekilde ilerlemesini sağlayabilir. Özellikle karmaşık kanal yapılarında veya dar ve kavisli kanallarda, bu tip bir geri bildirim perforasyon riskini azaltmada faydalı olabilir.

Klinik pratikte yapay zekânın güncel bir kullanım alanı da hasta iletişimi ve randevu yönetimidir. Artan sayıda klinik, web sitelerinde veya telefon hatlarında YZ tabanlı chatbot hizmetleri sunarak hastaların sorularını yanıtlamakta veya doğru kliniğe yönlendirmektedir. Endodonti özelinde, hastaların sık sorduğu "Kanal tedavisi sonrası ağrı normal mi?", "Apikal cerrahi gerekir mi?" gibi sorulara anlık yanıt verebilen sistemler geliştirilmektedir. Önceki bölümde bahsedilen çalışmalar, bu tarz chatbot'ların cevap kalitesini değerlendirmiş ve sürekli iyileştirme gerektiğini gösterse de, özellikle mesaiden sonra hasta sorularını yanıtlamak veya acil durumda yönlendirme yapmak gibi konularda şimdiden fayda sağlamaya başlamışlardır (13). Bu, hekimlerin iş yükünü azaltıp hastaların beklentilerini daha iyi yönetmeye yardımcı olabilir.

Gerçek zamanlı yapay zekâ kullanımının belki de en somut örneklerinden biri, acil durum triyajı ve karar ağacı desteğidir. Örneğin, klinikte bir hasta geldiğinde semptomlarını bir tablet uygulamasına girer ve ilgili dişin fotoğrafını çeker veya ağrı düzeyini belirtir. YZ modeli anında bu verileri analiz edip,

hastanın apse, çatlak diş, geri dönüşümsüz pulpit gibi olası durumlarını listeler. Hekim hastayı muayene ederken bu ön bilgiye sahip olmuş olur. Hatta bazı gelişmiş sistemlerin, hastanın aciliyet durumuna göre muayene sıralamasını dahi önerebildiği ifade edilmektedir (örneğin, sistem yüksek olasılıkla akut enfeksiyon saptadığı bir hastanın öncelikle görülmesini önerebilir). Bu tür uygulamalar henüz yaygın olmasa da, pilot çalışmalar umut verici sonuçlar vermektedir.

Son olarak, kliniklerde YZ kullanımının başarısı için teknik entegrasyon büyük önem taşır. Röntgen cihazları, hasta kayıt sistemleri ve tedavi üniteleri gibi donanımların YZ ile uyumlu şekilde çalışması gerekir. Günümüzde bazı dijital radyografi cihazları, üretici firmaların kendi YZ yazılımları ile birlikte sunulmaktadır. Örneğin, panoramik radyografilerde otomatik olarak dişleri ve olası lezyonları numaralandıran, ölçümler yapan akıllı yazılımlar mevcuttur (14). Endodonti kliniklerinde de benzer şekilde, örneğin otomatik ölçüm yapabilen apeks bulucular, veya dolgu kalitesini analiz eden yazılımlar gelecekte rutin haline gelebilir. Bu teknolojilerin gerçek zamanlı olarak kullanılabilmesi, ancak klinik çalışma ortamına sorunsuz entegrasyonla mümkün olacaktır.

Sonuç

Yapay zekâ uygulamaları, endodonti kliniğinde tanıdan tedavi planlamasına, prognostik değerlendirmelerden yenilikçi tedavi yöntemlerine kadar geniş bir yelpazede devrim niteliğinde fırsatlar sunmaktadır. Mevcut çalışmalar, YZ'nin periapikal lezyon tespiti, kök kanalı morfolojisi analizi, çalışma boyu tayini, retreatment başarısı öngörüsü ve daha pek çok görevi yüksek doğruluk oranlarıyla gerçekleştirebildiğini göstermektedir. Bu sayede klinisyenler; daha erken tanı, daha isabetli planlama ve hasta özelinde daha öngörülebilir sonuçlar elde etme imkânına kavuşabilir. YZ destekli sistemler, tekrarlayan ve zaman alan görevleri otomatikleştirerek hekime zaman kazandırmakta ve dikkatini daha kritik karar noktalarına odaklama fırsatı sunmaktadır. Sonuç olarak, yapay zekânın doğru entegre edildiği bir endodonti kliniğinde hem klinik verimlilik artabilir hem de hasta bakımının kalitesi yükselebilir.

KAYNAKÇA

1. Umer F, Habib S. Critical Analysis of Artificial Intelligence in Endodontics: A Scoping Review. Journal of Endodontics. 2022;48(2):152-60.

2. Khanagar SB, Alfadley A, Alfouzan K, Awawdeh M, Alaqla A, Jamleh A. Developments and Performance of Artificial Intelligence Models Designed for Application in Endodontics: A Systematic Review. Diagnostics. 2023;13(3).

3. Karobari MI, Adil AH, Basheer SN, Murugesan S, Savadamoorthi KS, Mustafa M, et al. Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Accuracy of Artificial Intelligence in Endodontic Dentistry: A Comprehensive Review of Literature. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2023.

4. Hong SY, Dong J. 3-D root canal modeling for advanced endodontic treatment. SMART NONDESTRUCTIVE EVALUATION FOR HEALTH MONITORING OF STRUCTURAL AND BIOLOGICAL SYSTEMS; 20022002. p. 321-30.

5. Issa J, Jaber M, Rifai I, Mozdziak P, Kempisty B, Dyszkiewicz-Konwinska M. Diagnostic Test Accuracy of Artificial Intelligence in Detecting Periapical Periodontitis on Two-Dimensional Radiographs: A Retrospective Study and Literature Review. MEDICINA-LITHUANIA. 2023;59(4).

6. Karobari MI, Adil AH, Basheer SN, Murugesan S, Savadamoorthi KS, Mustafa M, et al. Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Accuracy of Artificial Intelligence in Endodontic Dentistry: A Comprehensive Review of Literature. Computational and mathematical methods in medicine. 2023;2023:7049360-.

7. Demir K, Sokmen O, Aksakalli IK, Torenek-Agirman K. Comprehensive Insights into Artificial Intelligence for Dental Lesion Detection: A Systematic Review. Diagnostics. 2024;14(23):35.

8. Khanagar SB, Alfadley A, Alfouzan K, Awawdeh M, Alaqla A, Jamleh A. Developments and Performance of Artificial Intelligence Models Designed for Application in Endodontics: A Systematic Review. Diagnostics. 2023;13(3):18.

9. Parinitha MS, Doddawad VG, Kalgeri SH, Gowda SS, Patil S. Impact of Artificial Intelligence in Endodontics: Precision, Predictions, and Prospects. Journal of Medical Signals & Sensors. 2024;14(9):5.

10. Parinitha MS, Doddawad VG, Kalgeri SH, Gowda SS, Patil S. Impact of Artificial Intelligence in Endodontics: Precision, Predictions, and Prospects. JOURNAL OF MEDICAL SIGNALS & SENSORS. 2024;14(9).

11. Büker M, Mercan G. Readability, accuracy and appropriateness and quality of AI chatbot responses as a patient information source on root canal retreatment: A comparative assessment. Int J Med Informatics. 2025;201.

12. Özkan HB, Çankaya TD, Kölüs T. The Impact of Language Variability on Artificial Intelligence Performance in Regenerative Endodontics. Healthcare. 2025;13(10):15.

13. Büker M, Mercan G. Readability, accuracy and appropriateness and quality of AI chatbot responses as a patient information source on root canal retreatment: A comparative assessment. Int J Med Informatics. 2025;201:8.

14. Demir K, Sokmen O, Karabey Aksakalli I, Torenek-Agirman K. Comprehensive Insights into Artificial Intelligence for Dental Lesion Detection: A Systematic Review. Diagnostics. 2024;14(23).

Presentation ID / Sunum No= 102

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0008-8069-3025

Mandibular Simfizden Alınan Otolog Blok Greft ile Posterior Mandibula Kret Augmentasyonu: Olgu Sunumu

Arş. Gör. Meryem TAŞ REYHANİOĞLU [1], Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Can HASKAN [1]

[1] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet

Bu vaka raporunda, mandibula posterior bölgede ileri derecede horizontal kemik kaybı bulunan 59 yaşındaki kadın hastada, implant yerleştirilmesine uygun kemik hacmini oluşturmak amacıyla mandibular simfiz bölgesinden alınan otolog blok greft ile yapılan kemik augmentasyonu sunulmuştur. Donör saha olarak simfiz bölgesinin tercih edilmesinde, bu bölgenin yüksek kortikokansellöz kemik kalitesi, cerrahi erişilebilirliği ve greft hacmi açısından avantajlı olması etkili olmuştur. Cerrahi işlem sırasında vestibüler insizyon ile donör sahaya erişilmiş, kemik grefti piezoelektrik cihaz ile diş kökleri ve mental foramenle arasında en az 5 mm mesafe bırakılarak çıkarılmış ve alıcı sahaya titanyum vidalarla stabilize edilmiştir. Greft çevresi partikül otogreft ve xenogreft ile desteklenmiş, bölge primer olarak kapatılmıştır. Altı aylık iyileşme süreci sonunda, başlangıçta 3–4 mm olan kemik kalınlığının yaklaşık 7–8 mm'ye ulaştığı radyolojik olarak tespit edilmiştir. Takiben üç adet dental implant başarıyla yerleştirilmiştir. Literatür verileriyle karşılaştırıldığında, simfiz bölgesinden greft alımı çeşitli avantajlara sahip olmakla birlikte, duyusal bozukluklar, yara dehissensi, yüz konturunda değişiklik gibi komplikasyon riskleri de taşımaktadır. Ancak bu vakada, uygun cerrahi teknik ve dikkatli planlama ile herhangi bir postoperatif komplikasyon gelişmemiş, hasta estetik ve fonksiyonel açıdan başarılı sonuçlar elde etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Otojen kemik grefti, mandibular simfiz, kret augmentasyonu, blok greft, dental implant

Ridge Augmentation of the Posterior Mandible Using An Autologous Block Graft Harvested From the Mandibular Symphysis: A Case Report

Abstract

This case report presents the bone augmentation procedure performed with an autogenous block graft harvested from the mandibular symphysis in a 59-year-old female patient with severe horizontal bone loss in the posterior mandible. The symphysis was selected as the donor site due to its advantages in terms of accessibility, graft volume, and the presence of high-quality corticocancellous bone. A vestibular incision was made to access the donor site, and the graft was harvested using a piezoelectric surgical device, maintaining a minimum distance of 5 mm from the tooth roots and mental foramen. The

block graft was stabilized at the recipient site with titanium screws and supported with particulate autograft and xenograft materials. The soft tissue was closed with primary tension-free closure. After a six-month healing period, radiographic evaluation revealed that the horizontal bone width increased from an initial 3–4 mm to approximately 7–8 mm. Subsequently, three dental implants were successfully placed. In comparison with the literature, while symphyseal grafts offer many advantages, they also carry risks such as sensory disturbances, wound dehiscence, and changes in facial contour. In this case, however, no postoperative complications were observed due to meticulous planning and proper surgical technique, and a successful esthetic and functional outcome was achieved.

Keywords: Autogenous bone graft, mandibular symphysis, ridge augmentation, block graft, dental implant

Giriş

Diş çekimini takiben, çeşitli etkenlere bağlı olarak alveol kemiğinde rezorpsiyon eğilimi gözlenmektedir. Bu durum; travmatik çekimler, periodontal hastalıklar, cerrahi rezeksiyonlar, uzun süreli hareketli protez kullanımı veya protezsiz geçirilen dönemlerde gelişen atrofi gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Rezorpsiyonun meydana geldiği bölgelerde implant destekli restorasyon planlandığında, implant çevresinde osseointegrasyonun sağlanabilmesi ve uzun dönem başarı için gerekli olan en az 1 mm kemik kalınlığı mevcut olmayabilir. Bu gibi klinik durumlar, hekimleri kemik yüksekliği ve genişliğini artırmaya yönelik çeşitli rejeneratif prosedürleri uygulamaya yönlendirmektedir [1]. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, ridge split (alveolar kret ayrımı), alloplastik materyallerle augmentasyon, distraksiyon osteogenezi, intraoral ve ekstraoral bölgelerden elde edilen otojen kemik greftleri ile vaskülarize kemik flepleri; kemik defektlerinin tedavisinde sık başvurulan cerrahi yöntemler arasında yer almaktadır [2].

Maksilla ve mandibuladan elde edilen lokal otojen kemik greftleri, çene defektlerinin rekonstrüksiyonunda sık tercih edilen kaynaklar arasında yer almaktadır [3-5]. Bu greftlerin başlıca avantajlarından biri, cerrahi alana olan yakınlıkları sayesinde kolay ve hızlı erişim sağlamalarıdır [4]. Donör ve alıcı sahaların birbirine yakın olması, operasyon süresini ve anesteziye ayrılan zamanı azaltarak cerrahi etkinliği artırabilir [6, 7]. Ayrıca bu bölgelerden elde edilen greftlerde, diğer intraoral kaynaklara kıyasla daha fazla miktarda kemik temin edilebilmekte ve greft alma işlemine bağlı morbidite daha düşük düzeyde seyretmektedir. Özellikle mandibuladan elde edilen greftler, yüksek kemik kalitesi ve diğer yöntemlere göre daha kısa iyileşme süresi gibi avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte, bu teknikle elde edilen kemikte minimal rezorpsiyon görülmekte, hastaneye yatış gerektirmemesi nedeniyle maliyet düşmekte, hastada minimal düzeyde rahatsızlık oluşmakta, hareket kabiliyetinde bir kısıtlama yaşanmamakta ve estetik açıdan herhangi bir cilt izi bırakmamaktadır [4, 8, 9].Mandibular simfiz bölgesinden alınan kemik greftleri, özellikle alveolar defektlerin onarımı ve implant uygulamalarına uygun bir kemik ortamı sağlanması amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Bu bölgenin diğer intraoral donör alanlara göre iki temel avantajı öne çıkmaktadır: Cerrahi olarak kolay ulaşılabilir bir anatomik konumda bulunması ve hem kortikal hem de spongiyöz kemik dokusu bakımından yeterli hacimde greft materyali sağlaması [6, 10].

Bu vaka raporunda, posterior mandibula bölgesindeki kemik atrofisi nedeniyle implant cerrahisine uygun olmayan bir hastaya, simfiz bölgesinden alınan blok greft ile yapılan augmentasyon sonrası uygulanan implant tedavisi sunulmuştur.

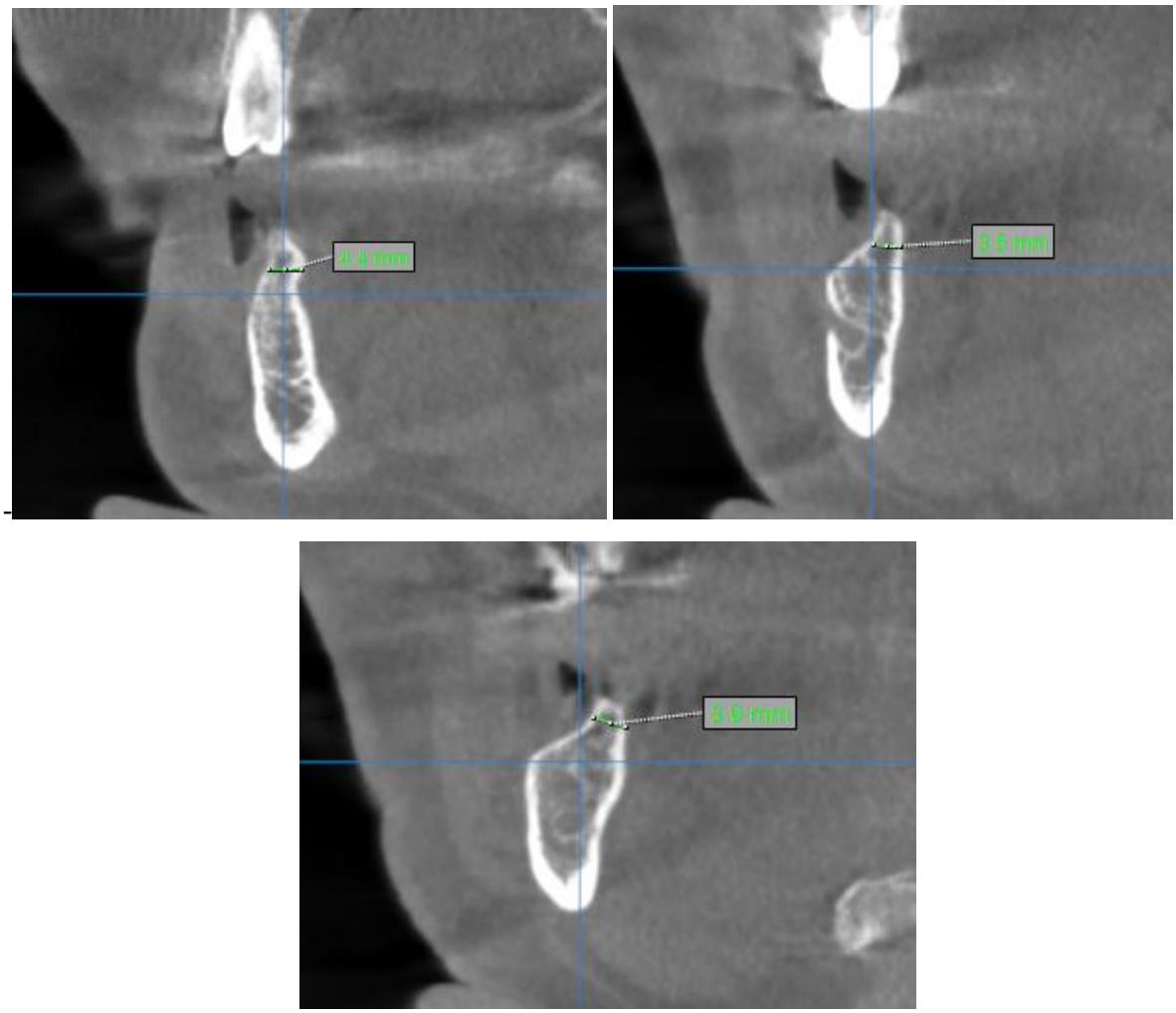
Olgu Sunumu

Kliniğimize başvuran 59 yaşındaki kadın hastanın alınan tomografik görüntülemesinde, mandibula posterior bölgesinde horizontal alveol kalınlığının ortalama 4 mm olduğu tespit edilmiştir. Yetersiz horizontal kemik genişliği nedeniyle hastaya otojen blok greft ile augmentasyon planlanmıştır. Geniş

greft ihtiyacı ve cerrahi olarak kolay erişilebilirliği nedeniyle donör bölge olarak mandibular simfiz tercih edilmiştir.



Şekil 1. *Simfiz grefti uygulaması öncesinde alınan panoramik radyografik görüntü.*



Şekil 2. *Atrofik mandibulaya ait tomografi kesitlerinde horizontal alveolar kret genişliğinin ölçümleri.*

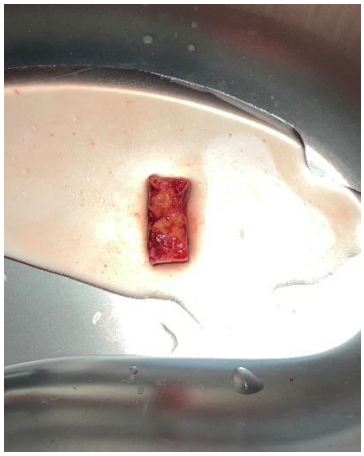
Simfiz bölgesinden otolog kemik grefti elde edilmeden önce, donör sahada tam kalınlıkta (full-thickness) mukoperiostal flep kaldırılarak kemik yüzeyi açığa çıkarılmıştır. Donör saha flebi, vestibüler insizyon uygulanacak şekilde planlanmıştır. Vestibüler (submukozal) insizyon, mukogingival birleşim

hattının birkaç milimetre apikaline yapılmakta olup; periodontal problemi olan, vestibül derinliği yetersiz bulunan ya da mentalis kasında gerginlik saptanan olgularda tercih edilmektedir. Bu insizyon tipi, cerrahi alanda geniş bir görüş alanı sağlayarak işlem kolaylığı sunmaktadır. Ayrıca, alıcı saha ile olan anatomik yakınlık göz önünde bulundurularak, alıcı bölgede oluşturulan kretal insizyon ile birleştirilmiş ve bu sayede tek bir cerrahi alan üzerinden erişim sağlanmıştır.



Şekil 3. *Mandibula anterior bölgede yapılan vestibüler insizyon ile alıcı sahadaki kretal insizyonun intraoral görüntüsü.*

Osteotomiler, piezoelektrik cerrahi cihazı kullanılarak; diş kökleri ve mental foramenle arasında en az 5 mm güvenli mesafe bırakılacak şekilde süperior, inferior ve sağ-sol lateral sınırlar boyunca gerçekleştirilmiştir. Kemik blok, tüm osteotomi çizgileri tamamlandıktan sonra **ince osteotomlar** yardımıyla dikkatli bir şekilde çıkarılmıştır. Greft, alıcı sahaya yerleştirilinceye kadar serum fizyolojik içinde nemli ortamda bekletilmiştir.

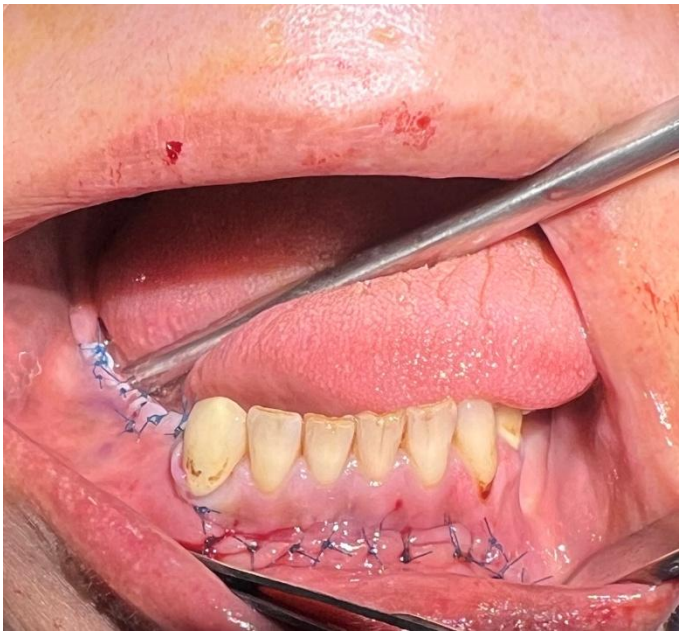


Şekil 4. *Simfiz bölgesinden alınan blok greftin görünümü*

Alıcı kemik yüzeyi, re-vaskülarizasyonu teşvik etmek ve kanama odaklarını artırmak amacıyla kortikotomi ile dekortike edilmiştir. Simfiz bölgesinden elde edilen otolog blok greft, alıcı alanın morfolojik yapısına uyum sağlamak amacıyla ikiye ayrılmıştır. Gerekli kalınlık azaltımı ve aynı zamanda partikül greft elde etmek amacıyla greft yüzeyi kemik kazıyıcılar (bone scraper) yardımıyla inceltilmiş ve alıcı bölgeye anatomik olarak uyumlandırılmıştır.

Greftin primer stabilitesini sağlamak amacıyla, dört adet mikrotitanyum vida kullanılarak alıcı kemik yüzeyine fikse edilmiştir. Fiksasyon işleminin ardından, greft ile alıcı kemik arasında kalan boşluklar, partikül otogreft ve xenogreft materyaller ile desteklenmiştir. Operasyon, yumuşak doku

flebinin gerilimsiz bir şekilde primer kapanışı sağlanarak ve uygun sütür materyali ile kapatılmasıyla tamamlanmıştır.

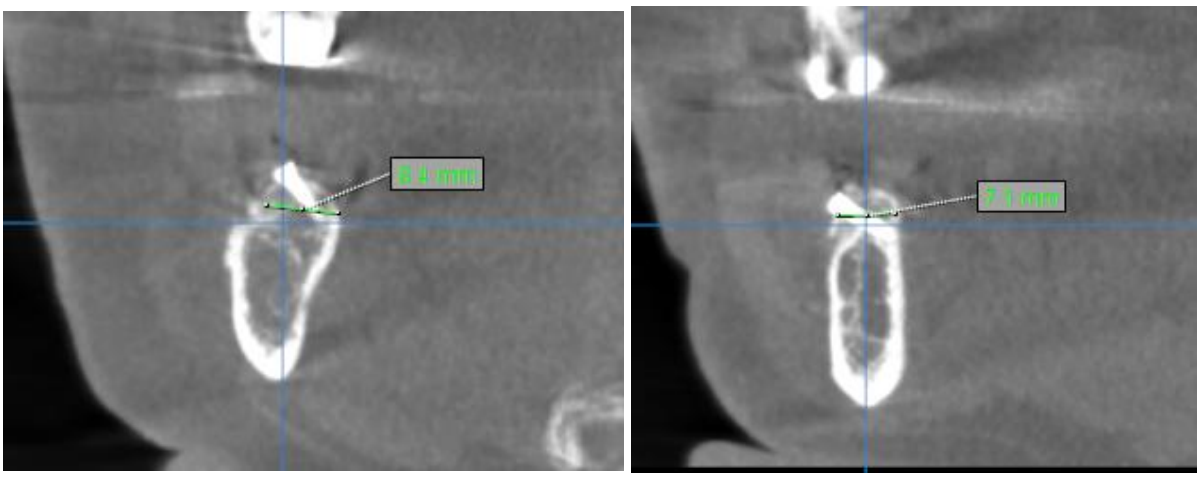


Şekil 5. *Augmentasyon sonrası primer kapanışın sağlandığı ve sütürlerin görüldüğü intraoral görüntü.*



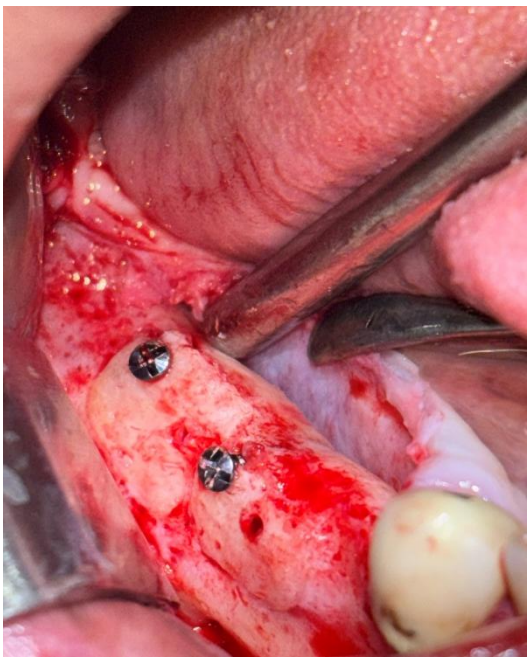
Şekil 6. *Simfiz bölgesinden alınan blok greftin, titanyum vidalar ile fikse edilmesini takiben elde edilen panoramik radyografik görüntü.*

Altı aylık iyileşme sürecinin ardından elde edilen kontrol tomografisinde, başlangıçta ortalama 3–4 mm olarak ölçülen horizontal kemik kalınlığının yaklaşık 7–8 mm'ye ulaştığı tespit edilmiştir.

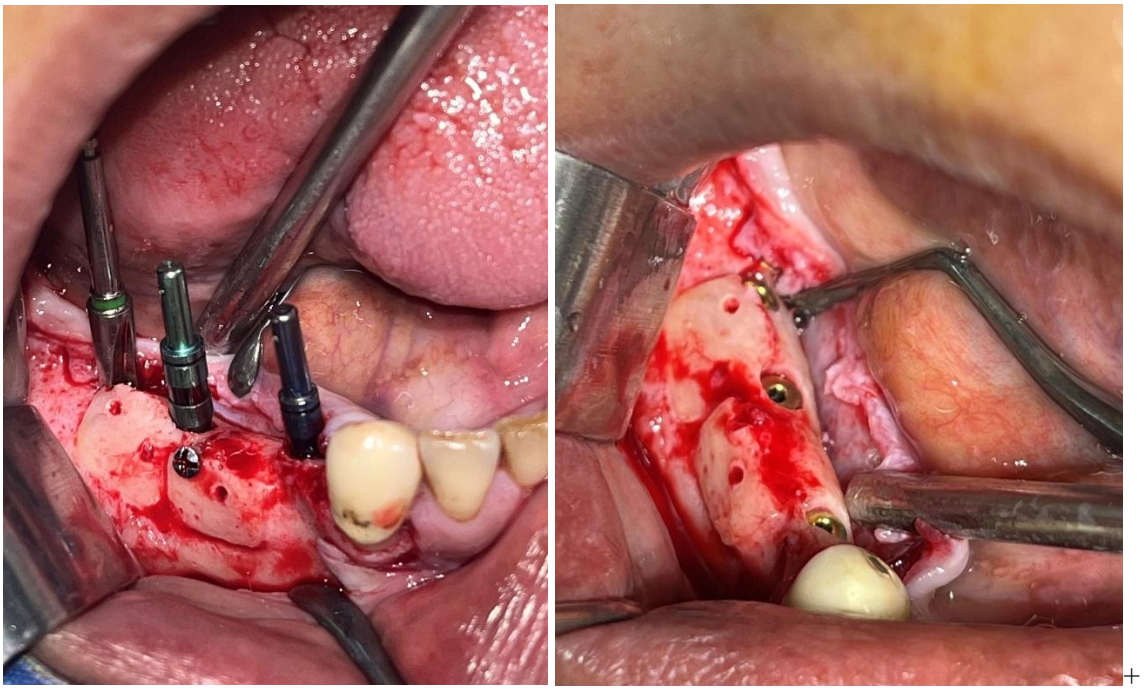


Şekil 7. *Simfiz grefti uygulamasından 6 ay sonra elde edilen tomografik görüntü.*

Alıcı bölgede tam kalınlıkta mukoperiostal flep kaldırılmasının ardından, standart implantasyon protokolleri uygulanarak üç adet dental implant başarıyla yerleştirilmiş ve bölge primer olarak kapatılmıştır.



Şekil 8. *Simfiz grefti ile yapılan augmentasyondan 6 ay sonra elde edilen intraoral görüntü. Greftin alıcı kemik ile entegrasyonu tamamlanmıştır.*



Şekil 9. *Simfiz kaynaklı kemik augmentasyonunun ardından alıcı sahaya implant yerleştirilmesi sırasında elde edilen intraoral klinik görüntüler.*



Şekil 10. *İmplant yerleştirilmesini takiben elde edilen panoramik radyografik görüntü.*

Tartışma

Kemik hacminin restorasyonuna yönelik cerrahi girişimlerde farklı greft materyalleri mevcut olmakla birlikte, **otojen kemik grefti** halen en sık tercih edilen seçenek olarak ön plana çıkmaktadır [11]. Bu tercihte etkili olan temel unsurlar; otojen greftlerin **yüksek biyolojik kaliteye sahip olması,** yeterli miktarda greft materyali sunabilmesi ve **klinik başarı oranlarının öngörülebilirliğinin yüksek** olmasıdır.

Ancak otojen greft uygulamalarının önemli dezavantajlarından biri**, donör saha kaynaklı morbidite riskidir.** Bu komplikasyon, alternatif greft materyallerinde genellikle görülmemekte olup, söz konusu materyallerin en belirgin avantajı olarak değerlendirilmektedir. Özellikle küçük kemik defektlerinde

alternatif kemik greftlerinin başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ancak **geniş kemik kayıplarının tedavisinde,** bu materyallerin öngörülebilirliğinin azalması nedeniyle otojen kemik greftleri, günümüzde hâlâ **birinci basamak tedavi seçeneği** olarak kabul edilmektedir [12].

Bu vaka raporunda, mandibula posterior bölgesinde ciddi horizontal kemik kaybı bulunan hastada, implant uygulamasına uygun hacimde kemik elde edebilmek amacıyla **mandibular simfiz bölgesinden otolog blok greft** alınarak augmentasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Altı aylık iyileşme sürecinin ardından yapılan radyolojik değerlendirmede, başlangıçta 3–4 mm olan kemik kalınlığının yaklaşık 7–8 mm'ye ulaştığı gözlemlenmiş ve başarılı implant yerleşimi sağlanmıştır.

Literatürde, simfiz bölgesi; **kortikokansellöz yapı, yüksek hücresel canlılık** ve **kemik kalitesi** açısından greftleme için avantajlı bir intraoral donör saha olarak kabul edilmektedir [13]. Bu özellikler, greftin hacimsel stabilitesini artırmakta ve osseointegrasyon sürecine olumlu katkı sağlamaktadır. Ayrıca simfiz bölgesi, cerrahi olarak kolay erişilebilirliği nedeniyle de tercih edilen bir donör sahadır.

Bununla birlikte, simfiz grefti uygulamalarında bazı dezavantajlar ve potansiyel komplikasyonlar da mevcuttur. En sık bildirilen sorunlar arasında **geçici duyu bozuklukları**, özellikle **mental sinir** ve alt ön dişlere yönelik **duyusal değişiklikler** yer almaktadır. Ancak bu vakada, cerrahi planlama sürecinde mental foramen ile diş köklerine olan mesafeye dikkat edilerek **güvenli sınırlar içerisinde osteotomi gerçekleştirilmiş**, böylece herhangi bir nörosensoriyel komplikasyon gelişmemiştir. Misch ve Cordaro bu tür duyusal komplikasyonların sıklıkla **apikal bölgeye fazla yaklaşılması** veya **yetersiz güvenlik mesafesi** bırakılması ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [13, 14].

Ek olarak, bazı çalışmalarda simfiz bölgesinden greft alınması sonrası **yüz konturunda değişiklikler, yara dehissensi** veya **ekimoz** gibi estetik ve postoperatif sorunlar da raporlanmıştır [15]. Bu vakada ise operasyon sonrası iyileşme süreci komplikasyonsuz seyretmiş, yumuşak doku primer olarak kapatılmış ve hasta memnuniyeti yüksek düzeyde olmuştur.

Sonuç

Uygun endikasyon, dikkatli cerrahi teknik ve anatomik sınırlara saygı gösterilerek uygulandığında, **simfiz kaynaklı otolog kemik greftleri**; posterior mandibula gibi rezorbe bölgelerde kemik hacmini artırmak ve implant yerleştirmeye uygun bir ortam oluşturmak için etkili ve güvenilir bir yöntem sunmaktadır. Bu vaka da, simfiz greftlerinin klinik olarak başarılı sonuçlar verebildiğini desteklemektedir. Ancak daha geniş örneklemli, uzun dönem takip içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Simion, M., et al., *Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss).* 2007. **18**(5): p. 620-629.
2. Chiapasco, M., M. Zaniboni, and M. Boisco, *Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants.* Clin Oral Implants Res, 2006. **17 Suppl 2**: p. 136-59.
3. Hammack, B.L. and W.J.J. Enneking, *Comparative vascularization of autogenous and homogenous-bone transplants.* 1960. **42**(5): p. 811-817.
4. Misch, C.M., et al., *Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: a preliminary procedural report.* 1992. **7**(3).
5. Borstlap, W.A., et al., *Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects: A comparison between chin and rib grafts.* 1990. **18**(5): p. 201-205.
6. CM, M.J.I.J.O.M.I., *Autogenous mandibular bone graft for reconstruction of ridge deficiencies prior to implant placement.* 1993. **8**: p. 117.

7. Misch, C.M. and C.E.J.I.d. Misch, *The repair of localized severe ridge defects for implant placement using mandibular bone grafts.* 1995. **4**(4): p. 261-267.
8. Koole, R., H. Bosker, and F.N.J.J.o.C.-M.S. van der Dussen, *Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts.* 1989. **17**: p. 28-30.
9. Harsha, B.C., et al., *Use of autogenous cranial bone grafts in maxillofacial surgery: a preliminary report.* 1986. **44**(1): p. 11-15.
10. Hunt, D.R., S.A.J.I.J.o.P. Jovanovic, and R. Dentistry, *Autogenous bone harvesting: a chin graft technique for particulate and monocortical bone blocks.* 1999. **19**(2).
11. Nkenke, E. and F.J.C.o.i.r. Stelzle, *Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review.* 2009. **20**: p. 124-133.
12. Barone, A., U.J.J.o.O. Covani, and M. Surgery, *Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results.* 2007. **65**(10): p. 2039-2046.
13. Cordaro, L., D.S. Amadè, and M.J.C.o.i.r. Cordaro, *Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement.* 2002. **13**(1): p. 103-111.
14. Misch, C.M.J.I.J.o.O. and M. Implants, *Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement.* 1997. **12**(6).
15. Clavero, J., S.J.C.i.d. Lundgren, and r. research, *Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications.* 2003. **5**(3): p. 154-160.

Presentation ID / Sunum No= 107

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2964-8244

Feokromositomalı Hastalarda Oral Bulgular ve Periodontal Tedavi Yaklaşımı: İki Olgu Sunumu

Asst. Prof. Dr. Özlem Saraç Atagün[1]

[1] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Özet

Feokromositomalar, adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden kaynaklanan ve katekolamin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) hipersekresyonu ile karakterize nadir nöroendokrin tümörlerdir. Genellikle 40–50 yaşlarında görülmekle birlikte, tanısı gecikmiş ya da subklinik seyreden vakalarda ciddi sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Hipertansiyon, taşikardi, baş ağrısı ve terleme gibi klasik semptomların yanı sıra, bu hastalığın oral bulguları ve periodontal doku üzerindeki etkileri literatürde sınırlı olarak tanımlanmıştır. Artan katekolamin düzeylerinin vasküler, immün ve mikrobiyal sistemler aracılığıyla periodontal inflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, feokromositoma tanılı iki hastanın periodontal değerlendirmeleri ve uygulanan tedavi yaklaşımları sunulmuştur. Her iki hastada da periodontal yıkımın sistemik hastalıkla ilişkili olabileceği değerlendirilmiş ve tedavi planlamasında hastaların hemodinamik durumu göz önünde bulundurularak stres azaltıcı uygulamalara öncelik verilmiştir. Periodontal tedavi sonrası yara iyileşmesinde belirgin bir komplikasyon gelişmediğini gözlemlenmiştir. Katekolamin fazlalığının periodontal doku homeostazı üzerindeki olası etkileri, antihipertansif ilaçların ağız kuruluğu ve gingival hiperplazi gibi potansiyel yan etkileri, dental işlemler sırasında ortaya çıkabilecek postural hipotansiyon riski ve oral mukozada gözlenebilecek değişiklikler dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, literatürde nadir olarak bildirilen çene metastazları ve MEN2B sendromuna bağlı mukozal nöromlar gibi durumlar, dental hekimlerin farkındalığını artıracak önemli bulgulardır. Sonuç olarak, feokromositomalı hastalarda periodontal yönetim dikkatli planlama gerektirir. Oral bulguların tanınması ve düzenli periodontal bakım, multidisipliner yaklaşımla yürütülen hasta tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Anahtar Kelimeler: Feokromositoma, periodontal tedavi, katekolaminler, yara iyileşmesi

Oral Findings and Periodontal Treatment Approach in Patients with Pheochromocytoma: Two Case Reports

Abstract

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumors originating from chromaffin cells of the adrenal medulla and are characterized by hypersecretion of catecholamines (adrenaline, noradrenaline, dopamine). Although they are typically seen between the ages of 40–50, delayed diagnosis or subclinical cases may lead to serious systemic complications. In addition to classic symptoms such as hypertension,

tachycardia, headache, and sweating, the oral manifestations and effects on periodontal tissues of this disease are limitedly described in the literature. Elevated catecholamine levels are thought to exacerbate periodontal inflammation through vascular, immune, and microbial mechanisms. This study presents the periodontal evaluations and treatment approaches of two patients diagnosed with pheochromocytoma. In both patients, periodontal destruction was considered potentially related to the systemic condition, and stress-reducing strategies were prioritized in treatment planning by taking their hemodynamic status into account. No significant complications were observed during wound healing following periodontal therapy. The potential effects of catecholamine excess on periodontal tissue homeostasis, common side effects of antihypertensive medications such as dry mouth and gingival hyperplasia, the risk of postural hypotension during dental procedures, and mucosal changes should be carefully considered. Furthermore, rare findings reported in the literature such as jaw metastases and mucosal neuromas associated with MEN2B syndrome are noteworthy for raising awareness among dental practitioners. In conclusion, periodontal management in pheochromocytoma patients requires careful planning. Recognition of oral findings and provision of regular periodontal care should be considered an integral part of patient treatment conducted with a multidisciplinary approach.

Keywords: Pheochromocytoma, periodontal therapy, catecholamines, wound healing

Giriş

Feokromositomalar, adrenal medulladaki katekolamin salgılayan kromaffin hücrelerden köken alan nadir nöroendokrin tümörlerdir.[1] Görülme sıklığı milyonda 2–8 vaka olarak tahmin edilmekte, hipertansif hastalar arasında ise %0.2−0.6 oranında rastlanmaktadır.[2] Genellikle 40–50 yaşları arasında, kadınlarda erkeklere kıyasla biraz daha sık görülür.[3] Bu tümör, katekolamin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) hipersekresyonu ile karakterizedir.[4]

Hastaların semptomları oldukça değişken olmakla birlikte, en yaygın klinik bulgu sistemik arteriyel hipertansiyondur.[1-5] Ancak, sık görülen belirtiler arasında çarpıntı, nefes darlığı, soğuk ve soluk uzuvlar, yüzde kızarma, bulantı, karın ağrısı, uyuşma, kasılmalar, halsizlik ve yorgunluk bulunmaktadır.[4] Katekolamin fazlalığı, dolaşım ve hemodinamik komplikasyon riskini artırır.[3,5] Bu olgu serisinde feokromositoma tanısıyla takip edilen iki hastanın oral bulguları ve periodontal tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

Olgu Sunumları

Her iki olguda da periodontal tedaviye başlanmadan önce hastaların medikal hekimlerinden konsültasyon istenmiş, planlanan tedavi protokolleri detaylı şekilde paylaşılmış ve herhangi bir kontraendikasyonun bulunmadığı teyit edilmiştir. Tüm tedavi prosedürleri hastalara tedavi öncesinde ayrıntılı şekilde açıklanmış ve her seans öncesinde aydınlatılmış onamları alınmıştır.

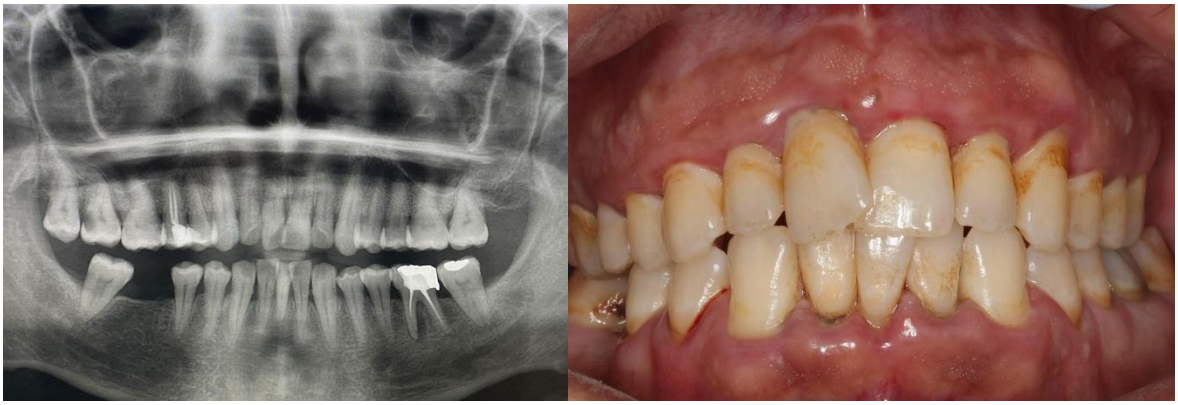
Olgu 1

35 yaşında erkek hasta, diş eti kanaması ve şişlik şikayetleri ile periodontoloji kliniğine başvurdu. Alınan sistemik anamnezde, hastanın feokromositoma tanısı aldığı, düzenli medikal takip altında olduğu ve antihipertansif ilaçlar kullandığı öğrenildi. Hastanın kullandığı ilaçlar ve mevcut sistemik durumu göz önüne alınarak periodontal tedavi süreci planlandı.

Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda hastaya Stage I, Grade B periodontitis tanısı konuldu. Oral muayenede, özellikle bukkal bölgelerde dişeti kenarında belirgin eritem ve ödem gözlenirken, dil, dudak ve yanak mukozalarında yaygın patolojik bir bulgu saptanmadı.

Başlangıç periodontal tedavi kapsamında, hastaya supragingival diştaşı temizliği uygulandı ve bireyselleştirilmiş oral hijyen eğitimi verildi. İki hafta sonra yapılan kontrol seansında hastanın ağız hijyeninin anlamlı düzeyde iyileştiği, plak birikiminin azaldığı ve dişeti inflamasyonunun gerilediği gözlemlendi. Bu olumlu klinik yanıt doğrultusunda, lokal anestezi altında tüm ağız genelinde subgingival diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi (SRP) gerçekleştirildi.

Tedavi sonrası takiplerde, gingival inflamasyonun belirgin şekilde azaldığı, kanamanın gerilediği ve cep derinliklerinde ortalama 1–2 mm düzeyinde iyileşme sağlandığı belirlendi. Hastanın sistemik hastalığı ve mevcut periodontal durumu göz önünde bulundurularak, ileri periodontal tedavi ihtiyacı açısından düzenli aralıklarla izlenmesine karar verildi.



Figür 1: Olgu 1'in tedavi öncesi radyografik ve oral görünümü



Figür 2: Olgu 1'in dil, dudak ve bukkal mukoza görünümleri

Olgu 2:

58 yaşında kadın hasta, dişeti kanaması şikayeti ile periodontoloji kliniğine başvurdu. Alınan sistemik anamnezde, hastanın yaklaşık 25 yıldır subklinik feokromositoma tanısı ile medikal takip altında olduğu, hipertansiyon hastası olduğu ve ailesinde de hipertansiyon öyküsünün bulunduğu öğrenildi. Genel fizik muayene bulgularında olağan dışı bir duruma rastlanmadı.

Oral klinik muayenede, özellikle gingival bölgelerde ve bukkal mukozalarda deskuamatif değişiklikler dikkat çekiciydi. Hasta, yaklaşık 15 yıl önce oral mukozadan alınan biyopsi ile kesinleşmiş oral liken planus tanısı aldığını, hastalığın dönemsel alevlenmeler gösterdiğini ve hiçbir zaman tam remisyon sağlanmadığını ifade etti.

Periodontal değerlendirme sonucunda, yaygın patolojik periodontal cepler ve furkasyon defektlerinin varlığı gözlemlendi. Ayrıca, mevcut plak birikimi ile orantısız şekilde ileri düzey ataçman kayıpları dikkati çekti.

Hastaya başlangıç periodontal tedavi kapsamında, tüm ağız genelinde subgingival diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi uygulandı. Ayrıca hastaya bireysel oral hijyen eğitimi verildi. Muayene sırasında oral liken planusa ait lezyonların remisyon döneminde olduğu değerlendirildiğinden, bu lezyonlara yönelik spesifik bir tedavi planlanmadı.

İleri derece furkasyon defekti tespit edilen mandibular sağ birinci molar (46 numaralı diş) bölgesine, lokal anestezi altında tunel operasyonu uygulandı ve bölgedeki granülasyon dokuları eksize edildi. Cerrahi sonrası iyileşme sürecinde herhangi bir komplikasyon gelişmediği ve hastanın periodontal tedaviye olumlu yanıt verdiği gözlemlendi. Hastanın düzenli aralıklarla periodontal takibi sürdürülmektedir.



Figür 2: Olgu 2'nin radyografik ve oral görüntüsü

Tartışma

Subklinik feokromositomalar sıklıkla radyolojik görüntülemelerde rastlantısal olarak ya da genetik yatkınlığı olan bireylerde yapılan rutin taramalarda saptanır. Ancak, klinik olarak sessiz ve hatta iyi huylu olsa bile tanı konmamış feokromositomalar ani katekolamin salınımı sonucu ciddi komplikasyonlara, hatta ölüme yol açabilir.[6] İkinci olgunun subklinik feokromositoma tanısıyla takipte olduğu ve stresli durumlarda semptomlarının arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle her iki hastada da tedavi seansları kısa tutulmuş, seanslar sırasında stres düzeyini azaltmaya yönelik pozitif motivasyon teknikleri uygulanmıştır.

Psikolojik stres sonrası, çeşitli stres faktörlerinin epinefrin, norepinefrin veya her ikisinin düzeylerinde farklı oranlarda artışa neden olabildiği ve buna bağlı olarak salivada katekolamin konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir.[7] Dahası katekolaminlerin artışıyla aracılık edilen stresin, olumsuz etkilerinin oral kavitede de kendini gösterebileceği öngörülebilir. Nitekim, önceki çalışmalarda psikolojik stresin ağız mukozasındaki yara iyileşmesini olumsuz etkilediği[8] ve aftöz ülserlerin iyileşme sürecinin stresle gecikebildiği[9] ortaya konmuştur. Steenhuis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, stresle ilişkili olarak salyada artış gösteren katekolaminler, oral keratinositlerde β-adrenerjik reseptörler aracılığıyla MAPK sinyal yolaklarını baskılayarak hücre migrasyonunu ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir.[10] Olgularımızda uygulanan periodontal tedavi sonrasında yara iyileşmesi sürecinde herhangi bir gecikme ya da komplikasyona rastlanmamıştır. Bununla birlikte, ikinci olgumuzda uzun süredir devam eden oral liken planus tablosuna feokromositomanın olası katkısının göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz. Bu ilişkinin daha ileri araştırmalarla değerlendirilmesi, hastalığın etiyopatogenezine dair önemli bilgiler sağlayabilir.

Katekolaminlerin aşırı salınımının sistemik etkilerin, ağız sağlığını da dolaylı ve doğrudan yollarla etkileyebileceği düşünülmektedir. Mesa ve arkadaşlarının yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, kronik periodontitisli bireylerin idrarında bulunan katekolamin metabolitleri olan metanefrin ve normetanefrin düzeyleri ile periodontal hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmanın bulguları, kronik stresin biyokimyasal göstergeleri olarak kabul edilen bu metabolitlerin yüksek seviyelerinin, periodontal hastalık riskini 3,4 ile 5 kat arasında artırdığını göstermiştir. Ayrıca, katekolamin artışının immün yanıt, vasküler yapı ve doku yıkımı üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle periodontal dokularda inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.[11] Dahası katekolaminlerin

özellikle norepinefrin ve epinefrin aracılığıyla bazı periodontal patojenlerin in vitro büyümesini teşvik ederek oral mikrobiyal dengenin bozulmasına katkı sağladığı gösterilmiştir.[12] Her iki olgumuzda da görülen periodontal yıkıma bu durumun katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, feokromositoma gibi katekolamin hipersekresyonu ile karakterize hastalıkların oral doku üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı araştırılması gerekmektedir.

Çok güncel bir vaka raporunda feokromositomalı bir hastada, aşırı katekolamin salınımına bağlı olarak dilde solukluk, incelme ve yumuşak doku değişiklikleri gibi periferal vazokonstriksiyon kaynaklı oral belirtiler gözlemlendiği bildirilmiştir.[13] İlk olgumuzda, dil ve yanak mukozasında hafif ancak fark edilebilir bir solukluk tespit edilmiştir.

Extra-adrenal feokromositomaların yaklaşık %10'u toraksta, %1'i üriner mesanede, ve %3'ten daha azı ise genellikle sempatik gangliyonlar veya dokuzuncu kraniyal sinirin ekstrakranial dalları ile ilişkili olarak boyun bölgesinde lokalize olmaktadır.[14] Feokromositomanın metastazları nadir olmakla birlikte, bazı vakalarda çene kemiğine (mandibula) metastaz yaptığı bildirilmiştir. Bu tür metastazlar, çene bölgesinde ağrı, şişlik veya diğer dental semptomlara yol açabilir.[15] Her iki olguda da bu durumu destekleyecek herhangi bir oral veya radyolojik bulguya rastlanmamıştır.

Feokromositomanın doğrudan ağız mukozasında lezyon oluşturması beklenmez. Ancak Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2B (MEN2B) sendromunun bir parçası olarak, feokromositoma ile birlikte mukozal nöromlar görülebilir. Bu durumda, dudaklar zamanla belirginleşerek etli bir görünüm kazanır ve vermilion sınırında submukozal nodüller oluşabilir. Göz kapaklarındaki nöromalar ise üst kapak kenarlarının kalınlaşmasına ve dışa dönmesine neden olurken, dudak ve dildeki mukozal nöromalar büyümüş dudaklarla karakterize yüz görünümü ile bu sendromun ayırt edici klinik bulguları arasında yer almaktadır.[16] Her iki olguda da bu tür bulgulara rastlanmamıştır.

Feokromositoma tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar, özellikle alfa ve beta blokerler, kan basıncının kontrol altına alınmasında kritik öneme sahip olmakla birlikte, bu ilaçların en sık bildirilen yan etkilerinden biri ağız kuruluğudur.[17] Tükürük miktarındaki azalma, ağız içi mikrobiyal dengenin bozulmasına ve bunun sonucunda dental çürükler, periodontal hastalıklar ve mukozal lezyonlar gibi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına neden olabilir. Her iki olgumuzda da hafif derecede ağız kuruluğu gözlemlenmiş olup, bu durumun mevcut periodontal patolojilerin ilerlemesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda, hastalara ağız kuruluğunu azaltmaya yönelik uygun önerilerde bulunulmuştur.

Feokromositoma tedavisinde sıklıkla kullanılan kalsiyum kanal blokörleri (özellikle amlodipin ve nifedipin), antihipertansif etkilerine ek olarak, dişeti büyümesine yol açabilmektedirler. Bu durum, özellikle yetersiz ağız hijyeni olan hastalarda belirginleşir ve periodontal sağlığı olumsuz etkileyebilir.[18] Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastalarda düzenli periodontal takip ve etkin plak kontrolü büyük önem taşır. Gerekli durumlarda, diş hekimi ile hasta doktoru arasında iletişim kurularak ilaç değişikliği değerlendirilmelidir. İlk olgumuzda hasta nifedipin kullanmakta olmasına rağmen, klinik muayenede gingival hiperplazi bulgusuna rastlanmamıştır. Bu durum, bireysel yanıt farklılıkları ile ilacın dozuna ve kullanım süresine bağlı olabilir.

Feokromositomanın klinik bulgularından biri de postural (ortostatik) hipotansiyondur. Bu durum, hastanın pozisyon değiştirmesiyle birlikte (örneğin oturur pozisyondan ayağa kalkarken) ani kan basıncı düşüşüne bağlı baş dönmesi, baygınlık hissi veya senkop gibi semptomlara yol açabilir.[19] Diş hekimlerinin, özellikle hastaların dental koltukta uzun süre yatay pozisyonda kalmasının ardından ani pozisyon değişikliklerinden kaçınarak hastayı yavaşça oturur duruma getirmeleri ve vital bulguları gözlemlemeleri, bu tür komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Her iki olgumuzda da postural hipotansiyon riski göz önünde bulundurularak klinik işlemler sırasında gerekli özen gösterilmiş, hastaların pozisyon değişiklikleri kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu dikkatli yaklaşım sayesinde tedavi süreci boyunca herhangi bir olumsuzlukla karşılaşılmamıştır.

Teşhis edilmemiş feokromositomalı hastalarda, özellikle hipertansiyon ve taşikardi öyküsü olan bireylerde, genel anestezi altında yapılan ağız cerrahisi sırasında ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Literatürde, ortognatik cerrahi sırasında tanı konmamış feokromositomaya bağlı intraoperatif hipertansif kriz vakası rapor edilmiştir.[20] Bu nedenle, diş hekimlerinin özellikle cerrahi işlemler öncesinde

hastaların sistemik öyküsünü dikkatle değerlendirmeleri ve feokromositoma gibi olası durumları göz önünde bulundurarak tedavi sürecini planlamaları önem arz etmektedir. Ciddi derecede kontrolsüz hipertansiyonu olan vakalarda, dental tedavilerin intravenöz sedasyon altında ve yüksek doz alfa ile beta reseptör blokörlerinin kullanıldığı dikkatli bir perioperatif yönetim eşliğinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir.[21]

Deksametazon, diş hekimliğinde özellikle cerrahi girişimlerde ödemi azaltmak, postoperatif ağrı ve bulantı-kusmayı kontrol altına almak amacıyla yaygın olarak kullanılan güçlü bir steroid ilaçtır. Ancak, adrenal feokromositomalı bir hastada anestezi indüksiyonu sırasında deksametazon uygulamasını takiben ciddi bir hipertansif kriz geliştiği literatürde bildirilmiştir.[22] Bu nedenle feokromositoma tanısı almış ya da bu yönde klinik şüphesi bulunan hastalarda, deksametazon kullanımında dikkatli olunmalı ve gerekirse alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Feokromositoma hastaları, potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek çok sayıda sistemik komplikasyon riski altında olduğundan, bu hastalığın erken tanı ve etkin yönetimi morbidite ve mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Multidisipliner bir ekip yaklaşımı, hasta merkezli ve etkili bir bakım süreci için elzemdir. Bu kapsamlı yaklaşım içerisinde, feokromositomalı hastalarda ağız sağlığı da göz ardı edilmemelidir. Katekolamin düzeylerindeki artışın oral mukozal yapı ve yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda sistemik stres yanıtı, periodontal durum üzerinde etkili olabilir. Bu nedenle, dental profesyonellerin de sürece dahil edilerek düzenli ağız muayenesi ve uygun periodontal bakımın sağlanması, bütüncül hasta yönetiminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Sonuç

Klinik bulgularının son derece değişken olmasından ötürü, feokromositomalı hastaların oral belirtileri diş hekimleri tarafından dikkatle değerlendirilmelidir; ayrıca tedavi süreci boyunca hemodinamik dalgalanmalara karşı yüksek düzeyde dikkat ve özen gösterilmesi gerekmektedir.

Referanslar

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-675. doi:10.1016/S0140-6736(05)67139-5
2. Araujo-Castro M. Pheochromocytoma. Preoperative approach. Feocromocitoma y su abordaje preoperatorio. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(6):294-300. doi:10.1016/j.medcli.2024.03.025
3. Parisien-La Salle S, Provençal M, Bourdeau I. Chromogranin A in a Cohort of Pheochromocytomas and Paragangliomas: Usefulness at Diagnosis and as an Early Biomarker of Recurrence. *Endocr Pract*. 2021;27(4):318-325. doi:10.1016/j.eprac.2020.09.011
4. Lenders, J. W., Duh, Q. Y., Eisenhofer, G., Gimenez-Roqueplo, A. P., Grebe, S. K., Murad, M. H., ... & Young Jr, W. F. (2014). Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(6), 1915-1942.
5. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Alonso-Gordoa T, Molina-Cerrillo J, Martínez Lorca A. Role of imaging test with radionuclides in the diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(8):614-628. doi:10.1016/j.endien.2022.11.011
6. Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, Parenti G, Eisenhofer G. Subclinical phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):507-515. doi:10.1016/j.beem.2011.10.008
7. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocr Regul*. 2003;37(2):69-80.
8. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*. 1998;60(3):362-365. doi:10.1097/00006842-199805000-00025
9. Albanidou-Farmaki E, Poulopoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniades D (2008). Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. Tohoku J Exp Med 214:291-296.

10. Steenhuis P, Huntley RE, Gurenko Z, et al. Adrenergic signaling in human oral keratinocytes and wound repair. J Dent Res. 2011;90(2):186-192. doi:10.1177/0022034510388034
11. Mesa F, Magán-Fernández A, Muñoz R, et al. Catecholamine metabolites in urine, as chronic stress biomarkers, are associated with higher risk of chronic periodontitis in adults. *J Periodontol*. 2014;85(12):1755-1762. doi:10.1902/jop.2014.140209
12. Roberts A, Matthews JB, Socransky SS, Freestone PP, Williams PH, Chapple IL. Stress and the periodontal diseases: effects of catecholamines on the growth of periodontal bacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17(5):296-303. doi:10.1034/j.1399-302x.2002.170506.x
13. Shimizu R, Asakawa A, Suzuki H, et al. A Case Report of Pheochromocytoma Presenting With a Tongue Sign Indicative of Blood Deficiency. *Cureus*. 2025;17(3):e79880. Published 2025 Mar 1. doi:10.7759/cureus.79880
14. Li W, Yang B, Che JP, et al. Diagnosis and treatment of extra-adrenal pheochromocytoma of urinary bladder: case report and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(9):832-839.
15. Rahpeyma A, Khajehahmadi S. Pheochromocytoma Metastasing to the Jaw: Review of the Literature and New Case. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(3):433-437. doi:10.1007/s13193-020-01077-8
16. Eng C, Plitt G. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; September 27, 1999.
17. Varellis MLZ, Bussadori SK, Pavesi VCS, et al. Evaluation of photobiomodulation in the salivary production of patients with hyposalivation induced by antihypertensive drugs - A blind, randomized, controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2024;56:101845. doi:10.1016/j.ctcp.2024.101845.
18. Barsoum F, Prete BRJ, Ouanounou A. Drug-Induced Gingival Enlargement: A Review of Diagnosis and Current Treatment Strategies. *Compend Contin Educ Dent*. 2022;43(5):276-286.
19. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2022;21(8):735-746. doi:10.1016/S1474-4422(22)00169-7.
20. Bouchard C, Chiniara G, Valcourt AC. Intraoperative hypertensive crisis secondary to an undiagnosed pheochromocytoma during orthognathic surgery: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(4):672-675. doi:10.1016/j.joms.2013.10.020
21. Findler M, Mazor Z, Galili D, Garfunkel AA. Dental treatment in a patient with malignant pheochromocytoma and severe uncontrolled high blood pressure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;75(3):290-291. doi:10.1016/0030-4220(93)90138-t
22. Kurita S, Kamiya Y. Hypertensive attack induced by dexamethasone during induction of anesthesia in a patient with an adrenal pheochromocytoma: a case report. *JA Clin Rep*. 2022;8(1):59. Published 2022 Aug 6. doi:10.1186/s40981-022-00547-y

Presentation ID / Sunum No= 121

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-0806-415X

Rejeneratif Endodontide MTA Kullanımı: Açık Apeksli Daimi Dişlerde Güncel Klinik Yaklaşımlar

Ra. Ahmet Kerem Eren[1]

[1]*Trakya Üniversitesi*

Özet

Açık apeksli daimi dişlerde endodontik tedavi, geleneksel apeksifikasyon yöntemlerinin sınırlamaları nedeniyle uzun yıllardır tartışmalı bir konudur. Son yıllarda rejeneratif endodontik prosedürlerin ortaya çıkmasıyla birlikte, kök gelişimini destekleyen biyouyumlu materyallerin klinik kullanımı ön plana çıkmıştır. Bu derlemede, özellikle Mineral Trioksit Agregat (MTA) temelli rejeneratif yaklaşımlar sistematik biçimde ele alınmıştır. Literatürde yer alan son 10 yıla ait klinik vaka serileri, randomize kontrollü çalışmalar ve uzman görüşlerine dayalı algoritmalar taranmış, bu uygulamaların başarı oranları ve uzun dönem prognoz üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, MTA'nın biyoindüktif kapasitesi, apikal doku rejenerasyonu üzerindeki rolü ve olası komplikasyonları da değerlendirilmiştir. Bulgular, MTA'nın rejeneratif tedavilerde apikal kapanmanın sağlanması, kök gelişiminin devamı ve kök kırığı riskinin azaltılması açısından etkin bir materyal olduğunu göstermektedir. Ancak protokollerdeki çeşitlilik, klinik başarı kriterlerinin standardize olmaması ve uzun dönem takip eksiklikleri, ileri araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rejeneratif endodonti, MTA, açık apeks, apeksogenezis, pulpa revitalizasyonu, biyomateryal

Giriş

Açık apeksli daimi dişlerde endodontik tedavi, pulpa nekrozu ve apikal gelişimin tamamlanmamış olması nedeniyle klinik olarak zorludur. Geniş apikal foramen, kısa ve ince kök duvarları klasik kök kanal tedavisini zorlaştırmakta ve restoratif başarısızlıklara neden olabilmektedir. Geleneksel tedavi yaklaşımı olan kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon tedavisinde kök gelişimini tamamlayamamakta, uzun süreli tedavi gerektirmekte ve dentin kırılganlığını artırmaktadır (1,2).

Bu klinik zorlukları aşmak amacıyla son yıllarda geliştirilen rejeneratif endodontik prosedürler (REP), dişin biyolojik potansiyelini kullanarak periapikal doku rejenerasyonu, apikal gelişimin tamamlanması, kök uzaması ve dentin duvar kalınlaşması gibi hedeflere ulaşmayı amaçlamaktadır (3). Rejeneratif endodontide kök kanal sistemi; kök hücre kaynakları (örneğin SCAP), büyüme faktörleri (örneğin TGF-β1, VEGF) ve skafold materyallerinin etkileşimi ile desteklenmektedir (4).

Bu biyolojik sürecin korunması ve başarıyla sonuçlanmasında kullanılan materyallerin biyouyumlu ve biyoindüktif özellikler taşıması kritik öneme sahiptir. Mineral Trioksit Agregat (MTA), rejeneratif

prosedürlerde sıklıkla tercih edilen bir bariyer materyali olarak, hem mekanik sızdırmazlık sağlamakta hem de kök hücre diferansiyasyonunu ve mineralizasyonu indüklemektedir (5Zbańska et al., 2021). MTA'nın pH değeri, kalsiyum salınımı ve doku ile etkileşimi, rejeneratif tedavilerin biyolojik etkinliğine doğrudan katkı sunmaktadır.

Bu bildiri kapsamında, açık apeksli daimi dişlerde MTA'nın rejeneratif endodontik uygulamalardaki yeri, literatür temelli olarak klinik protokoller, başarı oranları ve güncel yaklaşımlar çerçevesinde değerlendirilecektir.

Geleneksel Yöntemlerin Sınırlılıkları

Apeksifikasyon işlemi, özellikle açık apeksli nekrotik daimi dişlerde yıllardır standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemde kalsiyum hidroksit ($Ca(OH)_2$) kullanılarak apikal bölgede sert doku bariyeri oluşturulması hedeflenir. Ancak uzun süreli $Ca(OH)_2$ uygulaması dentin matrisini zayıflatmakta ve kök kırığı riskini artırmaktadır (1).

Klasik apeksifikasyon protokolü birkaç ay sürebilmekte, hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmakta ve tedavi süresince yeniden enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır (2). Ayrıca, bu yöntemde apikal kapanma sağlansa bile kök uzunluğu ve dentin duvar kalınlığı gelişmemekte, bu da uzun dönemde dişin prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir (6).

Alternatif olarak tek seansta mineral trioksit agregat (MTA) ile yapılan apeksifikasyon, tedavi süresini kısaltmakta ve başarı oranlarını artırmaktadır. Ancak bu yaklaşımda da doku rejenerasyonu sağlanamadığı için dişin yapısal bütünlüğü sınırlı kalabilmektedir (7).

Bu bağlamda, rejeneratif endodonti, yalnızca enfeksiyon kontrolü değil, aynı zamanda biyolojik olarak kök gelişimini destekleyebilen bütüncül bir yaklaşım sunması açısından geleneksel yöntemlere üstünlük sağlamaktadır.

MTA'nın Biyolojik Temeli ve Rejeneratif Endodontideki Rolü

Mineral Trioksit Agregat (MTA), Portland çimentosu esaslı, biyouyumlu ve yüksek pH'a sahip bir materyal olup, rejeneratif endodontik prosedürlerde apikal bariyer görevi görmesinin ötesinde, kök ucu çevresindeki hücresel süreçleri olumlu yönde etkileyen biyoaktif özellikler taşımaktadır (8).

MTA'nın biyoindüktif etkisi, içerdiği kalsiyum silikat fazlarından kaynaklanmaktadır. Bu fazlar ortamda kalsiyum hidroksit oluşturarak yüksek pH ortamı sağlar; bu da antimikrobiyal etki sunmakta ve osteoblastik hücre proliferasyonunu teşvik etmektedir (9). Aynı zamanda, MTA'nın içerdiği kalsiyum iyonlarının kollajen liflerine bağlanarak apatitin nükleasyonunu kolaylaştırdığı ve bu sayede sert doku oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (10).

Rejeneratif endodontide MTA, özellikle kanal içerisine yerleştirilen kan pıhtısı, PRF veya kollajen gibi biyolojik skafoldların üzerine uygulandığında, bu ortamdaki büyüme faktörlerinin korunmasına ve hücre adezyonuna katkı sağlamaktadır. MTA'nın dentin matriksinden TGF-β1 gibi büyüme faktörlerini serbestleştirdiği ve bu durumun mezenkimal kök hücre farklılaşmasını desteklediği deneysel olarak doğrulanmıştır (11).

Ayrıca MTA, rejeneratif endodontide kullanılan diğer materyallerle karşılaştırıldığında, uzun dönem sızdırmazlık, biyolojik aktivite ve apikal kapanma başarısı açısından daha üstün bulunmuştur. Bununla birlikte, estetik bölgedeki renklenme gibi bazı dezavantajlar nedeniyle alternatif materyaller (örneğin Biodentine) bazı durumlarda tercih edilmektedir (12).

Tüm bu biyolojik etkiler, MTA'yı rejeneratif endodontik protokollerde yalnızca pasif bir bariyer materyali değil, aynı zamanda aktif bir doku yönlendirici ajan olarak konumlandırmaktadır.

Klinik Protokoller: AAE/ESE Rehberlerine Göre Yaklaşım ve Protokol Çeşitliliği

Rejeneratif endodontik prosedürlerin (REP) klinik uygulanışı, halen gelişim aşamasında olan bir alan olması nedeniyle protokol bazında çeşitlilik göstermektedir. Ancak American Association of

Endodontists (AAE) ve European Society of Endodontology (ESE) tarafından önerilen rehberler, bu uygulamaların temel yapı taşlarını belirlemekte ve klinik karar süreçlerinde standartlaşmaya katkı sunmaktadır.

Rejeneratif endodontik tedaviler, Amerikan Endodontistler Birliği (AAE, 2021) ve Avrupa Endodontoloji Derneği (ESE, 2016) tarafından yayımlanan klinik rehberlerde üç temel aşama çerçevesinde tanımlanmıştır: (1) dezenfeksiyon, (2) skafold oluşumu ve (3) koronal sızdırmazlık.Bu yapı, pulpal revitalizasyonun temel biyolojik ilkelerine dayansa da, uygulamalarda kullanılan materyaller ve tekniklerde anlamlı protokol çeşitliliği gözlemlenmektedir.

1. **Dezenfeksiyon Aşaması**

   Rejeneratif prosedürlerde kök kanal sistemi mümkün olduğunca minimal mekanik enstrümantasyonla temizlenmelidir. Bunu takiben, %1.5 ila %3.0 arasında değişen konsantrasyonlarda NaOCl ile irrigasyon önerilmektedir. Yüksek konsantrasyonların kök hücre canlılığı ve diferansiyasyonu üzerinde sitotoksik etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir (4, 11). İkinci aşamada %17 EDTA uygulanarak dentin matrisindeki büyüme faktörlerinin serbest bırakılması ve hücre adezyonunun artırılması sağlanır.

2. **İntrakanal Medikament Kullanımı**

   Dezenfeksiyonun ardından, kanal sistemine genellikle düşük konsantrasyonlu üçlü antibiyotik patı (TAP: metronidazol, siprofloksasin, minosiklin) veya kalsiyum hidroksit yerleştirilir. Ancak minosiklinin intrinsik renklenmeye neden olması, alternatif ajanlara (örneğin amoksisilin, klindamisin) yönelimi artırmıştır (16). Medikasyon süresi genellikle 1–4 hafta olup, semptomsuzluk sağlandıktan sonra ikinci seansta uzaklaştırılır.

3. **Skafold Oluşumu ve Kanama İndüksiyonu**

   Revaskülarizasyon amacıyla apikal dokulara steril K-tipi eğe ile mekanik stimülasyon uygulanarak kanama indüklenir. Oluşan kan pıhtısı, mezenkimal kök hücrelerin diferansiyasyonuna olanak sağlayan doğal bir hücresel skafold görevi görür. Alternatif olarak platelet-rich fibrin (PRF) ve sentetik skafoldlar da kullanılabilmektedir (3).

4. **Koronal Bariyer ve MTA Uygulaması**

   Kan pıhtısının üzerine genellikle 2–3 mm kalınlığında beyaz MTA uygulanır. MTA'nın hem biyouyumlu yapısı hem de doku idndüksiyonu potansiyeli nedeniyle bu aşamada tercih edildiği gösterilmiştir (9). MTA'nın üzerine geçici restorasyon uygulanarak sertleşmesi beklenir; ardından cam iyonomer siman ve rezin kompozit ile kalıcı sızdırmazlık sağlanır.

5. **Klinik Takip ve Değerlendirme**

   Tedaviyi izleyen 3, 6 ve 12 aylık periyotlarda klinik ve radyografik değerlendirme yapılır. Kök gelişiminin devamı, apikal kapanma, periapikal iyileşme ve semptomatik durumların gözlenmemesi klinik başarı göstergeleri olarak kabul edilir (AAE, 2021).

   Bu standart aşamalar genel bir çerçeve sunsa da, irrigasyon ajanlarının konsantrasyonu, skafold tipi ve antibiyotik kombinasyonları gibi unsurlar klinisyen tercihi ve olgu özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu protokol çeşitliliği, rejeneratif endodontinin hâlâ evrensel olarak standardize edilmemiş bir alan olduğunu göstermektedir. Her hasta için bireyselleştirilmiş yaklaşım gerekliliği unutulmamalıdır.

Klinik Bulgular, Vaka Serileri ve Uzun Dönem Takip Bulguları

Rejeneratif endodontik prosedürlerin başarısı, yalnızca tedavi sırasında izlenen protokollere değil, aynı zamanda uzun dönem klinik ve radyografik takiplerle değerlendirilen vaka serilerine dayanmaktadır. Bu klinik veriler, özellikle MTA'nın apikal bariyer olarak kullanıldığı rejeneratif yaklaşımların etkinliğini belirlemek açısından da büyük önem taşımaktadır.Klinik veriler, rejeneratif endodontik tedavinin özellikle açık apeksli, nekrotik daimi dişlerde yüksek başarı oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Alfahadi ve arkadaşlarının (2022) 27 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında, 23 hastada tüm dişlerin hayatta kaldığı ve semptomsuz olduğu bildirildi. Radyografik değerlendirmelerde 7 vakada periapikal lezyon tamamen iyileşmişken, 12'sinde kısmi iyileşme, 4'ünde ise başarısızlık gözlemlenmiştir. Özellikle apikal foramen kapanması 3 dişte tam, 17 dişte kısmi

gerçekleşmiştir. Kök uzunluğunda da artışlar gözlenmiş ve bazı dişlerde kalsifiye dokuların oluştuğu bildirilmiştir (13).

Jeeruphan ve ark. (2012) tarafından gerçekleştirilen retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, 61 açık apeksli nekrotik daimi diş rejeneratif tedavi (RET) ve apeksifikasyon yöntemleri ile tedavi edilmiştir. Rejeneratif tedavi grubunda %91 oranında apikal kapanma, %77 oranında pozitif vitalite testi ve belirgin kök uzunluğu artışı saptanmıştır. Oysa geleneksel apeksifikasyon grubunda bu oranlar sırasıyla %42 ve %28'de kalmıştır. Bu çalışma, rejeneratif tedavilerin sadece enfeksiyon kontrolü değil, aynı zamanda kök gelişimi ve vitalite potansiyelinin korunmasında üstün olduğunu ortaya koymaktadır.

Nosrat ve ark. (2019), üç yıllık prospektif takip süresine sahip 38 olguluk vaka serilerinde, rejeneratif endodonti uygulanan nekrotik dişlerin %100'ünde semptomların tamamen ortadan kalktığını, %82'sinde radyografik olarak apikal kapanma sağlandığını, %68'inde ise kök uzunluğu artışı gözlendiğini bildirmiştir. Bu çalışmada MTA, koronal bariyer materyali olarak kullanılmıştır ve hiçbir vakada tedavi başarısızlığı veya ikinci enfeksiyon gelişimi gözlenmemiştir.

Torabinejad ve arkadaşlarının sistematik derlemesi (2017), rejeneratif endodontik prosedürlerin geleneksel MTA apeksifikasyonuna göre daha yüksek oranlarda kök gelişimi ve apikal kapanma sağladığını göstermiştir. Derlemede, rejeneratif tedavilerle %92'ye varan başarı oranları raporlanırken, apeksifikasyon grubunda bu oran %77 civarındadır. Ayrıca, rejeneratif tedavi ile dentin duvar kalınlığının arttığı ve kök kırığı riskinin azaldığı bildirilmiştir.

Rossi-Fedele ve ark. (2021) tarafından yapılan meta-analiz, rejeneratif tedavilerin klinik başarı oranını %81–90 arasında bildirmiştir. Bu çalışmada MTA kullanılan olgularda apikal kapanma, kök gelişimi ve semptom çözümlemesi parametreleri daha yüksek başarı oranlarına ulaşmıştır. Ayrıca, renklenme ve kanal obliterasyonu gibi komplikasyonların genellikle MTA'nın klinik yönetimiyle ilişkili olduğu ancak hasta memnuniyetini ciddi biçimde etkilemediği belirtilmiştir.

Ayrıca, Galler ve ark. (2022) tarafından bildirilen geniş kapsamlı bir sistematik incelemede, farklı rejeneratif protokollerin ve skafold materyallerinin uzun dönem etkileri karşılaştırılmıştır. MTA'nın uygulandığı olgularda, biyoindüktif etkinin daha yüksek olduğu ve kök gelişiminin daha düzenli bir şekilde ilerlediği vurgulanmıştır. Özellikle immatür daimi dişlerde, MTA'nın rejeneratif tedavi sürecine olan katkısı, kök kanal sisteminin stabilize edilmesi ve enfeksiyona karşı direnç geliştirilmesi açısından kritik bulunmuştur.

Ancak literatürde bildirilen başarı oranlarının protokol farklılıkları, uygulayıcı deneyimi, hasta yaşı ve tedavi sonrası izlem süresi gibi birçok değişkene bağlı olarak heterojenlik gösterdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, mevcut klinik ve radyografik veriler MTA destekli rejeneratif tedavilerin, geleneksel yöntemlere kıyasla daha fizyolojik ve doku dostu bir iyileşme sunduğunu göstermektedir. Gelecekte yapılacak olan randomize kontrollü ve uzun takipli çalışmalarda bu verilerin daha da netleşmesi beklenmektedir.

Sonuç ve Klinik Öneriler

Rejeneratif endodonti, özellikle açık apeksli, nekrotik daimi dişlerin tedavisinde, yalnızca semptom

kontrolüne değil, aynı zamanda kök gelişiminin devamı, apikal kapanmanın sağlanması ve dentin duvar kalınlığının artırılması gibi biyolojik hedeflere ulaşmayı amaçlayan bütüncül bir yaklaşımdır. Bu bağlamda Mineral Trioksit Agregat (MTA), hem biyouyumlu hem de biyoindüktif özellikleri sayesinde rejeneratif prosedürlerin başarısını destekleyen temel materyallerden biri olarak öne çıkmaktadır.

Klinik ve deneysel veriler, MTA'nın kalsiyum iyonu salınımı yoluyla büyüme faktörlerini aktive ettiğini, kök hücre diferansiyasyonunu uyardığını ve enfeksiyonun yeniden oluşmasını engelleyebilecek yüksek derecede sızdırmazlık sunduğunu göstermektedir (9, 5). MTA destekli rejeneratif prosedürlerde apikal kapanma oranları %80'in üzerine çıkmakta, kök gelişimi ve vitalite testlerine pozitif yanıtlar literatürde tutarlı olarak bildirilmektedir (6,12).

Ancak rejeneratif endodonti hâlen evrensel olarak standardize edilmiş bir protokol yapısına sahip değildir. AAE ve ESE gibi otoriteler tarafından sunulan klinik rehberler önemli bir referans noktası oluştursa da irrigasyon ajanları, skafold materyalleri, kanama indüksiyonu teknikleri ve koronal bariyer seçiminde önemli farklılıklar devam etmektedir (AAE, 2021; ESE, 2016). Bu nedenle, tedavi planlamasında hasta yaş grubu, travma öyküsü, kök gelişim durumu ve klinik erişim olanakları gibi bireysel faktörlerin dikkate alınması önemlidir.

Klinik olarak, MTA ile desteklenmiş rejeneratif endodontik tedaviler, genç hastalarda vitaliteyi yeniden kazandırmak, yapısal bütünlüğü korumak ve uzun dönem prognozu iyileştirmek adına güvenilir bir alternatiftir. Ancak tedavi sonrası renklenme, kanal obliterasyonu veya başarısız revaskülarizasyon gibi komplikasyonların da göz önünde bulundurulması gereklidir (11).

Sonuç olarak, rejeneratif endodonti günümüzün en umut vadeden minimal invaziv biyolojik tedavi yaklaşımlarından biri olarak gelişimini sürdürmektedir. MTA gibi biyolojik temelli materyallerin etkin kullanımı, bu prosedürlerin başarısını ve klinik kabulünü artıracaktır. Gelecekte yapılacak prospektif, randomize, uzun takipli klinik araştırmalar; bu alandaki bilgi birikimini artıracak ve uygulama standartlarını daha net belirleyecektir.

Teşekkür
Bu bildirinin hazırlanmasında katkı sunan vaka raporları, sistematik derlemeler ve güncel literatürden elde edilen bilimsel veriler için teşekkür eder; klinik uygulamada bu bilgilerin rehber olmasını temenni ederim.

Kaynakça

1.Alfahadi, A., Almutairi, M., Alotaibi, N., & Alshahrani, A. (2022). Clinical outcomes of regenerative endodontic procedures: A retrospective analysis. *Journal of Endodontics, 48*(4), 512–520.

2.American Association of Endodontists. (2021). *Clinical considerations for a regenerative procedure*. https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/regenerative-endodontics/

3.Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology, 18*(3), 134–137.

4.Camilleri, J. (2008). Evaluation of the chemical properties of two commercial and two experimental root-end filling materials. *International Endodontic Journal, 41*(10), 857–867.

5.European Society of Endodontology. (2016). European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *International Endodontic Journal, 49*(8), 717–723.

6.Galler, K. M., D'Souza, R. N., Hartgerink, J. D., & Schmalz, G. (2011). Scaffolds for dental pulp tissue engineering. *Advances in Dental Research, 23*(3), 333–339.

7.Galler, K. M., Widbiller, M., & Buchalla, W. (2022). A critical analysis of clinical research methods to study regenerative endodontics. *International Endodontic Journal, 55*(4), 311–330.

8.Han, L., Okiji, T., & Okawa, S. (2015). Evaluation of calcium-releasing and apatite-forming abilities of fast-setting calcium silicate–based endodontic materials. *International Endodontic Journal, 48*(2), 124–131.

9.Jeeruphan, T., Jantarat, J., Yanpiset, K., Suwannapan, L., Khewsawai, P., & Hargreaves, K. M. (2012). Mahidol study 1: Comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: A retrospective study. *Journal of Endodontics, 38*(10), 1330–1336.

10.Kim, S. G., Malek, M., Sigurdsson, A., Lin, L. M., & Kahler, B. (2018). Regenerative endodontics: A comprehensive review. *International Endodontic Journal, 51*(12), 1367–1388.

11.Murray, P. E. (2022). Mechanisms of pulp regeneration. In *Regenerative Endodontics: A Guide for the Clinician*(pp. 77–93). Springer.

12.Nosrat, A., Seifi, A., Asgary, S., & Torabinejad, M. (2019). Regenerative endodontic treatment: A prospective, long-term clinical study. *Journal of Endodontics, 45*(8), 1045–1054.

13.Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: A comprehensive literature review—Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *Journal of Endodontics, 36*(3), 400–413.

14.Rafter, M. (2005). Apexification: A review. *Dental Traumatology, 21*(1), 1–8.

15.Torabinejad, M., Nosrat, A., & Verma, P. (2017). Regenerative endodontic treatment of mature teeth with necrotic pulp and apical periodontitis: A review of the literature. *Journal of Endodontics, 43*(7), 1055–1060.

16.Zbańska, M., Waszkowiak, K., Surdacka, A., & Piatek, D. (2021). Evaluation of the physicochemical and biological properties of MTA-based materials used in regenerative endodontics. *Materials, 14*(5), 1137.

Presentation ID / Sunum No= 128

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-3725-1073 / 0009-0003-3810-4817

Çocuk Hastada Ossifiye Pyojenik Granülom: Nadir Bir Olgu

Arş. Gör. Aliye DOĞRU[1], Dr. Öğr. Gör. Muhammed Said Altun[2]

[1]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, aliye.dogru@mku.edu.tr
[2]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, msa.said94@gmail.com

Özet

Amaç: Bu çalışmada, 14 yaşında sistemik olarak sağlıklı bir çocuk hastada, mandibular sol birinci molar dişin lingualinde gelişen ossifiye pyojenik granülom olgusunun klinik ve histopatolojik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır. Olgu: Hasta, yaklaşık 2 cm boyutlarında, kırmızı-pembe renkli, pedinküllü ve kolay kanayan bir yumuşak doku büyümesi şikâyetiyle kliniğimize başvurmuştur. Lezyonun başlangıç zamanı net olarak bilinmemektedir. Ağrı mevcut değildir; ancak yemek yerken rahatsızlık hissi bildirilmiştir. Klinik muayenede 36 numaralı dişin lingualinde lezyon saptanmış, radyolojik değerlendirmede herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Yöntem: İlgili bölge lokal infiltrasyon anestezisiyle izole edilmiştir. Lezyon, çevre dokulardan güvenli sınırlarla ayrılarak cerrahi olarak tamamen eksize edilmiştir. Hemostaz sağlandıktan sonra cerrahi alan primer olarak sütüre edilmiştir. Hastaya işlem sonrası analjezik reçete edilmiş ve ağız hijyeni konusunda bilgilendirme yapılmıştır. Eksize edilen doku, formalin içinde histopatolojik incelemeye gönderilmiştir. Bulgular: Makroskobik olarak ülseratif yüzeyli olan lezyonda, histopatolojik incelemede yoğun granülasyon dokusu, belirgin vaskülarizasyon ve yaygın ossifikasyon odakları saptanmış; bulgular ossifiye pyojenik granülom tanısını desteklemiştir. Sonuç: Ossifiye pyojenik granülom, klasik pyojenik granüloma benzer klinik özellikler gösterse de ossifikasyon içeriği nedeniyle ayırıcı tanıda dikkat gerektiren nadir bir varyanttır. Çocuk hastalarda oldukça seyrek görülür. Bu olgu, benzer klinik durumlarda ossifiye pyojenik granülomun da ayırıcı tanıya dahil edilmesi gerektiğini vurgulamakta; erken tanı ve cerrahi eksizyonun etkin sonuç sağladığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ossifiye pyojenik granülom, çocuk hasta, oral patoloji, reaktif lezyon, cerrahi eksizyon

Giriş

Pyojenik granülom, oral mukozanın reaktif lezyonları arasında sık karşılaşılan, benign bir oluşumdur. Genellikle iyi sınırlı, hiperemik, hızlı büyüyen ve travmaya yatkın bir kitle şeklinde izlenir. Etiyopatogenezinde travma, kronik irritasyon, hormonal değişiklikler ve bazı ilaçların rol oynadığı düşünülmektedir[1]. Histolojik olarak yoğun kapiller damar ağı, ödemli stroma ve inflamatuar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir[2].

Pyojenik granülom en çok gingival bölgede görülür; özellikle maksiller anterior bölgede daha yaygındır[4]. Kadınlarda ve genç bireylerde görülme sıklığı daha fazladır. Gebelik döneminde ortaya çıkan formu ise "gravidik pyojenik granülom" olarak adlandırılır[5].

Literatürde pyojenik granülomun bazı nadir varyantları da tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan ossifiye pyojenik granülom, klasik pyojenik granülom ile benzer klinik özellikler göstermesine rağmen, içerdiği ossifikasyon odakları nedeniyle histolojik olarak ayrılmaktadır[6]. Bu özellik, ayırıcı tanı sürecinde güçlük yaratmakta ve ossifiye pyojenik granülomun diğer bazı reaktif ya da neoplastik lezyonlarla karıştırılmasına neden olabilmektedir[7]. Özellikle periferik ossifiye fibroma ve periferik dev hücreli granülom gibi lezyonlarla histopatolojik benzerlik göstermektedir.

Ossifiye pyojenik granülom oldukça nadir bir varyanttır ve şimdiye kadar bildirilen olguların büyük kısmı erişkin bireylerde görülmüştür[8]. Çocuk hastalarda bildirilen vaka sayısı ise son derece sınırlıdır ve mevcut olguların çoğu da gingival yerleşimli lezyonlardır[9]. Bu durum, çocukluk döneminde karşılaşılan vasküler reaktif lezyonların değerlendirilmesinde, ossifikasyon içeriğine sahip olabilecek varyantların da dikkate alınmasını gerekli kılmaktadır.

Bu bildiride, 14 yaşında sistemik olarak sağlıklı bir çocuk hastada mandibular sol birinci molar dişin lingualinde gelişen ossifiye pyojenik granülom olgusu sunulmakta; klinik, cerrahi ve histopatolojik özellikleriyle birlikte literatürle karşılaştırmalı şekilde değerlendirilmektedir.

Olgu sunumu

On dört yaşında, sistemik olarak sağlıklı erkek hasta, mandibular sol birinci molar dişin lingualinde yer alan yumuşak doku büyümesi nedeniyle Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü'ne başvurdu. Hastanın ana şikâyeti yemek yerken oluşan rahatsızlık hissiydi. Lezyonun ne zaman başladığına dair net bir bilgi verilememekle birlikte, son haftalarda fark edilir şekilde büyüdüğü öğrenildi. Ağrı öyküsü bulunmamaktaydı.

Klinik muayenede yaklaşık 2 cm çapında, kırmızı-pembe renkli, pedinküllü, ülseratif yüzeyli ve kolay kanayan bir yumuşak doku lezyonu tespit edildi. Lezyon mandibular sol birinci molar dişin lingual yüzeyine bitişik olarak konumlanmıştı. Palpasyonda yumuşak kıvamlı, mobil ve çevre dokularla kısmen bağlantılı olduğu gözlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Lezyonun klinik görünümü (yaklaşık 2 cm çapında, pedinküllü ve hiperemik yapı)

Radyolojik değerlendirme amacıyla alınan panoramik radyografi ve konik ışınlı tomografi görüntülerinde ilgili bölgede kemik yapı içerisinde herhangi bir rezorptif değişiklik, mineralize yapı ya

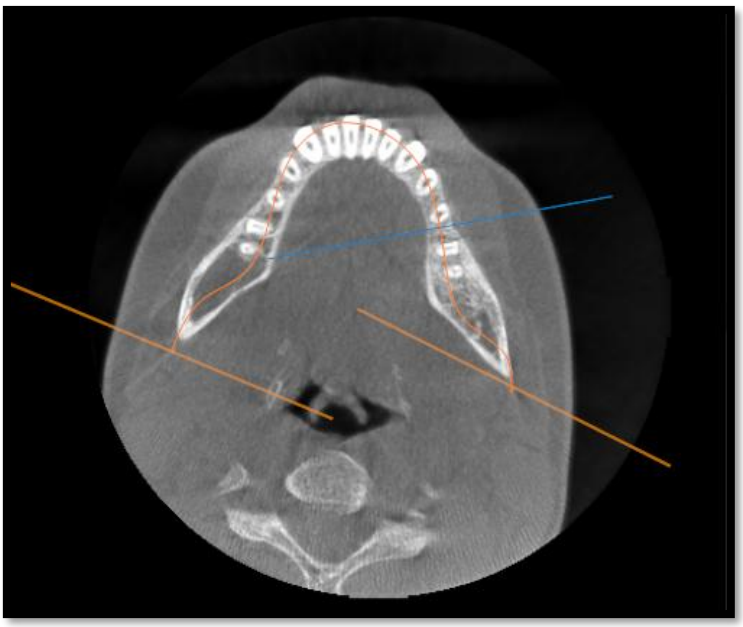
da radyoopasiteye rastlanmadı. Kortikal kemik bütünlüğü korunmuş olarak değerlendirildi**.** Bu bulgular doğrultusunda lezyonun yumuşak doku kaynaklı ve reaktif karakterli olabileceği düşünüldü (Şekil 2).



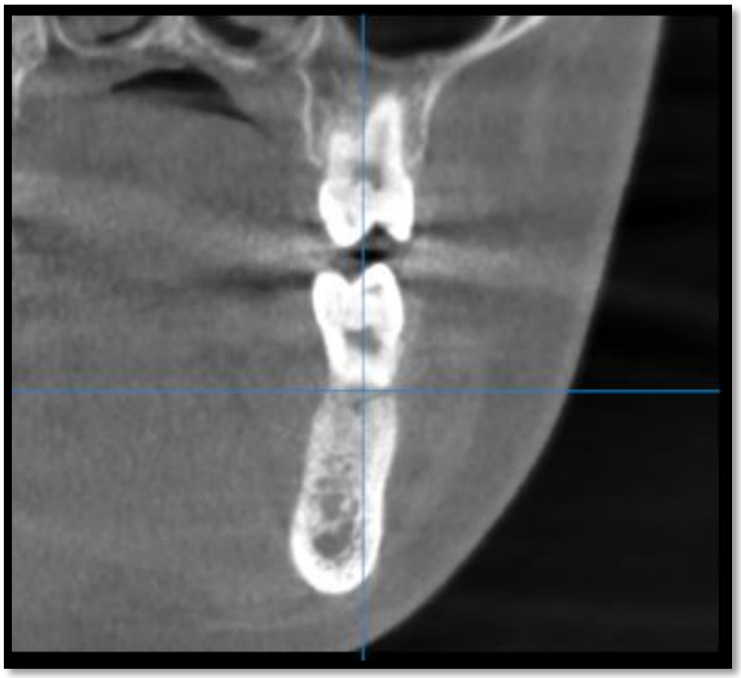
Şekil 2. İlgili bölgenin panoramik radyografisi – kemik yapıda patoloji izlenmemektedir.



Şekil 3. BT 3D rekonstrüksiyon görüntüsünde mandibular posterior bölgenin lateral görünümü**.**



Şekil 4. BT aksiyel kesitte mandibular ark yapısı görülmektedir. Kortikal yapılarda destrüksiyon izlenmemiştir.



Şekil 5. BT koronal kesit görülmektedir. Kemik yapılarda rezorptif değişiklik saptanmamıştır.

Lokal infiltrasyon anestezisi altında lezyon, çevre dokulardan güvenli sınırlar ile ayrılarak cerrahi olarak tamamen eksize edildi. Hemostaz sağlandı. Cerrahi sonrası analjezik tedavi düzenlendi ve hastaya ağız hijyenine yönelik bilgilendirme yapıldı. Eksize edilen doku, histopatolojik inceleme amacıyla %10'luk formalin içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

Histopatolojik inceleme sonucunda; ülseratif yüzeyli granülasyon dokusu içerisinde yoğun inflamatuar hücre infiltrasyonu, belirgin kapiller vaskülarizasyon ve yaygın ossifikasyon odakları saptandı. Ayrıca, fibroblastik proliferasyon ve yer yer reaktif kemik trabeküllerine benzer yapılar izlendi. Bu bulgular doğrultusunda lezyon, **ossifiye pyojenik granülom** olarak tanımlandı.

Cerrahi sonrası takip sürecinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. İyileşme sorunsuz olarak tamamlandı ve klinik kontrollerde nüks gözlenmedi (Şekil 6).



Şekil 6. Cerrahiden sonraki 1 aylık kontrol görüntüsü – iyileşme tamamlanmış, nüks izlenmemektedir.

Tartışma

Pyojenik granülom, oral mukozada sık karşılaşılan, benign ve reaktif karakterli bir yumuşak doku lezyonudur. Genellikle lokal travma, kronik irritasyon, hormonal değişiklikler veya bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişir[1]. Klinik olarak genellikle hızlı büyüyen, kırmızı-pembe renkli, pedinküllü veya sessil yapıda ve kolay kanayan bir proliferatif kitle şeklinde görülür[2]. En sık olarak anterior maksiller gingiva bölgesinde lokalize olur[3].

Pyojenik granülomun nadir görülen bir varyantı olan ossifiye pyojenik granülom, klasik formdan farklı olarak granülasyon dokusu içinde ossifikasyon odakları içermesi ile ayırt edilir[4]. Histopatolojik olarak ülseratif yüzeyli granülasyon dokusu içinde belirgin kapiller damar proliferasyonu, yoğun inflamatuar hücre infiltrasyonu ve reaktif kemik benzeri trabeküler yapılar izlenir[5]. Regezi ve Sciubba'ya göre bu tip ossifikasyon içeren varyantlar, lezyonun biyolojik davranışını ve tanı sürecini doğrudan etkileyebilmektedir[6].

Ayırıcı tanı, ossifiye pyojenik granülomun klinik olarak birçok lezyona benzer özellikler göstermesi nedeniyle oldukça önemlidir. En sık karışabileceği lezyonlardan biri periferik ossifiye fibromadır. Bu lezyon da ossifiye yapılar içermekle birlikte daha fibröz stroma gösterir, daha yavaş büyür ve genellikle gingivada lokalizedir[7]. Periferik dev hücreli granülom, çok çekirdekli dev hücreler içeren reaktif bir lezyondur. Radyografide bazen kemik rezorpsiyonu ile birlikte görülebilir ve genellikle mor-kırmızı renkte, geniş tabanlıdır[8].

Travmatik fibroma ve kalsifiye inflamatuar fibroz hiperplazi, mekanik irritasyona bağlı gelişen lezyonlardır. Klinik olarak pedinküllü görünebilirler; ancak ossifikasyon içermezler ve histopatolojik olarak vasküler komponentten yoksundurlar[9]. Ayrıca, hemanjiyom da ayırıcı tanıda düşünülmelidir; çünkü oldukça vasküler yapıya sahip, yumuşak, kolay kanayan ve bazen benzer görünüme sahip lezyonlardır[10].

Juvenil ossifiye fibroma, özellikle çocuk ve genç bireylerde görülebilen, hızlı büyüyen, iyi sınırlı ancak agresif davranış gösterebilen bir tümördür. Radyolojik olarak ekspansiyon, kistik görünüm ve yer değiştirme gibi bulgularla karakterizedir ve bu özellikleri ile ossifiye pyojenik granülomdan ayrılır[11].

Bu bildiride sunulan hasta, 14 yaşında olması ve lezyonun mandibular posterior bölgede lokalize olması açısından dikkat çekici özellikler taşımaktadır. Literatürde bildirilen ossifiye pyojenik granülom olgularının çoğu erişkin bireylerde ve anterior bölgede yer alırken, çocuk yaş grubunda ve posterior lokalizasyonda bildirilen vaka sayısı oldukça sınırlıdır[12]. Ayrıca, klinik olarak tipik bir pyojenik granülom görünümüne sahip olan bu lezyon, ancak histopatolojik inceleme sonucunda ossifiye varyant olarak tanımlanabilmiştir.

Tedavi literatürle uyumlu olarak cerrahi eksizyon ile gerçekleştirilmiştir. Eksizyon sonrası iyileşme sorunsuz seyretmiş ve klinik takiplerde nüks izlenmemiştir. Tam cerrahi eksizyon uygulanan olgularda nüks oranının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir[13].

Bu vaka, ossifiye pyojenik granülomun sadece erişkinlerde değil, çocuk hastalarda da görülebileceğini göstermekte; klinik olarak benign ve tanıdık görünen yumuşak doku lezyonlarında bile histopatolojik doğrulamanın önemini vurgulamaktadır.

Sonuç

Ossifiye pyojenik granülom, klasik pyojenik granüloma benzer klinik özellikler gösteren ancak histopatolojik olarak farklılaşan nadir bir lezyon varyantıdır. Özellikle çocuk hastalarda görülme sıklığı son derece düşük olan bu lezyon, ayırıcı tanıda sıklıkla göz ardı edilebilmektedir. Sunulan bu vaka hem yaş grubu hem de posterior lokalizasyon açısından dikkat çekici özellikler taşımaktadır.

Klinik olarak benign ve tanıdık görünüm sergileyen yumuşak doku lezyonlarında, ossifikasyon içeriği gibi atipik histolojik bulguların varlığı göz önünde bulundurulmalı; kesin tanı için her zaman histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Erken tanı ve tam cerrahi eksizyon, başarılı tedavi ve nükssüz takip süreci açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynakça

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 4th ed. Elsevier; 2016.
2. Kamal R, Dahiya P, Puri A. Oral pyogenic granuloma: Various concepts of etiopathogenesis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(1):79–82.
3. Yuan K, Jin YT, Lin MT. Expression of Tie2, angiopoietin-1, angiopoietin-2, and angiopoietin receptors in pyogenic granuloma of the human gingiva implicates their roles in inflammatory angiogenesis. *J Periodontol*. 2000;71(5):702–708.
4. Buchner A, Calderon S, Ramon Y. Localized hyperplastic lesions of the gingiva: a clinicopathological study of 302 lesions. *J Periodontol*. 1977;48(2):101–104.
5. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 7th ed. Elsevier; 2017.
6. Daley TD, Wysocki GP, Wysocki PD, Wysocki DM. Peripheral ossifying fibroma: a clinical evaluation of 134 pediatric cases. *Pediatr Dent*. 1991;13(5):297–300.
7. Katsikeris N, Kakarantza-Angelopoulou E, Angelopoulos AP. Peripheral ossifying fibroma: Clinicopathologic study of 14 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985;43(6):415–419.
8. Naderi NJ, Eshghyar N, Ashraf MJ. Reactive lesions of the oral cavity: A retrospective study on 2068 cases. *Dent Res J*. 2012;9(6):725–730.
9. Mighell AJ, Robinson PA, Hume WJ. Pyogenic granuloma: correlation of clinical and histological features. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995;33(4):245–248.
10. Kwon YD, Kim DK, Park YW, Jung YK. Ossifying pyogenic granuloma of the maxillary gingiva in a child: A case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(1):37–41.
11. Chrcanovic BR, Gomez RS. Pyogenic granuloma in oral cavity: a retrospective study of 244 cases in a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(3):e346–e351.

12. Effiom OA, Adeyemo WL, Soyele OO. Focal reactive lesions of the gingiva: An analysis of 314 cases at a tertiary health institution in Nigeria. *Niger Med J*. 2011;52(1):35–40.
13. Bhaskar SN, Jacoway JR. Peripheral giant cell granuloma: Report of 50 cases. *J Am Dent Assoc*. 1966;73(6):1322–1325.
14. Eversole LR, Rovin S. Reactive lesions of the gingiva. *J Oral Pathol*. 1972;1(1):30–38.
15. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(8):828–835.

Presentation ID / Sunum No= 129

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0008-0555-0251

Laminate Veneer Preparasyonunda Farklı İntraoral Tarayıcıların Doğruluğu ve Hassasiyetinin Karşılaştırılması

Arş. Gör. Asena Şeyma Karartı[1], Arş.Gör. Merve Akbulut[1], Doç.Dr. Ülkü Tuğba Kalyoncuoğlu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu in vitro çalışmanın amacı, klinik uygulamalarda yaygın olarak tercih edilen iki farklı intraoral tarayıcının laminate veneer preparasyonu sonrası elde edilen dijital ölçümlerinin doğruluk ve hassasiyet düzeylerini değerlendirmek ve bu ölçümleri laboratuvar tipi bir tarayıcıdan elde edilen referans verilerle karşılaştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Laminate veneer preparasyonlu 11 numaralı akrilik fantom dişin (MOD tooth 11 prep. veneer tetric A2; Ivoclar Vivadent) insizalde ve orta üçlüde 1mm, kolede 0.5 mm kesim derinliği bulunmaktadır. Bu diş doğal diş arkını simüle etmek amacıyla bir fantom çeneye entegre edilmiştir. Bu model, iki farklı intraoral tarayıcı (TRIOS 5; 3Shape A/S ve i700; Medit) ile, her biri için 15'er kez taranmıştır. Aynı model ayrıca bir laboratuvar A/S tarayıcısı (E3; 3Shape) ile taranarak elde edilen veri "referans ölçüm" olarak kabul edilmiştir. Tüm dijital taramalar STL (standard tessellation language) formatında dışa aktarılmış ve CloudCompare adlı yazılım kullanılarak üç boyutlu yüzey karşılaştırmaları yapılmıştır. Her tarama seti, referans ölçüm ile hizalanarak kök ortalama kare (RMS) değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için, bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır (α=0.05). Bulgular: RMS analizine göre TRIOS 5 tarayıcısı, Medit i700 tarayıcısına kıyasla daha düşük ortalama sapma değerine sahiptir (TRIOS 5: 0.290, Medit: 0.373). Elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.110$). Sonuç: Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, TRIOS 5 tarayıcısının daha düşük RMS değerleri göstermesi, klinik uygulamalarda bu cihazın daha yüksek yüzey uyumu potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, özellikle yüksek hassasiyet gerektiren laminate restorasyonları gibi uygulamalarda, tarayıcı seçiminde TRIOS 5'in tercih edilmesinin avantaj sağlayabileceğine işaret etmektedir. Gelecekte, farklı diş bölgeleri, preparasyon tipleri ve klinik şartlar altında yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Laminate Veneer, Dijital Ölçü, Ağız İçi Tarayıcı

Comparison of the Accuracy and Precision of Different Intraoral Scanners in Laminate Veneer Preparation

Abstract

Objective: The aim of this *in vitro* study is to evaluate the accuracy and precision levels of digital measurements obtained after laminate veneer preparation using two different intraoral scanners commonly preferred in clinical applications, and to compare these measurements with reference data obtained from a laboratory-type scanner. Materials and Methods: The acrylic phantom tooth number 11 with laminate veneer preparation (MOD tooth 11 prep. veneer tetric A2; Ivoclar Vivadent) has a preperation depth of 1mm at the incisal and middle thirds, and 0.5mm at the cervical part. This tooth has been integrated into a phantom jaw to simulate the natural dental arch. This model has been scanned 15 times each with two different intraoral scanners (TRIOS 5; 3Shape A/S and i700; Medit). The same model was also scanned with a laboratory A/S scanner (E3; 3Shape), and the data obtained from this scan was considered the "reference measurement." All digital scans were exported in STL (standard tessellation language) format and three-dimensional surface comparisons were made using the software called CloudCompare. Each scan set was aligned with the reference measurement, and root mean square (RMS) values were calculated. For statistical analysis, an independent samples t-test was applied (α=0.05). Results: According to the RMS analysis, the TRIOS 5 scanner has a lower average deviation value compared to the Medit i700 scanner (TRIOS 5: 0.290, Medit: 0.373). The obtained difference was not statistically significant ($p = 0.110$). Conclusion: Although no statistically significant difference was found, the lower RMS values of the TRIOS 5 scanner suggest that this device may have a higher surface compatibility potential in clinical applications. These findings suggest that the preference for the TRIOS 5 scanner in applications requiring high precision, such as laminate restorations, may provide an advantage in scanner selection. In the future, comprehensive studies need to be conducted under different dental regions, preparation types, and clinical conditions.

Giriş

Son yıllarda, hastaların estetik diş hekimliğine olan ilgisi belirgin şekilde artmıştır. Diş beyazlatma, ortodontik dental tedaviler ve laminate veneer restorasyonlar gibi estetik dental tedaviler, günümüzde hastalar tarafından daha sık talep edilmektedir.[1] Anterior dişlerin restorasyonu, klinik açıdan önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Diş hekimleri, hastaların yüksek estetik beklentilerini karşılamak ve materyallerin optik ile mekanik özelliklerine bağlı teknik sorunları aşmak zorundadır; aynı zamanda her vakada mümkün olan en koruyucu tedavi yaklaşımını benimsemelidir.[2] Kompozit rezinler ve seramikler anterior restorasyonlarda yaygın olarak tercih edilmekle birlikte[3], kompozit rezinlerin yüzey aşınması, pürüzlülük, renklenme ve zamanla renk değişimi gibi belirli sınırlamaları bulunmaktadır.[4] Bu sınırlamalar nedeniyle, özellikle estetik ve dayanıklılık gerektiren vakalarda porselen lamine veneerlerin kullanımı giderek artmış ve klinik uygulamada tercih edilen restoratif seçeneklerden biri haline gelmiştir.

1980'lerin başından itibaren kullanıma sunulan anterior porselen lamine veneerler, estetik ve fonksiyonel dental problemlerin minimal invaziv yaklaşım ile tedavisinde tercih edilen etkili restoratif seçenekler arasında yer almaktadır. Seramik materyallerdeki teknolojik ilerlemeler ile adeziv bağlayıcı sistemlerdeki gelişmeler, bu restorasyonların komplikasyon oranlarının azalmasına ve uzun dönem klinik başarısının artmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur.[5,6]

Özellikle üst lateral dişlerde görülen konik veya "peg-shaped" morfolojiler, estetik açıdan dikkat çeken boşluklara ve gülüşte uyumsuzluğa neden olmaktadır.[7] Maksiller orta hat diasteması (MMD), hastaların sıkça dile getirdiği önemli bir estetik sorundur. Diastema kapatımı için estetik tedavi, klinik uygulamada çeşitli zorluklar içermektedir. Bu problemlerin çözümünde tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri, porselen laminate veneerlerdir.[8] Preparasyon gereksinimi olmadan ya da minimal preparasyon ile

uygulanabilmeleri nedeniyle diş dokusunu koruyan etkili ve konservatif bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Son yüzyılda, dental restorasyonlar ve protezlerin üretiminde çeşitli üretim teknikleri kullanılmıştır. Dental seramik restorasyonlar söz konusu olduğunda, kullanılan üretim teknolojileri genel olarak iki ana gruba ayrılabilir: Konvansiyonel üretim ve dijital iş akışı. Dijital iş akışı başlangıçta hem hasta hem de hekim için daha konforlu işlemler sunmak, hem de insan hatasını azaltarak daha hassas restorasyonlar elde etmek amacıyla geliştirilmiştir.[9]

Bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM) teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde laminate veneerler; lösit ve lityum disilikatla güçlendirilmiş seramik presleme yöntemlerine ek olarak, eksiltmeli üretim (SM) veya eklemeli üretim (AM) teknolojileri ile de üretilebilmektedir.[10,11] Eklemeli üretim yönteminin maliyet etkinliği ve malzeme israfını azaltması, üç boyutlu (3B) olarak daimi laminate veneer üretiminde eksiltmeli yönteme göre çeşitli avantajlar sunabilir.[10] Eklemeli yöntemin bir avantajı da kırılgan malzemelerin frezelenmesi sırasında oluşabilecek kırık, çatlama veya kenar ufalanması gibi restorasyon marjinlerindeki hasarların azaltılabilmesidir.[12]

Laminate veneer restorasyonlarının uzun dönem klinik başarısı büyük ölçüde marjinal ve internal uyumlarına bağlıdır. Bu nedenle, restorasyonların üretiminde kullanılan ölçü yöntemlerinin doğruluğu ve güvenilirliği, klinik sonuçların öngörülebilirliği açısından kritik bir rol oynamaktadır. [13]

Diş hekimliğinde ölçü yöntemlerinin doğruluğu, bir ölçüm sisteminin genel performansını tanımlayan iki temel parametre ile değerlendirilir: **Trueness** (doğruluk) ve **precision** (hassasiyet). *Trueness*, ölçüm yönteminin referans geometriye olan ortalama sapmasını ifade eder ve sistematik hataları yansıtır. *Precision* ise aynı koşullarda tekrarlanan ölçümler arasındaki varyasyonu, yani ölçüm sonuçlarının birbirine olan tutarlılığını gösterir.[14]

Konvansiyonel ölçülerin doğruluğu genellikle alçı modeller üzerinden gerçekleştirilen **doğrusal mesafe ölçümleri** ile değerlendirilir. Bu yöntem, ölçülerin belirli referans noktaları arasındaki mesafelerdeki sapmaları ortaya koymak için kullanılır. Ancak bu yaklaşım, yalnızca birkaç noktasal ölçümle sınırlı kalması nedeniyle ölçüm alanındaki geometrik doğruluğu tam anlamıyla yansıtamayabilir.[14]

Konvansiyonel ölçü yöntemlerinde sıklıkla karşılaşılan kullanıcıya bağlı hatalar, ölçü materyalinin deformasyonu, boyutsal stabilite sorunları ve sınırlı tekrarlanabilirlik gibi kısıtlılıkları minimize etmek ve daha yüksek doğruluk ile hassasiyet elde edebilmek amacıyla, dijital ölçüm sistemleri olan intraoral tarayıcıların klinik kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.[15]

İntraoral tarayıcılar (IOS'lar), ağız içindeki diş ve yumuşak dokuların üç boyutlu (3B) dijital modelini oluşturan cihazlardır. Bu tarayıcılar, taranacak yüzeye lazer ya da özel yapılandırılmış bir ışık yansıtır ve bu ışığın yansımasını yakalayan sensörler sayesinde 3B görüntü elde edilir. Bu görüntüler, cihazın yazılımı tarafından işlenerek dijital bir yüzey modeli haline getirilir. Ancak piyasada farklı nesillere ait çok sayıda IOS sistemi bulunduğu için, doğru cihazı seçmek kolay değildir. IOS sistemleri arasında; tarama doğruluğu, hangi işlemler için uygun olduğu (örneğin ortodonti, inley, onley, laminate veneer, kuron gibi restoratif işlemler, oklüzal apareyler veya implant cerrahi rehberleri) ve diş yüzey detaylarını ne kadar net aktarabildiği gibi önemli farklar vardır.[16]

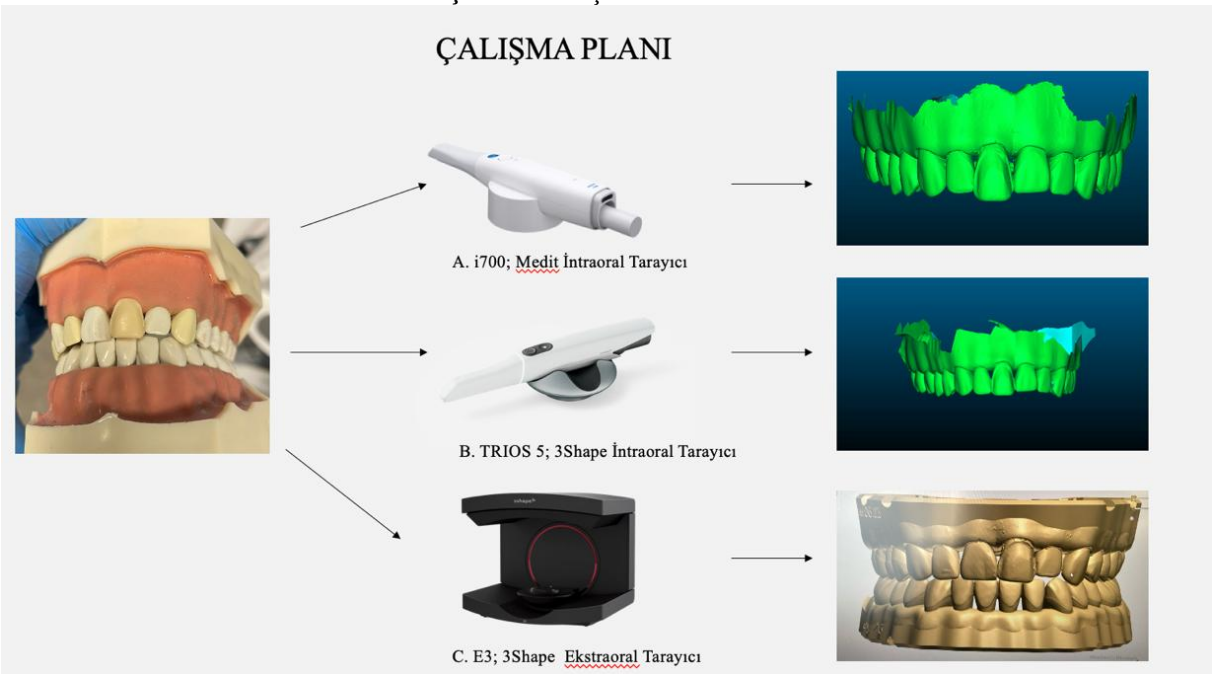
Farklı intraoral tarayıcılarla taranan laminate veneer preparasyonlarının doğruluk ve hassasiyetini karşılaştıran çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle, bu *in vitro* çalışmanın amacı, piyasada yayın olarak kullanılan 2 farklı IOS cihazı kullanılarak elde edilen doğrudan dijital ölçüler ile ekstra oral tarayıcıyla laboratuvar ortamında oluşturulan rehber ölçünün arasındaki uyumu, yüzey alanı açısından doğruluğu ve hassasiyeti karşılaştırmaktır. Tercih edilen değerlendirme yöntemi alınan ölçülerin referans ölçü ile Cloud Compare isimli programda çakıştırılarak kök ortalama kare (RMS) değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, laminate veneer preparasyonu yapılmış 11 numaralı akrilik fantom diş (MOD tooth 11 prep. veneer tetric A2; Ivoclar Vivadent),doğal kontakt noktalarını simüle etmek amacıyla üst çene eğitim modeline (Frasaco, Henry Schein Dental, Almanya) entegre edilmiştir.(Şekil 1) Preparasyon derinliği insizal ve orta üçlü bölgelerde 1 mm, köle bölgesinde ise 0.5 mm olarak standardize edilmiştir. İki farklı intraoral tarayıcı (TRIOS 5; 3Shape A/S ve i700; Medit) kullanılarak her bir tarayıcı ile üretici talimatlarına uygun şekilde aynı model üzerinden 15'er adet tarama gerçekleştirilmiştir (Şekil 2).



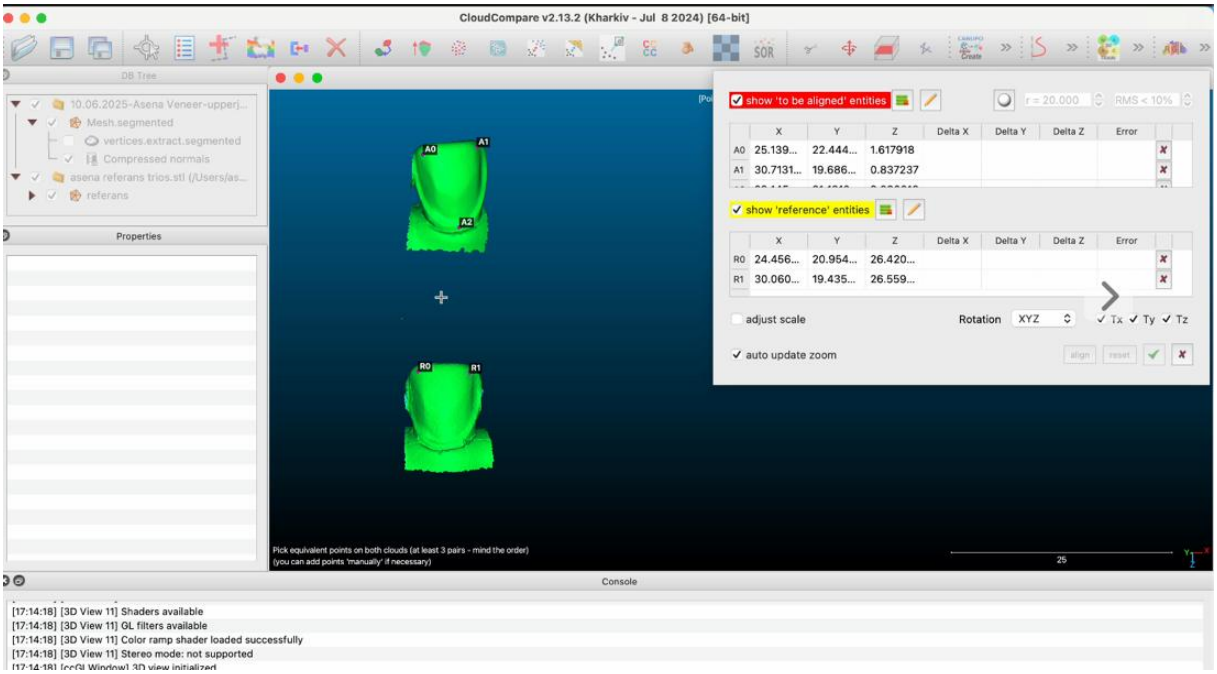
Şekil 1: Oluşturulan model



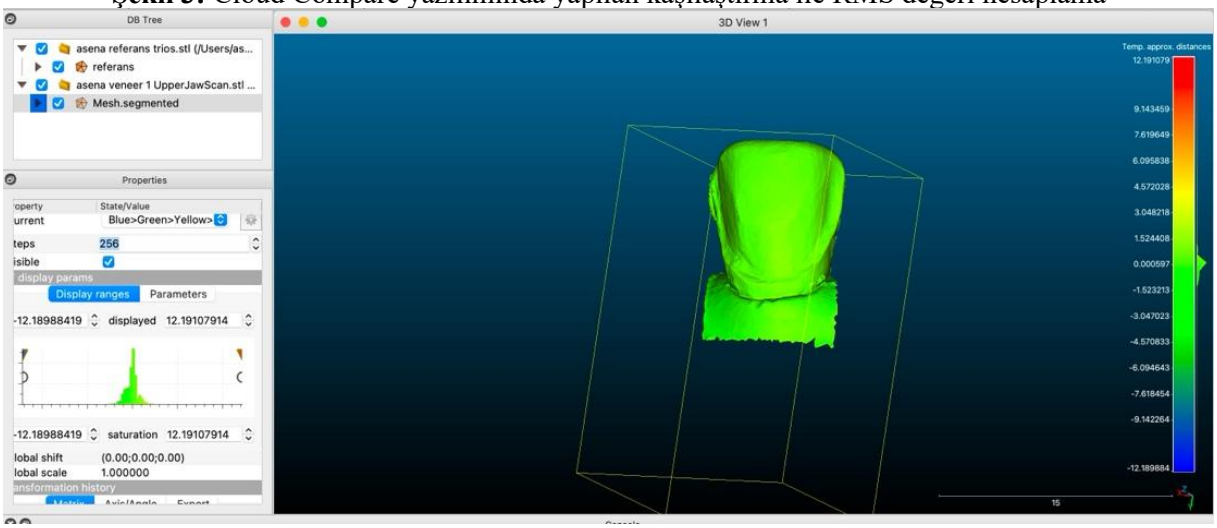
Şekil 2: Yapılan taramalara ait şema

Tarama sayıları, G*Power programında yapılan güç analizine göre belirlenmiştir (ANOVA: fixed effects, omnibus, one-way; etki büyüklüğü: 0.7; güç: %95). Aynı model, bir laboratuvar tarayıcısı (E3; 3Shape A/S) ile de taranmış ve bu veri "referans ölçüm" olarak kabul edilmiştir. Elde edilen tüm üç boyutlu modeller, standard tessellation language (STL) formatında dışa aktarılmış ve yüzey karşılaştırmaları için CloudCompare yazılımı kullanılmıştır.(Şekil 3) Her bir tarama, referans ölçüm ile hizalanmadan önce insizal bölgede 2, orta üçlü ve kole bölgesinde 1 olmak üzere sabit anatomik noktalar belirlenmiştir. Bu hizalama sonrası her tarama için kök ortalama kare

(RMS) değerleri hesaplanmıştır. Ölçümlerin hacimsel karşılaştırması amacıyla histogram analizi de yapılmıştır (Şekil4).



Şekil 3: Cloud Compare yazılımında yapılan kaşılaştırma ile RMS değeri hesaplama



Şekil 4: Taramaların yüzey karşılaştırması sonucu elde edilen histogram

Toplamda elde edilen 30 adet ölçümden, Medit i700 ile alınanlar "Medit", TRIOS 5 ile alınanlar ise "Trios" olarak adlandırılmış ve 15'er örnekten oluşan iki grup oluşturulmuştur (N=30). İstatistiksel analizler için **JASP** yazılımı kullanılmıştır. Öncelikle verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile, varyans homojenliği ise Levene's testi ile değerlendirilmiştir (Şekil 5A, 5B) Her iki grup için p-değerlerinin 0.05'in üzerinde olması (Medit: 0.684, TRIOS 5: 0.132), verilerin normal dağılım gösterdiğini ve varyansların homojen olduğunu göstermiştir.

Tablo1. İstatistik

Ölçüm Değeri (RMS)	Medit i700	TRIOS 5	Test İstatistiği	p-değeri
Ortalama ± SS	0.373 ± 0.140	0.290 ± 0.135	t(28) = 1.650	0.110
	p = 0.684	p = 0.132		

Shapiro–Wilk, Levene's p> 0.05

Bu koşullar altında bağımsız örneklem t-testi uygulanmış; TRIOS 5 tarayıcısının referans veriye kıyasla daha düşük ortalama RMS sapması gösterdiği belirlenmiştir (TRIOS 5: 0.290, Medit: 0.373). Elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p = 0.110$), hesaplanan Cohen's d değeri 0.603 olup orta düzeyde bir etki büyüklüğüne işaret etmektedir. Bu bulgu, TRIOS 5 tarayıcısının klinik uygulamalarda daha yüksek yüzey uyumu sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Tartışma ve sonuç

Bu çalışmada elde edilen bulgular, mevcut literatür ile büyük ölçüde uyumludur. TRIOS 5 tarayıcısının Medit i700'e kıyasla daha düşük RMS değerleri göstermesi, bu cihazın daha yüksek yüzey doğruluğu sunduğunu göstermektedir. Her ne kadar fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, Cohen's d etki büyüklüğünün orta düzeyde olması, bu farkın klinik açıdan dikkate değer olabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde bazı çalışmalar, intraoral tarayıcıların özellikle sabit protetik uygulamalarda değişen düzeylerde doğruluk gösterdiğini bildirmektedir. Mangano ve arkadaşları, yaptıkları bir in vitro çalışmada tam ark implant ölçülerinde 12 farklı intraoral tarayıcının doğruluğunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada değerlendirilen intraoral tarayıcılar arasında farklı düzeylerde doğruluk olduğunu bildirmişlerdir.[17] Alsayed ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada 10 farklı hastadan konvansiyonel yöntemle ölçü almış ve bu ölçüyü referans kabul ederek aynı hastadan iki farklı intraoral tarayıcı ile aldığı ölçüler ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak iki intraoral tarayıcının da konvansiyonel ölçüyle benzer doğrulukta olduğu bulunmuştur.[18] Nedelcu ve arkadaşları, 7 farklı intraoral tarayıcı sistemi ile konvansiyonel ölçüleri preparasyon, bitiş çizgisi ve genel doğruluk açısından değerlendirmiştir. IOS sistemleri,bitiş çizgilerini hem klinik hem de laboratuvar model doğruluğunda başarılı şekildeyeniden yaratabilmişlerdir ancak cihazlar arasında ve geleneksel ölçülerle karşılaştırıldığında farklılıklar görülmüştür.[19] Nagy ve arkadaşları ise bir çalışmada doğrusal birleştirme (stiching) hatalarının bulunmadığı laboratuvar tarayıcısıyla dijitalleştirilen ölçü ile karşılaştırma yaparak yedi farklı IOS'un doğruluğunu değerlendirmişlerdir.[20] Bunun sonucunda dolaylı dijitalleştirme yöntemlerinin bazı durumlarda daha yüksek doğruluk sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

Al-Dwairi ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da farklı intra oral tarayıcılar ile ekstraoral laboratuvar tarayıcısı kullanılarak üretilen seramik laminate veneer restorasyonlarının marjinal ve iç uyumları karşılaştırılmıştır. Elde ettikleri bulgular, IOS ve dolaylı dijitalleştirme tekniklerinin genel iç ve marjinal uyum açısından benzer performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular aynı zamanda marjinal boşluğun konumuna bağlı olarak IOS sistemlerinin performansında değişkenlik olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları da literatürde bildirilen eğilimle örtüşmektedir.[21]

Bu çalışmada kullanılan Cloud Compare yazılımı ile yüzey karşılaştırmalarının yapılması, elde edilen verilerin üç boyutlu değerlendirilmesine olanak sağlayarak analizin nesnelliğini artırmıştır. Ayrıca, laboratuvar ortamında kontrollü şartlarda yürütülen bu çalışmanın, klinik ortamda karşılaşılan tükürük, hareket artefaktı ve hasta kaynaklı varyasyonlar gibi faktörlerden etkilenmemesi, elde edilen sonuçların cihazlar arası karşılaştırma açısından daha güvenilir olmasına katkı sağlamıştır.

Bu in vitro çalışmada, iki farklı intraoral tarayıcı ile elde edilen dijital ölçümlerin laboratuvar tarayıcıya kıyasla gösterdiği uyum değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, TRIOS 5 tarayıcısı, Medit i700'e kıyasla daha düşük RMS değerleri göstermiş ve klinik açıdan daha yüksek doğruluk ve yüzey adaptasyonu potansiyeline sahip olduğu düşünülmüştür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, Cohen's d etki büyüklüğü orta düzeyde bulunmuştur ve bu, klinik karar verme sürecinde dikkate alınması gereken bir bulgudur. Sonuç olarak, özellikle yüksek hassasiyet gerektiren laminate veneer restorasyonları gibi uygulamalarda, TRIOS 5 tarayıcısının tercih edilmesi daha avantajlı olabilir. Gelecekte, farklı diş bölgeleri, preparasyon tipleri ve ağız içi çevre faktörlerini de içeren daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

1. Abbasi MS, Lal A, Das G, et al. Impact of social media on aesthetic dentistry: General practitioners' perspectives. Healthcare (Basel). 2022;10(10):2055.

2. Ojeda GD, Bresser RA, Wendler M, Gresnigt MM. Ceramic partial laminate veneers in anterior teeth: A literature review. J Prosthodont Res. 2023;68(2):246-254.

3. Hardan L, Mancino D, Bourgi R, et al. Treatment of tooth wear using direct or indirect restorations: a systematic review of clinical studies. Bioengineering (Basel). 2022;9(8):346.

4. Antonson SA, Yazici AR, Kilinc E, Antonson DE, Hardigan PC. Comparison of different finishing/polishing systems on surface roughness and gloss of resin composites. J Dent. 2011;39:e9-e17.

5. Layton D, Walton T. An up to 16-year prospective study of 304 porcelain veneers. Int J Prosthodont. 2007;20(4):389-396.

6. Beier US, Kapferer I, Burtscher D, Dumfahrt H. Clinical performance of porcelain laminate veneers for up to 20 years. Int J Prosthodont. 2012;25(1):79-85.

7. Bäckman B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. Int J Paediatr Dent. 2001;11(1):11-17.

8. Viswambaran M, Londhe SM, Kumar V. Conservative and esthetic management of diastema closure using porcelain laminate veneers. Med J Armed Forces India. 2015;71(Suppl 3):S581-S585.

9. Alghauli MA, Alqutaibi AY. 3D-printed intracoronal restorations, occlusal and laminate veneers: Clinical relevance, properties, and behavior compared to milled restorations; a systematic review and meta-analysis. J Esthet Restor Dent. 2024;36(8):1153-1170.

10. Alothman Y, Bamasoud MS. The success of dental veneers according to preparation design and material type. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(12):2402-2407.

11. Fons Font A, Solá Ruiz MF, Granell Ruiz M, Labaig Rueda C, Martínez González A. Choice of ceramic for use in treatments with porcelain laminate veneers. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11(3):E297-E302.

12. Badami V, Priya MS, Vijay L, et al. Marginal adaptation of veneers: a systematic review. Cureus. 2022;14(11):e31341.

13. Baig MR, Bin Qasim SS, Baskaradoss JK. Marginal and internal fit of porcelain laminate veneers: A systematic review and meta-analysis. J Prosthet Dent. 2022;131(1):13-24.

14. Ender A, Mehl A. In-vitro evaluation of the accuracy of conventional and digital methods of obtaining full-arch dental impressions. Quintessence Int. 2015;46(1):9-17.

15. Logozzo S, Zanetti EM, Franceschini G, Kilpelä A, Mäkynen A. Recent advances in dental optics—Part I: 3D intraoral scanners for restorative dentistry. Opt Lasers Eng. 2014;54:203-221.

16. Revilla-Leon M, Frazier K, da Costa JB, et al. Intraoral scanners: An American Dental Association Clinical Evaluators Panel survey. J Am Dent Assoc. 2021;152(8):669-670.

17. Mangano FG, Admakin O, Bonacina M, et al. Trueness of 12 intraoral scanners in the full-arch implant impression: a comparative in vitro study. BMC Oral Health. 2020;20:263.

18. Alsayed I, Aslan YU. Dişli hastalarda intraoral tarama sistemlerinin konvansiyonel ölçü ile doğruluğunun karşılaştırılması. Selcuk Dent J. 2020;7(1):72-80.

19. Nedelcu R, Olsson P, Nystrom I, Thor A. Finish line distinctness and accuracy in 7 intraoral scanners versus conventional impression: an in vitro descriptive comparison. BMC Oral Health. 2018;18:27.

20. Nagy Z, Simon B, Mennito A, et al. Comparing the trueness of seven intraoral scanners and a physical impression on dentate human maxilla by a novel method. BMC Oral Health. 2020;20:76.

21. Al-Dwairi ZN, Al-Sardi M, Goodacre BJ, et al. Evaluation of marginal and internal fit of ceramic laminate veneers fabricated with five intraoral scanners and indirect digitization. Materials (Basel). 2023;16(6):2181.

Presentation ID / Sunum No= 7

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7289-4355

DEHB'NİN Duyusal Boyutu: Algısal Profilleme ve Günlük İşlevsellik ile İlişkileri

Dr. Begüm Yuluğ Taş[1], Assoc. Prof. Dr. Gonca Özyurt[2], Dr. Öykü Yavuz Kan[3], Asst. Prof. Dr. Gözde Ulaş[2]

[1] Izmir Tepecik Training And Research Hospital, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Izmir, Turkey
[2] Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Izmir, Turkey
[3] Izmir Bayrakli City Hospital, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Izmir, Turkey
[4] Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Izmir, Turkey

Özet

Amaç: DEHB tanılı çocuklarda duyu profilini, hastalığın belirtilerine etkisini ve bunun yaşam kalitesine etkisini incelemek amaçlanmıştır. Metot: Çalışmaya DEHB tanısı ile izlenen 8-10 yaş arasındaki 46 birey ve ebeveynleri olgu grubu olarak, DEHB tanısı ve eşlik eden diğer nörogelişimsel bozukluk tanısı olmayan aynı yaş grubundaki 38 olgu kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Tüm olgulara K-SADS-PL uygulanmıştır. KGİ ile psikiyatrik semptomların belirti düzeyi klinisyen tarafından değerlendirilmiştir. Olguların ebeveynlerinden çocuklarının duyu profillerini değerlendirmek üzere Duyu Profili Bakım Veren Anketi, eşlik eden semptomları değerlendirmek için Conners Ebeveyn Derecelendirma Ölçeği ve YKÖ'nün doldurulması istenmiştir. Bulgular: Olgu grubunun CGI skoru kontrollere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). YKÖ'ne göre olgu grubunda tüm alt alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar görülmüştür (hepsi $p<0,001$). Conners Ölçeği'ne göre total puan ve psikosomatik hariç tüm alt alanlar anlamlı çıkmıştır (hepsi $p<0,001$). Duyusal işlemleme puanları tüm alt alanlarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (hepsi $p<0,001$). Duyusal profil kadranlarının hepsinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (hepsi $p<0,001$). CGI skoru yüksekliği ile tüm duyu profil skorları korele çıkmıştır (hepsi $p<0,01$). Conners total skoru, duyusal işlemleme alanlarından işitme (r:-,198; p:0,07) dışında tüm alt alanlarda ve kadranlarla korele bulunmuştur (hepsi $p<0,01$). YKÖ fiziksel işlevsellik açısından duyusal arayış (r:-,238; $p<0,05$), duyusal hassasiyet (r:-,233; $p<0,05$), işitme (r:-,235; $p<0,05$), vestibüler (r:-,225; $p<0,05$), dokunma (r:-,223; $p<0,05$) ve çoklu duyu (r:-,256; $p<0,05$) alanları korele bulunmuştur. Okul işlevselliği açısından ise tüm kadranlar ve duyusal işlemleme alanları korele bulunmuştur (hepsi $p<0,01$). Sonuçlar: Bireye özgü duyu temelli müdahale yaklaşımlarının DEHB'ye eşlik eden işlevsellik sorunlarının azaltılmasında önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Duyu Profili; Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite; Yaşam Kalitesi

The Sensory Side of Adhd: Profiling Perception and Its Links to Everyday Functioning

Abstract

Objective: This study explores the sensory profile of children with ADHD, its relationship with symptom severity, and its impact on quality of life. Materials and Methods: The study involved 46 children aged 8–10 diagnosed with ADHD and 38 age-matched controls without ADHD or other neurodevelopmental disorders. The K-SADS-PL was used for diagnosis. Symptom severity was assessed using the CGI. Parents completed the Sensory Profile (SP), Conners Parent Rating Scale for accompanying symptoms, and the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) to assess quality of life. Results: The CGI scores of the ADHD group were significantly higher than the controls ($p < 0.001$). Significant differences were found in all PedsQL subdomains (all $p < 0.001$). Based on the Conners, total scores and all subscales—except the psychosomatic domain—showed significant differences (all $p < 0.001$). Sensory processing subdomains also showed significant group differences (all $p < 0.001$). Sensory profile quadrants exhibited significant differences as well (all $p < 0.001$). Elevated CGI scores were correlated with sensory profile scores (all $p < 0.01$). The Conners' total score was significantly correlated with most sensory processing subdomains (all $p < 0.01$), except auditory processing ($r = -0.198$, $p = 0.07$). Negative correlations with physical functioning on the PedsQL were found for sensory seeking, sensitivity, auditory, vestibular, tactile, and multisensory processing (all $p < 0.05$). School functioning was significantly correlated with all sensory processing subdomains and quadrants (all $p < 0.01$). Conclusion: Sensory-based interventions tailored to individuals may effectively reduce functional impairments in children with ADHD.

Keywords: Sensory Profile; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Quality of Life

Giriş

Duyuların işlenmesi, yorumlanabilmesi, uygun duyusal yanıtlar verilebilmesi ve tüm duyusal girdilerin düzenlenebilmesi "duyusal bütünleme" olarak açıklanmaktadır (1). Duyusal bütünleme sürecini gerçekleştiremeyen çocuklar ve gençler, yaşamsal aktivitelere adapte olmada ve uyum becerilerini kazanmada gecikmeler yaşayabilmektedir (2). Duyu işlemlemedeki problemler, çocukların günlük yaşamda duyusal olaylara yanıtlarını da etkilemektedir (3). Duyu işleme problemlerinden biri, duyusal aşırı yanıt verme ya da duyusal hipersensitivite olarak bilinir. Yani, bireyler, duyusal uyaranlara, beklenenden daha hızlı, daha uzun veya daha yoğun şekilde yanıt verirler. Bu yanıt, her türlü duyusal uyaran için olabilir (4). Bir başka duyusal işlemleme sorunu, azalmış duyusal yanıtlılık olarak tanımlanır. Bu durumda bireyler, duyusal uyarana yanıt vermede gecikme yaşar veya bu tür uyarılara karşı duyarsızlık gösterir. Üçüncü kategori duyusal arayış olarak adlandırılır; burada bireyler, duyusal deneyimlere karşı bir tür açlık hissi duyarak bu tür deneyimlere yoğun ilgi gösterirler (5). Duyusal kaçış ise, bireyin düşük uyarılma eşiğine sahip olması nedeniyle yeni duyusal uyaranlara karşı direnç göstermesi ve etkinliklere katılmakta isteksizlik yaşamasıyla ilişkilendirilmektedir Birçok farklı duyusal işlemleme modeli bulunmakla birlikte, bu modaliteler birbirinden bağımsız değildir. İşitme, görme, tat alma, koku alma, dokunma ve beden farkındalığı (somatosensöriyel ve proprioseptif), denge (vestibüler) ile açlık, sindirim, kalp ritmi ve solunum gibi içsel süreçleri algılayan interoseptif duyuları içeren çeşitli alt sistemlerden meydana gelir (6).

Duyusal profil farklılıkları nörogelişimsel bozukluklarla yakından ilişkilidir (7). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), bireyin dikkat sürekliliğini sağlama, davranışlarını kontrol etme ve hiperaktiviteyi düzenleme becerilerini etkileyen bir nörogelişimsel bozukluktur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, DEHB'li bireylerin çoğunda duyusal işlemlemedeki sorunların olduğu gösterilmektedir (8). Bu duyusal sorunlar, bireyin akademik, sosyal ve duygusal yaşamını etkileyerek genel yasam kalitesini düşürebilir. Duyusal işlevlerden dokunma (9), koku (10), işitme (11), vestibüler sistem (12) gibi alanlarda tipik gelişen çocuklara göre farklılıkların olduğu bilinmektedir. Duyusal işlemlemedeki

güçlükler, DEHB belirti şiddeti ve sıklığı ile de ilişkilendirilmiştir (13). Bu problemlerin, özellikle dokunma ile ilgili hassasiyetlerin motor planlama, vücut farkındalığı ile ilgili becerileri etkileyerek çocukların okula katılımını da zorlaştırabileceği düşünülmektedir (14). Günlük yaşam ve akademik görevlerde etkin ve başarılı bir katılım için; yeterli postüral kontrol, baş ve göz hareketlerinin koordinasyonu, beden farkındalığı ve denge gibi motor beceriler büyük önem taşımaktadır. DEHB tanısı alan çocuklarda sıklıkla görülen denge ve postüral kontrol sorunlarının ise birbiriyle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (15).

DEHB'li bireylerde duyusal hassasiyet varlığı, dikkat eksikliğini derinlestirebilir. Örneğin, gürültülü bir sınıf ortamı ya da rahatsız edici kıyafet etiketi gibi uyaranlar odaklanmayı daha da zorlaştırabilir (16). Duyusal hassasiyeti olan bireyler sosyal ortamlarda aşırı tepkiler verebilir ya da sosyal karşılıklardan kaçabilir. Bu da akran ilişkilerini zorlaştırır ve yalnızlık duygusunu tetikleyebilir (17). Aşırı duyusal hassasiyet, stres, endişe ve duygusal dalgalanmalara neden olabilir. Bu durum depresyon ve anksiyete bozukluklarına da zemin hazırlayabilir (18). Bunun yanında, aile icinde de duyusal hassasiyetlere bagli krizler ve anlasmazliklar yaşanabilir. Ebeveynlerin cocugun tepkilerini anlamakta zorlanmasi, aile ici iletisimi zorlastirir, yaşam kalitesini etkilemektedir (19).

DEHB tanili bireylerde duyusal işlemlemedeki farklılıklar, yasam kalitesini ve hastalığın seyrini cok boyutlu olarak etkilemektedir. Erken tani, uygun terapiler ve cevresel duzenlemeler ile bu bireylerin daha kaliteli bir yasam surmeleri mumkundur. Bu amaçla araştırmamızda DEHB tanılı çocuklarda duyu profilini, hastalığın belirtilerine etkisini ve bunun yaşam kalitesine etkisini incelemeyi amaçlamaktayız.

Metot

Araştırmaya Eylül 2024-Şubat 2025 tarihleri arasında İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi çocuk psikiyatri polikliniğinde The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)'e göre DEHB tanısı ile izlenen 8-10 yaş arasındaki 46 birey ve ebeveynleri olgu grubu olarak, DEHB tanısı ve eşlik eden diğer nörogelişimsel bozukluk tanısı olmayan aynı yaş grubundaki 38 olgu kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Ek bir nörolojik bulgusu olan ve klinik olarak bilişsel yetersizliği olan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

Tüm katılımcılar ve ebeveynleri ile araştırmacı tarafından şahsen görüşülmüştür ve olgu ve ailesine yönelik yaş, eğitim düzeyi dahil sosyodemografik veriler toplanmıştır. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar belirlemek ve olgu seçimi açısından güvenilirliği artırmak için için Kiddie-Schedule for Affektif Bozukluklar ve Şizofreni İçin Okul Çağı Çocukları İçin Şimdiki ve Yaşam Boyu (K-SADS-PL) ile değerlendirilmiştir. Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ) ile psikiyatrik semptomların belirti düzeyi klinisyen tarafından değerlendirilmiştir. Olguların ebeveynlerinden çocuklarının duyu profillerini değerlendirmek üzere Duyu Profili Bakım Veren Anketi (DP), eşlik eden semptomları değerlendirmek için Conners Ebeveyn Ölçeği ve yaşam kalitesini çeşitli alanlarda değerlendirmek için Yaşam Kalitesi Ölçeği (PYKÖ) doldurulması istenmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 2024/08-22). Çocuklar ve ebeveynleri çalışma hakkında sözlü olarak bilgilendirilmiş olup, yazılı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Ölçekler:

Sosyodemografik Veri Formu: Bu form, araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda geliştirilmiş ve ebeveynler tarafından sağlanan bilgilerle doldurulmuştur. Form, çocuğun ve ailesinin sosyodemografik ve klinik özelliklerini içermektedir.

Çocuklar İçin Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Güncel ve Yaşam Boyu Sürüm (K-SADS-PL): Bu form, çocuklarda yaşam boyu görülen eş tanılı psikopatolojilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İlk görüşme sırasında tanı kriterlerine yönelik belirtiler saptanırsa, ek bir değerlendirme kontrol listesi uygulanmaktadır. Pozitif bulguların varlığı ve şiddeti;

klinisyen, aile ve katılımcının görüşlerine dayanarak belirlenmektedir. Formun Türk çocukları için standardizasyonu yapılmıştır (20,21).

Klinik Global İzlemi Ölçeği (KGİ): Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilerek 1976 yılında yayınlanmıştır. Gözlemcinin puanladığı bu ölçek, klinik çalışmalardaki hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecinde tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir. Klinik Global İzlenim Ölçeği, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 sorudan oluşur. Çalışmamızda sadece hastalık şiddeti skalası kullanılmıştır. Psikiyatrik bozukluğu olan kiGi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta, olarak puanlanır (22).

Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği: Çocukların davranışları, ebeveyn gözlemleri yoluyla değerlendirilmiştir. Ölçekte dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranım bozukluğu, anksiyete ve somatik bozukluklara yönelik alt parametreler bulunmaktadır. Araştırmaya katılan ebeveynler, çocuklarının davranışlarına ilişkin 48 maddeden oluşan kısa forma yanıt vermiştir. Her madde, dört dereceli Likert tipi bir ölçekle (0 = Hiçbir zaman, 3 = Çok sık) puanlanmıştır. Ölçeğin geçerlik ve güvenirliği sağlanmıştır (23).

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Envanteri (YKÖ): Bu ölçek, çocuk ve ergenlerin genel yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Form, katılımcıların ebeveynleri tarafından doldurulmuştur. Ölçek; fiziksel, duygusal, sosyal ve okul işlevselliği olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Duygusal, sosyal ve okul işlevselliğine ilişkin maddeler birleştirilerek psikososyal işlevsellik puanı elde edilmekte; tüm bölümlerin puanları ise toplam puana katkıda bulunmaktadır. Yüksek puanlar, bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (24). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmıştır.

Duyusal Profil Ebeveyn Anketi: 1999 yılında Dunn tarafından geliştirilen bu değerlendirme aracı, 3 ila 10 yaş arası çocukların duyusal işlemleme süreçlerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır ve 125 maddeden oluşmaktadır. Maddeler, çocukların bakımını üstlenen ebeveyn ya da bakıcılar tarafından yanıtlanmaktadır. Duyusal profil, bireylerin duyusal uyaranları nasıl işlediğini ve bunun günlük işlevsellik üzerindeki etkilerini anlamaya yardımcı olur. Düşük puanlar, istenmeyen davranışların varlığına ve duyusal uyaranlara karşı artmış duyarlılığa işaret etmektedir.

SP, davranışsal ve duygusal özellikleri, iki boyutun (nörolojik eşik ve öz düzenleme) kesişimiyle tanımlanan dört çeyrek ekseninde değerlendirir: düşük kayıt, duyusal arayış, duyusal hassasiyet ve duyusal kaçınma.

- Düşük kayıt, yüksek nörolojik eşik ve pasif öz düzenleme ile karakterizedir; bu çocuklar çevrelerine karşı daha az farkındalık gösterir, genellikle halsiz veya ilgisiz görünürler.
- Duyusal arayışta ise yine yüksek nörolojik eşiğe sahip çocuklar, duyusal deneyim arayışına aktif şekilde girerler.
- Duyusal hassasiyet, düşük nörolojik eşik ve pasif öz düzenleme ile ilişkilidir; bu çocuklar duyusal girdilere karşı kolayca bunalmalarına rağmen bu durumlardan genellikle kaçınmazlar, bunun yerine aşırı uyarıcı ortamlarda huzursuzluk veya irritabilite gösterebilirler.
- Duyusal kaçınma, düşük nörolojik eşik ve aktif öz düzenleme ile tanımlanır; bu çocuklar duyusal uyaranlara karşı yüksek duyarlılığa sahiptir ve aşırı uyarıcı durumlardan aktif olarak kaçınma eğilimindedirler.

Duyusal Profil Ebeveyn Anketi'nin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmış olup, Türk çocuklarında duyusal hassasiyetleri değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (25).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Windows işletim sistemi için geliştirilen Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Corporation, Armonk, NY) yazılımının 22. sürümü kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile özetlenmiştir. DEHB tanısı olan çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar; duyusal profil, yaşam kalitesi, Klinik Global İzlenim (CGI) ve Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği açısından, normal dağılım varsayımının sağlanmasına bağlı olarak bağımsız örneklemler t-testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma grupları arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (çift yönlü analiz).

Sonuçlar

Araştırmaya katılan olguların başvurdukları yaş ortalaması 9,22±1,332 olup kontrol grubunun 8,82±1,062'dir. Başvuru yaşları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0,136). Olgu grubunun %17'si (n=8) kız, %82'si (n=38) erkek; kontrol grubunun ise %52'si (n=20) kız, %47'si (n=18) erkek olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001). Olgu grubunun %65'i (n=30) ilkokula, %34'ü (n=16) ortaokula giderken; kontrol grubunun %89'u (n=34) ilkokula, %10'u (n=4)'ü ortaokula gitmektedir (p:0,009). Gruplar arasında psikiyatrik tanı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Olgu grubunun %100'nde (n=46) DEHB tanısı, %17'sinde (n=8) Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG), %2'sinde (n=1) Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), %4'nde (n=2) anksiyete bozukluğu, %2'sinde (n=1) tik bozuklukları tanısı eşlik ettiği görülmüştür. Kontrol grubunda ise psikiyatrik tanı saptanmamıştır. Gruplar arasında psikiyatrik ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,005). Olgu grubunun %84'ü (n=39) psikiyatrik ilaç kullanırken kontrol grubunun ilaç kullanımı bulunmamaktadır. Olgu grubu ve kontroller akran ilişkileri açısından aktif, pasif-çekingen, soğuk-mesafeli olarak değerlendirilmiş ancak gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (p:0,456). Olgu grubunun CGI skoru kontrollere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p<0,001). Çalışmaya alınan gruplara duyusal hassasiyet varlığı sözel olarak sorulmuş olup olgu grubunun %76'sında (n=35) duyusal hassasiyet belirtilirken, kontrollerin %7'sinde (n=3) duyusal hassasiyet varlığı saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001) (Table-1).

Grupların anne ve baba yaşları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p:0,015; p:0,003). Olgu grubunun annelerinin yaş ortalaması 39,35±5,945 olup kontrol grubunun annelerinin yaş ortalaması 36,55±3,984'tür. Olgu grubunun babalarının yaş ortalaması 44±6,154 iken kontrol grubunun babalarının yaş ortalamasının 40,63±3,191 olduğu görülmüştür. Anne eğitim düzeyleri (p:0,004) arasında anlamlı fark gözlenirken, baba eğitim düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,114). Anneler, babalarda, kardeşler ve akrabalarda tanı konulmuş psikiyatrik hastalık sorgulandığında ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,297; p:0,422; p:0,093; p:0,443) (Table-2).

Olguların yaşam kalitelerini değerlendirmek amaçlı olguların ebeveynleri tarafından doldurulan YKÖ'ne göre olgu grubunda fiziksel işlevsellik (p<0,001), duygusal işlevsellik (p<0,001), sosyal işlevsellik (p<0,001) ve okul işlevselliği (p<0,001) alt alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar görülmüştür. Olgu grubunun yaşam kalitesinin tüm alt alanlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulmalar saptanmıştır. Conners Ölçeği'ne göre total puan (p<0,001), davranım sorunu (p<0,001), hiperaktivite (p<0,001), öğrenme sorunu (p<0,001) ve kaygı (p<0,001) alt ölçeklerinde olgu grubunun skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Psikosomatik alt ölçeğinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,218) (Table-3).

Gruplar arasındaki duyusal işlemleme puanları işitsel (p<0,001), görsel (p<0,001), vestibüler (p<0,001), dokunma (p<0,001), çoklu duyu (p<0,001), oral (p<0,001), endorans tonus (p<0,001) alt alanlarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Olgu grubunun duyusal işlemleme skorları kontrol grubuna göre daha düşüktür. Duyusal profil kadranlarından düşük kayıt (p<0,001), duyusal arayış (p<0,001), duyusal hassasiyet (p<0,001) duyusal kaçış (p<0,001) alt alanlarında gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Olgu grubunun skorları kontrol grubuna göre daha düşüktür. Duyusal profil duyusal işleme ve kadran puanlarındaki farklılıklar Tablo 4'te özetlenmiştir (Table-4).

Olguların CGI skor, YKÖ alt ölçekleri ve Conners total skoru duyusal işlemleme puanları (işitme, görme, vestibüler, dokunma, çoklu duyu, oral) ve kadranlarla (düşük kayıt, duyusal arayış, duyusal

hassasiyet, duyusal kaçış) korele edilmiştir. CGI skoru yüksekliği ile tüm duyusal işlemleme puanları ve kadranlar arasında korelasyon görülmüştür (all p<0,01). Conners total skoru, duyusal işlemleme alanlarından işitme (r:-,198; p:0,07) dışında tüm alt alanlarda ve kadranlarla korele bulunmuştur (hepsi p<0,01). YKÖ duyusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanları olgu grubundaki duyu profil farklılıkları ile ilişkili bulunmazken; fiziksel işlevsellik açısından kadranlardan duyusal arayış (r:-,238; p<0,05), duyusal hassasiyet (r:-,233; p<0,05), duyusal işlemleme puanlarından işitme (r:-,235; p<0,05), vestibüler (r:-,225; p<0,05), dokunma (r:-,223; p<0,05) ve çoklu duyu (r:-,256; p<0,05) alanları korele bulunmuştur. Okul işlevselliği açısından ise tüm kadranlar ve duyusal işlemleme alanları korele bulunmuştur (hepsi p<0,01). Korelasyon analizlerinden elde edilen ayrıntılı sonuçların özeti Tablo 5'te yer almaktadır.

Tartışma

Çalışmamızda DEHB tanısı ile izlenen olguların duyu profilini incelemek, duyu profilindeki farklılıklarının hastalığın belirtilerine ve yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. DEHB tanısı almış bireylerle herhangi psikiyatrik hastalığı bulunmayan bireylerin duyu profilleri karşılaştırılmış ve aralarında belirgin farklılıklar ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular, DEHB tanılı bireylerin duyusal işleme süreçlerinde özellikle dikkat, uyarana yanıt verme ve duyusal düzenleme alanlarında belirgin sapmalar yaşadığını göstermektedir. Bu durum, DEHB'nin yalnızca davranışsal ya da bilişsel değil, aynı zamanda duyusal düzeyde de farklılıklar barındırabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca farklılıkların nörogelişimsel belirtilerde ve hastaların hayat kalitesinde etkili olduğu görülmüştür.

DEHB'nin en belirgin semptomlarından biri olan hiperaktivitenin, bazı bireylerde duyusal arayış (sensory seeking) davranışlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu bireyler, çevreden yeterli düzeyde uyaran alamadıklarında hareket ederek, ses çıkararak ya da çevreyle yoğun fiziksel temas kurarak bu ihtiyacı telafi etmeye çalışabilirler. Bu durum, sıklıkla "yerinde duramama" veya "sürekli konuşma" gibi hiperaktif davranışlarla karıştırılabilir (26). Olguların hiperaktivite bulguları ve duyusal arayış davranışları birbirleriyle korele bulunmuştur, bu alanda literatürü desteklemektedir. Benzer şekilde DEHB tanısı olan bireylerde, kontrol grubuna kıyasla duyusal hassasiyet ve duyusal kaçınma düzeylerinin de anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Shimizu ve ark. (2014), DEHB'li çocukların normal gelişim gösteren akranlarına kıyasla daha fazla duyusal hassasiyet sergilediğini bildirmiştir (27). Duyusal kaçınmanın da özellikle dikkat sorunları yaşayan bireylerde daha belirgin olduğunu bilinmektedir (3). DEHB'de gözlemlenen artmış duyusal hassasiyetin, merkezi sinir sisteminde bulunan inhibisyon mekanizmalarındaki bozulmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle prefrontal kortekste görülen işlev bozuklukları, bireylerin çevresel uyaranları filtrelemesini zorlaştırmakta ve bu da duyusal aşırı tepki ile sonuçlanabilmektedir (28). Bu bireylerde, duyusal uyaranlara karşı artmış nörofizyolojik yanıtların, dikkat sistemleriyle ilişkili kortikal bölgelerdeki kontrol eksikliğiyle bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (29). Bu bağlamda, DEHB'nin nörosensoryel temellere dayalı bir bozukluk olabileceği gündeme gelmektedir, ancak alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, DEHB tanısı almış bireylerin işitsel, görsel, dokunsal, vestibüler, postüral ve çoklu duyu profili alanlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular, literatürdeki mevcut araştırmalarla tutarlıdır (27). Özellikle işitsel ve görsel duyulara karşı artan hassasiyet, DEHB'li bireylerin sınıf gibi yoğun uyaranlı ortamlarda dikkatlerini sürdürmekte zorlanmasına yol açabilir (29). Bu durum akademik başarının ve öğrenmenin doğrudan etkilenmesine neden olabilir. Postüral sistemdeki farklar ise, beden farkındalığı, motor planlama ve denge gibi becerilerde güçlüklerle ilişkilidir. Bu da fiziksel yaşam kalitesinde azalmaya katkıda bulunabilir (30). Çoklu duyu farklılıklarının belirgin olması, duyusal bilgilerin entegrasyonunda yetersizlik yaşandığını düşündürmektedir. Bu durum, çevresel uyaranların etkili şekilde yorumlanmasını zorlaştırabilir ve bireylerin sosyal ya da fiziksel tepkilerini düzenlemelerini güçleştirebilir. Bulgular, DEHB'li bireylerle çalışırken yalnızca genel dikkat sorunlarına değil, özgül duyusal profillerine göre bireyselleştirilmiş müdahaleler geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Duyu profilinde farklılaşma hastalık belirtilerinin şiddetiyle de ilişkili görülmüştür. Bu ilişki, merkezi sinir sistemi üzerinde artan uyarılmanın ve düzensiz uyarı işleme süreçlerinin etkisiyle açıklanabilir.

Yapılan bir araştırmada, DEHB semptomlarının daha şiddetli olduğu bireylerde işitsel ve görsel uyaranlara karşı daha yüksek duyarlılık gösterildiğini belirtmiştir. Bunun nedeni, nörolojik işlevsellikteki bozulmaların, çevresel uyaranları işleme kapasitesini düşürmesi olarak açıklanabilir (18). Postüral ve motor sistemle ilişkili duyusal bozukluklar da hastalığın şiddetiyle paralel olarak artmaktadır. DEHB'li çocuklarda motor becerilerdeki eksikliklerin duyusal işlemleme bozuklukları ile doğrudan ilişkilendirildiği ve bu durumun çocukların fiziksel çevreyi algılama ve buna tepki verme yetilerini olumsuz etkilediğini görülmüştür (28). Bu da, hastalığın şiddetinin arttığı bireylerde postüral ve motor duyusal profillerde belirgin farklar gözlemlenmesini açıklayabilir.

DEHB tanılı bireylerde duyusal işleme süreçlerinde görülen farklılıklar, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Özellikle aşırı duyarlılık, yetersiz duyusal kayıt ve yoğun duyusal arayış gibi duyusal profiller; bireylerin akademik başarılarını, sosyal ilişkilerini ve günlük yaşam becerilerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (31),(4). Bu farklılıklar, dikkat dağınıklığı, çevresel uyaranlara aşırı ya da yetersiz tepkiler verme ve çevreye uyum sağlamakta zorluk gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Yapılan bir çalışmada DEHB'li çocukların duyusal işleme özellikleri ile sosyal becerileri ve günlük yaşam performansları arasında anlamlı ilişkiler tespit etmiştir (16). Yetersiz duyusal işlemleme, sosyal ipuçlarının kaçırılmasına, oyunlara katılımda azalmaya ve arkadaş ilişkilerinde sorunlara neden olabilir (32). Çalışmamızda olgu grubumuzun akran iletişimi açısından kontrollerden farklılık göstermemesi dikkat çekicidir. Korelasyon verilerine bakıldığında ise olguların duyu profil özellikleri ile duygusal ve sosyal yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmezken; fiziksel yaşam kalitesi ve okul yaşantısıyla ilişkili alanlarda belirgin etkiler olduğu görülmüştür. Literatürde duyusal işlemleme bozukluklarının özellikle günlük yaşam aktiviteleri, okul performansı ve fiziksel yaşam kalitesini etkilediği bildirilmektedir (13). Öte yandan, bazı çalışmalar duyusal hassasiyetin sosyal ya da duygusal işlevselliği her zaman etkilemediğini, bunun daha çok bireyin başa çıkma stratejilerine ve çevresel destek düzeyine bağlı olduğunu belirtmiştir (33). Sosyal ve duygusal işlevselliğin duyusal profil farklılıklarından daha az etkilenmesi, bireylerin bu alanlarda daha fazla çevresel destek alması ya da zamanla geliştirdikleri başa çıkma stratejileriyle ilişkili olabilir. Ayrıca sosyal-duygusal alanların çok boyutlu olması, duyusal faktörlerin etkisini diğer değişkenlere kıyasla daha az görünür kılmış olabilir. Araştırmamız duyusal temelli müdahalelerin özellikle okul yaşamı ve fiziksel fonksiyonlar üzerine odaklanması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç

Çalışmamızda DEHB tanılı bireylerin duyusal işlemleme profillerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde farklılaştığı gösterilmiştir. Bu duyusal farklılıkların bireyin yalnızca fiziksel fonksiyonlarıyla sınırlı kalmadığı, aynı zamanda akademik performans, günlük yaşam aktivitelerine katılım gibi yaşam kalitesini doğrudan etkileyen alanlarda da yansımaları olduğu saptanmıştır. Duyu profilinin hastalık belirtilerinin şiddetiyle paralel olarak değiştiğini ve bu durumun bireylerin uyum becerilerini zorlaştırdığını ortaya koymuştur. Bulgularımız DEHB'li bireylerle çalışırken yalnızca dikkat ve dürtüsellik alanlarına değil, duyusal işleme süreçlerine de müdahale edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle duyu bütünleme (34) gibi müdahalelerin DEHB'li bireylerde kullanılabilirliği değerlendirilmelidir. Eğitim ortamlarında ise bu bireylerin aşırı uyarana maruz kalmasının öğrenmeyi olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda, bireye özgü duyu temelli müdahale yaklaşımlarının DEHB'ye eşlik eden işlevsellik sorunlarının azaltılmasında önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Örneklem sayısının sınırlı olması ve duyusal hassasiyetin yalnızca özbildirim ölçekleriyle değerlendirilmesi, sonuçların genellenebilirliğini azaltabilir. Gelecekteki çalışmalar, daha büyük örneklemlerle ve nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenerek duyusal işleme süreçlerini inceleyerek mevcut bulguları derinleştirebilir.

Kaynaklar

1. Cabral TI, Pereira da Silva LG, Tudella E, Simões Martinez CM. Motor development and sensory processing: A comparative study between preterm and term infants. *Res Dev Disabil*. 2015;36C:102-107.
2. Armstrong DC, Redman-Bentley D, Wardell M. Differences in function among children with sensory processing disorders, physical disabilities, and typical development. *Pediatr Phys Ther*. 2013;25(3):315-321.
3. Yochman A, Parush S, Ornoy A. Responses of preschool children with and without ADHD to sensory events in daily life. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* 2004;58(3):294–302.
4. Miller LJ, Anzalone ME, Lane SJ, Cermak SA, Osten ET. Concept evolution in sensory integration: a proposed nosology for diagnosis. *Am J Occup Ther*. 2007;61(2):135-140.
5. Ben-Sasson A, Cermak SA, Orsmond GI, Tager-Flusberg H, Kadlec MB, Carter AS. Sensory clusters of toddlers with autism spectrum disorders: differences in affective symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(8):817-825.
6. Camarata S, Miller LJ, Wallace MT. Evaluating Sensory Integration/Sensory Processing Treatment: Issues and Analysis. *Front Integr Neurosci*. 2020;14:556660.
7. Zoenen D, Delvenne V. Traitement de l'information sensorielle dans les troubles neurodéveloppementaux [Treatment of sensory information in neurodevelopmental disorders]. *Rev Med Brux*. 2018;39(1):29-34.
8. Ghanizadeh A. Sensory processing problems in children with ADHD, a systematic review. *Psychiatry Investig*. 2011;8(2):89-94.
9. Hern KL, Hynd GW. Clinical differentiation of the attention deficit disorder subtypes: do sensorimotor deficits characterize children with ADD/WO?. *Arch Clin Neuropsychol*. 1992;7(1):77-83.
10. Romanos M, Renner TJ, Schecklmann M, Hummel B, Roos M, von Mering C, et al. Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2008 Dec 1;64(11):938–40.
11. Ghanizadeh A. Screening signs of auditory processing problem: does it distinguish attention deficit hyperactivity disorder subtypes in a clinical sample of children?. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(1):81-87.
12. Isaac V, Olmedo D, Aboitiz F, Delano PH. Altered Cervical Vestibular-Evoked Myogenic Potential in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Front Neurol*. 2017;8:90.
13. Panagiotidi M, Overton PG, Stafford T. The relationship between ADHD traits and sensory sensitivity in the general population. *Compr Psychiatry*. 2018;80:179-185.
14. Dunn W, Little L, Dean E, Robertson S, Evans B. The State of the Science on Sensory Factors and Their Impact on Daily Life for Children: A Scoping Review. *OTJR (Thorofare N J)*. 2016;36(2 Suppl):3S-26S.
15. Shorer Z, Becker B, Jacobi-Polishook T, Oddsson L, Melzer I. Postural control among children with and without attention deficit hyperactivity disorder in single and dual conditions. *Eur J Pediatr*. 2012;171(7):1087-1094.
16. Lane SJ, Reynolds S, Thacker L. Sensory Over-Responsivity and ADHD: Differentiating Using Electrodermal Responses, Cortisol, and Anxiety. Front Integr Neurosci. 2010 Mar 29;4:8.
17. Ben-Sasson A, Carter AS, Briggs-Gowan MJ. Sensory Over-Responsivity in Elementary School: Prevalence and Social-Emotional Correlates. *J Abnorm Child Psychol.* 2009 Jul;37(5):705–16.
18. Reynolds S, Lane SJ. Sensory overresponsivity and anxiety in children with ADHD. *Am J Occup Ther*. 2009;63(4):433-440.
19. Carter AS, Ben-Sasson A, Briggs-Gowan MJ. Sensory over-responsivity, psychopathology, and family impairment in school-aged children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(12):1210-1219.

20. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980-988.
21. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi□Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli□DSM□5 Kasım 2016 □Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG□ŞY□DSM□5□T) Geçerlik ve Güvenirliği [Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2019;30(1):42-50.
22. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-139.
23. Dereboy F, Şenol S, Şener Ş, Totan T. Conners anne-baba derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Türkiye Psikiyatri Dergisi*. 1998;9(2):110–118.
24. Memık, N. Ç., Ağaoğlu, B., Coşkun, A., Üneri, Ö. Ş., & Karakaya I. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 13-18 Yaş Ergen Formunun Geçerlik ve Güvenilirliği. *J Psychiatry,*. 2007;18(4):353-363.
25. Kayihan H, Akel BS, Salar S, et al. DEVELOPMENT OF A TURKISH VERSION OF THE SENSORY PROFILE: TRANSLATION, CROSS-CULTURAL ADAPTATION, AND PSYCHOMETRIC VALIDATION. *Percept Mot Skills*. 2015;120(3):971-986.
26. Pfeiffer B, Daly BP, Nicholls EG, Gullo DF. Assessing sensory processing problems in children with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2015;35(1):1-12.
27. Shimizu VT, Bueno OF, Miranda MC. Sensory processing abilities of children with ADHD. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(4):343-352.
28. Mangeot SD, Miller LJ, McIntosh DN, et al. Sensory modulation dysfunction in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. Dev Med Child Neurol. 2001;43(6):399-406.
29. Parush S, Sohmer H, Steinberg A, Kaitz M. Somatosensory functioning in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(7):464-468.
30. Miller LJ, Anzalone ME, Lane SJ, Cermak SA, Osten ET. Concept evolution in sensory integration: a proposed nosology for diagnosis. *Am J Occup Ther*. 2007;61(2):135-140.
31. Dunn W. The Impact of Sensory Processing Abilities on the Daily Lives of Young Children and Their Families: A Conceptual Model. *Infants & Young Children.* 1997; 9:23-35.
32. Tomchek SD, Dunn W. Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *Am J Occup Ther*. 2007;61(2):190-200.
33. Dunn W. Supporting Children to Participate Successfully in Everyday Life by Using Sensory Processing Knowledge. Infants & Young Children. 2007; 20(2):84-101
34. Roley SS, Mailloux Z, Parham LD, Schaaf RC, Lane CJ, Cermak S. Sensory integration and praxis patterns in children with autism. *Am J Occup Ther*. 2015;69(1):6901220010.

Tablolar

Tablo 1. Olgulara Ait Sosyodemografik Veriler

	Olgular (n=46)	**Kontroller (n=38)**	**X^2/p**
Yaş*	9,22±1,332	8,82±1,062	p:0,136
Cinsiyet**			
Kız	8 (%17)	20 (%52)	x^2: 11,629
Erkek	38 (%82)	18 (%47)	**p:0,001**
Öğrenim Düzeyi**			
İlkokul	30 (%65)	34 (%89)	x^2: 6,749
Ortaokul	16 (%34)	4 (%10)	**p:0,009**
Psikiyatrik Tanı**			
Yok	0 (%0)	38 (%100)	x^2: 84,000
Var	46 (%100)	0 (%0)	**p<0,001**
DEHB			
Yok	0 (%0)	38 (%100)	
Var	46 (%100)	0 (%0)	
ÖÖG			
Yok	38 (%82)	38 (%100)	
Var	8 (%17)	0 (%0)	
OKB			
Yok	45 (%97)	38 (%100)	
Var	1 (%2)	0 (%0)	

Anksiyete Bozukluğu			
Yok	44 (%95)	38 (%100)	
Var	2 (%4)	0 (%0)	
Tik Bozuklukları			
Yok	45 (%97)	38 (%100)	
Var	1 (%2)	0 (%0)	
İlaç Kullanımı			
Yok	7 (%15)	38 (%100)	x^2 60,139
Var	39 (%84)	0 (%0)	**p<0,001**
CGI Skoru*	5,39±0,649	1±0,00	**p<0,001**
Akran İlişkileri**			
Soğuk-Mesafeli	1 (%2)	0 (%0)	x^2: 1,569
Pasif-Çekingen	3 (%6)	1 (%38)	p:0,456
Aktif	42 (%91)	37 (%97)	
Duyusal Hassasiyet**			
Yok	11 (%23)	35 (%92)	x^2: 39,062
Var	35 (%76)	3 (%7)	**p<0,001**

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde değer (%) ile ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

**: T test kullanıldı*

***: Ki kare analizi kullanıldı*

Tablo.2: Ailelerin Sosyodemografik Verileri

	Olguların Ebeveynleri (n=46)	**Kontrollerin Ebeveynleri (n=38)**	**X^2/p**
Anne Yaşı*	39,35±5,945	36,55±3,984	**p:0,015**
Anne Eğitim**			
Okur yazar değil	2 (%4)	0 (%0)	
İlkokul	22 (%47)	8 (%21)	
Ortaokul	5 (%10)	16 (%42)	x^2: 17,343 **p:0,004**
Lise	10 (%21)	9 (%23)	
Üniversite	7 (%15)	3 (%7)	
Annede Psikiyatrik Hastalık**			
Yok	37 (%80)	35 (%92)	x^2: 2,427
Var	9 (%19)	3 (%7)	p:0,297
Baba Yaşı*	44±6,154	40,63±3,191	**p:0,003**
Baba Eğitim**			
Okur yazar değil	1 (%2)	0 (%0)	
İlkokul	12 (%26)	3 (%7)	
Ortaokul	5 (%10)	7 (%18)	x^2: 8,871 p:0,114
Lise	18 (%39)	17 (%44)	
Üniversite	10 (%21)	11 (%28)	
Babada Psikiyatrik Hastalık**			
Yok			

Var	40 (%86) 6 (%13)	36 (%94) 2 (%5)	x^2: 2,807 p:0,422
Kardeşlerde Psikiyatrik Hastalık**			
Yok Var	36 (%78) 10 (%21)	35 (%92) 3 (%7)	x^2: 4,74 p:0,093
Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık**			
Yok Var	42 (%91) 4 (%8)	36 (%94) 2 (%5)	x^2: 3,733 p:0,443

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde değer (%) ile ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

**: T test kullanıldı*

***: Ki kare analizi kullanıldı*

Tablo 3. Ölçek Skorları

	Olgular (n=46) **Median (min-max)**	**Kontroller (n=38)** **Median (min-max)**	**p**
Yaşam Kalitesi Ölçeği			
Fiziksel İşlevsellik	10,04±7,542	4,66±4,062	**p<0,001**
Duygusal İşlevsellik	6,89±4,1	3,84±2,697	**p<0,001**
Sosyal İşlevsellik	5,07±3,952	3,71±3,144	**p<0,001**
Okul İşlevselliği	8,35±4,882	2,84±2,138	**p<0,001**
Conners Total Skor	30,41±14,748	11,37±4,778	**p<0,001**
Davranım Sorunu	8,22±6,498	1,63±1,651	**p<0,001**
Hiperaktivite	6,5±2,994	1,34±1,564	**p<0,001**
Öğrenme Sorunu	6,43±3,202	1,68±1,613	**p<0,001**
Kaygı	6,67±3,956	3,55±2,177	**p<0,001**
Psikosomatik	2,5±2,648	3,16±2,099	p:0,218

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

**: T test kullanıldı*

Tablo 4. DEHB ve Kontrol Gruplarının Duyusal Profil Duyu Profil Puanları ve Kadran Puanları

	Olgular (n=46) **Median (min-max)**	**Kontroller (n=38)** **Median (min-max)**	**p**
Duyu Profili			
İşitsel	19,24±8,756	31,61±10,471	**p<0,001**
Görsel	20,54±11,862	39,87±9,538	**p<0,001**
Vestibüler	23,35±11,943	48,61±11,32	**p<0,001**
Dokunma	36,91±23,094	79±17,227	**p<0,001**
Çoklu duyu	17,8±6,156	30±7,619	**p<0,001**
Oral	27,74±12,919	51,37±14,13	**p<0,001**
Endurans Tonus	18,74±12,378	41,18±9,756	**p<0,001**
Kadranlar			
Düşük kayıt	36,43±24,421	65,97±15,052	**p<0,001**
Duyusal arayış	61,33±24,229	112,13±25,218	**p<0,001**
Duyusal hassasiyet	46,76±18,462	85,61±19,605	**p<0,001**
Duyusal kaçınma	71,63±30,128	125,29±27,942	**p<0,001**

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

**: T test kullanıldı*

Tablo 5. Ölçek Skorları ve CGI ile Duyu Profil Skorlarının Korelasyonu

	KGİ	YKÖ-F	YKÖ-D	YKÖ-S	YKÖ-O	Conners Total Skor
Düşük kayıt	**r:-,602****	r:-,194 p:0,078	r:-,129 p:0,241	r:-,116 p:0,291	**r:-,399****	**r:-,347****
Duyusal arayış	**r:-,724****	**r:-,238***	r:-,069 p:0,536	r:-,05 p:0,649	**r:-,395****	**r:-,411****
Duyusal hassasiyet	**r:-,717****	**r:-,233***	r:-,065 p:0,555	r:-,006 p:0,953	**r:-,393****	**r:-,427****
Duyusal kaçınma	**r:-,684****	r:-,189 p:0,086	r:-,017 p:0,88	r:-,045 p:0,688	**r:-,385****	**r:-,352****
İşitme	**r:-,530****	**r:-,235***	r:-,022 p:0,839	r:-,027 p:0,811	**r:-,33****	r:-,198 p:0,07
Görme	**r:-,660****	r:-,186 p:0,091	r:-,087 p:0,429	r:-,051 p:0,647	**r:-,397****	**r:-,446****
Vestibüler	**r:-,733****	**r:-,225***	r:-,128 p:0,244	r:-,092 p:0,404	**r:-,407****	**r:-,386****
Dokunma	**r:-,716****	**r:-,223***	r:-,109 p:0,324	r:-,068 p:0,536	**r:-,417****	**r:-,421****
Çoklu duyu	**r:-,658****	**r:-,256***	r:-,111 p:0,315	r:-,039 p:0,726	**r:-,383****	**r:-,342****
Oral	**r:-,654****	r:-,194 p:0,077	r:-,067 p:0,544	r:-,006 p:0,958	**r:-,356****	**r:-,402****

**: Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü)
*: Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü)
Pearson korelasyon katsayısı *p<.05; **p<.01

Presentation ID / Sunum No= 15

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6199-5417

Diyabetes Mellituslu Hastalarda Eritrosit Sedimentasyon Hızı İle Serum Proteinleri, Glikozile Hemoglobin Ve Fibrinojen Düzeyleriarasındaki İlişki

Kemal Mağden[1]

[1]*GebzeFatih Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye*

Özet

Amaç: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla sıklıkla yüksektir. Bu artış, serum globulin düzeylerinin artması, albumin/globulin (Alb/Glob) oranının düşmesi, proteinlerin glikasyonu ve fibrinojen düzeylerindeki yükselme ile ilişkili olabilir. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 50 T2DM hastası (35 kadın, 15 erkek; yaş ortalaması 56,3 ± 14,32 yıl) ve 15 sağlıklı kontrol (7 kadın, 8 erkek; yaş ortalaması 28,1 ± 4,33 yıl) incelendi. Serum glukoz, albümin, globulin, fibrinojen, HbA1c ve ESH ölçüldü. Enfeksiyon, anemi veya karaciğer hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 ile Student's t-testi kullanılarak yapıldı. Bulgular: ESH diyabetik grupta anlamlı olarak yüksekti (30,46 ± 17,87 mm/saat) ($p < 0,001$). Alb/Glob oranı diyabetiklerde anlamlı şekilde düşüktü (1,67 ± 0,43 vs. 2,30 ± 0,45; $p < 0,002$). HbA1c düzeyleri diyabetik hastalarda daha yüksekti (7,70 ± 2,71% vs. 4,44 ± 0,29%; $p < 0,002$). Fibrinojen düzeyleri de anlamlı şekilde yüksekti (372,52 ± 100,7 mg/dL vs. 269,40 ± 57,4 mg/dL; $p < 0,003$). Yüksek ve normal HbA1c düzeyine sahip diyabetik hastalar arasında ESH ve fibrinojen düzeyleri açısından fark gözlenmedi. Sonuç: T2DM'de artmış ESH, serum proteinleri ve fibrinojen düzeylerindeki değişikliklerle ilişkilidir. ESH, yalnızca hiperfibrinojenemiye değil, altta yatan inflamatuar bir duruma da işaret etmektedir.

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu ya da insülin etkisindeki bozulmalar nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize, kronik seyirli bir metabolik hastalıktır [1]. Tip 2 DM, özellikle obezite, insülin direnci ve genetik yatkınlık ile ilişkilidir ve tüm DM vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturur [2]. Kronik hiperglisemi, damar endoteli ve kan hücreleri üzerine toksik etki göstererek mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine neden olur [3,4].

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), plazma protein konsantrasyonundaki değişikliklerden etkilenerek artabilen, non-spesifik bir inflamasyon belirtecidir. DM'li hastalarda subklinik inflamasyonun varlığı ESH'nin kronik olarak yüksek seyretmesine yol açabilir [5,6].

HbA1c, ortalama kan glukoz düzeylerinin yaklaşık 2-3 aylık süredeki yansımasını gösteren bir biyokimyasal parametredir ve diyabet kontrolünün temel göstergelerindendir [7]. HbA1c'nin yüksek

olması, yalnızca glisemik kontrol bozukluğu ile değil, aynı zamanda inflamatuar durumlarla da ilişkili olabilir [8].

Serum protein dengesi, özellikle albümin ve globulin düzeyleri, inflamatuar ve karaciğer hastalıklarında değişkenlik gösterebilir. Alb/Glob oranı, özellikle sistemik inflamasyonun varlığını değerlendirmek için önemli bir parametredir [9,10]. Düşük albümin/globulin oranı, kronik inflamasyon, protein kaybı ve immün yanıt artışı ile ilişkilidir. DM'de bu oran sıklıkla bozulmuştur [11]. Fibrinojen, akut faz reaktanlarından biridir ve karaciğerde sentezlenir. Hem koagülasyon sistemi üzerinde etkili, hem de vasküler inflamasyonun göstergesi olarak kullanılır [12,13]. Diyabetik bireylerde yüksek fibrinojen düzeyleri, aterosklerotik komplikasyonlar ve tromboembolik olaylarla ilişkilidir [14,15].

Bu çalışmanın amacı, tip 2 DM hastalarında ESH'nin, HbA1c, serum proteinleri (albümin ve globulin) ve fibrinojen düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, daha önce DM tanısı almış 50 hasta (35 kadın, 15 erkek) ve yaş, cinsiyet açısından benzer 15 sağlıklı gönüllü (7 kadın, 8 erkek) dahil edildi.
Anemi, kronik karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyon ve malignite öyküsü olan bireyler çalışmadan dışlandı.
Katılımcılardan alınan venöz kan örneklerinden glukoz, HbA1c, fibrinojen, albümin, globulin ve tam kan sayımı parametreleri çalışıldı. Alb/Glob oranı hesaplandı. ESH Westergren yöntemiyle ölçüldü. Veriler SPSS 22.0 yazılımı ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. $p< 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda, diyabetik bireylerin ESH, HbA1c, fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, albümin/globulin oranının ise düşük olduğu saptandı (Tablo 1). HbA1c düzeyi yüksek olan (≥7) ve düşük olan (<7) DM hastaları karşılaştırıldığında, ESH ve fibrinojen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).
Bu sonuçlar, ESH artışının glisemik kontrol düzeyinden bağımsız olabileceğini göstermektedir [3,5].

Tartışma

Çalışmamızda, tip 2 diyabetli bireylerde ESH düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, kronik subklinik inflamasyonun, diyabetin patogenezinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynadığını desteklemektedir [6,13].

ESR artışı yalnızca eritrosit agregasyonu ve plazma viskozitesine değil, aynı zamanda plazma protein konsantrasyonundaki değişikliklere de bağlıdır. Özellikle albümin düzeyinde azalma ve globulin düzeyinde artış, ESR'yi artıran temel faktörlerdendir [9,10,16]. Alb/Glob oranının düşük olması, diyabetik bireylerde inflamasyonun ve immün aktivitenin bir göstergesi olabilir [11,17].

HbA1c düzeylerinin ESR ile doğrudan ilişki göstermemesi, ESR artışının yalnızca glisemik kontrol düzeyine değil, aynı zamanda inflamatuar süreçlere bağlı olduğunu göstermektedir [8,18]. Fibrinojen düzeylerindeki artış da bu inflamatuar durumu desteklemektedir. Fibrinojen, hem koagülasyon hem de akut faz cevabında rol oynar ve damar duvarında inflamasyonun bir belirteci olarak görev alır [12,14,19].
Bazı çalışmalar HbA1c ile yüksek fibrinojen ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bildirmiştir; ancak bizim çalışmamızda HbA1c düzeyi ile ESR ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [8,18,20]. Bu durum, diyabetin inflamatuar doğasının glisemik kontrol düzeyinden bağımsız gelişebileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde, Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada da HbA1c düzeylerinin artışına rağmen ESR'nin bireyler arasında geniş varyasyon gösterdiği belirtilmiştir [20]. Ayrıca diyabetik bireylerde Alb/Glob oranının belirgin biçimde düşük olması, bu hasta grubunda protein metabolizmasının ve immün yanıtın bozulduğunu göstermektedir [17,21].
Sonuç olarak, çalışmamızın verileri, ESR artışının tip 2 DM'de glisemik kontrol dışında inflamatuar ve protein yapısal değişiklikleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, klinik değerlendirmelerde yalnızca HbA1c değil, inflamasyon belirteçlerinin ve serum protein dengesinin de dikkate alınması önerilmektedir.

Sonuç

Tip 2 DM hastalarında ESH düzeyleri, serum protein düzeyleri ve fibrinojen ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. HbA1c düzeyi ile doğrudan bir korelasyon gösterilmemesi, ESH'nin glisemik kontrol dışındaki inflamatuar faktörleri yansıttığını göstermektedir. Klinik uygulamada ESH düzeylerinin yorumlanmasında bu faktörler dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *DiabetesCare*. 2023;46(Suppl 1):S19–S40.

2- Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *VascMed*. 1997;2(2):115–125.

3- Song SH. Glucose control in diabetes: is the erythrocyte sedimentation rate a forgotten clue? *Diabet Med*. 2007;24(10):1083–1085.

4-Bain BJ. *Blood Cells: A Practical Guide*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2015.

5- Wu T, Fu Y, Lee Y, et al. Association of HbA1c levels with inflammatory markers in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1560–e1568.

6- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327–334.

7- Pifer LL, et al. Serum proteins and inflammation: clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(3):377–385.

8- Sato H, et al. Albumin/globulin ratio and prognosis in chronic diseases. *Clin Invest Med*. 2019;42(2):E23–E30.

9- Han D, et al. Inflammatory markers and albumin/globulin ratio in diabetic complications. *Diab Res Clin Pract*. 2020;165:108241.

10- Cesari M, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascularevents. *Circulation*. 2003;108(19):2317–2322.

11- Pickup JC. Inflammation and activated in nate immunity in thepathogenesis of type 2 diabetes. *Diab Care*. 2004;27(3):813–823.

12- Green D, et al. Hemostatic abnormalities in diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. 2009;50(3):648–658.

13- Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482–2494.

14- O'Malley T, et al. Coagulation and inflammation in diabetic patients. *Thromb Res*. 1996;81(5):521–525.

15- Takahashi H, et al. Serum protein profiles in diabetes. *Clin Chim Acta*. 2022;524:1–6.

16- Festa A, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*. 2000;102(1):42–47.

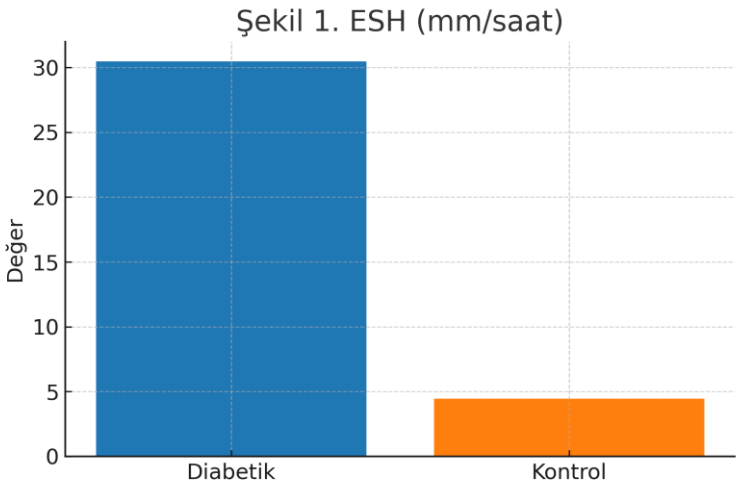
17- Doi Y, et al. Elevated fibrinogen levels and diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(3):1109–1114.

18- Lee CC, et al. HbA1c and inflammatory markers in diabetics. *Endocr J*. 2017;64(5):531–537.

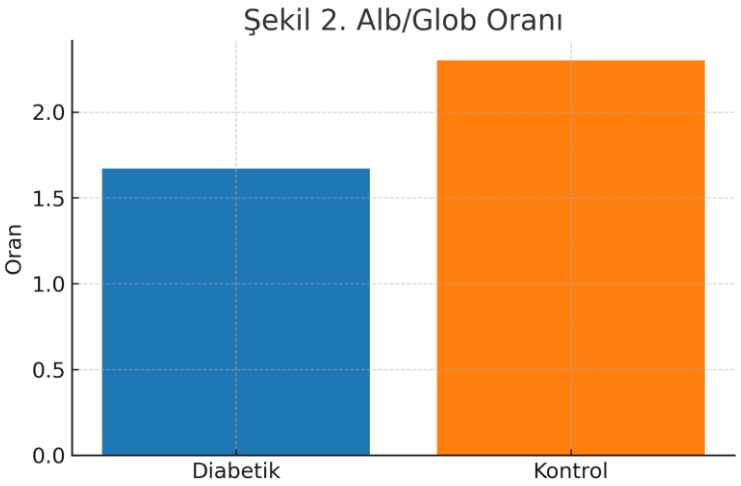
19- Kaysen GA, et al. Serum albumin and inflammatory markers. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):902–910.

20- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111–1120.

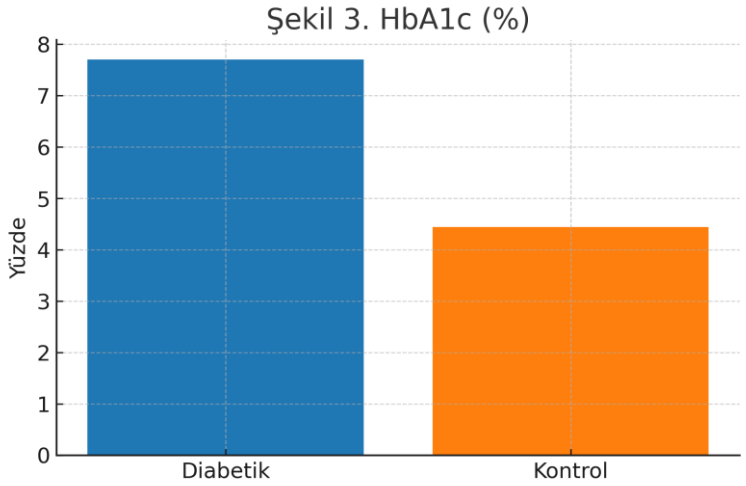
Şekiller



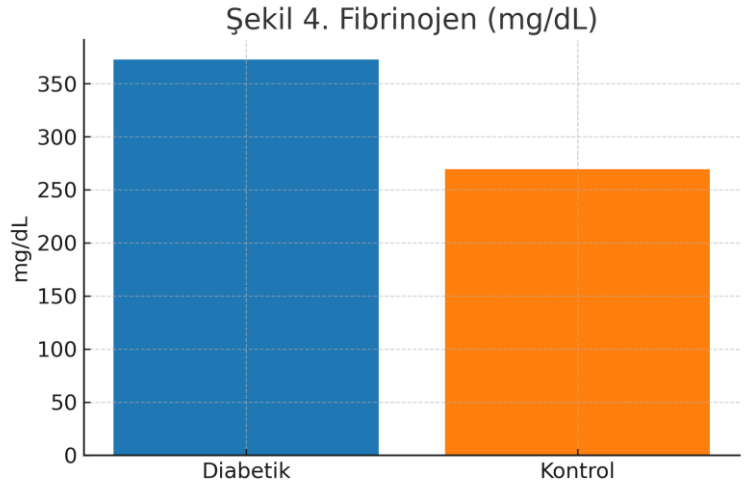
Şekil 1. Diyabetik ve kontrol gruplarında ESH (mm/saat)



Şekil 2. Albümin/Globulin oranı karşılaştırması



Şekil 3. HbA1c düzeyleri karşılaştırması



Şekil 4. Fibrinojen düzeyleri karşılaştırması

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametre	**DM Grubu (n=50)**	**Kontrol Grubu (n=15)**	**p Değeri**
Yaş (yıl)	56,3 ± 14,32	28,1 ± 4,33	< 0,001
ESR (mm/saat)	30,46 ± 17,87	4,44 ± 1,12	< 0,001
Alb/Glob oranı	1,67 ± 0,43	2,30 ± 0,45	< 0,002
HbA1c (%)	7,70 ± 2,71	4,44 ± 0,29	< 0,002
Fibrinojen (mg/dL)	372,52 ± 100,7	269,40 ± 57,4	< 0,003

HbA1c düzeyi yüksek olan (≥7) ve düşük olan (<7) DM hastaları karşılaştırıldığında, ESH ve fibrinojen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05).

Presentation ID / Sunum No= 32

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9440-0392

23 Yaşında Bir Hastada Ciddi Kloral Hidrat Toksisitesi: Olgu Raporu

Exp. Dr. Remzi Çetinkaya[1]

[1]SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Kloral hidrat (CH), nadiren de olsa ciddi zehirlenmelere yol açabilen bir sedatif/hipnotiktir. Bu olgu sunumunda, intihar amacıyla yaklaşık 15 gram CH aldığı belirlenen 23 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur. Başvuru anında Glasgow Koma Skalası (GKS) 6 olan hastada miyotik pupillalar, hipotansiyon, taşikardi ve hipoksi saptanmıştır. Elektrokardiyografide multifokal ventriküler ektopik atımlar izlenmiş, acil serviste entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanmıştır. Ardından mide lavajı ve aktif kömür uygulanmıştır. Takiben gelişen kardiyak arrest, 15 dakika süren kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ile geri döndürülmüş (ROSC sağlanmıştır). Sonrasında gelişen ventriküler taşikardi, senkronize kardiyoversiyon ve intravenöz amiodaron ile kontrol altına alınmıştır. Laboratuvar incelemelerinde yalnızca respiratuvar asidoz tespit edilmiş, diğer parametreler normal sınırlarda bulunmuştur. Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne başvurulmuş, CH için spesifik bir antidot bulunmadığı, ancak ağır olgularda ekstrakorporeal toksin eliminasyonunun (örneğin hemodiyaliz) düşünülebileceği belirtilmiştir. Hastaya yoğun bakımda hemodiyaliz uygulanmış, izlemde komplikasyon gelişmemiştir. Hasta üçüncü günde ekstübe edilmiş, beşinci günde nörolojik sekelsiz taburcu edilmiştir. Bu olgu, CH toksisitesinde erken entübasyon, ileri yaşam desteği, ritim yönetimi ve gerektiğinde hemodiyalizin hayat kurtarıcı olabileceğini göstermektedir.

Giriş

Kloral hidrat (CH), 19. yüzyıldan bu yana sedatif/hipnotik olarak kullanılan bir bileşiktir[1]. Günümüzde güvenli alternatifi bulunduğu hâlde (örneğin midazolam) özellikle pediatrik sedasyonda ve bazı prosedürel işlemlerde zaman zaman tercih edilmektedir. Ancak düşük terapötik indeks ve ciddi kardiyak ve santral etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır[2]. CH doza bağlı olarak merkezi sinir sistemi depresyonu ve solunum baskılanmasına yol açar. Kardiyak etkileri arasında hipotansiyon, miyokardiyal depresyon ve aritmiler (özellikle taşikardik) öne çıkar. Ölüm genellikle tedavi edilmeyen ventriküler aritmilere bağlı gelişir[3]. İnsanlarda bildirilen ortalama ölümcül doz yaklaşık 10 g civarındadır; 4 g alımında ölüm olgusu bildirilmiş, bir olguda ise 30 g'a yakın dozdan sağ kalım sağlanmıştır[4]. Ayrıca CH'ın yarı ömrü 30–60 dakikadır, ancak aktif metaboliti triklorotnolün etkisi doz arttıkça uzayarak 8–35 saat kadar devam edebilir[5]. Bu yazıda, 23 yaşındaki bir erkekte 15 g kloral hidrat alımı sonrası gelişen ağır toksisite ve izlenen tedavi yaklaşımları güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.

Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşındaki erkek hasta, evde bilinçsiz halde bulunmasının ardından acil servise getirildi. Hasta yakınları, odasında boş CH kutusu bulduklarını ve yaklaşık 15 gramlık alım şüphesini bildirmiştir. İlk değerlendirmede hastanın Glasgow Koma Skalası 6 bulunmuş, bilateral pupillalar miyotik ve ışık refleksi yoktu. Nalokson (0.4 mg IV) uygulanmasına yanıt gözlenmedi. Vital bulgularda taşikardi (nabız ~150/dk), sistolik hipotansiyon ve periferik oksijen satürasyonunda düşüklük (SpO_2 %80) saptandı. EKG'de multifokal ventriküler ektopik atımlar izlenmiştir. Hızlı seri entübasyon (RSI) uygulanarak hasta entübe edilmiş ve mekanik ventilatöre bağlanmıştır. Bu sırada mide lavajı yapıldı ve aktif kömür uygulandı.Takiben kardiyak arrest gelişmiş, yaklaşık 15 dakika süren KPR ve aralıklı adrenalin (1 mg IV) uygulamaları sonrası ROSC sağlanmıştır. ROSC sonrasında hasta ventriküler taşikardiye girmiş, senkronize kardiyoversiyon (200 J) uygulanmış, ardından 300 mg IV amiodaron infüzyonuyla sinüs ritmine dönmesi sağlanmıştır.

Ulusal zehir danışma merkezine danışıldığında kloral hidrat için bilinen spesifik bir antidotun bulunmadığı, ancak ağır zehirlenmelerde gerekirse toksinin uzaklaştırılması amacıyla ekstrakorporeal yöntemlerin (örn. hemodiyaliz) düşünülebileceği bilgisi alındı. Hastanın laboratuvar değerleri genel olarak stabildi; arterial kan gazı analizinde belirgin respiratuvar asidoz (CO_2 retansiyonu) tespit edildi. Yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta ultrafiltrasyonsuz 3 saatlik hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Tedavi ve izlem süresince gelişen sekel ya da herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Hasta üçüncü günde stabil vital bulgularla ekstübe edildi ve beşinci günde nörolojik defisit olmaksızın taburcu edildi.

Tartışma

Kloral hidrat zehirlenmesinde temel yaklaşım kapsamlı destek tedavisidir. Birçok kloral hidrat zehirlenmesinde SSS depresyonu ve solunum yetmezliği ön plandadır; hastalar genellikle koma veya stupor durumuyla başvurur[1]. Bu olguda da hastanın acil servise kabülü sırasında Glasgow Koma Skalası düşük (GKS=6) ve hipoksi vardı. Klonal hidrat kullanımı miyozise neden olabilir; bu bulgu sıklıkla opioid zehirlenmesiyle karıştırılabilir. Ancak kloral hidrat zehirlenmesinde nalokson etkisizdir ve yapılan bazı çalışmalar, naloksonun sempatik tonusu artırarak kloral hidrat kaynaklı katekolamin duyarlılığını ve dolayısıyla aritmi riskini yükseltebileceğini vurgulamıştır. Bu nedenle benzer semptomlarla başvuran hastalarda nalokson denemesi tedavi yaklaşımını geciktirmemelidir. Bu olguda hastaya nalokson verildiği halde hiçbir iyileşme olmamıştır; mevcut literatür de naloksonun CH zehirlenmesine yanıt vermediğini göstermektedir[6].

Hastanın solunum yetmezliği nedeniyle ilk müdahale erken entübasyon ve ventilasyonu olmalıdır. Uygulanan mekanik ventilasyon sayesinde oksijenasyon ve ventilasyon desteklenmiş, respiratuar asidozu düzeltilmiştir. Bu olguda arteriyel kan gazında respiratuar asidoz görülmüş, mekanik ventilasyonla düzeltilmiştir.

Kloral hidratın kardiyotoksik etkileri acil serviste kritik öneme sahiptir. Kloral hidrat ve metaboliti triklorotenol, miyokardı katekolaminlere karşı duyarlı hâle getirir. Bu duyarlılık nedeniyle hastalarda taşikardik aritmiler, multifokal ventriküler ektopiler, ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) görülebilir. Literatürde CH zehirlenmesine bağlı ölüm örneklerinin büyük çoğunluğu tedaviye dirençli ventriküler aritmi nedeniyle bildirilmiştir[7]. Bu olguda da hızla multifokal VES'ler gelişmiş ve sonraki dakikada VT görülmüştür. Literatür; kloral hidratın yol açtığı aritmilerin sıklıkla klasik antiaritmik ilaçlara (lidokain, amiodaron vb.) dirençli olduğunu, bu durumda kısa etkili β-blokerlerin (örneğin esmolol) etkin olduğunu belirtmektedir[1]. Gerçekten, çalışmalarda CH zehirlenmesine bağlı tekrarlayan VT/VF vakalarında klasik antiaritmiklere yanıt alınamadığı, ancak propranolol veya esmolol kullanımı ile ritmin düzeldiği gösterilmiştir[8]. Özellikle bir olgu serisinde, diğer ilaçlara yanıt vermeyen vakaların %80'inden fazlasında VT kontrolünün β-blokerlerle sağlandığı bildirilmiştir[9]. Bu bilgiler ışığında, hastada CPR sonrasında gelişen VT'ye acil defibrilasyon ve amiodaron uygulanmış, ritim kontrol altına alınmıştır. Bu olguda β-bloker kullanılmamış olması dikkat çekicidir ve bu durum, CH toksikasyonlarında β-bloker tedavisinin her olguda gerekmeyebileceğini, ancak dirençli aritmi varlığında mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Kloral hidrat için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Toksikoloji kılavuzları genel olarak destek tedavisi dışında doğrudan bir antidot önermemektedir. Bu nedenle kloral hidrat zehirlenmesinde tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Gastrointestinal dekontaminasyon konusu tartışmalıdır; kloral hidrat hızla emildiği için aktif kömür veriminin sınırlı olabileceği, hatta korozif etkisi nedeniyle endoskopik girişime ihtiyaç yaratabileceği ileri sürülmüştür[10]. Bu olguda hastaya ulaşan ilk dakikalarda mide lavajı ve aktif kömür uygulanmış, ancak literatürde de belirtildiği üzere bu işlemler genellikle semptomatik tedavi öncesi belki anlamlı yarar sağlamamış olabilir. Yine de, zaman faktörünün kritik olduğu şiddetli olgularda geç bile olsa dekontaminasyon işlemleri çoğu merkezde uygulanmaktadır.

Olgunun en önemli yönetimsel vurgularından biri hemodiyaliz uygulamasıdır. Kloral hidrat ve aktif metaboliti suda çözünebilir yapıda olduğundan, toksik yükün hızlı azaltılması amacıyla ekstrakorporeal temizleme yöntemleri kullanılabilir. Literatürde, hemodiyalizin CH düzeyini kayda değer şekilde düşürdüğü gösterilmiştir[11]. Bu olguda da toksik yükün azaltılması için ilk üç saat içinde hemodiyaliz yapılmış, bunun sonucunda hasta stabil seyre geçmiş ve sekelsiz iyileşme gözlenmiştir. Bu bulgular CH zehirlenmelerinde diyalizin değerli bir seçenek olduğunu göstermektedir

Sonuç: Kloral hidrat aşırı dozuna bağlı zehirlenmeler acil tıp pratiğinde nadir görülse de hayatı tehdit edebilir. Bu olguda olduğu gibi en ağır belirtiler solunum depresyonu ve dirençli ventriküler aritmilerdir. Spesifik antidot bulunmaması sebebiyle tedavi tamamen destekleyicidir. Kritik dönem yönetiminde dikkatli hava yolu güvenliği, mekanik ventilasyon, uygun sıvı ve ilaç desteği temel önceliklerdir. Ayrıca, katekolamin duyarlılığı nedeniyle β-blokerler dirençli aritmilerde etkili olabilir. Hemodiyaliz gibi ekstrakorporeal yöntemler, özellikle yüksek doz toksisitede yararlı bulunmuş ve süreci hızlandırmıştır.Bu vaka, literatürle uyumlu olarak agresif destek tedavilerinin CH toksisitesinde başarı getirebileceğini göstermektedir.

REFERANSLAR

1. Shakeer SK, Kalapati B, Al Abri SA, Al Busaidi M. Chloral hydrate overdose survived after cardiac arrest with excellent response to intravenous β-blocker. *Oman Med J*. 2019;34(3):244.
2. Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med*. 2000;342(13):938-945.
3. Wong OF, Lam TSK, Fung HT. Two cases of chloral hydrate overdose. *Hong Kong J Emerg Med*. 2009;16(3):161-167.
4. Goodman LS. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Vol 1549. New York, NY: McGraw-Hill; 1996:1361-1373.
5. Nordt SP, Rangan C, Hardmaslani M, et al. Pediatric chloral hydrate poisonings and death following outpatient procedural sedation. *J Med Toxicol*. 2014;10:219-222.
6. Sing K, Erickson T, Amitai Y, Hryhorczuk D. Chloral hydrate toxicity from oral and intravenous administration. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(1):101-106.
7. Pershad J, Palmisano P, Nichols M. Chloral hydrate: the good and the bad. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15(6):432-435.
8. Zahedi A, Grant MH, Wong DT. Successful treatment of chloral hydrate cardiac toxicity with propranolol. *Am J Emerg Med*. 1999;17(5):490-491.
9. Graham SR, Day RO, Lee R, Fulde GW. Overdose with chloral hydrate: a pharmacological and therapeutic review. *Med J Aust*. 1988;149(11-12):686-688.
10. Hon KL, Hui WF, Leung AK. Antidotes for childhood toxidromes. *Drugs Context*. 2021;10:2020-11.
11. Stalker NE, Gambertoglio JG, Fukumitsu CJ, Naughton JL, Benet LZ. Acute massive chloral hydrate intoxication treated with hemodialysis: a clinical pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol*. 1978;18(2-3):136-142.

Presentation ID / Sunum No= 34

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7766-8613

Persistan Hipoglossal Arter: Nadir Bir Embriyolojik Kalıntının Bt Anjiyografi ile Değerlendirilmesi

Dr. Volkan Taşçı[1]

[1]*Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Persistan hipoglossal arter (PHA), embriyolojik gelişimin dördüncü ve yedinci haftaları arasında karotid ve vertebrobaziler sistemleri birbirine bağlayan geçici hipoglossal anastomozun persiste kalması sonucu ortaya çıkan nadir bir vasküler varyasyondur. Varyasyon sıklığı otopsi ve anjiyografi serilerinde %0,02-0,09 arasında bildirilmiştir. Genellikle tesadüfi olarak saptanmakla birlikte, posterior sirkülasyonun büyük bir kısmını besleyebileceği durumlarda beyin cerrahisi, karotid endarterektomi veya endovasküler girişimlere bağlı ciddi iskemi riskini de beraberinde getirir. Bu olgu sunumunda, abdominal aort anevrizması nedeniyle 6 ay önce endovasküler tedavi uygulanan ve yeni başlangıçlı baş ağrısı şikâyeti nedeniyle başvuran 55 yaşında erkek hastada, beyin BT anjiyografisi ile tesadüfen saptanan PHA ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. PHA'nın embriyolojisi, görüntüleme bulguları ve klinik önemini özetlemekte; literatürdeki en güncel vakalarla karşılaştırmalı bir tartışma sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Persistan Hipoglossal Arter, Karotid-baziler Anastomoz, Embriyoloji, BT Anjiyografi, Endovasküler Girişim

Persistent Hypoglossal Artery: Evaluation of a Rare Embryologic Remnant With CT Angiography

Abstract

Persistent hypoglossal artery (PHA) is a rare vascular variant arising from the failure of regression of the transient hypoglossal anastomosis that connects the carotid and vertebrobasilar systems between the fourth and seventh weeks of embryologic development. Its prevalence in angiographic and autopsy series ranges from 0.02 % to 0.09 %. Although usually detected incidentally, a PHA can represent the dominant supply to the posterior circulation, posing a risk of ischaemia during neurosurgical, carotid endarterectomy or endovascular procedures. We report the incidental discovery of a PHA in a 55-year-old male who had undergone endovascular repair for an abdominal aortic aneurysm 6 months earlier and presented with new-onset headache. Comprehensive text summarises the embryology,

imaging characteristics and clinical significance of PHA, and contextualises our case within the most recent literature.

Keywords: Persistent Hypoglossal Artery, Carotid–basilar Anastomosis, Embryology, CT Angiography, Endovascular Procedure

Giriş – Amaç

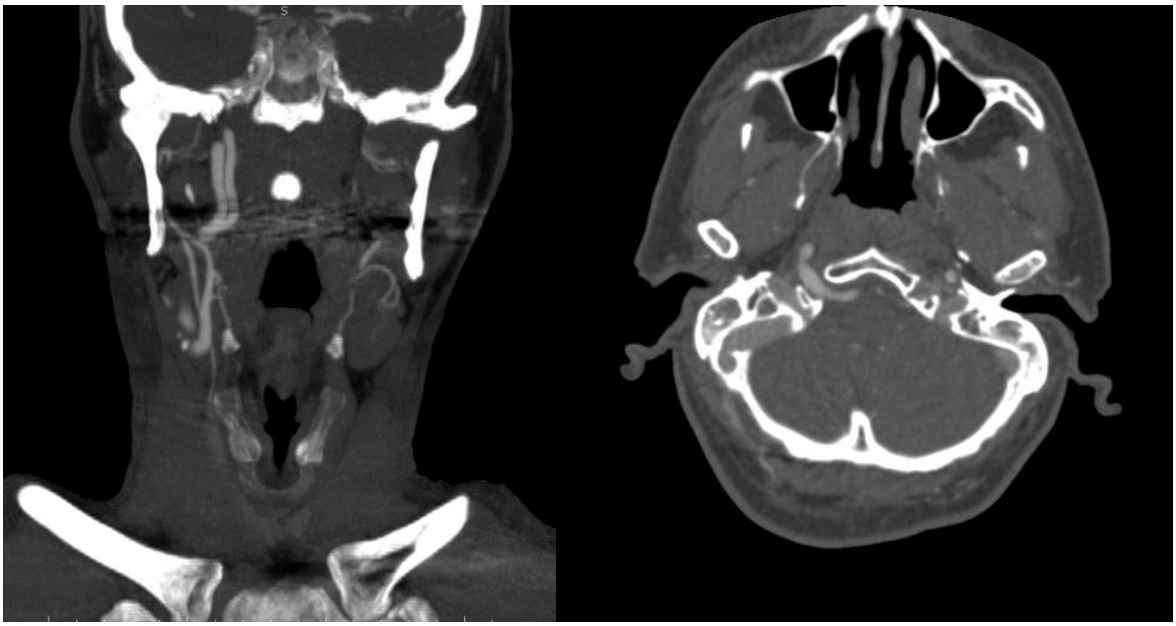
Hipoglossal arter, dördüncü gestasyon haftasında a. carotis interna kökenli olarak ortaya çıkan ve üçüncü segmental arter üzerinden posterior sirkülasyona kan akımını sağlayan geçici bir damar olarak tanımlanır. Altıncı-yedinci haftalarda vertebral arterler birleşerek baziler arter segmentini oluşturduğunda damar geriler. Regresyonun başarısızlığa uğraması ise persistan hipoglossal arter (PHA) ile sonuçlanır.[1-5]

Kalıcı karotid-baziler anastomozlar içinde persistent trigeminal arterden sonra ikinci sıklıktaki varyasyon PHA'dır. Çoğu olgu asemptomatik olup, beyin MR veya BT anjiyografisi sırasında rastlantısal olarak saptanır.[6,7] Bununla birlikte PHA'nın posterior sirkülasyona dominant akım sağladığı hastalarda, karotid arterin cerrahi veya endovasküler manipülasyonu posterior dolaşım enfarktına yol açabilir. Dolayısıyla damarın varlığı, serebrovasküler girişimlere yönelik risk analizinde kritik rol oynar.[6,8]

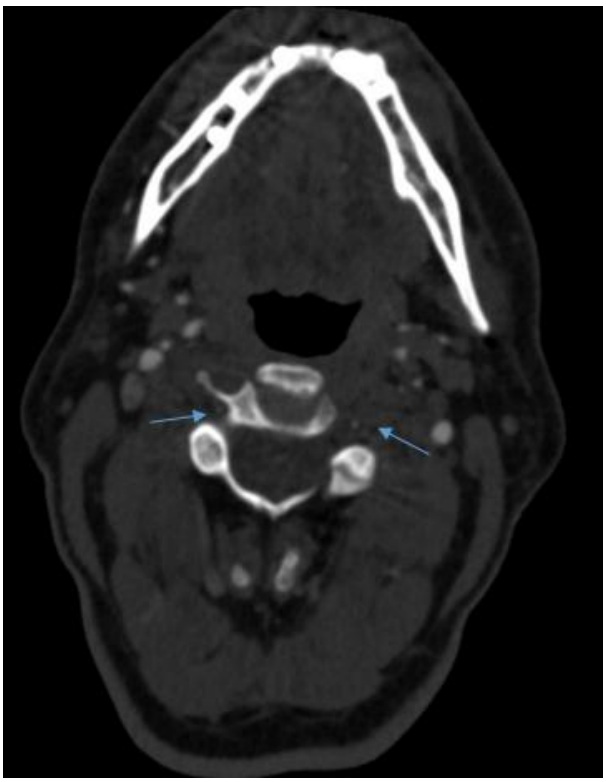
Bulgular

Abdominal aort anevrizması nedeniyle endovaküler operasyon öyküsü bulunan 55 yaşındaki erkek hasta, oksipital bölgede inatçı baş ağrısı şikâyetiyle kliniğimize başvurdu. Vital bulgular stabil, nörolojik muayenesi olağandı. Karotis BT anjiyografisi 64 kesitli çok dedektörlü cihazla gerçekleştirildi.

Görüntülemede sağ internal karotid arter (İKA), C3 vertebra seviyesinde 3,8 mm çaplı bir dal vererek hipoglossal kanal içinde seyretti ve foramen magnum hizasında baziler arterle birleşti.(Resim 1) Her iki vertebral arter hipoplastik kalibredeydi.(Resim 2) Posterior kommunikan arterler ve Willis poligonu olağan konfigürasyondaydı.



Resim 1: Koronal ve aksial kesit Bt anjiografi görüntülerde persistan hipoglossal arterin seyri



Resim 2: Aksial kesit BT anjiyografide bilateral hipoplazik vertebral arterler

Klinik-radyolojik korelasyon sonrası baş ağrısının damar varyasyonuyla ilişkili olmadığı, olası servikojenik kökenli olduğu düşünüldü. Semptomatik tedavi başlanan hasta, 3 ay sonra yapılan kontrol BT anjiyografisinde benzer bulgularla izlenmiş, ek patoloji saptanmamıştır.

Tartışma

Embriyolojik süreçte hipoglossal arter, üçüncü intersegmental arterin dorsal uzantısı ile internal karotid arter arasında kan akımını sağlayarak posterior sirkülasyonu besler. Trigeminus, otik ve proatlantal arterler de benzer işlev görür fakat gelişim ilerledikçe vertebral arterlerin distal birleşmesiyle akım posterior sirkülasyona kalıcı olarak taşınır ve geçici anastomozlar geriler. Persistent anastomozlar; trigeminal (PTA), hipoglossal (PHA), otik ve proatlantal olarak sıralanır.[1,4]

PHA, bazen vertebral arter hipoplazisi ile birlikte bulunur; bu olguların %40'ında vertebral arter çapı <2 mm olarak rapor edilmiştir. Posterior kommunikan arterlerin agenezisi veya hipoplazisi de sık görülen eşlikçi anomalilerdendir. Embriyolojik regresyonun neden başarısız olduğu tam olarak aydınlatılamamış olsa da hemodinamik faktörler ve genetik regülasyon bozuklukları suçlanmaktadır.[7]

Klinik olarak; serebrovasküler olaylar, vertebrobaziler iskemiler, kranyal sinir bası semptomları ve intrakraniyal anevrizma gibi patolojilere zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir. Özellikle PHA çıkışında veya anastomoz segmentinde aneurizma gelişme riski artmış olabilir. 2024 ve 2025 yıllarında yayımlanan olgu sunumlarının çoğunda (n = 8), PHA'nın eşlik ettiği intrakraniyal aneurizma veya diseksiyon saptanmış; müdahale kararı, bypass potansiyeli ve endovasküler erişim stratejileri tartışılmıştır.[3-10]

Tanıda BT anjiyografi yüksek uzaysal çözünürlüğü ve hız avantajı nedeniyle tercih edilir. MR anjiyografi, özellikle radyasyon duyarlılığı olan popülasyonlarda önemli bir alternatiftir ve damar duvarı görüntülemeyi de mümkün kılar. DSA ise altın standart olup özellikle endovasküler tedavi planlanan hastalarda tercih edilmektedir.[10]

Cerrahi açısından karotid endarterektomi sırasında geçici İKA klampe edilmesi posterior sirkülasyon hipoperfüzyonuna yol açabilir. Bu nedenle PHA varlığında şant kullanımı, beyin perfüzyon monitörizasyonu veya alternatif cerrahi yaklaşımlar önerilmektedir. Endovasküler işlemlerde, hipoglossal kanal kesiti nedeniyle kateter stabilitesi bozulabilir; ayrıca vertebral arter hipoplazisi olan hastalarda retrograd navigasyon sınırlanabilir[9]

PHA genişlemiş hipoglossal kanal ile birlikte olduğunda, kranyal tetkiklerde kemik defektleri ayırıcı tanı listesinde paraganglioma, schwannom ve kondrosarkom gibi patolojilerle karışabilir. Ayrıca hipoglossal sinir basısı sonucu disfoni, dil parestezisi veya yutma güçlüğü tarif edilen vakalar vardır. Bunlar, yalnızca vasküler anomali nedeniyle gelişebilen semptomlardır ve olgu sunumumuzda benzer klinik bulguya rastlanmamıştır.

Endovasküler tedavilerde kılavuz kateter stabilitesini artırmak amacıyla balon-assiste teknikler veya distal erişim kateterleri kullanılabilir. Ancak hipoglossal kanalın sınırlı çapı, 6F üzeri kateter geçişini zorlaştırabilir. Bu noktada düşük profilli mikrokateter sistemleri tercih edilmelidir. Ayrıca, vertebral arter hipoplazisinin varlığında posterior sirkülasyona yönelik enflasyon veya embolizasyon riskleri dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu olguda bilateral vertebral arter hipoplazisi PHA'nın hemodinamik açıdan önemini artırmaktadır. Dolayısıyla gelecekte karotid endarterektomi veya stentleme gerektirecek iskemik lezyon gelişmesi durumunda, cerrahi ekibin varyasyon hakkında önceden bilgi sahibi olması kritik olacaktır.

Sonuç

Persistan hipoglossal arter, nadir görülmesine rağmen serebrovasküler girişimler ve cerrahi işlemler sırasında geri dönüşü olmayan nörolojik komplikasyonlara neden olabilecek önemli bir anatomik varyasyondur. Bu nedenle baş-boyun bölgesi görüntülemesinde dikkatli değerlendirme yapılmalı; olası varyasyonlar rapor edilmelidir. Preoperatif tanı, cerrahi ve endovasküler stratejinin bireyselleştirilmesinde anahtar rol oynar.

Kaynaklar

1. Sharma R, Singh S. Persistence of a hypoglossal artery: Case report. Radiology Case Reports. 2024;19(6):1234-1239.

2. Al-Hashimi H, de la Garza-Jimenez O. Carotid endarterectomy in the setting of persistent hypoglossal artery. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2024;10(2):101-104.

3. Kumar M et al. Persistent hypoglossal artery as a rare anatomical variation mimicking carotid artery aneurysm: A case report. Cureus. 2024;16(8):e56789.

4. González-López P, Vilaplana E. A rare occurrence of persistent hypoglossal artery and its clinical implications. Folia Morphol. 2022;81(4):760-765.

5. Nagarajan K et al. Report of three cases of persistent hypoglossal artery with associated anomalies and a literature review. Neurol India. 2025;73(3):627-630.

6. van Rensburg A, Smith KD. Persistent primitive hypoglossal artery: Challenges associated with carotid artery stenting. Intervent Neuroradiol. 2023;29(5):589-596.

7. Radiopaedia.org. Persistent hypoglossal artery: Radiology reference article. Accessed May 28, 2025.

8. Tiwari M, Gupta N. Ruptured aneurysm of a persistent hypoglossal artery treated endovascularly: Case report and literature review. Radiology Case Reports. 2024;18(12):2045-2050.

9. Lutz T et al. Symptomatic common carotid artery stenosis with a persistent hypoglossal artery. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2025;34(2):106972.

10. de Vries J. Persistent hypoglossal artery: A detailed embryologic overview. Eur J Radiol. 2023;158:110446.

Presentation ID / Sunum No= 49

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6444-4423

Work-Related Asthma Triggered by Mixed Occupational Exposures in Composite Manufacturing: A Case Report

Dr. Yağmur Kınacı Gümüşçubuk[1]

[1]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı*

Abstract

Asthma is a common chronic respiratory disease that affects people of all ages. Various factors may increase the risk of developing asthma; however, identifying a definitive cause is often difficult. Occupation is a important consideration in the evaluation of patients with asthma. *Work-related asthma (WRA) is a common and under-recognised preventable occupational lung disease*. WRA occurs as a result of exposure to agents present in the workplace. It is known that composite materials, which are widely used in sectors such as construction, automotive, aviation, marine and biomedical, often contain harmful substances that pose significant risks to respiratory health. However, in the literature, occupational asthma cases related to composites are likely underestimated. This case report discusses WRA in a worker exposed to mixed substances during composite manufacturing in the defense industry. A 33-year-old male patient with no any chronic illness history has had complaints of cough and shortness of breath for 1 year. The patient stated that these symptoms increased as the duration of his employment increased. He was working as a technician in composite production. PEF meter monitoring was performed to evaluate the patient for occupational asthma. The patient's occupational history and clinical findings were evaluated together and a diagnosis of work-related asthma was made. PEF variability exceeding 20% between work and rest days supported the diagnosis of work-related asthma. Work-related asthma is a preventable occupational disease. Therefore, in patients diagnosed with asthma, it is crucial to evaluate environmental exposures in the workplace. A detailed occupational history, a comprehensive workplace assessment and proof of an association between an asthma attack and the presence of a risk factor in the workplace are essential factors for diagnosis. Effective management is important for individual health, workforce productivity, and reducing economic costs.

Keywords: work related asthma, composite, pef meter

INTRODUCTION

Asthma is a common chronic respiratory disease characterized by shortness of breath, wheezing, chest tightness,chest tightness, and coughing.[1] Asthma is the most common cause of work-related lung disease and affects people of all ages. Many factors may increase the risk of developing asthma, but finding one clear cause is often difficult.[2] Work-related asthma (WRA) includes heterogeneous conditions, which have in common symptoms and signs compatible with asthma and a relationship with workplace

exposures.[3] Work-related asthma (WRA) is a general disease which includes both asthma caused by an irritating exposure in the workplace (occupational asthma, OA) and asthma that is worsened by workplace conditions(work-exacerbated asthma, WEA). [4] Occupational asthma is defined as asthma caused by agents that are present exclusively in the workplace.[5] Both workplace exposures and also environmental risk factors can trigger asthma and asthma attacks.[6,7] Current findings indicate that, an estimated 9.2%–12.2% of all current asthma cases were associated with employment by industry and occupation.[6]

Composites are engineering materials composed of two or more component materials used in construction such as buildings and bridges, the automotive industry such as car bodies, aerospace, marine (e.g. ships and boats), and biomedical fields. [8] The term "composite" refers to a combination of two or more materials, which is a combination of resin and fiber reinforcement. One of the most commonly used composites is "fiberglass" materials, where glass fiber is embedded in a polymeric material (normally an epoxy or polyester).[9] Polymer composite materials based on epoxy and polyester compounds are include components that can have a negative impact on human health and the environment as a whole. [10] There is exposure to chemicals and dust in the workplace of composite material production, and many chemicals used in production have been shown to have harmful effects on human health, especially the respiratory system. [9] The diagnosis of OA is usually suggested by clinical history; however, it is often not sufficient to reach a definitive diagnosis and should be complemented by serial measurements of PEF, immunologic testing, and/or bronchial challenge testing.[11]

CASE

In this case report, work-related asthma detected in a worker with Mixed Exposure in Composite Manufacturing is discussed.

A 33-year-old male patient with no any chronic illness history has had complaints of cough and shortness of breath for 1 year. These complaints occur 5 days a week, and the patient has a history of waking up at night with a cough. In the system query, there is no phlegm, chest pain, palpitations, loss of appetite, weight loss, no restriction in physical activity. He had no emergency room visits and hospitalization for asthma exacerbation. The patient stated in his medical history that he did not smoke and did not have a pet. Patient was taking inhaler salbutamol treatment when necessary.

He was working as a technician in composite production. The patient stated that the symptoms of shortness of breath, cough, and wheezing increased as the duration of his employment increased. He stated that these symptoms worsened, especially while working in the Sandblasting and Fiberglass department. Pre-employment examination and annual periodic examinations were found to be normal. The patient has been working in composite production for 2 years and his symptoms appeared 1.5 years after he started working. He was performing a fat removal process with methyl ethyl ketone. There was exposure to odor. He was also complaining of shortness of breath during these processes.

Skin prick testing was positive to house dust mite. Dust mite control measures were implemented at home and his pharmacological management was optimized.

HRCT performed on the patient revealed linear atelectasis in the left lung upper lobe lingula.

Spirometry testing shows FEV1/FVC %86.75, FEV1 4090 ml (%98) reversibiilite %0. Physical examination was normal.

PEF meter monitoring was performed to evaluate the patient for occupational asthma.

The patient was asked to record PEFR four times daily and to record symptoms and medications during work and non-work periods. His home peak expiratory flow readings ranged between 250 and 450, with lower readings on workdays (figure 1).

The patient was diagnosed with work-related asthma after a thorough examination of the patient's work history, clinical, radiological, spirometric findings, PEF meter monitoring results, and defined occupational and environmental risk factors.

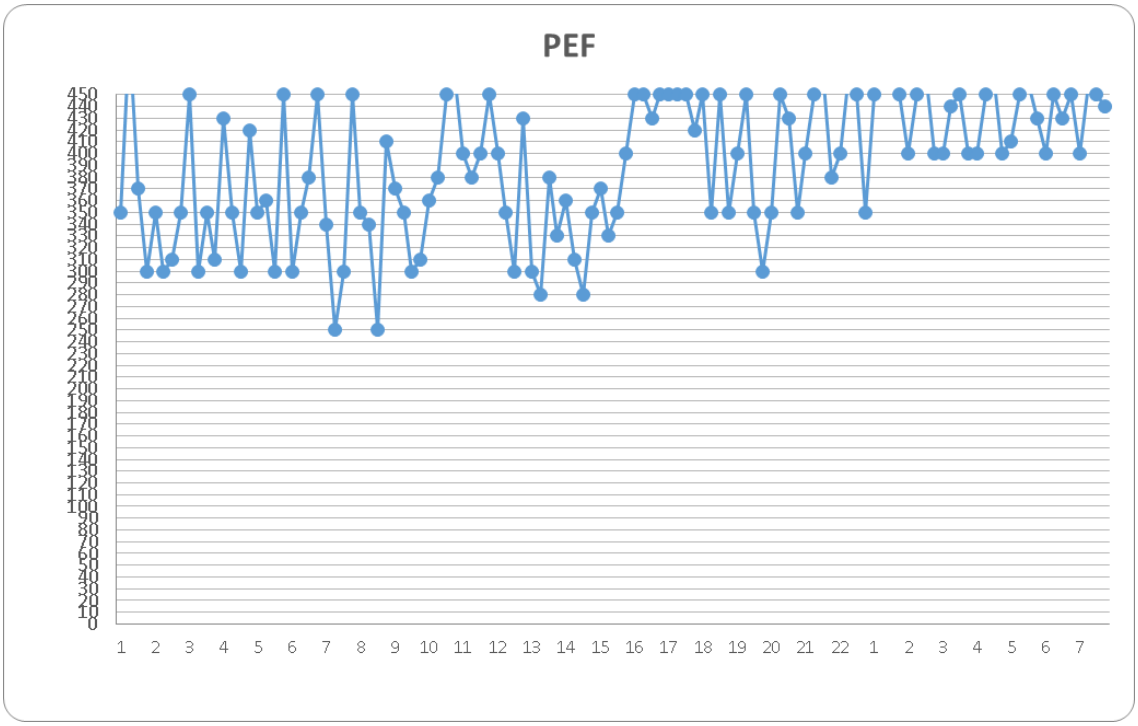


Figure 1

DISCUSSION

The patient stated that he/she works in the composite production department. Composite product production personnel work in closed areas where there are partially dusty, noisy and smelly chemicals.[12] Potentially, he may have also become sensitized to one of several work agents, but he noticed that it worsened in some departments in particular, which is more suggestive of an irritant response. While specific bronchial provocation is the gold standard for diagnosing occupational asthma, serial peak flow measurements are also widely used due to their high sensitivity and specificity.[13]

When the patient's work history, clinical and radiological findings were evaluated together; the fact that his complaints increased in the environment where he was exposed to dust and odor at work and the daily PEF variability was over 20% in the PEF monitoring performed while working and at rest supported his asthma and his diagnosis was found to be compatible with work-related asthma.

WRA is likely to be encountered frequently in clinical practice, it remains under-recognized and under-reported.[14] Work-related asthma (WRA), a preventable occupational disease, can result in adverse health outcomes and employment disability, including decreased productivity, lost workdays, and job loss. Early identification of WRA cases and avoidance of further exposures is important for optimal management. [15]

Especially in industries and occupations where asthma is common, it is necessary to evaluate whether asthma is work-related. Managing asthma effectively is essential not only for individual well-being but also for maintaining a productive workforce and reducing economic burden.[6]

The results highlight the importance of clinicians asking patients about occupational exposures, and public health education about workplace exposures and employer action to control asthma are also essential.[16]

Primary prevention, early diagnosis of WRA, identification of workplace exposures, andimplementation of targeted interventions are essential to improve worker health.[15]

Managing asthma effectively is important not only for individual well-being but also for maintaining a productive workforce and reducing economic burden.[17]

REFERENCES

1. Yuan L, Tao J, Wang J, et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2025;80. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103051
2. Asthma. Accessed May 10, 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma
3. Maestrelli P, Henneberger PK, Tarlo S, Mason P, Boschetto P. Causes and Phenotypes of Work-Related Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4713. doi:10.3390/IJERPH17134713
4. Hoy R, Burdon J, Chen L, et al. Work-related asthma: A position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the National Asthma Council Australia. *Respirology*. 2020;25(11):1183-1192. doi:10.1111/RESP.13951
5. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, Lopez-Campos JL, Barreiro E. Work-related asthma: Diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(6):396-405. Accessed April 29, 2025. https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84918825890&origin=inward&txGid=f6cddfb5f9cdcc557bb160ec518f4e87
6. Syamlal G, Dodd KE, Mazurek JM. Prevalence and burden of asthma among US working adults by industry and occupation—United States, 2020–2021. *J Asthma*. 2024;62(1):73. doi:10.1080/02770903.2024.2387751
7. Environmental Triggers of Asthma: Environmental Triggers of Asthma | Environmental Medicine | ATSDR. Accessed April 29, 2025. https://archive.cdc.gov/www_atsdr_cdc_gov/csem/asthma/environmental_triggers_of_asthma.html
8. Egbo MK. A fundamental review on composite materials and some of their applications in biomedical engineering. *Journal of King Saud University - Engineering Sciences*. 2021;33(8):557-568. doi:10.1016/J.JKSUES.2020.07.007
9. Seren S, Hastalıkları G, Eğitim C, et al. Kompozit Üretim Sektöründe Mesleksel Astım ve Tanı Sonrası Çalışma Hayatına Etkisi. doi:10.18663/tjcl.1019434
10. Novikov AD, Stoyanova M V, Borodulin AS. Environmental effectiveness assessment of the technology for molding products made of polymer composite materials using a reusable flexible punch. doi:10.1088/1757-899X/934/1/012069
11. Muñoz X, Cruz MJ, Orriols R, Bravo C, Espuga M, Morell F. Occupational asthma due to persulfate salts: Diagnosis and follow-up. *Chest*. 2003;123(6):2124-2129. doi:10.1378/CHEST.123.6.2124,
12. KOMPOZİT ÜRETİM SEKTÖRÜNDE STİREN, TOZ VE GÜRÜLTÜ MARUZİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ Merve İSTİF (İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlık Tezi).
13. Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, Cóte J, Boulet LP, Chan-Yeung M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax*. 1993;48(12):1211-1217. doi:10.1136/THX.48.12.1211

14. Hoy R, Burdon J, Chen L, et al. Work-related asthma: A position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the National Asthma Council Australia. *Respirology*. 2020;25(11):1183-1192. doi:10.1111/RESP.13951

15. Syamlal G, Dodd KE, Mazurek JM. Work-related asthma prevalence among US employed adults. *Am J Ind Med*. 2024;67(6):532-538. doi:10.1002/AJIM.23585

16. laditka J, laditka sarah B, arif ahmed, hoyle J. Work-related asthma in the USA: nationally representative estimates with extended follow-up. *Occup Environ Med*. 2020;77:617-622. doi:10.1136/oemed-2019-106121

17. Syamlal G, Dodd KE, Mazurek JM. Prevalence and burden of asthma among US working adults by industry and occupation—United States, 2020–2021. *Journal of Asthma*. 2024;62(1):73-83. doi:10.1080/02770903.2024.2387751;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Presentation ID / Sunum No= 50

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0977-0015

Geriatrik OSA Hastalarında Tedaviye Uyum: Retrospektif Kesitsel Analiz

Asst. Prof. Dr. Sinem Berik Safçi[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı*

Özet

Amaç: Bu çalışmada, geriatrik obstrüktif uyku apne (OSA) hastalarında pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisine uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya, Ocak–Mart 2022 tarihleri arasında uyku laboratuvarımızda polisomnografi ile OSA tanısı konulan ve PAP tedavisi önerilen, ≥65 yaşındaki 52 hasta dahil edilmiştir. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tedaviye uyum; cihaz kullanım süresi, kontrol vizitlerine katılım ve hekim notlarına göre değerlendirilmiştir. Uyumlu ve uyumsuz gruplar karşılaştırılarak ilişkili faktörler analiz edilmiştir. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 69, ortalama BMI değeri 32,1 kg/m² idi. Ortalama AHI 34,5/h, ODI 33,5 /h olarak saptandı. Cihaz uyumu %44,2 olarak belirlendi. Cihazı kullanmama nedenleri arasında tedavinin faydasına inanmama (%24,1), maskeye bağlı yan etkiler (%20,7), basınca bağlı intolerans (%17,2) ve cihaz temin edememe (%17,2) yer aldı. Sonuç: Yaşlı OSA hastalarında PAP tedavisine uyum halen yetersizdir. Uyumsuzluğun temel nedenleri arasında tedaviye dair inanç eksikliği ve cihazla ilişkili sorunlar yer almaktadır. Uyumu artırmak amacıyla hasta eğitimi ve bireyselleştirilmiş destek yaklaşımları gereklidir

Anahtar Kelimeler: OSA, Geriatri, PAP Uyumu

Adherence to Positive Airway Pressure Therapy in Geriatric Obstructive Sleep Apnea Patients: A Retrospective Cross-Sectional Analysis

Abstract

Objective: This study aimed to identify the factors affecting adherence to positive airway pressure (PAP) therapy in geriatric patients with obstructive sleep apnea (OSA). Methods: In this retrospective observational study, 52 patients aged ≥65 years who were diagnosed with OSA via polysomnography and prescribed PAP therapy between January and March 2022 were included. Demographic, clinical, and laboratory data were collected from hospital records. Adherence was evaluated based on device usage duration, participation in follow-up visits, and physician notes. Factors associated with adherence were analyzed by comparing adherent and non-adherent groups. Results: The mean age of the patients was 69 years, with a mean BMI of 32.1 kg/m². The mean AHI was 34.5/h and ODI was 33.5/h. The

overall adherence rate was 44.2%. The main reasons for non-adherence included disbelief in the treatment benefits (24.1%), mask-related side effects (20.7%), pressure intolerance (17.2%), and inability to obtain the device (17.2%). Conclusion: Adherence to PAP therapy remains suboptimal in elderly OSA patients. The main barriers include lack of belief in treatment efficacy and device-related discomforts. Patient education and individualized support strategies are essential to improve adherence in this population.

Keywords: OSA, Geriatric, PAP Adherence

Giriş

Obstrüktif uyku apne (OSA), üst hava yollarının kollapsına bağlı olarak gelişen tekrarlayan hipoksemi ve uyku fragmantasyonu ile karakterize, kronik bir uyku ilişkili solunum bozukluğudur. OSA, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bozulmuş glukoz metabolizması açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1). OSA prevalansı yaşlı bireylerde gençlere kıyasla daha yüksektir (2); bu sıklık altıncı dekada kadar artış gösterir, ardından ise plato çizer (3). Özellikle 70–85 yaş aralığında OSA insidansı %90'lara kadar ulaşabilmektedir (4).

Yaşlı bireylerde pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisine uyum ile düşük Alzheimer hastalığı riski arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca bazı çalışmalar, PAP tedavisinin yaşlılarda bilişsel performans üzerine olumlu etkilerini ortaya koymuştur (6). Yaşlı bireylerde, gençlerden farklı olarak, beden kitle indeksi (BMI) ile OSA şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (7).

OSA; hipoksi, parçalanmış uyku, gündüz uykululuğu, bilişsel disfonksiyon ve fonksiyonel kapasitede azalma gibi birçok olumsuz duruma yol açabilmektedir. Ayrıca serebral kan akımının azalması, iskemik beyin lezyonları, mikrovasküler reaktivite bozuklukları, beyaz madde lezyonları ve gri madde kaybına bağlı olarak beyin hasarına neden olabilir (8).

Yaşlı bireylerde CPAP tedavisine uyumu etkileyen çeşitli faktörler incelenmiştir. Hareket kısıtlılığı, işitme kaybı ve psikiyatrik hastalıklar düşük CPAP uyumu ile ilişkili bulunmamıştır. Buna karşılık, düşük alkol tüketimi ve OSA şiddeti CPAP uyumu ile pozitif ilişkiliyken; kognitif bozukluklar ve insomnia düşük uyum ile ilişkilendirilmiştir (9).

Dünya nüfusunun yaş ortalamasının giderek artması ve OSA' nın yaşlı bireylerde yüksek oranda görülmesi, bu yaş grubunda tedavinin etkinliği ve uyum sorunlarının daha iyi anlaşılmasını gerekli kılmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda, yaşlı OSA hastalarında PAP tedavisine uyumu etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma, retrospektif olarak yürütülen ve yaşlı OSA hastalarında PAP tedavisi uyumunu değerlendirmeyi amaçlayan dahakapsamlı bir çalışmanın ön sonuçlarını sunmaktadır. Nihai analizler tamamlandığında sonuçlar daha ayrıntılı biçimde raporlanacaktır.

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, ocak 2022- mart 2022 arasında hastanemiz uyku laboratuvarında polisomnografi (PSG) testi yapılan ve OSA tanısı sonrası PAP tedavisi (CPAP veya BiPAP) önerilen, ≥65 yaşındaki 53 hastayı kapsamaktadır. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmış olup, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun şekilde yürütülmüştür.

Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalar, hastane bilgi yönetim sistemi ve uyku laboratuvarı kayıtları taranarak belirlenmiştir. Aşağıdaki veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve laboratuvar sisteminden elde edilmiştir:

Demografik veriler: yaş, cinsiyet

Klinik veriler: beden kitle indeksi (BMI), eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, demans vs.), alkol kullanımı

PSG bulguları: Apne-Hipopne İndeksi (AHI), ortalama ve minimum oksijen satürasyonu, uyku evreleri

PAP tedavisi bilgileri: önerilen cihaz tipi (CPAP/BiPAP), tedaviye başlama durumu, tedavi süresi

Tedavi uyumu: PAP cihazı kullanım süreleri (cihazdan alınan veriler varsa), kontrol vizitlerine katılım, hekim notları

PAP tedavisine başlamama veya bırakma nedenleri: cihaz intoleransı, kognitif bozukluk, insomnia, motivasyon eksikliği, sosyal destek yetersizliği, teknik sorunlar vb.

Uyum Tanımı

Tedaviye uyumlu hasta, PAP tedavisini başlatan, cihazı en az 3 ay boyunca önerilen şekilde düzenli kullanan (en az 5 gece/ 4 saat) ve kontrol vizitlerine katılan hasta olarak tanımlandı. Uyumsuzluk ise tedaviyi hiç başlatmama, kısa süreli kullanıp bırakma ya da kontrolleri aksatma olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak sunuldu. Uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında farkı değerlendirmek amacıyla sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi veya Mann–Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise ki-kare testi kullanıldı. Uyum ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 69 olup, yaş aralığı 65 ile 84 arasında değişmektedir. 42'si erkek (%80,8), 10'u kadın (%19,2) idi. Katılımcıların ortalama beden kitle indeksi (BMI) 32,1 (± 4,7) kg/m² olarak hesaplanmıştır. Ortalama AHİ ;34,5, ODI; 33,5, %88' in altında geçirilen süre 95,5 dakika 'dır.

Cihaz uyumu %44,2 (n:23) olup, cihaz kullanmama nedenleri; %24,1 tedavinin faydasına inanmama (n:7), %20,7 maskeye bağlı yan etkiler (n:6), %17,2 basınca bağlı yan etkiler (n:5), %17,2 cihazı temin edememe (n:5) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Özellik	**(n = 52)**
Yaş (ortalama, yıl)	69 (65–84)
Cinsiyet (E/K)	42 / 10
Vücut Kitle İndeksi (BMI, kg/m²)	32,1
AHI (Apne-Hipopne İndeksi, ort.)	34,5
ODI (Oksijen Desatürasyon İndeksi)	33,5
%88'in altında SpO_2 süresi (dk)	95,5
PAP tedavisi uyum oranı (%)	%44,2 (23 hasta düzenli kullanmış)

Tablo 2. PAP Cihazı Kullanmama Nedenleri (n = 29)

Neden	Hasta Sayısı (n)
Tedavinin faydasına inanmama	7
Maskeye bağlı yan etkiler	6
Basınca bağlı yan etkiler	5
Cihaz temin edememe	5
Belirtilmemiş / diğer nedenler	6

Tartışma

Bu çalışmada, yaşlı obstrüktif uyku apne (OSA) hastalarında PAP tedavisine uyum oranının %44,2 olduğu saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen yaşlı popülasyonlarda PAP uyum oranlarıyla paralellik göstermektedir. Patel ve arkadaşları (10), yaşlılarda PAP tedavisine uyum oranını %40-50 aralığında bildirmiştir. Yaşlılarda uyumun daha düşük olmasının başlıca nedenleri arasında kognitif gerileme, tedaviye dair inanç eksikliği ve maskeye bağlı yan etkiler yer almaktadır (11).

Çalışmamızda, uyumsuzluk nedenleri arasında tedavinin faydasına inanmama (n=7), maskeye bağlı yan etkiler (n=6), basınca bağlı intolerans (n=5) ve cihaz temin edememe (n=5) ön planda olmuştur. Bu bulgular Maski ve arkadaşlarının (12) raporlarıyla uyumludur; onların çalışmasında da cihaz toleransı ve tedavi algısı yaşlı hastalarda uyumu belirleyen temel faktörler olarak gösterilmiştir. Ayrıca, tedaviye dair inanç eksikliği, hastaların eğitim ve danışmanlık hizmetlerinden yeterince yararlanmadığını düşündürmektedir. Bu durum, uyumu artırmak için multidisipliner yaklaşımın ve hasta eğitim programlarının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama AHI değeri 34,5 olarak bulunmuş olup, bu da çoğunlukla orta-ileri derecede OSA tanısını desteklemektedir. OSA'nın yaşlı popülasyonda artan prevalansı ve şiddeti daha önce pek çok çalışmada belirtilmiştir (13). Özellikle AHI'nin yüksek olması, hastaların PAP tedavisinden fayda görebileceğinin güçlü bir göstergesidir. Ancak, tedavi uyumunun düşük olması, OSA'nın yol açtığı kognitif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerin devam etmesine neden olmaktadır (14).

Literatürde yaşlılarda BMI ile OSA şiddeti arasında gençlere kıyasla farklı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama BMI 32,1 kg/m² olarak saptanmıştır; bu değer, obezitenin yaşlı OSA hastalarında da önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ancak yaşlılarda BMI ile OSA şiddeti arasında ters ilişkiler olabileceği belirtilmiş olup (15), bu konu daha fazla araştırmaya açıktır.

PAP tedavisinin yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğine dair bulgular da literatürde yer almaktadır (16). Bu nedenle, tedavi uyumunun artırılması hem hastaların yaşam kalitesi hem de uzun vadeli sağlık sonuçları açısından kritik öneme sahiptir. Uyum sorunlarının nedenlerini anlamak ve çözüm yolları geliştirmek için daha büyük ve prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif tasarım ve sınırlı hasta sayısı bulunmaktadır. Ayrıca uyum verileri hastaların beyanları ve kontrol kayıtlarına dayanmakta olup, objektif uyum ölçümleri (cihazdan alınan kullanım verileri gibi) bulunmamaktadır. Bu sınırlamalara rağmen, çalışmamız yaşlı OSA hastalarında PAP tedavisi uyumunu etkileyen faktörler hakkında önemli ön veriler sunmaktadır.

Sonuç

Çalışmamız, yaşlı OSA hastalarında PAP tedavisine uyumun halen önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Tedaviye uyumsuzlukta hastaların tedavinin faydasına olan inanç eksikliği ve cihaz kaynaklı yan etkiler belirleyici faktörlerdir. Orta-ileri şiddette OSA tanısı alan bu hasta grubunda, uyumu artırmak için hasta eğitimi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve multidisipliner destek

büyük önem taşımaktadır. Daha geniş ve prospektif çalışmalarla yaşlılarda PAP uyumunu etkileyen faktörlerin detaylı incelenmesi, tedavi başarısının artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar bu çalışma ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. Hypertension. 2014;63(2):203–209, Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. Circulation. 2012;126(12):1495–1510., Iftikhar IH, Khan MF, Das A, et al. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(2):115–120.
2. Mehra R, Stone KL, Blackwell T, et al. Prevalence and correlates of sleep-disordered breathing in older men: osteoporotic fractures in men sleep study. J Am Geriatr Soc. 2007;55(9):1356–1364.
3. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893–900
4. Senaratna CV, Perreta JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. Sleep Medicine Reviews. 2017; 34: 70-81
5. Dunietz GL, Chervin RD, Burke JF, Conceicao AS, Braley TJ. Obstructive sleep apnea treatment and dementia risk in older adults. Sleep. 2021 Sep 13;44(9):zsab076. doi: 10.1093/sleep/zsab076. PMID: 33769542; PMCID: PMC8436135.
6. Kim H, et al.Improvement of cognitive function after continuous positive airway pressure treatment for subacute stroke patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Brain Sci.* 2019;9(10):252. doi: 10.3390/brainsci9100252.
7. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893–900).
8. Onen F, Onen H. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et troubles cognitifs chez les sujets âgés [Obstructive sleep apnea and cognitive impairment in the elderly]. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2010 Sep;8(3):163-9. French. doi: 10.1684/pnv.2010.0219. PMID: 20739254.
9. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. Sleep Med Rev. 2011; 15: 343-356.
10. **Patel SR, et al.** "Obstructive sleep apnea in older adults: disease burden and treatment considerations." *Clin Geriatr Med*. 2015;31(1):65-75.
11. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment." *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-178.
12. **Maski K, et al.** Factors influencing adherence to CPAP therapy in older adults." *J Clin Sleep Med*. 2020;16(1):23-30.
13. **Bixler EO, et al.** "Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender." *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-613.
14. Sforza, E., & Roche, F. (2012). Sleep apnea syndrome and cognition. *Frontiers in Neurology*, *3*, 87. https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00087.
15. Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*, *177*(9), 1006–1014. https://doi.org/10.1093/aje/kws342
16. Luyster, F. S., Strollo, P. J., Jr, & Zee, P. C. (2019). Effects of continuous positive airway pressure therapy on cognition in older adults with obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep*, *42*(3), zsy227. https://doi.org/10.1093/sleep/zsy227

Presentation ID / Sunum No= 51

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6884-1832

Covid-19 Pandemisi ve Konuşma Gecikmesi Başvurularındaki Değişim: Retrospektif Bir İnceleme

Doç. Dr. Mehmet Akif Büyükavcı[1]

[1]*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Gelişimsel Pediatri BD*

Özet

Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19'un pandemi olarak 11 Mart 2020'de ilan edilmesinden sonra Türkiye'de 21 Mart 2020'den itibaren kapanma dönemi başladı. Bu çalışma Gelişimsel Pediatri polikliniğine yapılan başvuruların pandemiden nasıl etkilendiğini ve özellikle konuşma gecikmesi başvurularında anlamlı bir değişimin gerçekleşip gerçekleşmediğini incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışma; kapanmanın başladığı tarihten 18 ay öncesi ve 15 ay sonrasına kadar olan yaklaşık 3 yıllık dönemde Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gelişimsel Pediatri polikliniğine başvuran hastalarla yapılmıştır. Veriler hastanenin elektronik kayıt sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta sayıları, cinsiyetlere göre dağılım, doğum haftaları ve başvuran hastaların yaş dağılımı analiz edilmiş ve tanıları belirlemek için ICD-10 tanı kodları kullanılmıştır. Tekrarlayan başvurularda, her hasta bir kez değerlendirmeye dahil edilmiştir. Pandemi öncesi 1481, pandemi sürecinde 437 hastanın polikliniğe başvurduğu tespit edildi. Pandemi öncesinde başvuran hastaların %42.8'i kız, %52.7'si erkek ve yaş ortalamaları 28.7 ay idi. Pandemi süresince çalışmaya dahil edilen hastaların %32.2'si kız, %67.8'i erkek idi ve yaş ortalamaları 28.3 ay idi. Konuşma gecikmesi (%19.3/%35.9) ve artikülasyon sorunu (%1.2/%4.1) ile başvuran hastaların pandemi öncesine kıyasla toplam hastalar içindeki oranlarının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Her iki dönemde de konuşma gecikmesi ile başvuran hastalarda erkek cinsiyetin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$, %80 E / %20 K). Dönemler karşılaştırıldığında pandemi sürecinde konuşma gecikmesi ve artikülasyon bozukluğu oranlarındaki belirgin artış dikkat çekiciydi. Pandemiye bağlı olarak evde kalınan dönemin uzamış olması, azalan sosyal etkileşim, artmış stres ve anksiyete düzeyi, ekran maruziyetindeki artış ve uyaran eksikliğinin sorunları artıran ana etmenler olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız ile başta çocuk doktorları olmak üzere alanda hizmet veren tüm sağlık profesyonellerinin, erken çocukluk dönemindeki gelişimsel izlemin önemi ve erken müdahale konusunda farkındalıklarının artırılması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Gelişimsel Pediatri, konuşma gecikmesi, pandemi.

GİRİŞ:

Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 pandemi olarak, Türkiye'de de ilk vakanın görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020'de ilan edildi (1). Türkiye'de 21 mart 2020'den itibaren sokağa çıkma yasaklarının ve geniş çaplı kısıtlama tedbirlerinin başladığı kapanma dönemi başladı (2). Bu dönemde

enfeksiyonla mücadele dışında koruma amaçlı uygulanan kısıtlamalar ve sosyal izolasyon hem ebeveynler hem de çocuklar için pek çok açıdan potansiyel riskler doğurdu (3,4):

- **Ebeveyn Stresi ve Anksiyete:** Pandemi sürecinde ebeveynlerin yaşadığı stres ve kaygının, çocukların duygusal gelişimini olumsuz yönde etkilemesi.
- **Azalmış İletişim:** Sosyal izolasyon nedeniyle çocukların, akranlarıyla ve geniş aile üyeleriyle daha az etkileşim kurması.
- **Eğitim Kurumlarının Kapanması:** Kreş ve okul öncesi eğitim kurumlarının kapalı olmasının, çocukların erken dönem eğitim süreçlerinde aksamalara yol açması.
- **Artan Ekran Süresi:** Çocukların ekran başında geçirdiği sürenin pandemi döneminde önemli ölçüde artması. Bu durumun, dikkat eksikliği, uyku problemleri ve fiziksel aktivite eksikliği gibi sorunları da beraberinde getirmesi.
- **Uyaran Eksikliği:** Çocukların dış dünyayla etkileşimi azaldıkça, yeni deneyimler edinme ve keşfetme fırsatlarının da sınırlanmış olması.

Tüm bu riskler pandemi döneminde özellikle küçük çocukların dil gelişimini olumsuz anlamda önemli ölçüde etkilemiştir. Bu dönemde yapılan birçok çalışma çocukların dil becerilerinde pandemi öncesine kıyasla düşüş yaşandığını göstermektedir (5).

Çalışma, pandemi öncesi ve sırasında hastanemizin Gelişimsel Pediatri polikliniğine yapılan başvuruların incelenip bu sürecin özellikle erken çocukluk dönemindeki hastalara hizmet veren kliniğimize yansımasını, başvuru şikayetleri arasında dönem olarak anlamlı bir fark olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Gelişimsel Pediyatri Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ana bilim dalının bir yan dalı olup gelişimsel zorluk yaşayan çocuklara bütüncül bir yaklaşım sunmak amacıyla kurulmuştur. Bu zorluklar, genellikle erken çocukluk döneminde en sık karşılaşılan morbidite grubunu oluşturur, çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir ve ömür boyu sürebilme potansiyeli taşır (6). Araştırma özellikle uzun süre evde kalmanın sosyal etkileşimi azaltması ve ekran maruziyetini artırması gibi risk faktörleri göz önüne alındığında pandeminin konuşma sorunları ile olan başvurulara etkisini incelemeyi ve bu yaş grubunda hizmet veren sağlık çalışanlarının duyarlılığını artırmayı hedeflemektedir.

YÖNTEM:

Bu çalışma; Türkiye'de pandemiye bağlı kapanmanın başladığı tarih olan 21 Mart 2020'den 18 ay öncesi (Gelişimsel Pediatri polikliniğinin hastanede hizmet vermeye başladığı tarih) ve 15 ay sonrasına (Gelişimsel Pediatri Poliklinik kapanma) kadar olan yaklaşık 3 yıllık dönemde Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gelişimsel Pediatri polikliniğine başvuran hastalarla yapılmıştır. Hastanenin elektronik kayıt sistemi ve Gelişimsel Pediatri polikliniğinde her hasta için ayrı olarak düzenlenen dosyalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hasta sayısı, cinsiyetlere göre dağılım, doğum haftaları ve başvurudaki yaş verileri ortaya konmuş ve tanıları belirlemek için ICD-10 tanı kodları kullanılmıştır. Pandemi öncesi süreç ve pandemi sürecinde tekrarlayan başvurularda, her hasta bir kez değerlendirmeye dahil edilmiştir.

İstatistik:

İstatiksel çalışmalar SPSS 22 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler değişken tipine göre aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzdelerle incelenmiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapılırken Ki Kare testi kullanılmıştır. Pandeminin özellikle ilk dönemlerinde hasta sayısının belirgin olarak azalması dolayısıyla her iki dönemin karşılaştırması sayısal değil oransal olarak yapılmıştır. P değerinin 0.05'ten düşük olması anlamlı fark olarak kabul edilmiştir.

SONUÇ:

Pandemi öncesi 1481 (%77.2) hastanın, pandemi sürecinde 437 (%22.8) hastanın polikliniğe başvurduğu tespit edildi. Pandemi öncesinde başvuran hastaların %42.8'i kız (n=633), %52.7'si erkek (n=848) idi. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 28.7 ay idi. Pandemi süresince çalışmaya dahil

edilen hastaların %32.2'si kız (n=140), %67.8'i erkek (n=297) idi. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 28.3 ay idi. Pandemi öncesi başvurularda prematürite oranı %13.9 (n=205) iken sonraki süreçte bu oran %15.6 (n=68) olarak saptandı. Totalde hastaların %72.8'inin ilk 3 yaş, %97'sinin ise ilk 6 yaştaki çocuklardan oluştuğu görüldü. Her iki döneme ait sosyodemografik faktörler tablo 1'de verilmiştir.

	Pandemi Öncesi	**Pandemi süresince**
Ortalama Yaş (ay)	28,7 ay (±22)	28,3 ay (±18,8)
Cinsiyet		
Kız	n=633 (%42,8)	n=140 (%32,2)
Erkek	n=848 (**%57,2**)	n=297 (**%67,8**)
Term	n=1276 (%86.1)	n=369 (%84.4)
Preterm	n=205 (%13.9)	n=68 (%15.6)
Toplam	n=1481	n=437

Tablo 1. Pandemi öncesi ve pandemi süresinde başvuru yapan hastaların sosyodemografik özellikleri

En sık görülen tanıların (konuşma gecikmesi, davranış sorunları, prematürite, Down sendromu, yeme sorunu vb.) her iki dönemdeki başvuru sayı ve oranları karşılaştırıldı. Konuşma gecikmesi ile başvuran hastaların oranı pandemi öncesi dönemde %19.3 (E: 227 (%79.1), K: 60 (%20.9)) iken pandemi döneminde %35.9 (E:128 (%81.5), K:29 (%18.5)) olarak bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Her iki dönemde de toplam konuşma gecikmesi ile başvuran hastalarda erkek cinsiyetin kız cinsiyetten istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ($p<0.001$, %80 E / %20 K).

Artikülasyon sorunu ile başvuran hastaların oranı pandemi öncesi dönemde %1.2 iken pandemi döneminde %4.1 olarak bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Sık görülen tanılara ait her iki dönemdeki değişimleri gösteren veriler tablo 2'de sunulmuştur.

Tanı	**Pandemi Öncesi n (%)**	**Pandemi Süresince n (%)**	**P değeri**
Prematürite	95 (%6,4)	31 (%7,1)	
Konuşma Gecikmesi	287 (**%19,4**)	157 (**%35,9**)	**<0,001**
Down Sendromu	85 (%5,7)	17 (%3,9)	
Yeme Sorunu	278 (%18,8)	71 (%16,2)	
Davranış Sorunları	138 (%9,3)	37 (%8,5)	
Artikülasyon Sorunları	18 **(%1,2)**	18 **(%4,1)**	**<0,001**

Tablo 2. Pandemi öncesi ve pandemi süresinde başvuru yapan hastaların tanısal dağılımı

TARTIŞMA:

Her iki dönem arasında cinsiyet, yaş ortalamaları ve prematürite açısından fark saptanmadı. Tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi polikliniğe başvuran total hasta sayısında belirgin azalma tespit edildi (7,8). Çalışmamızda elde edilen en çarpıcı sonuç konuşma gecikmesi ve artikülasyon sorunu şikayetleri ile yapılan başvuruların tüm başvurular içindeki oranının belirgin artmasıydı.

Amerika'da COVID-19 pandemisinin 3 yaş altı çocuklarda bilişsel gelişim üzerine olan etkisini değerlendiren boylamsal bir çalışmada 2020 ve 2021'deki bilişsel puanlar, önceki on yıla kıyasla incelenmiş ve pandemi sırasında doğan çocukların, pandemi öncesi doğan çocuklara kıyasla sözel, sözel olmayan ve genel bilişsel performanslarının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca düşük sosyoekonomik ailelerdeki çocukların ve erkeklerin daha çok etkilendiğini tespit edilmiştir. Sonuçlar, doğrudan COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili olmasa da pandeminin yol açtığı çevresel değişikliklerin erken çocukluk döneminde gelişimi ne denli ölçüde olumsuz yönde etkilediğini vurgulamaktadır (9).

İspanya'da 18 ila 31 aylık çocuklarla yapılan çalışmada COVID-19 pandemisinin çocukların dil gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiş ve pandemi sırasında doğan çocukların, pandemi öncesinde doğanlara kıyasla daha düşük kelime bilgisi ve dil gelişimi gösterdiği tespit edilmiştir. Buna sebep olarak da okul kapanmaları, sosyal etkileşim eksikliği, ebeveyn eğitimi ve sosyoekonomik faktörler gösterilmiştir (10).

COVID-19 pandemisinin Yunanistan'daki okul öncesi çocukların dil becerileri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmada 213 okul öncesi çocuk; pandemi öncesi, pandemi sırasında ve pandemi sonrasında değerlendirilerek dil gelişimindeki değişimler analiz edilmiştir. Pandemi sonrası çocukların dil puanları, pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki çocuklara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Çalışma dil gelişimini olumsuz etkileyen faktörler olarak maske kullanımı, artan ekran süresi, azalan sosyal etkileşim ve dil açısından zengin ortamlara daha az maruz kalınmasını göstermiştir (11).

Benzer şekilde Şili'de iki ayrı grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, pandemi sürecine maruz kalmış okul öncesi yaş grubunda olan çocukların dil gelişiminde kontrol grubuna göre gecikme saptanmıştır (12). Ülkemizde bir üniversite hastanesinin Gelişimsel Pediatri ünitesinde yapılan çalışmada ise pandemi öncesi dönemle kapanma süreci karşılaştırılmış, total başvuruların 3'te 1 oranında azaldığı, konuşma gecikmesi başvurularının oransal olarak arttığı (%17.4/%23) tespit edilmiştir (7). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde pandemi öncesi ile kapanma dönemi karşılaştırıldığında konuşma gecikmesinin (%19.3/%35.9) ve artikülasyon sorunlarının (%1.2/%4.1) tüm başvurular içindeki oranlarının belirgin artan değişimi dikkat çekici orandaydı.

Her iki dönemde de konuşma gecikmesinde çok daha belirgin olmak üzere tüm hastalar içinde erkek cinsiyet belirgin şekilde fazla bulundu. Sonuçlarımız genelde gelişimsel gecikmelerin özelde ise konuşma gecikmesinin erkeklerde daha fazla olduğunu bildiren literatürle uyumluydu (7,9,13).

Konuşma gecikmesi ve artikülasyon sorunlarını artıran ana etmenlerin pandemiye bağlı olarak evde kalınan dönemin uzamış olması, ebeveynlerin artmış stres ve anksiyete düzeyi, çocukların ekran maruziyetindeki artış ve tüm bunların sonucu olarak uyaran eksikliğinin artmış olması olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın retrospektif yapılmış olmasından dolayı bir kısıtlılık olarak ekran süresi ve stres düzeyi değerlendirmeleri yapılamamıştır. Fakat konuyla alakalı hem ülkemizde hem de dünyada birçok çalışma düşüncelerimizi desteklemektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada ailelerle görüşülmüş ve pandemi sürecinde daha yüksek stres puanı bildiren ebeveynlerin çocuklarının daha fazla ekrana maruz kaldığı ve çocukların yaklaşık ¼ 'nün tek başına, yanında bir erişkin olmadan ekranla zaman geçirdiği öğrenilmiştir (3). Pandemi döneminde maruz kalınan ekran süresini değerlendiren ülkemizde yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 3-10 arası yaş grubunun dahil edildiği çalışmada çocukların ekran ve dijital oyunlarla geçirdiği sürenin, pandemi sürecinde anlamlı ölçüde fazla olduğu tespit edilmiştir (14). Çocuk ve 20 yaş altı gençlerle yapılan bir başka çalışmada ise %71.7 katılımcı, ekran maruziyetlerinin günde 6.42 saat olacak şekilde arttığını belirtmiştir (15). Artmış ekran maruziyetinin olumsuz etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Araştırmalar, erken çocuklukta ekran maruziyetinin beyin gelişimini olumsuz etkilediğini ve bilişsel, dil ile sosyoduygusal gecikmelere yol açtığını göstermektedir. Bu durum, hem ekranlardaki hızlı görüntülerin beyin üzerindeki direkt etkisiyle hem de ekran başında azalan ebeveyn-çocuk etkileşimi ve zayıf aile işlevselliğiyle açıklanmaktadır (16).

Gelişimsel pediatri polikliniğinde hizmet verilen çocukların büyük bölümünü erken çocukluk dönemindeki çocuklar oluşturmaktadır. Beyin gelişiminin en hızlı ve çevresel uyaranlara en fazla duyarlı olduğu ve eğer bir sorun saptanırsa müdahalenin en fazla fayda göstereceği zaman bu dönemdir. Gelişimsel gecikmelerin geç saptanması erken müdahale fırsatının kaçırılmasına sebep olarak olumsuz sonuçlar doğurabileceği için oldukça önemlidir. Çalışmamızdan da elde edilen sonuçlar erken çocukluk

dönemindeki çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu, uyaran eksikliğinin birçok olumsuz sonucu olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız ile alanda hizmet veren öncelikle çocuk doktorları olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının pandemi sonrası süreçte de erken çocukluk döneminde gelişimi olumsuz etkileyecek sorunların farkında olmaları, çocukların gelişimini yakından izleyip desteklemeleri, gereğinde ise erken destek hizmetlerine geç kalınmadan yönlendirmeleri için konu hakkındaki duyarlılıklarının artırılması hedeflenmiştir.

Kaynaklar:

1. World Health Organization (WHO). WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 march 2020. Updated 2020. Accessed 10.06.2025.

2. https://www.icisleri.gov.tr/bakanligimiz-81-il-valiligine-koronavirus-tedbirleri-konulu-ek-bir-genelge-daha-gonderdi Accessed 08.06.2025

3. McArthur BA, Eirich R, McDonald S, Tough S, Madigan S. Predictors of Preadolescent Children's Recreational Screen Time Duration During the COVID-19 Pandemic. *J Dev Behav Pediatr*. 2022;43(6):353-361. doi:10.1097/DBP.0000000000001057

4. Viola TW, Nunes ML. Social and environmental effects of the COVID-19 pandemic on children. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98 Suppl 1(Suppl 1):S4-S12. doi:10.1016/j.jped.2021.08.003

5. Zuniga-Montanez C, Davies C, Ligoxygakis L, Kašćelan D, Gonzalez-Gomez N. Annual Research Review: How did COVID-19 affect young children's language environment and language development? A scoping review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2025;66(4):569-587. doi:10.1111/jcpp.14102

6. Öztürk-ertem, İ. (2005). Gelişimsel Pediatri. *Journal of Child*, *8*(4), 212-216.

7. Karaca Ahat T, Yılmaz Gençer T, Güven Baysal Ş, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic on Patient Admissions to the Developmental Pediatrics Unit: An Outpatient Clinic in Eastern Turkey. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(1):62-67. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2022.22200

8. Brown CL, Montez K, Amati JB, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Primary Care Visits at Four Academic Institutions in the Carolinas. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5734. Published 2021 May 27. doi:10.3390/ijerph18115734

9. Deoni SC, Beauchemin J, Volpe A, Dâ Sa V; RESONANCE Consortium. The COVID-19 Pandemic and Early Child Cognitive Development: A Comparison of Development in Children Born During the Pandemic and Historical References. Preprint. *medRxiv*. 2022;2021.08.10.21261846. Published 2022 Aug 16. doi:10.1101/2021.08.10.21261846

10. Murillo E, Casla M, Rujas I, Lázaro M. El efecto de la pandemia sobre el desarrollo del lenguaje en los dos primeros años de vida [The effect of the pandemic on language development in the first two years of life]. *Rev Logop Foniatr Audiol*. 2023;43(3):100315. doi:10.1016/j.rlfa.2023.100315

11. Kyvrakidou E, Kyvrakidis G, Stefanaki AS, Asimenios A, Gazanis A, Kampouras A. The Impact of COVID-19 on the Language Skills of Preschool Children: Data from a School Screening Project for Language Disorders in Greece. *Children (Basel)*. 2025;12(3):376. Published 2025 Mar 18. doi:10.3390/children12030376

12. Abufhele, A., Bravo, D., & Lopez Boo, F. (2022). Developmental Losses in Young Children from Pre-Primary Program Closures during the COVID-19 Pandemic. https://doi.org/DOI 10.18235/0003920

13. Global Research on Developmental Disabilities Collaborators. Developmental disabilities among children younger than 5 years in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in Lancet Glob Health. 2018 Dec;6(12):e1287. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30443-1.]. *Lancet Glob Health*. 2018;6(10):e1100-e1121. doi:10.1016/S2214-109X(18)30309-7.

14. Oflu A, Bükülmez A, Elmas E, Tahta EG, Çeleğen M. Comparison of screen time and digital gaming habits of Turkish children before and during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(1):22-26. Published 2021 Jan 1. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2020.41017

15. Ozturk Eyimaya A, Yalçin Irmak A. Relationship Between Parenting Practices and Children's Screen Time During the COVID-19 Pandemic in Turkey. *J Pediatr Nurs*. 2021;56:24-29. doi:10.1016/j.pedn.2020.10.002

16. Christakis DA. The effects of infant media usage: what do we know and what should we learn?. *Acta Paediatr*. 2009;98(1):8-16. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01027.x

Presentation ID / Sunum No= 53

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8514-5767

Yükselmiş Trigliserid/HDL-K Oranı, Karotis Arter Stent Takılmasından Sonra Erken Restenoz Riskini Öngörür: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

Exp. Dr. Fırat Karaaslan[1]

[1]*Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Karotis arter darlığına bağlı serebrovasküler olayların önlenmesinde karotis arter stentleme (CAS), invaziv olmayan etkili bir tedavi yöntemidir; ancak prosedür sonrası gelişebilen in-stent restenoz (ISR), uzun dönem başarısını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik sorundur. Bu çalışma, CAS uygulanan hastalarda trigliserid/HDL kolesterol (TG/HDL-K) oranının ISR gelişimini öngörmedeki değerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Mart 2023 ile Ekim 2024 tarihleri arasında merkezimizde CAS uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Takip sürecinde yapılan kontrol görüntülemelerine göre restenoz gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldı. TG/HDL-K oranı başta olmak üzere, hastaların demografik özellikleri, işlem bilgileri, laboratuvar verileri ve lipid profili parametreleri gruplar arasında analiz edildi. İstatistiksel analizlerde çok değişkenli lojistik regresyon yöntemi kullanılarak ISR ile ilişkili bağımsız risk faktörleri belirlendi. Çalışmaya toplam 184 hasta dahil edildi; bunların 22'sinde (%11,9) ISR gelişti. ISR gelişen hastalarda TG/HDL-K oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. TG/HDL-K oranı, ISR için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (OR=3.42, %95 GA: 1.52–7.69). Ayrıca diyabet, sigara kullanımı ve stenoz derecesi değişkenleri de ISR ile ilişkili bağımsız faktörler arasında yer aldı. Elde edilen bulgular, TG/HDL-K oranının karotis arter stentleme sonrası restenoz riskinin öngörülmesinde klinik uygulamalarda kullanılabilecek pratik bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: TG/HDL-K oranı, in-stent restenoz, karotis arter stentleme, dislipidemi, prognostik faktörler

Elevated Triglyceride-To-HDL Cholesterol Ratio Predicts Early Restenosis Risk After Carotid Artery Stenting: A Single-Center Retrospective Study

Abstract

Carotid artery stenting (CAS) is an effective and minimally invasive treatment method to prevent cerebrovascular events caused by carotid artery stenosis; however, the development of in-stent restenosis (ISR) after the procedure remains a major clinical concern that limits long-term success. This study aimed to evaluate the predictive value of the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio for ISR in patients undergoing CAS. Patients who underwent CAS at our center

between March 2023 and October 2024 were retrospectively analyzed. Based on follow-up imaging, patients were divided into ISR and non-ISR groups. TG/HDL-C ratio, along with demographic characteristics, procedural details, laboratory parameters, and lipid profiles, were compared between groups. Multivariable logistic regression analysis was used to determine independent predictors of ISR. A total of 184 patients were included in the study, and ISR developed in 22 of them (11.9%). The TG/HDL-C ratio was significantly higher in the ISR group. The TG/HDL-C ratio was identified as an independent predictor of ISR (OR=3.42, 95% CI: 1.52–7.69). Additionally, diabetes, smoking, and degree of stenosis were also independently associated with ISR. These findings suggest that the TG/HDL-C ratio may serve as a practical parameter in clinical practice to predict the risk of restenosis after carotid artery stenting.

Keywords: TG/HDL-C ratio, in-stent restenosis, carotid artery stenting, dyslipidemia, prognostic factors

Giriş

İskemik inmelerin yaklaşık %7'si karotis arter stenozuna bağlı olarak gelişmektedir ve karotis arter stentlemesi (KAS), özellikle yüksek cerrahi risk taşıyan hastalarda, karotis endarterektomiye alternatif olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir (1, 2). Ancak KAS sonrası görülen in-stent restenoz (ISR), uzun dönem tedavi başarısını sınırlayan önemli bir komplikasyondur ve yeniden iskemi, ek girişim ihtiyacı ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (3,4). Bu nedenle, ISR gelişimi açısından riskli hastaların erken dönemde tanımlanması, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi açısından klinik önem taşımaktadır.

Restenoz gelişimi, vasküler hasara karşı damar duvarında ortaya çıkan iyileşme yanıtının bir sonucu olarak inflamasyon, düz kas hücresi proliferasyonu ve neointimal hiperplazi gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmaların etkileşimiyle meydana gelmektedir. Bu süreçlerle yakından ilişkili olan aterojenik lipid profilleri, restenoz gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (5,6). Bu bağlamda, trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinden türetilen Tg/HDL-K oranı, hem dislipidemiyi hem de damar duvarındaki metabolik stresi yansıtan, klinikte kolaylıkla kullanılabilen basit ve pratik bir parametre olarak dikkat çekmektedir (7). Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda, Tg/HDL-K oranının yalnızca lipid dengesizliğini yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda artmış karotis intima-media kalınlığı ile de anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Bu durum, söz konusu oranın damar duvarında neointimal proliferasyona yatkınlığı artırabileceği yönünde biyolojik bir zemin sunduğunu düşündürmektedir. Nitekim, koroner arterlerde stentleme sonrası gelişen restenoz ile Tg/HDL-K oranı arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren veriler mevcuttur (9). Ayrıca, Tg/HDL-K oranının semptomatik karotis arter stenozu ile de anlamlı düzeyde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10). Bu doğrultuda, çalışmamızda karotis arter stentlemesi uygulanan hastalarda, preoperatif Tg/HDL-K oranının erken dönem in-stent restenoz gelişimini öngörmedeki prognostik değerini değerlendirmeyi amaçladık. Elde edilecek bulguların, bu hasta grubunda risk sınıflaması yapılarak izlem stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışma, Mart 2023 ile Ekim 2024 tarihleri arasında KAS uygulanan hastaların geriye dönük olarak değerlendirildiği tek merkezli, gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. **Dahil edilme kriterleri şunlardır:** 18 yaş ve üzerindeki hastalar, Semptomatik veya asemptomatik intrakraniyal olmayan karotis arter darlığı nedeniyle CAS uygulanmış olması, Stentleme öncesi tam lipid profili ve biyokimya parametrelerinin mevcut olması, CAS sonrası 6. ayda yapılan kontrol görüntüleme (Doppler USG veya BT anjiyografi) sonuçlarının ulaşılabilir olması. **Dışlama kriterleri ise şunlardır:** Stentleme işlemi sırasında teknik başarısızlık, Tam karotis okklüzyonu, Takip sürecinde kontrol görüntülemesi yapılmamış ya da eksik klinik veri içeren dosyalar.

İşlemle İlgili Veriler

Tüm hastalara lokal anestezi altında transfemoral veya transradial yol ile karotis stentleme uygulandı. İşlem öncesi, standart protokole uygun şekilde çift antiplatelet tedavi ve atrial fibrilasyon hastalarında antikoagülan ve tekli antiplatelet tedavi kullanıldı. Tüm hastalara emboli koruyucu cihaz eşliğinde, tercih edilen uygun boyut ve uzunlukta stent (açık veya kapalı hücreli) yerleştirildi. Stenoz derecesi, giriş yolu (femoral/radial), ark tipi (Tip 3 ark) ve eşlik eden kontralateral karotis darlığı gibi işlem detayları kaydedildi.

Veri Toplama

Hasta kayıtları hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet), klinik veriler (hipertansiyon, diabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, TİA ve iskemik inme öyküsü), işlem bilgileri ve stent sonrası izlem sonuçları kaydedildi. CAS sonrası 6. ayda yapılan kontrol görüntüleme sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı: in-stent restenoz (ISR) gelişenler ve gelişmeyenler. ISR, stent içinde ≥%50 darlık saptanması olarak tanımlandı.

Lipid Profili ve TG/HDL-K Oranı

Stentleme öncesi açlık kan örneklerinden elde edilen trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) değerleri kullanılarak TG/HDL-K oranı hesaplandı (TG değeri / HDL-K değeri). Aynı zamanda hastaların hemoglobin, lenfosit, HbA1c, üre, kreatinin, AST, ALT, bilirubin, serum albümin, CRP, glukoz, LDL ve total kolesterol düzeyleri de analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS v26.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluk durumuna göre bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerde ise Ki-kare testi kullanıldı. ISR ile ilişkili bağımsız belirleyicileri tanımlamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ değeri esas alındı.

Bulgular

Bu çalışmaya toplam 184 hasta dahil edildi. Bunların 162'sinde (%88,1) in-stent restenoz (ISR) gelişmezken, 22 hastada (%11,9) ISR saptandı.

Demografik ve Klinik Özellikler

İn-stent restenoz gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, yaş ortalaması anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (64,5 ± 8,8 vs. 62,2 ± 9,5 yıl; p=0,049). Diyabetes mellitus varlığı (p=0.005), sigara kullanımı (p=0.008) ve ciddi derecede stenoz varlığı (p=0.011) ISR gelişimi ile anlamlı ilişkili bulundu. Cinsiyet, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, semptomatik stenoz varlığı, stent tipi, giriş yolu ve kontralateral karotis darlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, ISR gelişen grupta trigliserid düzeyi (185 ± 70 mg/dL vs. 140 ± 55 mg/dL; p=0.001) ve TG/HDL-K oranı (5.7 ± 2.0 vs. 3.3 ± 1.2; p<0.001) anlamlı olarak daha

yüksek bulundu. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi; ancak HbA1c, CRP, LDL kolesterol ve serum albümin düzeylerinde anlamlılığa yakın farklar kaydedildi (Tablo 2).

Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, TG/HDL-K oranı ISR gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olarak saptandı (OR=3.42, %95 GA: 1.52–7.69; p=0.003). Ayrıca diyabetes mellitus (OR=2.96, p=0.032), sigara kullanımı (OR=2.85, p=0.041) ve ciddi stenoz derecesi (OR=3.24, p=0.026) ISR ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Yaş, trigliserid düzeyi, semptomatik stenoz varlığı gibi diğer değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, karotis arter stentleme (KAS) uygulanan hastalarda in-stent restenoz (ISR) gelişimi ile trigliserid/HDL kolesterol (TG/HDL-K) oranı arasındaki ilişki değerlendirildi. Bulgularımıza göre, ISR gelişen hastalarda TG/HDL-K oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu oran, çok değişkenli analizlerde ISR için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Ayrıca diyabetes mellitus, sigara kullanımı ve ciddi stenoz derecesi de ISR ile ilişkili diğer bağımsız belirleyiciler arasında yer almıştır. Bununla birlikte, yaş, semptomatik stenoz varlığı ve trigliserid düzeyi gibi değişkenler çoklu analizde anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, biyokimyasal ve klinik parametrelerin bir arada değerlendirilmesinin, ISR riskinin öngörülmesinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Lipid metabolizmasında görülen düzensizliklerin, in-stent restenoz (ISR) oluşumunda belirleyici bir rol oynadığı bilinmektedir (11). Literatürdeki bazı çalışmalar, trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (TG/HDL-K) oranının, aterosklerozun öngörülmesinde etkili bir parametre olduğunu ve bu oran aracılığıyla farklı lipoprotein metabolizma faktörlerinin bütüncül biçimde yansıtılabildiğini göstermektedir (12). Karotis arter düzeyinde ISR riskinin TG/HDL-K oranı yüksek bireylerde artış göstermesinin olası biyolojik mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlardan biri, söz konusu oranın küçük ve yoğun LDL (sdLDL) partiküllerinin hem miktarını hem de boyutunu dolaylı olarak temsil etmesidir. Aterojenik potansiyeli yüksek bu sdLDL fraksiyonları, inflamasyon ve ateroskleroz gelişimiyle yakından ilişkilidir; dolaşımdan yavaş uzaklaştırılırlar, oksidatif hasara daha açık bir yapıya sahiptirler, endotel geçirgenliğini daha kolay aşabilirler ve makrofaj reseptörleriyle yüksek afiniteleri nedeniyle kolaylıkla tutulurlar (13). Bu özellikleri, düz kas hücrelerinin intima tabakasına göçünü ve çoğalmasını teşvik ederek neointimal proliferasyonu destekler ve dolayısıyla restenoz gelişimine zemin hazırlar (14). Öte yandan, sdLDL partiküllerinin M2 makrofaj fenotipinin aktivasyonunu artırdığı ve bu hücrelerin lipoproteinleri fagosite etme kapasitesini güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu sürecin sonucunda oluşan köpük hücreler damar duvarında birikerek inflamatuar yanıtın tetiklenmesine yol açar. Aynı zamanda sdLDL, histamin gibi proinflamatuar mediatörlerin salınımını uyararak; interlökin-13, interlökin-10, interlökin-6 ve interlökin-4 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırır, bu da damar geçirgenliğinde artış ve vasküler remodeling sürecini kolaylaştırabilir (15). Buna ek olarak, TG/HDL-K oranı; diyabet, insülin direnci ve hiperürisemi gibi metabolik bozukluklarla yakın ilişki içerisindedir (16,17). Bu durum, söz konusu oranı yalnızca lipid metabolizmasını yansıtan bir parametre olmaktan çıkarıp, genel metabolik sağlığı da temsil eden duyarlı bir biyobelirteç haline getirmektedir. Bu bağlamda, TG/HDL-K oranını temel alan bireyselleştirilmiş lipid yönetim yaklaşımları, ISR'nin önlenmesinde potansiyel olarak fayda sağlayabilir. Ancak bu yaklaşımın klinik geçerliliği, prospektif tasarımlı ve daha geniş örneklemli ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Bu çalışmada in-stent restenoz (ISR) insidansı %11,9 olarak belirlenmiş olup, bu oran literatürde %3 ile %30 arasında bildirilen ISR oranlarıyla uyumluluk göstermektedir (4). Restenoz gelişen hastaların değerlendirilmesinde ise diyabet mevcudiyeti, sigara kullanımı ve lezyonun şiddetli stenoz oluşturması anlamlı ilişkili değişkenler olarak öne çıkmıştır. Mevcut bulgularımız, daha önce sigara kullanımını

restenoz gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olarak tanımlayan çalışmalarla paralellik göstermektedir (18,19). Ayrıca, sigara içmenin karotis aterosklerozu gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu da önceki araştırmalarda vurgulanmıştır (20). Sigara kullanımının oksidatif stresin artmasına, vasküler inflamasyonun tetiklenmesine, trombosit agregasyonunun kolaylaşmasına, endotel disfonksiyonuna ve lipid profillerinde bozulmaya neden olduğu; dolayısıyla kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir (21). Özellikle diyabetin karotis arter stentleme sonuçları üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda, diyabetin erken stent içi restenoz gelişimini hızlandırabileceği sonucuna varılmıştır (22). Bu bağlamda diyabet, sigara kullanımı ve ciddi stenotik lezyonların varlığı, ISR riskini artıran başlıca klinik belirteçler arasında değerlendirilebilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca, TG/HDL-K oranı ve diğer laboratuvar parametreleri yalnızca işlem öncesi dönemde ölçülmüş olup, zaman içindeki değişimleri değerlendirme imkânı olmamıştır. Restenozun tanısında kullanılan kontrol görüntüleme yöntemleri Doppler USG veya BT anjiyografi ile sınırlı kalmış, bazı olgularda görüntüleme modalitesindeki farklılıklar tanısal doğruluğu etkileyebilir. Buna karşın, çalışmamızın güçlü yönleri de mevcuttur. Literatürde sınırlı sayıda değerlendirilen TG/HDL-K oranı ile ISR arasındaki ilişkiyi karotis arter stentleme bağlamında ele alan ilk kohortlarından biri olması, bu çalışmayı alana katkı sağlayan özgün bir veri kaynağı haline getirmektedir. Ayrıca TG/HDL-K oranının pratik, maliyetsiz ve yaygın olarak kullanılan bir parametre olması da bu çalışmanın klinik uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Sonuç

Bu çalışma, trigliserid/HDL kolesterol (TG/HDL-K) oranının karotis arter stentleme sonrası in-stent restenoz (ISR) gelişimini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetes mellitus, sigara kullanımı ve ciddi stenoz derecesi gibi klinik değişkenlerle birlikte, TG/HDL-K oranının da değerlendirilmesi, ISR açısından yüksek risk taşıyan hastaların erken dönemde tanımlanmasına olanak sağlayabilir. Elde edilen bulgular, TG/HDL-K oranının invaziv olmayan, kolay erişilebilir ve maliyetsiz bir parametre olarak klinik karar verme süreçlerinde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Gelecekte daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla bu sonuçların doğrulanması, söz konusu parametrenin rutin klinik kullanıma entegrasyonunu destekleyecektir.

Kaynakça

1. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:77.

2. Halliday, A, Bulbulia, R, Bonati, LH, Chester, J, Cradduck-Bamford, A, Peto, R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet (London, England)*. 2021 398:1065–73.

3. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009 8:908–17.

4. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, and stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:77.

5. Pan, S., Cao, Y. Z., Zhou, C., Jia, Z., Zhao, L. B., Shi, H. B., & Liu, S. The predictive factors for in-stent restenosis after interventional treatment of chronic carotid artery occlusion. *Acta Radiologica*. 2025: 66(3), 256-263.

6. Mansour, O. Y., Ibrahim, A., & Talaat, M. Restenosis predictors after carotid angioplasty and stenting and its influence on procedure durability, single-center experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017: 26(10), 2215-2222.

7. Fernandez-Macias JC, Ochoa-Martinez AC, Varela-Silva JA, Perez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Arch Med Res*. 2019: 50:285–94.

8. Gentile M, Iannuzzo G, Simeon V, et al. Association between atherogenic index of plasma and carotid intima-media thickness in a cohort of Mediterranean women. *Acta Cardiol.* 2021;76:987–992.

9. Zhu Y, Chen M, Liu K, Gao A, Kong X, Liu Y, Han H, Li H, Zhu H, Zhang J, Zhao Y. Atherogenic Index of Plasma and the Risk of In-Stent Restenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome beyond the Traditional Risk Factors. *J Atheroscler Thromb*. 2022 Aug 1;29(8):1226-1235.

10. Garg R, Knox N, Prasad S, Zinzuwadia S, Rech MA. The Atherogenic Index of Plasma is Independently Associated with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec;29(12):105351.

11. Dai Z, Xu G. Restenosis after carotid artery stenting. *Vascular*. 2017;25(6):576–586.

12. Kammar-García A, López-Moreno P, E-H-HM, Ortíz-Bueno AM, C M-M-ML. Atherogenic index of plasma as a marker of cardiovascular risk factors in Mexicans aged 18 to 22 years. *Proc*. 2020;34:22–27.

13. L JJ, W ZH, X CY, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:45.

14. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042.

15. Yarnazari A, Hassanpour P, Hosseini-Fard SR, Amirfarhangi A, Najafi M. The sdLDL reduces MRC1 expression level and secretion of histamine in differentiated M2-macrophages from patients with coronary artery stenosis. *Cardiovasc Hematol Disord*. 2017;17:28–32.

16. Zhou K, Qin Z, Tian J, Cui K, Yan Y, Lyu S. The atherogenic index of plasma: a powerful and reliable predictor for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Angiology*. 2021;72(10):934–941.

17. Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of atherogenic index of plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(1):60–67.

18. Bonati, LH, Gregson, J, Dobson, J, McCabe, DJH, Nederkoorn, PJ, van der Worp, HB, et al. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the international carotid stenting study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2018: 17:587–96.

19. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel- Castilla L, et al. Risk factors for restenosis after carotid revascularization: a meta-analysis of hazard ratios. *World Neurosurg.* 2019 May;125:414-24

20. Baldassarre, D, Castelnuovo, S, Frigerio, B, Amato, M, Werba, JP, De Jong, A, et al. Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis. Stroke. 2009: 40:1991–8.

21. Siasos, G, Tsigkou, V, Kokkou, E, Oikonomou, E, Vavuranakis, M, Vlachopoulos, C, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 2014: 21:3936–48.

22. Achim A, Lackó D, Hüttl A, Csobay-Novák C, Csavajda Á, Sótonyi P, Merkely B, Nemes B, Ruzsa Z. Impact of Diabetes Mellitus on Early Clinical Outcome and Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting. *J Diabetes Res*. 2022 Jul 11;2022:4196195.

Tablo 1: İn-stent Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması			
Değişkenler	**No in-stent restenosis (n:162)**	**In-stent restenosis (n:22)**	**P**
Yaş, yıl, ortalama±SD	62.2 ± 9.5	64.5 ± 8.8	**0.049**
Cinsiyet, erkek, n (%)	84 (51.8)	12 (54.5)	0.432
Hipertansiyon, n (%)	124 (76.5)	18 (81.8)	0.678
Diabetes mellitus, n (%)	54 (33.3)	14 (63.6)	**0.005**
Hiperlipidemi, n (%)	82 (50.6)	16 (72.7)	0.061
Atriyal fibrilasyon, n (%)	26 (16.0)	6 (27.3)	0.206
Sigara kullanımı, n (%)	58 (35.8)	14 (63.6)	**0.008**
Koroner arter hastalığı, n (%)	44 (27.2)	12 (54.5)	0.121
Kalp yetmezliği, n (%)	18 (11.1)	6 (27.3)	0.526
Semptomatik stenoz, n (%)	106 (65.4)	14 (63.6)	0.300
Stenoz derecesi, n (%)			
Orta derecede	64 (39.5)	4 (18.2)	**0.011**
Ciddi derecede	98 (60.5)	18 (81.8)	
Giriş yolu, n (%)			
Femoral	158 (97.6)	20 (90.9)	0.615
Radial	4 (2.4)	2 (9.1)	
Tip 3 ark	42 (25.9)	4 (18.2)	0.493
Kontralateral karotis darlığı, n (%)	32 (19.7)	6 (27.2)	0.118
Stent tipi, n (%)			
Açık hücreli stent	56 (34.6)	10 (45.5)	0.084
Kapalı hücreli stent	106 (65.4)	12 (54.5)	

Tablo 2: İn-stent Restenoz ile İlişkili laboratuvar parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**No in-stent restenosis (n:162)**	**In-stent restenosis (n:22)**	**P**
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 1.2	13.1 ± 1.4	0.087
Lenfosit (10^3/µL)	2.1 ± 0.6	1.9 ± 0.5	0.152
HbA1c (%)	5.8 ± 0.9	6.0 ± 1.1	0.094
Üre (mg/dL)	38 ± 8	41 ± 9	0.190
Kreatinin (mg/dL)	0.88 ± 0.2	0.95 ± 0.3	0.114
AST (U/L)	26 ± 11	29 ± 12	0.132
ALT (U/L)	34 ± 13	38 ± 15	0.168
Bilirubin (mg/dL)	0.65 ± 0.2	0.72 ± 0.3	0.210
Serum Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.4	0.099
CRP (mg/L)	2.3 ± 1.2	3.1 ± 1.4	0.148
Glukoz (mg/dL)	112 ± 22	121 ± 25	0.108
Trigliserid (mg/dL)	140 ± 55	185 ± 70	0.001
LDL Kolesterol (mg/dL)	115 ± 35	128 ± 40	0.077
HDL Kolesterol (mg/dL)	45 ± 10	43 ± 9	0.402
Total Kolesterol (mg/dL)	185 ± 40	192 ± 42	0.431
TG/HDL-K (-)	3.3 ± 1.2	5.7 ± 2.0	**0.001**

Tablo 3: Restenozu etkileyen faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	**OR(95% CI)**	**P**
Yaş, yıl, ortalama±SD	1.04 (0.98–1.10)	0.179
Diyabetes mellitus, n (%)	2.96 (1.10–7.91)	**0.032**
Sigara kullanımı, n (%)	2.85 (1.05–7.75)	**0.041**
Stenoz derecesi, n (%)	3.24 (1.15–9.12)	**0.026**
Trigliserid (mg/dL)	1.01 (0.99–1.03)	0.268
Semptomatik stenoz, n (%)	1.28 (0.51–3.17)	0.592
TG/HDL-K	3.42 (1.52–7.69)	**0.003**

Presentation ID / Sunum No= 54

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5982-6494

Pediatrik Akut İskemik İnmede Endovasküler Tedavi Yaklaşımı: Mekanik Trombektomi Uygulanan İki Olgunun Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Reşit Yılmaz[1]

[1]*Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Pediatrik akut iskemik inme (Aİİ), nadir görülmesine karşın ciddi nörolojik sekellere yol açabilen acil bir durumdur. Son yıllarda erişkinlerde standart hale gelen mekanik trombektomi, seçilmiş çocuk olgularda da giderek daha fazla uygulanmaktadır. Bu çalışmada, büyük damar oklüzyonuna bağlı Aİİ nedeniyle mekanik trombektomi uygulanan iki pediatrik olgu sunulmuştur. İlk olgu, restriktif kardiyomiyopati ve Ebstein anomalisi öyküsü olan, varfarin kullanan 9 yaşındaki erkek hastadır. Ani gelişen bilinç bulanıklığı, sağ hemiparezi ve konuşma bozukluğu ile başvuran hastanın görüntülemesinde sol M1 segment oklüzyonu ve ASPECT skoru 7 olarak saptanmıştır. NIHSS skoru 14 olan hasta, semptom başlangıcından yaklaşık 6 saat sonra endovasküler girişime alınmış, tek pass ile uygulanan primer aspirasyon trombektomisi sonrası TICI 3 düzeyinde tam reperfüzyon sağlanmıştır. Takipte 3. ayda hastanın modifiye Rankin Skoru (mRS) 1 olarak kaydedilmiştir. İkinci olgu, Down sendromu ve geçirilmiş atriyoventriküler septal defekt cerrahisi öyküsü olan 2 yaşında erkek hastadır. Bilinç değişikliği ve sol hemiparezi ile başvuran hastada, BT anjiyografide sağ internal karotis arter tepe oklüzyonu ve ASPECT skoru 10 saptanmıştır. NIHSS skoru 16 olan hasta, yaklaşık 2,5 saat içinde girişime alınmış ve 3 pass uygulanan primer aspirasyon trombektomisi sonrası TICI 3 düzeyinde tam damar açıklığı sağlanmıştır. Ancak 24. saat görüntülemesinde sağ MCA sulama alanında yaygın infarkt geliştiği görülmüş ve dekompresif kraniektomi uygulanmıştır. 3. ayda hastanın mRS skoru 4 olarak belirlenmiştir. Bu iki olgu, seçilmiş pediatrik hastalarda mekanik trombektominin etkili bir reperfüzyon aracı olabileceğini göstermekle birlikte, prognozun yalnızca rekanalizasyon başarısı ile değil, altta yatan hastalık, tedaviye ulaşma süresi ve bireysel faktörlerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yaş grubunda endovasküler tedaviye yönelik daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik İnme, Akut İskemik İnme, Mekanik Trombektomi, Büyük Damar Oklüzyonu

Endovascular Treatment Approach in Pediatric Acute Ischemic Stroke: Evaluation of Two Cases Treated With Mechanical Thrombectomy

Abstract

Pediatric acute ischemic stroke (AIS), although rare, is a neurological emergency that can lead to severe long-term deficits. In recent years, mechanical thrombectomy has become a standard treatment in adults and is increasingly being applied in selected pediatric cases. This report presents two pediatric cases of AIS due to large vessel occlusion treated with mechanical thrombectomy. The first case is a 9-year-old male patient with a history of restrictive cardiomyopathy and Ebstein anomaly, on warfarin therapy. He presented with sudden-onset altered consciousness, right hemiparesis, and aphasia. Imaging revealed a left M1 occlusion with an ASPECT score of 7. With an NIHSS score of 14, he underwent endovascular intervention approximately six hours after symptom onset. A single-pass aspiration thrombectomy achieved complete reperfusion (TICI 3). At 3-month follow-up, the modified Rankin Scale (mRS) score was 1. The second case is a 2-year-old male patient with Down syndrome and a history of atrioventricular septal defect repair. He presented with lethargy and left-sided weakness. CT angiography showed a right ICA terminus occlusion with an ASPECT score of 10. With an NIHSS score of 16, he underwent thrombectomy about 2.5 hours after symptom onset. A three-pass aspiration thrombectomy resulted in complete reperfusion (TICI 3). However, at 24-hour imaging, a large infarct was observed in the right MCA territory, and decompressive surgery was performed. At 3-month follow-up, the mRS score was 4. These two cases suggest that mechanical thrombectomy can be an effective reperfusion strategy in selected pediatric patients. However, prognosis is influenced not only by recanalization success but also by underlying pathology, time to treatment, and individual factors. Larger case series are needed to better define outcomes in this population.

Keywords: Pediatric Stroke, Acute Ischemic Stroke, Mechanical Thrombectomy, Large Vessel Occlusion

Giriş

İskemik inme, beyindeki kan akışının bozulmasıyla ortaya çıkan akut bir nörolojik durumdur. İskemik inmenin başlıca klinik özellikleri arasında hemiparezi, fasial paralizi, afazi ve/veya dizartri gibi ani başlangıçlı fokal nörolojik defisitler bulunur[1]. Pediatrik inme insidansının 100.000 çocukta 2,3 ila 13 arasında olduğu tahmin edilmektedir; ancak pediatrik inmelerde büyük damar okluzyonu (large vessel occlusion - LVO) insidansı tam olarak bilinmemektedir[2]. İnme, çocuklar arasında en yaygın ölüm nedenler arasında ilk 10'a girmektedir[3]. Akut iskemik inme sonrası, çocukların %3-6'sı hayatını kaybeder, %25'i tekrar inme geçirebilir ve %70'inde ömür boyu disabilite kalır[4].

2015 yılından bu yana, endovasküler tedavi, uygun büyük damar okluzyonu olan erişkin hastalarda standart tedavi haline gelmiş ve akut iskemik inmenin (Aİİ) sonuçlarını ciddi anlamda değiştirmiştir. Ancak, çocukluk çağı inmesinde mekanik endovasküler tedaviye dair veriler sınırlıdır[5]. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışma ve bir meta-analiz, bu işlemin çocuklarda güvenli ve etkili olduğunu göstererek olumlu nörolojik sonuçlar bildirmiştir[6, 7].

Bu olgu sunumunda mekanik trombektomi ile tedavi edilen büyük damar oklüzyonlu (LVO) iki pediatrik inme vakasını sunduk.

Olgu sunumu 1:

9 yaşında erkek hasta saat :10.30 gibi ani başlayan bilinç bulanıklığı sağ kol ve bacakta güçsüzlük konuşamama şikayetleriyle dış merkeze başvuruyor. Hastanın çekilen Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (DWİ) görüntülerinde sol periventriküler alanda bazal ganglionlara uzanım gösteren akut enfarkt ile uyumlu görüntü izlendi.(Şekil 1).Çekilen kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografi

angiografi(BTA)de sol orta serebral arter (MCA) M1 de okluzyon izlendi.(Şekil 2A-2B).Mekanik trombektomi yapılmak için hastanemize sevk ediliyor.

Özgeçmiş:

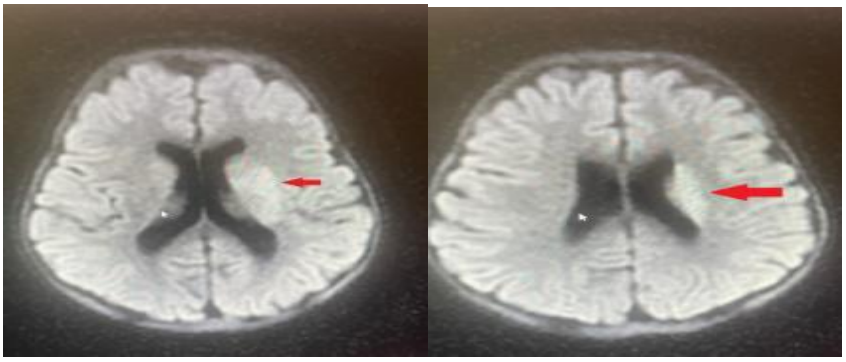
Hasta restriktif kardiyomiyopati tanılı. Ebstein anomalisi mevcut. opere triküspit kapak rekonstriksüyonu yapılmış.

Kardiyak trombüs nedeniyle varfarin almakta.(inr:1,5)(Terapötik aralıkta değil)

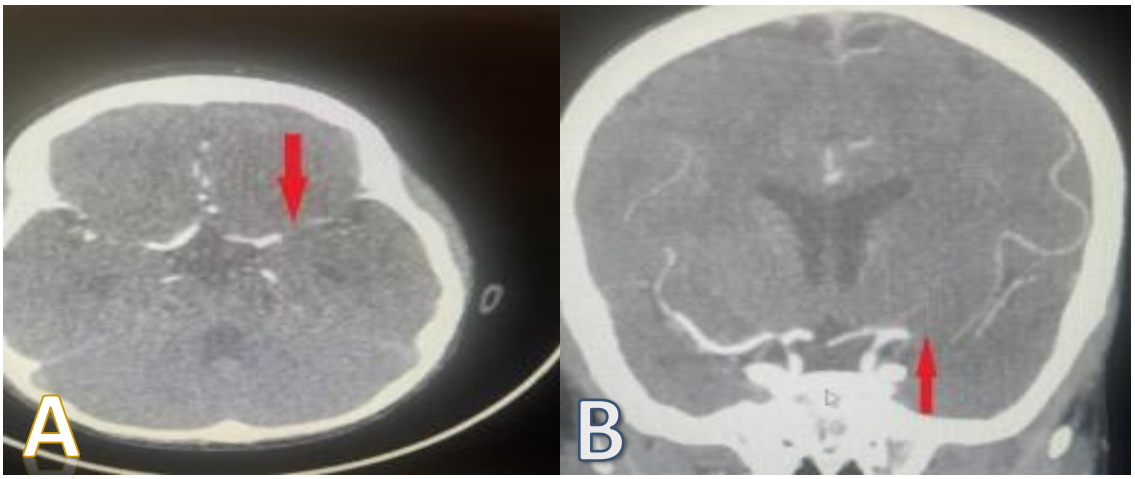
Nörolojk muayene: Bilinç açık motor afazik sağda sfp+ kısmi koopare saü üst ve alt ekstremite 1/5 kas gücünde sol ekstremiteler tam kas gücünde tdr:ekstensör/flexör

aspect:7 NİHSS:14

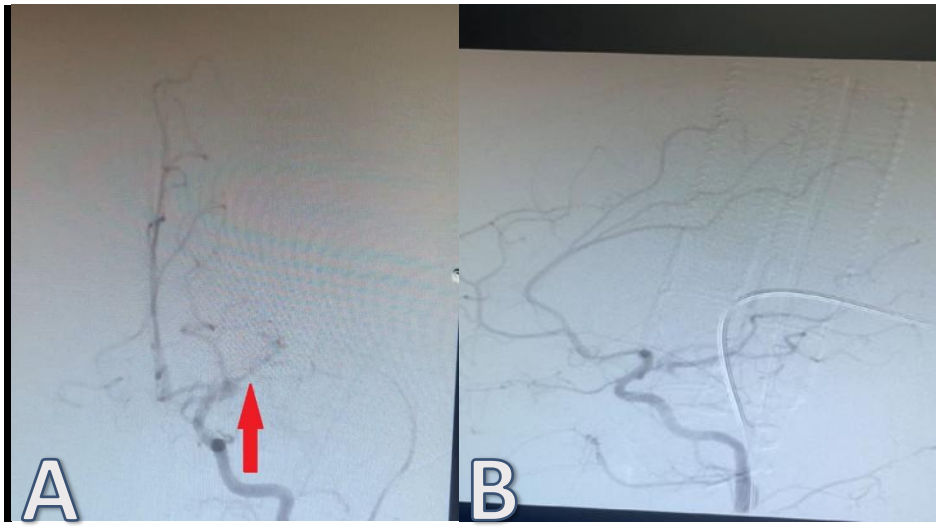
Hasta saat:16.30 gibi endovasküler tedaviye (EVT) alındı. Genel anestezi altında dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) yapıldı. DSA görüntülerinde sol MCA M1 de okluzyon izlendi(şekil 3A-3B). Primer aspirasyon tekniğiyle tek pass trombektomi yapıldı.Total rekanalizasyon sağlandı.(TİCİ 3)(şekil 4A-4B).



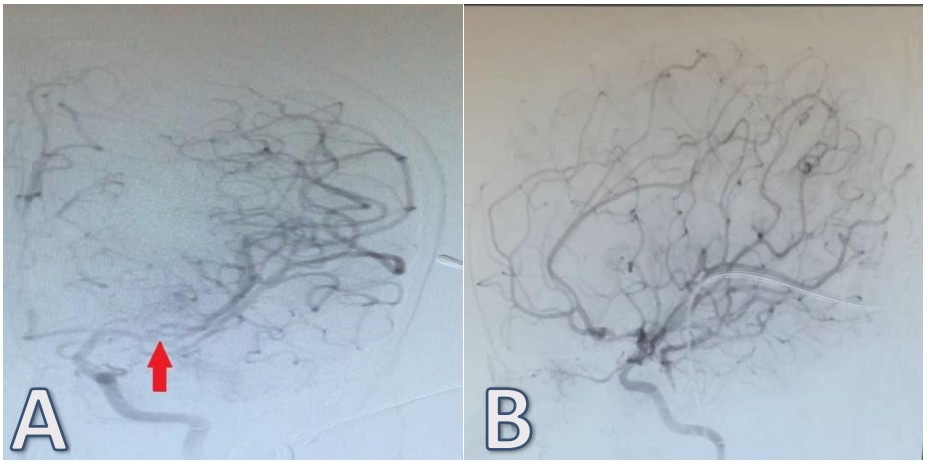
Şekil 1: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (DWİ) görüntülerinde sol periventriküler alanda bazal ganglionlara uzanım gösteren akut enfarkt ile uyumlu görüntü izlendi.



Şekil 2: Kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografi angiografi(BTA)de sol orta serebral arter (MCA) M1 de okluzyon izlendi.(A)Aksial kesit.(B)Koronal kesit



Şekil 3: Trombektomi öncesi Dijital subtraksiyon anjiyografi görüntüsü:Sol MCA M1 okluzyonu.(A)Anterior-posterior görüntüsü.(B)Lateral görüntüsü

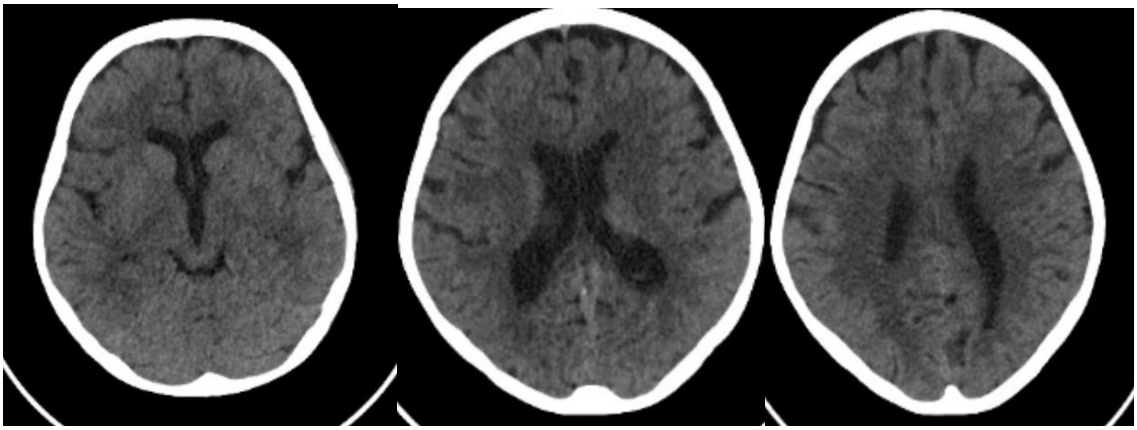


Şekil 4: Trombektomi sonrası Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) görüntüsü:(A)Anterior-posterior görüntüsü.(B)Lateral görüntüsü

Hasta mekanik trombektomi sonrası çocuk yoğun bakımda takip edildi.

24 saat sonra NİHSS:8'e düştü. 24 saat sonra çekilen beyin BT sinde sol bazal ganglion düzeyinde hipodens alan görüldü (şekil 5).

3. aydaki takiplerinde Modified Rankin Scale (mRS) skoru 1 olarak izlendi



Şekil 5: 24 saat sonra çekilen beyin BT

Olgu sunumu 2:

2 yaşında erkek hasta saat:11.00 gibi aniden gelişen bilinç bulanıklığı sol kol ve bacakta güçsüzlük şikayetiyle hastanemiz çocuk hastalıkları acil servisine başvuruyor. Çekilen kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografi angiografi(BTA) de sağ internal karotis arter(İCA) tepe okluzyon izlendi(şekil 6A-6B)

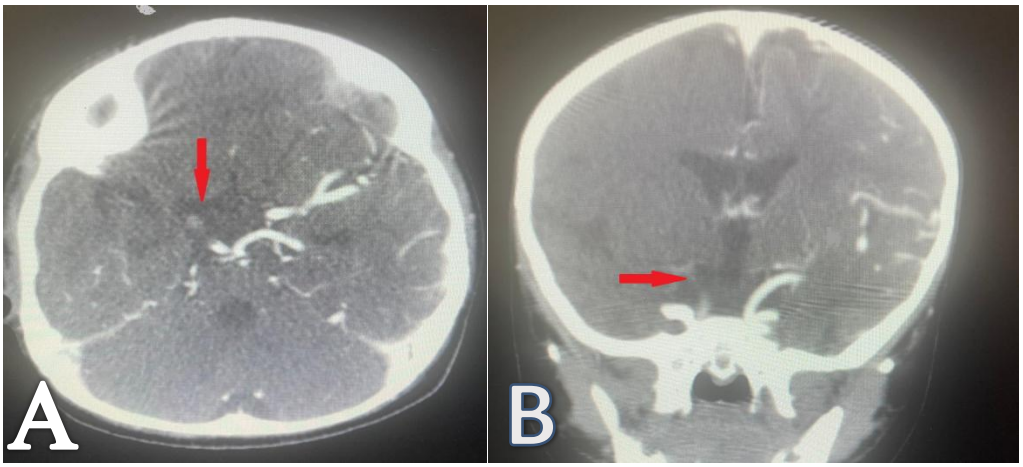
Özgeçmiş:

Down sendromu tanılı. Atrioventriküler septal defekt(AVSD) nedeniyle opere olmuş(glenn operesyonu).asetilsalisik asit alıyor(son 1 haftadır kullanmamış)

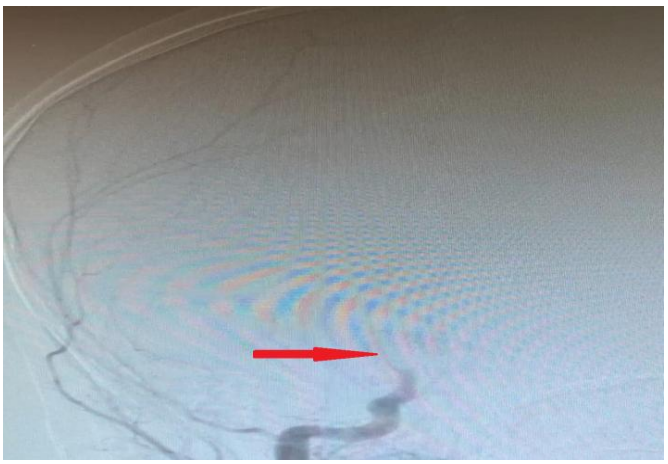
Nörolojik muayene:bilinç letarjik non oryante non koopare solda sfp+ sağ ekstremiteler tam kas gücünde sol ekstremiteler 1/5 kas gücünde tdr:flexör/ekstensör

Aspect:10 nihss:16

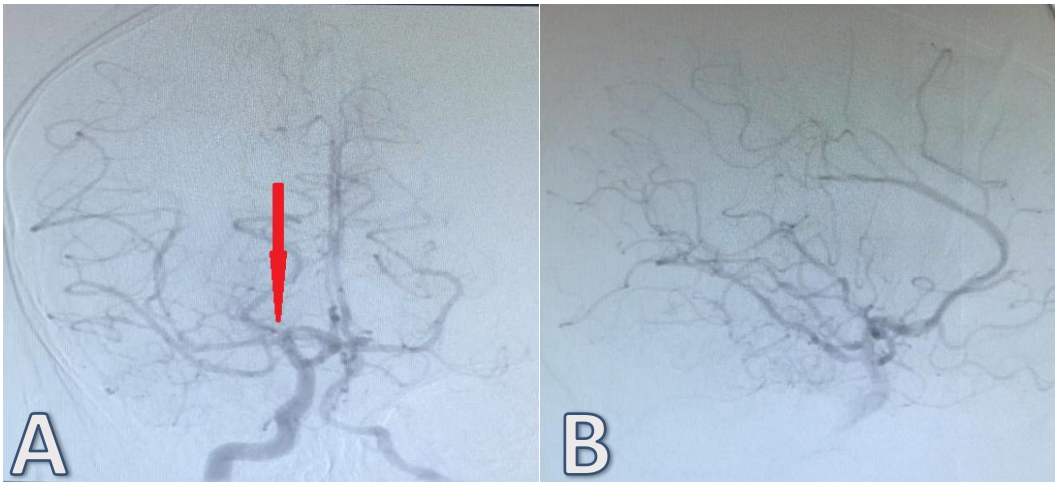
Hasta saat:13.30 gibi acil endovasküler tedaviye (EVT) alındı. Genel anestezi altında dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) yapıldı. DSA görüntülerinde sağ İCA tepe okluzyon izlendi.(şekil 7).Primer aspirasyon ve primer aspirasyon+stent retriver kombine teknikleriyle 3 pass trombektomi yapıldı.Total rekanalizasyon sağlandı(TİCİ 3).(şekil 8A-8B)



Şekil 6: Kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografi angiografi(BTA)de sağ internal karotis arter(İCA) tepe okluzyon izlendi.(A)Aksial kesit.(B)Koronal kesit



Şekil 7: Trombektomi öncesi DSA görüntülerinde sağ İCA tepe okluzyon izlendi



Şekil 8: Trombektomi sonrası Dijital subtraksiyon anjiyografi(DSA) görüntüsü:(A)Anterior-posterior görüntüsü.(B)Lateral görüntüsü

24 saat sonra NİHSS halen 16 olarak hesaplandı.24 saat sonra çekilen beyin bt:orta hat shiftine neden olan sağ mca sulama alanında geniş akut enfarkt alanı ve hemorajik transformasyon izlendi (şekil 9).Beyin cerrahi tarafından dekompresyon cerrahisi yapıldı.



Şekil 9: Beyin BT:Orta hat shiftine neden olan sağ mca sulama alanında geniş akut enfarkt alanı ve hemorajik transformasyon

3. aydaki takiplerinde Modified Rankin Scale (mRS) skoru 4 olarak izlendi.

Tartışma

Büyük damar okluzyonu ile birlikte görülen pediatrik inmeler nadir ancak ciddi bir durum olup, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir[8]

Erişkinlerde akut iskemik inmenin (Aİİ) tedavisinde endovasküler tedavilerin kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar ışığında, bu tedavi yönteminin pediatrik Aİİ'te de giderek daha fazla kullanılmaya başlanması şaşırtıcı değildir. Ancak bu durum, yeterli klinik çalışma verisinin bulunmaması ve güvenlik konusundaki soru işaretleri nedeniyle tartışmalıdır[9].

Çocuklarda uygulanan trombektomi vakalarına ilişkin raporlar ve derlemeler sınırlı olmakla birlikte, bunların çoğunda olumlu prognozlar bildirilmiştir. Save Child çalışmaları, çocuklarda büyük damar tıkanıklığına karşı uygulanan mekanik trombektominin, ilaç tedavisine kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini öne sürmektedir[6, 10].

Amerikan Kalp Derneği / Amerikan İnme Derneği'nin 2019 tarihli önerisi, çocuklarda trombektominin kullanımının değerlendirilebileceğini belirtmiş, ancak minimum yaş sınırı vermemiştir[11]. Bu alandaki en kapsamlı derleme, 110 pediatrik hastada toplam 113 mekanik trombektomi vakasını değerlendiren Bhatia ve arkadaşlarına aittir. Söz konusu 113 vakanın 96'sında klinik sonuç verisi mevcuttu ve bu hastaların 87'si (%90,6) modifiye Rankin Skalası (mRS) 0–2 olarak tanımlanan iyi nörolojik sonuçlara ulaşmıştır. Bildirilen vakalar arasında 7 hastada mRS 3–5, 2 hastada ise ölüm bildirilmiştir. Ayrıca 98 hastanın 12'sinde (%12,2) mTICI 0–2a skorlarıyla başarısız ya da kısmi rekanalizasyon saptanmıştır.[7]

Bhatia ve ark. mekanik trombektomi uygulanan 26 çocuk ile medikal tedavi gören 26 çocuğu karşılaştırmış ve mekanik trombektomi grubunda klinik sonuçların anlamlı olarak daha iyi olduğunu rapor etmiştir.[12]

Dicpinigaitis ve ark. Ulusal Hastane Yatış Örneği veri tabanından pediatrik inme vakalarını inceleyerek, mekanik trombektomi uygulanan 190 çocukta %55,3 oranında olumlu klinik sonuçlar elde ettiklerini bildirmiştir[13].Bizim yaptığımız iki vakada da benzer sonuçlar çıktı.Birinci olgumuzda 3 ay sonraki mRS 1, ikinci olgumuzda 3 ay sonraki mRS skoru 4 olarak izlendi.

Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde ise, 184 çocukta %90'ın üzerinde başarılı rekanalizasyon, oranı bildirilmiştir.[12]. Her iki olgumuzda da başarılı bir şekilde rekanalizasyon sağlanmıştır.

Çocuklarda endovasküler tedavi (EVT) uygulanırken en önemli hususlardan biri güvenliktir. Save ChildS Çalışması, çocukluk çağı inmelerinde trombektominin güvenlik profilinin, yetişkinlerde yapılan randomize klinik çalışmalardaki güvenlik profiliyle farklılık göstermediğini ortaya koymuştur Bu çalışmada arter diseksiyonu, işlem sırasında tromboz veya girişim yeri komplikasyonu gibi vasküler komplikasyonların olmadığını göstermiştir.[6]. Benzer şekilde, bizim hastalarımızda da bu tür komplikasyonlar gözlenmemiştir.

Bhatia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 108 pediatrik inme olgusunun etiyolojisinde kardiyoembolik nedenler %40,7 oranıyla ilk sırada yer almıştır.[7] Christi ve arkadaşlarının yaptığı bir literatür taraması, 2016–2021 yılları arasında yayımlanan **21 pediatrik vaka**yı incelemiş ve en yaygın inme nedeni **9 vakada kardiyak patolojiler**, ardından **2 vakada arter diseksiyonu** olarak raporlanmıştır[14]. Bizim sunduğumuz iki vakada da inme etiyolojisi kardiyak nedenlere dayanıyordu.

Sonuç

Mekanik trombektomi, çocukluk çağı inmelerinde tedavi seçeneği olarak giderek daha fazla benimsenmektedir. Mevcut literatür bulguları, yöntemin olumlu sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Uygun şekilde seçilmiş pediatrik hastalarda trombektomi, umut vadeden bir müdahale olarak değerlendirilebilir. Ancak, bu konuda daha fazla **prospektif çalışmaya** ihtiyaç vardır Mevcut çalışmaların sınırlılıkları arasında veri eksiklikleri, küçük hasta sayıları ve uzun dönem takiplerin yetersizliği dikkat çekmektedir.

Kaynaklar

1. Meschia, J.F. and T. Brott, *Ischaemic stroke.* European journal of neurology, 2018. **25**(1): p. 35-40.

2. Shoirah, H., et al., *Endovascular thrombectomy in pediatric patients with large vessel occlusion.* Journal of neurointerventional surgery, 2019. **11**(7): p. 729-732.

3. Bodey, C., et al., *Experience of mechanical thrombectomy for paediatric arterial ischaemic stroke.* European Journal of Paediatric Neurology, 2014. **18**(6): p. 730-735.

4. Ellis, M.J., C. Amlie-Lefond, and D.B. Orbach, *Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: review and recommendations.* Neurology, 2012. **79**(13_supplement_1): p. S158-S164.

5. Madaelil, T.P., et al., *Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: clinical outcomes and literature review.* Interventional Neuroradiology, 2016. **22**(4): p. 426-431.

6. Sporns, P.B., et al., *Feasibility, safety, and outcome of endovascular recanalization in childhood stroke: the Save ChildS Study.* JAMA neurology, 2020. **77**(1): p. 25-34.

7. Bhatia, K., et al., *Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis, and case series.* Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2019. **24**(5): p. 558-571.

8. Greenham, M., et al., *Outcome in childhood stroke.* Stroke, 2016. **47**(4): p. 1159-1164.

9. Sun, L.R., R.J. Felling, and M.S. Pearl, *Endovascular mechanical thrombectomy for acute stroke in young children.* Journal of neurointerventional surgery, 2019. **11**(6): p. 554-558.

10. Rivkin, M.J., et al., *Thrombolysis in pediatric stroke study.* Stroke, 2015. **46**(3): p. 880-885.

11. Ferriero, D.M., et al., *Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2019. **50**(3): p. e51-e96.

12. Bhatia, K.D., et al., *Association between thrombectomy and functional outcomes in pediatric patients with acute ischemic stroke from large vessel occlusion.* JAMA neurology, 2023. **80**(9): p. 910-918.

13. Dicpinigaitis, A.J., et al., *Endovascular thrombectomy for pediatric acute ischemic stroke.* Stroke, 2022. **53**(5): p. 1530-1539.

14. Christi, A.Y., et al., *Primary mechanical thrombectomy for anterior circulation stroke in children: report of two cases and literature review.* International Journal of Surgery Case Reports, 2021. **89**: p. 106655.

Presentation ID / Sunum No= 55

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0005-2906-7078

64 Yaşında Erkek Hastada İdyopatik Pnömoperitoneum: Bir Olgu Sunumu

Dr. Anılcan Kılıç[1], Exp. Dr. Burak Şahin[2], Exp. Dr. Ömer Jaradat[2]

[1]Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine
[2]Kırşehir Training and Research Hospital, Emergency Medicine Clinic
**Corresponding author: Anılcan KILIÇ*

Özet

İdyopatik pnömoperitoneum (İP), tanısal zorluklar oluşturan, belirgin bir nedeni olmadan peritoneal boşlukta serbest hava varlığı ile karakterize nadir bir durumdur. Bu olgu sunumunda, hipertansiyon, ankilozan spondilit ve hepatit B öyküsü olan 64 yaşındaki bir erkek hasta, karın ağrısı ve distansiyon şikayetleri ile başvurdu. Görüntülemede gastrointestinal perforasyon veya postoperatif komplikasyon bulgusu olmaksızın karın boşluğunda persistan serbest hava saptandı. Hasta konservatif olarak takip edildi ve semptomların birkaç gün içinde düzelmesi ile İP tanısı desteklendi. Bu rapor, pnömoperitoneum ayırıcı tanısında, asemptomatik veya stabil hastalarda bile İP'nin düşünülmesinin önemini vurgulamakta ve komplike olmayan olgularda konservatif yönetimin rolünü ortaya koymaktadır. Bu gizemli durumun altta yatan mekanizmalarının aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Idyopatik Pnömoperitoneum, Pnömoperitoneum, Olgu Sunumu, Konservatif Tedavi

Idiopathic Pneumoperitoneum in a 64-Year-Old Male Patient: A Case Report

Abstract

Idiopathic pneumoperitoneum (IP) is a rare condition characterized by free air in the peritoneal cavity without an identifiable cause, posing significant diagnostic challenges. This case report describes a 64-year-old male with a history of hypertension, ankylosing spondylitis, and hepatitis B, who presented with abdominal pain and distension. Imaging revealed persistent free air in the abdomen, with no evidence of gastrointestinal perforation or postoperative complications. The patient was managed conservatively, showing symptom resolution within days, supporting the diagnosis of IP. The report highlights the importance of considering IP in differential diagnoses for pneumoperitoneum, even in asymptomatic or stable patients, and underscores the role of conservative management in uncomplicated cases. Further research is needed to elucidate the underlying mechanisms of this enigmatic condition.

Keywords: Idiopathic Pneumoperitoneum, Pneumoperitoneum, Case Report, Conservative Management

Olgu Sunumu

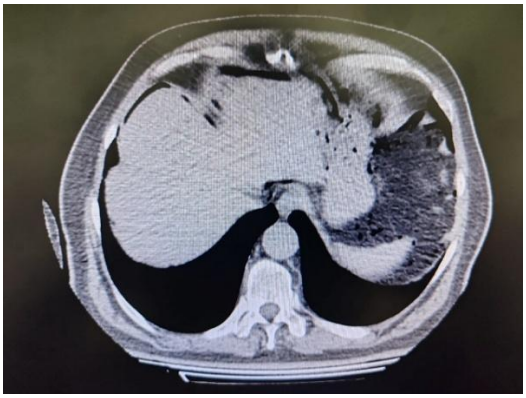
64 yaşında erkek hasta, karın ağrısı ve distansiyon şikayetleri ile acil servise başvurdu. Ağrı son birkaç gündür giderek artıyordu ve karında dolgunluk hissi ile ilişkiliydi. Hastanın ayrıca hipertansiyon, ankilozan spondilit ve hepatit B öyküsü vardı ve tüm bu durumlar ilaçlarla iyi kontrol altındaydı. Yaklaşık 3 yıl önce appendektomi, 1.5 yıl önce ise kolesistektomi geçirmişti. Başvuru sırasında hastanın Glasgow Koma Skalası 15 idi ve vital bulguları stabildi (kan basıncı: 120/80 mmHg, oksijen satürasyonu: %95, nabız: 75/dk, vücut ısısı: 36.5°C).

Fizik muayenede abdominal hassasiyet saptandı, ancak defans veya rebound yoktu. Karın distandüydü, ancak akut peritonit bulguları gözlenmedi. Hasta normal gaz ve gaita çıkışı olduğunu, bulantı veya kusma şikayeti olmadığını bildirdi. Laboratuvar incelemelerinde anlamlı bir anormallik saptanmadı. Fizik muayene ve görüntüleme bulgularına dayanarak abdominal BT istendi. BT'de karaciğer çevresinde serbest hava görüldü ve bu bulgu pnömoperitoneum ile uyumluydu (Figür 1). Hastanın 9 ay önce çekilen toraks BT'si de dahil olmak üzere önceki görüntüleme çalışmalarında abdominal kavitede insidental serbest hava olduğu gösterildi (Figür 2). Ancak, kolesistektomi sonrası çekilen abdominal BT'de serbest hava olmadığı için postoperatif komplikasyonlar düşünülmedi (Figür 3). Pnömoperitoneum için net bir neden bulunamadığından, İP tanısı konuldu.

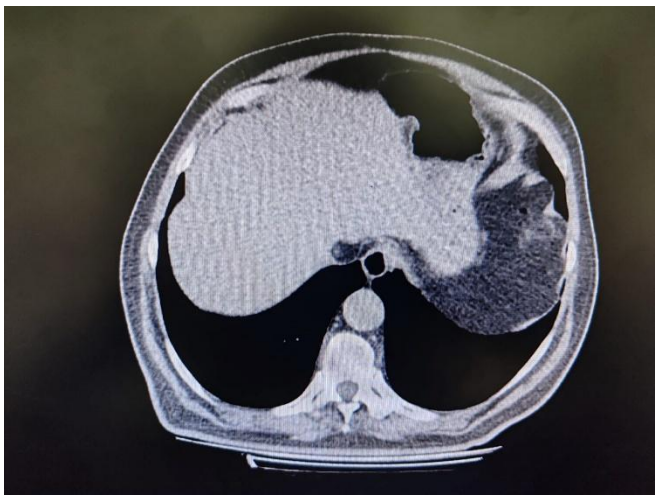
Hasta genel cerrahi servisine yatırılarak takip edildi. Dört gün sonra hastanın abdominal durumunda kötüleşme olmadı ve semptomları düzeldi. Tekrarlanan abdominal muayenede hassasiyet kaybolmuştu ve hasta stabildi. Bu nedenle, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan taburcu edildi. Hastanın ayaktan takip için polikliniğe başvurması önerildi.



Figür 1. Abdominal BT'de Karaciğer etrafında etrafında serbest hava görüntüsü



Figür 2. Eski Toraks BT'de Karaciğer serbest hava görüntüsü



Figür 3. Kolesistektomi sonrası çekilen Batın BT'sinde serbest hava görüntüsü izlenmedi.

Tartışma

İP olarak bilinen bu nadir tıbbi durum, periton boşluğunda belirgin bir neden olmaksızın serbest hava varlığı ile karakterizedir. Tıbbi literatürde bu durumla ilgili çok az vaka bildirilmiştir. Bu durumu yaşayan hastalar genellikle asemptomatiktir veya cerrahi gerektirmeyen nonspesifik semptomlar gösterir. Bu durumun tanısında birçok zorluk yaşanır, çünkü görüntüleme bulguları gastrointestinal perforasyon ve postoperatif komplikasyonlar gibi pnömoperitoneumun sık görülen nedenleri ile benzerlik gösterir.[1,2]

İP'nin kesin nedenleri belirlenememiştir. Bu durumla ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür, ancak hiçbiri kesin kanıtla desteklenmemiştir. Teoriye göre, hava gastrointestinal yapılardaki perforasyonlar ve retroperitoneal alandaki mezenterik damarlar yoluyla periton boşluğuna girer. Bu durumun olası nedenleri arasında divertikül rüptürü ve mevcut görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan ince bağırsak mikroperforasyonları yer alabilir.[3] Altta yatan patofizyolojiyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, çünkü bilim insanları kesin mekanizmalar konusunda fikir birliğine varamamıştır.

Tıbbi literatürde son otuz yılda sadece yirmi İP vakası bildirilmiştir. Bu nadir durum öncelikle doğum travması ve enfeksiyonlar nedeniyle bebeklerde ve küçük çocuklarda görülürken, yetişkinlerde çok nadirdir.[4] Karın ağrısı ve distansiyon gibi semptomlar bu duruma özgü olmadığı için sağlık çalışanlarının tanı koymak için görüntüleme testleri yapması gerekir. Bu durum bazen cerrahi tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelir. Pnömoperitoneumun peritonit, sepsis veya diğer ciddi abdominal komplikasyonlara yol açtığı durumlarda cerrahi müdahale şarttır.[5]

İP'nin belirleyici özelliği, klinik değerlendirme sırasında tanımlanabilir bir nedenin olmamasıdır. Toraks BT sonuçları da dahil olmak üzere önceki görüntüleme testlerinde serbest hava saptanması, uzun süredir devam eden bir İP olgusuna işaret edebilir. Önceki görüntüleme kayıtlarının incelenmesi, sağlık çalışanlarının bu durumun seyrini takip etmesine olanak tanır.[6]

Bu olgu, hastanın hipertansiyon, ankilozan spondilit ve hepatit B gibi çok sayıda sağlık sorunu olması nedeniyle dikkat çekicidir; bu durumlar klinik tabloyu karmaşık hale getirebilirdi. Hastanın tıbbi öyküsü major komplikasyonlara yol açmadı ve pnömoperitoneum cerrahi olmayan tedavi ile iyileşti. Bu olgu, gastrointestinal perforasyon veya postoperatif komplikasyonlar gibi diğer potansiyel nedenleri ekarte etmek için kapsamlı bir değerlendirme gerekliliğini göstererek yetişkinlerde İP ile ilgili bilimsel bilgi birikimine katkı sağlamaktadır.

İP tedavisinde standart yaklaşım, çoğu hastanın iyileşmesi nedeniyle destekleyici bakım ve gözlemi içerir. Bu olgudaki hasta, cerrahi tedavi gerektirmeden önemli ölçüde düzeldi. Araştırmalar, diğer olgu sunumlarında da bildirildiği gibi, İP'nin birkaç gün ile haftalar içinde kendiliğinden düzeldiğini doğrulamaktadır.[7] Hastanın durumu kötüleştiğinde veya peritonit şüphesi olduğunda, pnömoperitoneumun ciddi nedenlerini ekarte etmek için cerrahi eksplorasyon gereklidir.[8]

Sonuç

İP olarak bilinen bu nadir klinik durum, sağlık profesyonelleri için önemli tanısal zorluklar oluşturur. Sunulan olgu, gastrointestinal bir hastalık olmasa bile abdominal distansiyon ve görüntülemede serbest hava varlığında ayırıcı tanıda İP'nin düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Değerlendirme süreci, ciddi pnömoperitoneum nedenlerini ekarte etmek ve uygun tedaviyi sağlamak için hastaların yakın takip edilmesi ile birlikte kapsamlı olmalıdır.

Kaynaklar

1. Deb A, Ghosh B, Cavazos A, Songtanin B, Leelaviwat N, Nugent K. Idiopathic spontaneous pneumoperitoneum. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;35(2):224-226. doi:10.1080/08998280.2021.2013148

2. Im J, Anjum F. Pneumatosis Intestinalis. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023. Updated April 27, 2023.

3. Hannan E, Saad E, Hoashi S, Toomey D. The clinical dilemma of the persistent idiopathic pneumoperitoneum: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;63:10-12. doi:10.1016/j.ijscr.2019.08.015

4. Amico EC, Vivas DV, Alves JR. Pneumoperitônio idiopático: relato de caso [Idiopathic pneumoperitoneum: case report]. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(2):142-144. doi:10.1590/S0100-69912011000200014

5. Pitiakoudis M, Zezos P, Oikonomou A, Kirmanidis M, Kouklakis G, Simopoulos C. Spontaneous idiopathic pneumoperitoneum presenting as an acute abdomen: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:86. doi:10.1186/1752-1947-5-86

6. McLaren O. Spontaneous idiopathic recurrent pneumoperitoneum. *J Surg Case Rep*. 2013;2013(8):rjt071. doi:10.1093/jscr/rjt071

7. Park SJ, Park KH. Idiopathic pneumoperitoneum diagnosed and treated differently in preterm infants: two case reports. *Kosin Med J*. 2024;39(4):294-298.

8. Sodade OE, Austin CL, Draper BB. Idiopathic pneumoperitoneum in a single case: an unusual entity. *J Surg Case Rep*. 2023;2023(6):rjad330. doi:10.1093/jscr/rjad330

Presentation ID / Sunum No= 60

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5727-4702

Radyoligand Tedavisi Öncesi ve Sonrası Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Vücut Kompozisyon Parametrelerinin Genel Sağkalım Üzerindeki Etkisi

Uzm. Dr. İhsan KAPLAN[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Diyarbakır, Mail: drihsankaplan@hotmail.com,*

Özet

Amaç: Radyoligand Tedavisi (RLT) öncesi ve sonrası metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastaların bilgisayarlı tomografi (BT)'den türetilen sarkopeni ve diğer vücut kompozisyon parametrelerin genel sağkalım (OS) üzerindeki rolünü araştırmak. Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Ocak 2016-Ocak 2022 tarihleri arasında mCRPC'lı, [177Lu]Lu-PSMA-617 tedavisi öncesi ve sonrası ^{68}Ga-PSMA pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/BT) görüntülemeleri yapılan ve 6-8 haftalık aralıklar ile 4-6 kür 7.4 GBq 177 Lu-PSMA tedavisi almış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Bulgular: Çalışmaya dahil ettiğimiz 42 hastanın median yaşı 73 (56-85) ve gleason skoru median değeri 8 (6-10) olarak bulundu. Lu-177 tedavisi öncesi hastaların 28'i Dosetaksel, 23'ü Enzalutamid, 19'u Abiraterone tedavileri almıştı. Tedavi öncesi (TÖ) SMI median 38.9 (20.2-62.8) cm^2/m^2, tedavi sonrası (TS) median 37.4 (15.6-53.9) cm^2/m^2 ve ΔSMI median -4.4 (-57.3-95.0) cm^2/m^2 olarak bulundu. TÖ SMI cut-off değeri > 41.28 alındığında sağ kalımı tespit etmede % 78 sensitivite ve % 77 spesifiteye sahipti. Çalışma süresince hastaların 32'si (% 76.2) öldü. TÖ SMI değeri için cut-off < 41.2 median OS 14.2 ay iken TÖ SMI değeri için cut-off > 41.2 median OS 22.4 ay olup istatistiki olarak anlamlı bulundu (p = 0.042). Univariant cox regresyon analizinde; TÖ SMI ve ΔSATI değerleri OS üzerine prognostik faktörler olarak bulundu (sırasıyla p = 0.049 ve p = 0.045). Ayrıca multivariant cox regresyon analizinde de TÖ SMI ve ΔSATI değerleri OS üzerine bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi (sırasıyla p = 0.041 ve p = 0.043). Sonuç: Lu-177 tedavisi alan hastalarda TÖ SMI ve ΔSATI değerleri mortalite için bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik. TÖ SMI cut-off değeri > 41.28 alındığında daha uzun sağ kalıma sahip olduklarını da tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Lutesyum-177, Sarkopeni, Prostat kanseri, ^{68}GA-PSMA, PET/BT

The Effect of Body Composition Parameters on Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer before and after Radioligand Therapy

Abstract

Objective: To investigate the role of computed tomography (CT)-derived sarcopenia and other body composition parameters on overall survival (OS) of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients before and after radioligand therapy (RLT). Material and Method: Patients with mCRPC who underwent ^{68}Ga-PSMA positron emission tomography/CT (PET/CT) imaging before and after [177Lu]Lu-PSMA-617 treatment and who received 4-6 cycles of 7.4 GBq 177 Lu-PSMA treatment at 6-8 week intervals between January 2016 and January 2022 were retrospectively screened for our study. Results: The median age of the 42 patients included in the study was 73 (56-85) and the median Gleason score was 8 (6-10). Before Lu-177 treatment, 28 of the patients received Docetaxel, 23 received Enzalutamide, and 19 received Abiraterone. Pre-treatment (BT) median SMI was 38.9 (20.2-62.8) cm^2/m^2, post-treatment (AT) median was 37.4 (15.6-53.9) cm^2/m^2, and ΔSMI median was -4.4 (-57.3-95.0) cm^2/m^2. When the cut-off value of BT SMI was taken as > 41.28, it had a sensitivity of 78% and a specificity of 77% in determining survival. During the study period, 32 patients (76.2%) died. While the cut-off value for BT SMI was < 41.2, the median OS was 14.2 months, the cut-off value for BT SMI was > 41.2, the median OS was 22.4 months, which was found to be statistically significant ($p = 0.042$). In univariant cox regression analysis; BT SMI and ΔSATI values were found to be prognostic factors on OS ($p = 0.049$ and $p = 0.045$, respectively). In addition, in multivariant cox regression analysis, BT SMI and ΔSATI values were found to be independent prognostic factors on OS ($p = 0.041$ and $p = 0.043$, respectively). Conclusion: We showed that BT SMI and ΔSATI values were independent prognostic factors for mortality in patients receiving Lu-177 treatment. We also found that they had longer survival when BT SMI cut-off value was taken > 41.28.

Keywords: Lutetium-177, Sarcopenia, Prostate cancer, ^{68}GA-PSMA, PET/CT

GİRİŞ

Prostat kanseri (PC) dünyada en sık görülen ikinci kanser ve erkeklerde kanserden ölümün beşinci önde gelen nedenidir (1). Bu nedenle PC hastaların tedavisi büyük önem taşır. Hormon duyarlı metastatik prostat kanseri için birinci basamak tedavi androjen yoksunluğu (ADT) tedavisidir (2). Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mCRPC) için ise hormonal tedavi, kemoterapi ve immünoterapi gibi tedaviler bulunmaktadır (3). Ayrıca mCRPC hastalarında radyonüklid tedavi (177 Lu-PSMA-617) ise umut vaad edici ve genel sağkalımı (OS) arttığı görüşündedir (4). Hastalar bu tedavileri alırken vücutlarındaki kas ve yağ dokularında değişimlerin nasıl olduğu ise merak konusudur. Çünkü bazı kemoterapötik veya kemohormonal tedavileri alan kanser hastalarında iskelet kasında (SM), viseral adipoz doku (VAT) veya subkutan adipoz doku (SAT) gibi vücut kompozisyonunu değişikliklere neden olabilir (5). PC olan erkeklerde obezite, daha iyi progresyonsuz ve genel sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (6). Ancak sarkopeni, kas kütlesi ve fonksiyonunun ilerleyici kaybı, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilendirilir (7). Bilgisayarlı tomografi (BT) de L3 vertebra seviyesindeki psoas kası (PM), iskelet kası (SM), viseral adipoz doku (VAT) veya subkutan adipoz doku (SAT) ölçümü; sarkopeni ve yağ miktarını belirlemek için en yaygın kullanılan yöntemdir. Elde edilen değerler boy uzunluğunun metre cinsinden karesine oranlanarak normalize edilir (cm^2/m^2) ve endeksler (PMI, SMI, VATI ve SATI) elde edilir (8, 9). PC hastalarda yapılan çalışmalarda bazıları yüksek SATI OS ilişkili bulunurken (10, 11). Diğerleri ise yüksek VATI OS ilişkilendirildi.

Aynı durum radyonüklid tedaviler (Ra-223 ve Lu-177) içinde geçerlidir. Başlangıçta sarkopenisi olan ve Ra-223 alan mCRPC hastalarda median OS'in daha kötü olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (12). Ancak Lu-177 tedavisi alan mCRPC hastalarda sarkopeni veya diğer vücut kompozisyon parametrelerinin OS üzerindeki etkisinin olmadığı bulunmuş. Ama bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur (13).

Amacımız Lu-177 tedavisi öncesi ve sonrası prostat kanserli hastaların BT'den türetilen sarkopeni ve diğer vücut kompozisyon parametrelerin genel sağkalım (OS) arasındaki ilişkiyi araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2016-Ocak 2022 tarihleri arasında mCRPC'li, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 tedavisi öncesi ve sonrası ^{68}Ga-PSMA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemeleri yapılan ve en az 4 kür Lu-177 PSMA tedavisi almış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Verilerine ulaşılamayan, tedavisini tamamlamayan veya takipten çıkan hastalar dışlandı. Hasta yaşı, gleason skoru, tedavi öncesi Total Prostat Spesifik Antijen (TPSA) değeri, aldığı tedaviler, son kontrol tarihleri ve ölüm tarihleri kayıt altına alındı.

GÖRÜNTÜ DEĞERLENDIRME

Lu-177 tedavisi öncesi yapılan ^{68}GA-PSMA PET/BT görüntülemenin BT komponenti (AW 4.7 (Advantage Workstation yazılım sürüm 4.7; GE Healthcare. Milwaukee. WI. ABD) iş istasyonunda incelendi) aksiyel kesitlerde lumbal 3 vertabra düzeyinde; psoas kası, iskelet kası, subkutan adipoz doku ve visseral adipoz doku gibi vücut kompozisyonları ölçüldü. BT HU eşikleri; SM için -29 ile + 150 HU, SAT için -190 ile -30 HU ve VAT için -150 ila -50 HU olarak belirlendi (15, 16) (Figure 1).

SAT, VAT ve psoas kas alanı parametrelerin, endekslerini (SATI, VATI ve PMI) elde etmek için boy uzunluğuna göre de normalize edildi (cm^2/m^2). BT kesitlerinde L3 ölçümlerinde PMI $\leq$ 5.7 cm^2/m^2 olması ve/veya SMI $\leq$ 50 cm^2/m^2 olması sarkopeni olarak kabul edilmiş (9, 16).

PMI, SMI, SATI ve VATI değerli için ülkeden ülkeye ve çalışmadan çalışmaya değiştiği için kendi cut-off değerlerimizi aldık.

Ayrıca PMI değişim yüzdesi (ΔPMI), SMI değişim yüzdesi (ΔSMI), SATI değişim yüzdesi (ΔSATI) ve VATI değişim yüzdesi (ΔVATI) aşağıdaki formüle uyarlanarak hesaplandı.

ΔPMI = (tedavi sonrası PMI – tedavi öncesi PMI)/tedavi öncesi PMI × 100.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk francia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Faktörlerin mortalite ile yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-meier (Product Limitmethod)-Log rank (Mantel-Cox) analizi kullanılmıştır. Ana faktöre göre yaşam süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression analizi anlamlı bağımsız değişkenler modele tek tek alınarak (single) ve çoklu şekilde alınarak (multiple) kullanıldı. Grupların değişkenlere göre hesaplanan cut-off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişki için sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) oranları ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama ± SS (standart sapma) ve medyan (minimum/maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05'ten küçük anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tanımlayıcı;

Çalışmaya dahil ettiğimiz 42 hastanın median yaşı 73 (56-85) ve gleason skoru median değeri 8 (6-10) olarak bulundu. Tüm hastalara 6-8 haftalık aralıklar ile 4-6 kür 7.4 GBq 177 Lu-PSMA tedavisi verildi. Lu-177 tedavisi öncesi hastaların 28'i Dosetaksel, 23'ü Enzalutamid, 19'u Abiraterone tedavileri almıştı. Tüm hastalar ADT tedavisi alıyordu. Tedavi öncesi median TPSA değeri 27.65 (0-680) ng/dl idi.

Tedavi öncesi (TÖ) SMI median 38.9 (20.2-62.8) cm^2/m^2, tedavi sonrası (TS) median 37.4 (15.6-53.9) cm^2/m^2 ve ΔSMI median -4.4 (-57.3-95.0) cm^2/m^2 olarak bulundu. PMI, ΔPMI, ΔSATI, ΔVATI değerleri Table 1 belirtilmiştir.

ROC cure analizi;

TÖ SMI cut-off değeri > 41.28 alındığında sağ kalımı tespit etmede % 78 sensitivite ve % 77 spesifiteye sahip olup eğri altında kalan alan (AUC) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ((AUC): 0.802 ± 0.085, %95 güven aralığı (CI): 0.64-0.97). TS SMI cut-off değeri > 39.66 alındığında sağ kalımı tespit etmede % 67 sensitivite ve % 68 spesifiteye sahip olup eğri altında kalan alan (AUC) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ((AUC): 0.788 ± 0.076, %95 güven aralığı (CI): 0.64-0.94) (Table 2).

Survey analizi;

Çalışma süresince hastaların 32'si (% 76.2) öldü. TÖ SMI değeri için cut-off < 41.2 median OS 14.2 ay iken TÖ SMI değeri için cut-off > 41.2 median OS 22.4 ay olup istatistiki olarak anlamlı bulundu (p = 0.042). Diğer değerler istatistiki olarak anlamlı bulundu (Table 3, Figure 2).

Prognostik faktörler;

Univariant cox regresyon analizinde; TÖ SMI ve ΔSATI değerleri OS üzerine prognostik faktörler olarak bulundu (sırasıyla p = 0.049 ve p = 0.045). Ayrıca multivariant cox regresyon analizinde de TÖ SMI ve ΔSATI değerleri OS üzerine bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi (sırasıyla p = 0.041 ve p = 0.043) (Table 4).

Çalışmamızın güçlülük ve kısıtlılıkları: Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması kısıtlılıklarımızdır. Ancak hasta grubumuzun homojen olması çalışmamızın güçlü yönüdür.

TARTIŞMA

Vücut kompozisyon parametrelerinden elde edilen sarkopeni; kas kütlesi ve fonksiyonunun ilerleyici kaybıdır (7). Çoğunlukla sarkopeni için PMI ≤ 5.7 cm2/m2 ve/veya SMI ≤ 50 cm2/m2 değerleri cut-off olarak belirlenmiştir (9). Docetaxel ile tedavi edilen mCRPC'li 63 hastanın 30'unda sarkopeni mevcuttu. Ancak sarkopeni olan ile olmayan hastalar arasında median OS arasında fark bulunmadı (11).Ürolojik tümörler ile ilgili 2264 hastayı içeren meta-analizde; sarkopeni varlığı kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16).

Aynı durum radyonüklid tedaviler (Ra-223 ve Lu-177) içinde geçerlidir. Başlangıçta sarkopenisi olan ve Ra-223 alan mCRPC hastalarda median OS'in daha kötü olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (12). Ancak Lu-177 tedavisi alan mCRPC hastalarda sarkopeni veya diğer vücut kompozisyon parametrelerinin OS üzerindeki etkisinin olmadığı bulunmuş. Ama bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur (13). Lu-177 tedavisi planlanan mCRPC hastalarımızda tedavi öncesi sarkopeni ve miyosteatozisi olanlar daha kısa sağ kalım ile ilişkili bulundu (14).

Adipoz dokulardan elde ettiğimiz diğer vücut kompozisyon parametreleri olan VATI ve SATI ile ilgili çalışmalara bakıldığında; PC hastalarda yapılan çalışmaların bazılarında yüksek SATI değeri ile OS ilişkili bulmuştur (10). Docetaxel tedavisi alan mCRPC'li 63 hastanın dahil edildiği univariant ve multivariant analizinde sadece yüksek VATI (cut-off ≥ 58.7 cm2/m2) değerinin mortalite için bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Ancak SATI ile OS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11). Abirateron-Enzalutamide alan mCRPC 120 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise multivariant analizde SATI değeri mortalite için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuş (cut-off değeri > 51.7 cm2/m2). Ancak VATI değerinin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamış (cut-off değeri > 52.2 cm2/m2) (17). ADT alan 64 hastanın dahil edildiği bir çalışmada SATI için cut-off değeri 72 cm2/m2 ve VATI için cut-off değeri 101 cm2/m2 alındığında SATI ve VATI değerlerinin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (18).

Radyoligand (Lu-177) tedavisi sonrası mCRPC hastalarında sarkopeni ve diğer vücut kompozisyon parametrelerin genel sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızın güçlülük ve kısıtlılıkları: Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması kısıtlılıklarımızdır. Ancak Lu-177 tedavisi alan PC hastaların olması, homojen ve spesifik grup hastaların, çalışmamızın güçlü yönüdür.

SONUÇ

Lu-177 tedavisi alan hastalarda TÖ SMI ve ΔSATI değerleri mortalite için bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik. TÖ SMI cut-off değeri > 41.28 alındığında daha uzun sağ kalıma sahip olduklarını da tespit ettik. Bu konuda geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bray F. Laversanne M. Sung H. Ferlay J. Siegel RL. Soerjomataram I. Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263.

2. Holm HV. Dahl AA. Klepp OH. Fosså SD. Modern treatment of metastatic prostate cancer. Tidsskr Nor Laegeforen. 2017 Jun 6;137(11):803-805. English. Norwegian.

3. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, Sonpavde G, Sternberg CN, Yegnasubramanian S, Antonarakis ES. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):88-99.

4. Rahbar K, Bodei L, Morris MJ. Is the Vision of Radioligand Therapy for Prostate Cancer Becoming a Reality? An Overview of the Phase III VISION Trial and Its Importance for the Future of Theranostics. J Nucl Med. 2019 Nov;60(11):1504-1506.

5. Hopkins JJ, Sawyer MB. Interactions of lean soft-tissue and chemotherapy toxicities in patients receiving anti-cancer treatments. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Jul;82(1):1-29.

6. Montgomery RB, Goldman B, Tangen CM, Hussain M, Petrylak DP, Page S, Klein EA, Crawford ED; Southwest Oncology Group. Association of body mass index with response and survival in men with metastatic prostate cancer: Southwest Oncology Group trials 8894 and 9916. J Urol. 2007 Nov;178(5):1946-51; discussion 1951.

7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31.

8. Fearon K. Strasser F. Anker SD. Bosaeus I. Bruera E. Fainsinger RL. Jatoi A. Loprinzi C. MacDonald N. Mantovani G. Davis M. Muscaritoli M. Ottery F. Radbruch L. Ravasco P. Walsh D. Wilcock A. Kaasa S. Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95.

9. Ohtaka A. Aoki H. Nagata M. Kanayama M. Shimizu F. Ide H. Tsujimura A. Horie S. Sarcopenia is a poor prognostic factor of castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel therapy. Prostate Int. 2019 Mar;7(1):9-14.

10. Lopez P. Newton RU. Taaffe DR. Singh F. Buffart LM. Spry N. Tang C. Saad F. Galvão DA. Associations of fat and muscle mass with overall survival in men with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 Apr;25(4):615-626. PMC9705235

11. Cushen SJ. Power DG. Murphy KP. McDermott R. Griffin BT. Lim M. Daly L. MacEneaney P. O' Sullivan K. Prado CM. Ryan AM. Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel. Clin Nutr ESPEN. 2016 Jun;13:e39-e45.

12. Khan M. Parshad S. Naimi MF. Sidhu AK. Lyons F. Hardisty MR. Whyne CM. Smoragiewicz M. Phillips CM. Briones J. Emmenegger U. Sarcopenia in Men With Bone-Predominant Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Undergoing Ra-223 Therapy. Clin Genitourin Cancer. 2023 Aug;21(4):e228-e235.e1.

13. Hartrampf PE. Mihatsch PW. Seitz AK. Solnes LB. Rowe SP. Pomper MG. Kübler H. Bley TA. Buck AK. Werner RA. Elevated Body Mass Index Is Associated with Improved Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Undergoing Prostate-Specific Membrane Antigen-Directed Radioligand Therapy. J Nucl Med. 2023 Aug;64(8):1272-1278.

14. Kaplan İ, Kömek H, Can C, Kaya İpek F, Kepenek F, Karaoğlan H, Şenol A, Güzel F, Şenses V, Kiliç R, Yeprem Ö, Yildirim MS, Başgöz BB, Güzel Y. Effect of body composition parameters, including sarcopenia, myosteatosis, and adipose tissue, on overall survival of patients with mCRPC receiving 177 Lu-PSMA PRRT. Nucl Med Commun. 2025 Jul 1;46(7):592-598.

15. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. 2008 Jul;9(7):629-35.

16. Mueller TC, Henselmann M, Reischl S, Jaeger C, Trefzer C, Demir IE, Friess H, Martignoni ME. Associations of body composition parameters with postoperative outcome and perineural tumour invasion after oncological pancreatic resection. BMC Surg. 2024 Jun 4;24(1):175.

17. Antoun S. Bayar A. Ileana E. Laplanche A. Fizazi K. di Palma M. Escudier B. Albiges L. Massard C. Loriot Y. High subcutaneous adipose tissue predicts the prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer patients in post chemotherapy setting. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2570-7.

18. Korczak J, Mardas M, Litwiniuk M, Bogdański P, Stelmach-Mardas M. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Influences Body Composition Increasing Risk of Sarcopenia. Nutrients. 2023 Mar 28;15(7):1631.

Figure 1: Psoas Kası (PM), B: İskelet Kası (SM), C: Subkutan Adipoz Doku (SAT) and D: Viseral Adipoz Doku (VAT).

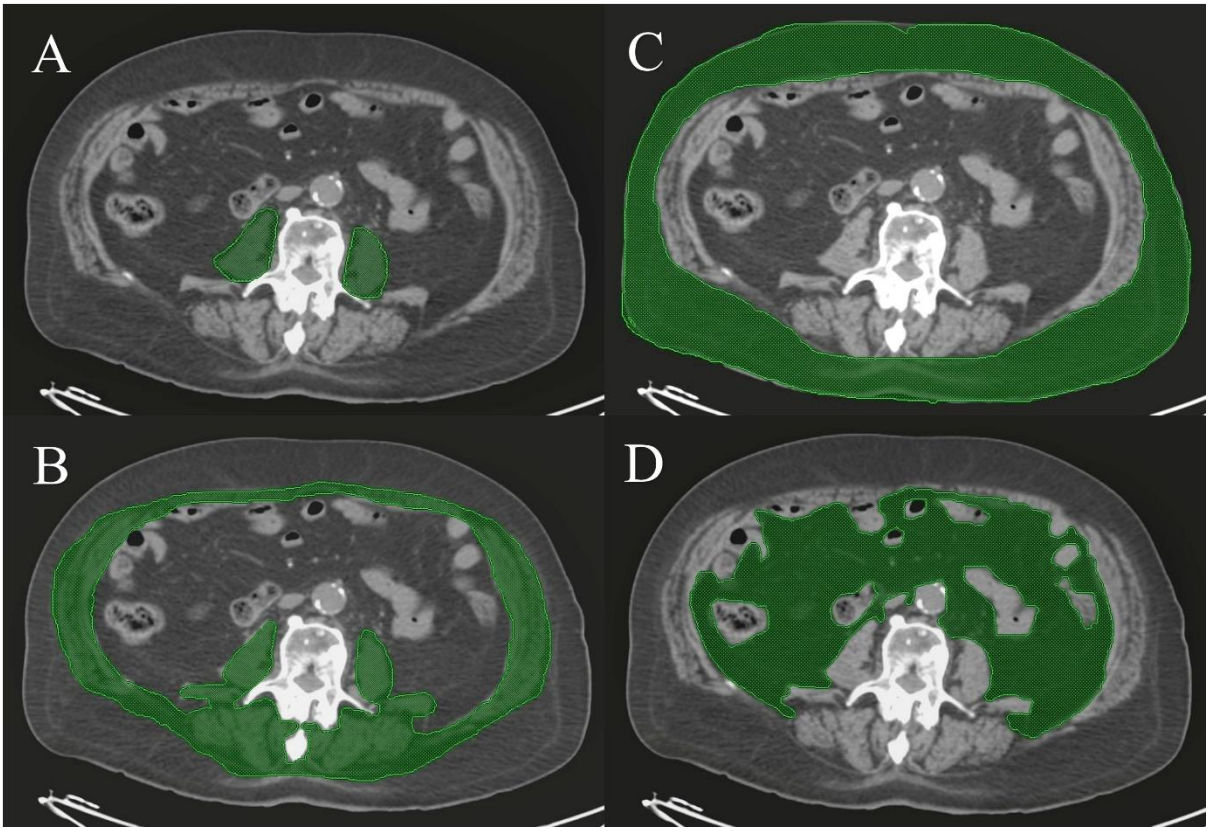


Table 1. Descriptive

	Alive (N:10)		Ex (N:32)		Total (N:42)	
	Median	**Min-Max**	**Median**	**Min-Max**	**Median**	**Min-Max**
Age	72	59-77	76	61-85	75	59-85
TPSA	3,69	0,55-78,90	61,19	0,00-680,00	27,65	0,00-680,00
SMI1(cm^2/m^2)	48,35	35,12-58,97	38,40	20,23-62,82	38,91	20,23-62,82
SMI2 (cm^2/m^2)	41,83	35,87-53,96	35,13	15,66-52,36	37,44	15,66-53,96
PMI1 (cm^2/m^2)	6,21	5,20-9,14	4,94	3,20-9,20	5,53	3,20-9,20
PMI2 (cm^2/m^2)	6,12	5,40-8,17	5,09	3,32-9,74	5,37	3,32-9,74
ΔSMI (cm^2/m^2)	-5,07	-33,40-2,13	-3,71	-57,39-95,02	-4,47	-57,39-95,02
ΔPMI (cm^2/m^2)	-2,55	-14,68-3,92	-0,45	-29,86-47,78	-0,66	-29,86-47,78
ΔSATI (cm^2/m^2)	-3,21	-90,98-10,87	-18,91	-47,17-476,28	-11,72	-90,98-476,28
ΔVATI(cm^2/m^2)	14,25	-84,05-112,25	2,57	-87,61-130,71	5,72	-87,61-130,71

Table 2: ROC Curve Analysis to Detect OS

	Area ± SE	**95% CI**	**Cut-off**	**Sensitivity**	**Specific**	**p**
PMI1 (cm^2/m^2)	,795 ± ,072	,65-,94	5,75	% 67	% 67	0,008
PMI2 (cm^2/m^2)	,802 ± ,068	,67-,94	5,66	% 67	% 67	0,006
SMI1 (cm^2/m^2)	,802 ± ,085	,64-,97	41,28	% 78	% 77	0,006
SMI2 (cm^2/m^2)	,788 ± ,076	,64-,94	39,66	% 67	% 68	0,009

Table 3: Kaplan Meier Survey Analysis

		Mean ± SE	**95% CI**	**Median ± SE**	**95% CI**	**p**
PMI (cm^2/m^2)	>5.75	26,72 ± 4,61	17,67-35,76	17,70 ± 4,14	9,58-25,82	0,142
	<5.75	19,58 ± 3,00	13,70-25,46	14,77 ± 1,11	12,59-16,94	
PMI2 (cm^2/m^2)	>5.65	25,76 ± 4,59	16,76-34,76	17,70 ± 3,76	10,33-25,07	0,231
	<5.65	20,32 ± 3,03	14,39-26,25	14,77 ± 0,69	13,42-16,11	
SMI1 (cm^2/m^2)	>41.2	29,66 ± 5,12	19,64-39,69	22,47 ± 6,98	8,78-36,15	0,042
	<41.2	18,97 ± 2,84	13,40-24,53	14,27 ± 1,21	11,89-16,64	
SMI2 (cm^2/m^2)	>39.6	26,47 ± 4,53	17,59-35,36	17,57 ± 4,46	8,83-26,31	0,205
	<39.6	19,79 ± 3,09	13,72-25,85	15,10 ± 2,86	9,50-20,70	

Figure 2. Kaplan meier

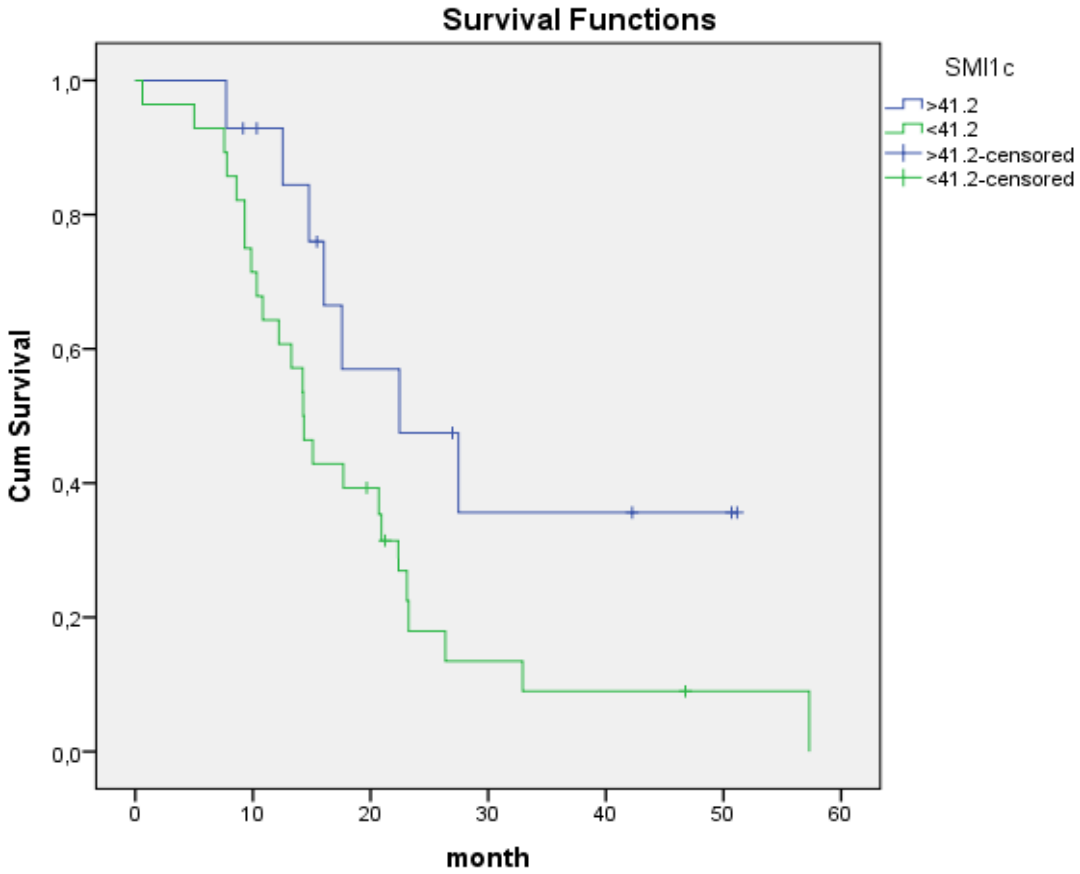


Table 4. Univariant and Multivariant Cox Regression

	Univariant cox				Multivariant cox			
	B	**OR**	**95,0% CI**	**p**	**B**	**OR**	**95,0% CI**	**p**
PMI (cm^2/m^2)	,558	1,748	,821-3,722	,148				
PMI2 (cm^2/m^2)	,462	1,587	,740-3,401	,236				
SMI1 (cm^2/m^2)	,850	2,340	1,002-5,463	,049	,433	2,424	1,037-5,667	,041
SMI2 (cm^2/m^2)	,486	1,626	,761-3,476	,210				
ΔSATI (cm^2/m^2)	,008	1,008	1,000-1,015	,045	,004	1,008	1,000-1,016	,043
ΔVATI (cm^2/m^2)	-,007	,994	,986-1,001	,108				
ΔSMI (cm^2/m^2)	,005	1,005	,984-1,027	,645				
ΔPMI (cm^2/m^2)	,019	1,019	,984-1,056	,289				

Presentation ID / Sunum No= 67

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1188-0918

Olağandışı Lokasyonlarda Saptanan ve Birçok Organı Etkileyen Pediatrik Kist Hidatik Olgusu

Uzm. Dr. Ercan Yılmaz[1] , Prof.Dr. Erdem Topal[1]

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Özet

Kist hidatik, *Echinococcus granulosus'un* neden olduğu, hayvansal yol ile bulaşan ve daha sıklıkla karaciğer ve akciğer gibi bazı organların tutulumu ile giden paraziter bir hastalıktır. Endemik bölgelerde yaşayan çocuklarda daha sık görülmekle birlikte, çoklu organ tutulumu pediatrik yaş grubunda nadirdir. Bu olgu sunumunda, karaciğer, akciğer, periton ve kalbinde kist hidatik saptanan 17 yaşındaki bir erkek hastanın tanı ve tedavi süreci sunulmuştur. Hastaya yapılan görüntülemelerde akciğer, karaciğer ve batın içinde multipl ve farklı boyutlarda kist hidatik lezyonlar saptanmış, sol ventrikül apeksinde intrakardiyak kist gözlenmiştir. Albendazol tedavisi başlanan hastaya kardiyak kistin komplikasyon riskleri nedeniyle cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Bu olgu, çocukluk çağında dissemine seyreden ve kardiyak tutulumu olan kist hidatik enfeksiyonlarının nadir görülmesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

A Case of Pediatric Hydatid Cyst Detected in Unusual Locations and Affecting Multiple Organs

Abstract

Hydatid cyst is a parasitic disease caused by *Echinococcus granulosus*, transmitted by animal means, and more frequently involves certain organs such as the liver and lungs. Although it is more common in children living in endemic regions, multiple organ involvement is rare in the pediatric age group. In this case report, the diagnosis and treatment process of a 17-year-old male patient with hydatid cysts detected in the liver, lungs, peritoneum, and heart is presented. Multiple and different-sized hydatid cyst lesions were detected in the lungs, liver, and abdomen on imaging performed on the patient, and an intracardiac cyst was observed in the left ventricular apex. Albendazole treatment was started and surgical excision was performed due to the risk of complications of the cardiac cyst. This case contributes to the literature in terms of the rarity of hydatid cyst infections with disseminated course and cardiac involvement in childhood.

Keywords: Hydatid Cyst, Multi-Organ Involvement, Albendazole Therapy

Giriş

Kist hidatik, *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu, hayvansal yol ile bulaşan paraziter bir hastalıktır. İnsanlar, parazit ile enfekte olan köpeklerin dışkısıyla kontamine olmuş yiyecek veya suyun

ağız yolu ile alınması sonucu ara konak olarak enfekte olurlar (1). Hastalık, başta karaciğer ve akciğer olmak üzere birçok organda kist oluşumu ile karakterizedir (2). Endemik bölgelerde yaşayan çocuklarda kist hidatik enfeksiyonu daha sık olmak üzere, çoklu organ tutulumu özellikle pediatrik yaş grubunda daha nadir görülmektedir.

Çocukluk döneminde hastalık çoğunlukla semptom olmadan seyredebilir ve kistler genellikle rutin görüntüleme sırasında rastlantısal olarak saptanır (3). Ancak bazı olgularda, kistin büyümesine bağlı olarak bazı bulgular ortaya çıkabilir. Multipl kist varlığı, hastalığın dissemine seyretmesine ve gelişebilecek komplikasyon ihtimalini artırırken aynı zamanda tanı ve tedavi sürecini de zorlaştırmaktadır. Özellikle karaciğer ve akciğer gibi birden fazla organın aynı anda tutulduğu pediatrik olgular literatürde sınırlı sayıda bildirilmiştir (4).

Bu olgu sunumunda, karaciğerinde, akciğerinde ve kalbinde kistler saptanan 17 yaşındaki bir hastanın klinik özellikleri, tanı süreci ve tedavisi sunularak literatür ışığında tartışılacaktır.

Olgu sunumu

17 yaşında erkek çocuk dış merkeze 2 haftadır olan karın ağrısı yakınması ile başvurmuş. Fizik muayenesi ve yapılan karın ultrasonografisinde karaciğerinde kist olduğu saptanarak hastanemize sevk edilmiş. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 62 kg (18 p), boy uzunluğu:173 cm (34p), vücut sıcaklığı: 36,8 °C, kan basıncı:105/75 mmHg, kalp hızı: 73/dakika, biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda olan hastanın 2 cm hepatomegalisi dışında patolojik bulgu yoktu. Öksürük yakınması olmasına rağmen akciğer oskültasyonu doğaldı. Laboratuvar testlerinde %32 eozinofil oranı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR): 25 mm/sa, kist hidatik hemaglütinasyon negatif, kist hidatik elisa pozitif saptandı. Akciğer ve batın grafisinde farklı boyutlarda ve çok sayıda nodüler lezyon olduğu görüldü (Şekil-1A) ve kontrastlı toraks ve abdomen tomografisi görüntülemelerinde (Şekil-2) akciğer, karaciğer ve batın içinde multipl ve farklı boyutlarda kist hidatik ile uyumlu lezyonlar saptandı, serebral tutulumu yoktu. Hastaya yapılan ekokardiyografi incelemesinde sol ventrikül apeksinde 3 cm çapında kist hidatik lezyonu saptandı. Kardiyak Manyetik rezonans görüntüleme ile doğrulandı. Albendazol başlandı, intrakardiyak lezyonu nedeni ile kist hidatik eksizyonu yapıldı. Patolojik inceleme kist hidatik lezyonu ile uyumluydu. Albendazol tedavisi ile kist sayısında azalma olmadığı ancak boyutlarında küçülme olduğu görüldü (Şekil-1B) ve tedavisinin 6. Ayında takiplerine devam edilmektedir. Olgu sunumu için hastanın ailesinden onam alındı

Tartışma

Kist hidatik, özellikle hayvancılıkla uğraşılan bölgelerde endemik ciddi bir paraziter enfeksiyondur. En sık karaciğer ve akciğerde lokalize olan kist hidatik hastalığı, nadir de olsa multiorgan tutulum gösterebilir. Multi organ tutulumu bu hastalığın ağır formunu işaret eder ve pediatrik dönemde nadir görülür. Çocuk olgularının %50-70'inde karaciğer, %20-40'ında akciğer, %1'den az beyin, %0,5-4'ünde dalak, %2-3'ünde böbrek tutulumu görülür. Kardiyak kist hidatik bütün kist hidatik olgularının yalnızca %0,2-2'sinde görülmekte ve bu durum pediatrik hastalarda daha nadir görülmektedir. Literatürde çocukluk döneminde karaciğer ve akciğerin eş zamanlı tutulumu sık görülürken, kalp ve periton gibi organların beraber tutulduğu olgular oldukça nadir görülmektedir.

Bizim olgumuz gibi karaciğer ve akciğerin birlikte tutulumu daha önce bazı yayınlarda bildirilmiş olsa da beraberinde periton ve kalp tutulumunun eşlik ettiği vaka sayısı oldukça sınırlıdır. Shabbir ve ark. tarafından bildirilen olguda 7 yaşındaki bir erkek hastada; karaciğer, akciğer, dalak ve adrenal bölgede çok sayıda kist hidatik saptanmış, ancak kalp tutulumu gözlenmemiştir (5). Chellam ve ark**.** ise 8 yaşındaki bir çocukta intrakraniyal yerleşimli 19 kist içeren serebral kist hidatik bildirmiştir, ancak aynı olguda kardiyak ya da abdominal organ tutulumu bulunmamaktadır (6). Fas'ta yapılan bir çalışmada, 3 hastada böbrek, akciğer, karaciğer ve beyin olmak üzere çoklu organ tutulumu görülmüştür (7). Mishra ve ark. tarafından bildirilen 6 yaşındaki bir çocukta akciğer, karaciğer ve dalak tutulumu olan hidatik kist saptanmıştır (8). Bu olgularla karşılaştırıldığında, bizim vakamızda dört farklı sistemin (karaciğer, akciğer, periton ve kalp) aynı anda tutulması, hastalığın yaygınlığı açısından daha ileri düzeydedir.

Olgumuzda, sol ventrikül apeksinde kardiyak yerleşimli kist saptanmış olup semptom vermemiştir. Ancak oldukça ciddi komplikasyonlara (ritim bozuklukları, emboli, perikart tamponatı) yol

açabileceğinden, asemptomatik olgularda bile mutlaka eksizyonu yapılması gerektiği önerilmektedir (9,10). Bizim olgumuzdaki kardiyak kistin eksizyonu yapılmıştır. Multipl kistleri olan hastalarda cerrahi yapılması için karar alırken, kistlerin lokalizasyonu, sayısı, cerrahi müdahale sırasındaki komplikasyon riski ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak verilmelidir. Eğer kistler birçok organda yaygın ise ve tam rezeksiyon anatomik olarak mümkün değilse ya da cerrahi risk yüksekse, medikal tedavi (özellikle albendazol) tercih edilmelidir (11). Hastanın birden çok organında çok sayıda kisti olduğu için bizim olgumuz inoperabl kabul edilerek cerrahi tedavi uygulanmadı.

Karaciğer kist hidatiği olan bazı vakalarda karaciğer transplantasyonu yapılabilmektedir. Hiler tutulum, Budd Chiari sendromu varlığı, yaygın bilobar tutulum, sekonder biliyer siroz gibi durumlarda karaciğer nakli değerlendirilmelidir (12). Bizim olgumuz da karaciğer nakil enstitüsünde değerlendirilmesi sonucunda hastaya karaciğer nakli yapılmadı.

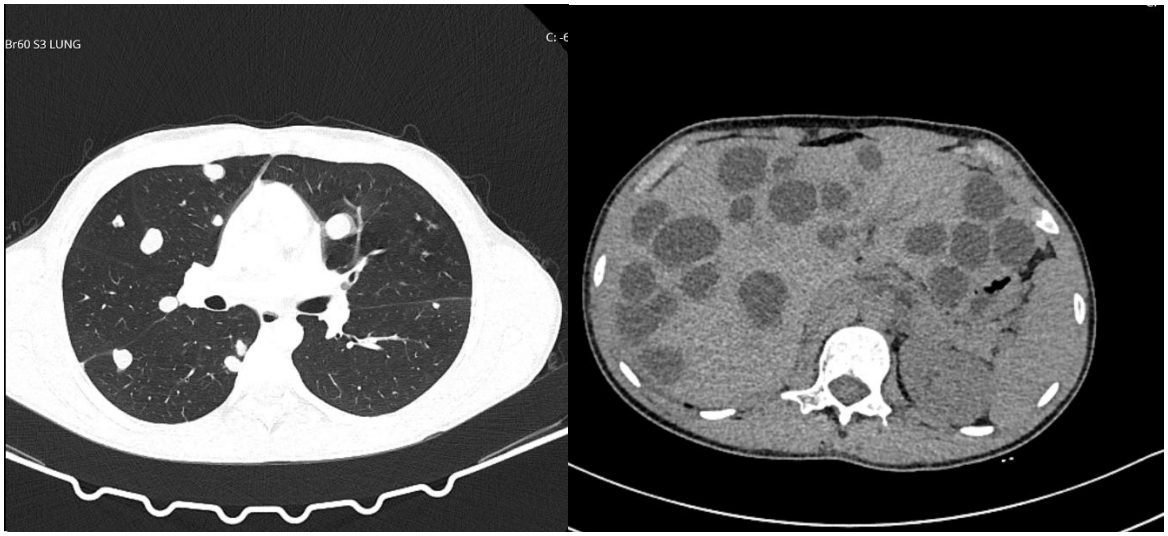
Sonuç

Kist hidatik, endemik bölgelerde yaşayan çocuklarda göz önünde bulundurulması gereken önemli bir paraziter enfeksiyondur. Karaciğer veya akciğerde tespit edilen lezyonlarla birlikte diğer organların tutulumu açısından da araştırılması gerekmektedir. Ayrıca tespit edilen kardiyak kistler semptom vermese bile hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabileceği için erken tanı ve cerrahi eksizyon mutlaka yapılmalıdır.



A B

Şekil-1 A) Tanı anındaki x-ray görüntüsü, B) Tedavinin 6. ayındaki x-ray görüntülemesi



A B

Şekil-2 A) Tanı anındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsü, B) Tanı anındaki abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Kaynakça

1. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. International Journal of Infectious Diseases. 2009 Mar;13(2):125–33.
2. Turgut AT, Altın L, Topçu S, Kılıçoğlu B, Altınok T, Kaptanoğlu E, et al. Unusual imaging characteristics of complicated hydatid disease. Eur J Radiol. 2007 Jul 1;63(1):84–93.
3. Akgul Ozmen C, Onat S. Computed tomography (CT) findings of pulmonary hydatid cysts in children and the factors related to cyst rupture. Medical Science Monitor. 2017 Jul 29;23:3679–86.
4. El-On J. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. Acta Trop. 2003 Feb 1;85(2):243–52.
5. Shabbir MU, Ahmed A, Shaukat F, Zaki A, Askar G, Ansar I, et al. Disseminated Hydatid Disease in a Child Involving Multiple Organ Systems: A Case Report. Cureus. 2020 Jan 4;
6. Chellam S, Dalal KS, Toal P V. Use of filters in anaesthesia: Is it warranted? Vol. 58, Indian Journal of Anaesthesia. Indian Society of Anaesthetists; 2014. p. 475–7.
7. Amrani A, Zerhouni H, Benabdallah FF. Le kyste hydatique du rein chez l'enfant : à propos de 6 cas. Ann Urol (Paris). 2003 Jan 1;37(1):8–12.
8. Mishra P, Agrawal A, Joshi M, Sanghvi B, Gupta R, Parelkar S. Minimal access surgery for multiorgan hydatid cysts. African Journal of Paediatric Surgery. 2010 Feb 1;7(1):40–2.
9. Ibrahim FF, Rubay D, Yi S, Barqawi Z, Abed AN. Surgical Management of Cardiac Hydatid Cyst and the Residual Intramural Ectocyst. Cureus. 2020 Aug 18;
10. Wadhawa V, Shah J, Doshi C, Ramani J, Lakhia K, Rathod D, et al. Surgical overview of cardiac echinococcosis: A rare entity. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Aug 1;27(2):191–7.
11. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010 Apr;114(1):1–16.
12. Goja S, Saha SK, Yadav SK. Surgical approaches to hepatic hydatidosis ranging from partial cystectomy to liver transplantation. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2018;22(3):208.

Presentation ID / Sunum No= 80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1188-0918

Erken Çocukluk Döneminde Nadir Görülen Bir Olgu: Soğuk Ürtikeri

Uzm. Dr. Ercan Yılmaz[1], Prof. Dr. Erdem Topal[1]

[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Özet

Uyarılabilir ürtiker sıcak, soğuk, basınç, su, güneş ışığı ve vibrasyon gibi uyaranlar ile gelişebilmektedir. Soğuk ürtikeri, uyarılabilir ürtiker tipleri arasında semptomatik dermografizmden sonra en sık görülen ikinci türdür. Bu olgu sunumunda Soğuk havaya maruz kalındığında ellerinde, yüzünde ve ayaklarında kızarıklık, kabarıklık, kaşıntı ile morarma yakınmaları olan 26 aylık kız hasta değerlendirilmiştir. Hastanın fizik muayene ve laboratuvar testlerinde patolojik bulguya saptanmadı. Hastaya buz küpü testi uygulandı. Hastanın ön kol yüzeyine 5 dakika süre ile buz küpü uygulandı. Buz kaldırıldıktan 5 dakika sonra buz küpü testi uygulanan bölgede şişlik, kızarıklık ve kaşıntı olduğu görüldü. Olguya hastanın anamnezi ve buz küpü testi sonucu doğrultusunda primer edinsel soğuk ürtikeri tanısı konuldu. Hastaya korunma önerilerinde bulunuldu ve oral antihistamin tedavisi verildi. Hastanın izleminde yakınmalarında azalma olduğu görüldü. Bu olgu sunumu, soğuk ürtikerinin yaşamın ilk yılları da dahil olmak üzere pediatrik popülasyonda görülebildiğini ve hastalığın erken çocukluk döneminde ürtiker ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gerektiğini, ayrıca soğuk ürtikeri ile ilgili önleyici stratejilerin önemini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Soğuk Ürtikeri, Pediatrik Olgu, Alerjik Cilt Reaksiyonları

Abstract

Inducible urticaria can develop with stimuli such as heat, cold, pressure, water, sunlight and vibration. Cold urticaria is the second most common type among inducible urticaria types after symptomatic dermographism. In this case report, a 26-month-old girl who complained of redness, swelling, itching and bruising on her hands, face and feet when exposed to cold weather was evaluated. No pathological findings were detected in the patient's physical examination and laboratory tests. The patient underwent an ice cube test. An ice cube was applied to the patient's forearm surface for 5 minutes. After the ice was removed, swelling, redness and itching were observed in the area where the ice cube test was applied 5 minutes later. The patient was diagnosed with primary acquired cold urticaria based on the patient's anamnesis and ice cube test results. The patient was given protective recommendations and given oral antihistamine treatment. It was observed that the patient's complaints decreased during follow-up. This case report aims to demonstrate that cold urticaria can be seen in the pediatric population, including the first years of life, and that the disease should be considered in the differential diagnosis of urticaria in early childhood, as well as to highlight the importance of preventive strategies for cold urticaria.

Keywords: cold urticaria, pediatric case, allergic skin reactions

Giriş:

Soğuk ürtikeri, soğuk uyaranlara maruz kalındığında ürtiker ve/veya anjiyoödem olarak ortaya çıkan nadir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Edinsel veya ailesel olabilen bir fiziksel ürtiker şeklidir. Soğuk ürtikeri, uyarılabilir ürtiker tipleri arasında semptomatik dermografizmden sonra en sık görülen ikinci türdür. Soğuk ürtikerinin tahmini insidansı yaklaşık %0,05'tir ve çocuklarda nadir görülür. Fiziksel ürtikerler arasındaki insidansı coğrafi özelliklere bağlı olarak %5,2 ile %33,8 arasında değişmektedir (1–3). Soğuk ürtikerin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da immünoglobulin E (IgE) aracılı mast hücre aktivasyonunun olası bir tetikleyici olduğu öne sürülmektedir. Soğukla temas eden ciltte, mast hücrelerinden histamin, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler ve diğer proinflamatuar mediatörlerin salınması sonucunda bu durumun ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,4). Soğuk ürtikeri etiyolojisine göre edinsel soğuk ürtikeri (ESÜ) ve ailesel soğuk ürtikeri (ASÜ) olmak üzere ikiye ayrılır. ESÜ soğuk uyarana maruz kaldıktan sonra gelişir ve en yaygın tiptir. ESÜ primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Olguların %90'dan fazlası primer gruptandır (5). Primer ESÜ idiyopatik olarak ortaya çıkarken, sekonder ESÜ'nün zararlı böcek sokmaları, besin alerjileri, ilaç kullanımı ve kronik hastalıklı hastalık sorumlu tutulmaktadır. Olguların yarısına yakınında 5 yıl içinde kendiliğinden iyileşme görülmektedir (1).

Olguların çoğu erişkin hasta grubunda olup çocukluk çağında nadir görülmektedir. Bu olguda edinsel primer soğuk ürtikeri tanısı alan 26 aylık kız hasta literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Daha önce sağlıklı olan 26 aylık kız çocuğu son bir ayda yüz, el ve ayaklarda eritemli, kaşıntılı ve kabarıkların eşlik ettiği yakınmalar ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde hastanın soğuk havalarda evin dışına çıktığında 5 dakika içinde her iki elinde, yüzünde ve ayaklarında kızarıklık, kabarıklık, kaşıntı ile morarma yakınmaları oluyordu. Sıcak günlerde evden dışarı çıktığında veya ılık su ile temasında bahsedilen yakınmalar olmuyordu. Olgunun başka bir kronik hastalığı veya alerjik hastalığı yoktu. Herhangi bir yiyecek veya ilaçla ilişkili olarak bilinen bir reaksiyonu yoktu. Ailesinde benzer yakınmaların olduğu hastalık öyküsü bulunmuyordu.

Olgunun fizik muayenesinde patolojik bir bulgu tespit edilmedi. Dermografizm negatifti. Hastanın vücut sıcaklığı: 36,8 °C kalp hızı:105/dk arteriyel kan basıncı: 102/76 mmHg, vücut ağırlığı: 12,4 kg (50-75p), boy uzunluğu: 86 cm (50-75p) idi. Laboratuvar testlerinde Hb: 11,7 gr/dl, trombosit sayısı: 368000/mm3, total eozinofil sayısı: 110/mm3 (%1,6), sedimantasyon: 12 mm/h, C-reaktif protein: 2 mg/L, total IgE: 18 IU/ml, C3: 1,01 g/L, C4: 0,274 g/L, C1 esteraz inhibitörü: 0,375 g/L, TSH: 1.74 mIU/L T4: 0.96 ng/dL olarak ölçüldü. Hepatit belirteçleri, ANA, anti-ds DNA ve c-ANCA, p-ANCA, VDRL testi, HIV testi, anti-troglobulin ve anti-TPO antikorları negatif olarak saptandı. İdrar tetkikleri ve biyokimya analizinde patoloji tespit edilmedi. Deri prick testinde besin veya aeroallerjen duyarlılığı saptanmadı.

Hastaya buz küpü testi uygulandı. Hastanın ön kol yüzeyine 5 dakika süre ile buz küpü uygulandı. Buz kaldırıldıktan 5 dakika sonra buz küpü testi uygulanan bölgede şişlik, kızarıklık ve kaşıntı olduğu görüldü. Olguya hastanın anamnezi ve buz küpü (soğuk stimülasyon) testi sonucu doğrultusunda primer edinsel soğuk ürtikeri tanısı konuldu. Hastaya korunma önerilerinde bulunuldu ve oral antihistamin tedavisi verildi. Hastanın izleminde yakınmalarında azalma olduğu görüldü. Anafilaksi öyküsü olmadığından hastaya adrenalin oto enjektör reçetesi yazılmadı. Olgu sunumu için hastanın ailesinden onam alındı.

Tartışma

Edinsel soğuk ürtikerinde soğuk ile temas sonrası önce cilt yüzeyinde önce kızarıklık ve kaşıntı daha sonra yanma hissi ile ürtiker plakları gelişir. Bu belirtilerin ortaya çıkması ilk dakikalarda başlayabileceği gibi 2 saate kadar da uzayabilir. Belirtiler genellikle yalnızca soğuğa maruz kalan bölgelerde görülür. Soğuğa maruz kalan deri yüzeyinin geniş olması durumunda, yalnızca jeneralize ürtikeryal lezyonlar değil, aynı zamanda baş ağrısı, dispne, taşikardi, hipotansiyon ve bilinç kaybı gibi semptomlarla kendini gösterebilen, yaşamı tehdit edici anafilaktik şok da gelişebilir (1,6,7). Soğuk suda yüzme, ciddi soğuk ürtiker reaksiyonlarının en sık görülen tetikleyicilerinden biridir. Soğuk ürtiker

tanısı almış bireylerde, özellikle soğuk suda yüzmeye bağlı olarak gelişebilecek anafilaktik reaksiyonlar ölümcül sonuçlara yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, soğuk yiyecek ve içeceklerin tüketimi, dudaklarda, farenkste ve uvulada ödem oluşumuna neden olabilir (8). Bizim olgumuzda soğuk havaya maruz kalan vücut bölgelerinde kızarıklık, kabarıklık ve kaşıntı gelişiyordu, ancak anafilaksi düşündürecek sistemik belirtiler yoktu.

Soğuk ürtikeri genç erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte tanı alanların sadece %20'si pediyatrik popülasyondadır. Prosty ve arkadaşlarının kohort çalışmasında 52 soğuk ürtikeri tanısı alan pediatrik hastanın medyan yaşı 9,5 yıl olup en küçük yaş 4,8 yıl olarak saptanmıştır (9). Deza ve arkadaşlarının kohort çalışmasında ise medyan yaş 9,1 olarak bulunmuştur (6). Yee ve arkadaşlarının 415 soğuk ürtikeri tanısı alan kohortunda medyan yaş 8,4 yıl en küçük yaş 4 ay olarak saptanmıştır (10). Bizim olgumuzun yaşı 26 ay olup bu çalışmaların ışığında erken çocukluk döneminde tanı alan nadir hastalardan biri olduğunu düşündük.

Edinsel primer soğuk ürtiker genellikle idiyopatik olarak ortaya çıkarken, edinsel sekonder soğuk ürtikerin gelişiminde çeşitli patolojik durumların rol oynadığı belirtilmektedir. Bu durumlar arasında böcek ısırıkları, besin alerjileri, ilaç kullanımı, kriyoglobülinemi, kriyofibrinojenemi, vaskülit, enfeksiyonlar ve maligniteler (örneğin, kronik lenfositik lösemi ve lenfosarkom) yer almaktadır. Ayrıca, suçiçeği, viral hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sifiliz, borelyoz, *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, akut toksoplazmoz ve bazı paraziter enfeksiyonların da sekonder soğuk ürtikere neden olabileceği bildirilmiştir (2,10,11). Bizim olgumuzda yapılan laboratuvar testlerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamış ve hastamız edinsel primer soğuk ürtiker tanısı almıştır.

Soğuk ürtiker tanısı konulan hastaların %50'sinde aynı zamanda diğer alerjik hastalıklar da eşlik edebilmektedir (4). Yee ve arkadaşları tarafından soğuk kaynaklı ürtikeri olan pediatrik hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, anafilaksi öyküsünün atopisi olan hastalarda atopisi olmayanlara göre daha sık olduğunu göstermiştir (10). Bununla birlikte hastaların yaklaşık %25'inde diğer fiziksel ürtiker türlerinden semptomatik dermografizm ve kolinerjik ürtiker de görülebilmektedir (4,10). Olgumuzun anamnezinde diğer alerjik hastalıkları düşündürecek bir öykü yoktu. Besin ve aeroallerjenleri içeren deri prick testlerinde duyarlılık saptanmazken fiziksel ürtiker için yapılan stimülasyon testleri de negatif olarak tespit edildi.

Soğuk ürtikeri tanısı, buz küpü (soğuk stimülasyon) testi ile doğrulanmaktadır. Bu test kapsamında, hastanın ön koluna beş dakika boyunca bir buz küpü uygulanır ve ardından yaklaşık on dakika süre ile bölgenin yeniden ısınması beklenir. Uygulama bölgesinde eritem ve endurasyon gelişmesi, testin pozitif olduğunu göstermektedir. Eğer herhangi bir reaksiyon oluşmazsa, test diğer ön kola tekrarlanır. İkinci uygulamada da negatif sonuç elde edilmesi durumunda, buz küpü testi negatif olarak değerlendirilir (2,3,10–13). Olgumuza yapılan buz küpü testi pozitif sonuç vermiştir.

Edinsel primer soğuk ürtikerinin ayırıcı tanısında anormal serum proteinleri ile ilişkili olan soğuk ürtiker tipleri kriyoprin ilişkili periyodik sendrom ve ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom gibi durumlar, paroksismal soğuk hemoglobinürisi, soğukla ilişkili kolinerjik ürtiker veya enfeksiyon hastalıklarına sekonder gelişen ürtiker göz önünde bulundurulmalıdır (1,11,12). Sunulan olguda hepatit belirteçleri ve kriyoglobulin testi yapılamamakla birlikte hastanın öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar testleri değerlendirildiğinde romatolojik bir hastalığı düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Edinsel soğuk ürtikerinde semptomlar soğuğa maruz kaldıktan genellikle ilk 5 dakika içinde ortaya çıkarken ailesel soğuk ürtikerinde bu durum 24 veya 48 saat gibi çok daha uzun sürede bulgu vermektedir. Aynı zamanda ailesel soğuk ürtikerde ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi sistemik bulguların yanı sıra lökositoz ve sedimantasyon artışı görülebilmektedir. Olgumuzda sistemik bulgu saptanmadığından ailesel soğuk ürtikeri tanısı düşünülmemiştir.

Edinsel soğuk ürtikerinin temel tedavisi, soğuk maruziyetinden kaçınmaktır. Hastalara, ciddi sistemik semptomlar olasılığı ve uygun soğuk hava kıyafetleri kullanımının önemi hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Ayrıca, soğuk su aktivitelerinden ve aşırı soğuk hava maruziyetinden kaçınmanın gerekliliği vurgulanmalıdır. Soğuk ürtikerinin farmakolojik tedavisi, hastalığın evresine göre belirlenmektedir. İlk basamak tedavi olarak, sedatif özellik taşımayan bir H1 reseptör blokeri standart

dozda başlanır. Semptomların kontrol altına alınamaması durumunda, farklı bir antihistaminik ajan tercih edilmeden önce mevcut antihistaminiğin dozu dört katına kadar artırılabilir (14). Refrakter hastalarda ise biyolojik tedavilerden anti-IgE monoklonal antikor (omalizumab), antitümör nekrozis faktör (etanersept), anti interlökin-1 (anakinra) başlanması düşünülebilir (3,10,12,13). Anafilaksi veya sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalara adrenalin otoenjektörü, oral kortikosteroid ve antihistamin içeren acil durum kitleri temin edilmelidir. Sunulan olguya sedatif olmayan H1 blokerini standart dozda başlanmış olup, hastanın anafilaksi ve sistemik reaksiyon öyküsü olmadığı için adrenalin otoenjektör reçete edilmemiştir.

Sonuç

Bu olgu sunumu, soğuk ürtikerinin yaşamın ilk yılları da dahil olmak üzere pediatrik popülasyonda görülebildiğini ve hastalığın erken çocukluk döneminde ürtiker ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gerektiğini, ayrıca soğuk ürtikeri ile ilgili önleyici stratejilerin önemini ortaya koymayı amaçlamaktadır.



Resim-1. Buz küpü testi uygulanan ön koldaki endürasyon

Kaynakça

1. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical Urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2012 Aug 1;12(4):281–7.
2. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. Clin Exp Dermatol. 2007 May;32(3):241–5.
3. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. BMJ Case Rep. 2013 Jul 8;bcr2013010441.
4. Neittaanmäki H. Cold urticaria. J Am Acad Dermatol. 1985 Oct;13(4):636–44.
5. Neittaanmäki H. Cold urticaria: Clinical findings in 220 patients. J Am Acad Dermatol. 1985 Oct 1;13(4):636–44.
6. Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. J Am Acad Dermatol. 2016 Nov;75(5):918-924.e2.
7. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016 Dec 16;30(12):2066–71.
8. Arikanoglu E, Topal E. Cold urticaria, the uncommon physical urticaria: Case report. 2019 [cited 2025 Mar 17]; Available from: https://www.annalsmedres.org/index.php/aomr/article/view/1864/3702
9. Prosty C, Gabrielli S, Mule P. Cold urticaria in a pediatric cohort: Clinical characteristics, management, and natural history. Pediatric Allergy and Immunology. 2022 Mar 3;33(3).

10. Yee CSK, El Khoury K, Albuhairi S. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Mar;7(3):1024-1031.e3.

11. Gernez Y, Sicherer SH, Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018 Jul 1;6(4):1396–9.

12. Singleton R, Halverstam CP. Diagnosis and Management of Cold Urticaria. Vol. 97. 2016.

13. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2008 Dec 24;22(12):1405–11.

Presentation ID / Sunum No= 84

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8322-7475

Pediatrik Yaşta Multipl Odaklı IDH-Mutant Grade 4 Astrositom: Nadir Bir Olgu Sunumu

Exp. Dr. Sadullah Şimşek[1], Exp. Dr. Tarık Sağlam[1]

[1]Gazi Yaşargil EAH

Özet

Glial tümörler çocukluk çağında en sık görülen santral sinir sistemi tümörlerindendir. IDH1/2 mutasyonu erişkin düşük dereceli gliomlarda sık izlenirken, pediatrik olgularda oldukça nadirdir. Bu mutasyonun çocukluk çağındaki prognostik ve terapötik etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.Bu yazıda, 11 yaşında erkek hastada baş ağrısı, bulantı ve kusma şikâyetleriyle başvuran ve yapılan görüntülemelerde frontal lob yerleşimli, kontrast tutmayan lezyonlar saptanan bir olgu sunulmaktadır. Başlangıçta ensefalit düşünülen hasta, tedaviye yanıtsızlık ve lezyon progresyonu sonrası opere edilmiş; histopatolojik ve moleküler analizler sonucunda "diffüz astrositom, IDH-mutant, WHO Grade 4" tanısı almıştır. İmmünohistokimyasal incelemede IDH-1 pozitifliği, p53 ekspresyonu ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (hot spot %60) saptanmıştır. Hasta postoperatif dönemde radyoterapi ve temozolomid kemoterapisi almış, mevcut lezyonlar stabil seyretmiş ve klinik olarak şikâyetsiz izlenmiştir. IDH-mutant astrositomların pediatrik yaş grubunda görülmesi nadir olup, bu tümörlerin biyolojik davranışı erişkinlerden farklılık gösterebilir. Moleküler alt tip tanımlaması, tedavi planlaması ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Bu olguda multıpl IDH mutant astrositom odakları bulunması literatürde ilk defa tanımlanmaktadır. Bu tür olgu bildirimleri, çocukluk çağı gliomlarının moleküler temelli sınıflandırılması ve yönetimine katkı sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: astrositom, IDH-Mutant, beyin, multıpl

Pediatric Multifocal IDH-Mutant Grade 4 Astrocytoma: A Rare Case Report

Abstract

Glial tumors are the most common central nervous system (CNS) neoplasms in childhood. While IDH1/2 mutations are frequently observed in adult low-grade gliomas, they are exceedingly rare in pediatric cases. The prognostic and therapeutic implications of these mutations in the pediatric population remain unclear.We present the case of an 11-year-old boy who was admitted with complaints of headache, nausea, and vomiting. MRI revealed non-enhancing lesions in the frontal lobes. Initially considered to be encephalitis, the patient showed no response to treatment and progressive lesion growth prompted surgical intervention. Histopathological and molecular analyses confirmed the diagnosis of "diffuse astrocytoma, IDH-mutant, WHO Grade 4." Immunohistochemical studies showed IDH-1 positivity, strong p53 nuclear expression, and a high Ki-67 proliferation index (hot spot 60%). The

patient received postoperative radiotherapy and temozolomide chemotherapy. Follow-up imaging showed no recurrence at the resection site and stability of other lesions, with the patient remaining asymptomatic. IDH-mutant astrocytomas are rare in the pediatric population, particularly at Grade 4. Their biological behavior may differ from adult counterparts. Molecular subtyping is crucial for therapeutic decision-making and prognostication. The presence of multiple IDH-mutant astrocytoma foci in this case is being described for the first time in the literature.Case reports such as this contribute valuable insights into the classification and management of pediatric gliomas.

Keywords: astrocytoma, IDH-mutant, brain, multipl

Giriş

Glial tümörler, çocukluk çağında santral sinir sistemi (SSS) tümörleri arasında en sık karşılaşılan tümör grubunu oluşturmaktadır. Bu tümörlerin %40-50'si düşük dereceli gliom olup, genellikle daha iyi prognoza sahiptir. WHO 2021 sınıflamasına göre glial tümörlerin tanısı artık sadece histopatolojik değil, aynı zamanda moleküler genetik özelliklere göre de belirlenmektedir(1). Bu sınıflamaya göre, IDH1/IDH2 mutasyonu taşıyan diffüz astrositomlar erişkin hastalarda en sık görülen düşük dereceli gliomlardır. Bu mutasyonlar, özellikle 20–50 yaş arası hastalarda sık görülmekte ve IDH-mutant diffüz astrositomlar bu yaş grubundaki gliomların %70'e kadarını oluşturabilmektedir(2). IDH mutasyonları, hücresel metabolizmanın önemli enzimlerinden biri olan izositrat dehidrogenazın(IDH) fonksiyonunu değiştirerek hücre içinde 2-hidroksiglutarat (2-HG) adlı onkometabolitin birikmesine neden olur. 2-HG birikimi, DNA ve histon metilasyonunu etkileyerek tümör oluşumuna katkıda bulunur(3). Çocukluk çağında görülen gliomlar biyolojik olarak erişkinlerdeki gliomlardan belirgin farklılık gösterir. Pediatrik hastalarda görülen düşük ve yüksek dereceli glial tümörlerde BRAF mutasyonları, FGFR1 değişiklikleri, NTRK füzyonları ve H3F3A gen mutasyonları gibi farklı moleküler değişiklikler ön plandadır. Buna karşılık, IDH mutasyonları pediatrik gliomlarda son derece nadirdir ve bildirilen olgu sayısı oldukça sınırlıdır. Literatürde yapılan genetik analizler, çocukluk çağındaki diffüz glial tümörlerde IDH1/2 mutasyon oranının %0.8 ile %3 arasında değiştiğini göstermektedir(4,5).

Klinik olarak, IDH-mutant astrositomlar genellikle subkortikal beyaz cevherde yerleşim gösteren, yavaş büyüme eğiliminde olan ve epileptik nöbetle başvuran lezyonlardır. Tanı yaşı küçük olan hastalarda bu mutasyonun anlamı ve tümör davranışı erişkinlere kıyasla daha az anlaşılmış durumdadır. Görüntüleme bulguları nonspesifik olup, T2-FLAIR hiperintens, genellikle kontrast tutmayan, kitlesel lezyonlar olarak karşımıza çıkar(6).

Patolojik olarak, WHO 2021 sınıflamasına göre IDH-mutant astrositomlar, moleküler olarak IDH1 veya IDH2 mutasyonu taşımalı ve ATRX kaybı ile TP53 mutasyonu gibi ek genetik değişiklikler de eşlik edebilir(1). Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün agresifliğini değerlendirmede yol gösterici olabilir. Bu tümörler WHO grade 2-4 arasında derecelendirilir; IDH-mutant grade 4 astrositomlar, "glioblastoma" terimi yerine artık bu adla anılmaktadır.

Sonuç olarak, IDH-mutant astrositomların pediatrik yaş grubunda görülmesi oldukça nadir bir durumdur ve bu olguların literatürde tanımlanması; tanı, tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olabilmektedir. Bu olgu sunumunda, 11 yaşında bir çocuk hastada tanı alan IDH-mutant diffüz astrositomun klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri literatür eşliğinde sunulacaktır.

Olgu sunumu

11 yaşında erkek hasta, yaklaşık 2 aydır süren baş ağrısı ve son haftalarda artan bulantı-kusma şikâyetleri ile çocuk nörolojisi polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde doğum ve gelişimsel basamaklar normaldi. Nörolojik muayenesinde papil ödemi dışında bulgu izlenmedi. İntrakranial hadiseler açısından kontrastlı beyin MR görüntülemesi yapıldı. Beyin MR görüntülemesinde sol frontal lobda 35x15 mm ve sağda posttsantral girusta 15x10 mm boyutlarında T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens sinyal özellikleri gösteren, kontrast tutulumu göstermeyen lezyonlar saptandı(Resim 1). Ayrıca sağ frontalde kortikal şişmenineşlik ettiği 25x15 mm boyutunda hiperintens lezyon mevcuttu. Ön planda ensefalit-ADEM(akut dissemine ensefalomiyelit) düşünülen hastada steroid tedavisi başlandı. Yaklaşık 1 ay sonra kontrol MR görüntülemesi yapılan hastanın lezyon boyutlarında artış ve çevresinde ödem eşlik

etmeye başladı(Resim 2). Sağ periaquaduktal alanda yeni ortaya çıkan hiperintens lezyon mevcuttu. Lezyonlarda kontrast tutulumu mevcut değildi. Tedavisi devam eden hastanın yaklaşık 1 ay sonra kontrol MR görüntülemesi yapıldı. Lezyon boyutlarında ve çevresinde ödemde artış mevcuttu. Sağ frontalde periferik ve santralde heterojen kontrast tutulumları, sol postsantral girusta ki lezyonda nodüler kontrast tutulumu mevcuttu(Resim 3). Ön planda yüksek glial tümör düşünülüp ileri nörogörüntüleme planlandı. Perfüzyon MR ve spekroskopi incelemesinde sol frontal lobda bulunan lezyonda perfüzyon artışı, cho/cr oranında artış mevcuttu. Bulgular neoplazi(yüksek derece glial tümör) lehine değerlendirildi(Resim 4). Diğer lezyonlarda perfüzyon artışı saptanmadı.

Hasta, nöronavigasyon eşliğinde kraniotomi ile opere edildi. Sol frontal lobda bulunan lezyon tamamen çıkartıldı. Patolojik değerlendirmede tümör dokusunun hücresel yoğunluğunun yüksek, nükleer atipi ve pleomorfizmin belirgin olduğu, çok sayıda mitoz içeren alanlar ve fokal nekroz odakları içerdiği izlendi. Patolojik değerlendirme IDH mutant grade 4 astrositom lehine değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal boyamalarda:

GFAP: Pozitif

Olig2: Yaygın pozitif

IDH-1: Pozitif

ATRX: Tümör hücrelerinde %20'sinde kayıp izlendi

p53: Pozitif (Tümör hücrelerinin %90'ında kuvvetli nükleer boyanma)

Nörofilament: İnfiltrasyon mevcut

CD34: Endotelde pozitif

H3K27m: Negatif

H3K27me3: Yamasal kayıp izlendi

Braf: Negatif

NeuN: Rezidu nöronlarda pozitif

Ki 67: Hot spot %60

Hasta postoperatif dönemde adjuvan tedavi amacıyla radyoterapi ve kemoterapi(temozolid) başlandı. Tedavi sırasında belirgin komplikasyon gelişmedi. Kontrol Mr görüntülemelerinde operayon bölgesinde nüks saptanmadı. Sağ postsantral girusta, sağ frontalde ve sağda periaquaduktal alanda bulunan lezyonlar stabil olarak devam etmektedir. Hasta herhangi bir şikayeti olmadan takiplerine devam etmektedir.

Tartışma

Pediatrik yaş grubunda **IDH-mutant astrositomlar,** özellikle **Grade 4** düzeyinde çok nadir görülmektedir. WHO 2021 sınıflamasında, IDH-mutant yüksek dereceli gliomlar ayrı bir entite olarak **"diffüz astrositom, IDH-mutant, CNS WHO Grade 4"** başlığı altında tanımlanmış; "glioblastoma" terimi yalnızca IDH-wild type tümörler için kullanılmaya başlanmıştır(1). Bu sınıflama değişikliği, tümörlerin moleküler profili ile biyolojik davranışları arasındaki ilişkiyi daha doğru yansıtmayı amaçlamaktadır.

IDH mutasyonu, gliomlarda prognoz üzerinde belirleyici bir moleküler biyobelirteçtir. Ancak bu mutasyon pediatrik yaş grubunda oldukça nadirdir. Korshunov ve arkadaşları, pediatrik gliomlarda IDH mutasyon oranını %1'in altında bildirmiştir(4). Çocukluk çağındaki gliomlarda daha sık görülen moleküler değişiklikler arasında H3K27M, BRAF ve FGFR1 mutasyonları yer alır; bu da IDH-mutant tümörleri pediatrik pratikte dikkat çekici ve ayırt edici kılar.

Cerrahi sonrası uygulanan **radyoterapi ve temozolomid kemoterapisi** planlanmıştır. Her ne kadar bu protokol erişkin glioblastoma hastalarında standart tedavi rejimi olarak tanımlansa da, bazı pediatrik Grade 4 gliom vakalarında da uygulanmaktadır, bu tedavi ile sağ kalım oranı artmaktadır(7). Ancak

çocukluk çağında bu tedavinin uzun dönem yan etkileri (nörokognitif bozulma, endokrin disfonksiyon vb.) göz önünde bulundurulmalı, her olgu bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Bu olgu, IDH-mutant Grade 4 astrositomun pediatrik yaş grubunda da görülebileceğini ve moleküler alt tip tanımlamasının tedavi planlaması ve prognoz açısından büyük önem taşıdığını göstermektedir. Literatürde benzer olguların azlığı nedeniyle, bu tür olgu bildirimleri hem tanı hem de yönetim açısından değerli katkılar sağlamaktadır.

Resim 1: Sol frontalde ve sağ postsantral girusta T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens lezyonlar mevcuttur. Ayrıca sağ frontalde kortikal şişmenin eşlik ettiği lezyon mevcuttur. Post kontrast görüntülerde kontrat tutulumu izlenmedi.

Resim 2: 1 ay sonra yapılan kontrol MR görüntülemesinde lezyon boyutlarında artış ve sol frontaldeki lezyon çevresinde ödem gelişmiştir. Sağ periaquaduktal alanda yeni ortaya çıkan, FLAIR görüntülerde hiperintens lezyon mevcuttur. Lezyonlarda kontrast tutulumu mevcut değildir.

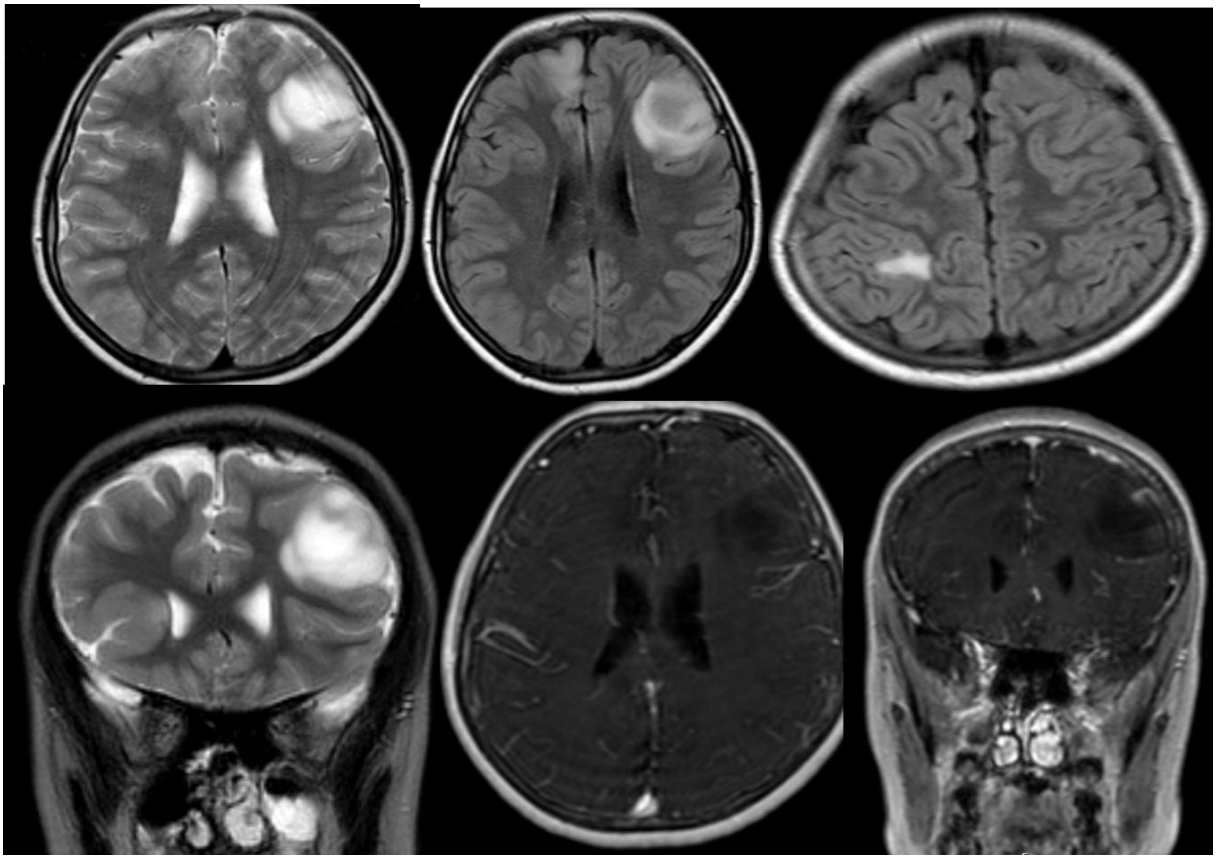
Resim 3: 1 ay sonra yapılan kontrol MR görüntülemesinde sol frontal ve sağ postsantral girustaki lezyonlarda boyut ve çevresinde ödem artışı mevcuttur. Sol frontalde heterojen, sağ postsantral girusta nodüler kontrast tutulumları mevcuttur.

Resim 4: Perfüzyon MR ve MR spektroskopi incelemesinde perfüzyonda ve cho/cr oranında artış mevcuttur. Düşük ADC değerlerine sahip lezyonda yüksek derece glial tümör lehine değerlendirildi.

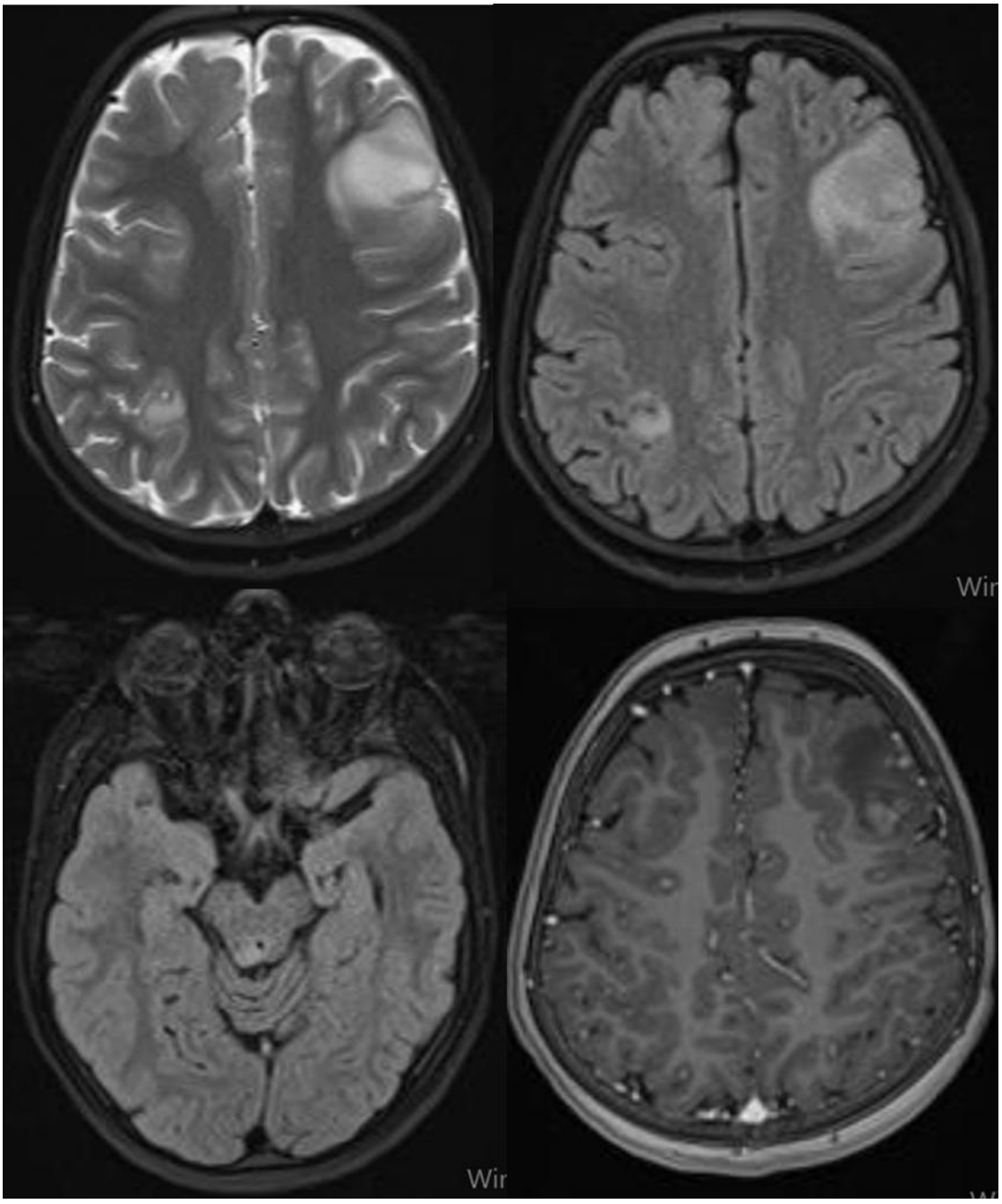
Referans:

1. Louis, D. N., et al. (2021). *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro-Oncology, 23(8), 1231–1251. https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106
2. Yan, H., et al. (2009). *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. New England Journal of Medicine, 360(8), 765–773. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710
3. Dang, L., et al. (2009). *Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate*. Nature, 462(7274), 739–744. https://doi.org/10.1038/nature08617
4. Korshunov A, Meyer J, Capper D, Christians A, Remke M, Witt H, et al (2009). Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. Acta Neuropathol 2009 Sep;118(3):401-405.
5. Wu, G., et al. (2014). *The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma*. Nature Genetics, 46(5), 444–450. https://doi.org/10.1038/ng.2938
6. Panigrahy A, Blüml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). J Child Neurol. 2009 Nov;24(11):1343-65. doi: 10.1177/0883073809342129. PMID: 19841424.
7. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS, Heideman RL. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol. 2011 Mar;13(3):317-23. doi: 10.1093/neuonc/noq191. PMID: 21339192; PMCID: PMC3064602.

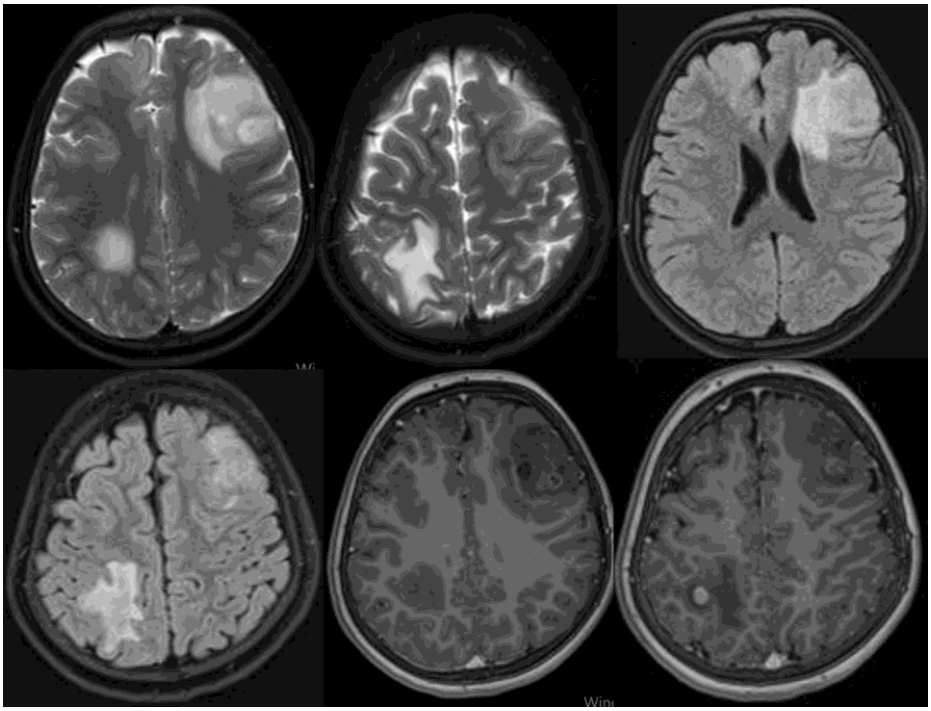
Resim 1



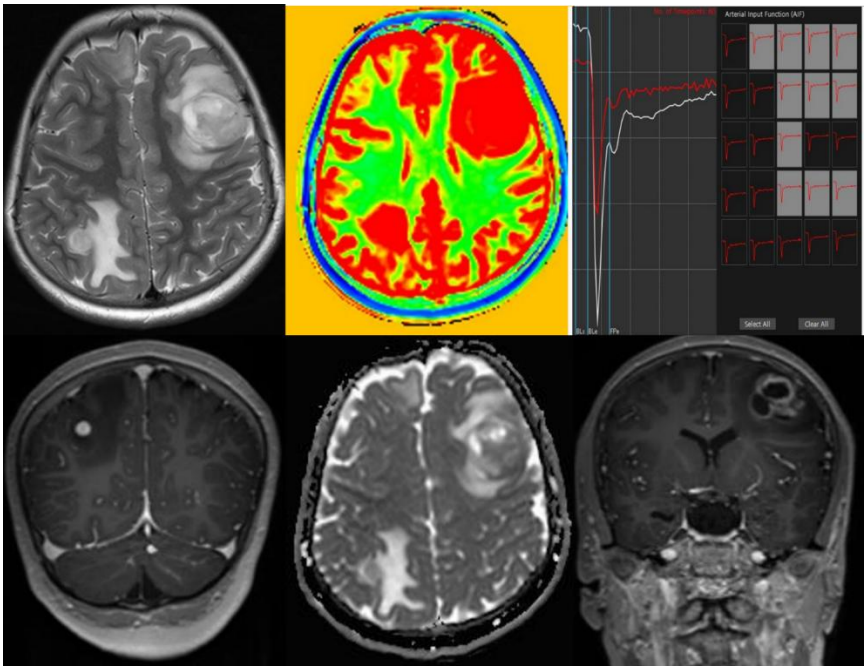
Resim2



Resim 3



Resim 4



Presentation ID / Sunum No= 108

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2032-8877

Kronik Lenfositik Lösemi ve Polisitemi Vera Birlikteliği

Uzm. Dr. Özlem Beyler[1]

[1]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Özet

Kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı almış ve tedavi görmüş bir hastada nadir görülen KLL ile polisitemi vera (PV) birlikteliğini sunmaktayız. Altmış bir yaşındaki erkek hasta, yorgunluk ve gece terlemeleri şikayetleri ile başvurdu. Laboratuvar testlerinde hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı yüksek saptandı ve splenomegali mevcuttu. Periferik yaymada, basket hücreleri ile birlikte olgun lenfositoz görüldü ve akım sitometrisi ile KLL tanısı doğrulandı. FISH analizinde del13q, del11q, trizomi 12, del17p ve del6q negatifti. B semptomları nedeniyle kemoterapi başlandı. Takiplerde devam eden splenomegali ve yüksek hematokrit değerleri üzerine ileri inceleme yapıldı; JAK2 V617F mutasyonunun pozitif ve eritropoietin düzeyinin <1 mIU/mL olması ile yapılan kemik iliği biyopsisi ile PV tanısı konuldu. KLL için remisyon sağlandı; ancak PV tedavisi için hidroksiüre ve asetilsalisilik asit başlandı. KLL ve PV birlikteliği oldukça nadir olup, altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ortak bir klonal hematopoietik kök hücre kökeni ya da germline mutasyonlar olası açıklamalar arasında yer almaktadır. Her ne kadar bazı kemoterapötik ajanların PV'yi tetikleyebileceği bilinse de, KLL tanısı anında saptanan yüksek HCT değeri bu iki hastalık arasında önceden var olan bir ilişkiyi düşündürmektedir. Bu nedenle, KLL tanısı alan hastalarda yüksek HCT düzeyi varlığında PV olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Polisitemi Vera, JAK2 V617F Mutasyonu, Germline Mutasyonlar

Coexistence of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Polycythemia Vera

Abstract

We report a rare case of coexistence of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and polycythemia vera (PV) in a patient initially diagnosed and treated for CLL. A 61-year-old man presented with fatigue and night sweats, with laboratory tests showing elevated haemoglobin, hematocrit (HCT), leukocyte count and splenomegaly. Peripheral blood smear revealed lymphocytosis with basket cells, and flow cytometry confirmed CLL (RAI stage II). FISH analysis was negative for del13q, del11q, trisomy 12, del 17p and del6q. Chemotherapy was started because of B symptoms. Persistent splenomegaly and

elevated HCT at follow-up prompted further evaluation, which revealed a JAK2 V617F mutation and an erythropoietin (EPO) level <1 mIU/mL, confirming PV. The patient achieved remission for CLL, but required hydroxyurea and acetylsalicylic acid for PV. The coexistence of CLL and PV is rare and the underlying mechanisms are not well understood, although a common clonal haematopoietic stem cell origin or germline mutations are possible explanations. Although chemotherapeutic agents are known to induce PV, the elevated HCT at the time of CLL diagnosis suggests a pre-existing relationship between the two diseases. Therefore, elevated HCT in CLL patients should prompt consideration of PV.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukaemia, Polycythemia Vera, JAK2 V617F Mutation, Germline Mutations

Giriş

Kronik lenfositik lösemi (KLL), periferik dolaşımda CD5, CD19, CD20 (düşük ekspresyon) ve CD23 pozitif klonal B hücrelerinin ≥5×10⁹/L seviyesinde saptandığı, düşük dereceli bir lenfoproliferatif neoplazm (LPN) olarak tanımlanır (1). Hastalık genellikle ileri yaşta tanı alır ve tanı anındaki medyan yaş 70'tir. Klinik olarak ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri gibi konstitüsyonel semptomlar, büyümüş lenf nodları, otoimmün komplikasyonlar veya immün yetmezliğe bağlı bulgular görülebilir.

Polisitemi vera (PV), Philadelphia kromozomu negatif bir miyeloproliferatif neoplazm (MPN) olup, JAK2 mutasyonu sıklıkla saptanır (1). Medyan tanı yaşı 60 olup, tanı çoğunlukla tesadüfen saptanan hemoglobin yüksekliği sonrası konur. Hipertansiyon, pruritus ve vazomotor semptomlara ek olarak, tromboz veya hemoraji gibi komplikasyonlar da gözlenebilir.

LPN ve MPN birlikteliği oldukça nadirdir. MPN hastalarında lenfoproliferatif hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2). Bu iki klonal hastalığın genetik instabiliteye mi, diğer klonal bozukluklara yatkınlığı artıran temel bir genetik değişikliğe mi, yoksa tamamen tesadüfi bir birlikteliğe mi bağlı olduğu henüz net değildir. MPN hastalarının büyük çoğunluğunda saptanan JAK2 V617F mutasyonunun, LPN gelişme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca, lenfoproliferatif bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçların MPN gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı da net değildir (4).

Literatüre katkı sunmak amacıyla, KLL nedeniyle tedavi alan ve takip sürecinde PV tanısı konularak tedavi başlanan hastamızı sunmaktayız.

Olgu

61 yaşında erkek hasta polikliniğimize aşırı halsizlik ve gece terlemeleri şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde dikkate değer bir özellik yoktu. Fizik muayenede dalak 4 parmak kaburga altından palpe edildi. Laboratuvar testlerinde hemoglobin 15.1 g/dL, hematokrit (HCT) %46, lökosit 231×10⁹/L ve trombosit 251×10⁹/L idi. Periferik yaymada küçük matür lenfositlerden ve basket hücrelerinden oluşan lenfositoz saptandı. Ultrasonografide dalak 175 mm olarak ölçüldü. Ayrıca servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde çeşitli boyutlarda kalın korteksli lenf nodları saptandı (sağ aksiller 17x5 mm, sol aksiller 19x6 mm, sol alt servikal 6.6x5.6 mm, sağ inguinal 13x4 mm ve sol inguinal 9x4.5 mm). Periferik kandan yapılan akım sitometrisinde CD20 %60, CD5 %80, CD5+19 %59 ve CD23 %52 saptandı. Hasta RAI evre 2 KLL tanısı aldı. FISH analizi (del13q, del11q, trisomi 12, del17p, del6q) negatifti. B semptomları nedeniyle hastaya 6 kür rituksimab-bendamustin kemoterapisi uygulandı. Hematopoetik sistem fonksiyonlarını tanımlayan parametrelerde tam yanıt sağlandı. Tümör yükünü temsil eden lenf nodlarında tam yanıt gözlenmesine rağmen, dalak 13 cm üzeri boyutunu korudu. Kemik iliği biyopsisinde hiperselülarite ve eritroid seride belirgin artış saptandı. Lenfoid infiltrasyon ve retikülin artışı izlenmedi. Takipte tedavi verilmeden HCT >%55 olacak şekilde progresif artış izlendi. EPO düzeyi <1 mIU/mL ve JAK2 V617F mutasyonu pozitif bulundu. Hemoglobin yüksekliği ve elde edilen bulgular doğrultusunda WHO tanı kriterlerine göre hastaya PV tanısı kondu. Asetilsalisilik asit ve hidroksiüre ile tedavi başlandı. Hasta bilgilendirilerek olgu sunumu için onam alındı.

Tartışma

JAK2 V617F mutasyonu, >%95 oranında PV'de saptanan bir kazanç-fonksiyon mutasyonudur ve temel tanı kriterlerinden biridir (2). Çin'de 3700 hastayı kapsayan geniş bir çalışmada, JAK2 V617F

mutasyonunun sağlıklı bireylerin yaklaşık %1'inde periferik kanda bulunduğu bildirilmiştir (5). JAK2 mutasyonları en sık eritroid ve miyeloid hücrelerde saptanır. B lenfositler, T lenfositler ve NK hücrelerinde bulunması tartışmalıdır (6). MPN ve LPN birlikteliğinde, hem miyeloid hem de lenfoid neoplazilere yatkınlıkla ilişkilendirilen DDX41, RUNX1, ETV6, ANKRD26 ve POT1 gibi germline mutasyonların katkısı olabileceği belirtilmiştir (7). Bu iki hastalık grubunun ortak bir hematopoetik kök hücreden kaynaklandığı henüz kesin olarak gösterilememiştir. MPN hastalarının genel popülasyona göre lenfoproliferatif hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3). GIMEMA grubunun retrospektif çalışmasında, KLL ve eşlik eden MPN'si olan 46 hasta değerlendirilmiş ve 10 hastada KLL ile birlikte PV saptanmıştır. Çalışmada KLL ve MPN birlikteliğinin %1 oranında olduğu, hastaların %82'sinin erken evrede olduğu ve tedavi gereksinimi olmadığı vurgulanmıştır (8). Başka bir çalışmada ise, 877 MPN hastasının %4.5'inde sekonder lenfoproliferatif hastalık geliştiği bildirilmiştir. JAK2 V617F mutasyonu taşıyan hastalarda KLL gelişme riskinin 12 kat arttığı da belirtilmiştir (2). Bu iki hastalığın birlikteliğinde hangi hastalığın önce saptandığına dair çalışmalar mevcuttur. MPN ve LPN birlikteliği olan 44 hastalık bir seride, hastaların %32'sinde iki hastalık aynı anda, %52'sinde miyeloid hastalık LPN'den önce (medyan 37 ay), %16'sında ise LPN önce (medyan 41 ay) saptanmıştır. Hastamızda KLL tanısı anında splenomegaliye rağmen yüksek hemoglobin ve HCT düzeylerinin bulunması, her iki hastalığın eşzamanlı olduğunu düşündürmektedir. En sık saptanan LPN non-Hodgkin lenfoma (%50) olup, bunu KLL (%27) takip etmektedir (9).

İlaçların diğer hastalık gruplarını tetikleyici etkisine bakıldığında, hem sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi alan KLL hastalarında, hem de tedavisiz izlenen KLL hastalarında MPN gelişimi bildirilmiştir (4). MPN tedavisinde kullanılan hidroksiürenin mutajenik potansiyeli olduğuna ve KLL insidansını artırabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (10). Biz hastamızda ilaca bağlı MPN geliştiğini düşünmemekteyiz. KLL tanısı ile birlikte MPN varlığını düşündüren laboratuvar bulguları mevcut olup, iki tanı arasında kısa bir süre bulunmaktadır.

Sonuç olarak, LPN ve MPN birlikteliğinin başlangıçta birlikte olabileceği ya da sürecin bir aşamasında birbirini izleyebileceği akılda tutulmalı ve hastaların takibinde bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1465-1487. doi:10.1002/ajh.27002
2. Rumi E, Passamonti F, Elena C, et al. Increased risk of lymphoid neoplasm in patients with myeloproliferative neoplasm: a study of 1,915 patients. *Haematologica*. 2011;96:454-8. doi:10.3324/haematol.2010.033779
3. Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, et al. The JAK2 V617F somatic mutation, mortality and cancer risk in the general population. *Haematologica*. 2011;96:450-3. doi:10.3324/haematol.2010.033191
4. Lenartova A, Johannesen TB, Tjønnfjord GE. Chronic lymphocytic leukemia and secondary hematological malignancies: A nation-wide cancer registry study. *Eur J Haematol*. 2020;104:546-53. doi:10.1111/ejh.13396
5. Xu X, Zhang Q, Luo J, et al. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*. 2007;109:339-42. doi:10.1182/blood-2006-03-009472
6. Stijnis C, Kroes WG, Balkassmi S, et al. No evidence for JAK2(V617F) mutation in monoclonal B cells in 2 patients with polycythaemia vera and concurrent monoclonal B cell disorder. *Acta Haematol*. 2012;128:183-6. doi:10.1159/000338831
7. Lim TL, Lieberman DB, Davis AR, et al. Germline POT1 variants can predispose to myeloid and lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:283-7. doi:10.1038/s41375-021-01335-w
8. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol*. 2011;86:1007-12. doi:10.1002/ajh.22171

9. Bucelli C, Fattizzo B, Cattaneo D, et al. Co-Occurrence of Myeloid and Lymphoid Neoplasms: Clinical Characterization and Impact on Outcome. A Single-Center Cohort Study. *Front Oncol*. 2021;11:701604. doi:10.3389/fonc.2021.701604

10. Zielinska P, Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, et al. Coexistence of Chronic Lymphocytic Leukemia and Myeloproliferative Neoplasm. *Case Rep Oncol Med*. 2014;2014:1-4. doi:10.1155/2014/512928

Presentation ID / Sunum No= 131

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5328-6554

Nephrotic Syndrome With Pembrolizumab Treatment: A Case of Renal Amyloidosis

Seda Kahraman[1], Aysel Çolak[2], Mehmet Ali Nahit Şendur[3]

[1]Gülhane Training and Research Hospital, sedakayacan.kahraman@gmail.com
[2]Ankara City Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey
[3]Ankara Yıldırım Beyazit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Ankara, Turkey

Abstract

Immun checkpoint inhibition with immune check point inhibitors (ICI) have dramatically improved clinical responses in many types of cancer. However, group of immune-related toxicities has been accompanied by increasing use of these immune-based therapies. ICI-associated renal toxicity is considered to be low. A series of kidney biopsy cases belong to the patients treated with ICI reported in the literature showed variable pathological features including acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), acute tubular injury (ATI) and accompanying glomerular diseases. AIN is the most common kidney pathology and accounts for 90% of in a more recent multicenter cohort. In the literature, one case of amyloidosis which occured during anti-PD-1 based treatment has been described. Herein, we present a case of nephrotic syndrom with severe AKI (Acute Kidney Injury) in a patient with metastatic lung cancer under treatment of pembrolizumab plus chemotherapy doublet. Renal biopsy of the patient confirmed diagnosis of AA amyloidosis in his follow-up during prembrolizumab plus chemotherapy treatment. In our case it may be hypothetized that an individual who is at risk of development of amyloidosis could present with overt amyloidosis as a result of accelerated inflamatuary process due to immunotherapy. The etiopathogenesis of the renal toxicity under ICI and the overall incidence of glomerular disease associated with ICI therapy are not yet fully clarified. Publication of any kind of renal side effects in patients treated with ICI is important in terms of elucidating underlying mechanisms and determining how to treat this population.

Keywords: lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, renal toxicity, amyloidosis

Introduction

Immun checkpoint inhibition with immune check point inhibitors (ICI) have dramatically improved clinical responses in many types of cancer. However, group of immune-related toxicities has been accompanied by increasing use of these immune-based therapies. The incidence of ICI-associated renal toxicity is considered to be low (1). As reported by the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity

Management Working Group, renal immun-related adverse events (irAEs) were 2% with immuno-oncology (IO) monotherapy and 5% with IO combination (ipilimumab/nivolumab) (2-4).

In a recent review of Perazella M.A., case series in the literature were evaluated to understand the ICI-related nephrotoxicity (5). In addition to the biopsy-proven acute tubular injury (ATI) and acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), other kidney manifestations such as thrombotic microangiopathy, minimal change disease, pauci-immun glomerulonephritis, IgA nephropathy, C3 glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis and Amyloid A (AA) protein amyloidosis were reported (6). [3, 5-8]. The etiopathogenesis of the renal toxicity and the overall incidence of glomerular disease associated with ICI therapy are not yet fully clarified. However, ICIs disrupt the normal immune regulatory checkpoints, leading to an activation of T cells against tumor cells. An enhanced immune response can target kidney tissue due to the molecular mimicry between antigens expressed in tumor cells and renal tubular cells. Additionally, the production of autoantibodies and the formation of immune complexes can further exacerbate kidney damage in the context of ICI therapy. Herein, we present a case of nephrotic syndrom with severe AKI (Acute Kidney Injury) in a patient with metastatic lung cancer under treatment of pembrolizumab plus chemotherapy doublet and his kidney biopsy was positive for amyloid.

Case Presentation

A 62-year-old man was diagnosed with stage 4 lung squamous cell carcinoma and started pembrolizumab (200 mg intravenously every 3 weeks) 4 months before referral. The patient received 4 cycles of pembrolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel chemotherapy and stable disease response was achieved. After induction therapy was completed, maintenance therapy with pembrolizumab was started. The patient was admitted to the hospital with new-onset edema after the second dose of Pembrolizumab (sixth dose of pembrolizumab). Blood pressure at the time of admission was measured as 110/75 mmHg. His medications included pantoprazole 40 mg orally daily, bisoprolol 5mg orally daily, *acetylsalicylic acid 100 mg orally daily* because of a 10-yr history of coronary artery disease. He had a history of well-*controlled* type 2 diabetes mellitus without microvascular complications and prior manifest proteinuria. *Laboratory findings* revealed hypoalbuminemia (2 g/dL), nephrotic-range proteinuria (9.2 g/d) and a high total serum cholesterol concentration (473 mg/dL). Dispnea and edema progressed and weight gain worsened.

The patient was followed up in the intensive care unit. Performed computed tomography of the chest showed bilateral pleural effusion reaching 2 cm thickness on the right and passive atelectatic areas were observed in the neighbors of the effusion. In both lungs, honeycomb appearances were observed in subpleural space. There are areas of ground glass density accompanied by mosaic attenuation and interlobular septal thickening, more prominent in the upper lobes (crazy paving). Both lungs had bronchiectatic changes. A cavitary lesion reaching 40x26 mm in size with consolidations and bronchiectasis in the periphery of the lower lobe of the right lung was observed. The appearances were primarily evaluated in favor of interstitial lung disease. Atypical pneumonia could not be ruled out. Empirical tazocine and azithromycin antibiotic therapy was started. Creatinine (Cr) level was elevated (baseline Cr: 1, peak Cr:3,5 mg/dL). The patient underwent hemodialysis (HD) once to reduce fluid overload. When the vital signs of the patient stabilized, he was transferred to the medical oncology service. A 24-hour urine protein test revealed proteinuria of 35 g/day. No abnormality was detected in urine sediment. Hepatitis B and C serologies were negative. Immunological examination showed positive antinuclear antibody, determination at a titer of 1: 320 with a nucleolar pattern. ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) was negative, C3, C4 were within the normal range and serum immunofixation was negative for a monoclonal protein.

Renal Doppler evaluation did not reveal renal vein thrombosis or intrarenal arterial signal abnormality. Patient was started on 80 mg/day prednisolone. The kidney biopsy was performed and was positive for

amyloid on congo red and crystal violet stain. Immunohistochemical staining revealed AA amyloid (figure 1,2,3). On echocardiography, left ventricular ejection fraction was 45-50%, and punctate hyperechoic areas were seen in the interventricular septum, which is susceptible of cardiac amyloidosis. The patient had no history of chronic infection, rheumatic disease or family history that may lead to amyloidosis.

Following the kidney biopsy result, the patient was started on ramipril and colchicine. The clinical condition, edema, creatinine levels improved gradually, and partial remission of proteinuria was achieved in the third week of treatment (urine protein-creatinine ratio: 13 g/g). Unfortunately, however, severe hypotension and hypoxia developed in the following days. PA chest film showed widespread interstitial opacities. He was intubated due to severe respiratory failure and transferred back to the intensive care unit (pictures 1 and 2). The patient died after the 7th week of hospitalization due to multiorgan dysfunction syndrome with severe metabolic acidosis and lactic acidosis.

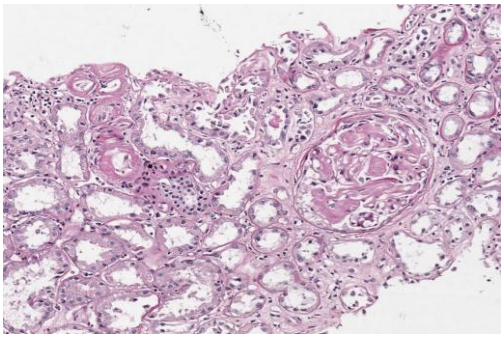


Figure 1. Amorphous eosinophilic material present in glomerular mesangial areas. Similar material in an adjacent arteriolar wall (H&E x200)

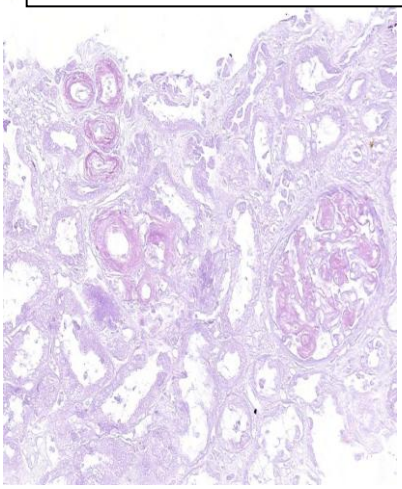


Figure 2. Crystal violet stain (amyloid) x200

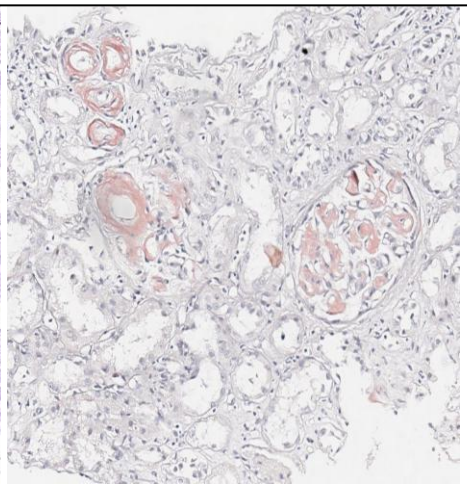
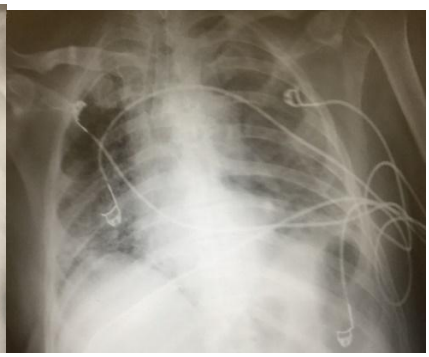


Figure 3. Congo red stain without polarization x200


Picture 1.


Picture 2.

Discussion

Pembrolizumab is anti-PD1 antibody leading the activation of T-cell mediated immune responses against tumor cells (7). Further, immune checkpoint inhibition may results in activation of autoreactive T-cells leading to immune-related adverse events (irAEs) (8). irAEs such as dermatitis, colitis, hepatitis, hypophysitis are commonly reported but the incidence of renal adverse events is generally low. A series of kidney biopsy cases belong to the patients treated with ICI reported in the literature showed variable pathological features including ATIN, ATI and accompanying glomerular diseases (9). AIN is the most common kidney pathology and accounts for 90% of in a more recent multicenter cohort (10). In the literature, one case of amyloidosis which occured during anti-PD-1 based treatment has been described (9). That case developed AKI with nephrotic range proteinuria (UPC 31 g/g) after 6 cycles of pembrolizumab and the kidney biopsy revealed AA amyloidosis similar to our case. In addition, systemic AA amyloidosis in lung carcinoma is extremely rare in the literature (11).

Amyloid A (AA) amyloidosis is the most common form of systemic amyloidosis worldwide (12). Serum AA (SAA) protein is synthesized by hepatocytes in response to proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) alpha (ref). Sustained abnormally high levels of SAA is necessary for the development of amyloidosis. Conversion of SAA protein into amyloid fibrils is a multifactorial process. Determinants of someone's risk for development of amyloidosis remains unknown. Specific genotype (SAA-1 genotype) may be associated with increased risk of the disease, although substantial ethnic differences have been observed and the actual significance of the SAA genotype still remains undefined (13). In our case it may be hypothetized that an individual who is at risk of development of amyloidosis could became apparent in a short time due to the intense activation of the immune system.

Conclusion

We present this case whom renal biopsy confirmed diagnosis of AA amyloidosis in his follow-up during prembrolizumab plus chemotherapy treatment. Rather than cause and effect relationship, publication of any kind of renal side effects in patients treated with ICI is important in terms of elucidating underlying mechanisms and determining how to treat this population. Given the increasing utilization of the immunotherapies, monitoring the renal adverse events and performing a renal biopsy promptly when indicated to elucidate underlying pathophysiology is essential.

Conflicts of Interest

The author declares no conflicts of interest.

References

1. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(6):936-42. doi: 10.1093/ndt/gfw382. PubMed PMID: 28025384.
2. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5(1):95. Epub 20171121. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z. PubMed PMID: 29162153; PubMed Central PMCID: PMC5697162.
3. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int. 2016;90(3):638-47. Epub 20160607. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008. PubMed PMID: 27282937; PubMed Central PMCID: PMC4983464.
4. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. Am J Nephrol. 2017;45(2):160-9. Epub 20170112. doi: 10.1159/000455014. PubMed PMID: 28076863.
5. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? Kidney Int. 2020;97(1):62-74. Epub 20190823. doi: 10.1016/j.kint.2019.07.022. PubMed PMID: 31685311.
6. Herrmann SM, Abudayyeh A, Gupta S, Gudsoorkar P, Klomjit N, Motwani SS, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor–associated nephrotoxicity: a position statement from the American Society of Onco-nephrology. Kidney International. 2025;107(1):21-32. doi: 10.1016/j.kint.2024.09.017.
7. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-82. Epub 20150120. doi: 10.1200/jco.2014.59.4358. PubMed PMID: 25605845; PubMed Central PMCID: PMC4980573.
8. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:76-83. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76. PubMed PMID: 25993145.
9. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. J Immunother Cancer. 2019;7(1):2. Epub 20190106. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8. PubMed PMID: 30612580; PubMed Central PMCID: PMC6322290.
10. Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2021;9(10). doi: 10.1136/jitc-2021-003467. PubMed PMID: 34625513; PubMed Central PMCID: PMC8496384.
11. Wang J, Zhao B, Song T, Sun J. Lung cancer combined with diffuse peritoneal and mesenteric amyloidosis detected on 18F-FDG PET/CT: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(21):e25961. doi: 10.1097/md.0000000000025961. PubMed PMID: 34032706; PubMed Central PMCID: PMC8154378.
12. Pinney JH, Lachmann HJ. Systemic AA amyloidosis. Subcell Biochem. 2012;65:541-64. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_20. PubMed PMID: 23225016.
13. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1435-40. doi: 10.1002/art.24735. PubMed PMID: 19790131.

Presentation ID / Sunum No= 132

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1188-0918

Nadir Bir Pulmoner LHH Olgusu: Dört Aylık Bir İnfantta Tanıdan Taburculuğa Klinik İzlem

Uzm. Dr. Ercan Yılmaz[1]

[1]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı*

Özet

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), dendritik hücrelerden köken alan, heterojen klinik seyirli nadir bir hastalıktır. LHH, esas olarak cilt, kemik ve lenf nodları gibi dokuları tutmakla birlikte, solunum sistemi dahil birçok organda çeşitli derecelerde tutulum gösterebilir. Bu çalışmada, dört aylık bir erkek bebekte tanısı doğrulanmış multisistemik LHH olgusu sunulmaktadır. Hasta, iki aylıkken baş ve gövdede başlayan, daha sonra intertriginöz bölgelere yayılan papüloveziküler döküntüler nedeniyle birçok kez hastaneye başvurmuş; ancak seboreik dermatit, el-ayak-ağız hastalığı, böcek ısırığı ve skabiyez gibi yanlış ön tanılarla tedavi edilmiştir. Klinik yanıt alınamaması üzerine yapılan cilt biyopsisi ile LHH tanısı konulmuştur. Sistemik tutulum açısından yapılan değerlendirmelerde akciğerlerde çok sayıda kist ve nodüler lezyonlar tespit edilmiş, pulmoner LHH tanısı desteklenmiştir. Hastaya vinblastin ve metilprednizolon tedavisi başlanmış, takipte CMV enfeksiyonu gelişmiştir. Otuz üçüncü günde pnömotoraks gelişmiş, torakostomi uygulanmıştır. Son görüntülemesinde pnömotoraks hattında gerileme ve kistik lezyonlarda regresyon izlenmiştir. Bu olgu sunumu ile infant dönemde pulmoner tutulumlu LHH'nin nadir görülmesi açısından literatüre katkı sunulması amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Langerhans Hücreli Histiyositoz, Pulmoner Tutulum, Pediatrik Olgu Sunumu

Abstract:

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease originating from dendritic cells, characterized by a heterogeneous clinical course. Although LCH primarily affects tissues such as skin, bones, and lymph nodes, it can involve various organs, including the respiratory system, with varying degrees of severity. In this study, we present a confirmed case of multisystem LCH in a four-month-old male infant. The patient presented multiple times to the hospital due to papulovesicular eruptions, initially appearing on the head and trunk at two months of age, later spreading to intertriginous areas. These eruptions were initially misdiagnosed as seborrheic dermatitis, hand-foot-mouth disease, insect bites, and scabies. After no clinical improvement was observed, a skin biopsy confirmed the diagnosis of LCH. Systemic evaluation revealed numerous cystic and nodular lesions in the lungs, supporting a diagnosis of pulmonary LCH. Treatment with vinblastine and methylprednisolone was initiated, and during follow-up, a CMV infection developed. On the thirty-third day, the patient developed pneumothorax, necessitating thoracostomy. Follow-up imaging demonstrated regression of the pneumothorax line and

cystic lesions. Through this case, we aim to contribute to the literature regarding the rarity of pulmonary involvement in LCH during infancy.

Keywords: Langerhans Cell Histiocytosis, Pulmonary Involvement, Pediatric Case Report

Giriş:

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), dendritik hücrelerden köken alan, nadir görülen ve heterojen klinik seyir gösteren bir hastalıktır. Cilt, kemik ve lenf nodlarını tutan LHH, birçok organda, özellikle de akciğerlerde, çeşitli derecelerde tutulum gösterebilir (1). Hastalığın pulmoner tutulumu genellikle erişkin hastalarda görülürken, pediatrik yaş grubunda oldukça nadirdir ve genellikle multisistemik bir hastalığın parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

İnfant dönemde pulmoner LHH tanısı koymak klinik olarak zordur ve tanısal gecikmeler sıklıkla karşılaşılan bir sorundur (4). Ayrıca, pulmoner tutulumun klinik bulguları asemptomatik durumlardan solunum yetmezliği gibi ciddi durumlara kadar geniş bir yelpazede seyredebilmektedir (5). Erken tanı, doğru değerlendirme ve multidisipliner yönetim, bu vakaların tedavisinde kritik önem taşır.

Bu olgu sunumu ile infant dönemde pulmoner tutulumlu LHH'nin nadir görülmesi açısından literatüre katkı sunulması amaçlanmaktadır.

Olgu sunumu

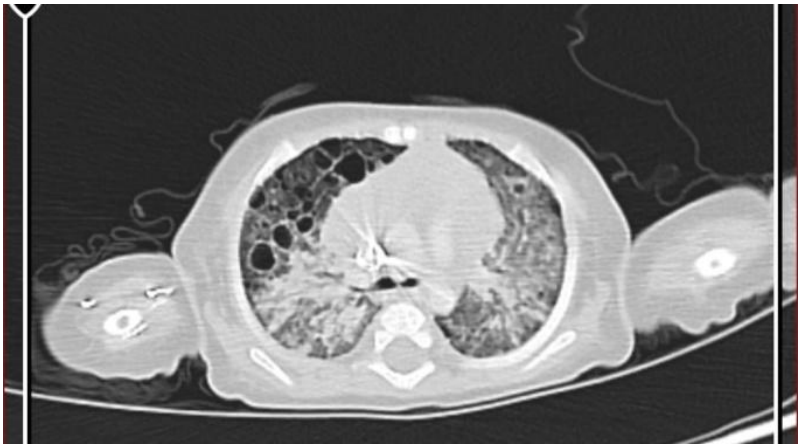
İki aylık erkek hasta baş ve gövdesinde başlayan ve ilerleyen süreçte vücudun intertriginöz bölgelerine yayılan papüloveziküler lezyonlar nedeniyle çok sayıda hastane başvurusunda bulunmuş (şekil 1). Bu süreçte hastaya sırasıyla seboreik dermatit, el-ayak-ağız hastalığı, böcek ısırığı ve skabiyez ön tanıları konulmuş; ancak uygulanan tedavilere rağmen klinik iyileşme sağlanamamıştır.



Şekil 1) Katlantı yerlerinde ve gövde üzerindeki lezyonların görüntüsü

Hastaya dört aylık olduğu dönemde, yapılan cilt biyopsisi ile Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) tanısı konuldu. Fizik muayene sırasında vücut sıcaklığı 37,8 °C, vücut ağırlığı 4900 gram ve boyu 58 cm olarak ölçülmüştür. Muayene bulgularında hepatosplenomegali, subkostal çekilmeler ve ülsere karakterde oral mukozal lezyonlar tespit saptandı. Diğer sistem tutulumlarını değerlendirmek amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmış ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme gerçekleştirilmiştir. BT'de, bilateral akciğer üst loblarında daha belirgin olmak üzere, en büyüğü sağ üst lob anteriyorda 9 mm çapında olan çok sayıda kistik lezyon izlendi. Ayrıca, sağ akciğerin orta lob lateral segmentinde yerleşmiş, en büyüğü 7 mm çapında olan dağınık nodüler oluşumlar görülmüştür. Enfeksiyona sekonder olabileceği düşünülen peribronkovasküler yerleşimli buzlu cam dansiteleri, bilateral akciğer alt loblarında daha belirgin şekilde izlenmiştir (Şekil 2). Hastaya, LHH protokolüne uygun olarak vinblastin ve metilprednizolon tedavisi başlandı. Pnömoni gelişen hastaya solunum desteği verilerek uygun

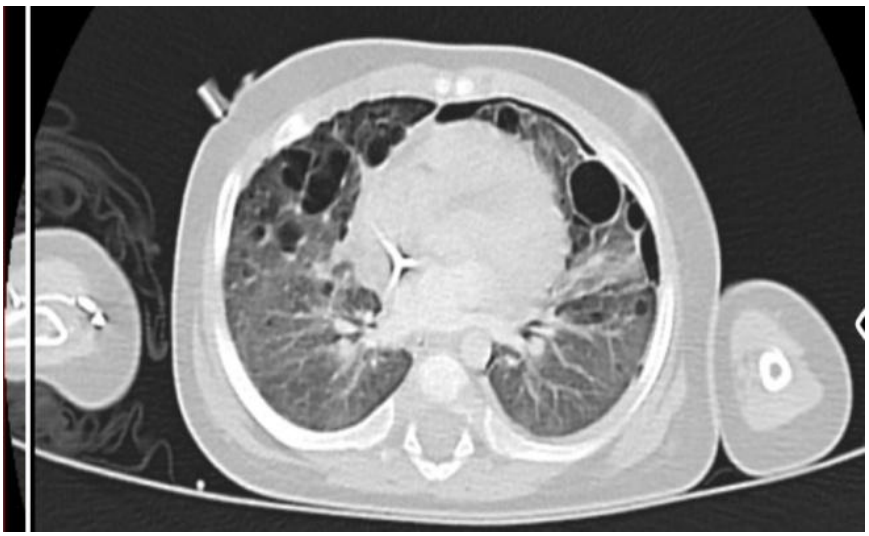
antibiyotik tedavileri başlandı, kanda sitemegalovirus (CMV) üremesi olan olgunun tedavisine gansiklovir eklendi. Olgunun mevcut kutanöz lezyonlarında tedavinin üçüncü gününde gerileme izlendi. Otuz üçüncü günde gelişen takipne nedeniyle yapılan değerlendirmede, pnömotoraks saptandı ve tüp torakostomi uygulandı. Önceki toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesiyle karşılaştırıldığında, nodüler lezyonların kaybolduğu; ancak kistik lezyonların sayı ve boyutlarında artış olduğu görüldü (Şekil 3). Takip sürecinde pnömotoraks hattında daralma ve hastanın genel durumunda iyileşme gözlenmesi üzerine, torakostomi tüpü tedavinin yirmi birinci gününde çıkarıldı. Aralıklı oksijen desteği alan hasta taburcu edildi. LHH protokolü kapsamında vinblastin ve metilprednizolon tedavisine halen devam edilmektedir. Oda havasında spontan solunumu stabil seyreden, takipne ve çekilme bulguları olmayan hastanın güncel BT görüntülemesinde, daha önce yaklaşık 3 cm olarak ölçülen sol akciğer pnömotoraks hattının 11 mm'ye gerilediği izlendi. Ayrıca daha önce artış gösteren kistik lezyonların gerileme gösterdiği saptandı (Şekil 4).



Şekil 2) Hastanın tanı aldığı dönemde Toraks BT görüntülemesi



Şekil 3) Hastanın pnömotaks geliştiği dönemde Toraks BT görüntülemesi



Şekil 4) Hastanın en son yapılan Toraks BT görüntülemesi

Tartışma:

Sunulan olgumuz, dört aylık infant dönemde pulmoner tutulum gösteren multisistemik LHH açısından oldukça nadir bir örnektir. Literatürde pediatrik olgularda pulmoner tutulum sıklıkla multisistemik bir hastalığın parçası olarak görülmektedir (4,5). Pediatrik pulmoner LHH tanısında görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik inceleme büyük önem taşımaktadır; olgumuzda tanının doğrulanmasında cilt biyopsisi kritik bir rol oynamıştır.

Tanısal güçlükler nedeniyle erken dönemde yanlış ön tanılar ve tedaviler uygulanabilir, bu durum hastalık yönetiminde gecikmelere neden olabilmektedir (4). Olgumuzda semptomların başladığı dönemde çeşitli dermatolojik hastalıklar düşünülmüş, ancak klinik yanıt alınamaması sonucunda cilt biyopsisi ile doğru tanıya ulaşılmıştır. Bu durum, klinik yanıtın geciktiği durumlarda biyopsi yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Akciğer tutulumun seyri, asemptomatik kistik lezyonlardan akut solunum yetmezliği gibi hayatı tehdit edici durumlara kadar değişkenlik göstermektedir (5). Bu olguda, tedavi sürecinde pnömotoraks gelişmesi, pulmoner LHH hastalarının solunum yönünden ciddi riskler taşıdığını ve yakın takibin önemini göstermektedir. Ayrıca, olgumuzda CMV enfeksiyonunun eşlik etmesi, immünsupresyon tedavilerin potansiyel komplikasyonlarına dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, çok erken dönemde bulguları başlayan pediatrik LHH vakalarının yönetiminde multidisipliner yaklaşımın gerekliliği ve erken tanının klinik prognoz açısından önemi vurgulanmalıdır. Bu olgu sunumu, literatüre nadir görülen pulmoner tutulumlu infant LHH vakaları hakkında değerli bir katkı sağlamaktadır

Kaynakça

1. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020 Apr 16;135(16):1319–31.
2. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018 Jun 28;131(26):2877–90.
3. Savaşan S. An enigmatic disease: childhood Langerhans cell histiocytosis in 2005. Int J Dermatol. 2006 Mar 27;45(3):182–8.
4. Ye D, Yuan T, Jiang M. Langerhans cell histiocytosis in an infant. Pediatr Pulmonol. 2025 Jan 28;60(1).

5. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):175–84.

Presentation ID / Sunum No= 105

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3644-3124

NKX2-1 Geninde Yeni Bir Mutasyon: Beyin-Akciğer- Tiroid Sendromu

Çiğdem Genç Sel[1], Abdülkerim Kolkıran[2]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi; Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
[2] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi; Çocuk Genetik Bilim Dalı

Özet

Giriş: Paroksismal kineziyojenik diskinezi (PKD) hareketle tetiklenen ani, kısa süreli istemsiz ataklara neden olan nadir bir nörolojik bozukluktur. Çocukluk yaş grubunda nadir görülen bir fenomendir. Bu bildiride nadir bir fenotip-genotip ilişkisi sunulmuştur. Olgu: On iki yaşında erkek hasta, paroksismal istemsiz ekstremite distallerinde daha belirgin koreiform benzeri hareketlerinin olması nedeni ile başvurdu. Öz ve soy geçmişinden; anne ve babasının amca çocukları olduğu, ıslak akciğer hastalığı nedeni ile yenidoğan döneminde hastanede yatırıldığı, nöromotor gelişim basamaklarının geri olduğu, nöbet şüphesi ile bebeklik döneminde fenobarbital (FB) tedavisi kullandığı ve sonrasında kesildiği öğrenildi. Hastanın aynı zamanda konjenital hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon replasman tedavisi almakta olduğu kaydedildi. Nörolojik muayenesinde, holoprosensefalik görünümde olduğu, bilişsel gelişiminde hafif gerilik bulgularının olduğu, PKD ve kore benzeri hareket bozukluğu bulgularının olduğu tesbit edildi. Hastanın etyolojiye yönelik yapılan incelemelerinde kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG) bulguları ve metabolik incelemeleri normal idi. Hastanın kineziyojenik diskinezi açısından yapılan gen paneli incelemesinde *NKX2-1*geninde heterozigot c.949del p. (Gln317Serfs64) varyantı saptanmıştır. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, ACMG (2015) kriterlerine göre olası patojen olarak sınıflandırılmaktadır. Sonuç: Olgumuz, çocukluk yaş grubunda nöbet ile karışabilen PKD, koreiform hareketleri, konjenital hipotiroidi ve yeni doğan döneminde ıslak akciğer bulgularının bir arada olduğu ve altta *NKX2-1* geninde daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyonun tanımlandığı bir Beyin-Akciğer- Tiroid Sendromu'dur. Literatürdeki nadir bir fenotip- genotip ilişkisine örnektir.

Anahtar kelimeler: Beyin-akciğer- tiroid sendromu; paroksismal kineziyojenik diskinezi (PKD), *NKX2-1* geni

Giriş

Paroksismal kineziyojenik diskinezi (PKD) hareketle tetiklenen ani, kısa süreli istemsiz ataklara neden olan nadir bir nörolojik bozukluktur.[1] Non -epileptik paroksismal bir fenomen olup, çocukluk yaş grubunda epilepsi ile de karışabilir. İyi huylu kalıtsal kore (BHC), çocuklukta başlayan ve yetişkinlikte iyileşme eğiliminde olabilen nadir bir kalıtsal hastalıktır.[2] *NKX2-1* geni ilişkili bozukluklar BHC'den koreatetoza, konjenital hipotiroidizme ve neonatal solunum sıkıntısı sendromlarına kadar uzanır.[3]

NKX2-1 geni önceden *TITF1* olarak adlandırılırdı.[4] *NKX2-1* geni bazal gangliaların, tiroidin ve akciğerlerin organogenezinden sorumludur.[5] Bu bildiride *NKX2-1* geni ilişkili nadir bir fenotip-genotip ilişkisi sunulmuştur.

Olgu

On iki yaşında erkek hasta, paroksismal istemsiz ekstremite distallerinde daha belirgin koreiform benzeri hareketlerinin olması nedeni ile başvurdu. Öz ve soy geçmişinden; anne ve babasının amca çocukları olduğu, ıslak akciğer hastalığı nedeni ile yenidoğan döneminde hastanede yatırıldığı, nöromotor gelişim basamaklarının geri olduğu, nöbet şüphesi ile bebeklik döneminde fenobarbital tedavisi kullandığı ve sonrasında kesildiği öğrenildi. Hastanın aynı zamanda konjenital hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon replasman tedavisi almakta olduğu kaydedildi. Nörolojik muayenesinde, holoprosensefalik görünümde olduğu, bilişsel gelişiminde hafif gerilik bulgularının olduğu, PKD ve kore benzeri hareket bozukluğu bulgularının olduğu tesbit edildi. Hastanın etyolojiye yönelik yapılan incelemelerinde kranial MRG, EEG bulguları ve metabolik incelemeleri normal idi. Hastanın kineziyojenik diskinezi açısından yapılan gen paneli incelemesinde *NKX2-1*geninde heterozigot c.949del p. (Gln317Serfs64) varyantı saptanmıştır. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, ACMG (2015) kriterlerine göre olası patojen olarak sınıflandırılmaktadır.

Tartışma

Bizim olgumuz erken bebeklik döneminde başlayan, ekstremite distallerinde belirgin tarif edilen istemsiz hareketleri nedeni ile başvurmuştu. Öz ve soy geçmişinden anne ve babası arasında akrabalık öyküsü olup amca çocukları olduğu; nöromotor gelişiminin yaşına göre geri olduğu, nörolojik muayenesinde hipotonisite bulgularına eşlik eden holoprosensefalisi olduğu saptanmıştı. İstemsiz hareketlerine yönelik yapılan seri EEG incelemeleri normal olup; nörogörüntüleme bulgularından kranial MRG'si de normal olan hastaya epilepsi tanısıyla FB tedavisi başlanmıştı. Hastanın istemsiz hareketlerinin ekstremite distaline lokalize oluşu; hareketle bu istemsiz hareketlerin tetiklenmesi, uykuda olmayışı ve seri EEG incelemelerinin normal olması; non-epileptik paroksismal bir durum olan PKD olasılığını akla getirmiştir. PKD hareketle tetiklenen ani, kısa süreli istemsiz ataklara neden olan nadir bir nörolojik bozukluktur. Çocukluk yaş grubunda da nadir görülen bir durumdur.[1] Hastamızın bu duruma ek, ekstremite distallerinde daha belirgin, hareketin tutmakla sonlanmadığı, uyku ile yatışan koreiform hareketleri de mevcuttu. Medikal öyküsünden; yeni doğan döneminde solunum sıkıntısı nedeni ile yatırıldığı ve ıslak AC hastalığı tanısı aldığı; izlemde konjenital hipotiroidi bulguları nedeniyle tiroid replasman tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın PKD, kore benzeri hareket bozukluğu; ıslak AC hastalığı ve konjenital hipotiroidi bulgularının bir arada olması nedeni ile ayırıcı tanıda 'Beyin-akciğer- tiroid sendromu' olasılığı düşünüldü. Hastanın PKD ve koreiform bulgularının olması nedeni ile yapılan gen paneli incelemesinde *NKX2-1*geninde heterozigot c.949del p. (Gln317Serfs64) varyantı saptanmıştır. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, olası patojendir ve bu bildiride ilk kez yeni bir mutasyon olarak tanımlanmıştır. Nadir bir fenotip- genotip ilişkisine örnektir.

*NKX2-1*geni ilişkili mutasyonlar; beyin, akciğer ve tiroid bezinin organogenezinden sorumludur.[5] Yapılan bir çalışmada etkilenen bireylerin %50'sinde komplet beyin -akciğer- tiroid sendromu, %30'unda yalnızca beyin ve tiroid tutulumu ve %13'ünde yalnızca kore bulguları olduğu saptanmıştır.[6] Bizim hastamız tüm bulguları ile komplet bir 'Beyin -AC-Tiroid Sendromu'olgusuna örnektir. Literatürde *NKX2-1*geni ilişkili mutasyonlarda; nörolojik olarak distoni, kore, hipotoni, yürüme gecikmesi, miyoklonus, tikler, dikkat eksikliği hiperaktivite bulguları (DEHB), öğrenme güçlüğü ve bilişsel yetersizlik bildirilmiştir.[3]Bizim olgumuzda da tanı anında bu bulguların çoğu mevcuttu. Bizim hastamıza *NKX2-1*geni ilişkili PKD ve kore tanısı konulduktan sonra düşük doz tetrabenazin başlanıldı. Klinik izlemde hastanın tedaviden belirgin fayda gördüğü gözlendi. Literatürde tetrabenazin ile tedavi hastaların çoğunda yüz güldürücü sonuçlara sahiptir.[7]Bu sonuç bizim olgumuzda da benzerdir.

Bu bildiride, *NKX2-1*geninde yeni bir mutasyon ilişkili nadir bir genotip- fenotip bulgusu ve bir 'Beyin-Akciğer- Tiroid Sendromu' olgusunun tanı alma süreci tartışılmıştır.

Sonuç

Bu bildiride çocukluk yaş grubunda epilepsi ile karışabilen PKD, kore benzeri hareket bozukluğu, hipotiroidi ve yeni doğan döneminde ıslak akciğer hastalığı bulgularının bir arada olduğu ve altta *NKX2-1*geninde daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyonun ilk defa tanımlandığı bir 'Beyin- Akciğer- Tiroid Sendromu' olgusu sunulmuştur. Literatürdeki nadir bir fenotip-genotip ilişkisine örnektir.

Kaynaklar

1. Saft C, Burgunder J-M, Dose M ve ark. Differential diagnosis of chorea (guidelines of the German Neurological Society). *Neurol Res Pract*. 2023; 23(5): 63.

2. Thust S, Veneziono L, Parkinson M ve ark. Altered pituitary morphology as a sign of beningn hereditary chorea caused by TITF1/NKX2-1 mutations. *Neurogenetics*. 2022; 23(2): 91-102.

3. Martin- Gomez C, Ortigoza- Escobar J, Nou- Fontanet L ve ark. Exploring the values, preferces, and information needs of patients with *NKX2-1*related disorders: A qualitative study protocol. *PLoS One.* 2023; 18(2): e0281573.

4. Kwei KA, Kim YH, Girard L ve ark. Genomic profiling identifies *TITF1* as a lineage -specific oncogene amplified in lung cancer. *Oncogene*. 2008; 27(25): 3635-3640.

5. Mio C, Baldan F, Damante G. NK2 homeobox gene cluster: Functions and roles in human diseases. *Genes Dis*. 2023; 10(5): 2038-2048.

6. Kharbanda M, Hermanns P, Jones J, Pohlenz J, Harrocks I, Donaldson M. A further case of brain-lung- thyroid syndrome with ddeletion proximal to NKX2-1. *European J of Med Genetics.* 2017; 60(5): 257-260.

7. Parnes M, Bashir H, Jankovic J. Is Beningn Herditary Chorea Really Beningn? Brain- Lung- Thyroid Syndrome caused by *NKX2-1* Mutations. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2019; 6(1): 34-39.

Presentation ID / Sunum No= 106

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3644-3124

Bohring-Opitz Syndrome: A Rare Neurogenetic Disorder With An *ASXL1* Mutation and Autism in a First Turkish Girl- Case Report and Review of the Literature

Çiğdem Genç Sel[1], Ahmet Cevdet Ceylan[2]

[1] *University of Health Sciences Etlik City Hospital; Pediatric Neurology Department*
[2] *University of Health Sciences Bilkent City Hospital; Pediatric Genetics Department*

Abstract

Background: Bohring- Opitz syndrome (BOS, MIM#60539) is an autosomal dominant (AD) rare neurogenetic disorder. Intrauterine global developmental delay, feeding difficulties, hypotonia, spasticity, moderate to severe intellectual disability (ID), facial nevus flammeus, central hypomyelination, Dandy-Walker malformation, hypoplasia of corpus callosum in different degrees and spinal cord abnormalities can be the clinical manifestations of the disorder. Seventy-five percentage of the patients have de novo *ASXL1* mutations. This gene has a function in chromatin remodelling. In the current report, we documented the core and additional novel clinical features, radiologic, electroencephalographic, genetic results and treatment modality of a 4.5 –year-old girl, born to nonconsanguineous parents, who was the first Turkish girl diagnosed with BOS including autism; and summary of mutation-confirmed pediatric cases in the literature is provided to date. Methods: After obtaining informed consent, chromosomal DNA was extracted from the peripheral blood of our patient and her parents. To investigate the molecular diagnosis of the patient, the whole exome sequencing (WES) was performed for all the family members for the validation and segregation of this mutation. Pub Med/ Medline, Web of Science, and Google Scholar were also searched to find all of the published data on pediatric patients with BOS. Results: The literature comprises 24 pediatric patients except our patient in the current study up to date. The genetic analysis of our patient revealed a heterozygous p. Glu801fs*21 mutation in the *ASXL1* gene. Conclusions: This study was the first to report a case of BOS in a Turkish girl with a mutation in the *ASXL1* gene presented with microcephaly, dysmorphic features, BOS posture, neuro-developmental delay, midline defects (cardiac and callosal), scoliosis, autistic features and sleep disturbances treated with melatonin.

Keywords: Bohring-Opitz syndrome; neurodevelopmental delay; *ASXL1* mutation

Introduction

BOS is a very rare AD neurogenetic disorder. First described in 1999, BOS [OMIM, 60539] has recently been shown due to de novo heterozygous mutations in the additional sex combs like-1 gene (*ASXL1*).[1] Up to date, further BOS- like cases associated with the ASXL gene family have been identified. The aditional sex combs (Asx) gene has long been known to maintain homeotic gene activation and silencing in Drosophila, and three orthologs (Asxl1, Asxl2, Asxl3) are recognized in mice. *ASXL1* is known to act on homeobox (Hox) genes as a repressor as well as an enhancer /modifier, and is important for

development. There is not adequate data about the developmental function of the ASXL gene family in humans.[2] In humans ASXL3, like ASXL1 and 2, codes for a putative polycomb protein that probably forms a complex with other proteins and acts as a histone methyl- transferase.[3] It is probable that somatic *ASXL1* mutations could cause cancer, while germline mutations lead to developmental disorders.[4,5] BOS was first published with phenotypic features like severe-profund global developmental delay, BOS posture, in 1999, by Bohring- Opitz et al.[1] Up to date, few reports have been added to the literature. In this report we present a 4.5-year-old first Turkish girl diagnosed as BOS with additional and novel clinical fatures and update the literature.

Methods

Subjects

A patient of an unknown etiology of neurodevelopmental delay, profund ID, dysmorphic features with microcephaly, trigonocephaly, micro-retrognathia, prominent eyes, feeding difficulties, truncal hypotonia and limb spasticity, autistic features and sleep disturbances (insomnia/parasomnia) and scoliosis was studied in detailed, and summary of the literature up to date. This study was approved by the Ufuk University of Faculty of Medicine, Doctor Rıdvan Ege Hospital (Turkey) local ethics committee, and informed consent was obtained for each member of the family before each of the experiments.

Methods

The whole exome sequencing (WES) analysis of the affected individual was performed at Ankara City Hospital's Medical Genetics Department using x Gen Exome Research Panel v2 (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, USA). For the variant filtering process, we considered only nonsense and missense variants, indels, and variants at canonical splice sites, excluding variants with a minor allele frequency greater than 0.01 in different public and local resources. To validate the segregation of this mutation, Sanger sequencing analysis was performed for all of the family members. Pubmed/Medline, Web of Science, and Google Scholar were also searched to find all of the published data on BOS. Written informed consent was obtained from the parents of the patient for publication of this report with accompanying images, genetic tests and results.

Results

The whole exome sequencing (WES) analysis was performed for the molecular diagnosis of the patient. A de novo heterozygous c.2401dupG (p. Glu801fs*21) frameshift mutation was detected in the ASXL1(NM_001363734.1) gene (Supplementary diagram) and Sanger validation was performed. This variation was not reported in the gnomAD (v2.1.1), Exac, and in-house databases, but it is listed as a 'disease causing' mutation on several in silico databases such as Mutation Taster, DANN, Human Splicing Finder (HSF). Whole exome sequencing of the patient revealed a heterozygous de novo duplication, c.2401dupG, p. Glu801fs*21 in ASXL1, predicted to result in a frameshift at codon 801 with substitution of a valine for a glutamine and initiation of a premature stop codon. The patient in the current study is the 25th pediatric case who has been clinically and genetically confirmed with an *ASXL1* mutation in the literature.

Patient reports

A Turkish girl (aged 4 years and 6 months) was admitted to pediatric neurology department with the complaint of neurodevelopmental delay. She was communicating by few words with gestures and was unable to walk without support on admission. She had also stereotypic movements, masturbative movements in lower extremities, head swinging (**supplementary video 1**) and sleep disturbances. Her medical history revealed delay in mental and motor milestones. She was operated because of patent ductus arteriosus at the age of 9 months. Her family history revealed nothing. Her parents had no consanguinity, was born of term by caesarean section. Her weight at birth was 3.027 kg (-0.48 standard deviation, SD) at 39 weeks and 4 days of amenorrhea from the first and only pregnancy of the 26-year-old mother, without any complications. The length of the baby was 50 cm (+0.43 SD) and the occipital-frontal circumference (OFC) was 34 cm (-1.22 SD) at birth. The patient was first admitted to pediatric neurology

department in our center with the complaint of neurodevelopmental delay at the age of 4 yeras and 6 months. At her detailed neurological examination, she was microcephalic (OFC:47 cm, -2.5 SD). She had dysmorphic features including trigonocephaly, prominent eyes, hypertelorism, synophrys, facial hypotonia with full cheeks, prominent globes, micro-retrognathia, upslanting palpebral fissures, depressed and wide nasal bridge, low-set ears, high-arched palate (**Fig 1A**.) hypertrichosis and scoliosis. Her motor examination revealed significant truncal hypotonia and peripheral spasticity. Her deep tendon reflexes were brisk. Maximum motor capacity of the patient was standing with support. She was using foot orthotics in lower extremities. In the differential diagnosis, Smith- Lemli- Opitz syndrome, Temtamy syndrome, alfa-4 gene mutations, desmosterolosis and cerebral palsy were all discussed, and a detailed neurological examination, long chain fatty- acide results and neuroimaging findings excluded these diseases. During the follow-up, near the age of 3 yeras and 6 months, stereotypic head swinging, and sleep disturbances (insomnia, parasomnia), were firstly mentioned by her family. She couldn't be able to iniate and follow-up the sleep, and she had frequent arrousals during the sleep for the last one year. Her initial and serial EEG findings revealed slowing of back ground activity without epileptic discharges. Brain magnetic resonance imaging (MRI) at the age of 3 years and 6 months showed partial CC agenesia. As she had sleep disturbances in initiating and maintaining the sleep, melatonin treatment was offered. After using melatonin for three months, she was able to initiate and continue sleep. Seconder autistic features decreased/disappeared and she was mobile at the last visit (**supplementary video 2**). The diagnosis of BOS was confirmed through WES, which revealed a heterozygous pathogenic mutation in *ASXL1* at the age of 4 years and 6 months.

Discussion

BOS [OMIM, 60539] is a rare and severe neurogenetic disease characterized by mainly intrauterine growth reterdation, feeding difficulties severe to profund neuro-developmental delay, microcephaly, short stature, succeptibility to infections and high infant mortality. Typical dysmorphic features include trigonocephaly, prominent eyes, micro-retrognathia, upslanting palpebral fissures, depressed nasal bridge, anteverted nares, hypertelorism, low-set and posteriorly rotated ears, palatal abnormalities, nevus flammeus, low anterior hair line and hypertrichosis. There is not any specific diagnostic criteria for this rare syndrome. Seven of 10 clinical and dysmorphic features such as trigonocephaly, microvephaly, nevus flammeus, prominent eyes, micro-retrognathia, abnormal palate, BOS posture, feeding difficulties, intrauterine growth retardation and severe/profund ID revealed the clinical suspicion of BOS. Our patient had 8 of these 10 features (**Fig 1A**). This is the first mutation in the ASXL1 gene in a Turkish girl, presented with classical/core dysmorphic features of the syndrome, additionally sleep disturbances and seconder autistic features treated with melatonin.

We summarized the BOS patients, including our patient, with confirmed ASXL1 gene mutations. To date, 24 pediatric patients have been reported as BOS, previous to our patient. The available data based on *ASXL1* mutation-confirmed cases from the literature revealed that the female to male ratio was 1.6/1. The exact world-wide incidence is not known. Patients from Scottish and Caucasian nationalities had been reported prior to our Turkish female patient. The available data from the literature revealed that 11 of 17 (64.7%) of patients had clinical seizures. The starting age of seizures was between 3 rd day of life and 7 years of age. Most of the seizures were refractory. The EEG pattern of the patients ranged from focal epileptic discharges to hypsarrhytmia and ESES pattern in a wide spectrum. Most of the patients (11/17) (64.7%) communicated with gestures. Most of them (11/17) (64.7%) were non-ambulatuar, only few patients (2/17) (11.7%) were ambulatuar without support in time. The age of accurate diagnosis was between the neonatal period and 17 years of age. The data of the remainder 7 patients were not obscure.

Our patient had microcephaly and trigonocephaly. Microcephaly may be either primary or secondary. Our patient had partial CC agenesia and arrested hydrocephalus. She had a trigonocephalic appearence (**Fig 1A**.) probably due to bitemporal narrowing of the head. Palatal abnormalities are also a core feature of this syndrome. Cleft palate, submucous cleft is usually present in cases, but typically the palate is just abnormal with a high- arched appearence, as with our patient. Prominent eyes, low-set ears, depressed nasal bridge and hypoplastic supraorbital ridges are almost common, as with our patient (**Fig1A)**. Synophris and coarseness of the facial features can also be seen, as with our patient. Some of these dysmorphologies become less evident, some of them become prominent in time. Ophthalmic features

such as strabismus, retinal abnormalities and high myopia can be documented. Our patient had severe myopia with 9 dyoptries. Structural nonspecific brain abnormalities are commonly (70%) documented. These findings include ventriculomegaly, delayed myelination, Dandy- Walker malformation, generalised atrophy, slender CC and brainstem, neuronal migration abnormalities.[6] Our patient had partial callosal agenesia and arrested ventriculomegaly. Musculoskeletal problems are commonly seen in BOS. Flexion of the elbows with unlar deviation and flexion of the wrists including metacarpophalengeal joints; is defined as BOS posture, as seen in our patient. Contractures, congenital dislocations, scoliosis have been documented in BOS. Our patient had contractures in lower extremities and mild to moderate scoliosis which didn't require surgery. Internal organ abnormalities such as cardiac and abdominal organs, have also been documented in BOS. Cardiac abnormalities are seen in almost half of the patients. Atrial septal defects, patent ductus arteriosus (PDA), and valvular abnormalities (most commonly pulmoner stenosis) have been reported. All these abnormalities may be severe in neonatal peiod and improve during childhood. Our patient had PDA and was operated at the age of 9 months. Our patient had also additional novel clinical features as sleep disturbances (insomnia/parasomnia) and autistic features firstly reported in a Turkish girl related with and ASXL1 mutation. Our patient had insomnia and parasomnia at the age of 4 yeras and 6 months on admission. She had head swinging, stereotypic flapping wing and hyper-motor movements at lower extremities classified as masturbation (**supplementary video 1**). Three hours long sleep and awake EEG revealed slowing of the back ground activity without epileptic discharges. The limitation of this study is that polysomnography recordings could not be able to done due to the insufficient infrastructure of the institute and patient incompatibility. We offered the usage of 3 mg melatonin daily before night sleep. At the three months of the treatment, the arrousals of the sleep disappeared. Our patient was able to initiate and maintain the sleep. The duration and quality of the sleep improved. The parents of the patient mentioned that the autistic features of the patient improved after melatonin teratment (**supplementary video 2**). In a previous study, one African American girl, whose secondary autistic features were associated with *ASXL3* from the ASX gene family, had been previously reported.[7] However, our patient is the first BOS case reported with autistic behavior pattern and sleep disturbances associated with an *ASXL1* mutation. Many studies revealed that melatonin showed good accuracy in children with sleep onset disorders.[8-10] Treatment with melatonin in children with insomni shifts dim light melatonin onset as well as sleep onset to an earlier time in the evening thereby ameliorating the insomnia problems.[11-13] The patient in our study had suffered from sleep onset insomnia for almost every night a week for more than 2 years. A chronically reduced sleep due to insomnia/parasomnia may worsen various behavioral problems. Also many behavioral problems themselves like autistic spectrum disorders and/or attention-deficite hyperactivity disorder can also induce sleep disturbances. We beliewe that improving the quality of night sleep with melatonin improved seconder autistic features of our patient. The standart dosage of melatonin is challenging in pediatric age group. The safety dosage ranges between 2 and 12 mg. We used 3 mg melotonin every night before 45-60 minutes prior to night sleep. We did not observe any side effects with this dosage in our patient. Rather than restoring and improving sleep habbits; melatonin posseses an electron-rich aromatic indole ring and functions as an electron-donor; thereby reducing and repairing electrophilic radicals.[14] Additional interest regarding melatonin, it is reported to bind quinone reductase 2.[15] This enzyme, which is considered a melatonin receptor, is important in the detoxification of pro-oxidant quinones. Experimental evidence supports that it acts as an indirect antioxidant when stimulating antioxidant enzymes. As oxidative stress may play a crucial role in the mechanism of neurotoxicity and autism, melatonin-its protective and therapeutic effects- can be expected as displaying antioxidant and free radical scavenger. Abnormalities in the seratoninergic system and sleep-wake rhythm disturbances observed in children with autism spectrum disorder (ASD) also suggest impaired melatonin secretion in ASD.[16-18] Decreased nocturnal melatonin secretion was mostly observed in children with autism. [16]Abnormalities in melatonin physiology might contribute not only to sleep problems in autism, but also to biological and psychopathological mechanisms involved in the development of ASD. We beliewe that melatonin itself can be a nutritional and therepautic supplement that might be helpful in the intervention of some neurodevelopmental disorders; as with our patient.

The additional sex combs (Asx) gene has long been in duty to maintain homeotic gene activation and silencing in Drosophila. Three homologs (Asxl1, Asxl2, Asxl3) are detected in mice. ASXL1 is known to act on homeobox (Hox) genes as a repressor and enhancer, as is important for development. There is

restricted data about the developmental function of the ASXL gene family in humans.[2] In humans, ASXL3, like ASXL1 and ASXL2 codes for a putative polycomb protein that probably forms a complex with other proteins and acts as a histone methyl-transferase.[3] Somatic ASXL1 mutations have been linked to myeloid malignancies and myelodisplastic syndromes.[19] There are some examples of other gene networks, as the RAS signaling pathway genes and the RTK-P13K-AKT; common genes in neurodevelopment and malignancies. It is plausible that somatic ASXL1 mutations could cause cancer, while germline mutations lead to developmental disorders.[1, 5, 20]

A molecular analysis showed that ASXL1 mutations correlated with reduced activation of the transcription factor ZIC1 and the neural crest (NC) gene regulatory network. The NC is an embriyonic progenitor population that gives rise to multiple derivatives, including craniofacial cartilage, bones and peripheral neurons, many of which are associated with birth defects such as craniofacial and cardiac malformations. [21-23] Neural palate border transcription factors ZIC1 and ZIC4 which are on immediately adjacent gene pair, were among the most negatively regulated transcripts in the ASXL mutant NC progenitors. Heterozygous deletion of the ZIC1/ZIC4 locus is associated with Dandy- Walker malformation.[24] Midline defects of our patient (callosal, cardiac and palatale) can be related with these locuses. Negatively regulated genes in the dataset were significantly associated with several disorders and malformations found in BOS, including agenesis of the corpus callosum, craniofasial dysmorphisms, musculoskeletal abnormalities and seizures. NC development genes such as ZIC1, MASH1, HES5 and NR2F1/2 can be related with this situation with different degrees of misregulation. ZIC1, which was 50-fold reduced in ASXL1 NC cultures, is at the apex of the GRN controlling NC (neural crest) induction.[25] Accordingly, transcription factors that prompote further specification, delamination, and migration of the NC were also negatively regulated in the ASXL1 NC cells, including PAX3, GBX2, MSX1, NR2F1/2, ZEB2, COL2A1, TWIST1, SOX5, Cadherins, Ephrins and their cognate receptors.[26] Impairment of ZIC1 activation contributes to the observed differentiation defects when ASXL1 is mutated. Decreased expression of ASXL1 in NC progenitors, cause a similar effect for the BOS phenotype in vitro models. The mutation in our patient probably resulted in truncation of ASXL1 gene. Truncated ASXL1 variants, reduction in ASXL1 levels, and potentially also misexpression of additional ASXL1 variants contributed to multiple congenital defects as a result of probable underlying NC defects. Truncated human as well as chicken ASXL1 that were injected into anterior neural region of chicken embriyos resulted in a reduced expression of ZIC1 levels in neural tube cells. Finally, in vitro they analyzed electroporated embryos at later developmental stages to access craniofacial phenotypes caused by expression of truncated ASXL1. This revealed decreased eye size and malformation of periocular tissue on the injected size. They concluded that expression of truncated ASXL1 in NC progenitors could lead to BOS- like phenotypes in vivo.[27] Experimental studies revealed that defective NC and progenitor cells are involved in the pathogenesis of BOS. In vitro studies have shown that neural stem progenitor cells express melatonin receptors- MT1-, and melatonin induces glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) expression in neural stem cells, suggesting an early role for melatonin in the central nervous system (CNS) development.[28] If this pathway is defective in BOS in also humans; melatonin induced (via MT1 receptors) GDNF expression is decreased and defective CNS development in different degrees can be expected; as with our patient. As a result, we beliewe that, melatonin can be a treatment choice in the course of BOS. Future and more functional studies are needed to exactly verify these observational data.

Conclusions: This study was the first to report a case of BOS in a Turkish girl with a mutation in the *ASXL1* gene presented with microcephaly, dysmorphic features, BOS posture, neurodevelopmental delay, midline defects (cardiac and callosal), scoliosis, autistic features and sleep disturbances treated well with melatonin.

References

1. Hoischen A, van Bon BWM, Rodriguez- Santigo B, Gl, et al. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring- Opitz syndrome. *Nat Genet*. 2011; 42(8): 729-31.
2. Sinclair DA, Milne TA, Hodgson JW, et al. The additional sex combs gene of Drosophila encodes a chromatin protein that binds to shared and unique Polycomb group sites on Polytebne chromosomes. *Development*. 1998; 125: 1207-1216.

3. Katoh M. Identification and characterization of ASXL3 gene in silico. *International Journal of Oncology*. 2004; 24(6): 1617-1622.
4. Kratz C, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, S Rosenberg P. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin*. 2011; 157: 83-89
5. Riviere JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2, and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012; 44: 934-40.
6. Hastings R, Cobben JM, Gillesen- Kaesbach G, Goodship J, Hove H, KjaergaardS, et al. Bohring-Opitz (Oberklaid Danks) syndrome: clinical study, review of the literature, and discussion of possible pathogenesis. *European Journal of Human Genetics*. 2011; 19: 513-519.
7. Davis A, Solomon M, Belcher H. Examination of Race and Autism Intersectionality Among African American /Black Young Adults. *Autism Adulthood*. 2022; 13(4): 306-314.
8. Jan JE, Hamilton D. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 36: 97-107.
9. Mc Arthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40: 186-192.
10. Jan JE, Hamilton D, Seward D, Freeman RD, Fast DK, Laudor M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Rest*. 2000; 29: 34-39.
11. Smits MG, Nagtegaal EE, Heijden J, Coenen AM, Kerkof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J child Neurol*. 2001; 116: 86-89.
12. Smits MG, Van Stel HF, Heijden K, Meijer AM, ML A. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42: 1286-1293.
13. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhorf KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020; 46: 233-241.
14. Relter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17: 273-285.
15. Mayo JC, Tan DX, Saina RM, Lopez- Burillo S, J Reiter R. Oxidative damage to catalase induced by peroxyl radicals: functional protection by melatonin and other antioxidants. *Free Radic Res*. 2003; 37: 543-553.
16. Kotagal S, Bromall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr Neurol*. 2012; 47: 242-251.
17. Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F. Day and night time excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents snf young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 1990-1997.
18. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, M Anderson G, Barburoth M, Cohen D. Advances in the research of metabolism in autism spectrum disorders. Literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2013; 20508-20542.
19. Boultwood J, Perry J, Pellagatti A, Fernandez- Mercado M, Fernandez- Fantomonia C, Calosonz M. Frequent mutation of the polycomb-associated gene ASXL1 in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2010; 24: 1062-1065.
20. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015; 112: 1392-1397.
21. Etchevers HC, Amiel J, Lyonnet S. Molecular basis of human neurocristopathies. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 589: 213-234.
22. Mayor R, Theveneou E. The neural crest. *Development.* 2013; 140: 2247-51.
23. Mishina Y, Snider TN. Neural crest cell signaling pathways critical to cranial bone development and pathology. *Exp Cell Res*. 2014; 325: 138-147.
24. Grinberg I, Northrup H, Ardinger H, Prasad C, B Dobyns W, J Millen K. Heterozygous deletion of the genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy- Walker malformation. *Nat Genet*. 2004; 36: 1053-1055.
25. Simo'es- Costa M, E Branner M. Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe. *Development*. 2015; 15: 242-257.

26. Shashi V, Pena L, Kim K, et al. De Novo Truncuating Variants in ASXL2 are Associated with a Unique and Recognizable Clinical Phenotype. *Am J Hum Genet*. 2016; 99: 991-999.
27. Matheus F, Rusha E, Rehimi R, Molitor R, Pertek A, Modic M, et al. Pathological ASXL1 Mutations and Protein Variants Impair Neural Crest. *Stem Cell Reports*. 2019; 14: 861-868.
28. Kennaway, DJ, Goble FC, Stamp GE. Factors influencing the development of melatonin rhytmicity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 525-532.

Presentation ID / Sunum No= 4

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4306-5536

Pes Ekinovarus Cerrahisi Geçiren Bir Hastada Gelişen Methemoglobinemi

Assoc. Prof. Dr. Kevser Peker[1]

[1]*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı*

Özet

Giriş: Methemoglobinemi, hemoglobindeki demirin çeşitli oksidatif reaksiyonlar sonucu sonucu trivalent ferrik (Fe+3) duruma dönüşmesidir. Methemoglobineminin en sık görülen nedenleri oksitleyici kimyasallara maruz kalma, nitrit ve nitrat içeren gıdaların tüketilmesi ve yüksek dozda lokal anesteziklerdir. Bu yazıda periferik sinir bloğu uygulanan bir pes equinovarus hastasında gelişen akut methemoglobinemi olgusu sunularak hastalığın ayırıcı tanısı ve tedavi yöntemleri tartışılmaktadır. Olgu: Ayakta pes equinovarus nedeniyle operasyon planlanan ASA 1 erkek hastaya adduktor kanal bloğu ve popliteal blok uygulandı. Hastaya terapötik dozlarda bupivakain ve prilokain verildi. Operasyonun 45. dakikasında peroral ve tırnak yataklarında siyanoz gözlendi. Satürasyon değerleri azaldı. Oskültasyonda solunum sesleri normaldi. Arteriyel kan gazında methemoglobinemi görüldü. Akut fazda metilen mavisi bulunamadığı için askorbik asit verildi. İyileşme olmadı. İkinci saatte metilen mavisi bulunan hasta 20 dakika içinde düzeldi. Siyanozu azaldı ve satürasyon değerleri arttı. Servise gönderildi. Tartışma: Prilokain ve bupivakain methemoglobinemiye neden olabilen ajanlardır. Siyanozla birlikte dolaşım ve solunum sistemi anormallikleri gelişen her hastada methemoglobinemi düşünülmeli ve ilaç kullanımı veya oksidan maddelere maruziyet mutlaka sorgulanmalıdır. Methemoglobinemi nadir görülen bir klinik durum olmakla birlikte, derhal ve uygun şekilde tedavi edilmezse tehlikeli seviyelere ulaşabilir. Sonuç: Lokal anestezikler veya diğer ilaçlarla methemoglobinemi geliştirme riski olan hastalarda anestezi sırasında ilaçlar dikkatli seçilmeli ve siyanoz, dolaşım ve solunum sistemi bulguları daha dikkatli izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, Lokal Anestezik, Prilokain, Bupivakain, Periferik Sinir Bloğu, Pes Ekinovarus

Giriş

Hemoglobinin çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu, içeriğindeki demirin, üç değerli ferri (Fe+3) haline dönüşmesine methemoglobinemi denir (1). Sağlıklı kişilerde methemoglobin düşük seviyelerde (%2 veya daha az) bulunur ve methemoglobinin Hb'ye geri dönmesini sağlayan biyokimyasal süreçler vardır (1). Methemoglobinemi , oksijeni bağlayamayan bir hemoglobin formu olan methemoglobin oluşumundan kaynaklanan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur . Dokularda hipoksiye yol açan methemoglobineminin bazı nadir konjenital nedenleri olsa da, vakaların çoğu belirli ilaçların veya çevresel maruziyetlerin etkilerinden kaynaklanır (2,3,4). Yüksek methemoglobin seviyeleri hipoksik doku hasarına , sistemik inflamasyona, siyanoza ve çikolata renkli kana neden olabilir. Kalıtsal methemoglobinemiye neden olabilen nadir genetik bozukluklar vardır, özellikle de methemoglobinin büyük çoğunluğunu geri dönüştüren sistemin kritik bir bileşeni olan

NADPH-diaforazın genetik eksikliklerini içerenler (2,4). Ancak klinik uygulamada methemoglobinemi daha çok bir veya daha fazla ekzojen maddeye maruz kalmanın sonucudur. Edinsel methemoglobinemi yaptığı belirlenen birçok kimyasal madde ve ilaç bildirilmiştir. En sık görülen methemoglobinemi nedeni, okside edici kimyasallara maruz kalma, nitrit ve nitrat içeren yiyeceklerin tüketilmesi ve yüksek dozda kullanılan lokal anestezikleridir (5). Methemoglobinemi ile ilişkili doku hasarı, hızla tespit edilip tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Literatürde prilokain ile methemoglobinemi vakaları sıklıkla teropotik doz üstü ve/veya yenidoğan ve bebeklerde bildirilmiştir. Bupivakain ile oldukça nadir methemoglobinemi vakası vardır. Bu bildiri ile düşük doz prilokain ve terapotik doz bupivakain kombinasyonu ile periferik sinir bloğu uygulanan bir pes ekinovarus hastasında gelişen sinerjik ilaç etkileşimine bağlı geliştiğini düşündüğümüz akut methemoglobinemi vakasını sunarak hastalığın ayırıcı tanısı ve tedavi yöntemlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu

Otuz iki (32) yaşında erkek hasta ayağında çarpıklık, şekil ve fonksiyon bozukluğu nedeni ile ortopedi ve travmatoloji kliniğine başvurdu. Pes ekinovarus tanısı alan hastaya ameliyat planlandı. Preoperatif değerlendirmesinde herhangi bir hastalık öyküsü olmayan hasta ASA 1 olarak değerlendirildi. Yapılan fizik muayenesi ayakta şekil bozukluğu dışında normal idi. Hastanın da onamı alınarak periferik sinir bloğu çeşitlerinden olan adduktor kanal bloğu ve popliteal blok hastaya uygulandı. Terapotik dozda bupivakain (1 mg/kg) ve prilokain (3 mg/kg) 20 mililitrelik serum fizyolojik ile dilüe edilerek 10 ml adduktor kanala, 10 ml de popliteal alana verildi. Duyu bloğu ve motor blok seviyesi cerrahi için sağlanan hastanın ameliyatı başlatıldı. Operasyon esnasında vital bulguları normal seyreden hastanın ameliyatın 45. Dakikasında peroral ve tırnak yataklarında siyanoz görüldü. Monitörde SPO2 değerlerinin %80'lere düştüğü gözlendi. Nazal kanül ile 6 litre/dakika O2 verilmesine rağmen satürasyon değerleri yükselmedi. Kan basıncı 102/83 mmHg,, nabız 97 atım/dakika, solunum sayısı 35/daika idi.. Hastanın akciğerleri dinlemekle solunum sesleri doğal idi. Hastanın laboratuvar parametrelerinde anormallik yok idi. Alınan arter kan gazı örneğinde methemoglobin düzeyinin %26 olduğu gözlendi. Klinik ve laboratuvar verilerine göre methemoglobinemi düşünüldü. Akut dönemde metilen mavisi bulunamadığı için 500 ml %5 dekstroz içinde 10 mg/kg askorbik asit verildi. Hastanın kliniğinde herhangi bir düzelme olmadı. Ameliyatı biten hasta yoğun bakıma yatırıldı. İkinci saattte temin edilen metilen mavisi 1 mg/kg olacak şekilde 10 dakikada verildi. Hastanın 20 dakika içinde siyanozu geriledi ve satürasyon değerleri %95 e yükseldi. Arteryel kan gazında methemoglobin değeri %0.5 e geriledi. Hastanın vital bulguları normal değerlere geldi. Önerilerle ortopedi ve travmatoloji servisine gönderildi.

Tartışma

Orta-uzun etkili lokal anestezik olması ve toksisite açısından ölümcül kardiyak toksisite etkisi daha olduğu bilinen lokal anestezik olan prilokain periferik sinir bloğu uygulamaları ve lokal anestezik infiltratif anestezizisinde sık kullanılır. Ancak prilokain, metaboliti olan o-toluidin ile methemoglobinemiye yol açabilen bir lokal anesteziktir. Literatürde terapötik dozlardaki (1-2 mg/kg) prilokain, genelde, siyanoza yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olmaktadır (6). Yüksek dozlarda ise methemoblobinemi gelişmektedir (7). Hastamızda literatürün aksine terapotik dozda prilokain kullanmamıza rağmen klinik olarak hipoksi oluşturacak düzeyde methemoglobinemi gelişti. Literatürde terapotik dozda prilokaine bağlı methemoblobinemi sıklıkla yaşamın ilk üç aylık döneminde, methemoglobin redüktaz aktivitesi düşük olduğu ve fetal hemoglobin daha kolay oksitlendiği için toksik maddelere bağlı methemoglobinemi yenidoğan ve süt çocukluğunda bildirilmiştir (8,9).

Normal koşullarda kanda az miktarda oluşan methemoglobin, eritrositlerde NADH-methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) ile hızla yıkılır (10). Kimyasal maddelere bağlı toksik methemoglobinemide, öncelikli olarak, uygulamaya son verilmesi ve mümkünse maddenin vücuttan uzaklaþtırılması gereklidir. Methemoglobin düzeyi %15'den düşükse genelde neden olan ilacın kesilmesiyle düzelme görülür, Methemoglobin düzeyi %15'tan yüksekse intravenöz olarak 1-2 mg/kg %1'lik metilen mavisi uygulanabilir (11). Hastamızda siyanoz, dispne ve oksijen satürasyonunda düşme

olduğu için klinik semptomların düzeltimesi için metilen mavisi temin eder etmez uyguladık. Hastamızın klinik belirtilerinde hızlı bir şekilde düzelme gözledik.

Yine orta-uzun etki süresi nedeni ile lokal anestezik ajan olarak tercih edilen bir diğer ilaç olan bupivakain hastamızda terapotik dozda kullanmıştık. Literatürde lokal anestezik ilaçlardan en az methemoglobinemiye neden olan ilaçlardan biri olarak bilinen bupivakainin, kullandığımız prilokain dozu da terapotik dozu geçmese bile prilokain ile sinerjistik etki nedeniyle methemoblobinemi oluşturduğunu düşündürdü.

Askorbik asidin hayvan ve insan eritrositlerinde methemoglobin düzeyini in vitro azaltması methemoglobinemi tedavisinde kullanımını düşündürmüştür (12) Askorbik asit methemoglobini in vitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirger (12). Fizyolojik koşullarda methemoglobinin askorbik asit ile redüksiyonu, NADH bağımlı methemoglobin redüktaz sistemine göre çok daha az önem taşır.

Bu nedenle erken dönemde metilen mavisi elde edemediğimiz için hastamıza askorbik asit tedavisi uyguladık. Hastamızda methemoglobin düzeyi %26 idi. Askorbik asit hastamızda klinik düzelme sağlamamıştı. Methemoglobinemide, intravenöz askorbik asit tedavisinin, özellikle methemoglobin düzeyi %40'tan yüksek hastalarda, intravenöz metilen mavisi uygulanamadığında veya G6PD eksikliği olasılığı söz konusu ise tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (11). Bu bilgiye dayanarak belli bir methemoglobin kan düzeyi nedeniyle askorbik asit fayda sağlamamış olabilir. Ayrıca askorbik asidin methemoglobinemi tedavisindeki yeri, daha çok kalıtsal methemoglobinemide uzun süreli ve oral kullanımla ilgilidir(12). Toksik methemoglobinemi tedavisinde öncelikli ilaç metilen mavisi olduğu için, intravenöz askorbik asit kullanımına ilişkin klinik deneyim sınırlıdır (13).

Özellikle prilokain ve nadiren de bupivakain methemoglobinemiye neden olabilen ajanlardır. Lokal anestezik kullanılan ve siyanoza eşlik eden dolaşım ve solunum sistemi anormallikleri gelişen her hastada methemoglobinemi düşünülmeli ve mutlaka ilaç kullanımı veya oksidan maddeye maruziyet sorgulanmalıdır. Methemoglobinemi ender görülen bir klinik durum olmasına rağmen, zamanında ve uygun tedavi edilmediği takdirde tehlikeli boyutlara ulaşabilir. Lokal anestezik veya diğer ilaçlarla methemoglobinemi gelişme riski olan hastalarda anestezi uygulamalarında ilaçlar dikkatle seçilmeli ve siyanoz, dolaşım ve solunum sistemi bulguları daha dikkatli takip edilmeli ve ilaçların sinerjik etki oluşturabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Sahu KK, Mishra A. Methemoglobinemia: challenges in diagnosis and management. J. Assoc. Physicians India 2019; 67 (8): p. 94

2.Dhibar DP, Sahu KK, Varma SC. Congenital methemoglobinemia: it is time for national level registry system. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2017; 39 (8): 629

3. Wills BK, Cumpston KL, Downs JW, Rose SR. Causative agents in clinically significant methemoglobinemia: a national poison data system study. Am. J. Ther 2020; 28 (5): e548-e551

4. KiernanEA, Carpenter JE, Dunkley CA et al. Elevated methemoglobin levels in patients treated with hydroxocobalamin: a case series and in-vitro analysis. Clin. Toxicol. (Philos.) 2022; 60 (9): 1012-1018

5. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth. Analg. 2009; 108 (3): 837-845

6. Taddio A, Stevens B, Craig K, et al. Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. N Engl J Med 1997; 336: 1197-1201.

7. Engberg G, Danielson K, Henneberg S, Nilsson A. Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5% lidocaine-prilocaine (EMLA). Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31: 624-628.

8. Nilsson A, Engberg G, Henneberg S, Danielson K, De Verdier CH. Inverse relationship between agedependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. Br J Anaesthesia 1990; 64: 72-76. 14.

9. Frey B, Kehrer B. Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocainecontaining cream and peridural prilocaine. Eur J Pediatr 1999; 158: 785-788.

10. Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025

11. Aydoğan M, Gedikbaşı D, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemaglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: İki vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 65-68

12. Den Boer PJ, Bleeker WK, Rigter G, et al. Intravascular reduction of methemoglobin in plasma of the rat in vivo. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol. 1992; 20: 647-650.

13. Calabrese EJ, Moore GS, McCarthy MS. The effect of ascorbic acid on nitrite-induced methemoglobin formation in rats, sheep, and normal human erythrocytes. Regul Toxicol Pharmacol 1983; 3: 184-188

Presentation ID / Sunum No= 6

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4306-5536

Ölümcül Melioidoz Hastası ve Literatür İncelemesi

Assoc. Prof. Dr. Kevser Peker[1]

[1]*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı*

Özet

Giriş: Melioidosis, Burkholderia pseudomallei adı verilen gram negatif bir bakterinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Melioidosis adı verilen nadir bir hastalık durumunu, KOAH atağı nedeniyle hastaneye yatırılan ve taburcu edilmesi planlanırken genel durumu aniden kötüleşen 64 yaşında bir erkek hasta ile literatür eşliğinde sunmak istiyoruz. Olgu: Altmış dört yaşında erkek hasta KOAH atağı nedeniyle göğüs hastalıkları bölümünde takip edildi. Tedavisi düzenlendi. Taburcu edilmesi planlanan hastada dispne, taşipne, taşikardi ve ateş gelişti. Hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Çiftçi olmasının yanı sıra geçmişinde DM ve KOAH vardı. Genel durumu hızla kötüleşti. Kültürlerinde trakeal aspiratta Burkholderia pseudomallei üredi. Hemorajik plevral efüzyon oluştu. Fulminan septik şok gelişti. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen hasta bir hafta içinde exitus oldu. Tartışma/Sonuç: B. pseudomallei, yaralar, kirli toprak veya suyun solunması ve yutulması yoluyla vücuda girebilir. Uzun bir kuluçka dönemi olan latent melioidozlu hastalar onlarca yıl asemptomatik olabilir. Hastalık, kronik akciğer hastalığı, DM, alkol kullanımı ve kanser gibi altta yatan risk faktörlerinin varlığında kendini gösterir. Bu olguda hem KOAH hem de DM hastası olan hasta aynı zamanda bir çiftçiydi. Melioidozun tedavisi uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektirir (akut fazı eradikasyon fazı izler). Sepsisli şiddetli vakalarda, genellikle en az 14 gün boyunca intravenöz seftazidim veya meropenem ilk tedavi olarak kullanılır. Tedaviye verilen cevaba bağlı olarak, klinisyenler şiddetli vakalarda intravenöz tedaviyi 8 haftaya kadar uzatabilir. malesef hasta tedavi sürecini bile geçiremedi ve hızlı bir şekilde ex oldu. Hızlı tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Burkholderia Pseudomallei, Melioidozis, Septik Şok

Giriş

Melioidosis, endemik bölgelerde toprakta ve tatlı yüzey suyunda yaygın olarak dağılmış bir

gram-negatif bakteri Burkholderia pseudomallei'nin neden olduğu bir enfeksiyondur (1). *B. pseudomallei'nin* fakültatif hücre içi yaşam tarzı ve virülans faktörleri , patojenin geniş bir hücre yelpazesinde hayatta kalmasını ve kalıcılığını destekler ve bakteriler konağın bağışıklık tepkilerini ve sinyal yollarını manipüle edebilir (1).Melioidosis , insan ve hayvanların bir hastalığıdır; asemptomatik enfeksiyon , lokalize cilt ülserleri veya apseleri, tüberkülozu taklit eden kronik pnömoni ve birden fazla iç organda apselerle birlikte fulminan septik şok gibi çok çeşitli klinik çeşitliliğe sahiptir (1) . Melioidoz, özellikle güneydoğu Asya ve kuzey Avustralya'da tropikal bölgelerde endemiktir. *B. pseudomallei* toprakta yüzeyden ≥ 10 cm derinlikte en bol miktarda bulunur; ancak yağmurlu mevsimde

daha derin toprak katmanlarından yüzeye hareket edebilir ve burada çoğalabilir (2). Kırsal alanlarda klorlanmamış su kaynaklarında ve içme suyunda yaygın olarak bulunur. Hastane kaynaklı (nazokomiyal) enfeksiyonlar, *B. pseudomallei* ile kontamine yara yıkama sıvısına, antiseptiklere ve el yıkama deterjanına bağlanmıştır (2). *Ciltten penetrasyon, yutma ve inhalasyon, çevresel B. pseudomallei* enfeksiyonunun önemli yollarıdır. Melioidoz bulaşıcı değildir ve insandan insana bulaşma nadiren bildirilmiştir. Diabetes mellitus, melioidoz için önemli bir risk faktörüdür ve küresel diyabet salgını, melioidozun neden olduğu ölüm sayısını artırabilir (3). *Diyabetes mellitus ve Burkholderia pseudomallei* enfeksiyonu arasında güçlü bir korelasyon vardır , çünkü melioidozlu hastaların %23-60'ında diyabet de vardır. Dünya çapında her yıl insanlarda yaklaşık 165.000 melioidoz vakası olduğunu ve bunların 89.000'inin (%54) ölümcül olduğunu tahmin etmektedir (4). Melioidozun yeterince teşhis edilmemesi ve yeterince bildirilmemesinin önemli bir sorun olduğunu vurgulamaktadır (5). Daha önce bulunmadığı bölgelerde melioidosisin ortaya çıkması kısmen artan farkındalık ve iyileştirilmiş teşhisler nedeniyle bu hastalığın giderek daha fazla tanınmasıyla açıklanabilir (5). Kronik DM ve Koah hastası olan 64 yaşında immunkompetan erkek hastamızda latent olduğunu düşündüğümüz *Burkholderia pseudomallei* nin etken olduğu nadir görülen Melioidosis nedeniyle kliniğinin fulminan kötüleşmesi nedeniyle sunmak ve literatür ile bu patojene dikkat çekmek istedim.

Olgu

Kronik obstrüktif hava yolu hastalığı ve diabetes mellitus hastalığı olan 64 yaşında çiftçilikle uğraşan bir erkek hasta, iki gün önce başlayan ateş, prodüktif öksürük ve ilerleyici nefes darlığı öyküsüyle başvurdu . 64 yaşında erkek hasta KOAH atak ve pnömoni nedeniyle göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. İnhaler bronkodiladatör ve steroid tedavisi ve antibiyoterapisi düzenlendi. İki hafta içinde semptomları düzelen hastanın taburculuğu planlandı. Ancak hastada dispne, takipne (30 soluk/dakika), taşikardi (nabız hızı: 130/dakika) ve ateş (sıcaklık: 38.9 ^{0} C) gelişti. Fizik muayenesinde solukluk, solunum sıkıntısı, toksik ve endişeli görünüm mevcut idi olan hastanın solunum sesleri azalmış ve kaba ralleri mevcut idi. Kan basıncı 95/73 mmHg, juguler venöz dolgunluğu var idi. İlk incelemelerde hemoglobin: 9,7 g/dL (normal: 11,5-15,5 g/dL), beyaz kan hücresi sayısı: 15,1 × 10^{9} /L (normal: 2,2-10,0 × 10^{9} /L), mutlak nötrofil sayısı : 11,4 × 10^{9} /L (normal: 1,0-5,0 × 10^{9} /L), trombosit sayısı: 157 × 10^{9} /L (normal: 150-450 × 10^{9} /L) bulundu. Biyokimyada C-reaktif proteinin 233 mg/L (normal: 0–5 mg/L) idi. Hastanın kan şekeri 320 mg/dl (normal: 70-100 mg/dl) idi. Arteryel kan gazında PO2: 58 mmgHg, PCO2: 60 mmHg, Ph: 7.29, bikarbonat: 15 mmol/L idi. Karaciğer fonksiyon testi ve pıhtılaşma paneli normaldi. Hastanın kan, idrar ve trakeal aspirat kültürleri gönderildi. PA-ac grafisi ve pulmoner bilgisayarlı tomografi çekildi. Yaygın konsolide alanlar ve buzlu cam görünümü mevcut idi. Hastaya ampirik piperasilin-tazobaktam ve azitromisin başlandı. Hastaya CPAP uygulaması (non-invazif mekanik ventilasyon) başlandı. İnsülin tedavisi 1.5 ünite/saat olarak başlandı. Hızla genel durumu kötüleşti. Oksijen ihtiyacı artan hasta entübe edildi. Mekanik ventilatöre bağlandı. Hastanın kültürlerinde trakeal aspiratta burkholderia psödomallei üredi. Melioidosis varsayımsal tanı olarak düşünüldü. Hastaya seftazidim ve trimetaoprim-sülfametoksazol başlandı. Hastada hemorajik plevral efüzyon oluştu. Üre kreatin değerlerinde yükselme gözlendi. Hemen diyalize başlandı. Derin hipotantansiyon (50/40 mmHg) gelişen hastaya inotropik tedavi başlandı. Fulminan septik şok düşünüldü. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen hasta bir hafta içinde kaybedildi.

Tartışma

İnsanlarda ve hayvanlarda doğal olarak edinilen enfeksiyonlar, *B. pseudomallei'nin* parçalanmış deri yoluyla, solunması veya yutulması yoluyla maruziyetten kaynaklanır ; tropikal fırtınalar ve belirli meslekler (örneğin pirinç çiftçiliği) gibi belirli çevresel koşulların maruziyet riskini artırdığı bilinmektedir (4,5). Bu olgu sunumunda hastamız çiftçilikle geçim sağlamakta olan bir çalışan idi. Kronik ve latent bir dönemin ardından hastalık oluşturduğu bilinen B. Pseudomallei immunokompetan bireylerde hastalık oluşturmaktadır (6). Hastaların yaklaşık %80'inin bilinen risk faktörleri, çoğunlukla diabetes mellitus vardır (5). *Diyabetes mellitus ve Burkholderia pseudomallei* enfeksiyonu arasında güçlü bir korelasyon vardır , çünkü melioidozlu hastaların %23-60'ında diyabet de vardır (5) . Diyabet,

akut enfeksiyon sırasında *B. pseudomallei'ye* özgü hücresel yanıtların azalmasına neden olur. Hastamız KOAH hastası aynı zanamda DM hastası olup bir pnömoni atağı ile hastanede takip edilen bağışıklık sisteminin en zayıf dönemlerinden bir süreci yaşamakta idi. Melioidoz vakalarının çoğu (%85) yakın zamanda bakteri maruziyetinden kaynaklanan akut enfeksiyonlarla sonuçlanır (6). Akut melioidoz hastalarının çoğunluğu, enfeksiyon yolundan bağımsız olarak, pnömoni ile veya pnömoni olmaksızın sepsis (organ disfonksiyonuna neden olabilen, yaşamı tehdit eden, düzensiz, sistemik bir inflamatuar ve bağışıklık tepkisi) veya lokalize apselerle birlikte görülür (6). Ancak, spesifik olmayan belirti ve semptomların varlığı genellikle 'büyük taklitçi' lakabıyla anılan melioidozun tanısını ve yönetimini engelleyebilir (6). Diğer bilinen risk faktörleri arasında toprak veya suya maruz kalma (özellikle yağmurlu mevsimde), erkek cinsiyeti (muhtemelen çevresel maruziyet riskinin daha yüksek olması nedeniyle), >45 yaş, aşırı alkol tüketimi ve karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve talasemi (muhtemelen demir aşırı yüklenmesi nedeniyle nötrofil disfonksiyonuna neden olur) yer alır (7). Uzun süreli steroid kullanımı ve immünosüpresyon da bireyleri enfeksiyona yatkın hale getirebilir. Hastamız altta yatan KOAH etkisiyle de pnömoni atağıyla takip edilmekte iken genel durumunun aniden kötüleşmesi ile yoğun bakım takibine alınmıştı. Bu bize latent olan bakterinin immum yetmezlik sürecinin de etkisiyle aktif enfeksiyon geliştirerek yaygın akciğer apselerine neden olduğu ve hastayı sepsis sürecine girdirdiğini düşündürdü. *B. pseudomallei'ye* maruz kalan insanların bilinmeyen bir yüzdesi latent enfeksiyon geliştirebilir (yani enfeksiyon asemptomatiktir ve patojen temizlenmemiştir); latent dönemden itibaren aktivasyonun tüm melioidoz vakalarının %5'inden azını oluşturduğu tahmin edilmektedir, ancak enfeksiyonun maruziyetten yıllar sonra belirgin hale gelmesine neden olabilir (8).

Melioidozun ölüm oranı %10-50'dir (9) Akut melioidozdan sağ kurtulan bireylerin %5-28'i, tamamen temizlenmemiş ve uykuda bir durumda kalmış orijinal suşun tekrarlaması (yani tekrarlaması) veya tekrar maruziyetten sonra farklı bir suşla yeniden enfeksiyon nedeniyle tekrarlayan enfeksiyon yaşar (9). Hastamız immunkompetan olması nedeniyle çoklu enfeksiyonu olan bir hasta idi. Her ne kadar uygun anyibiyoterapi başlansa da bakteri izolasyonundan sonra bir hafta içinde hızlı bir şekilde hasta kaybedildi. *B. pseudomallei'nin* iki parçalı genomik yapısı, suşlar arasında önemli genetik heterojenlik gösterir ve bu büyük ölçüde yatay gen transferi, rekombinasyon ve mutasyonlardan etkilenir (10). Değişken genom, melioidozun çeşitli tezahürlerinde ve hastalık seyrinde de rol oynayabilir. Bakteriyel genetik mutasyonlar enfeksiyon sırasında da meydana gelebilir. Örneğin, akut melioidozlu bir hastadan 2 hafta arayla toplanan izolatlarda değişken sayıda tandem tekrarlarında mutasyonlar tespit edildi (10, 11). Coğrafi ayrışma da farklı klinik tezahürlere katkıda bulunabilir, çünkü bölgeye özgü genetik lokuslar hayatta kalma ve virülanstaki değişkenlikle ilişkilidir (11). Hastalık ve yüküne ilişkin artan farkındalık nedeniyle *B. pseudomallei* üzerine yapılan araştırmalar artmaktadır; ancak, daha iyi terapötik etkinlik ve sağ kalımı sağlayacak erken tanı doğrulamasını iyileştirmek için daha iyi tanı testlerine ihtiyaç vardır.

Tanı klinik ve epidemiyolojik özelliklerin yanı sıra bakteri kültürüne dayanır. Hastamızda mevcut klinik belirtilerin yanısıra bakteri kültür sonuçlarında üreme görülmesi ile tedavi hemen başlandı. *B. pseudomallei,* olağanüstü bir dizi virülans faktörüne ve geniş antimikrobiyal ilaç direncine sahip, fırsatçı, fakültatif hücre içi, hareketli bir saprofittir (enerjisini çürüyen organik maddelerden elde eden bir organizma). Tedavi uzun süreli intravenöz ve oral antibiyotik kürleri gerektirir. Ancak klinik tanıma ve laboratuvar tanısındaki zorluklar nedeniyle tedavide gecikmeler genellikle kötü sonuçlara yol açmakta ve bazı bölgelerde ölüm oranı %40'ı aşabilmektedir. Malesef hastamızda çok hızlı bir klinik kötüleşme gerçekleşmesi, tedavinin etkinliğini sağlayamadı. Bu nedenle bakterinin erken izolasyonu için çeşitli erken tanısal testler yardımıyla hastalara daha erken müdahele edilmesi hayat kurtarıcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, Currie BJ, Peacock SJ, Dance DAB, Limmathurotsakul D. Melioidosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Feb 1;4:17107. doi: 10.1038/nrdp.2017.107.

2. Bart J. Currie. 223 - Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei: Melioidosis and Glanders. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition). Volume 2, 2015, Pages 2541-2551.e2

3. *Wiersinga WJ, Currie BJ & Peacock SJ Melioidosis. N. Engl. J. Med 367, 1035–1044 (2012). This article reviews the clinical manifestations, epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of melioidosis, with an emphasis on clinical management.*

4. Van Crevel R, van de Vijver S & Moore DAJ. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? Lancet Diabetes Endocrinol. 5, 457–468 (2017)

5. Robertson G et al. Rapid diagnostics for melioidosis: a comparative study of a novel lateral flow antigen detection assay. J. Med. Microbiol 64, 845–848 (2015).

6. Chetchotisakd P et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradicative treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 383, 807–814 (2014).

7. Willcocks SJ, Denman CC, Atkins HS & Wren BW Intracellular replication of the well-armed pathogen *Burkholderia pseudomallei*. Curr. Opin. Microbiol 29, 94–103 (2016).

8. *Titball RW, Burtnick MN, Bancroft GJ & Brett P Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei vaccines: are we close to clinical trials? Vaccine 35, 5981–5989 (2017). This is an up-to-date summary of vaccine research and front-line contenders with potential for success.*

9. Currie BJ et al. Use of whole-genome sequencing to link Burkholderia pseudomallei from air sampling to mediastinal melioidosis, Australia. Emerg. Infect. Dis 21, 2052–2054 (2015).

10. Dance DAB, Limmathurotsakul D & Currie BJ *Burkholderia pseudomallei:* challenges for the clinical microbiology laboratory — a response from the front line. J. Clin. Microbiol 55, 980–982 (2017).

11. Liu X et al. Sulphonylurea usage in melioidosis is associated with severe disease and suppressed immune response. PLoS Negl. Trop. Dis 8, e2795 (2014).

Presentation ID / Sunum No= 8

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2402-0706

Serebral Palsili Hastada Valproik Asite Bağlı Derin Trombositopeni

Asistan Dr. Ayşe Gül Çeliksu[1], Prof.Dr. Derya Gökçınar[1]

[1] Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye
**Corresponding author: Ayşe Gül ÇELİKSU*

Özet

Serebral palsili hastada valproik asite bağlı derin trombositopeni Serebral palsili hastalarda trombositopeni prevalansı genel popülasyondan yaklaşık üç kat daha fazladır. Valproik asit antiepileptik ilaçlardan biridir. Trombositopeni, valproik asitin bazı hastalarda görülen yan etkilerinden biridir. Bizim amacımız serebral palsili bir olguda valproik asit verilmesi ile gelişen derin trombositopeniyi sunmaktır. Olgu sunumu İnfant iken serebral palsi tanısı almış, tekerlekli sandalyeli, 29 kg ağırlığında, vücut kitle indeksi 17.59 kg/m2 olan, nöbet kontrolü için günde 15 mg/kg valproik asit ve günde iki kez 500 mg levetirasetam alan 25 yaşında kadın hastayı sunduk. Dört gündür gittikçe artan nefes darlığı, öksürük, yüksek ateş, iştahsızlık ve halsizlik şikayetleri nedeniyle Acil Servise getirildi. Yoğun Bakım Ünitesine kabulünde kalp hızı dakikada 92 atım, kan basıncı 95/60 mmHg, solunum hızı 20 nefes/dakika ve oda havasında oksijen satürasyonu %86 idi. Toraks bilgisayarlı tomografide bilateral yaygın interseptal kalınlaşmalar, buzlu cam dansiteleri ve alt loblarda konsolidasyon saptandı. Nazal kanül ile 4 L/dakika oksijen desteği uygulandı. Antibiyotik tedavisi olarak İV seftriakson günde iki kez 1 g ve İV klaritromisin günde iki kez 500 mg başlandı. Periferik yaymada lökopeni, makrositoz, normoblastlar ve sola kayma tespit edildi. Hemogramda platelet sayısı 36 x10^9/L idi. B12 ve folik asit tedavileri verildi. Levetiracetam dozu 2000 mg/gün'e arttırılarak valproik asit tedavisi kesildi. Makroskopik hematüri ve ciddi trombositopeni nedeniyle, yatışının 3. gününde destekleyici önlemler için 10 mL/kg trombosit içeren tek bir transfüzyon yapıldı. Sonraki günlerde hastanın laboratuvar değerleri kemik iliğinin kademeli olarak iyileştiğini gösterdi ve 8. günde taburcu edildi. Tartışma/Sonuç Periferik yayma bulguları, negatif viral seroloji ve valproik asitin kesilmesinden sonra kendiliğinden iyileşme bu olguda trombositopeni nedeninin büyük olasılıkla ilaç kaynaklı kemik iliği baskılanması olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebral Palsi; Valproik Asit; Trombositopeni

Giriş

Serebral palsi oksijen yetersizliği, beyin malformasyonu ve enfeksiyonlar gibi nedenlerle hayatın erken dönemlerinde meydana gelen beyin hasarına bağlı kas aktivitesi, duruş ve denge bozukluğudur. Serebral palsili hastalarda trombositopeni prevalansı genel popülasyondan yaklaşık üç kat daha fazladır (1).

Valproik asit antiepileptik ilaçlardan biridir. Trombositopeni, valproik asitin bazı hastalarda görülen yan etkilerindendir (2). Valproik asitin hastaların %3-21'inde kemik iliği baskılanmasına neden olduğu gösterildi (3).

Bizim amacımız pansitopeniye eğilimli bir serebral palsili olguda valproik asit verilmesi ile gelişen derin trombositopeni ilaç yan etkisini sunmaktır.

Olgu sunumu

İnfant döneminde serebral palsi tanısı almış, tekerlekli sandalyeli, 29 kg ağırlığında, vücut kitle indeksi 17.59 kg/m^2 olan, nöbet kontrolü için günde 500 mg valproik asit ve 2x500 mg levetiracetam alan 25 yaşında kadın hastayı sunduk. Hasta dört gündür gittikçe artan nefes darlığı, öksürük, yüksek ateş, iştahsızlık ve halsizlik şikayetleri nedeniyle acil servise getirildi. Yoğun bakım ünitesine kabulünde kalp hızı dakikada 92 atım, kan basıncı 95/60 mmHg, solunum hızı dakikada 20 nefes ve oda havasında oksijen satürasyonu %86 idi. Yoğun bakım ünitesinde ilk yapılan laboratuar inceleme sonuçlarına göre kreatin kinaz 974 U/L, aspartat aminotransferaz 120 U/L, laktat dehidrojenaz 1180 U/L, total bilirubin 1.74 mg/dL, doymamış demir bağlama kapasitesi < 20 mcg/dL, total demir bağlama kapasitesi 168 mcg/dL, transferrin satürasyonu %88, kütle CK-MB 7.28 mcg/L, troponin I 646 ng/L, NT-pro BNP 11860 ng/L, protrombin zamanı 38.1 sn, INR 3.5, fibrinojen 1.03 g/L ve D-dimer 2.25 mg/L, prokalsitonin 0.34 mcg/L, ferritin 874 mcg/L, folat 2 ng/mL, vitamin B12 93 ng/L idi. Tam kan sayımı sonuçları tablo 1'de gösterilmektedir. Periferik yayma: Polikromazi, anizopoikilositoz, lökopeni nötropeni, trombosit sayısı 30-40 bin ile uyumlu. Toraks bilgisayarlı tomografi: Kalp boyutları artmıştır. Ana pulmoner arter çapı 32 mm ölçülmüş olup artmıştır. Sıvama tarzında perikardiyel efüzyon izlendi. Trakea ve her iki ana bronş normal genişliktedir. Her iki akciğerde tüm loblarda >%75'lik bölümü etkileyen, alt loblarda konsolide görünümde, yaygın interseptal kalınlaşmalar, buzlu cam dansiteleri ve arnavut kaldırımı paterni izlenmiştir. Her iki hemitoraksta sağda 12 mm ye solda 10 mm ye ulaşan plevral efüzyon izlendi (Şekil 1). Solunum yolu viral paneli negatif sonuçlandı.

Seftriakson, klaritromisin, vitamin B12, folik asit tedavileri verildi. Levetiracetam dozu arttırılarak valproik asit tedavisi kesildi. Hemogramda platelet sayısı 5 x10^9/L değerine kadar düştü. Makroskopik hematüri ve ciddi trombositopeni nedeniyle, 10 mL/kg trombosit transfüzyonu yapıldı. Sonraki günlerde hastanın laboratuvar değerleri kemik iliğinin kademeli olarak iyileştiğini gösterdi (Tablo 1). Klinik olarak düzelme izlenen olgu yatışının 8. gününde yoğun bakım ünitesinden taburcu edildi.

Tartışma

Pansitopeni kanda eritrosit, lökosit ve trombosit sayılarının azalmasına denir. Pansitopeni için ayırıcı tanılar arasında ilaç kaynaklı miyelosupresyon, otoimmün aracılı pansitopeni ve idiyopatik edinilmiş aplastik anemi, hipoplastik miyelodisplastik sendrom, enfeksiyonlar, beslenme eksiklikleri, hematopoetik ve lenfoid neoplazmlar ve miyelofibrozis gibi diğer kemik iliği yetmezliği nedenleri yer almaktadır. Bu olguda kullandığı ilaçlar pansitopeni etkileri açısından araştırıldı. Valproik asitin pansitopeni yapıcı yan etkisi literatürde tanımlanmıştır (4). Bazı ilaçların yanı sıra beslenme yetersizlikleri de pansitopeniye yol açabilir. Serebral palsili hastalarda beslenme bozukluğuna sık olarak rastlanmaktadır (5).

Periferik yayma bulguları, negatif viral seroloji, valproik asitin kesilmesinden sonra iyileşme, bu olguda pansitopeni nedeninin büyük olasılıkla ilaç kaynaklı kemik iliği baskılanması olduğunu destekledi. Akciğer enfeksiyonu tedavisi ve vitamin desteği de iyileşmeye katkıda bulundu. Bu olgu sunumu göstermiştir ki serebral palsili kritik hastalarda ani gelişen klinik bozulmalarda kullanılan ilaç yan etkileri dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

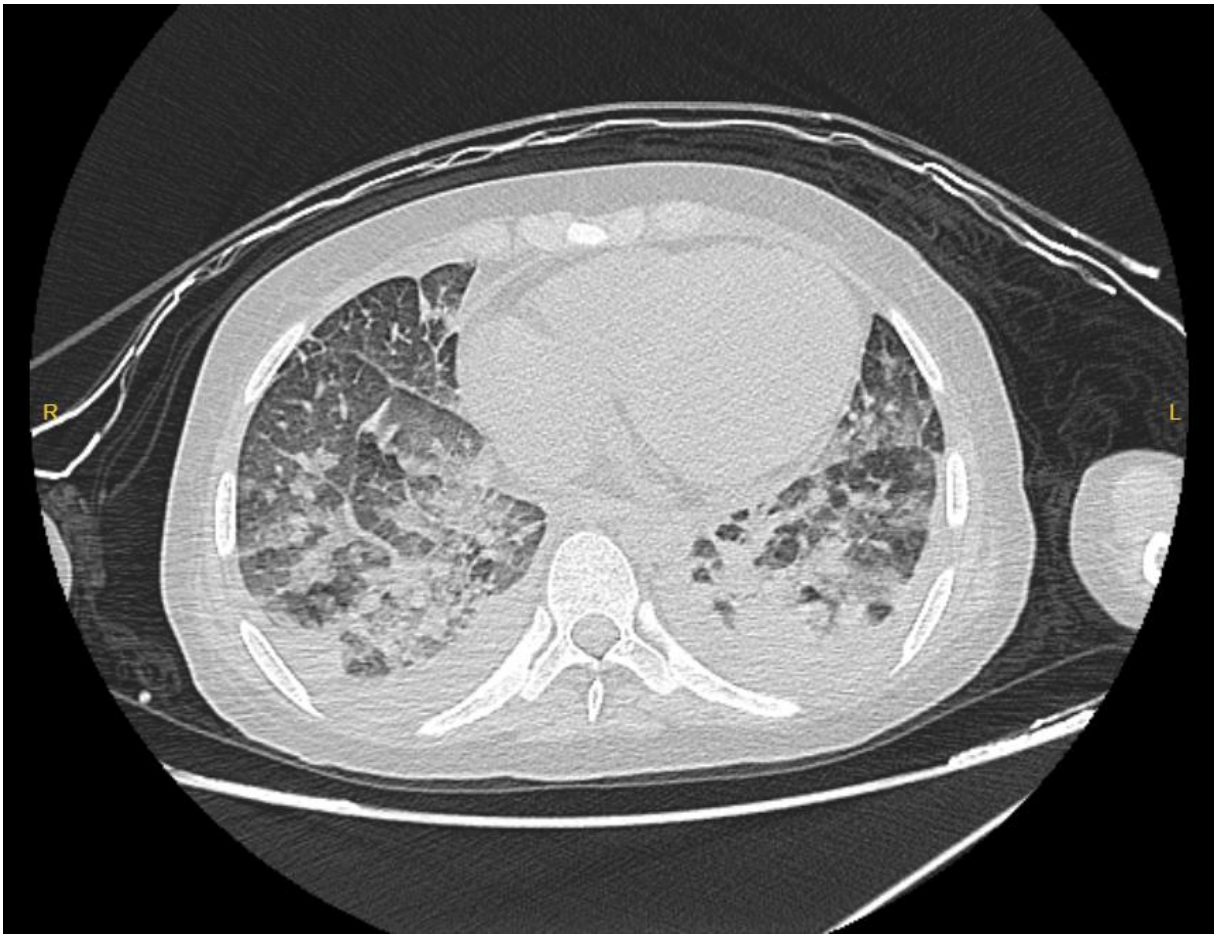
1.Ioannis Milioglou, Sanjay P Ahuja, Nathan Richard Stehouwer; Thrombocytopenia and Anemia Among Patients with Cerebral Palsy: A Big-Data Analysis. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 30–31.

2.Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic Acid-Induced Coagulopathy. Pediatr Neurol. 2019 Sep;98:25-30. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019. Epub 2019 May 2. PMID: 31201069.

3.Serdaroglu G, Tütüncüoglu S, Kavakli K, Tekgül H. Coagulation abnormalities and acquired von Willebrand's disease type 1 in children receiving valproic acid. J Child Neurol. 2002 Jan;17(1):41-3. doi: 10.1177/088307380201700110. PMID: 11913569.

4.Wahba A, Bergez E. Severe Pancytopenia Induced by Valproic Acid. Cureus. 2020 Oct 30;12(10):e11252. doi: 10.7759/cureus.11252. PMID: 33269170; PMCID: PMC7707128. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7707128/

5.Karabay İ, Bölük Şenlikci H, Ural FG, Tekdemir Tiftik T, Ersöz M, Akkuş S. Serebral Palsili Hastalarda Fonksiyonel Durum, Serebral Palsi Tipi ve Antropometrik Parametrelerin İlişkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:417-421.



Şekil 1. Toraks bilgisayarlı tomografide yaygın interseptal kalınlaşmalar, buzlu cam dansiteleri ve alt loblarda konsolidasyon saptandı.

Tablo 1. Yoğun bakım takibi sırasında kan sayımı değerlerinin seyri.

	Trombosit sayısı (10^9/L)	Eritrosit sayısı (10^9/L)	Hemoglobin (g/dL)	Hemotokrit (%)	Beyaz küre sayısı (10^9/L)	BASO %	EOS %	LYM %	MONO %	NEU %
1. gün	31	2.05	7.1	20.1	1.84	2.4	0.1	16.3	1.7	77.9
2. gün	28	1.82	6.3	18.0	1.31	2.2	0.8	20.7	2.6	73.0
3. gün	29	1.86	6.4	18.8	1.30	2.8	0.4	18.0	2.6	75.4
4. gün	28	2.31	7.6	22.7	1.26	1.6	0.4	50.1	1.0	45.9
5. gün	20	2.73	8.8	26.6	1.39	1.8	0.9	38.3	3.6	53.9
5. gün	21	2.32	7.8	23.3	1.07	0.8	2.2	45.1	2.2	49.0
6. gün	5	2.09	7.0	21.2	0.68	0.5	2.2	47.5	5.5	42.9
6. gün	22	2.34	7.7	23.7	0.88	0.3	5.3	51.3	1.3	41.1
7. gün	35	2.67	8.5	26.2	1.41	0.4	5.6	54.9	2.1	36.6
8. gün	57	2.78	9.1	27.1	1.77	0.3	3.4	35.2	18.0	41.5

Presentation ID / Sunum No= 14

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7002-4118

Spinal Cerrahi Sonrası 8. Gün Gelişen Spinal Epidural Hematom ve Alt Ekstremite Nörolojik Defisitleri Olmadan Cauda Equina Sendromu: Olgu Sunumu

Dr. Halil Gök[1]

[1]*Etlik Şehir Hastanesi*

Özet

Postoperatif spinal epidural hematom (POSEH) nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen ciddi nörolojik komplikasyonlara neden olabilir ve kauda equina sendromu (CES) en yıkıcı sonuçlarından biridir. CES, mesane ve/veya bağırsak disfonksiyonu, eyer tarzında his kaybı ve alt ekstremitelerde potansiyel nörolojik defisitler ile karakterizedir. Cramer ve ark. 11.817 hastayı içeren 10 yıllık çalışmada spinal cerrahiden hemen sonra önemli yeni başlangıçlı majör nörolojik defisit insidansı lomber/sakral omurgada %0,0745 (yaklaşık bin vakada bir) bildirmişler ve etiyolojisinin en sık epidural hematom olduğunu belirtmişlerdir. Liu ve ark. Lomber mikrodiskektomi sonrası CES geliştiren ve alt ekstremite zayıflığı veya perineal duyusal kaybın klasik belirtileri olmaksızın yalnızca idrar retansiyonu ile ortaya çıkan olguyu bildirmişler, hematom boşaltımı sonrası tam nörolojik iyileşme gösterdiğini, mesane ve bağırsak fonksiyonlarının geri döndüğünü belirtmişlerdir. POSEH ile ilişkili risk faktörleri kadın cinsiyeti, ileri yaş (>70 yaş), antikoagülan ilaçlar ve su infüzyon pompasının kullanımıdır. 71yaşında kadın, L2-3, L3-4 spondilolistezis ve spinal stenoz tanısıyla 15.01.2025 tarihinde opere edildi, Lomber 2,3,4 sementli poliaksiyel vida ile stabilizasyon ve iki seviye total laminektomi uygulandı. İntraoperatif dura yırtığı gelişen hastaya dura tamiri yapıldı. Bir hafta sonra dren çekildi ve hasta mobilize edildi. 8. gün idrar ve gayta inkontinansı gelişen hastaya acil BT ve MRI çekildi. Epidural hematom tespit edildi ve acil operasyona alınarak hematom boşaltıldı. İdrar sondası 4 saat aralıkla klemplenerek takip edildi. 2. Gün idrarını hissetmesi üzerine sondası ve dreni çekildi. 4. Gün gaz çıkışı olduğunu bildirmesi üzerine sorunsuz taburcu edildi. Bu vaka, alt ekstremite güçsüzlüğü gibi tipik nörolojik semptomlar olmasa bile, lomber cerrahi sonrası izole üriner disfonksiyonu olan hastalarda CES'i tanımanın önemini vurgulamaktadır. Erken teşhis ve acil cerrahi müdahale çok önemlidir, çünkü gecikmiş teşhis kalıcı nörolojik defisitlere yol açabilir. Ayrıca, izole üriner semptomlar erken CES'e işaret edebileceğinden, özellikle üriner fonksiyon açısından dikkatli postoperatif izlemenin gerekliliğini vurgulamaktadır. Atipik sunumlarda bile CES'den şüphelenmek, zamanında teşhisi ve tedaviyi kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: Kauda Equina Sendromu, Spinal Cerrahi, Spinal Epidural Hematom.

Spinal Epidural Haematoma and Cauda Equina Syndrome Without Lower Limb Motor Deficit On the 8th Day After Spinal Surgery: Case Report

Abstract

Postoperative spinal epidural hematoma (POSEH) is an uncommon yet potentially catastrophic complication of spinal surgery, with cauda equina syndrome (CES) among its most severe manifestations. CES is defined by bladder and/or bowel dysfunction, saddle anesthesia, and variable lower extremity neurological deficits[1]. In a 10-year cohort of 11,817 patients, Cramer et al. reported a 0.0745% incidence of new-onset major neurological deficits immediately after lumbar/sacral surgery, with epidural hematoma as the leading cause[2]. Liu et al. described a patient who developed CES solely as urinary retention following lumbar microdiscectomy—absent motor weakness or perineal sensory loss—and achieved full recovery of neurological and sphincter function after urgent hematoma evacuation[3]. Established risk factors for POSEH include female sex, age over 70 years, perioperative anticoagulation, and use of water infusion pumps[4]. We present a 71-year-old woman who underwent cemented polyaxial screw fixation at L2–4 and two-level laminectomy for L2–3 and L3–4 spondylolisthesis with spinal stenosis on 15 January 2025. An intraoperative dural tear was repaired. On postoperative day 7, the drain was removed and mobilization commenced; on day 8, she developed urinary and fecal incontinence. Emergency CT and MRI confirmed an epidural hematoma, which was immediately evacuated. By postoperative day 4, bladder and bowel function had fully recovered, and she was discharged without neurological sequelae. This case highlights the necessity of meticulous postoperative monitoring of urinary function and a high index of suspicion for CES in patients with isolated sphincter disturbances. Prompt imaging and urgent surgical decompression are crucial to avert permanent neurological deficits.

Keywords: Cauda Equina Syndrome, Spine Surgery, Spinal Epidural Haematoma.

Giriş

Postoperatif spinal epidural hematom (POSEH), nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir ve kauda equina sendromu (CES) bunların en yıkıcı sonuçlarından biridir.[1,2] CES, mesane ve/veya bağırsak disfonksiyonu, eyer tarzında his kaybı ve alt ekstremitelerde potansiyel nörolojik defisitler ile karakterizedir.[1] Hastanın yaşam kalitesini bozabilen bu durumun erken tanısı ve tedavisi, kalıcı defisitlerin önlenmesi açısından büyük önem taşır.[3] Ayrıca literatürde, travma ve spinal disk fragmanlarının epidural hematoma ve CES'e yol açabileceği; atipik bulguların dikkatle değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir.[4,5]

Olgu Sunumu

Yetmiş bir yaşında, osteoporotik, lomber spinal stenoz ve de novo skolyozu bulunan kadın hasta, L2-3 ve L3-4 spondilolistezis ve spinal stenoz tanısıyla opere edildi. Cerrahide L2, L3, L4 seviyelerine sementli poliaksiyel vida ile stabilizasyon ve mikrocerrahi ile iki seviye total laminektomi uygulandı. Operasyon sırasında gelişen dura yırtığı, beyin cerrahisi ekibi tarafından primer olarak tamir edildi.

Ameliyat sonrası dönemde hastaya lomber dren yerleştirildi ve drenaj haftalık olarak izlendi. Bir haftalık dren takibinin ardından, drenden gelen sıvı miktarı günlük 30 cc'ye düşünce dren çekildi ve hasta mobilize edildi.

Cerrahiden sonraki 8. günde hastada ani idrar ve gayta inkontinansı gelişti. Bu yeni klinik tablo üzerine acil BT ve MRI çekildi ve epidural hematom saptandı. Hasta acilen yeniden operasyona alındı ve epidural hematom başarıyla boşaltıldı. Reoperasyon sonrası hastaya idrar sondası takıldı ve 4 saat aralıklarla klemplenerek mesane fonksiyonu takip edildi. Reoperasyondan sonraki 2. günde hastanın idrarını hissetmesi üzerine hem sondası hem de dreni çekildi. Dördüncü gün gaz çıkışı olduğunu bildirmesi üzerine hasta sorunsuz şekilde taburcu edildi.

Bu olgu, alt ekstremite güçsüzlüğü gibi tipik nörolojik semptomlar olmadan, yalnızca izole üriner ve bağırsak disfonksiyonu ile ortaya çıkan CES olgusu olarak literatürdeki atipik sunumlara katkı sunmaktadır.



a) Preoperatif görüntüler (üstte; skolyoz ve eğilme grafileri, altta; BT ve MRI)



b) Postoperatif görüntüler (üstte;skolyoz grafileri, altta; 1. Ve 2. Operasyon sonrası MRI)

Tartışma

Literatürde POSEH sonrası gelişen CES'in nadir fakat önemli bir komplikasyon olduğu belirtilmektedir. Cramer ve ark., 11.817 hastayı içeren 10 yıllık çalışmalarında spinal cerrahiden hemen sonra görülen majör nörolojik defisit insidansını lomber/sakral omurgada %0,0745 (yaklaşık bin vakada 1) olarak raporlamış ve en sık etiyolojik nedenin epidural hematom olduğunu belirtmiştir.[2] Liu ve ark., lomber mikrodiskektomi sonrası yalnızca idrar retansiyonu ile başvuran, klasik alt ekstremite zayıflığı veya perineal duyusal kaybı olmayan CES olgusu sunmuşlar; acil dekompresyon sonrası tam nörolojik iyileşme sağlandığını göstermişlerdir.[3]

Chen ve ark., gecikmeli gelişen spinal subdural hematomun CES ile sonuçlanabileceğini ve klinik şüphe durumunda hızlı müdahale gerektiğini göstermiştir.[6] Ayrıca, Mammadkhanli ve arkadaşları, lomber disk fragmentinin epidural alana migrasyonu sonrası CES gelişebileceğini ve tanının çoğunlukla görüntüleme ile kesinleştirildiğini vurgulamışlardır.[7] Epidural hematom sonrası nörolojik defisit gelişen hastalarda, epidural spinal kord stimülasyonunun iyileşme ve rehabilitasyona katkı sağlayabileceği de yakın dönem sistematik derlemelerde bildirilmiştir.[8] Ayrıca, spinal epidural hematomun tanı ve

tedavisine ilişkin güncel derlemeler, tanıdaki gecikmelerin kalıcı hasara yol açabileceğini ve cerrahi dekompresyonun prognozu belirlediğini ortaya koymuştur.[9]

Teknolojik gelişmelere rağmen, özellikle unilateral biportal endoskopik (UBE) cerrahi gibi minimal invaziv yöntemlerde POSEH insidansının konvansiyonel cerrahiye göre daha yüksek olduğu (UBE'de %8,4; klasik cerrahide %1,4) gösterilmiştir.[4] POSEH ile ilişkili risk faktörleri arasında kadın cinsiyeti, ileri yaş (>70 yaş), antikoagülan kullanımı ve intraoperatif su infüzyon pompası yer almaktadır.[5]

Bu olgu, literatürde de vurgulandığı gibi, CES'in klasik alt ekstremite güçsüzlüğü olmadan, sadece izole üriner ve bağırsak disfonksiyonu ile de ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Erken tanı ve acil cerrahi müdahale ile hastada tam nörolojik iyileşme sağlanabilmiştir. Bu nedenle, postoperatif dönemde özellikle üriner ve bağırsak fonksiyonları açısından dikkatli takip önerilmektedir.

Sonuç

Bu olgu, alt ekstremite güçsüzlüğü gibi tipik nörolojik semptomlar olmasa bile, lomber cerrahi sonrası izole üriner disfonksiyonu olan hastalarda CES'in tanınmasının önemini vurgulamaktadır. Erken teşhis ve acil cerrahi müdahale, kalıcı nörolojik defisitleri önleyebilmek açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca, izole üriner semptomların erken CES'e işaret edebileceği unutulmamalı ve atipik sunumlarda dahi CES'den şüphelenilerek zamanında teşhis ve tedaviye olanak tanınmalıdır.

Kaynakça

1. Lavy C, Marks P, Dangas K, Todd N. Cauda equina syndrome—a practical guide to definition and classification. Int Orthop. 2022;46(2):165-169. doi:10.1007/s00264-021-05273-1
2. Cramer DE, Maher PC, Pettigrew DB, Kuntz C. Major neurologic deficit immediately after adult spinal surgery: incidence and etiology over 10 years at a single training institution. J Spinal Disord Tech. 2009;22(8):565-570. doi:10.1097/BSD.0b013e3181b4a3a3
3. Liu G, Li Q, Ruan H, Zhu B, Ma W, Hu Y. Cauda equina syndrome without perineal sensory changes or lower extremity neurological deficits following postoperative spinal epidural hematoma: a case report and literature review. Orthop Surg. 2025;17(2):123-127. doi:10.1111/os.14343
4. Li YS, Chen CM, Hsu CJ, Yao ZK. Complications of unilateral biportal endoscopic lumbar discectomy: a systematic review. World Neurosurg. 2022;168:359-368.e2. doi:10.1016/j.wneu.2022.02.003
5. Kim JE, Choi DJ, Kim MC, Park EJ. Risk factors of postoperative spinal epidural hematoma after biportal endoscopic spinal surgery. World Neurosurg. 2019;129:e1-e7. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.001
6. Chen HJ, Liang CL, Lu K, Liliang PC, Tsai YD. Cauda equina syndrome caused by delayed traumatic spinal subdural haematoma. Injury. 2001;32(6):505-507. doi:10.1016/S0020-1383(01)00046-8
7. Mammadkhanli O, Eroglu U, Ugur HC. Posterior epidural migration of a lumbar disc fragment causing cauda equina: a case report and literature review. Indian J Surg. 2019;81(5):509-510. doi:10.1007/s12262-019-01915-2
8. Mensah E, Chalif JI, Chavarro VS, et al. Epidural spinal cord stimulation for spinal cord injury in humans: a systematic review. J Clin Med. 2024;13(4):1090. doi:10.3390/jcm13041090
9. Al-Mutair A, Bednar DA. Spinal epidural hematoma. J Am Acad Orthop Surg. 2010;18(8):494-502. doi:10.5435/00124635-201008000-00006

Presentation ID / Sunum No= 29

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0004-8929-3125

Venlafaksin ve Gabapentin Aşırı Dozu ile İlişkili Serotonin Sendromunda Siproheptadin Tedavisi

Asistan Dr. Merve Dandıl[1], Uzm.Dr. Bilge Uzakgider İşel[1], Prof.Dr. Derya Gökçınar[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Giriş ve amaç: Venlafaksin depresyon tedavisinde kullanılan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü bir ilaçtır. Amacımız ilaç aşırı dozu ile serotonin sendromu gelişen bir olguya yaklaşımı sunmaktır. Olgu: Unipolar depresyon nedeniyle 10 yıldır takip edilen 44 yaş 155 cm boyunda 75 kg ağırlığında kadın hasta kendi kullandığı ilaçlardan 70 adet venlafaksin 75 mg tablet ve 50 adet gabapentin 300 mg tableti suicid amacıyla alması nedeniyle acil servise getirildi. Acil serviste jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi ve Glasgow koma skoru (GKS) 3'e gerilemesi nedeniyle entübe edilip yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edildi. Takibinin 18.saatinde başlayan 40 C'ye yükselen ateşi oldu.Laboratuar incelemesinde hastaneye kabulünde kreatin kinaz (CK) yüksekliği mevcuttu. Hastaneye kabulünden itibaren 48.saatte CK maksimum değere 9981 U/L'ye ulaştı. Beyin bilgisayarlı tomografi anjografisinde postkontrast serilerde bilateral arterler açık izlendi. Her iki serebral hemisferde yer yer gri beyaz cevher ayrımı silinmiş olup beyin ödemli görünümde idi. Seratonin antagonisti siproheptadin, benzodiazepin olan diazepam ve midazolam yanısıra deksmedetomidin, propofol ve rocuronium tedavileri uygulandı. İzotonik serum fizyolojik, %10 dekstroz, N-asetil sistein, pantoprazol, enoksaparin tedavileri verildi. Günlük sedasyon tatili yapılarak GKS ve nörolojik muayenesinde düzelme izlenen hasta 10.günde uyandı ve bilinci açık hale geldi. Mekanik ventilatörde CPAP moduna alındı. 11.Günde ekstübe edildi. Yatışının 12.gününde şifa ile taburcu edildi. Tartışma ve sonuç: Venlafaksin ve gabapentin overdozu ile ilişkili serotonin sendromu olgusunu siproheptadin ile tedavi ettik. Literatürde siproheptadinin serotonin sendromunu geri döndürmede etkin olduğunu bildiren bazı çalışmalar yer almıştır. Venlafaksin ile serotonin sendromu gelişen hastalarda siproheptadin tedavisi, nöbet kontrolü ve yakın bilinç takibi önemlidir.

Olgu sunumu

Unipolar depresyon nedeniyle 10 yıldır takip edilen 44 yaş 155 cm boyunda 75 kg ağırlığında kadın hasta kendi kullandığı ilaçlardan 70 adet venlafaksin 75 mg tablet ve 50 adet gabapentin 300 mg tableti suicid amacıyla alması nedeniyle acil servise getirildi. Acil serviste jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi ve Glasgow koma skoru (GKS) 3'e gerilemesi nedeniyle entübe edilip yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edildi. Takibinin 18.saatinde başlayan 40 C'ye yükselen ateşi oldu. Laboratuar incelemesinde hastaneye kabulünde kreatin kinaz (CK) yüksekliği mevcuttu. Hastaneye kabulünden itibaren 48.saatte CK maksimum değere 9981 U/L'ye ulaştı (Tablo 1).

Beyin bilgisayarlı tomografi anjografisinde postkontrast serilerde bilateral arterler açık izlendi. Her iki serebral hemisferde yer yer gri beyaz cevher ayrımı silinmiş olup beyin ödemli görünümde idi (Resim 1).

Seratonin antagonisti siproheptadin, benzodiazepin olan diazepam ve midazolam yanısıra deksmedetomidin, propofol ve rocuronium tedavileri uygulandı.İzotonik serum fizyolojik, %10 dekstroz, N-asetil sistein, pantoprazol, enoksaparin tedavileri verildi.

Günlük sedasyon tatili yapılarak GKS ve nörolojik muayenesinde düzelme izlenen hasta 10.günde uyandı ve bilinci açık hale geldi. Mekanik ventilatörde CPAP moduna alındı. 11.Günde ekstübe edildi. Yatışının 12.gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Serotonin sendromu izlenen hastada yoğun bakım yaklaşımını içeren bir olgu sunduk. Prakash ve ark.'nın bir retrospektif çalışmasında venlafaksin overdozunda hiperrefleksi (%100), klonus (%91), taşikardi (%83) ve tremor (%83), rijidite (%65), bağırsak sesinde artış (%61), diaforez (%48), ateş (%43), hipertansiyon (%39) ve miyoklonus (%30) gibi bulgular izlendiği rapor edildi. Bu araştırmacılar YBÜ'ye yatırılan tüm hastalara venlafaksinle overdoz olan hastalara tedavi için siproheptadinin 12 mg'lık yükleme dozu ve ardından en az 24 saat boyunca her 2 saatte bir 2 mg verilmesini önerdiler. Onlar terapötik dozda siproheptadin'e 24 saat içinde kısmi de olsa herhangi bir yanıt alınmasının seratonin sendromunun varlığının tanısal bir göstergesi olabileceğini ileri sürdüler (1). Serotonin ağlarının bilişsel işlev ile ilişkisi ve venlafaksinin merkezi sinir sistemine zarar verme potansiyelinden dolayı bu hastalarda yakın bilinç takibi önerilmektedir (2). Venlafaksin aşırı doz seviyelerinde şiddetli rabdomyolize neden olabilir. Kreatin kinazda geç bir artışla kendini gösterir (3). Venlafaksin overdozuna bağlı nöbet aktivitesi daha çok ilk 24 saat içerisinde görülmektedir. (4). Gabapentin overdozu hayati risk oluşturabilir. Sekiz opioid olmayan gabapentinoid zehirlenmesi vakasının biri hariç hepsinin exitus ile sonuçlandığı bir olgu serisi yayınlandı (5).

Sonuç

Venlafaksin ve gabapentin overdozu ile ilişkili serotonin sendromu olgusunu siproheptadin ile tedavi edilebilir. Serotonin sendromu gelişen kritik hastalarda yoğun bakım ünitesinde yakın bilinç takibi önemlidir.

Kaynaklar

1.Prakash S, Patel H, Kumar S, Shah CS. Cyproheptadine in serotonin syndrome: A retrospective study. J Family Med Prim Care. 2024 Apr;13(4):1340-1346. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_652_23. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38827706; PMCID: PMC11142004.

2.García-Cabeza I, de Blas MM, Epifanio MM, de Chávez MG. Cognitive deterioration after venlafaxine overdose. J Emerg Med. 2011 May;40(5):e103-6. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.059. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19515524.

3.Pascale P, Oddo M, Pacher P, Augsburger M, Liaudet L. Severe rhabdomyolysis following venlafaxine overdose. Ther Drug Monit. 2005 Oct;27(5):562-4. PMID: 16175126.

4.Vo KT, Merriman AJ, Wang RC. Seizure in venlafaxine overdose: a 10-year retrospective review of the California poison control system. Clin Toxicol (Phila). 2020 Oct;58(10):984-990. doi: 10.1080/15563650.2020.1712414. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31967492.

5.Kriikku P, Ojanperä I. Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths. Forensic Sci Int. 2021 Jul;324:110830. doi: 10.1016/j.forsciint.2021.110830. Epub 2021 May 13. PMID: 34000615.



Resim 1. Beyin bilgisayarlı tomografide her iki serebral hemisferde yer yer gri beyaz cevher ayrımı silinmiş olup ödemli görünümdedir.

Tablo 1. Rabdomiyolize bağlı kreatin kinaz artışı

	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	CK (U/L)	GGT (U/L)	KREATİNİN (mg/dL)	LDH (U/L)	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)	TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)
1. gün	79	52	89	1019	32	0.93	451	142	4.45	0.30
1. gün	64	44	85	4437	29	0.81	422	143	3.27	0.41
2. gün	66	52	198		18	0.55	686	143.5	3.04	0.348
3. gün				9981						
4. gün	92	49	156	4943	16	0.46	634	148	3.56	0.34
4. gün	94	49	103	2361	19	0.52	594	153	2.69	0.51
5. gün	92	47	75	1146	18	0.41	562	157	2.71	0.31
6. gün	96	62	89	999	29	0.47	621	159	3.60	0.33
7. gün	85	57	75	743	38	0.40	555	157	3.47	0.33
8. gün	78	60	84	734	52	0.43	608	155	3.36	0.39
9. gün	64	49	55	822	47	0.42	475			0.40
10. gün	66	54	104	1186	59	0.43	560	153	3.29	0.61
11. gün	67	67	118	1294	84	0.43	656	150	3.36	0.54
12. gün	72	86	158	1391	92	0.50	709	140	4.56	0.49

Presentation ID / Sunum No= 33

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3572-0062

Evaluation of Long-Term Outcomes of Holmium:YAG Laser Applications in Rhinologic Surgery: A Retrospective Study

Asst. Prof. Dr. Elvin Alaskarov[1]

[1]*İstanbul Medipol Universitesi*

Abstract

Objective: This study aims to evaluate the long-term outcomes of Holmium:YAG laser use in rhinologic procedures, emphasizing its minimally invasive and hemostatic advantages in various nasal pathologies. Methods: A retrospective descriptive study was conducted on patients treated with Holmium:YAG laser for rhinologic indications at Istanbul Medipol University Hospital between 2018 and 2024. Surgical interventions included submucosal inferior turbinate reduction (n=96), mucosal cauterization for epistaxis control (n=25), concha bullosa resection (n=23), and mini-functional endoscopic sinus surgery (mini-FESS) for maxillary sinus ostium opening (n=17). Patients were selected based on complete clinical data and a minimum follow-up period of six months. Demographic data, preoperative and postoperative first-year Visual Analog Scale (VAS) and Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scores, surgical indications, and complication rates were collected from medical records. Results: All procedures were performed using a 2.1 µm wavelength Holmium:YAG laser under standardized protocols. The device allowed for controlled tissue ablation and effective hemostasis with minimal thermal damage. Long-term outcomes will be evaluated based on symptom relief, patient satisfaction, and complication profiles. Conclusion: Holmium:YAG laser appears to be a promising tool in rhinology due to its precision, safety, and reduced recovery time. By retrospectively analyzing outcomes across multiple indications, this study seeks to establish its clinical value and guide future use in ENT practice.

Keywords: Holmium: YAG Laser, Rhinology, Inferior Turbinate Hypertrophy, Epistaxis, Concha Bullosa, Mini-Fess, Minimally Invasive Surgery, Nasal Obstruction

1. Introduction

The last few decades have witnessed significant advances in laser technology and its applications in various surgical fields, including otorhinolaryngology. Among the available laser modalities, the Holmium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Holmium:YAG) laser stands out with its unique properties that make it highly effective in precise tissue ablation and hemostasis. Operating at a wavelength of 2.1 µm, which is highly absorbed by water, Holmium:YAG lasers allow for controlled cutting with minimal collateral damage, a crucial advantage in nasal and sinus surgery [1,2].

Traditional surgical approaches to nasal obstruction, epistaxis, and sinus disease often involve mechanical or electrosurgical methods that may be associated with longer recovery periods, increased intraoperative bleeding, or mucosal damage [3,4]. Minimally invasive alternatives that maintain the integrity of mucosal structures while effectively resolving pathology are increasingly favored. The Holmium:YAG laser represents one such alternative, with applications in turbinate reduction, mucosal cauterization, and functional endoscopic sinus surgery (FESS) [5].

The objective of this study is to evaluate the long-term clinical outcomes of Holmium:YAG laser in a range of rhinologic procedures. Through retrospective analysis of 161 cases over six years, this paper aims to contribute to evidence-based guidance on the utility and limitations of this technology in routine ENT practice.

2. Materials and Methods

2.1 Study Design and Setting

This retrospective descriptive study was conducted at the Department of Otorhinolaryngology, Istanbul Medipol University Hospital, from January 2018 to March 2024. Ethical approval was obtained from the institutional review board (Decision No: E-10840098-202.3.02-2736 2024 date: 29/04/2025).

2.2 Patient Selection

The study included patients aged 18–75 years who underwent Holmium:YAG laser-based procedures for various rhinologic conditions. Inclusion criteria were:

- Availability of complete preoperative and postoperative clinical data.
- Minimum follow-up period of six months.
- Procedures involving one of the following: submucosal inferior turbinate reduction, mucosal cauterization for epistaxis, concha bullosa resection, or mini-FESS for maxillary sinus ostium opening.

Exclusion criteria:

- Previous nasal or sinus surgery within the last year.
- Known coagulation disorders not corrected preoperatively.
- Incomplete follow-up data.

2.3 Surgical Technique and Laser Settings

All surgeries were performed by the same surgical team using a Holmium:YAG laser system (Ho:YAG; wavelength 2.1 μm). Standard laser settings included a power output of 0.5–2.0 J per pulse and repetition rates of 5–10 Hz, adjusted per indication. Safety protocols such as eye protection and controlled irrigation were routinely applied [6,7].

2.4 Outcome Measures

Primary outcomes included:

- Preoperative and first-year postoperative VAS and NOSE scores.
- Postoperative complications (e.g., crusting, infection, bleeding).
- Need for revision surgery.

Secondary outcomes included:

- Patient satisfaction (as recorded in follow-up notes).
- Duration of recovery (return to work/school).

2.5 Data Collection and Statistical Analysis

Data were extracted from electronic medical records, operative reports, and postoperative follow-up visits. VAS and NOSE scores were recorded preoperatively and at 12 months postoperatively. Statistical analysis was performed using SPSS version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Paired t-tests were used for normally distributed variables, while the Wilcoxon signed-rank test was used for non-parametric comparisons. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1 Demographic Characteristics

A total of 161 patients (89 male, 72 female; mean age 42.7 ± 12.3 years) were included. The procedures were distributed as follows:

- Submucosal inferior turbinate reduction: 96 patients (59.6%)
- Mucosal cauterization for epistaxis: 25 patients (15.5%)
- Concha bullosa resection: 23 patients (14.3%)
- Mini-FESS: 17 patients (10.6%)

Mean follow-up period was 14.8 months (range 6–36 months).

3.2 Clinical Outcomes

VAS and NOSE Scores:

Indication	Pre-op NOSE	Post-op NOSE	Pre-op VAS	Post-op VAS
Turbinate reduction	72.1 ± 10.7	23.5 ± 8.9	7.2 ± 1.1	2.3 ± 1.0
Epistaxis cauterization	-	-	6.4 ± 1.5	1.6 ± 0.8
Concha bullosa resection	68.7 ± 9.3	25.7 ± 10.2	6.8 ± 1.2	2.4 ± 1.1
Mini-FESS	70.3 ± 11.4	26.9 ± 9.5	7.0 ± 1.3	2.6 ± 0.9

All procedures resulted in statistically significant symptom improvement ($p < 0.001$).

3.3 Complication Profile

- Mild crusting: 14 cases (8.7%)
- Transient mucosal edema: 9 cases (5.6%)
- No major bleeding or infection
- No revision surgery required during follow-up

3.4 Subgroup Analysis of Recovery Duration and Satisfaction

Mean recovery durations and satisfaction levels are presented in Table 2. Patients undergoing turbinate reduction and mucosal cauterization returned to work faster than those undergoing mini-FESS.

Table 2. Recovery Time and Satisfaction Across Subgroups

Procedure Type	Mean Recovery Time (days)	Patient Satisfaction (1–5 scale)
Turbinate Reduction	4.2 ± 1.1	4.6 ± 0.5
Epistaxis Cauterization	3.8 ± 0.9	4.7 ± 0.4
Concha Bullosa Resection	5.9 ± 1.4	4.4 ± 0.6
Mini-FESS	7.1 ± 1.6	4.3 ± 0.7

4. Discussion

This study demonstrates that Holmium:YAG laser can be effectively used in diverse nasal pathologies with high success and low complication rates. The laser's ability to ablate tissue precisely while minimizing bleeding is particularly advantageous in procedures like turbinate reduction and epistaxis management [8].

Compared to traditional turbinectomy or radiofrequency ablation, Holmium:YAG laser has the added benefit of improved mucosal preservation, a factor correlated with better long-term nasal function and fewer crusting complaints [9,10]. Furthermore, its use in concha bullosa resection ensures reduced intraoperative bleeding and clearer visualization of the operative field [11].

In addition to symptom relief, the observed correlation between NOSE score improvement and patient satisfaction highlights the relevance of objective measurements in predicting patient-reported outcomes. This finding reinforces the value of including both clinical and subjective assessment tools in postoperative evaluations.

Another noteworthy observation is the absence of revision surgeries across all subgroups, suggesting that the Holmium:YAG laser, when used in carefully selected patients, ensures durable therapeutic effects. Particularly in turbinate reduction, the preservation of mucosal integrity appears to contribute significantly to the long-term functional patency of the nasal airway. This supports previous findings that associate mucosal-sparing techniques with improved physiological outcomes [11,12].

Compared to diode or CO_2 lasers, Holmium:YAG offers a balance between ablation efficiency and penetration depth. While CO_2 lasers provide excellent superficial control, they lack the versatility needed for deeper or more vascularized nasal structures. The fiber-optic delivery of Holmium:YAG also allows for better maneuverability in confined spaces, which is essential in endoscopic sinus surgery [13,14].

Nevertheless, certain limitations should be acknowledged. This study is retrospective in nature and limited to a single center, which may introduce selection bias. Furthermore, while the follow-up period of up to three years provides valuable insight, longer-term data are necessary to evaluate potential delayed complications such as mucosal atrophy or synechiae formation.

Future studies should focus on prospective randomized comparisons between Holmium:YAG and other energy-based techniques, such as radiofrequency or microdebrider-assisted surgery. Moreover, cost-benefit analyses and assessments of patient quality of life over time will provide more comprehensive guidance for clinical decision-making.

The mini-FESS procedures performed using Holmium:YAG laser showed promising results in opening the maxillary ostium with minimal mucosal trauma, supporting prior literature advocating for laser-assisted endoscopic sinus surgery [14–16].

Despite the advantages, the need for operator training, device cost, and limited tissue penetration remain potential limitations. However, when performed under standardized protocols by experienced surgeons, the benefits outweigh these constraints [17–19].

5. Conclusion

Holmium:YAG laser is a versatile, safe, and effective tool for various rhinologic procedures. This six-year retrospective review supports its clinical utility in improving nasal patency, controlling bleeding, and enhancing patient comfort with minimal complications. Future prospective, randomized trials are needed to further define its place relative to other minimally invasive techniques.

References

1. Zeitels SM, et al. N Engl J Med. 2006;354(8):865–870.
2. Hinni ML, et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(3):379–385.
3. Levine HL. Otolaryngol Clin North Am. 2004;37(2):381–392.
4. Kountakis SE, et al. Ear Nose Throat J. 2002;81(4):234–238.
5. Stammberger H. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1986;119(5):3–19.
6. Solares CA, et al. Laryngoscope. 2007;117(3):426–429.
7. Shapshay SM. Otolaryngol Clin North Am. 2000;33(4):915–922.
8. Elwany S, et al. Am J Otolaryngol. 2016;37(1):50–55.
9. Dogru H, et al. Laryngoscope. 2010;120(2):282–286.
10. Nease CJ, et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131(5):379–385.
11. Cavaliere M, et al. Rhinology. 2005;43(3):184–188.
12. Caffier PP, et al. Lasers Med Sci. 2009;24(5):761–766.
13. Kuo CL, et al. Lasers Surg Med. 2012;44(5):395–399.
14. Hosemann W, et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003;260(10):555–560.
15. Vaiman M, et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134(4):580–587.
16. Weber R, et al. Laryngoscope. 2003;113(6):946–950.
17. Omran AR, et al. Int Arch Otorhinolaryngol. 2017;21(3):241–246.
18. Kasemsiri P, et al. Am J Otolaryngol. 2018;39(1):59–63.
19. Lee DC, et al. Lasers Med Sci. 2020;35(2):349–356.
20. Saki N, et al. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(2):203–208.
21. Miller LE, et al. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2019;4(2):198–204.
22. Gungor A, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(2):206–212.

Presentation ID / Sunum No= 47

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3321-3718

Nadir Rastlanan Akut Batın Sebebi ; İzole Tubal Torsiyon

Asst. Prof. Dr. Ramazan Bülbül[1]

[1]*Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Over torsiyonu olmadan izole tuba torsiyonu literatürde az sayıda rapor edilmiştir. Özellikle overlerin normal görüldüğü ve adneksiyel torsiyon ile ilişkili akut batın tablosu olduğunda bu hastalıktan şüphelenmek gerekir. Bu olgu sunumunda 20 yaşında, virgo sol alt kadran ağrısı ile gelen ve intraoperatif izole tuba torsiyonu tanısı konulan hasta sunulmuştur. Ayrıca tanısal zorluklar güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Torsiyon,tuba,akut Batın

Rare Cause of Acute Abdomen: Isolated Tubal Torsion

Abstract

Isolated tubal torsion without ovarian torsion has been reported in the literature in a small number of cases. This disease should be suspected especially when the ovaries appear normal and there is an acute abdomen associated with adnexal torsion. In this case report, a 20-year-old patient who presented with Virgo left lower quadrant pain and was diagnosed with isolated tubal torsion intraoperatively is presented. In addition, diagnostic difficulties are discussed with the current literature.

Keywords: Torsion, Tube, Acute Abdomen

Giriş

Over torsiyonu olmadan izole tuba torsiyonu (İTT) akut abdominal ağrının nadir ama kayda değer nedenlerinden biridir.

İnsidansı reprodüktif dönemde 1/1.5 milyon/ kadın olarak bildirilmiş olup , genellikle vaka sunumları şeklinde rapor edilmiştir.Sıklıkla fertilite çağında, peri-ovulatuar dönemde, tek taraflı ve daha sıklıkla sağ tubal bölgede görülmekle birlikte premenarş, adölesan, menapoz ve post-menapozal dönemde de tespit edilmiştir. Klinik ve laboratuar bulguların non-spesifik olması, radyolojik olarak karakteristik özelliğinin bulunmaması tanıyı zorlaştırmaktadır.

Sıklıkla üreme çağında gözlenen iTT'de olası tanısal gecikmenin fertilite kaybıyla sonuçlanabilmesi nedeniyle klinik şüphe ve erken müdahale önem kazanmaktadır.

Kliniğimize akut sol kasık ağrısı şikayeti ile gelen ve intraoperatif idiopatik sol tuba torsiyonu tanısı konulan hasta literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu

20 yaşında hasta, kliniğimize bir gün önce aniden başlayan sol kasık ağrısı şikayeti ile başvurdu. Bulantı ve kusması olmayan hasta da ağrı sol kasık bölgesinde kramp tarzında aralıklı devam etmekteydi. Yapılan fizik muayenesinde özellikle sol adneksiyel bölgede belirgin olmak üzere batında yaygın hassasiyet saptandı. Defans rebaund + idi.

Transabdominal ultrasonografik (USG) incelemede uterus normal boyutlarda, endometriyal çizgi düzenli, sağ over normal, sol adneksiyal alanda 54x61 mm heterojen kitle izlendi, sol over ayrıca normal olarak izlendi.

Laboratuar incelemelerinde ;β-hCG negatif. Hemogramda minimal lökosit yüksekliği dışında anormal bir bulgu izlenmedi. Biyokimyasal tetkikler ve diğer tümör belirteçleri normaldi. Tam idrar tahlili normal izlendi. Douglasda serbest mayi minimal izlendi.

Hastaya akut batın ön tanısı ile diagnostik laparotomi kararı verildi. Laparotomide;batın içi gözlemde uterus ve her iki over, sağ adneks normal izlendi; sol tuba sol paratubal kist ile birlikte kendi etrafında 5 defa torsiyone olmuş ve nekrotik görünümdeydi. Torsiyone kitle detorsiyone edildi,yoğun nekrotik görünüm nedeni ile paraovaryan kisti ile birlikte ligasure yardımı ile sol salpenjektomi yapıldı.Post-operatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta 2. gününde taburcu edildi. Histopatolojik incelemede benign seröz kist, kronik non-spesifik inflamasyon, hemorojik infarkt; torsiyona sekonder olarak raporlandı.

Tartışma

Tubal torsiyon semptomları ve fizik muayene bulguları kolik vasıfta da olabilen karın ağrısı, zamanla birlikte peritoneal bulguların da gelişmesi sonucu bulantı ve bazen ateş dahil olmak üzere over torsiyonu için de benzerdir (1). Ayırıcı tanıda akut apandisit, over kistinin rüptür ya da torsiyonu, ektopik gebelik, pelvik enflamatuvar hastalık, endometriozis, leiomiyom dejenerasyonu, intestinal obstrüksiyon ya da perforasyon ve renal kolik düşünülmelidir(5).

Radyolojik tanı sınırlıdır. Sonuçta, tanı genellikle cerrahi girişim sırasında konulur. Bizim hastamızda da bu sayılan ayırıcı tanı unsurları dikkatle ekarte edildikten sonra adneks torsiyonu olabileceği düşünülmüştür. Tubal torsiyonun USG bulguları arasında tubal kalınlaşma, hematosalpenks ve adneksiyal kitle olabilir. USG ve magnetik rezonans görüntüleme de tanı için birlikte kullanılabilir(2,3).

Adneksiyel torsiyondan hastada USG ve BT görüntüleme esnasında kan akımı olmayan adneksiyel kitleye eşlik eden bilateral normal overlerin görülmesi, izole tuba torsiyonu tanısının koyulabilme şansını arttırmaktadır(1,2,3,4).

Akut batın tablosu olduğunda altta herhangi bir patoloji olmama ihtimali çok zayıftır(5).Özellikle adneksiyel alanlarda overler normal görünse bile bizim hastamızdaki gibi kistik bir oluşumun gözlenmesi durumunda şüpheci araştırma motivasyonunu hiç kaybetmemek gerekir.

Çok iyi bilinen bir gerçektir ki; torsiyon sonrası tespit edilememiş vakalar ilerleyen dönemlerde nekroz, pelvik abse ve ciddi yapışıklıklara yol açabilir. Bazı hastalarda da sepsis için bir odak teşkil edebilir ve tedavisi çok zor hale gelebilir(5)

Sonuç

Kadınlarda akut pelvik ağrının, hangi vasıfta olursa olsun dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Özellikle genç hastalarda ayırıcı tanıda İTT'nunda düşünülmesi hızlı müdahale şansı sağlayarak fertilitenin korunması açısından çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Harmon JC, Binkovitz LA, Binkovitz LE. Isolated fallopian tube torsion: sonographic and CT features. Pediatr Radiol 2008; 38(2):175-9.
2. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Ann Emerg Med 2001;38(2):156-9.
3.Bland SJ. Remarks on salpingitis and some of its effects. Lancet 1890; 136:1146–8.
4. Ghossain MA, Buy JN, Bazot M. CT in adnexal torsion with emphasis on tubal findings: correlation with US. J Comput Assist Tomogr 1994; 18(4): 619-25.
5.Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 150(1): 8-12.

Presentation ID / Sunum No= 109

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3976-1387

Pankreas Tümörlerinde Periarteriyel Divestment: Olgu Sunumu

Asst. Prof. Dr. Ahmet Cihangir Emral[1]

[1]*Atılım Üniversitesi*

Özet

Pankreas adenokarsinomu, dünya genelinde yüksek mortaliteye sahip maligniteler arasında yer almakta ve çoğu hasta tanı anında ileri evrede bulunmaktadır. Lokal ileri evredeki pankreas gövde tümörlerinde, özellikle arter invazyonu şüphesi olan olgularda cerrahi rezeksiyon zorlukları yaşanmaktadır. Arteriyel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon yüksek morbidite riski taşıması nedeniyle alternatif teknikler geliştirilmiştir. Bu olgu sunumunda, 58 yaşında erkek hastada kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetleriyle başvuru sonrası yapılan görüntülemede, pankreas gövdesinde 7 cm boyutunda solid kitle ve çölyak arter çevresinde invazyon şüphesi saptandı. Perkütan biyopsi ile pankreas adenokarsinomu tanısı konan hastaya yedi kür FOLFIRINOX neoadjuvan kemoterapi verildi. Kemoterapi sonrası yapılan değerlendirmede tümör lokal ileri evrede olup, cerrahide RAMPS (Radikal Antegrad Modüler Pankreatiko-Splenektomi) ve periarteriyel divestment tekniği tercih edildi. Divestment, arter duvarına zarar vermeden, tümörle ilişkili çevresel dokuların ayrılmasını sağlayarak mikroskobik tümör kalıntılarının temizlenmesine olanak tanır. Operasyon sorunsuz geçmiş, intraoperatif kanama sınırlı kalmış, postoperatif pankreatik fistül gelişmemiş ve hasta komplikasyonsuz taburcu edilmiştir. Patoloji raporuyla R0 rezeksiyon teyit edilmiştir. Bu olgu, neoadjuvan tedavi sonrası lokal ileri pankreas gövde tümörlerinde periarteriyel divestment tekniğinin, arteriyel rezeksiyona kıyasla daha düşük morbidite ile etkili ve güvenli bir cerrahi yöntem olduğunu desteklemektedir. RAMPS ile kombine edilen bu yaklaşım, onkolojik başarıdan ödün vermeden cerrahi morbidite riskini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas adenokarsinomu, Arteriyel divestment, Neoadjuvan tedavi

Giriş: Periampuller bölge; pankreas başı, duodenum, ampulla vateri ve distal safra kanalını içeren anatomik alanı tanımlar. Bu bölgedeki malignitelerin büyük bir kısmını pankreas kaynaklı kanserler oluşturur. Pankreas kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümler arasında yedinci sırada yer almaktadır.[1,2] İnsidansı ve mortalitesi yaşla birlikte artış göstermektedir. Pankreas malignitelerinin yaklaşık %85'inden fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Bu hastaların %80'inden fazlası tanı anında ileri evre ya da metastatik durumda olup cerrahi rezeksiyon için uygun değildir.[2]

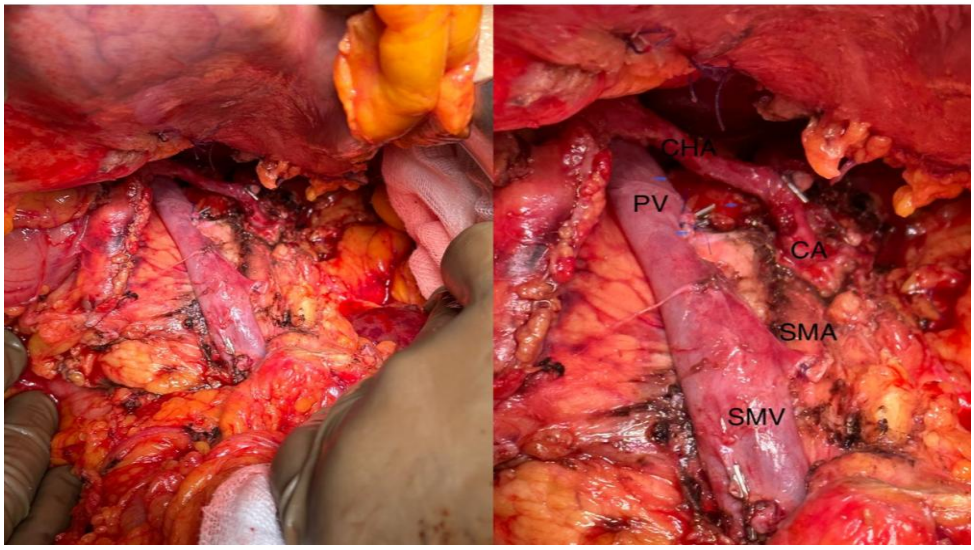
Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ile neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin katkısı sayesinde pankreas cerrahisinde morbidite ve mortalite oranları azalmış; buna bağlı olarak sağkalım süresi artmıştır.[3-5] Pankreas gövdesinin lokal ileri evre tümörleri; çölyak arter, superior mezenterik arter ve common hepatik arteri invaze edebilmektedir. Özellikle neoadjuvan kemoterapi (KT) sonrası lokal ileri pankreas kanseri olan hastalarda R0 rezeksiyonun sağlanabilmesi amacıyla, arteriyel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gibi yüksek morbidite riski taşıyan işlemler yerine, son yıllarda periarteriyel divestment (soyma) tekniği uygulanmaktadır.[6]

Bu çalışmada, lokal ileri evredeki pankreas gövde tümörü nedeniyle neoadjuvan KT sonrası RAMPS (radikal antegrad modüler pankreatiko-splenektomi) ve çölyak arter divestment uygulanan bir olgu sunulmaktadır.

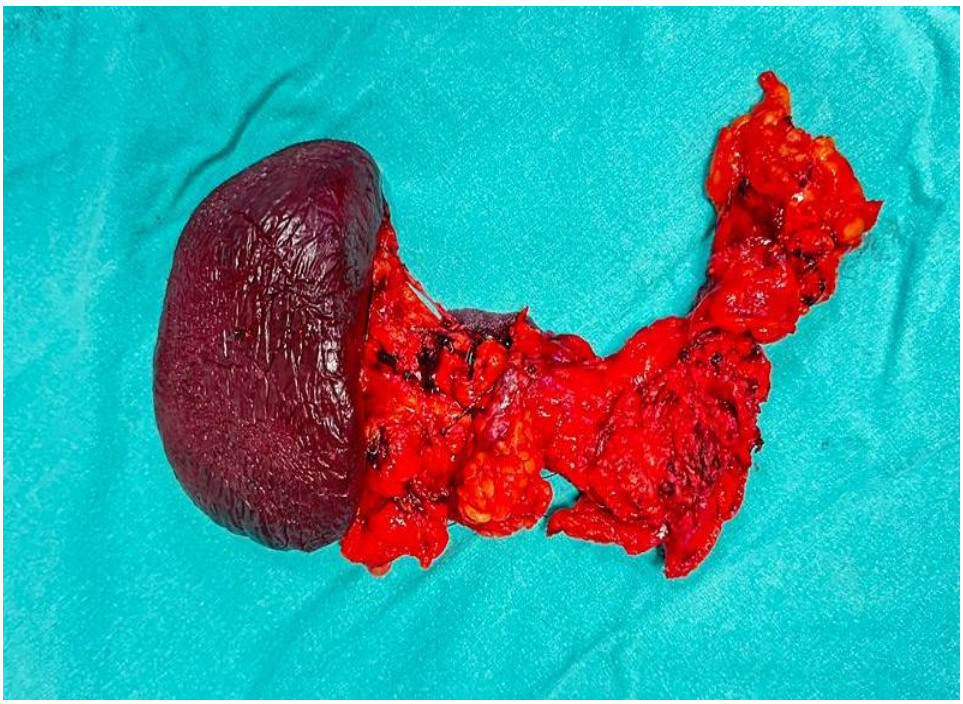
Olgu: Elli sekiz yaşında erkek hasta, son üç ay içinde yaklaşık 8 kg kilo kaybı yaşaması ve karın ağrısı şikâyetiyle dış merkeze başvurdu. Yapılan abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde, pankreas gövdesinde 7 cm boyutunda solid kitle ile peripankreatik yağ planlarında heterojenite saptandı. Görüntüleme bulguları, kitlenin çölyak arteri invaze ettiğini ortaya koydu. Perkütan biyopsi sonucu, hastada pankreas adenokarsinomu saptandı. Hastaya yedi kür FOLFIRINOX rejimi ile neoadjuvan KT uygulandı. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede hastalık, lokal ileri evrede pankreas gövde tümörü olarak değerlendirildi ve RAMPS + çölyak arter divestment uygulanmasına karar verildi.

Cerrahi sırasında pankreas, stapler kullanılarak kesildi. İntraoperatif kanama miktarı yaklaşık 450 cc olarak kaydedildi ve cerrahi esnasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Dren amilaz düzeyleri postoperatif 1., 3. ve 5. günlerde ölçüldü. Postoperatif takipte pankreatik fistül gelişmedi. Beşinci gün dreni çekilen hasta, herhangi bir morbidite gelişmeden taburcu edildi.

Postoperatif patolojik incelemesinde; pankreas adenokarsinomu (AdenoCa), cerrahi sınırlarda tümör izlenmemiş olup R0 rezeksiyonun sağlandığı belirlendi. Üç adet metastatik peripankreatik lenf nodu ile birlikte 18 adet reaktif lenf nodu görüldü. Hasta adjuvan tedavi planlaması amacıyla medikal onkolojiye konsulte edildi.



Resim 1: Arteriyel (çölyak arter-CA) divestment



Resim 2: Radikal antegrad modüler pankreatiko-splenektomi

Tartışma: Pankreas kanserinde uzun dönem prognozu; tümör boyutu, tümör derecesi, lenf nodu tutulumu, pozitif rezeksiyon sınırları ve CA 19-9 düzeyleri gibi çeşitli prognostik faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörlerin lokal rekürrens (LR) ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[7,8] Neoadjuvan tedavi sonrasında, tümör çevresinde oluşan desmoplastik reaksiyon nedeniyle canlı tümör dokusunun varlığı radyolojik olarak ayırt edilemeyebilir. Bu nedenle cerrahi sırasında, özellikle büyük damar invazyonu şüphesi bulunan olgularda, tümörle ilişkili dokuların dikkatli şekilde eksize edilmesi, R0 rezeksiyonun sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

Arteriyel divestment (soyma) tekniği, ilk olarak 2016 yılında Miao ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, tümörle ilişkili nörolenfatik yapıların arter duvarına zarar verilmeden ayrılmasına dayanmaktadır. Bu yöntem, özellikle neoadjuvan tedavi sonrasında damar duvarına gerçek invazyonun olmadığı ancak perivasküler alanda mikroskobik tümör kalıntılarının bulunabileceği durumlarda etkili bir cerrahi strateji olarak öne çıkmaktadır.[9]

Sunulan olguda, neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılan BT incelemesinde çölyak arter çevresindeki dokunun desmoplastik reaksiyon mu yoksa tümör invazyonu mu olduğu ayırt edilememiştir. Cerrahi sırasında uygulanan divestment tekniği sayesinde bu bölge güvenli şekilde eksize edilmiş ve R0 rezeksiyon sağlanmıştır.

Arteriyel divestment yönteminin onkolojik sonuçları, rezeksiyonsuz tedavi ya da doğrudan arteriyel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon ile karşılaştırıldığında net olarak ortaya konmamış olmakla birlikte; özellikle yüksek morbidite riski taşıyan arteriyel rezeksiyonlara alternatif olarak değerlendirilmektedir. Bilindiği üzere, pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) dahi yüksek hacimli merkezlerde %30–40 oranında morbiditeyle ilişkilidir. Arteriyel rezeksiyon gibi kompleks cerrahi girişimler ise bu oranı daha da artırmaktadır.[7,10,11]

Sunulan olguda, divestment tekniği kullanılarak arteriyel rezeksiyona gerek kalmadan R0 rezeksiyon sağlanmış ve hasta postoperatif dönemde herhangi bir morbidite gelişmeden taburcu edilmiştir. Bu sonuç, uygun hasta seçiminde divestment tekniğinin hem güvenli hem de etkili bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

Sonuç: RAMPS prosedürünün periarteriyel divestment yöntemiyle birlikte uygulanması, lokal ileri pankreas gövde tümörlerinde onkolojik etkinlikten taviz vermeden, arteriyel rezeksiyona ihtiyaç duyulmadan R0 rezeksiyon sağlanmasına olanak tanımaktadır.

Kaynaklar

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World J Oncol 2019 Feb; 10(1): 10-27. doi:10.14740/wjon1166
2. Emral AC, Türkmen Sarıyıldız G, Çetinkaya G, Kerem M. EFFECT OF COVID 19 PANDEMIC ON PANCREATIC CANCER SURGERY. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. Ocak 2024;56(3):164-167. doi:10.20492/aeahtd.1351744
3. Gugenheim J, Crovetto A, Petrucciani N. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. Updates Surg. 2022 Feb;74(1):35-42. doi: 10.1007/s13304-021-01186-1.
4. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet. 2011 Aug 13;378(9791):607-20. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
5. Müller P, Frey MC, Ruzza CM, Nickel F, Jost C, Gwerder C et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer: An Appraisal of the Current High-Level Evidence. Pharmacology 2021;106:143–153. doi: 10.1159/000510343
6. Kumar NAN, Palod A, Usman N, Ahmed S. Periarterial and Sub-adventitial Divestment Along with Triangle Operation and RAMPS for Pancreatic Body Cancer. Ann Surg Oncol. 2024 Jul;31(7):4688-4690. doi: 10.1245/s10434-024-15303-y. Epub 2024 May 7. PMID: 38714624.
7. Diener MK, Mihaljevic AL, Strobel O, et al. Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. Surgery. 2021 May;169(5):1019-1025. doi: 10.1016/j.surg.2020.08.030. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33032819.
8. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg. 2007 Mar;94(3):265-73. doi: 10.1002/bjs.5716. PMID: 17318801.
9. Miao Y, Jiang K, Cai B, et al. Arterial divestment instead of resection for locally advanced pancreatic cancer (LAPC). Pancreatology. 2016;16:S59.
10. Inoue Y, Saiura A, Yoshioka R, et al. Pancreatoduodenectomy with systematic mesopancreas dissection using a supracolic anterior artery-first approach. Ann Surg. 2015;262:1092e1101.
11. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2014;156: 591e600.

Presentation ID / Sunum No= 113

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8582-8322

Akut Karın Tablosu Oluşturmayan Nekrotik Çekal Volvulus Olgusu

Exp. Dr. Hüseyin Garip[1]

[1]*Nizip Devlet Hastanesi*

Özet

Giriş: Çekal volvulus, çekal fiksasyonun yokluğu nedeniyle terminal ileum ve çıkan kolonu içeren çekumun kendi ekseninde dönmesidir. Hastalığın prognozu çeşitli nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Laboratuvar bulguları tanı koymada yararlı olabilir, ancak tanısal değildir. Abdominal röntgenler sigmoid kolon volvulusu için tanısal iken çekal volvulus için daha az tanısaldır. Bu nedenle, bilgisayarlı tomografi (BT) torsiyonun yaklaşık yerini ayırt etmeye yardımcı olabilir. Abdominopelvik BT taraması, hastaların %90'ında çekal volvulus için tanısaldır. %10'unda intraoperatif çekal volvulus teşhisi konur. Hastanemize başvuran ve tip 2 çekal volvulus tanısı alan hasta olgu olarak sunulmuştur. Metod: Nizip devlet hastanesinde ameliyat edilen hastanın verileri hasta dosyasından ve hastane bilgi yönetim sistemindeki (HBYS) veri tabanından alınmıştır. Olgu: Aralıklı başlayan ve giderek şiddeti artan yaygın karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran 77 yaşındaki erkek hastada 3 gündür gerilemeyen karın şişkinliği şikayeti vardı. BT'de transvers kolonda dilatasyon ve ince barsakta hava sıvı seviyelenmeleri izlendi. Akut karın bulguları olmayan hasta 12 saat takip sonrası taşikardi, hipotansiyon, wbc artışı ve ateş gelişmesi üzerine ameliyata alındı. Çekal volvulus ve çekumda nekroz olduğu görüldü.sağ hemikolektomi+iliotransvers anostomoz yapıldı. Tartışma ve sonuç: Volvulus yüksek mortalite ve morbidite riski taşır. Erken teşhis ve tedavi edilemezse hızla barsak iskemisi, nekrozu ve perforasyonu gelişebilir. Klinik çalışmalar çekal volvulus tanısı konulan hasaların %23 ila %53'ü arasında değişen oranlarda daha önce batın cerrahisi geçirdiğini ve geçirilen batın cerrahisi sonrası gelişen yapışıklıkların çekal volvulusa zemin hazırladığını öne sürmüştür. Hastamızda ise yaklaşık 10 yıl önce apendektomi öyküsü mevcuttu. Çekal volvulus ve sonrası gelişen nekroza bağlı hastada akut karın bulguları gelişmeyebilmektedir. Laboratuvar ve radyografiler tanı koymada yardımcı olsa da altın standart tanı yöntemi abdominal tomografidir. BT %10 hastada tanı koyamamakta ve intraoperatif tanı koyulmaktadır. Bu nedenle ileus kliniği olan hastada şüphe halinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle net bir tanı konulamadığı durumlarda çekal volvulusunda akılda tutulması ve cerrahi eksplorasyondan kaçınılmaması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çekal Volvulus, İleus, Akut Karın

Giriş

Çekal volvulus, normal çekal fiksasyonun yokluğu nedeniyle terminal ileum ve çıkan kolonu içeren çekumun kendi ekseninde dönmesidir (1). Kolon volvulusu daha önce intestinal srangülasyon olarak adlandırılmış olup ilk olarak 1873 yılında rokitansky tarafından tanımlanmıştır (2). Çekal volvulus tüm intestinal obstrüksiyonların %1-1,5 ini ve volvulus ile ilişkili tüm intestinal tıkanıklıkların %11' ini oluşturan mekanik intestinal obstrüksiyonun nadir bir nedenidir (3). Hastalığın prognozu bağırsağın beslenme bozukluğuna, semptomların başlangıcı ile tanı ve tedavi arasındaki geçen zamana, eşlik eden komorbiditelerin varlığına ve hastanın yaşına göre değişebilmektedir (3). Bağırsak beslenme düzeyi ve gangren ortaya çıkışına bağlı olarak mortalitesi %10 ile %40 arasında değişebilmektedir (4). Hastalığın görülme sıklığı küresel olarak değişir ve genellikle "volvulus kuşağı" olarak adlandırılan Hindistan, Afrika ve Orta Doğu gibi bölgelerde biraz daha yüksek oranlar gözlenir (5). Çekal volvulus coğrafi bölge değişikliğine göre farklı yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Hindistan'da hastalar genellikle ortalama 33 yaşında başvururken, Batı ülkelerinde ortalama yaş 53'tür (4).

Peltrini ve ark. tarafından 3 farklı çekal volvulus tipi tanımlanmıştır (6).

- Tip 1: Bu çekal volvulus, çekumun uzun eksen boyunca saat yönünde aksiyel bükülmesi veya torsiyonu ile oluşur. Çekal volvulusun yeri sağ alt kadrandadır.
- Tip 2: Bu çekal volvulus, çekumun bir kısmının ve terminal ileumun bir kısmının bükülmesi veya dönmesi ile gelişir. Çekumun yeri ektopik bir yere (tipik olarak sol üst kadran veya sağ üst kadran) kayar ve ters bir yönelimde yeniden konumlanır. Tüm hastalarda olmamak kaydıyla genel olarak tip 2 çekal volvulus saat yönünün tersine bir bükülme ile meydana gelir.
- Tip 3: Bu çekal volvulus (çekal baskül olarak da bilinir) çekumun yukarı doğru katlanmasıdır. Tip 1 ve tip 2'deki gibi aksiyel dönme yoktur.

Aksiyal torsiyonu içeren tip 1 ve 2, tüm çekal volvuluslarin yaklaşık %80'ini oluşturur. Tip 3 çekal volvulus, çekal volvulusların kalan %20'sini oluşturur (1).

Çekal volvulus şikayetleri arasında; akut başlangıçlı yaygın karın ağrısı, kabızlık, obstipasyon, mide bulantısı ve kusma görülmektedir. Genellikle timpanik ve belirgin şekilde şişkin bir karın görülür ve distansiyon diğer bağırsak tıkanıklığı nedenlerinden daha belirgindir. Hastalığın şiddetine göre taşikardi, ateş, karında rebound ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen karın ağrısı görülebilmektedir. Nadir olarak görüldüğünden dolayı çekal volvulus tanısını koymak zordur (7). Laboratuvar bulguları tanı koymada yararlı olabilir, ancak tanısal değildir. Lökositoz seviyesi (sola kayma) veya metabolik asidoz, sistemik sepsis, bağırsak iskemisi veya peritoneal enfeksiyonu gösterebilir. Elektrolit anormallikleri, bağırsak tıkanıklığı ve kusma durumunda gelişebilir (1). Abdominal röntgenler sigmoid kolon volvulusu için tanısal iken çekal volvulus için daha az tanısaldır. Bu nedenle, bilgisayarlı tomografi (BT) torsiyonun yaklaşık yerini ayırt etmeye yardımcı olabilir. Abdominopelvik BT taraması, hastaların yaklaşık %90'ında çekal volvulus için tanısaldır. Hastaların yaklaşık %10'unda intraoperatif olarak çekal volvulus teşhisi konur (8). BT' de ileokolik damarlar etrafındaki mezenter torsiyonu, "girdap işareti" olarak tanımlanır ve çekal volvulusu teşhis etmek için patognomonik kabul edilir.

Çekal volvulus, teşhis edilmediği takdirde ölümcül sonuçlara yol açtığı ve cerrahi tek uygulanabilir tedavi seçeneği olduğu için, ayırıcı tanı düşünülürken bu klinik durumdan şüphelenilmelidir.

Hastanemize başvuran ve tip 2 çekal volvulus tanısı alan hasta olgu olarak sunulmuştur.

Metod

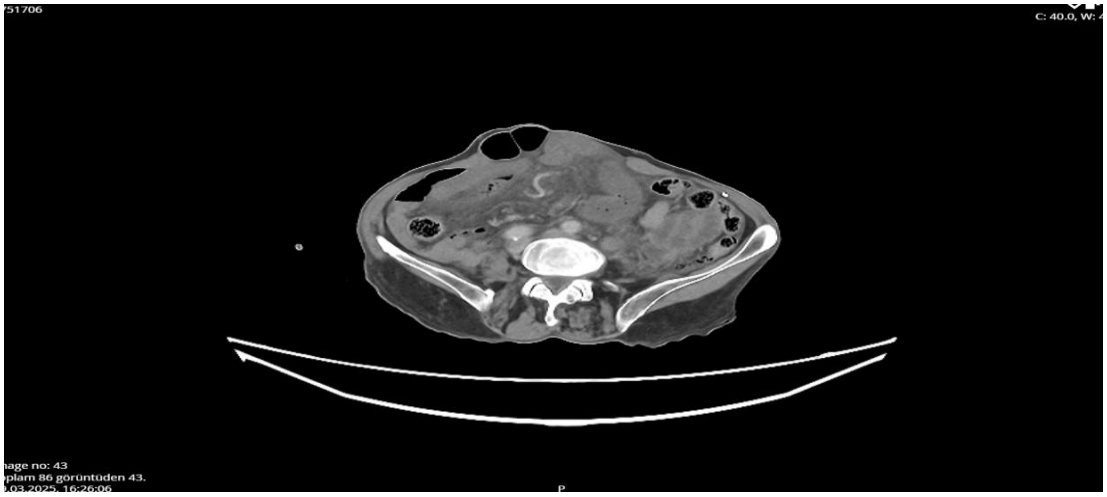
Nizip devlet hastanesinde ameliyat edilen hastanın verileri hasta dosyasından ve hastane bilgi yönetim sistemindeki (HBYS) veri tabanından alınmıştır.

Olgu

Son 10 gündür aralıklı bir ağrı olarak başlayan ve son günlerde sürekli ve şiddeti artan yaygın karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran 77 yaşındaki erkek hastada; son beş gündür iştahsızlık, idrar

çıkışında azalma ve dışkı ve gaz çıkarmada zorluk mevcuttu. Kusma şikayeti olmayan hastada son üç gündür gerilemeyen karın şişkinliği şikayeti vardı. Ayrıca hastada kilo kaybı veya rektal kanama öyküsü yoktu. Hastanın kronik kabızlık öyküsü mevcuttu. Hastada açık apendektomi, kolesistektomi ve umblikal herni operasyonu öyküsü mevcuttu. Ailede genetik bir bozukluk, barsak hastalığı veya malignite öyküsü yoktu.

Hastanın yapılan ilk fizik muayenesinde akut karın bulguları olmayıp karında orta derece distansiyon ve sağ üst kadranda hassasiyet mevcuttu. Bağırsak sesleri hipokinetik idi. Tansiyon arteriyel: 110/75 mmHg, nabız: 90, parmak oksijen satürasyonu %96 idi. Çalışılan ilk kan tetkiklerinde hemoglobin 11,5 g/dL, Wbc:10,1x10^3 /ml, %70 polimorf nötrofil (nötrofilik baskın lökositoz) ve arteriyel kan gazında pH: 7,39 olup normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri ve böbrek fonksiyon testleri gibi diğer kan inceleme testleri normal sınırlardaydı. Ayakta direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri olan genişlemiş bağırsak ansları görüldü. Hastaya çekilen kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi raporunda transvers kolonda dilatasyon ve yer yer ince barsakta hava sıvı seviyelenmeleri izlendi.



Resim 1. Bilgisayarlı tomografi aksiyel kesit

Hasta 12 saat boyunca oral kapalı şekilde takip edildi. Nazogastrik sonda ile dekompresyon ve intravenöz sıvı resüsitasyonu başlandı. Geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı. Lavman yapıldı. 12 saat sonra yapılan kontrol fizik muayenede akut karın bulgularının olmadığı sağ üst kadranda hassasiyetinin devam ettiği ve hastanın ağrısının hiç gerilemediği görüldü. Kontrol kan tetkiklerinde wbc:12x10^3/ml, %90 polimorf nötrofil (nötrofilik baskın lökositoz) ve arteriyel kan gazında pH: 7,25 olup metabolik asidoz mevcuttu. Tansiyon arteriyel: 100/60 mmHg, nabız: 110, parmak oksijen satürasyonu %95 idi. Hasta bulantısının daha da arttığını ifade ediyordu. Nazogastrik sondadan yaklaşık 500 cc safralı mide içeriği geleni mevcuttu. Gaz gaita çıkışı olmayan hastada taşikardi, takipne hipotansiyon ve ateş olması üzerine hastaya acil tanısal laparotomi kararı alındı. Ameliyat sırasında, terminal ileumu ve çekumu içeren çekal volvulus olduğu görüldü. Çekum aksiyal eksende saat yönünün tersine dört tam tur dönmüş durumda idi. Ayrıca çekum duvarı tamamen nekroze idi.



Resim 2. Çekal volvulus ameliyat görüntüsü

Çekum, sağ hipokondriumda yer alıyordu. Sağ hemikolektomi yapıldı ve bağırsak bütünlüğü primer ileotransvers anastomozla sağlandı. Hasta postoperatif 6. Günde şifa ile taburcu edildi. Histopatoloji raporu nekrotik bağırsak, iskemik değişiklikler, ileit, tiflit ve kolit ile fokal ülserasyonlar olarak raporlandı.

Tartışma ve sonuç

Çekal volvulus mekanik barsak obstrüksiyonunun nadir bir nedenidir (9). Barsak mezenterindeki dönme miktarına göre ve barsaktaki distansiyon seviyesine bağlı olarak etkilenen segmentte kan akışı engellenebilir ve iskemi gelişebilir. Volvulus yüksek mortalite ve morbidite riski taşır. Erken teşhis ve tedavi edilemezse hızla barsak iskemisi, nekrozu ve perforasyonu gelişebilir (10, 11). Üç farklı tip çekal volvulus olup en sık, vakaların yaklaşık %80 'i tip1 ve tip2 den oluşur. Tip 3 ise daha nadir görülür ve vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur (12). Bizim vakamızda görülen çekal volvulus tipi ise tip 2 çekal volvulus olarak sunulmuştur. Çekal volvulustan genellikle 40 ila 62 yaş arasındaki hastalar etkilenir (13). Literatürde altmış yaş altı kadınlarda daha sık gözlendiği saptanmış olup bu durum gebeliğe ve geçirilmiş pelvik cerrahilere bağlanmıştır. Çünkü pelvik cerrahinin çekumu daha hareketli hale getirebileceği veya çekumun etrafında dönebileceği yapışıklıklara yol açabileceği belirtilmiştir (11). Gebeliğin barsak mezosunu uzatabileceği ve bu nedenle de çekal volvulus ile gebeliğin yakın ilişki içinde olduğu belirtilmiştir (1). Bizim vakamızda hasta erkekti ve 77 yaşındaydı. Klinik çalışmalar çekal volvulus tanısı konulan hasaların %23 ila %53'ü arasında değişen oranlarda daha önce batın cerrahisi geçirdiğini ve dolayısı ile geçirilen batın cerrahisi sonrası gelişen yapışıklıkların çekal volvulusa zemin hazırladığını öne sürmüştür (4). Bizim hastamızda ise yaklaşık 10 yıl önce apendektomi öyküsü mevcuttu.

Kabızlık, mide bulantısı, şişkinlik, gaz gaita çıkaramama, kusma, karında kramp şeklinde ağrı çekal volvulusun semptomları arasındadır. Hareketli çekum sendromu olan hastalarda bu şikayetler kendiliğinden düzelebilir. Çekal volvulus gelişmiş ise sonrasında iskemi, nekroz ve perforasyon gelişebilir (12, 14). Bizim vakamızda çekum iskemik ve nekroze idi.

Laboratuar testleri çekal volvulus için sensitif ve spesifik değildir. Ancak hastalığın şiddeti ve derecesi hakkında bilgi verebilirler (13). Bizim hastamızda nötrofil hakimiyeti olan lökositoz tablosu mevcuttu. Abdominal radyografiler tanıda yardımcıdır fakat vakaların yaklaşık %60-70' inde tanı

koyabilmektedir. Radyografide çekum genişlemesi, karnın sağ tarafında hava-sıvı seviyesinin varlığı(bizim vakamızda sağ üst kadranda hava sıvı seviyesi görüldü), distal kolonda minimal miktarda gaz ve ‘’kahve çekirdeği işareti’’ görülebilmektedir (8, 15). Swenson ve arkadaşları kolon volvulusu olan 103 vakada karın röntgeninin tanı koyma oranını çekal volvulus ve sigmoid volvulusta sırası ile %42 ve %81 olarak saptamışlardır (16). Daha önceleri baryumlu lavman akut vakalarda %88 doğruluk oranına sahip olduğu bilindiği için kullanılsa da artık kullanılmamaktadır. Bunun yerine çekal volvulusta artık altın standart tanı metodu olarak abdominal bilgisayarlı tomogrdafi kullanılmaktadır. Tomografide ‘kuş gagası’, ‘girdap bulgusu’ ve ‘kahve çekirdeği’ bulgusu görülebilmektedir. Sınırlı başarı oranı, kolon perforasyonu riski ve başarısız redüksiyon sonrası cerrahi müdahaleyi geciktirme olasılığı nedeniyle, kolonoskopinin çekal volvulus için ilk tanı yaklaşımı veya tedavi olarak kullanılması, oldukça yetenekli bir hekim tarafından yapılmadığı sürece genellikle önerilmez (4). Abdominal bilgisayaralı tomografinin tanı koymadaki başarısı %90’ın üzerinde bulunmuştur (8, 14). Olgumuzda abdominal bt net bir sonuç vermese de çekal volvulus tanısı ameliyat ile konulmuştur.

Çekal volvulus için genel kabul erken cerrahi tedavinin tek ve en etkili tedavi olduğu yönündedir. Çekal volvulus için birçok cerrahi prosedür tercih edilebilmekle beraber en iyi tedavi laporoskopik veya açık sağ hemikolektomi ve iliotransvers anastomoz şeklindedir. Bu cerrahi prosedürde vakaların %70’inden fazlasında iyi sonuçlar görülmüştür. (3, 17). Çekopeksi yapılarak veya yapılmadan detorsiyon işlemi %60-70 rekürrens riskinden dolayı önerilmemektedir (3, 18). Kolonoskopi detorsiyon yüksek perforasyon ve rekürrens riski olduğundan önerilmemektedir (19). Cerrahi eksplorasyondan sonra çekal volvulus tanısı doğrulandığında öncelikle barsak canlılığı değerlendirilmelidir. Tüm canlı olmayan barsak segmentleri çıkarılmalıdır. Sağ hemikolektomi+iliotransvers anastomoz tüm gangrenöz veya perfore çekal volvulus durumlarında tercih edilen tedavidir. Hastanın operasyondaki durumuna bağlı olarak sağ hemikolektomi ve ileostomi birlikteliği de tercih edilebilecek tedavi seçeneğidir (20). Bizim vakamızda çekum gangrene ve nekroze idi ve sağ hemikolektomi+iliotransvers anastomoz uygulandı. Her hasta için en uygun cerrahi yaklaşımın, cerrahın becerisi, hastanın genel durumu, etkilenen bağırsakların durumu, ameliyat sırasında ortaya çıkabilecek olası komplikasyonlar ve volvulusun tekrarlama olasılığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak cerrah tarafından kararlaştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çekal volvulus erişkinlerde mekanik barsak obstrüksiyonunun nadir ve ölümcül alabilecek bir nedenidir. İskemi ve perforasyon riskinden dolayı mümkün olan en kısa sürede tanı ve tedavi edilmelidir. İleus kliniği olan hastada şüphe halinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle net bir tanı konulamadığı durumlarda çekal volvulusun akılda tutulması ve cerrahi eksplorasyondan kaçınılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Le C, Nahirniak P, Anand S, Cooper WS. Internet: StatPearls Publishing; 2022.
2. Zabeirou AA, Belghali H, Souiki T, Majdoub KI, Toughrai I, Mazaz K. Acute cecal volvulus: A diagnostic and therapeutic challenge in emergency: A case report. Annals of Medicine and Surgery. 2019;48:69-72.
3. Atamanalp SS, Ozogul B, Kisaoglu A. Cecal volvulus: a rare cause of intestinal obstruction. The Eurasian Journal of Medicine. 2012;44(2):115.
4. Consorti E, Liu T. Diagnosis and treatment of caecal volvulus. Postgraduate medical journal. 2005;81(962):772-6.
5. Alavi K, Poylin V, Davids JS, Patel SV, Felder S, Valente MA, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colonic volvulus and acute colonic pseudo-obstruction. Diseases of the Colon & Rectum. 2021;64(9):1046-57.
6. Peltrini R, Altieri G, Corcione F. “Whirl Sign” in Mesentero-Axial Cecal Volvulus. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2020;24:2379-82.
7. Mwita C, Muthoka J, Kanina P, Mulingwa P. Caecal volvulus in an adolescent African male: a case report and brief review of the literature. The Pan African Medical Journal. 2014;17:92.

8. Dane B, Hindman N, Johnson E, Rosenkrantz AB. Utility of CT Findings in the Diagnosis of Cecal Volvulus. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(4):762-6.
9. Solis Rojas C, Vidrio Duarte R, García Vivanco DM, Montalvo-Javé EE. Cecal volvulus: a rare cause of intestinal obstruction. Case Reports in Gastroenterology. 2020;14(1):206-11.
10. Al Khalifa A, Sedik A. Cecal Volvulus: A Report of a Challenging Case. Cureus. 2023;15(9).
11. Mohamed AA, Alharbi M, Alrashidi I, Mohamed S. Cecal volvulus a rare cause of intestinal obstruction. A case report. Cureus. 2022;14(10).
12. Delabrousse E, Sarlième P, Sailley N, Aubry S, Kastler BA. Cecal volvulus: CT findings and correlation with pathophysiology. Emergency radiology. 2007;14:411-5.
13. Sikakulya FK, Kiyaka SM, Masereka R, Onyai P, Okedi XF, Anyama P. Cecal volvulus in an adult male: a rare cause of intestinal obstruction: a case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2021;85:106186.
14. Rosenblat JM, Rozenblit AM, Wolf EL, DuBrow RA, Den EI, Levsky JM. Findings of cecal volvulus at CT. Radiology. 2010;256(1):169-75.
15. Le CK, Nahirniak P, Qaja E. Cecal Volvulus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

16. Swenson BR, Kwaan MR, Burkart NE, Wang Y, Madoff RD, Rothenberger DA, et al. Colonic volvulus: presentation and management in metropolitan Minnesota, United States. Diseases of the colon & rectum. 2012;55(4):444-9.
17. Katoh T, Shigemori T, Fukaya R, Suzuki H. Cecal volvulus: report of a case and review of Japanese literature. World journal of gastroenterology: WJG. 2009;15(20):2547.
18. Habre J, Sautot-Vial N, Marcotte C, Benchimol D. Caecal volvulus. The American Journal of Surgery. 2008;196(5):e48-e9.
19. Kapadia MR. Volvulus of the small bowel and colon. Clinics in colon and rectal surgery. 2017;30(01):040-5.
20. Hasbahceci M, Basak F, Alimoglu O. Cecal volvulus. Indian Journal of Surgery. 2012;74:476-9.

Presentation ID / Sunum No= 43

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-6715-6461

Hayvan Yemlerinde Mikotoksin Detoksifikasyonu: Adsorbanlar ve Modifiye Ediciler

Researcher Caner Fevzi Sezer[1], Researcher Habip Muruz[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi
**Corresponding author: Caner Fevzi Sezer*

Özet

Mikotoksinler, Fusarium, Aspergillus ve Penicillium gibi filamentli mantarlar tarafından üretilen ikincil metabolitlerdir ve hayvan sağlığı ile gıda güvenliği açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu toksinler yem materyallerinde yaygın olarak bulunmakta ve subklinik düzeylerde bile performans kaybı, bağışıklık baskılanması ve üretim azalmasına neden olabilmektedir. Aflatoksin B1 (AFB1), okratoksin A (OTA), deoksinivalenol (DON), zearalenon (ZEA), fumonisin (FUM) ve T-2 toksini en önemli mikotoksinler arasında yer almaktadır. Konvansiyonel önlemlerle bu toksinlerin oluşumunu tam anlamıyla engellemek mümkün olmadığından, yemlere mikotoksin detoksifiye edici katkı maddelerinin eklenmesi günümüzde yaygın olarak uygulanan bir stratejidir. Bu katkı maddeleri bağlayıcılar (adsorbanlar) ve modifiye ediciler olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bağlayıcılar, kil mineralleri, maya hücre duvarları ve diğer organik maddeler gibi bileşenlerden oluşur ve toksinleri gastrointestinal sistemde adsorbe ederek emilimlerini engeller. Modifiye ediciler ise mikrobiyal enzimler veya mikroorganizmalar aracılığıyla mikotoksinleri daha az toksik bileşiklere dönüştürmeyi amaçlar. Bu derlemede, farklı mikotoksin türleri, toksik etkileri, bağlayıcı ve modifiye edici katkı maddelerinin yapısı, etkinliği ve güvenliği incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Mikotoksin, Mikotoksin bağlayıcı, Mikotoksin modifiye edici, Hayvan yemi güvenliği

Mycotoxin Detoxification in Animal Feeds: Adsorbents and Modifiers

Abstract

Mycotoxins are defined as secondary metabolites produced by filamentous fungi such as Fusarium, Aspergillus and Penicillium, and they pose a serious threat to animal health and food safety. These toxins are prevalent in feed materials and, even at subclinical levels, can result in a loss of performance, immunosuppression and reduced production. Aflatoxin B1 (AFB1), ochratoxin A (OTA), deoxynivalenol (DON), zearalenone (ZEA), fumonisin (FUM) and T-2 toxin are considered to be among the most significant mycotoxins. It is not feasible to entirely prevent the formation of these toxins through conventional measures. Consequently, the addition of mycotoxin detoxifying additives to feeds is a widely applied strategy in the present day. These additives can be categorised into two primary classifications: binders (adsorbents) and modifiers. Binders are composed of components such as clay

minerals, yeast cell walls and other organic substances, and they adsorb toxins in the gastrointestinal tract, thereby preventing their absorption. The function of modifiers is to convert mycotoxins into less toxic compounds through the action of microbial enzymes or microorganisms. This review provides an analysis of the structural characteristics, toxic effects, and safety and efficacy of binding and modifying additives of various mycotoxins.

Keywords: Mycotoxin, Mycotoxin binder, Mycotoxin modifier, Animal feed safety

Giriş

Mikotoksinler, *Fusarium, Aspergillu*s ve *Penicillium* gibi filamentli mantarlar tarafından hasattan önce, hasat sırasında veya uygunsuz depolama koşullarında üretilen ikincil metabolitlerdir. Bu bileşikler, hem hayvan hem de insan sağlığı açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Günümüzde 400'den fazla doğal mikotoksin tanımlanmış olsa da, bunlardan sadece altı tanesinin insanlar ve hayvanlar için ciddi sağlık tehditleri oluşturduğu belirlenmiştir: aflatoksinler (AF), okratoksin A (OTA), fumonisinler (FUM), deoksinivalenol (DON, vomitoksin), zearalenon (ZEA) ve T-2 toksini (T-2) (Arroyo-Manzanares ve ark., 2019).

Mikotoksin oluşumu, coğrafi ve iklimsel farklılıklara bağlı olarak değişiklik gösterse de, bu toksinlere maruz kalma dünya genelinde yaygındır. Ayrıca, farklı coğrafi bölgeler, farklı mikotoksin türlerine karşı değişen düzeylerde duyarlılık göstermektedir. Örneğin, sıcak ve nemli iklimlerde aflatoksin oluşumu daha yaygınken, ılıman iklimlerde Fusarium türlerinin oluşturduğu mikotoksinlerin görülme riski artmaktadır (Gruber-Dorninger ve ark., 2019). Tek bir mantar türü ya da birden fazla tür, aynı yem içinde birden fazla mikotoksin üretebilir ve bu durum çoklu mikotoksin kontaminasyonuna yol açabilir (Avantaggiato ve ark., 2007). Bu nedenle hayvanların yalnızca tek bir mikotoksine değil, mikotoksin karışımlarına maruz kalma olasılığı yüksektir ve bu durum, sağlık açısından daha ciddi tehditler oluşturabilir (Stoev, 2015). Örneğin, mısır örneklerinde en yaygın kirleticinin FUM (%80) olduğu, bunu DON (%67) ve ZEA (%44) izlediği rapor edilmiştir (Gruber-Dorninger ve ark., 2019). Ayrıca, karma yemlerde çok sayıda hammaddenin bir araya gelmesi, birden fazla mikotoksinle kontaminasyon riskini daha da artırmaktadır. Aflatoksin B1 (AFB1) ile OTA'nın ya da DON ile ZEA'nın birlikte bulunması gibi çok sayıda mikotoksin kombinasyonu literatürde bildirilmiştir (Sergent ve ark., 2008).

Ürün rotasyonu, fungusit uygulamaları, ısı veya kimyasal işlemler ve uygun depolama gibi geleneksel yöntemler, mikotoksin oluşumunu ve etkilerini tamamen ortadan kaldırmak için genellikle yeterli olmamaktadır. Bu nedenle, mikotoksinlerin zararlı etkilerini azaltmaya yönelik alternatif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (Jard ve ark., 2011). Günümüzde, mikotoksin detoksifikasyonu amacıyla yeme özel katkı maddelerinin, özellikle mikotoksin bağlayıcıları ve modifiye edicilerin ilavesi, en yaygın kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir (Kolosova ve Stroka, 2011; Čolović ve ark., 2019). Bu derlemenin amacı, yemlere katılan mikotoksin adsorbanları (bağlayıcılar) ve modifiye edicilerin yapısını, etkinliklerini ve kullanım güvenliğini değerlendirmektir.

Toksik Etkiler

Mikotoksinler, karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere sindirim sistemindeki mikroorganizmalar tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, hayvanların dışkılarıyla attığı ya da dokularında biriken mikotoksin kalıntılarının kimyasal yapıları ve buna bağlı toksisiteleri, ana bileşikten farklılık gösterebilir. Hayvanların yem yoluyla mikotoksinlere maruz kalması; yem tüketiminin azalması, büyüme performansının düşmesi, üreme başarısının azalması, bağışıklık sisteminin baskılanması gibi olumsuz etkilere neden olur. Ayrıca bu bileşikler; kanserojen, mutajenik, teratojenik, nörotoksik, hemorajik etkiler ile karaciğer ve böbrek hasarına yol açabilir (Huwig ve ark., 2001).

Ruminantlar, mikotoksinlerin zararlı etkilerine karşı monogastrik hayvanlara kıyasla daha toleranslıdır. Bu durum, rumen mikroflorasının mikotoksinleri kısmen detoksifiye etme yeteneğine bağlanmaktadır. Ancak yüksek yem tüketimine sahip süt sığırlarında, sindirim süresinin kısalması nedeniyle mikotoksinlerin rumende yeterince detoksifiye edilemeden ince bağırsağa geçme riski

artmakta ve bu durum hayvanları mikotoksikoz gelişimine karşı daha hassas hale getirmektedir (Nährer, 2015; Seglar, 2024).

Mikotoksinlerin oluşturduğu tehlike yalnızca hayvan sağlığı ve performansıyla sınırlı değildir; bu toksinler, hayvansal ürünlerde (et, süt, yumurta) birikerek insanlara da geçebilir. Kontamine yemlerle beslenen hayvanlardan elde edilen ürünlerin tüketilmesi, gıda zinciri aracılığıyla insan sağlığı üzerinde ciddi tehdit oluşturabilir. Bu nedenle, hem bitkisel hem de hayvansal kökenli gıdalardaki mikotoksin düzeylerine ilişkin endişeler giderek artmaktadır.

Mikotoksinlerin yemlerde sıkça bulunması ve hayvanlar üzerindeki belirgin toksik etkileri sebebiyle Avrupa'da yasal düzenlemeler yapılmıştır. Avrupa Komisyonu (EC, 2003), hayvan yemlerinde aflatoksin B1 için tüm yem materyallerinde maksimum 0,02 mg/kg düzeyini belirlemiştir. Diğer yem maddeleri için bu sınırlar 0,005 ila 0,02 mg/kg arasında değişmektedir. Bunun yanında, Avrupa Komisyonu tarafından DON, ZEA, OTA, FUM (B1 + B2), T-2 ve HT-2 toksinlerine ilişkin rehber değerler yayımlanmıştır (EC, 2006). Bu toksinlerden T-2 ve HT-2 dışındakiler için belirli tavsiye sınırları tanımlanmıştır.

Mikotoksin Detoksifiye Ediciler

Mikotoksin detoksifiye ediciler, esas olarak hayvan yemlerine eklenen katkı maddeleri olup, mikotoksinlerin hayvan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmayı veya sindirim sistemi içerisindeki aktivitelerini baskılayarak zararlarını önlemeyi amaçlamaktadır (Jard ve ark., 2011). Bu katkı maddeleri, teknolojik yem katkı maddeleri sınıfına girmekte olup, 386/2009/EC sayılı Avrupa Komisyonu Yönetmeliği'nde şu şekilde tanımlanmaktadır:

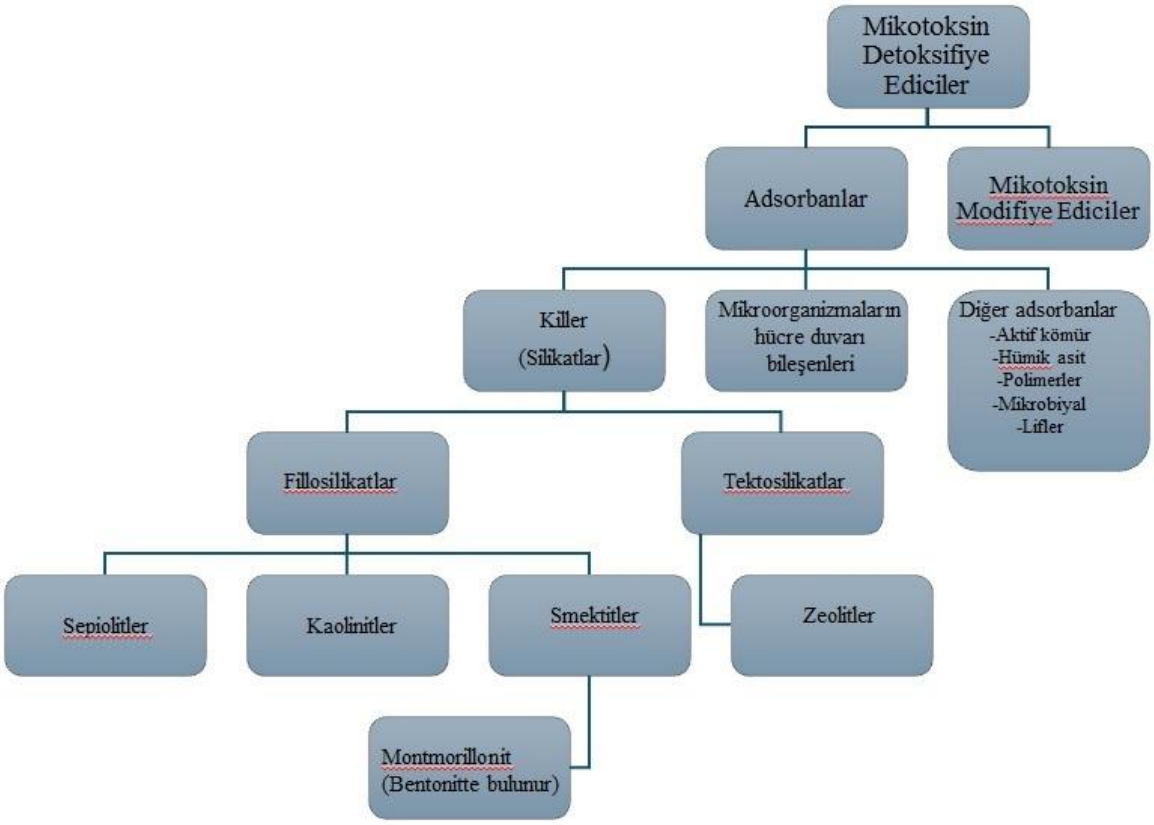
“Yemdeki mikotoksin bulaşmasını azaltmak amacıyla kullanılan; mikotoksinlerin emilimini engelleyen veya azaltan, atılımını artıran ya da toksik etkilerini değiştiren maddeler.” (EC, 2009a).

Bu sınıftaki katkı maddeleri, etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılmaktadır:

1-Mikotoksin bağlayıcılar (adsorbanlar)

2-Mikotoksin modifiye ediciler (biyotransformasyon yoluyla etki edenler)

Mikotoksin bağlayıcılar, gastrointestinal sistemde mikotoksinleri yüzeylerine adsorbe ederek sistemik emilimlerini engelleyen, emilmeyen maddelerdir. İdeal koşullarda, bu bağlayıcılar mikotoksinlerle kompleks oluşturarak dışkı yoluyla vücuttan atılır. Bu gruba giren maddeler genellikle çeşitli kil mineralleri (örneğin bentonit, sepiolit, zeolit) ya da maya türevlerinden oluşur. Mikotoksin modifiye ediciler ise, mikotoksinlerin kimyasal yapısını parçalayarak ya da onları daha az toksik metabolitlere dönüştürerek etkisiz hale getiren katkı maddeleridir. Bu biyotransformasyon işlemi, özel enzimler veya bu enzimleri salgılayan mikroorganizmalar tarafından gerçekleştirilir (Kolosova ve Stroka, 2011).Bu katkı maddeleri, özellikle mikotoksinlerin yaygın olduğu yem bileşimlerinde hayvan sağlığını korumak adına önemli bir biyogüvenlik önlemidir. Ancak etkinliklerinin yem tipi, hayvan türü, mikotoksin profili ve doz gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır.



Şekil. Etkilerine göre mikotoksin detoksifiye edicilerin sınıflandırılması

Mikotoksin Adsorbe Eden Katkı Maddeleri

Mikotoksin bağlayıcılar, mikotoksinlerin hayvan sağlığı üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak amacıyla yemlere ilave edilen yem katkı maddeleridir. Mikrobiyal adsorban detoksifikasyonu, hayvanın gastrointestinal kanalında mikroorganizmaların mikotoksinleri yüzeylerine adsorbe ederek kompleks oluşturmaları ve bu komplekslerin dışkı ile atılması esasına dayanır. Bu mekanizma sayesinde mikotoksinlerin biyoyararlılığı azaltılarak toksisite engellenmiş olur (Luo ve ark., 2020). Mikotoksin bağlayıcı olarak kullanılan maddeler çoğunlukla çeşitli kil mineralleridir; ancak bunun yanı sıra maya hücre duvarları, aktif karbon ve hümik asit gibi organik kaynaklı bileşikler de kullanılmaktadır (Stoev, 2015). Adsorban etkinliği; bağlayıcı maddenin yüzey alanı, yük dağılımı ve gözenek boyutu ile mikotoksinlerin polaritesi, yük dağılımı ve moleküler yapısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (Kabak ve ark., 2006). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), mikotoksin bağlayıcıların sadece etkinlik açısından değil, aynı zamanda güvenlik yönünden de değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (EFSA FEEDAP Paneli, 2010). Güvenlik değerlendirmeleri kapsamında, bu maddelerin vitaminler, besin maddeleri ve veteriner tıbbi ürünleri gibi yem içerisinde bulunan diğer bileşenleri spesifik olmayan şekilde adsorbe edebilme potansiyeli dikkate alınmalıdır. Bu durum, özellikle mikotoksin bağlayıcıların eş zamanlı olarak ilaçlarla kullanılması durumunda önemli etkileşimlere yol açabilir. Veteriner tıbbi ürünlerin kil bazlı bağlayıcılara adsorpsiyonu üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olsa da, literatürde bazı etkileşimler bildirilmiştir. Özellikle makrolid grubu antibiyotiklerden tilmikosin (Shryock ve ark., 1994) ve tilozin (Devreese ve ark., 2012) ile bu tür bağlayıcı maddeler arasında adsorpsiyona bağlı etkileşimler gözlemlenmiştir.

1. Killer

Killer, tanecik boyutu ≤ 2 µm olan ve kimyasal olarak silikatlar veya aluminosilikatlardan oluşan doğal adsorbanlardır. Bu silikatlar genel olarak tektosilikatlar ve fillosilikatlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Zeolitler tektosilikatlar arasında yer alırken, fillosilikatlar grubunda smektitler, sepiolitler ve kaolinitler gibi kil mineralleri bulunmaktadır. Smektitler grubundaki en önemli minerallerden biri olan

montmorillonit, çoğunlukla bentonit içinde bulunur. De Mil ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, Belçika ve Hollanda'da ticari olarak temin edilebilen 27 mikotoksin bağlayıcı ürün toplanarak karakterize edilmiştir. Bu ürünlerin büyük çoğunluğunun smektit grubu killerden oluştuğu ve bazılarının ayrıca sepiolit, zeolit, feldispat ve kaolin içerdiği bildirilmiştir. Adsorpsiyon mekanizması, killerdeki değiştirilebilir katyonlarla mikotoksinler arasında oluşan hidrojen bağları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Phillips ve ark., 2006; Deng ve ark., 2010). Aflatoksinler (AF) gibi iyonik yüke sahip mikotoksinler, bentonit, illit, zeolit ve kaolin gibi kil mineralleri tarafından yemden %90'ın üzerinde bir verimlilikle uzaklaştırılabilir (Hart, 2014). Ancak T-2 toksinleri, okratoksin A (OTA), deoksinivalenol (DON) ve fumonisinler (FUM) gibi mikotoksinler için bu killerin bağlayıcı etkileri genellikle sınırlıdır (Stoev, 2015).

Montmorillonit, organik maddeleri hem dış yüzeyinde hem de katmanlar arası (interlaminar) boşluklarda adsorbe edebilen katmanlı bir silikat yapıya sahiptir (Ramos ve ark., 1996). Bu mineral, oktahedral alüminyum ve tetrahedral silikon katmanlarının oksijen atomlarıyla koordine olmasıyla oluşan bir filosilikattır. Son yıllarda geliştirilen modifiye montmorillonit nanokompozitler (MMN), daha geniş yüzey alanı, artan gözeneklilik, yüksek aktif bölge yoğunluğu ve güçlü katyon değişim kapasitesi gibi avantajlara sahiptir. Bu özellikler sayesinde adsorpsiyon verimliliği önemli ölçüde artırılmıştır (Boudergue ve ark., 2009).

Bentonit, esas olarak montmorillonit (%≥70) içeren ve volkanik külden elde edilen bir kil türüdür. Montmorillonit içeriği nedeniyle bentonitler şişme özelliği gösterir ve tiksotropik jel oluştururlar (Boudergue ve ark., 2009). Bentonitin mikotoksin bağlayıcı olarak kullanılabilmesi için belirli kriterleri karşılaması gerekir: X-ışını difraksiyonu (XRD) ile belirlenen en az %70 smektit içeriği bulunmalı; feldispat ve opal oranı %10'u, kalsit ve kuvars ise %4'ü geçmemelidir. Topaklanmayı önleyici ya da peletleme ajanı olarak kullanımlarda bu sınırlamalar daha gevşektir ve en az %50 smektit içeriği yeterli kabul edilir.

Avrupa Birliği'nde, şu ana kadar sadece **AFB1 bağlayıcı** olarak bentonit onay almıştır (EFSA, 2015). Genellikle yemlere 1–2,5 g/kg oranında katılan bentonit, AFB1 bağlamak amacıyla ruminantlar, kanatlılar ve domuzlar için 20 g/kg'a kadar kullanılabilmektedir (EFSA, 2013). Ayrıca bentonit, peletleme ajanı veya topaklanmayı önleyici katkı maddesi olarak da kullanılır ve bu amaçla da 20 g/kg'a kadar izin verilmektedir.

Hidrate sodyum kalsiyum alüminosilikat (HSCAS), mineral kil grubu içinde en fazla araştırılmış mikotoksin bağlayıcılardan biridir. Bu madde, doğal olarak bulunan ve ısıyla işlem görmüş bir kalsiyum montmorillonit formudur ve yemlerde yaygın olarak topaklanmayı önleyici katkı maddesi olarak kullanılır (Wang ve ark., 2008). %0,5–2 oranında yeme katıldığında aflatoksinlere karşı etkili bir selektivite gösterir. Ancak, ZEA, DON, T-2 toksini ve OTA gibi diğer mikotoksinlerin toksisitesini önlemede sınırlı etkisi olduğu için çoklu mikotoksin kontaminasyonuna karşı yeterli koruma sağlayamaz (Phillips, 1999).

Zeolitler, SiO_4 ve AlO_4 tetrahedronlarının birbirine bağlanmasıyla oluşan kristal yapılara sahip volkanik kökenli adsorbanlardır. Gözenekli yapıları, sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi büyük katyonların değişimine olanak tanır. Su, kristal yapıyı bozmadan zeolitten ayrılabilir ve tekrar absorbe edilebilir. Mikotoksinlerle yüzey ve gözenek etkileşimleri yoluyla bağ kurarlar (Boudergue ve ark., 2009). Ancak, birden fazla mikotoksini bağlama etkinlikleri sınırlı kalmaktadır (EFSA, 2010).

Klinoptilolit, doğal bir zeolit türü olup sulu çözeltilerden ağır metallerin adsorpsiyonunda kullanılır (EC, 2009b). Zeolit ve klinoptilolit için aflatoksin bağlama dozu 2,5 mg/kg olarak belirtilmiştir (Grenier ve Applegate, 2013).

2. Mikroorganizmaların Hücre Duvarı Bileşenleri

İkinci nesil adsorbanlar, mikroorganizmaların hücre duvarı bileşenlerinden yararlanılarak geliştirilmiştir. Bu grupta yer alan **glukomannan**, bağırsak mikroorganizmaları tarafından sindirilemeyen yaygın bir adsorbandır. Glukomannan, hayvanlarda toksik maddeleri ve zararlı patojenik mikroorganizmaları etkin bir şekilde adsorbe etme kapasitesine sahiptir. Özellikle esterleştirilmiş glukomannan, geniş spektrumlu bir mikotoksin bağlayıcı olarak öne çıkmakta ve sırasıyla aflatoksinler

(AF) %95, zearalenon (ZEN) %75, fumonisinler (FB) %59 ve deoksinivalenol (DON) %12 oranında bağlanma etkinliği göstermektedir (Aly ve ark., 2004; Daković ve ark., 2007).

Maya hücre duvarlarında bulunan **β-D-glukan zincirlerinin**, özellikle ZEN gibi mikotoksinleri etkili şekilde inaktive ettiği gösterilmiştir (Yiannikouris ve ark., 2004; 2014). Ayrıca, mineral kil ve maya hücre duvarı kombinasyonlarının kullanıldığı **in vitro** çalışmalarda, aflatoksinler, ZEN ve fumonisinler için önemli ölçüde artmış bağlanma kapasiteleri gözlenmiştir. Ancak aynı kombinasyonların DON, okratoksin A (OTA) ve T-2 toksinine karşı adsorpsiyon kapasiteleri nispeten düşüktür (< %60) (Howes ve ark., 1999). Maya kökenli mikotoksin bağlayıcılar, Avrupa Birliği mevzuatında genellikle yem bileşeni olarak sınıflandırıldıkları için bu ürünler için belirlenmiş maksimum kullanım seviyeleri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Grenier ve Applegate (2013), maya hücre duvarı bazlı bağlayıcılar için aflatoksin bağlama kapasitesine yönelik olarak 2 mg/kg doz önerisinde bulunmuştur.

3. Diğer Adsorbanlar

Kil mineralleri ve maya türevlerine ek olarak, mikotoksinleri adsorbe etme amacıyla çeşitli diğer maddeler de kullanılmaktadır. Mikotoksinlerin detoksifikasyonu için kullanılan inorganik adsorbanlara alternatif olarak; **laktik asit bakterileri (LAB), diyet lifleri, sentetik polimerler** (kolestiramin, polivinilpirolidon), **aktif karbon ve humik maddeler** öne çıkmaktadır.

Aktif karbon, genel bir adsorban olarak sulu ortamlarda geniş yüzey alanı ve yüksek adsorpsiyon kapasitesi ile dikkat çeker. Ancak etkinliği mikotoksin türüne göre değişkenlik gösterebilir. Özellikle kümes hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, aktif karbonun aflatoksinleri bağlama kapasitesinin kil bazlı bağlayıcılara kıyasla daha düşük olabileceği bildirilmiştir. Buna karşılık, **ZEN** ve **DON** bağlama potansiyeli çeşitli araştırmalarda doğrulanmıştır (Sabater-Vilar ve ark., 2007; Liu ve ark., 2011). Aktif karbon için önerilen aflatoksin bağlama dozu 2 mg/kg yemdir (Grenier ve Applegate, 2013).

Hümik asit, organik maddenin biyolojik olarak parçalanması sonucu oluşan doğal bir bileşiktir. Geniş bir moleküler bağlanma kapasitesine sahiptir (Sabater-Vilar ve ark., 2007), ancak mikotoksin adsorpsiyon etkinliği konusunda yeterli sayıda bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Kolestiramin, çözünmeyen bir **dörtlü amonyum anyon değişim reçinesi** olup, anyonik bileşenlere karşı yüksek bağlanma afinitesi gösterir (Underhill ve ark., 1995). **Polivinilpirolidon (PVP)** ise yüksek polariteye sahip, amfoterik bir sentetik polimerdir. Hem kolestiramin hem de PVP, mikotoksin bağlayıcı özelliklerini **in vitro** ve **in vivo** koşullarda göstermiştir (Huwig ve ark., 2001). Kolestiramin özellikle zearalenon ve okratoksin A'ya karşı yüksek bağlanma afinitesi göstermektedir (Avantaggiato ve ark., 2004). Ancak bu polimerlerin yaygın kullanımı, yüksek maliyet nedeniyle sınırlıdır.

Mikronize lifler, buğday, arpa, yulaf gibi tahıllardan veya bezelye kabukları, elma ve bambu gibi çeşitli bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir. Bu lifler temel olarak **selüloz, hemiselüloz ve lignin** içerir. Mikronize lifler; **ultra ince (<100 µm)** ve **daha az ince (>100 µm)** fraksiyonlar halinde sınıflandırılabilir (Aoudia ve ark., 2009). Lif bazlı bu maddeler, mikotoksinleri fiziksel olarak adsorbe edebilecek potansiyele sahip doğal alternatifler arasında yer almaktadır.

Mikotoksin Modifiye Ediciler

Modifiye ediciler, mikrobiyolojik kökenli olup mikotoksinlerin kimyasal yapısını daha az toksik veya toksik olmayan bileşiklere dönüştürmeyi amaçlar. Bu mikotoksin yıkımı, hedef mikrobiyal enzimler veya enzim preparatları aracılığıyla da gerçekleştirilebilir. Bağırsak mikrobiyotası ile mikotoksinler arasındaki etkileşimler, bazı hayvanlarda mikotoksin toksisitesine karşı koruyucu bir etki gösterebilir. Bu koruyucu etki genellikle mikotoksinlerin daha az toksik bileşiklere dönüşmesi veya bağırsak/ruminal emiliminin azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, mikotoksin bozunumunu desteklemek amacıyla, son zamanlarda bazı hayvanların sindirim mikroflorasından türetilen probiyotik suşlarının geliştirilmesine başlanmıştır (Stoev, 2024).

Enzimler, özellikle okratoksin A (OTA) yıkımı için de kullanılmaktadır. Tripsin, α-kimotripsin ve karboksipeptidaz A gibi proteolitik enzimlerin OTA'yı ilk kez 1969 yılında hidrolize ettiği bildirilmiş olup, bu enzimler arasında karboksipeptidaz A'nın en etkili olduğu bulunmuştur (Pitout, 1969). Ancak genel olarak, enzimlerin aflatoksinler (AF), zearalenon (ZEA), deoksinivalenol (DON) veya

fumonisinler (FUM) gibi mikotoksinlerin parçalanmasında çok etkili olmadığı saptanmıştır (Scudamore ve Banks, 2004).

Bakteriler, aktinobakteriler, filamentli mantarlar ve mayalar gibi çeşitli mikroorganizmaların OTA'yı parçalama veya adsorbe etme kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Bazı aktinobakteriler, OTA'yı parçalamanın yanı sıra bu mikotoksini adsorbe edebilmekte veya biyosentezini inhibe edebilmektedir. Ayrıca, Lactobacillus suşları ve probiyotik Saccharomyces cerevisiae mayasının, "in vitro" koşullarda aflatoksin B1 (AFB1) detoksifikasyonuna yol açtığı rapor edilmiştir (Chlebicz ve Śliżewska, 2020).

Mikotoksin modifiye ediciler olarak sınıflandırılan ticari formülasyonlar genellikle önemli miktarda mikotoksin bağlayıcı da içerir. Bu bağlayıcılar, maya kökenli ürünler ve/veya kil bazlı maddelerden oluşmaktadır.

Sonuç

Mikotoksinler, hem hayvan sağlığı hem de gıda güvenliği açısından global ölçekte önemli bir risk oluşturmaktadır. Konvansiyonel yöntemlerle mikotoksin kontaminasyonunu tamamen önlemek mümkün olmadığından, yemlere detoksifiye edici katkı maddelerinin eklenmesi önemli bir alternatif çözüm sunmaktadır. Kil mineralleri (özellikle bentonit ve montmorillonit), maya hücre duvarları ve aktif karbon gibi bağlayıcılar, özellikle aflatoksin B1 gibi toksinlere karşı yüksek etkinlik göstermektedir. Ancak bu bağlayıcıların bazı besin maddeleri ve veteriner ilaçlarını da adsorbe edebilmesi güvenlik açısından dikkate alınmalıdır. Modifiye ediciler ise mikrobiyal veya enzimatik yollarla toksinleri daha az zararlı bileşiklere dönüştürmeyi hedefler. Bu katkıların yemlerde etkin ve güvenli bir şekilde kullanılması, hayvansal üretimde verim kaybını azaltmak ve gıda zincirinde insan sağlığına yönelik riskleri en aza indirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, mikotoksin detoksifikasyonuna yönelik ürünlerin hem etkinlik hem de güvenlik değerlendirmelerinin kapsamlı bir şekilde yapılması gereklidir.

KAYNAKÇA

1. Aly, S. E., Abdel-Galil, M. M., & Abdel-Wahhab, M. A. (2004). Application of adsorbent agents technology in the removal of aflatoxin B1 and fumonisin B1 from malt extract. Food and Chemical Toxicology, 42(11), 1825-1831.
2. Aoudia, N., Callu, P., Grosjean, F., & Larondelle, Y. (2009). Effectiveness of mycotoxin sequestration activity of micronized wheat fibres on distribution of ochratoxin A in plasma, liver and kidney of piglets fed a naturally contaminated diet. Food and Chemical Toxicology, 47(7), 1485-1489.
3. Arroyo-Manzanares, N., Rodríguez-Estévez, V., Arenas-Fernández, P., García-Campaña, A. M., & Gámiz-Gracia, L. (2019). Occurrence of mycotoxins in swine feeding from Spain. Toxins, 11(6), 342.
4. Avantaggiato, G., Havenaar, R., & Visconti, A. (2004). Evaluation of the intestinal absorption of DON, nivalenol, and fumonisin B1 using a pig intestinal segment model. Food and Chemical Toxicology, 42(6), 817–824
5. Avantaggiato, G., Havenaar, R., & Visconti, A. (2007). Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an in vitro gastrointestinal model. Journal of agricultural and food chemistry, 55(12), 4810-4819.
6. Boudergue, C., Burel, C., Dragacci, S., FAVROT, M. C., FREMY, J. M., Massimi, C., ... & Avantaggiato, G. (2009). Review of mycotoxin-detoxifying agents used as feed additives: mode of action, efficacy and feed/food safety. EFSA Supporting Publications, 6(9), 22E.
7. Chlebicz, A., & Śliżewska, K. (2020). In vitro detoxification of aflatoxin B 1, deoxynivalenol, fumonisins, T-2 toxin and zearalenone by probiotic bacteria from genus Lactobacillus and *Saccharomyces cerevisiae* yeast. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 12, 289-301.
8. Čolović, R., Puvača, N., Cheli, F., Avantaggiato, G., Greco, D., Đuragić, O., ... & Pinotti, L. (2019). Decontamination of mycotoxin-contaminated feedstuffs and compound feed. Toxins, 11(11), 617.

9. Daković, A., Tomašević-Čanović, M., Rottinghaus, G. E., Matijašević, S., & Sekulić, Ž. (2007). Fumonisin B1 adsorption to octadecyldimethylbenzyl ammonium-modified clinoptilolite-rich zeolitic tuff. Microporous and Mesoporous Materials, 105(3), 285-290.
10. De Mil, T., Devreese, M., De Baere, S., Van Ranst, E., Eeckhout, M., De Backer, P., & Croubels, S. (2015). Characterization of 27 mycotoxin binders and the relation with in vitro zearalenone adsorption at a single concentration. Toxins, 7(1), 21-33.
11. Devreese, M., Osselaere, A., Goossens, J., Vandenbroucke, V., De Baere, S., De Backer, P., & Croubels, S. (2012). Interaction between tylosin and bentonite clay from a pharmacokinetic perspective. The Veterinary Journal, 194(3), 437-439.
12. EFSA CONTAM Panel (2009b). Scientific opinion on the safety and efficacy of bentonite as a feed additive for all species. EFSA Journal, 7(10), 1038.
13. EFSA FEEDAP Panel (2010). Statement on the establishment of guidelines for the assessment of additives from the functional group 'substances for reduction of the contamination of feed by mycotoxins'. EFSA Journal, 8(7), 1693.
14. EFSA FEEDAP Panel (2013). Scientific Opinion on the safety and efficacy of a preparation of bentonite-and sepiolite (Toxfin® Dry) as feed additive for all species. EFSA J. 11: 3179-3200.
15. EFSA FEEDAP Panel (2015). European register of feed additives persuant to regulation 1831/2003. EFSA J.
16. European Commission (2003). Commission Directive 2003/100/EC of 31 October 2003 amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council on undesirable substances in animal feed (Text with EEA relevance). Off. J. Eur. Commun. L 285:33–37.
17. European Commission (2006). Commission Recommendation 2006/576/EC of 17 August 2006 on the presence of deoxynivalenol, zearalenone, ochratoxin A, T-2 and HT-2 and fumonisins in products intended for animal feeding. Off J Eur Union L 229: 7-9
18. European Commission. (2009a). Commission regulation (EC) No. 386/2009 of 12 May 2009 amending Regulation (EC) No. 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the establishment of a new functional group of feed additives. Off. J. Eur. Union, 118, 66.
19. Grenier, B., & Applegate, T. J. (2013). Reducing the impact of aflatoxins in livestock and poultry. Perdue University Education Store: Lafayette, IN, USA, 1-7.
20. Gruber-Dorninger, C., Jenkins, T., & Schatzmayr, G. (2019). Global mycotoxin occurrence in feed: A ten-year survey. Toxins, 11(7), 375.
21. Hart, F. (2014). The use of naturally occurring minerals in animal feed. Industrial Minerals, (565), 22.
22. Howes AD, Newman KE. Compositions and methods for removal of mycotoxins from animal feed. US Patent Publ. 1999; No.6045834 A.
23. Huwig, A., Freimund, S., Käppeli, O., & Dutler, H. (2001). Mycotoxin detoxication of animal feed by different adsorbents. Toxicology Letters, 122(2), 179-188.
24. Jard, G., Liboz, T., Mathieu, F., Guyonvarc'h, A., & Lebrihi, A. (2011). Review of mycotoxin reduction in food and feed: from prevention in the field to detoxification by adsorption or transformation. Food Additives & Contaminants: Part A, 28(11), 1590-1609.
25. Kabak, B., Dobson, A. D., & Var, I. I. L. (2006). Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 46(8), 593-619.
26. Kolosova, A., & Stroka, J. (2011). Substances for reduction of the contamination of feed by mycotoxins: A review. World Mycotoxin Journal, 4(3), 225-256.
27. Liu, Y. L., Meng, G. Q., Wang, H. R., Zhu, H. L., Hou, Y. Q., Wang, W. J., & Ding, B. Y. (2011). Effect of three mycotoxin adsorbents on growth performance, nutrient retention and meat quality in broilers fed on mould-contaminated feed. British Poultry Science, 52(2), 255-263.
28. Luo, Y., Liu, X., Yuan, L., & Li, J. (2020). Complicated interactions between bio-adsorbents and mycotoxins during mycotoxin adsorption: Current research and future prospects. Trends in Food Science & Technology, 96, 127-134.

29. Nährer, K. (2015). Mycotoxins and their effects in animals. In: Guide to mycotoxins, Ed.: E. M. Binder, Biomin Edition, Erber AG, Austria, p.: 49-88.
30. Phillips, T. D. (1999). Dietary clay in the chemoprevention of aflatoxin-induced disease. Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology, 52(suppl_1), 118-126.
31. Pitout, M. J. (1969). The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes. Biochemical pharmacology, 18(2), 485-491.
32. Ramos, A. J., Hernandez, E., Pla-Delfina, J. M., & Merino, M. (1996). Intestinal absorption of zearalenone and in vitro study of non-nutritive sorbent materials. International Journal of Pharmaceutics, 128(1-2), 129-137.
33. Sabater-Vilar, M., Malekinejad, H., Selman, M. H. J., Van Der Doelen, M. A. M., & Fink-Gremmels, J. (2007). In vitro assessment of adsorbents aiming to prevent deoxynivalenol and zearalenone mycotoxicoses. Mycopathologia, 163, 81-90.
34. Scudamore, K. A., & Banks, J. N. (2004, October). The fate of mycotoxins during cereal processing. In Meeting the mycotoxin menace (pp. 165-181). Wageningen Academic.
35. Seglar, B. (2024). Mycotoxin effects on dairy cattle. [online]. Available from: https://fyi.extension.wisc.edu/forage/mycotoxin-effects-on-dairy-cattle/ [Accessed 14-07-2024].
36. Sergent, T., Ribonnet, L., Kolosova, A., Garsou, S., Schaut, A., De Saeger, S., ... & Schneider, Y. J. (2008). Molecular and cellular effects of food contaminants and secondary plant components and their plausible interactions at the intestinal level. Food and Chemical Toxicology, 46(3), 813-841.
37. Shryock, T. R., Klink, P. R., Readnour, R. S., & Tonkinson, L. V. (1994). Effect of bentonite incorporated in a feed ration with tilmicosin in the prevention of induced Mycoplasma gallisepticum airsacculitis in broiler chickens. Avian Diseases, 501-505.
38. Stoev, S. D. (2015). Foodborne mycotoxicoses, risk assessment and underestimated hazard of masked mycotoxins and joint mycotoxin effects or interaction. Environmental Toxicology and Pharmacology, 39(2), 794-809.
39. Stoev, S. D. (2024). Natural feed additives and bioactive supplements versus chemical additives as a safe and practical approach to combat foodborne mycotoxicoses. Frontiers in Nutrition, 11, 1335779.
40. Underhill, K. L., Rotter, B. A., Thompson, B. K., Prelusky, D. B., & Trenholm, H. L. (1995). Effectiveness of cholestyramine in the detoxification of zearalenone as determined in mice. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 54, 128-134.
41. Wang, P., Afriyie-Gyawu, E., Tang, Y., Johnson, N. M., Xu, L., Tang, L., ... & Phillips, T. D. (2008). NovaSil clay intervention in Ghanaians at high risk for aflatoxicosis: II. Reduction in biomarkers of aflatoxin exposure in blood and urine. Food Additives and Contaminants, 25(5), 622-634.
42. Yiannikouris A, Kwiatkowski S, Kudupoje MB, Matney C. Synthetic mycotoxin adsorbents and methods of making and utilizing the same. US Patent Publ. 2014:RE45274.
43. Yiannikouris, A., André, G., Buléon, A., Jeminet, G., Canet, I., François, J., ... & Jouany, J. P. (2004). Comprehensive conformational study of key interactions involved in zearalenone complexation with β-D-glucans. Biomacromolecules, 5(6), 2176-2185.

Presentation ID / Sunum No= 70

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7239-5388

Dişi Kedilerde İnfertilite

Hande GÜRLER[1]

[1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, E-mail:handeulusoy@gmail.com*

Özet

Ülkemizde kedi sahiplenme oranları Avrupa'dakine benzer şekilde gün geçtikçe artmaktadır. Ancak özelikle ırka bağlı farklılıkları da içeren kedi üremesi ile ilgili bilgiler hala yetersizdir. İnfertilite, gebe kalma ve yaşayabilir yavrular üretme yetersizliği olarak tanımlanır. Başarılı bir üreme için kedi sağlığının çeşitli yönleri dikkate alınmalıdır. Uygun bakım ve besleme ile birlikte bulaşıcı hastalıkların kontrolü ilk önem verilmesi gereken noktalardır. Normal östrus davranışı ve normal çiftleşme davranışı olarak yansıtılan normal ovaryum aktivitesine rağmen yavru doğuramayan dişi kediler klinisyen için tanısal bir zorluk oluşturur. Bu vakalarda sıklıkla bulaşıcı veya endokrinolojik bir patoloji olabileceği düşünülür. Birçok bulaşıcı etkenin doğurganlık üzerinde potansiyel olarak olumsuz bir etkiye sahip olduğu bildirilmekle birlikte kedi lösemi virüsü (FeLV) ve kedi immün yetmezlik virüsü (FIV), gebelik başarısızlığının en iyi bilinen nedensel etkenleridir. Olası infertilite nedenlerini ayırt etmek ve belirlemek için ayrıntılı bir geçmiş ve tam bir üreme sağlığı muayenesi önemlidir. İnfertilite ve gebelik kayıpları özellikle safkan kediler açısından üzerinde önemle durulması gereken bir konuyu teşkil etmektedir. Bu nedenle bu sorunun olası nedenlerini incelemek önemlidir. Bu çalışma dişi kedilerde üreme sorunlarına ilişkin mevcut bilgilerin derlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: dişi kedi, infertilite

Infertility in Female Cats

Abstract

Cat ownership rates in our country are increasing day by day, similar to Europe. However, information on cat reproduction, especially including breed-related differences, is still insufficient. Infertility is defined as the inability to conceive and produce viable offspring. Various aspects of cat health should be taken into consideration for successful reproduction. Proper care and feeding, as well as control of infectious diseases, are the first points to be given importance. Female cats that fail to produce offspring despite normal estrus behavior and normal mating behavior, present a diagnostic challenge for the clinician. In these cases, it is often thought that there may be an infectious or endocrinological pathology. Although many infectious agents have been reported to have a potentially negative effect on fertility, feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) are

the best-known causative agents of pregnancy failure. A detailed history and a complete reproductive health examination are important to distinguish and determine possible causes of infertility. Infertility and pregnancy losses constitute an issue that should be emphasized especially for purebred cats. Therefore, it is important to examine the possible causes of this problem. This study was conducted to compile current information on reproductive problems in female cats.

Keywords: female cat, infertility

1.Giriş

Kedinin 21. yüzyılın arkadaşlık için en çok tercih edilen hayvanı olduğunu söylemek mümkündür. Gerçekten de, kedi yetiştiriciliği Batı dünyasında hızla büyümekte ve kedi yetiştiricileri ve sahipleri üreme sorunlarıyla karşılaştıklarında veterinerlerinin yardımına ihtiyaç duymaktadırlar. Gebe kalamama ve yaşayabilir yavrular üretememe olarak tanımlanan infertilite, en sık görülen şikayetlerden biridir. Dişi kedilerde üreme başarısı, bireysel sağlık, çevresel koşullar ve genetik yapı gibi çeşitli faktörlerin etkileşimine bağlıdır. Bu durumun anlaşılması ve uygun bir yönetim stratejisinin belirlenmesi, ayrıntılı bir klinik değerlendirme ve sistematik tanısal yaklaşımlar gerektirmektedir (1).

2. İnfertilite Nedenleri

2.1. Doğuştan Gelen Nedenler

Safkan kedi ırklarında infertile konusu az çalışılmış olmasına rağmen farklı ırklarda farklı oranlarda ve nispeten yüksek düzeylerde infertiliteden söz etmek günümüzde artık mümkündür (2). Daha önce pubertaya ulaşmış yetişkin bir dişi kedide siklik aktivitenin olmaması, genellikle ikincil anöstrus olarak adlandırılır, özellikle Maine Coon, Norveç veya Persian (İran kedileri) gibi uzun tüylü ırklarda yaygın bir konsültasyon nedenidir. Bu ırklar ayrıca ışık uyarımına daha duyarlı göründüğü bildirilmektedir (2). İngiltere'de yapılan bir çalışma, uzun tüylü kedilerin %90'ında üreme dışı mevsimin (kısa günler) olduğunu, kısa tüylü kedilerin ise %39,2'sinde olduğunu bildirmiştir (2). Ancak, yılın mevsiminin etkisi herhangi bir ırkta siklik aktivitenin olmamasında rol oynayabilir. İtalya'da dört farklı ırktan 128 dişi kedi üzerinde yapılan çalışma, bu kedilerin sadece %20'sinin Kasım ayında siklik aktivite gösterdiğini, Mart ve Nisan aylarında ise %70'ten fazlasının siklik aktivite gösterdiğini bildirmiştir (3). Yetişkin bir dişi kedide östrus eksikliği ayrıca fertilizasyonsuz sonuçlanan spontan ovulasyondan da kaynaklanabilir. Böyle bir durumda, progesteron yükselirken siklik aktivite yaklaşık 40-45 gün boyunca durur. Progesteron üreten ovaryumun luteinize kistleri veya ovaryum tümörleri de döngüselliği durdurabilir (4). Gerçek östrus yokluğunun yanı sıra, bazı dişiler 'sakin östrus' yaşayabilir. Bunlar, ses çıkarma veya lordoz gibi klinik belirtilerin olmadığı östrus dönemleridir. Maine Coon ve Persian ırkları sakin östruslara yatkın gibi görünmektedir (4). Dişi kedilerde doğuştan gelen anomaliler nadir olmakla birlikte infertiliteye yol açabilmektedir. Bu durumlar arasında segmental aplazi, uterus unicornis ve ovaryan hipoplazi yer almaktadır. Bu tür yapısal bozukluklar genellikle asemptomatik olup, yalnızca çiftleşmeye rağmen gebelik oluşmaması ile fark edilmektedir (5).

2.2. Spontan Ovulasyon

Ovulasyon eksikliği (anovulasyon) dişi kedilerde infertilitenin önemli bir nedenidir. Genel kanı olarak kedilerde ovulasyon genellikle koitusla tetiklenir (6). Ancak yapılan çalışmalar ışığında bugünkü bilgilerimiz evcil kedilerin hem çiftleşme uyarısından sonra meydana gelen indüklenmiş ovulasyon hem de genital uyaranların yokluğunda meydana gelebilen spontan ovulasyon sergilediği yönündedir (7,8). Kedilerin üreme döngüsündeki bu karmaşıklığun, kedigillerdeki koruma yetiştirme programlarının başarısını etkilediği bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı durumlarda yetersiz koitus veya hormonal disfonksiyon nedeniyle ovulasyon gerçekleşmeyebilir. Progesteron ve östrojen dengesizliği, luteal yetmezlik ve tiroid hormonlarının bozukluğu da infertiliteye katkıda bulunabilir (4). Evcil kedi, yabani kedigillerde ve insanlarda üreme fizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir model olarak da kabul edilmesi nedeniyle üreme ile ilgili konuların açıklığa kavuşturulması konusu güncelliğini korumaktadır.

2.3. Enfeksiyöz Etkenler

Uterus enfeksiyonları (endometritis, metritis) ve ooforitis gibi durumlar, fertiliteyi doğrudan etkileyebilir. Özellikle *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. ve *Mycoplasma* spp. gibi bakteriyel ajanlar uterusun iç ortamını bozarak embriyo implantasyonunu engelleyebilir (9). Viral enfeksiyonlardan *Feline Viral Rhinotracheitis* (FHV-1) ve *Feline Panleukopenia Virus* (FPV) da üreme sistemini etkileyebildiği bildirilmektedir (9). *Coxiella burnetii*, *Leptospira* spp. veya *Bartonella henselae'nin* kedi üremesi üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği bildirmektedir (2). Ayrıca bir raporda, *Brucella abortus'un* dişi kedilerde pyometra'ya neden olabileceği için kedilerin *Brucella* spp.'ye duyarlı olabileceği belirtilmiştir (10), ancak bu türde infertilite, embriyonik rezorpsiyona veya geç dönem abortlarına neden olup olmadığı bilinmemektedir.

2.4. Sistemik ve Çevresel Faktörler

Pubertaya ulaşamama veya pubertanın gecikmesi, birincil anöstrus olarak da adlandırılır, diğer kedilerle sosyal temasın olmaması, yaşadığı yerde düşük ışıklandırma, 2,3 kg'ın altındaki vücut ağırlığı (dev ırklar hariç) veya aşırı stresten kaynaklanabilmektedir. Mevsimin etkisi enleme bağlı olarak değişebilir. Güneşli bir ülke olan ve daha güçlü ışık uyarımı olan İtalya'da, Romagnoli ve ark. (3), doğum mevsiminin ergenlik yaşı üzerinde bir etkisi olmadığını belirtmiştir. Kuzey ülkelerinde, azaltılmış aydınlatma genellikle kış mevsiminde pubertaya ulaşan genç dişi kedilerde puberta eksikliğinin bir nedeni olarak belirtilir (4). Günümüzde, bu mevsimsel etki, ev kedilerinin ev ortamında yaklaşık 14 saat yapay ışığa maruz kalması nedeniyle etkisiz kalmaktadır. Gecikmiş ergenlik nedeniyle getirilen bir dişi kedi, genellikle kromozomal kusurlarla bağlantılı olan anatomik malformasyonlar veya interseksüel durumları tespit etmek için dikkatlice incelenmelidir. Kromozomları tam olarak değerlendirmek için bir karyotip göndermek yararlı olabilir. Gecikmiş pubetanın iatrojenik nedenleri de değerlendirilmelidir. Genç dişi kedinin, genellikle hormonal dengeyi bozan ve ergenliği erteleyebilen pruritus veya saçkıran gibi dermatolojik sorunları tedavi etmek için kullanılan progestinler veya antifungal ilaçlarla tedavi edilip edilmediğini bilmek önemlidir. Beslenme yetersizlikleri (özellikle taurin eksikliği), aşırı stres, obezite, toksinlere maruziyet ve aşırı sıcaklık gibi çevresel faktörler ovaryan fonksiyonu baskılayabilir. Aynı zamanda ileri yaş ve yetersiz beden kondüsyonu da infertilite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (11). Çevresel kirlilik de üreme üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülen faktörlerdendir. Plastiklerde yaygın bir kimyasal olan bisfenol A gibi bileşikler, insanlarda üreme süreçleri üzerinde olumsuz etkenler olarak daha sık anılmaktadır. Bisfenol A'nın yakın zamanda dişi kedilerde uterin kasılmaları üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu ve bunun da potansiyel olarak infertiliteye yol açabileceği bildirilmiştir (12).

2.5. Hormonal Problemler

Hormonal sorunlar da sıklıkla infertilitenin potansiyel bir nedeni olarak belirtilir. Hiperöstrojenizm ovulasyonda, embriyonun uterusa doğru erken göçünde veya endometriumda infertiliteye veya gebeliğin durmasına yol açan olumsuz bir etki gösterebilir. Foliküler kistler veya granüloza hücre tümörleri artan östrojenin kaynağı olabilir (4). Bazı dişi kediler, sıklıkla Doğu veya Siyam ırkları birbirine o kadar yakın olabilen anormal derecede sık östrus gösterirler ki ardışık foliküler dalgalar üst üste gelerek uzun süreli östruslar yaratmaktadır (13). Bir dişi kedi hiperöstrojenizmden muzdaripse ve spontan ovulasyon meydana geliyorsa, hormonal olarak duyarlı hale gelmiş uterusta piyometra gelişme riski yüksektir. Bu tür anormal sikluslar, östrojenlerin kemik iliği toksisitesi nedeniyle rejeneratif olmayan bir aneminin daha da gelişmesine yol açabileceğinden gecikmeden teşhis ve tedavi edilmelidir (2).

3. Tanı Yöntemleri

İnfertilite tanısı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu amaçla aşağıdaki yöntemler kullanılabilir:

- Anamnez ve Fizik Muayene: Östrus siklusu, çiftleşme geçmişi ve sağlık durumu sorgulanır.

- Vaginal Sitoji ve Endokrinolojik Testler: Östrus siklusu değerlendirilir. Serum progesteron, östradiol ve tiroid hormonları ölçülür (14).

- Ultrasonografi: Ovaryan kist, uterus içeriği ve yapısal anomaliler değerlendirilir.

- Endoskopi ve Biyopsi: Endometritis şüphesinde endoskopik değerlendirme ve histopatolojik inceleme yapıldığı bildirilmektedir. Kedilerde hafif endometrit teşhisi zordur. Cerrahi insizyonel biyopsiler altın standart olmaya devam etmektedir ve tercihen gebelik eksikliği veya embriyonik rezorpsiyonun teşhisi sırasında (ultrasonla) gerçekleştirilmektedir. İşlem, örneklerin histolojik, bakteriyolojik ve hatta moleküler incelemesine olanak tanır; ikincisi, PCR yoluyla mikrobiyal antijenlerin tespiti için kullanılır. Ancak Avrupa'daki kedi yetiştiricileri genellikle bu invaziv işlemi kabul etmekte isteksizdir. Transservikal uterin steril tuzlu su solüsyonuyla yıkama endoskopik kılavuzlukla transservikal kateterizasyonun dişi kedilerde mümkün olduğu gösterildiğinden potansiyel bir tanı aracı olarak görünmektedir (2).

-Mikrobiyolojik Kültür: Vaginal ve uterin sürüntülerden patojen identifikasyonu sağlanır.

- Luteinize edici hormon ve/veya anti-Müllerian hormon (AMH) testleri gecikmiş ergenliğe sahip bir dişi kedide ovaryumların yokluğunun teşhisine yardımcı olabilmektedir. ayrıca AMH testi bir dişi kedinin hala ergenlik öncesi aşamada olup olmadığını tespit etmede de yardımcı olabilmektedir (2).

4. Tedavi Yöntemleri

Tedavi, altta yatan nedene yönelik olarak planlanmalıdır.

4.1. Hormonal Tedaviler

Ovulasyon indüksiyonu amacıyla hCG veya GnRH analogları uygulanabildiği ve anovulasyon olgularında etkili olabileceği bildirilmektedir (6).

4.2. Antibiyotik Tedavisi

Enfeksiyöz nedenlere bağlı infertilitede uygun antibiyotikler kullanılmalıdır. Tedavi öncesinde antibiyograma dayalı seçim önerilmektedir.

4.3. Cerrahi Müdahaleler

Segmental aplazi veya kistik yapılar gibi yapısal anomaliler cerrahi olarak düzeltilebilir. Ancak bazı durumlarda fertiliteyi yeniden sağlamak mümkün olmayabilmektedir.

4.4. Destekleyici ve Çevresel Müdahaleler

Beslenme düzenlenmeli, stres azaltılmalı ve vücut kondüsyon skoru optimize edilmelidir. Ayrıca, çiftleşme zamanlaması ultrason ve hormon ölçümleriyle en uygun şekilde belirlenmelidir (6).

5. Sonuç

Dişi kedilerde infertilite multifaktöriyel bir sorundur ve her birey için özelleştirilmiş bir tanı ve tedavi protokolü gerektirir. Başarılı bir yaklaşım, detaylı anamnez, uygun tanı yöntemlerinin kullanımı ve bilimsel verilere dayalı tedavi stratejilerinin uygulanmasıyla mümkündür. Bu alanda moleküler biyoloji ve immünolojik araştırmaların ilerlemesi, infertiliteye ilişkin yeni tedavi yaklaşımlarının gelişmesini mümkün kılacaktır.

Kaynakça

1.Root Kustritz M V (2006). Infertility in bitches and queens. Clinical Techniques in Small Animal Practice. 21;(3):103–109.

2. Fontbonne A, Niewiadomska Z (2022). Causes of infertility in the queen. In Feline Reproduction. GB: CABI. pp. 47-55.

3. Romagnoli S, Bensaia C, Ferré-Dolcet L, Sontas HB, and Stelletta C (2019) Fertility parameters and reproductive management of Norwegian Forest Cats, Maine Coon, Persian and

Bengal cats raised in Italy:A questionnairebased study. Journal of Feline Medicine and Surgery. 21:1188–1197.

4. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001). Canine and Feline Theriogenology. Saunders.

5. Feldman EC, Nelson RW (2004). Canine and Feline Endocrinology and Reproduction (3rd ed.). Saunders.

6. Veronesi MC, Riccardi E, Faustini M, Rota A, Battocchio M (2009). Assisted reproduction in the cat. Theriogenology. 71;(1): 52–60.

7. Amelkina O, Tanyapanyachon P, Thongphakdee A, Chatdarong K (2019). Identification of feline Kiss1 and distribution of immunoreactive kisspeptin in the hypothalamus of the domestic cat. Journal of Reproduction and Development. 2018:101.

8. Cao Y, Li Z, Jiang W, Ling Y, Kuang H (2019). Reproductive functions of Kisspeptin/ KISS1R systems in the periphery. Reproductive Biology and Endocrinology. 17:65.

9. Fontbonne A (2011). Infertility in bitches and queens: recent advances. Reproduction in Domestic Animals. 46;(6):50–52.

10. Wareth G, Melzer F, El-Diasty M, Schmoock G, Elbauomy E, (2017). Isolation of Brucella abortus from a dog and a cat confirms their biological role in re-emergence and dissemination of bovine brucellosis on dairy farms. Transboundary and Emerging Diseases. 64:27–30.

11. Oliveira ECS, Góes RM, Siqueira LGB, Barros CM (2019). Metabolic and endocrine factors affecting reproduction in domestic cats. Veterinary Sciences. 6;(3):71.

12. Kabakci R, Macun HC, Polat IM, Yildirim E (2019) Inhibitory effect of Bisphenol A on in vitro feline uterine contractions. Animal Reproduction Science. 205:27–33.

13. Axnér E, Agren E, Båverud V, Holst BS (2008). Infertility in the cycling queen: seven cases. Journal of Feline Medicine and Surgery. 10: 566–576.

14. Concannon PW (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. Animal Reproduction Science. 124;(3-4):200–210.

Presentation ID / Sunum No= 79

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2588-4036

Feline Immunodeficiency Virus-Associated Cardiomyopathy Presenting With Congestive Heart Failure in a Domestic Cat: A Case Report

Idil BASTAN[1], Filiz GOKTAS[2], Eda TIBUKOGLU[2]

[1] *Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Department of Veterinary Internal Medicine, Ankara, Turkiye.*
[2] *Prime Animal Hospital, Antalya, Turkiye .*

Abstract

A 7-year-old neutered male domestic shorthair cat was presented to Prime Animal Hospital, Antalya with dyspnea, exercise intolerance, abdominal distension, and severe oral stomatitis. Echocardiographic examination demonstrated four-chamber enlargement, suggestive of generalized cardiac dilation. Cardiac biomarker levels were markedly elevated (NT-proBNP: 1200 pmol/L; cardiac troponin I: 0.7 ng/mL), consistent with significant myocardial wall stress and biochemical evidence of cardiomyocyte injury. The cat tested positive for feline immunodeficiency virus (FIV) and negative for feline leukemia virus (FeLV). Abdominocentesis confirmed a modified transudate consistent with congestive heart failure. Despite supportive care, the cat's clinical condition continued to decline, and euthanasia was elected due to a poor prognosis and progressive deterioration. Post-mortem examination confirmed generalized cardiac dilation, significant pericardial and pleural effusion, and multifocal lymphoplasmacytic myocarditis. Immunohistochemical staining of myocardial tissue revealed FIV antigen positivity in cardiomyocytes and interstitial cells, confirming direct myocardial involvement. This case highlights the potential for FIV to act as a direct etiologic agent of viral myocarditis and cardiomyopathy. Although FIV-related cardiac disease is rarely documented, this case underscores the importance of considering FIV infection in cats presenting with unexplained heart failure symptoms. The presence of concurrent severe stomatitis further reflects the systemic nature of FIV and its ability to affect multiple organ systems. These findings provide strong clinical and histopathological evidence of FIV's myocardial pathogenicity.

Keywords: Feline Immunodeficiency Virus, Feline cardiomyopathy, Cat.

Introduction

Feline dilated cardiomyopathy (DCM) is an adult-onset primary myocardial disease characterized by marked left ventricular chamber dilation, reduced systolic function, and a hypocontractile myocardium (1). Before the identification of dietary taurine deficiency as a major cause—particularly due to insufficient taurine levels in conventional cat foods—DCM was considered the most common form of feline cardiac disease (2).

Viral infections, including human and simian immunodeficiency viruses (HIV, SIV), have been identified in myocarditis lesions in humans and non-human primates, although the direct infection of cardiomyocytes remains debated (3,4,5,6). Myocardial inflammation in systemic diseases is more commonly attributed to secondary causes, including Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Bartonella henselae, FPV, and opportunistic fungi (7,8,9,10).

Feline immunodeficiency virus (FIV) is a Lentivirus structurally and pathogenetically similar to HIV. While most FIV-positive cats exhibit lesions related to immunosuppression—such as stomatitis, rhinitis, and dermatitis (11,12)—cardiac involvement has been rarely reported However, recent studies have shown FIV antigen in myocardial tissue using immunohistochemistry, indicating possible viral myocarditis with lymphocytic and macrophagic infiltrates (13,14). Rolim et al. previously documented myocarditis associated with FIV infection, demonstrating FIV antigen-positive myocardial lesions in five cats diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy (13).

This report expands the limited existing knowledge on FIV-associated cardiac disease by documenting a case of confirmed myocardial involvement in an FIV-infected cat, supported by both echocardiographic and immunohistochemical findings.

Case Presentation

A 6-year-old, 4 kg, neutered male domestic shorthair cat was referred to Prime Animal Hospital with a history of progressive respiratory distress, exercise intolerance, abdominal enlargement, and severe oral inflammation. On physical examination, the cat was tachypneic with muffled heart sounds, severe stomatitis, and a positive fluid wave indicating ascites. Thoracic auscultation revealed reduced breath sounds in the ventral lung fields**.**

Diagnostic evaluation included thoracic and abdominal ultrasonography, which revealed the presence of significant pericardial and abdominal effusion. Echocardiographic assessment showed marked biatrial and biventricular enlargement, with a severely dilated left atrium (LA/Ao ratio: 3.1). Doppler measurements across the mitral valve demonstrated evidence of severe inflow obstruction, with a peak velocity (MV Vmax) of 5.12 m/s, a maximum pressure gradient (PGmax) of 104.86 mmHg, and an increased velocity time integral (VTI) of 74.67 cm. M-mode echocardiography revealed the following measurements: interventricular septal thickness in diastole (IVSd) 3.61 mm, left ventricular internal diameter in diastole (LVIDd) 20.83 mm, left ventricular posterior wall thickness in diastole (LVPWd) 6.67 mm, interventricular septal thickness in systole (IVSs) 7.22 mm, left ventricular internal diameter in systole (LVIDs) 13.89 mm, left ventricular posterior wall thickness in systole (LVPWs) 6.39 mm, end-diastolic volume (EDV) 14.11 mL, end-systolic volume (ESV) 4.95 mL, fractional shortening (FS) 33.32%, ejection fraction (EF) 64.92%, and stroke volume (SV) 9.16 mL.

These values indicate left ventricular dilation with preserved systolic function. These findings were suggestive of high left atrial pressure and significant functional obstruction of mitral inflow. Cardiac biomarker analysis showed elevated levels of NT-proBNP (1200 pmol/L), indicating myocardial stretch, and cardiac troponin I (0.7 ng/mL), consistent with ongoing myocardial injury. Laboratory testing revealed that the cat was positive for FIV and negative for FeLV, using the FeLV-FIV antibody test kit (GenBody® FeLV-FIV). Abdominocentesis confirmed the presence of a modified transudate, further supporting the diagnosis of congestive heart failure.

Despite the initiation of supportive therapy, the cat's condition deteriorated rapidly. Euthanasia was elected due to worsening respiratory distress and poor prognosis. Necropsy revealed marked pericardial and pleural effusion and generalized cardiac chamber dilation. Histopathological evaluation demonstrated multifocal lymphoplasmacytic myocarditis and interstitial edema. Immunohistochemical staining of myocardial tissue showed positive labeling for FIV antigen in cardiomyocytes and interstitial cells, confirming direct viral involvement in the myocardium.

In this case, echocardiographic findings revealed both left ventricular wall thickening) and chamber dilation, indicating a combination of concentric and eccentric remodeling. This pattern is suggestive of mixed hemodynamic load involving both pressure and volume overload. The severe mitral inflow obstruction, as supported by elevated Doppler gradients, may have contributed to increased left atrial

pressure and secondary volume overload of the left ventricle. Additionally, the presence of FIV-associated myocarditis likely induced myocardial inflammation, interstitial edema, and myocyte hypertrophy, thereby increasing wall thickness. These findings illustrate the complex interplay between inflammatory myocardial disease and hemodynamic stress, resulting in overlapping morphological changes that do not conform to a single classical cardiomyopathy phenotype.

This case highlights the potential for FIV to contribute directly to myocardial pathology, resulting in cardiomyopathy and congestive heart failure. Elevated cardiac biomarkers indicated myocardial stress and injury, while echocardiographic findings confirmed structural and functional cardiac compromise. The presence of severe stomatitis also reflects the immunosuppressive and systemic inflammatory impact of FIV. The immunohistochemical confirmation of FIV antigen in the myocardium provides compelling evidence of direct viral involvement. Although FIV-associated cardiomyopathy is rarely reported, this case underscores the importance of considering FIV in the differential diagnosis of feline heart failure, particularly in cases with atypical or unexplained clinical findings**.**

Conclusion

FIV-associated cardiomyopathy should be considered in cats presenting with signs of heart failure and elevated cardiac biomarkers. Immunohistochemical evidence of viral presence in myocardial tissue confirms FIV as a potential etiologic agent of primary myocardial disease in felines. The coexistence of severe stomatitis emphasizes the systemic nature of FIV and supports its role in multi-organ pathology.

References

1. Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SMA, Gruffydd-Jones TJ. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994–2001). J Feline Med Surg. 2003;5(3):151–9. doi:10.1016/S1098-612X(02)00133-X
2. Zafalon RVA, Risolia LW, Vendramini THA, Ayres Rodrigues RB, Pedrinelli V, Teixeira FA, et al. Nutritional inadequacies in commercial vegan foods for dogs and cats. PLoS One. 2020;15(1):e0227046. doi:10.1371/journal.pone.0227046
3. Barbaro G, di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. N Engl J Med. 1998;339(16):1093–9. doi:10.1056/NEJM199810153391601
4. Currie PF, Boon NA. Immunopathogenesis of HIV-related heart muscle disease: current perspectives. AIDS. 2003;17(Suppl 1):S21–8. doi:10.1097/00002030-200304001-00004
5. Dalakas MC, Gravell M, London WT, Cunningham G, Sever JL. Morphological changes of an inflammatory myopathy in rhesus monkeys with simian acquired immunodeficiency syndrome. Proc Soc Exp Biol Med. 1987;185(3):368–76. doi:10.3181/00379727-185-42556
6. Pozzan G, Pagliari C, Tuon FF, Takanura CF, Kaufmann MR. Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: possible causes of myocardial dysfunction in HIV-related cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2009;132(1):90–5. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.057
7. Maxie MG, Robinson WF. Cardiovascular system. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 1–106.
8. Varanat M, Broadhurst J, Linder KE, Maggi RG, Breitschwerdt EB. Identification of Bartonella henselae in 2 cats with pyogranulomatous myocarditis and diaphragmatic myositis. Vet Pathol. 2012;49(4):608–11. doi:10.1177/0300985811404709
9. Meurs KM, Fox PR, Magnon AL, Liu SK, Towbin JA. Molecular screening by polymerase chain reaction detects panleukopenia virus DNA in formalin-fixed hearts from cats with idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. Cardiovasc Pathol. 2000;9(3):119–26. doi:10.1016/S1054-8807(00)00031-4

10. Podell M, Chen E, Shelton GD. Feline immunodeficiency virus associated myopathy in the adult cat. Muscle Nerve. 1998;21(12):1680–5. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199812)21:12<1680::aid-mus9>3.0.co;2-f

11. Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. Vet Immunol Immunopathol. 2011;143(3–4):190–201. doi:10.1016/j.vetimm.2011.06.003

12. Hosie MJ, Addie D, Bélak S, Boucraut-Baralon C, Egberink H. Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2009;11(7):575–84. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.006

13. Rolim VM, Casagrande RA, Wouters AT, Driemeier D, Pavarini SP. Myocarditis caused by Feline Immunodeficiency Virus in five cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Comp Pathol. 2016;154(1):3–8. doi:10.1016/j.jcpa.2015.10.180

14. Prisco F, Vaccaro E, Cardillo L, et al. Inflammatory myopathy and myocarditis are relevant complications of natural feline immunodeficiency virus infection. Vet Pathol. 2025;0(0). doi:10.1177/03009858251338849

Presentation ID / Sunum No= 81

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7239-5388

Kedi ve Köpeklerde Cerrahi ve Cerrahi Olmayan Doğum Kontrol ve Kısırlaştırma Yöntemleri

Hande GÜRLER[1]

[1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, E-mail:handeulusoy@gmail.com*

Özet

Sahipli ve sahipsiz kedi ve köpeklerin popülasyon yönetimi için üremenin kontrolü oldukça önemlidir. Sadece popülasyon dengesinin sağlanması değil aynı zamanda bireysel olarak hayvanın kendi sağlığı açısından da katkı sağlamaktadır. Bunun yanı sıra saldırganlık, idrar püskürtme ve aşırı ses çıkarma gibi istenmeyen seksüel davranışları azaltma açısından da üreme kontrol yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca, veteriner hekimlerin ve safkan kedi yetiştiricilerinin alternatif doğurganlık kontrolü yöntemlerini kullanmak istemeleri de cerrahi olmayan kontrasepsiyon yöntemlerine olan ilgiyi sürekli sıcak tutmaktadır. Bu amaçla bu çalışmada hem cerrahi hem de cerrahi olmayan kontrasepsiyon yöntemlerinden bahsedilecektir. Her ne kadar etkinlik ve kalıcılık açısından cerrahi yönteme eşdeğer bir yöntem henüz mevcut olmasa da 50 yıldır cerrahi olmayan üreme kontrol yöntemleri üzerinde çalışılmakta ve yeni yöntemler geliştirmek üzere araştırmalar devam etmektedir. Sosyal bağlam, kültürel normlar, bireysel tercihler, ekonomik düşünceler, mevzuat ve mesleki örgütler kedi ve köpekler için üreme kontrol kararlarını etkileyebilir. Cerrahi olmayan yöntemler cerrahiyle ilgili komplikasyon riskini ortadan kaldırır ve daha az zamanda ve daha düşük maliyetle daha fazla hayvanı tedavi etme potansiyeli sunar; ayrıca geçici kontrasepsiyon arayan saf ırk hayvan yetiştiricilerine de hitap edebilir. Ancak, mevcut cerrahi olmayan seçeneklerde etkinlik, uygulama yöntemleri, hedef tür güvenliği, süre ve yan etkiler konusunda endişeler vardır. Veteriner hekimler cerrahi sterilizasyonun sağlık faydaları, davranışsal faydalar ve kalıcılık gibi avantajlı yönlerine yüksek değer verir. Cerrahi olmayan seçeneklerin veterinerlik camiası tarafından yaygın olarak kabul görmesi için muhtemelen bu faydaları paylaşması gerekecektir.

Anahtar kelimeler: kedi, köpek, doğum kontrol, kısırlaştırma

Surgical and Non-Surgical Methods of Contraception and Sterilization in Cats and Dogs

Abstract

Control of reproduction is very important for the population management of owned and unowned cats and dogs. It not only contributes to the balance of the population but also to the health of the individual animal. In addition, reproduction control methods are used to reduce unwanted sexual behaviors such

as aggression, urine spraying and excessive vocalization. In addition, the desire of veterinarians and purebred cat breeders to use alternative fertility control methods keeps the interest in non-surgical contraception methods constantly warm. For this purpose, both surgical and non-surgical contraception methods will be discussed in this study. Although there is no method equivalent to the surgical method in terms of effectiveness and permanence, non-surgical reproduction control methods have been studied for 50 years and research continues to develop new methods. Social context, cultural norms, individual preferences, economic considerations, legislation and professional organizations can affect reproduction control decisions for cats and dogs. Non-surgical methods eliminate the risk of complications related to surgery and offer the potential to treat more animals in less time and at lower costs; they may also appeal to purebred animal breeders seeking temporary contraception. However, there are concerns about efficacy, methods of administration, target species safety, duration, and side effects of current nonsurgical options. Veterinarians highly value the health benefits, behavioral benefits, and permanence of surgical sterilization. Nonsurgical options will likely need to share these benefits in order to be widely accepted by the veterinary community.

Keywords: cat, dog, contraception, sterilization

1. Giriş

Evcil hayvan popülasyon kontrolü, hem hayvan refahının sağlanması hem de halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir. Kedi ve köpeklerde istenmeyen gebeliklerin önlenmesi amacıyla uygulanan kontraseptif yöntemler, klinik veteriner pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Popülasyon kontrolü ile birlikte, bazı davranışsal problemlerin azaltılması, üreme organlarına ait hastalıkların önlenmesi ve zoonoz risklerinin azaltılması da bu uygulamaların dolaylı faydaları arasında yer almaktadır Doğurganlığın kontrol altına alınması amacıyla uygulanan cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler, etkinlik, geri dönüşümlülük, yan etkiler ve uygulama kolaylığı açısından karşılaştırılmalıdır (1). Bu makalede, kedi ve köpeklerde uygulanan başlıca kontrasepsiyon yöntemleri ele alınmakta ve bunların avantajları ile dezavantajları bilimsel literatür ışığında değerlendirilmektedir.

2. Cerrahi Yöntemler

Cerrahi gonadektomi hâlen altın standart olarak kabul edilmekle birlite özellikle 2020 sonrası dönemde cerrahi olmayan alternatifler önemli gelişmeler göstermiştir (2).

2.1. Ovariohisterektomi (Kısırlaştırma)

Ovariohisterektomi (OHE), dişi hayvanlarda en yaygın kullanılan cerrahi kontraseptif yöntemdir. Bu işlemde uterus ve overler tamamen çıkarılarak hayvanın kalıcı olarak kısırlaştırılması sağlanır (3). OHE operasyonları, istenmeyen gebeliklerin kesin olarak önlenmesini sağlar ve aynı zamanda meme tümörleri, pyometra ve over tümörleri gibi sağlık problemlerinin önüne geçilmesine yardımcı olur (1).

2.2. Orşiektomi (Kastrasyon)

Erkek hayvanlarda uygulanan orşiektomi ile testisler cerrahi olarak çıkarılır. Bu işlem testosteron üretimini ortadan kaldırarak hem fertiliteyi hem de testosterona bağlı davranışları (örneğin agresyon, dolaşma) azaltır (4). Ancak orşiektominin geri dönüşsüz olması ve bazı durumlarda istenmeyen metabolik etkiler yaratabilmesi, alternatif yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur (4).

3. Cerrahi Olmayan Yöntemler

Son 40 yıldır hayvanlarda doğurganlığı cerrahi olmayan bir şekilde bastırmak için çeşitli yöntemler araştırılmaktadır. Hatta bu amaçla Michelson Ödülü ve Hibeleri (MPG) programı, "sağlıklı, evlat edinilebilir arkadaş hayvanlarının barınak ötanazisini ortadan kaldırmak ve vahşi ve serbest dolaşan kedi ve köpek popülasyonlarını azaltmak" için başlatılmış ve hem erkek hem de dişi köpekler ve kedilerde tek bir tedavi olarak etkili olan cerrahi olmayan bir kısırlaştırıcı için 25 milyon ABD doları tutarında bir ödül teklif edilmiştir (5). Michelson Ödülü ve Hibeleri programının, araştırma için 50 milyon ABD doları tutarında hibe parası teklif etmesi dünya çapında bilim insanlarını cezbetmiştir. Finanse edilen

hibelerin ve bugüne kadarki sonuçların ayrıntıları şu adreste bulunabilir: http://www.michelsonprizeandgrants. org/michelson-grants/research-findings. Sonraki adımlar en umut verici araştırmaları ürünlere dönüştürmek olacaktır (5). Bu tarz girişimlerin paylaşılması tüm dünyada bu konuya verilen önemi vurgulamak açısısından önem arzetmektedir.

3.1. Hormonal Yöntemler

Daha az invaziv alternatifler olarak hormonal kontrasepsiyon, özellikle kısa süreli doğurganlık kontrolü için tercih edilir. Medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol asetat (MA) gibi progestin türevleri, ovulasyonu baskılayarak etki gösterir (6). Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımında endometrial hiperplazi, pyometra ve meme tümörleri gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (7).

3.2. GnRH Analogları ve İmplantlar

Erkek köpeklerde 6 aydan 1 yıla kadar doğurganlığı bastırmak için bir implant olarak formüle edilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti deslorelin, bazı ülkelerde ticari olarak mevcuttur. Bu yaklaşımların hiçbiri kalıcı kısırlık sağlamaz. Deslorelin gibi GnRH agonistleri, hipotalamus-hipofiz-gonad aksını baskılayarak ovulasyon ve spermatogenezi geçici olarak durdurur. Erkek köpeklerde 6-12 ay süreyle fertiliteyi durdurabildiği bildirilmiştir (8). Bu yöntem, özellikle geri dönüşümlü oluşu ve uygulama kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır. Bir hayvanın ömrü boyunca bileşikleri iletebilecek implant teknolojisi üzerine araştırmalar da devam etmektedir

3.3. İmmünokontrasepsiyon

İmmünokontrasepsiyon, hayvanın bağışıklık sistemini üreme ile ilgili hormon veya hücrelere karşı aktive ederek doğurganlığı engellemeye yönelik deneysel bir yaklaşımdır. İmmünokontrasepsiyon, yaban hayatı popülasyonlarını kontrol etmek için kullanılmıştır ancak uzun vadeli bağışıklık sağlamadığı görülmüştür (5). Zona pellucida proteinlerine karşı geliştirilen aşılar, ovumun sperm ile birleşmesini engellemektedir. GnRH veya zona pellucida hedefli aşılar, yaban hayvanlarında ve bazı evcil türlerde etkili olmuştur. Ancak, etkinlik süresindeki değişkenlik ve takviye doz gereksinimi halen sınırlayıcıdır. Sürekli salınım yapan sistemler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (9).

3.4. Anti-Müllerian Hormon (AMH) ile Gen Tedavisi

AAV9 vektörleri kullanılarak AMH genlerinin intramüsküler enjeksiyonla verilmesi ile dişi kedilerde östrojen düzeylerini ve davranışları etkilemeden uzun süreli kontrasepsiyon sağlandığı ve bu yöntemin 2 yıldan fazla süreyle doğurganlığı baskıladığı bildirilmiştir (2).

Tek dozluk, kalıcı bir tedavi, köpek ve kedi popülasyonunun kontrolünde değerli bir araç olacaktır. İncelenen yaklaşımlar arasında gen terapisi yanı sıra üreme hedeflerini engellemek için küçük müdahaleci RNA ve hipotalamustaki hipofiz gonadotroflarına veya GnRH üreten nöronlara sitotoksin iletimi de yer almaktadır (5).

4. Değerlendirme ve Gelecek Perspektifleri

Cerrahi yöntemler, yüksek etkinlikleri ve kalıcılıkları sayesinde halen en çok tercih edilen kontrasepsiyon yöntemleridir. Ancak hayvan sahiplerinin tercihleri, hayvanın sağlık durumu ve klinik koşullar dikkate alınarak geri dönüşümlü ve non-invaziv yöntemlere yönelik ilgi artmaktadır. Gelecekte daha az yan etkiye sahip, uzun süreli ve güvenli hormonal ya da immünolojik kontraseptiflerin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Kaynakça

1.Root Kustritz, MV (2007). Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. Journal of the American Veterinary Medical Association. 231;(11):1665–1675.

2.Miller LA, Bales KL, He J, Ogle M, Song J (2023). Durable contraception in domestic cats via AAV-mediated gene delivery of anti-Müllerian hormone. Nature Communications. 14;(1):3140.

3.Howe LM (2006). Surgical methods of contraception and sterilization. Theriogenology. 66;(3):500–509.

4.Olson PN, Bowen RA, Newton L (2001). Reproductive patterns of domestic animals. In P. N. Olson (Ed.), Small Animal Pediatrics and Reproduction. W.B. Saunders. pp. 167–179.

5.Rhodes L (2017). New approaches to non-surgical sterilization for dogs and cats: Opportunities and challenges. Reproduction in Domestic Animals. 52:327-331.

6.Concannon PW (2009). Reproductive control in dogs. Theriogenology. 70;(3):291–299.

7.Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, Swangchan-Uthai T (2001). A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. Theriogenology. 55;(1):307.

8.Junaidi A, Williamson PE (2006). Deslorelin for long-term contraception in male dogs: A review of studies. Reproduction in Domestic Animals. 41;(5):383–389.

9.Miller LA, Johns BE, Killian GJ (2000). Immunocontraception of overabundant mammal species: A review. Reproduction Supplement. 60: 147–159.

Presentation ID / Sunum No= 101

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000275614993 / 0000-0002-7561-4993

Assessing Veterinary Students' Knowledge and Attitudes Regarding the Use of Laboratory Animals

Tayhan Zeynep[1], Genç Buğra[1]

[1] *Ondokuz Mayıs University Faculty of Veterinary Medicine Department of Laboratory Animals, Samsun, Türkiye*

Abstract

The aim of this study is to observe the level of knowledge, culture and attitudes of students studying at the Faculty of Veterinary Medicine of Ondokuz Mayis University regarding the use of live animals in scientific research. A questionnaire was administered to 220 students. The research groups were divided into 5 subgroups: 37 first year students, 44 second year students, 46 third year students, 41 fourth year students and 52 fifth year students. The research is a cross-sectional survey study, and face-to-face communication technique was used as the data collection method. According to the results of the survey, it was found that among the students who took the courses on Laboratory Animal Husbandry and Laboratory Animal Diseases, women had a more ethical and zoocentric approach to the use of live animals compared to men. They do not support the use of live animals in studies not directly aimed at protecting and improving health and emphasise the importance of scientific necessity. It has been observed that field courses could be beneficial in all veterinary faculties as part of a standard curriculum and at higher levels. It was concluded that a similar study in faculties where field courses are carried out in different classes and departments would be useful to reveal the general profile.

Keywords: attitudes, ethics, experimentation, gender, knowledge, laboratory animals,

Veteriner Fakültesi Öğrencilerinin Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Özet

Bu çalışmanın amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde öğrenim gören öğrencilerin bilimsel araştırmalarda canlı hayvan kullanımına ilişkin bilgi, kültür ve tutum düzeylerini gözlemlemektir. 220 öğrenciye anket uygulandı. Araştırma grupları 5 alt gruba ayrıldı: 37 birinci sınıf öğrencisi, 44 ikinci sınıf öğrencisi, 46 üçüncü sınıf öğrencisi, 41 dördüncü sınıf öğrencisi ve 52 beşinci sınıf öğrencisi. Araştırma kesitsel bir anket çalışması olup, veri toplama yöntemi olarak yüz yüze iletişim tekniği kullanıldı. Anket sonuçlarına göre, Laboratuvar Hayvanları ve Laboratuvar Hayvan Hastalıkları derslerini alan öğrenciler arasında kadınların canlı hayvan kullanımına erkeklere kıyasla daha zoosentrik bir yaklaşım sergiledikleri, doğrudan sağlığı koruma ve iyileştirmeyi amaçlamayan çalışmalarda canlı

hayvan kullanımını desteklemedikleri ve bilimsel gerekliliğin önemini vurguladıkları bulundu. Alan derslerinin tüm veterinerlik fakültelerinde standart bir müfredatın parçası olarak ve daha yüksek seviyelerde faydalı olabileceği gözlemlendi. Alan derslerinin farklı sınıflarda ve bölümlerde yürütüldüğü fakültelerde benzer bir çalışmanın genel profili ortaya koymak için yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: bilgi, cinsiyet, deney, etik, laboratuvar hayvanları, tutum.

Introduction

When examining the history of science, the purposes for the use of laboratory animals in the modern era can be focused on certain themes. These can be listed as product testing for pharmaceutical and medical needs, basic research in the life sciences, and safety testing for products with a risk of toxicity[1]. It can be seen that these purposes for the use of animals in research have become much more diverse to meet the needs of the modern age. In this context, the use of laboratory animals has increased the success rate in protecting the environment, animal and human health, and has led to major advances in treatment options. Particularly in recent history (the last two hundred years), the use of live animal models in research into the protection and treatment of infectious diseases such as anthrax, polio, smallpox, typhus and rabies has played a major role in achieving global success in the fight against these diseases[2].

In addition to the benefits of using live animals in scientific research, the need to use live animals, even within the framework of ethical rules, can still be debated today by conscientious approaches. Some point out that alternative methods such as in vitro, in silico and in virtuo can be used instead of live animals for this purpose, and even that the use of live animals should definitely be stopped. The approach to the use of live animals in favour of human and animal life can be influenced by changes in knowledge, experience and attitudes regarding this issue[3]. Indeed, the statement by[4] that even students and educators undergoing training in the field of veterinary medicine show a dilemma regarding the use of live animals for scientific purposes is a good example of the variables in this interaction. Indeed, research[5] by has shown that the approaches of people trained and educated in different health disciplines are quite different. In many studies evaluating the anthropocentric approachand[6,7] the zoocentric approach[8,9], it is observed that the results can be influenced by the level of education, gender and other demographic parameters. Although it has been mentioned that there are international standards for laboratory animal science[10], undergraduate and postgraduate education policies in this field vary from country to country. Therefore, the existing differences do not prevent standardisation, but may create a situation where individuals have different levels of knowledge and perceptions about the use of live animals in scientific research.

In light of the above issues, this study aims to assess changes in attitudes of undergraduate veterinary students towards the use of live animals in scientific research according to their status in laboratory animal science courses and their gender.

Material And Methods

Study Universe and Sample

This article is compiled from Zeynep Tayhan's master's thesis titled "Evaluating Veterinary Faculty Students' Knowledge About Laboratory Animals Used In Scientific Research And Their Attitudes Towards Their Use In Research". Data on students' knowledge and attitudes about the use of laboratory animals used in research were collected with the help of a survey form. Ethics committee approval was given by the Ondokuz Mayis University Social and Human Sciences Research Ethics Committee with the decision numbered 2022-497 dated 27.05.2022. The universe of the research consisted of all students (510 people) studying at the Faculty of Veterinary Medicine at Ondokuz Mayis University. The students participating in the survey were volunteers who were taking undergraduate veterinary medicine courses and had not received any previous training in this field. In the undergraduate program, they received “Laboratory Animal Husbandry” (LAH) courses in the 2nd year, “Laboratory Animal Diseases” (LAD) courses in the 3rd year, and internship training with the content of both courses during the 5th year internship period. The survey was applied to all volunteer students in different classes at the same time

at the end of the academic year. The students who participated in the study were not required to disclose their gender. There was no name or personal identifying information in the surveys, and gender information was provided entirely with their own consent.

Calculation of Universe and Sample Size

In order to reflect the universe scientifically, the sample number was obtained with the "Stratified Sampling Method". The sample number was calculated as a minimum of 220 people with a 5% error margin and a 95% confidence interval using the OpenEpi version 3 (2013)[11] program. The sample number within the groups was determined with the condition that the ratio of the total number of people in each of the 5 groups in the universe remained the same with the stratified sampling method. A total of 220 students were studied, including 37 students from the 1st grade, 44 students from the 2nd grade, 46 students from the 3rd grade, 41 students from the 4th grade, and 52 students from the 5th grade. This research is a cross-sectional survey study.

Statistical Analysis and Evaluation

A chi-square test was applied to compare the proportional answers given to the questions asked by the survey method. The data were evaluated using the SPSS Statistical Package Program (IBM SPSS Statistics 26 Version)[12] in a Windows environment. A $p<0.05$ value was considered statistically significant[13].

Results

The results of the evaluation of the effectiveness of having information about laboratory animals used in scientific research and their uses through the suggestions directed to the students are given in Table 1.

Statistical significance ($P<0.05$) was observed in the answers given to statements A1, A3, A5, A6, A9 and A10 in the statements given to determine the level of knowledge, and it was noted that the differences in the other statements were again in the expected direction, but mathematically realised. It was observed that the answers given did not create a statistically significant difference between the groups according to gender. It was an expected result of our research that the students who showed significantly ($P<0.05$) correct approaches in the answers to the statements requiring more technical knowledge in the field of laboratory animal science were the 3rd and 5th grade students who had taken the courses (LAH and LAD) intensively.

The results of the evaluation of attitudes towards the use of laboratory animals in scientific research through suggestions for students are given in Table 2.

In order to evaluate the attitude towards the use of laboratory animals in scientific research according to the classes, the responses given to the statements presented in Table 2 were analyzed. It was seen that the responses given to the statements B2, B12, B16 and B18 presented to the students had statistically significant differences ($P<0.05$), and the differences in the other statements had only mathematical value. In the examination of the change in attitude depending on gender, it was seen that the responses given to the statements B2, B3, B4, B5, B6, B7, B10, B12 and B14 had statistically significant differences ($P<0.05$), and the differences in the other statements had only mathematical value.

Discussion

The highest rates of agreement with the statement (A1) about the need for international standards in the breeding of laboratory animals were found in classes that had recently taken both courses. Similarly, the fact that laboratory animals should be fed with diets prepared by scientific methods and different from their natural counterparts (A3) was accepted by all classes except the first year students. The fact that the highest rate ($p<0.05$) in this regard was found in the 3rd year students may be due to the fact that the LAH and LAD and Animal Nutrition courses were taken recently and the information on this subject was newer. It suggests that the intensive treatment of ethical rules and standardisation issues in the content of both courses (LAH and LAD), especially during the internship period, and the formation of a holistic scientific culture accumulation that comes with other courses taken, may have an impact on these results. The fact that a similar result was observed for the propositions that laboratory animals can

be used in research other than therapeutic studies (A9) and in the treatment of animal diseases (A10) can be attributed to the same reason. For statements A5 and A6, the scientifically expected responses were obtained in all classes. However, the fact that the response rate was highest in classes 2 and 3 ($P<0.05$) may be due to the fact that these classes include the courses in which the characteristics of laboratory animals and pets are taught more intensively (zootechnics, animal nutrition, laboratory animal husbandry).

In a study[5] investigating the knowledge and attitudes of human physicians and veterinarians towards the use of live animals in scientific studies, it was reported that veterinarians responded more frequently ($p<0.05$) with "I know" to the statement "Hip replacement surgery was developed as a result of animal experiments". The same situation was observed for the response to the question "Modern anaesthetics were developed as a result of animal experiments" ($p<0.05$), and although no statistically significant difference was observed ($p>0.05$), it was also true for the statement "Coronary surgery was developed as a result of animal experiments". A comparison of curricula shows that medical schools do not provide training in the breeding of laboratory animals and/or their use in scientific research. It can be assumed that making this field course, which is not compulsory in every faculty in the veterinary education curriculum, compulsory in line with other related courses will have an effect on raising awareness within the framework of individual medical education.

It is seen that the level of awareness regarding the answers to the questions is higher in the classes that attend LAH and LAD courses, and similar results were obtained in the study conducted by Kalou & Yotovska[14] with biology students, where they measured the effect of non-formal education. In addition, it can be seen that there are more scientifically correct approaches in the questions where no statistically significant difference is observed ($P>0.05$). This situation can be attributed to the increase in information about laboratory animals and research in other undergraduate courses at veterinary faculties today.

In a study by Wazoh et al.[15], based on an applied survey, they highlighted the positive contribution of training on the use of laboratory animals in health and science to theoretical learning levels. They found that the groups that did not attend the course had less success in field tests. Based on the results obtained, it was emphasised that increasing students' ability to acquire skills and theoretical knowledge in this area would increase their contribution to research in higher education. In our study, the fact that the level of awareness was higher in the classes where LAH and LAD courses were given is parallel to these findings.

Killermann[16], in a study of the effects of different teaching methods on knowledge levels and attitude change, reported that general knowledge in the biological sciences was significantly better learnt ($P<0.05$) when supported by live animal experiments. The fact that knowledge levels were also higher among students who took the courses in questions that did not require specific attention is parallel to the findings of our study. While the frequency of the answer that was accepted as correct within the scientific framework was higher in the group that did not take the LAH and LAD courses for A1 and A2 statements related to more general knowledge, the distribution was more variable for questions that required more specific knowledge. It was concluded that the answers given by men and women are scientifically accepted answers. The fact that there is no statistical difference ($P>0.05$) between the groups shows that the gender difference does not create a definite distinction regarding the difference in knowledge accumulation on this subject.

It is known that comparing different groups, rather than individuals with similar characteristics in their attitudes towards the use of laboratory animals in scientific research, gives results that are closer to the truth about mood change[17]. In this sense, it can be seen that this decision is correct in terms of determining the effects of education level and gender for this study, which was conducted on individuals with different levels of education despite being in the same environment.

It has been found that men are more likely to support the use of live animals in health studies and in research into treatments for rare diseases, regardless of individual discrimination (B2, B3 and B4). It is observed that men have an anthropocentric attitude towards issues that are considered mandatory for health, such as obtaining the closest result to the truth in disease diagnosis (B5) and ensuring the most

appropriate cell-tissue-organ-system relationship in treatment (B10). The fact that female researchers expressed a preference for stopping research in the case of severe pain (B6), despite being within the pain scale allowed by regulations and authorities, may indicate that they have made a conscientious decision. Fitzpatrick et al.[17] emphasise that women are more likely to adopt a zoocentric approach, i.e. to approach animals with a sense of compassion and to believe that animals are conscious and have feelings. The study by Yiğit et al.[18] reported that men showed an anthropocentric approach and women a zoocentric approach to the use of live animals for human benefit and experiments involving pain. Similar findings were found in our study, and the difference may be related to women showing a more sensitive attitude in this regard[19]. Similarly, many studies[20,21,22] have found that women have a zoocentric attitude. Phillips et al.[23] reported that the proportional difference in these results is even greater in societies where women have more say in social life. It seems possible to link the sociological connections of this finding with Butler's[24,25] interpretation of gender discrimination and the sexist and biopolitical approach in society, and the protective role that gender attributes to women. In another attitude assessment study[26], it was reported that the results were more anthropocentric for some animal species, but the level of empathy did not decrease for female students. The studies by Fitzpatrick et al.[17] and Phillips et al.[9] reported a more anthropocentric approach in Far Eastern countries, where cultural influences also created differences between women in different societies. The fact that the use in the field of cosmetic product development was considered disturbing and should be restricted (B7 and B12) was reported by women who consume more products in this field, as a situation indicating a conscientious problem. This situation can also be interpreted as a performative response according to Butler's[25] biopolitical approach.

A multidisciplinary perspective is needed to make a meaningful comment on the use of high-cost specialised species (B2). The fact that the 5th year trainees who have taken courses from different departments answered 'true' to this statement may be due to the fact that they have taken multidisciplinary courses and are at their best level in terms of this technical knowledge. There are also studies[27,28] which show that biology and biomedical students have an anthropocentric approach compared to others and that the training they receive is effective in this decision. Hagelin et al. [6,29,30,] reported that veterinary students in their senior year have a more anthropocentric approach than those in their first year. The results of the survey support the findings of these studies.

The fact that the highest rate of responses (B7) describing attitudes against the use of live animals in cosmetic product testing was found in the group of students who had never attended a course may be due to the awareness created by the current and widespread treatment of this issue and the fact that it is an issue frequently put on the agenda by some animal welfare activists. The fact that it has been discussed many times and in many areas in the sociological framework as well as in the biopolitical and psychopolitical contexts[31,32] and that it is a subject that is easily accessible to young people through social media can be linked to this effect.

Although in proposition B12 it can be seen that there is a zoocentric approach to the testing of cosmetic products in all classes, the highest rate ($P<0.05$) in class 3, where the necessity dimension of the use of live animals for scientific purposes is more examined, suggests that the content of the course can make a difference to attitudes. On the other hand, as an example of the effect of course content on attitudes, the fact that there was no serious zoocentric approach to proposition (B16), which called for the euthanasia of surplus and old animals within the framework of ethical rules, in class 1, where no technical information about laboratory animal science was given, can be seen.

The study by Dürr et al.[7] reported that veterinary students are more accepting of research that ends the lives of animals than agricultural engineering students. Similarly, it can be noted that in our study, first-year students who have not yet taken field courses show a zoocentric, conscientious approach rather than thinking within the framework of scientific necessity, which is consistent with this statement. The fact that receiving education with different content, even in applied fields, may cause this difference is also emphasised by Yıldırım & Kadıoğlu[33]. In their study, they showed that medical students had a statistically significant ($p<0.05$) anthropocentric attitude in both scientific research and student education regarding the need to use live animals, compared to engineering students who did not take courses in the medical field. However, it was reported that there was no statistical difference between

the groups in their attitudes towards the end of animals' lives due to food needs, hunting, disease and various other reasons other than scientific purposes ($p>0.05$). In another study[6] conducted in Sweden measuring attitudes among medical and veterinary students, it was reported that students who participated in experiments using live animals had a more moderate approach to research compared to others. Similarly, in a study[34] of psychology students, it was reported that these students had positive attitudes towards the use of live animals, and the reason for this was the impact of the use of animal models on this group in data-based psychology research. In a study[35] conducted with primary school students, the zoocentric approach was the majority, which shows that they have not received any training in this area, that their scientific awareness has not been developed and that conscientious choices are paramount. On the other hand, there is also a study which reports that molecular genetics students support the use of live animals in research for anthropogenic needs[36]. The correlations between these attitudes suggest that students who oppose the scientific use of animals in society are more sensitive to these animals[8]. The fact that the highest rate for the statement on the use of alternative methods (B18) was 'no idea' in the group who did not attend the courses ($P<0.05$) shows the importance of the need for professional training in this area in approaching attitudes in this area. There is no undergraduate course in veterinary medicine that examines scientific research techniques, and these subjects are taught at postgraduate master's and doctoral level. For this reason, the mathematically high rate of 'no idea' responses in all classes in this proposition also points to the lack of a course covering applied and comparative scientific research methods. Virtual reality (VR) and other alternative methods[3], which have increased with global developments in the field of laboratory animal education, may be useful in shaping more logical approaches to the use of live animals in research. While the application of these methods is more common in developed countries, there are serious deficiencies in undergraduate and postgraduate education in Turkey. The fact that these methods, which are more effective than classical methods in terms of teaching effectiveness and sustainability[37], are not sufficiently known by students is consistent with the high number of "no idea" responses. Some studies conducted with Chinese participants[8,9] reported that the zoocentric approach found in the use of rats was not evident in the use of other laboratory animals such as pigs and octopuses. This highlights the importance of training in species commonly used in laboratories.

To date, it has been noted that most scientific studies have attempted to distinguish between anthropocentric and zoocentric attitudes in determining attitudes towards the use of live animals. However, as can be interpreted from some research results[38,39,40,41], especially in health education, it is seen that it is possible to have an attitude towards the use of live animals by taking into account both concepts and shaping the awareness about the use of live animals with the course content and curriculum, provided that they comply with the 3Rs in case of necessity.

Conclusions and Recommendations

In the light of the data obtained from the study, it is concluded that courses in laboratory animal husbandry and laboratory animal diseases during undergraduate education can have a positive impact on the development of consistent knowledge and attitudes towards the use of live animals in research. The responses of first year students who have not taken these courses suggest that their views on animal use may be influenced by current attitudes and social awareness. This suggests the effectiveness of public education in this area. It was concluded that women, compared to men, are more animal-centred and do not support the use of live animals in studies not directly aimed at improving and protecting health, especially in cosmetic research. It may be suggested that courses in laboratory animal science in veterinary schools be scheduled closer to the practical training period, when medical and scientific thinking is more established and holistic. It was concluded that it would be useful to conduct this survey with students from faculties where courses in laboratory animal husbandry and diseases are taught in different classes and departments to represent a wider area, in order to obtain information about the general profile.

Declaration of interest statement

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Hau J, Hoosier GLV. Handbook of Laboratory Animal Science. US: CRC Press. 2003.

2. Kiple KF, Ornelas KC. Experimental animals in medical research: a history', Frankel, P.E. & Paul, J., (Eds.). Why Animal Experimentation Matters: The Use of Animals in Medical Research, New Brunswick and London. Transaction Publishers. 2001.

3. Genç B, Salman M. In Güvenç, D. (Ed.), 'Neden alternatif yöntemler'. *Alternative methods used in drug research, development and toxicological studies*. 43-47. Türkiye Clinics. Ankara, Türkiye. 2018.

4. Yerlikaya H, Özen A, Yaşar A, Armutak A, Özturk R, Bayrak S, Gezman A, Seker I. A survey of attitudes of Turkish veterinary students and educators about animal use in research. Veterinarni Medicina. 2004; 49(11): 413–420.

5. Coşkun AS, Elibol P, Coşkun M, Çalışkan E, Tükenmez MA, Yeğen BÇ. Perspectives of physicians and veterinarians on the use of laboratory animals in research. *Cerrahpaşa Medical Journal*. 2007; 38(4): 146 – 151.

6. Hagelin J, Hau J, Carlsson HE. Attitude of Swedish veterinary and medical students to animal experimentation. Veterinary Record. 2000; 146(26): 757–760.

7. Dürr S, Fahrio, A, Doher, MG, Grimm H, Hartnack S. Acceptance of killing of animals: survey among veterinarians and other professions. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2011; 153(5), 215-222.

8. Phillips CJC, Mc Culloch S. Student attitudes on animal sentience and use of animals in society. Journal of Biological Education. 2005; 40(1): 17-24.

9. Phillips CJC, İzmirli S, Aldavood J, Alonso M, Choe B, Hanlon A, Handziska A, Illmann G, Keeling L, Kennedy M, Lee G, Lund V, Mejdell C, Pelagic V, Rehn T. Students' attitudes to animal welfare and rights in Europe and Asia. Animal Welfare. 2012; 21(1): 87-100.

10. Yılmaz O. Laboratory animal science education. Mersin University Faculty of Medicine Lokman Hekim Journal of Medical History and Folkloric Medicine. 2014; 50-51.

11. Open Epi (2013). Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. 2013, http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm (Access: 28.11.2022).

12. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY. 2019. IBM Corp. 2019.

13. Lorcu F. Data Analysis with Examples SPSS Applied, Detay Publishing. Ankara. 2015.

14. Kalou PG, Yotovska G. Using of Lab Animals as a Conceptual Model in to a Program of Non-formal Education. Turkish Journal of Agricultural and Natural Sciences Special Issue. 2014; 2, 2014.

15. Wazoh L, Chollom GA, Istifanus G. Laboratory Animal Usage in Teaching to Improve Learning of Biology in Senior Secondary Schools, Jos North Plateau State. Journal of Education, Society and Behavioural Science. 2017; 23(1): 1-10.

16. Killermann W. Biology education in Germany: research into the effectiveness of different teaching methods, International Journal of Science Education. 1996, 18(3): 333-346, DOI: 10.1080/0950069960180306

17. Fitzpatrick R, Romanò N, Menzies J. Exploring Compassion towards Laboratory Animals in UK and China-Based Undergraduate Biomedical Sciences Students. 2023; *Animals,* 13, 3584.

18. Yiğit A, Sinmez ÇÇ, Aslım G. Attitudes of people authorized to use laboratory animals in Turkey towards animal use. Kafkas University Faculty of Veterinary Medicine Journal. 2015; 21 (6): 885-892.

19. İzmirli S, Phillips CJC. Attitudes to animal welfare and rights throughout the world in the modern era: A review. Eurasian Journal of Veterinary Science. 2012;. 28(2): 65-68.

20. Eldridge JJ, Gluck JP. Gender differences in attitudes toward animal research. *Ethics and Behavior*. 1996); 6 (3): 239–256.

21. Pifer LK. Exploring the gender gap in young adults' attitudes about animal research. Society and Animals. 1996; 4(1): 37–52.

22. Özen A, Özturk R, Yasar A, Armutak A, Basagaç T, Özgur A, Seker I, Yerlikaya H. An attitude of veterinary practitioners towards animal rights in Turkey. Veterinarni Medicina. 2004; 49, 298–304.

23. Phillips CJC, İzmirli S, Aldavood J, Alonso M, Choe B, Hanlon A, Handziska A, Illmann G, Keeling L, Kennedy M, Lee G, Lund V, Mejdell C, Pelagic V, Rehn T. An inter national comparison of female and male students' attitudes to the use of animals. Animals. 2010; 1(1): 7-26.

24. Butler J. Gender Trouble: Feminism and the Subversion of Identity. Routledge. 2006. ISBN: 0415389550

25. Butler J. Bodies That Matter: On the Discursive Limits of Sex (1st ed.). Routledge; 2011. https://doi.org/10.4324/9780203828274

26. Paul ES, Podberscek AL. Veterinary Education and Students' Attitudes towards Animal Welfare. Veterinary Record. 2000; 146, 269–272.

27. Bowd AD, Boylan C. High school biology and attitudes towards the treatment of animals. *Psychological Reports*, 1986; 58(3): 890.

28. Gallup GG, Beckstead JW. Attitudes toward animal research. *American Psychologist.* 1988; 43(6), 474–476.

29. Hagelin J, Carlso, HE, Hau J. Medical students' view on the use of animals in biomedical research. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science.* 1997; 24(3): 151–160.

30. Hagelin J, Carlson HE, Hau J. Undergraduate university students' views on the use of animals in biomedical research. *Academic Medicine*. 1999; 74(10): 1135–1137.

31. Foucault M. *The Order of Things: An Archaeology of the Human Sciences*. Routledge; 2nd edition. 1994. ISBN-13 : 978-0415267366

32. Agamben G. *Homo Sacer*: *Sovereign Power and Bare Life.* Stanford University Press; 1998. ISBN-13 : 978-0804732185.

33. Yıldırım G, Kadıoğlu S. Medical school and engineering school students' view on animal killing: Cumhuriyet University sample. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences.* 2014; 30(4): 174-180.

34. Navarro JF, Maldonado E, Pedraza C, Cavas M. Attitudes toward animal research among psychology students in Spain. Psychological Reports. 2001; 89(2): 227-236.

35. Hızarcı T, Atılboz NG, Salman S. Investigation of the attitudes of primary school 4th grade students in two different socio-economic regions towards living things. *Gazi University Gazi Faculty of Education Journal* 2005; 25(2): 55-69.

36. Bal Ş, Keskin N. Evaluation of Students' Attitudes and Opinions on Genetic Engineering Applications through Group Discussion. *V. National Science and Mathematics Education Congress*, 16-18 September 2002.Ankara,

37. Franco NH, Kerton A, Lewis D. Education in laboratory animal science and the 3Rs. *Laboratory Animals.* 2023; 57(2): 109–111.

38. Regan T. *Empty Cages (Kafesler Boşalsın),* İstanbul. 2007.

39. Gruen L. *Entangled Empathy*. *Lantern Books*, New York, NY, USA. 2015.

40. Crawford DR. Compassion and Empathy in Basic Medical Science Teaching: A Suggested Model. *Cureus*. 2021; 13, e20205.

41. Benz-Schwarzburg J, Wrage B. Caring Animals and the Ways We Wrong Them. *Biology & Philosophy*. 2023; 38, 25.

Table 1. Evaluation of the effectiveness of having knowledge about laboratory animals used in scientific research and their uses.

	By classes (grades, %)						By gender (grades, %)		
Statements A	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**P**	**Male**	**Female**	**P**
A1- There should be internationally accepted and complied with standards in the breeding of laboratory animals.									
True	97,3	88,6	100,0	95,1	100,0	0,011*	98,1	94,9	0,324
False	2,7	-	-	2,4	-		1,0	0,9	
No idea	-	11,4	-	2,4	-		1,0	4,3	
A2- There should be internationally accepted and complied with standards for the use of laboratory animals in scientific research.									
True	94,6	86,4	93,5	97,6	96,2	0,424	94,2	93,2	0,289
False	2,7	4,5	2,2	-	3,8		3,9	1,7	
No idea	2,7	9,1	4,3	2,4	-		1,9	5,1	
A3- Rodent laboratory animals used in research can be fed any diet, like their counterparts living in nature.									
True	32,4	13,6	8,7	9,8	13,5	0,001*	19,4	11,1	0,203
False	32,4	65,9	80,7	75,6	75,0		65,0	69,2	
No idea	35,1	20,5	10,9	14,6	11,5		15,5	19,7	
A4- Laboratory animals may only be used for research on human diseases.									
True	10,8	11,4	4,3	9,8	7,7	0,783	7,8	9,4	0,873
False	81,1	77,3	87,0	87,8	86,5		85,4	82,9	
No idea	8,1	11,4	8,7	2,4	5,8		6,8	7,7	
A5- All experimental animals also qualify as laboratory animals.									
True	24,3	18,2	23,9	19,5	23,1	0,003*	20,4	23,1	0,866
False	35,1	75,0	65,2	61,0	65,4		63,1	59,8	
No idea	40,5	6,8	10,9	19,5	11,5		16,5	17,1	
A6- Animals such as hamsters and guinea pigs purchased from places selling pet products are also considered laboratory animals.									
True	13,5	13,6	10,9	9,8	7,7	0,019*	11,7	10,3	0,946
False	54,1	72,7	84,8	75,6	84,6		74,8	76,1	
No idea	32,4	13,6	4,3	14,6	7,7		13,6	13,7	
A7- All animals on which scientific research can be conducted can be considered as experimental animals.									
True	40,5	59,1	67,4	56,1	63,5	0,398	60,	56,4	0,679
False	40,5	27,3	19,6	31,7	28,8		29,1	29,1	
No idea	18,9	13,6	13,0	12,2	7,0		10,7	14,5	
A8- All animals on which scientific research can be conducted can be considered laboratory animals.									
True	8,1	13,6	21,7	22,0	21,2	0,509	23,3	12,8	0,116
False	73,0	63,6	58,7	63,4	69,2		62,1	68,4	
No idea	18,9	22,7	19,6	14,6	9,6		14,6	18,8	

A9- Laboratory animals may also be used in research other than therapeutic studies.									
True	48,6	68,2	73,9	75,6	84,6	0,020*	78,6	65,0	0,070
False	27,0	18,2	19,6	19,5	9,6		14,6	21,4	
No idea	24,3	13,6	6,5	4,9	5,8		6,8	13,7	
A10- Laboratory animals can also be used for animal disease research.									
True	81,1	81,8	91,3	92,7	92,3	0,024*	89,3	87,2	0,319
False	-	6,8	2,2	4,9	7,7		5,8	3,4	
No idea	18,9	11,4	6,5	2,4	-		4,9	9,4	

*: P<0.05.

Table 2. Assessment of attitudes towards the use of laboratory animals in scientific research.

By class (grades, %)							**By gender**		
Statements B	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**P**	**Male**	**Female**	**P**
B1- In order to get a result that is as close to the truth as possible, it is better to choose a species that feels pain more when doing research.									
True	27,0	43,2	23,9	19,5	28,8	0,354	34,0	23,9	0,187
False	45,9	43,2	56,5	51,2	46,2		42,7	53,8	
No idea	27,0	13,6	19,6	29,3	25,0		23,3	22,2	
B2- The production and use of special breeds that require modern inbred breeding, care and feeding should be continued, even though it involves very high costs for health research.									
True	51,4	65,9	50,0	56,1	78,8	0,038*	69,9	53,8	0,039*
False	21,6	6,8	21,7	9,8	7,7		8,7	17,1	
No idea	27,0	27,3	28,3	34,1	13,5		21,4	29,1	
B3- I think it is reasonable to use live animals in a study to treat a rare disease in a person I have never met.									
True	64,9	81,8	56,5	65,9	73,1	0,232	77,7	60,7	0,018*
False	18,9	13,6	30,4	17,1	13,5		11,1	24,8	
No idea	16,2	4,5	13,0	17,1	13,5		10,7	14,5	
B4- If I had the same disease, I would find it reasonable to use live animals in research to find a cure.									
True	56,8	77,3	58,7	73,2	69,2	0,328	74,8	60,7	0,037*
False	24,3	18,2	30,4	14,6	17,3		13,6	27,4	
No idea	18,9	4,5	10,9	12,2	13,5		11,7	12,0	
B5- When using a live animal model, the need to "get the closest result to the correct diagnosis of the disease" can be considered a valid and sufficient reason.									
True	54,1	54,5	63,0	75,6	75,0	0,135	74,8	56,4	0,015*
False	21,6	29,5	21,7	9,8	19,2		13,6	26,5	
No idea	24,3	15,9	15,2	14,6	5,8		11,7	17,1	
B6- If a trial is developing a treatment for a disease that is ongoing and has no cure, the trial should continue even if the patient is experiencing the highest level of pain allowed on the pain scale.									
True	13,5	34,1	23,9	29,3	36,5	0,306	38,8	18,8	0,002*
False	59,5	47,7	63,0	48,8	48,1		41,7	63,2	
No idea	27,0	18,2	13,0	22,0	15,4		19,4	17,9	

B7- The use of live animals in tests to be carried out in the field of cosmetic product development is a matter of conscience.									
True	97,3	77,3	93,5	92,7	84,6	0,099	82,5	94,0	0,025*
False	2,7	11,4	4,3	4,9	11,5		11,7	3,4	
No idea	0,00	11,4	2,2	2,4	3,8		5,8	2,6	
B8- Some alternative methods (invertebrate cell lines, tumour biopsy samples) may exactly satisfy the replacement rule.									
True	16,2	36,4	21,7	22,0	28,8	0,307	28,2	23,1	0,578
False	8,1	11,4	10,9	19,5	17,3		14,6	12,8	
No idea	75,7	52,3	67,4	58,5	53,8		57,3	64,1	
B9- More in-depth and extensive research is needed to develop laboratory animal breeding techniques and to produce new special strains.									
True	67,6	68,2	87,0	75,6	88,5	0,123	76,7	79,5	0,416
False	8,1	13,6	2,2	9,8	3,8		9,7	65,1	
No idea	24,3	18,2	10,9	14,6	7,7		13,6	15,4	
B10- When using live animal models, the requirement to "ensure the most appropriate cell-tissue-organ-system relationship in the treatment" can be considered a valid and sufficient reason.									
True	56,8	61,4	6,5	63,4	78,8	0,321	75,7	53,8	0,001*
False	8,1	11,4	10,9	12,2	9,6		9,7	11,1	
No idea	35,1	27,3	32,6	24,4	11,5		14,6	35,0	
B11- It is more appropriate to adopt laboratory animals that are not used in research for various reasons than to euthanise them.									
True	73,0	50,0	47,8	58,5	55,8	0,274	55,3	57,3	0,152
False	13,5	27,3	34,8	17,1	28,8		30,1	20,5	
No idea	13,5	22,7	17,4	24,4	15,4		14,6	22,2	
B12- It would be preferable to limit studies for the development of cosmetic products in order to avoid the use of live animals.									
True	81,1	65,9	93,5	80,5	75,0	0,037*	72,8	84,6	0,037*
False	10,8	27,3	4,3	14,6	11,5		15,5	12,0	
No idea	8,1	6,8	2,2	4,9	13,5		11,7	3,4	
B13- When using a live animal model, the ability to "create a study-specific model" can be considered a valid and sufficient reason.									
True	32,4	43,2	45,7	53,7	57,7	0,334	52,4	42,7	0,207
False	21,6	18,2	19,6	12,2	21,2		19,4	17,9	
No idea	45,9	38,6	34,8	34,1	21,2		28,2	39,3	
B14- It would be preferable to limit product development activities in the defence industry in order to avoid the use of live animals.									
True	45,9	52,3	56,5	46,3	50,0	0,636	38,8	60,7	0,001*
False	24,3	34,1	17,4	26,8	23,1		35,0	16,2	
No idea	29,7	13,6	26,1	26,8	26,9		26,2	23,1	
B15- In order to limit the use of live animals, it may be a correct approach to allow their use only in research into the diagnosis, treatment and intervention methods for human diseases and to prevent their use for animal diseases.									
True	16,2	22,7	19,6	17,1	15,4		20,4	16,2	0,296

False	67,6	68,2	76,1	73,2	65,4	0,535	65,0	74,4	
No idea	16,2	9,1	4,3	9,8	19,2		14,6	9,4	
B16- It is normal practice in research and production centres to euthanise laboratory animals that are overcrowded under the supervision of a veterinarian.									
True	24,3	40,9	41,3	46,3	40,4	0,018*	42,7	35,9	0,288
False	59,5	18,2	30,4	29,3	34,6		35,0	32,5	
No idea	16,2	40,9	28,3	24,4	25,0		22,3	31,6	
B17- It is more appropriate to use natural healing and immune mechanisms than to use live animals to investigate new ways of diagnosing, treating and intervening in human diseases.									
True	59,5	43,2	56,5	46,3	50,0	0,916	47,6	53,8	0,317
False	24,3	36,4	26,1	34,1	32,7		35,9	26,5	
No idea	16,2	20,5	17,4	19,5	17,3		16,5	19,7	
B18- The in vitro, in virtuo, in abstracto, in petto and in silico methods, which have recently been increasingly used in research, are sufficient to replace the in vivo method using live animals for all research.									
True	2,7	29,5	30,4	31,7	25,0	0,000*	24,3	24,8	0,609
False	5,4	31,8	13,0	19,5	25,0		22,3	17,1	
No idea	91,9	38,6	56,5	48,8	50,0		53,4	58,1	

*: P<0.05.

Presentation ID / Sunum No= 134

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5548-6488

Optimization of Adenotonsillectomy Instrument Sets Enhancing Efficiency and Streamlining Sterilization Practices

Asst. Prof. Dr. Necdet Özçelik[1]

[1]*Medipol Üniversitesi*
**Corresponding author: Necdet Özçelik*

Özet

Cerrahi alet setlerinin optimize edilmesi, ameliyathane operasyonel verimliliğini ve kaynak kullanımını artırmak için kanıtlanmış bir yöntemdir. Bu çalışma, adenotonsillektomi alet setinin kullanım sıklığına göre yeniden yapılandırılmasının klinik ve lojistik etkilerini değerlendirmektedir. Yöntemler: Art arda gerçekleştirilen 100 adenotonsillektomi vakası prospektif olarak gözlemlenmiştir. Ameliyat sırasında kullanılan aletler, kullanım sıklığına göre yüksek ve düşük frekanslı olarak sınıflandırılmıştır. Yalnızca yüksek frekanslı aletlerden oluşan optimize edilmiş bir set oluşturulmuş; bu setin temizlik süresi, sterilizasyon süresi, personel iş yükü ve alet ömrü üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bulgular: Optimize edilmiş set, vaka başına düşen alet sayısını %44 oranında azaltmıştır. Temizlik ve sterilizasyon süreleri sırasıyla %37,5 ve %25 oranında azalmıştır ($p < 0,01$). Personel, iş akışında iyileşme ve iş yükünde azalma bildirmiştir. Alet değiştirme ihtiyacı %20 oranında düşerken, sterilizasyona ayrılan iş gücünde %15 azalma kaydedilmiştir. Sonuç: Kullanıma dayalı adenotonsillektomi seti optimizasyonu, hasta bakımını etkilemeden anlamlı düzeyde verimlilik, maliyet etkinliği ve sürdürülebilirlik artışı sağlamaktadır. Bulgular, bu yaklaşımın diğer cerrahi branşlarda da uygulanabilir olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Adenotonsillektomi, Cerrahi Alet Optimizasyonu, Set Sadeleştirmesi, Sterilizasyon Verimliliği, Perioperatif İş Akışı, Sağlık Hizmeti Maliyetlerinin Azaltılması, Alet Ömrü, Ameliyathane Verimliliği

Optimization of Adenotonsillectomy Instrument Sets Enhancing Efficiency and Streamlining Sterilization Practices

Abstract

Background: Optimizing surgical instrument trays is a proven method to improve operational efficiency and resource utilization in the operating room. This study evaluates the clinical and logistical impact of restructuring the adenotonsillectomy instrument set based on usage frequency. Methods: A prospective observational analysis was performed on 100 consecutive adenotonsillectomy surgeries. Instruments were classified into high- and low-frequency categories based on intraoperative use. An optimized tray consisting only of high-frequency instruments was implemented, and its effects on cleaning time, sterilization duration, staff workload, and instrument longevity were assessed. Results: The optimized tray reduced the number of instruments per case by 44%. Cleaning and sterilization times decreased by 37.5% and 25%, respectively ($p < 0.01$). Staff reported improved workflow and reduced labor. Instrument replacement needs dropped by 20%, and labor input for sterilization decreased by 15%. Conclusion: Usage-based optimization of adenotonsillectomy sets leads to significant improvements in efficiency, cost-effectiveness, and sustainability without compromising patient care. The findings support broader adoption across other surgical disciplines.

Keywords: Adenotonsillectomy, Surgical Instrument Optimization, Tray Rationalization, Sterilization Efficiency, Perioperative Workflow, Healthcare Cost Reduction, Instrument Lifespan, Or Efficiency

1. Introduction

Adenotonsillectomy is among the most commonly performed surgical procedures in otolaryngology, particularly in the pediatric population. Despite its routine nature, the operation necessitates the use of various surgical instruments, many of which may remain unused during procedures. The traditional configuration of instrument sets tends to be extensive, reflecting a "just-in-case" approach. This often results in prolonged preparation, cleaning, and sterilization times, along with increased labor and resource utilization. In the current landscape of healthcare optimization and cost-efficiency, it becomes imperative to re-evaluate the composition of these surgical sets.

The core principle behind surgical instrument optimization is to tailor instrument trays according to actual intraoperative usage patterns. A leaner set that maintains surgical safety and efficiency without redundancy can significantly streamline surgical workflows. Additionally, by removing low-utility instruments, the frequency of unnecessary handling and sterilization is reduced, thereby prolonging instrument lifespan and minimizing damage. Furthermore, this strategy supports sustainability efforts by reducing water and energy consumption and the use of harsh sterilization chemicals.

This study was designed to assess the frequency of individual instrument usage in standard adenotonsillectomy sets, segregate instruments based on their utility, and evaluate the resulting impact on cleaning and sterilization workload, cost, and overall workflow. It also aims to highlight the clinical feasibility and staff satisfaction following implementation of optimized sets. The approach and findings presented here are expected to serve as a scalable model adaptable to various surgical specialties seeking to achieve resource efficiency and improved operating room logistics.

2. Materials and Methods

A prospective observational study was conducted in a tertiary otolaryngology clinic. The study population consisted of pediatric patients aged between 3 and 12 years who underwent adenotonsillectomy. A total of 100 children were included, comprising 58 boys and 42 girls. The study protocol was approved by the institutional ethics committee prior to data collection (Approval No: [E-10840098-202.3.02-8075]).

Data from 100 consecutive adenotonsillectomy surgeries performed over a six-month period were analyzed. All surgeries were carried out under standardized conditions by experienced surgeons (Figure 1).

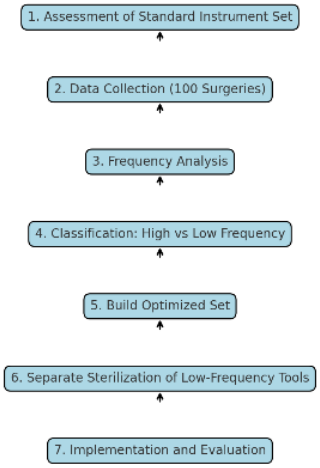


Figure 1. Workflow of Optimization Process

An inventory of instruments in the routine adenotonsillectomy set was compiled. During each procedure, an observer documented instrument usage in real-time. Instruments were categorized as either "high-frequency" (used in 70% or more of cases) or "low-frequency" (used in less than 70% of cases). Based on these findings, a streamlined instrument set was constructed containing only high-frequency instruments. Low-frequency tools were separately packaged and made available upon request.

Following implementation of the optimized set, cleaning and sterilization times were recorded over a period of one month. Comparisons were made between the routine and optimized sets regarding total instrument count, average cleaning time, sterilization duration, and observed complications. Subjective feedback was also obtained from surgical staff and sterile processing personnel through a structured survey.

3. Results

Of the total 25 instruments in the original adenotonsillectomy set, 14 were found to be high-frequency instruments, while 11 were low-frequency. The optimized set, therefore, included only 14 instruments, a reduction of 44% in total instrument count per case (Table 1) (Figure 2,3,4).

Table 1. Instrument Usage Frequency Distribution

No:	Instrument Name	Usage Frequency (%)	Category
1	Patient positioning device base	98%	HF*
2	Patient positioning device side arm1	98%	HF*
3	Patient positioning device side arm2	98%	HF*
4	Towel clamp	60%	LF
5	Davis mouth gag handle 1	85%	HF*
6	Davis mouth gag handle 2	15%	LF
7	Gag blade no:1	75%	HF*
8	Gag blade no:2	80%	HF*
9	Gag blade no:3	80%	LF
10	Gag blade no:4	30%	LF
11	Gag blade no:5	30%	LF
12	Tonsil Elevator	50%	LF
13	Serrated Tonsil Elevator	30%	LF
14	Adenoid qurrette no:1	80%	HF*
15	Adenoid qurrette no:2	75%	HF*
16	Adenoid qurrette no:3	45%	LF
17	Adenoid qurrette no:4	30%	LF
18	Adenoid qurrette no:5	25%	LF
19	Tonsil Suction Tip	90%	HF*
20	Scalpel	65%	HF*
21	Needle Holder	75%	HF*
22	Surgical Scissors	75%	HF*

23	Tonsil catcher Tupfer	80%	HF*
24	Tonil Cathcher Allis	75%	HF*
25	Liquid bowl	50%	LF

HF*: High Frequency; LF: Low Frequency



Figure 2: Adenotonsillectomy set consisting of 25 surgical instruments used routinely



Figure 3: Adenotonsillectomy set consisting of 14 surgical instruments used by surgeons 70% or more frequently



Figure 4: 11 Adenotonsillectomy set elements that are individually packaged and opened according to the surgeon's request

Average cleaning time decreased from 40 minutes to 25 minutes per tray, corresponding to a 37.5% time saving. Sterilization duration dropped from 60 minutes to 45 minutes, marking a 25% improvement. These reductions were statistically significant ($p < 0.01$) based on paired t-test analysis (Table 2), (Figure 5).

Staff feedback indicated improved efficiency in tray setup and faster turnover between cases. Importantly, no intraoperative complications or delays were reported due to missing instruments. Instrument longevity was subjectively reported to have improved due to decreased exposure to harsh sterilization cycles. Additionally, a 20% decrease in annual instrument replacement costs was estimated based on historical inventory usage data. Labor input was reduced by approximately 15%, reflecting shorter tray setup, inspection, and reassembly times. These reductions translated into meaningful savings for the sterilization department and reduced physical workload for staff.

Table 2. Cleaning and Sterilization Times

Instrument Set Type	Cleaning Time (min)	Sterilization Time (min)
Routine Set	40	60
Optimized Set	25	45

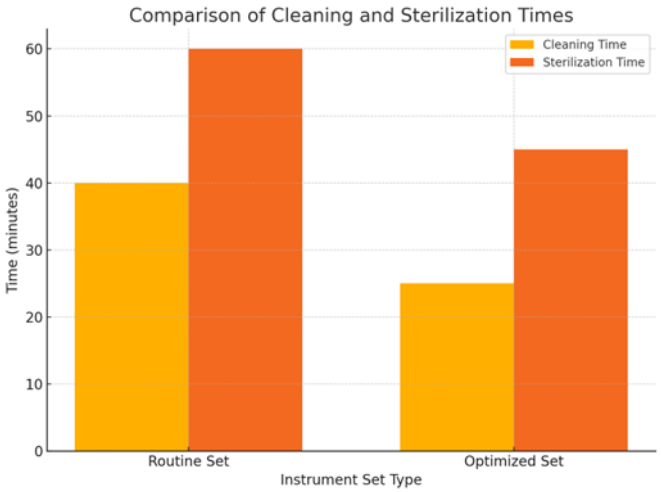


Figure 5. Comparison of Cleaning and Sterilization Times

5. Discussion

This study contributes to the growing body of evidence supporting the optimization of surgical instrument sets as a means to enhance operational efficiency, reduce resource consumption, and promote sustainable practices. Our findings, demonstrating a 44% reduction in total instrument count and statistically significant decreases in both cleaning and sterilization times, align closely with prior research. For instance, Farrokhi et al. (2016) reported a 38% reduction in instrument processing times after optimizing spinal surgery trays, which led to measurable improvements in both cost savings and surgical turnover rates (1).

The observed 37.5% decrease in cleaning time and 25% decrease in sterilization duration not only reduce the physical workload for sterile processing staff but also contribute to decreased equipment wear and tear, as previously highlighted by Stockert et al. (2010) (2). Our finding of a 20% reduction in instrument replacement costs supports their assertion that frequent reprocessing of unused tools accelerates damage and replacement cycles.

Labor efficiency gains—estimated at 15% in this study—are particularly significant in high-throughput surgical centers, where time savings per case can compound across multiple procedures. This observation is in concordance with the conclusions drawn by Shah et al. (2019) (3), who demonstrated that instrument set standardization in urological procedures reduced scrub nurse setup time and improved staff satisfaction.

Anecdotal feedback from operating room and central sterile department staff further emphasized the benefits of simplification, with multiple respondents reporting reduced cognitive load, less cluttered workspaces, and improved confidence in tray completeness. These subjective measures are consistent with the staff satisfaction improvements described by Pevec et al. (2020) (4) in their OR optimization initiative.

Moreover, by limiting exposure to high-pressure steam and chemical disinfectants, optimized sets may improve the long-term durability of fine surgical instruments, thus decreasing procurement budgets. In our setting, the anticipated extension of usable instrument lifespan complements prior reports suggesting a 10–25% increase in instrument longevity when unnecessary reprocessing is avoided (Davis et al., 2013).

The application of digital tracking systems and RFID technology, as proposed by Lo et al. (2021), may further refine this process by enabling real-time usage analytics, predictive tray configuration, and

integration with hospital ERP systems. While our current approach was manual, future studies may explore the augmentation of such digital infrastructure to achieve dynamic, data-driven tray customization based on surgeon preferences, case types, and real-time inventory levels.

In summary, our study corroborates the existing literature and contributes novel data on adenotonsillectomy-specific optimization. It reinforces the concept that safety and efficiency are not mutually exclusive, and that substantial savings and workflow enhancements can be realized through thoughtful, evidence-based modifications of standard surgical protocols.

6. Conclusion

The implementation of optimized adenotonsillectomy instrument sets, guided by usage frequency analysis, offers a practical, efficient, and sustainable approach to surgical resource management. The study confirms that a reduced set does not compromise clinical care but rather enhances workflow, reduces processing time, and supports long-term cost savings. Hospitals and surgical centers are encouraged to conduct similar analyses across other procedures to drive broader systemic improvements in perioperative services.

This strategy aligns well with modern healthcare goals of value-based care, safety, and sustainability, and represents a critical step toward smarter surgical practice.

7. References

1. Farrokhi, F. R., Gunther, M., Williams, B., Blackmore, C. C. (2016). Application of Lean Methodology for Improved Quality and Efficiency in Operating Room Instrument Availability. *The Journal of the American College of Surgeons*, 223(4), 568-576.
2. Stockert, E. W., Langerman, A. (2010). Assessing the magnitude and costs of intraoperative inefficiencies attributable to surgical instrument trays. *Journal of the American College of Surgeons*, 211(6), 749–755.
3. Shah, R. N., Reddy, S., Berwick, B. (2019). Surgical tray optimization: a user-centered approach for improving surgical efficiency. *Urology Practice*, 6(5), 355-361.
4. Pevec, W. C., Lee, M. K., Miyamoto, D. (2020). Streamlining surgical trays to reduce cost and increase efficiency. *The Permanente Journal*, 24, 19.168.
5. Davis, N., Curry, A., Gallagher, S. (2013). Prolonging instrument life through tray optimization and reduced processing. *Biomedical Instrumentation & Technology*, 47(6), 502-508.
6. Lo, H. G., Cheng, Y. C., Chen, P. W. (2021). Integrating RFID technology into surgical tray logistics: A pilot study. *Healthcare Technology Letters*, 8(2), 35–41.
7. Childers, C. P., Maggard-Gibbons, M. (2018). Understanding costs of care in the operating room. *JAMA Surgery*, 153(4), e176233.
8. Roth, K. S., Theriault, R. J., Bender, J. S. (2015). Efficiency in the OR: Optimizing surgical trays. *AORN Journal*, 102(3), P8-P10.
9. Makary, M. A., Overdyk, F. J., Wang, L., et al. (2006). Operating room efficiency measures: beyond turnover time. *Surgical Innovation*, 13(4), 233-239.
10. Nela, J. H., Plummer, J. M., Davis, G. G. (2014). Simplifying surgical trays: Evaluation of quality and cost outcomes. *Annals of Surgery*, 259(6), e75-e76.
11. Tomlinson, A. J., Hinrichs, C. S., Weeks, D. L. (2017). Reducing surgical instrument inventory through tray rationalization. *Journal of Healthcare Management*, 62(4), 254–262.
12. Eubanks, J. D., Newman, R. J., Palmer, T. R. (2011). A cost-benefit analysis of surgical tray optimization. *Orthopedics*, 34(7), 552.
13. Pei, K. Y., Asuzu, D., Davis, K. A. (2019). Improving surgical instrument efficiency in general surgery. *American Journal of Surgery*, 217(2), 306-311.
14. Ashfaq, A., Lee, J. R., Spencer, A. M. (2020). Enhancing OR workflow through instrument set redesign. *International Journal of Surgery Open*, 27, 69-73.

15. Peterson, R. M., Nwomeh, B. C. (2015). Optimizing the surgical tray: Balancing availability and efficiency. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(4), 646-649.